目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与 8
2.7.3.1.2 ラゼルチニブ単独投与 14
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.2.1 アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与 18
2.7.3.2.2 ラゼルチニブ単独投与 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.3.3.1 試験対象集団 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 50
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 65
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 66

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
BICR	blinded independent central review（盲検下独立中央評価）
CI	confidence interval（信頼区間）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（－）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
C_{trough}	serum concentration immediately prior the next study treatment administration（次回治験薬投与直前の血清中/血漿中濃度）
DCR	disease control rate（病勢コントロール率）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICR	independent central review（独立中央評価）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
NE	not estimable（推定不能）
NR	not reached（未到達）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
ORR	objective response rate（奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PFS2	progression-free survival after first subsequent therapy（最初の後治療を受けた後の PFS）
PK	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	partial response（部分奏効）
PRO	patient-reported outcomes（患者報告アウトカム）
Q1	1st quartile（第 1 四分位数）
Q3	3rd quartile（第 3 四分位数）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン）
RP2CD	recommended Phase 2 combination dose（アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の第 2 相試験推奨用量）
RP2ChD	recommended Phase 2 chemotherapy combination dose（アミバンタマブの化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量）
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
TTSP	time to symptomatic progression（症状進行までの期間）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」患者に対するアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の有効性は，日本を含む国際共同第 3 相試験（73841937NSC3003 試験，以下，NSC3003 試験）及び日本を含む国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，以下，EDI1001 試験）のアミバンタマブとラゼルチニブを併用投与したコホート（以下，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート，なお，本コホートには日本人は含まない）の 2 試験の結果に基づき評価した。また，ラゼルチニブの単剤療法の有効性を評価した海外第 3 相試験（YH25448-301 試験，以下，YH301 試験）及び海外第 1/2 相試験［YH25448-201（73841937NSC2001）試験，以下，YH201 試験］の Part C の 1 次治療コホートの 2 試験の結果を参考資料とした。有効性評価及び参考に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。いずれの試験も実施中に新型コロナウイルス感染症の世界的流行が発生したが，有効性の評価への明らかな影響はなかった。

表 2.7.3-1 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）
併用療法試験			
73841937NSC3003（MARIPOSA） 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 8 月 11 日 試験継続中	ランダム化，実薬対照，多施設共同，並行群間比較 [a] EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R）を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者 PFS，OS，ORR，DOR，PFS2，症状進行までの期間，頭蓋内 PFS，PRO，DCR，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内疾患進行までの期間，投与中止までの期間，後治療開始までの期間，奏効到達期間	1 サイクル：28 日間 Ami/Laz 群（非盲検）：アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与 アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 Osi 群（Laz 群と二重盲検）：オシメルチニブの単独投与 オシメルチニブ 80 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 Laz 群（Osi 群と二重盲検）：ラゼルチニブの単独投与 ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，安全性又は忍容性の理由により治験担当医師が中止と判断，同意撤回，妊娠，治験薬投与若しくは手順の不遵守，又は新たな全身性抗癌剤治療が必要な疾患進行と治験担当医師が判断のいずれかに該当するまで	ランダム化例 1074 例（78 例） Ami/Laz 群：429 例（29 例） Osi 群：429 例（32 例） Laz 群：216 例（17 例） 治験薬投与例 1062 例（77 例） Ami/Laz 群：421 例（29 例） Osi 群：428 例（32 例） Laz 群：213 例（16 例）

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）
61186372EDI1001（CHRYSALIS） 評価資料 国際共同 第 1 相 2022 年 11 月 15 日（併用コホートを対象とした解析） 試験継続中	First-in-human（アミバンタマブ），非盲検，多施設共同 Part 1（用量漸増パート） ・アミバンタマブ単独コホート ・アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート ・ACP 併用コホート Part 2（用量拡大パート） ・アミバンタマブ単独コホート ・アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート 転移性又は手術不能 NSCLC 患者 ［Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの対象は，EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有する転移性又は手術不能 NSCLC 患者］ ORR，DOR，臨床的有用率，PFS，OS，治療成功期間，PRO	Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート[c] 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与（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）を Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート[c] 未治療被験者：20 例（0 例）

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）
単剤療法試験			
YH25448-301 参考資料 海外 第 3 相 2022 年 7 月 29 日 試験継続中	ランダム化，二重盲検 [d]，多施設共同 EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者 PFS，ORR，DOR，DCR，奏効の深さ，奏効到達期間，OS，PRO，PRF2，後治療開始までの期間，頭蓋内 PFS，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内 DCR，頭蓋内奏効の深さ，頭蓋内奏効到達期間	1 サイクル：21 日間 ラゼルチニブ群： ラゼルチニブ 240 mg 及びゲフィチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 ゲフィチニブ群： ゲフィチニブ 250 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 RECIST v1.1 に基づく疾患進行，臨床的ベネフィットが享受できない，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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	ランダム化例 393 例（0 例） ラゼルチニブ群：196 例（0 例） ゲフィチニブ群：197 例（0 例）
YH25448-201 （73841937NSC2001） 参考資料 海外 第 1/2 相 2021 年 1 月 8 日 試験完了	非盲検，多施設共同 Part A（用量漸増期） Part B（用量拡大期） Part C（規模拡大期） Part D（韓国以外の国対象） EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 （Part C の 1 次治療コホートの対象は，EGFR 遺伝子変異を有する EGFR-TKI 未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者） ORR，DOR，DCR，腫瘍縮小効果，PFS，OS，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内 PFS	Part C：1 次治療コホート [e] 1 サイクル：21 日間 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行，許容できない毒性の発現，服薬不遵守，同意撤回，又は治験担当医師が投与中止を決定するまで	Part C：1 次治療コホート [e] 43 例（0 例）

試験番号／資料区分／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者／有効性評価項目	用法・用量及び投与期間	被験者数（日本人）

ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，BICR：盲検下独立中央評価，DCR：病勢コントロール率，DOR：奏効期間，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，NSCLC：非小細胞肺癌，ORR：奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PFS2：最初の後治療を受けた後の PFS，PRO：患者報告アウトカム，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，RP2CD：アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の第 2 相試験推奨用量

a 73841937NSC3003 試験では，Ami/Laz 群は非盲検投与，Osi 群及び Laz 群は二重盲検投与とした。

b アミバンタマブの初回投与は Day 1 及び Day 2 に分割投与し，Cycle 1 Day 1 は 350 mg（体重を問わない），Cycle 1 Day 2 は 700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）とした。

c 本 2.7.3 項には，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートのうち，Part 1 で RP2CD 決定後の未治療の被験者集団 20 例のデータのみ含めた。

d YH25448-301 試験では，ゲフィチニブ群の被験者で，BICR により RECIST v.1.1 に基づく疾患進行と判定され，疾患進行後に EGFR T790M 変異陽性が認められるなどの移行基準を満たす場合は，非盲検下でのラゼルチニブ 240 mg 投与（クロスオーバー）の選択肢を設けた（本 2.7.3 項では当該結果は含めない）。

e 本 2.7.3 項には，Part C のうち，1 次治療コホート 43 例のデータのみ含めた。

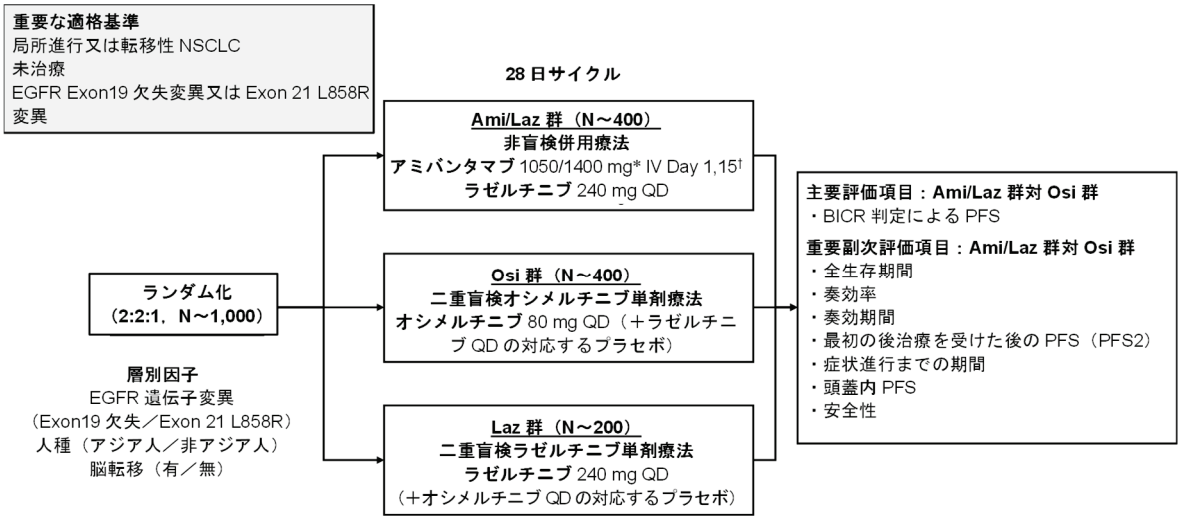
2.7.3.1.1 アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

2.7.3.1.1.1 NSC3003 試験

(1) 試験デザイン

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

EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人），及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子とし，被験者をアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与群（Ami/Laz 群），オシメルチニブ単独投与群（Osi 群）又はラゼルチニブ単独投与群（Laz 群）のいずれかに 2：2：1 の比でランダム化した。主要評価項目は BICR 判定による PFS とした。NSC3003 試験のデザインを図 2.7.3-1 に示す。



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

図 2.7.3-1 NSC3003 試験デザイン

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期から構成された。IDMC を設置し，IDMC は定期的に本試験で得られた安全性及び有効性データをレビューし，本試験の継続に関する勧告を行った。また，規定された有効性解析を実施した。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，BICR 及び治験担当医師が評価した。画像検査による疾患評価は，ランダム化前 28 日以内にベースライン評価を行い，ランダム化後最初の 30 カ月は 8 週間ごと，その後は 12 週間ごとに，BICR が放射線画像に基づく疾患進行を確認するまで行うこ

ととした。治験薬の最終投与又は疾患進行後の生存状況，新たな抗癌剤治療及び疾患状態は，試験終了，死亡，追跡不能又は同意撤回のいずれかまで，12 週間ごとに評価することとした。

(2) 対象集団

18 歳以上で，CLIA が認可した検査室（米国内の治験実施医療機関）又は認定された国・地域の臨床検査室（米国外の治験実施医療機関）で，Food and Drug Administration の承認済又は他のバリデーション済の検査により EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異が確認され，RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を有する，局所進行又は転移性 NSCLC に対して未治療の患者

(3) 投与方法

28 日間を 1 サイクルとした。治験薬は，アミバンタマブ，ラゼルチニブ（プラセボ含む）及びオシメルチニブ（プラセボ含む）とした。各投与群の投与量及び投与方法を以下に示す。

- Ami/Laz 群（非盲検）：アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与
  アミバンタマブは 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注投与。ただし，初回投与は Day 1 に 350 mg（体重を問わない），Day 2 に 700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）を分割投与。
  ラゼルチニブは 240 mg を 1 日 1 回経口投与
- Osi 群（Laz 群と二重盲検）：オシメルチニブの単独投与
  オシメルチニブ 80 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与
- Laz 群（Osi 群と二重盲検）：ラゼルチニブの単独投与
  ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与

治験薬の投与は，放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，安全性又は忍容性の理由により治験担当医師が中止と判断，同意撤回，妊娠，治験薬投与若しくは手順の不遵守，又は新たな全身性抗癌剤治療が必要な疾患進行と治験担当医師が判断のいずれかに該当するまで継続することとした。なお，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合は，疾患進行後も治験薬の投与継続を可能とした。

(4) 有効性評価項目

有効性評価項目は，主要評価項目を BICR 判定による PFS，副次評価項目を OS，ORR，DOR，PFS2，TTSP，頭蓋内 PFS 及び PRO，探索的評価項目を DCR，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内疾患進行までの期間，投与中止までの期間，後治療開始までの期間及び奏効到達期間とした。このうち，本 2.7.3 項では，PFS，OS，ORR，DOR，PFS2，TTSP，頭蓋内 PFS，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内疾患進行までの期間，投与中止までの期間及び後治療開始までの期間を示した。それぞれの定義を以下に示す。

- PFS：ランダム化日から，客観的な疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- OS：ランダム化日から死亡日（死因不問）までの期間

- ORR：CR 又は PR と評価された被験者の割合
- DOR：CR 又は PR と評価された被験者（奏効例）を対象に，最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から，疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- PFS2：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
- TTSP：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
- 頭蓋内 PFS：スクリーニング時に脳転移の既往を有する被験者を対象に，ランダム化日から客観的な頭蓋内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
  頭蓋内疾患進行とは，脳転移の進行又は新たな脳病変の発現と定義する。
- 頭蓋内 ORR：スクリーニング時に脳転移の既往を有する被験者のうち，頭蓋内 CR 又は PR と評価された被験者の割合
- 頭蓋内 DOR：スクリーニング時に脳転移の既往を有し，頭蓋内 CR 又は PR と評価された被験者（頭蓋内奏効例）を対象に，最初の頭蓋内奏効（頭蓋内 CR 又は PR）が得られた日から，頭蓋内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
- 頭蓋内疾患進行までの期間：ランダム化日から，客観的な頭蓋内疾患進行日までの期間
- 投与中止までの期間：ランダム化日から治験薬投与中止（疾患進行，許容できない毒性の発現，死亡を含む中止理由不問）までの期間
- 後治療開始までの期間：ランダム化日から治験薬投与中止後の NSCLC に対する後治療開始日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間

(5) 統計解析

1) 有効性解析対象集団

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

2) 解析方法

主要評価項目の PFS の主要解析は，Ami/Laz 群と Osi 群を合わせて約 450 件の PFS イベントが発生した後に実施され，両側有意水準 0.05 を用いて検定した。EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人）及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子とした層別 log-rank 検定を用いて，Ami/Laz 群の治療効果を Osi 群と比較した。また，log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox モデルにより，PFS に関する HR を 95% CI とともに算出した。Ami/Laz 群と Laz 群の治療効果の比較も，同様の解析手法を用いた。投与群別に Kaplan-Meier プロットを示し，Kaplan-Meier 法で推定した中央値及び 95% Cl，並びに 6 カ月ごとの無増悪生存率を要約した。

主要評価項目と重要副次評価項目に階層的検定法を用いた。PFS の統計学的有意性が示された場合にのみ，重要な副次評価項目である OS を，両側有意水準 0.05 を用いて検定した。PFS の主解析と同時期に実施した本 OS 解析は中間解析である。OS，PFS2，TTSP，頭蓋内疾患進行までの期間，投与中止までの期間及び後治療開始までの期間は PFS と同様の方法で解析した。頭蓋内 PFS は，PFS の解析方法の層別因子から脳転移の既往（有又は無）を除いた同様の方法で解析した。

ORR は，EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人）及び脳転移の既往（有又は無）を層別因子とした層別ロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比とその 95% CI を示した。標的病変の径和のベースラインからの最大変化率は waterfall plot を用いて示した。頭蓋内 ORR は，ORR の解析方法の層別因子から脳転移の既往（有又は無）を除いた同様の方法で解析した。

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

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

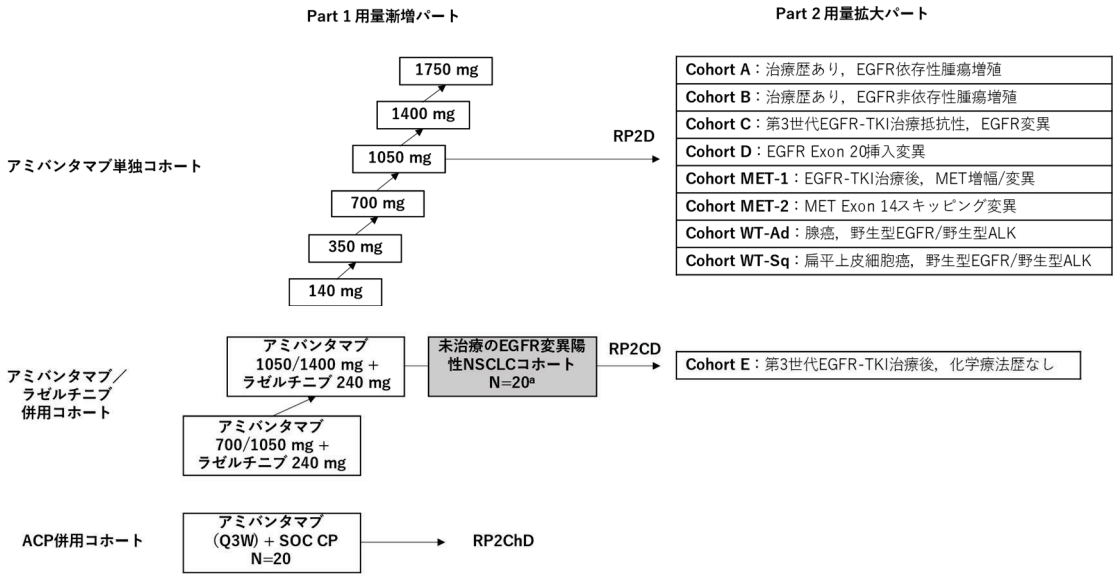
なお，日本人集団では，非層別解析を実施した。

2.7.3.1.1.2 EDI1001 試験

(1) 試験デザイン

EDI1001 試験は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブを単独投与，ラゼルチニブと併用投与，及び化学療法（CP）と併用投与した際の安全性，忍容性，PK，予備的な抗腫瘍効果を検討する first-in-human（アミバンタマブ），非盲検，国際共同，第 1 相試験である。

本試験は Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）の 2 つのパートから構成された。Part 1 では，3＋3 デザインを用いて各コホートの DLT を評価し，安全性及び PK データから，アミバンタマブを単独投与するときの RP2D，アミバンタマブをラゼルチニブと併用投与するときの RP2CD，アミバンタマブを 3 週間ごとに CP と併用投与するときの RP2ChD を決定した。Part 2 は Part 1 で決定した RP2D 及び RP2CD を用いて，アミバンタマブの安全性及び PK の特性を更に明らかにし，分子生物学的に定義された腫瘍を有する部分集団における臨床効果を探索することとした。EDI1001 試験のデザインを図 2.7.3-2 に示す。



ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，ALK：未分化リンパ腫キナーゼ，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，MET：間葉上皮転換因子（別名：肝細胞増殖因子受容体），NSCLC：非小細胞肺癌，RP2CD：アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の第 2 相試験推奨用量，RP2ChD：アミバンタマブの化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量，RP2D：第 2 相試験推奨用量，Q3W：3 週間に 1 回，SOC：標準治療，WT Ad：野生型腺癌，WT-Sq：野生型扁平上皮細胞癌

a Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートで，本 2.7.3 項で示した EGFR 遺伝子変異を有する未治療被験者 20 例が含まれる。

図 2.7.3-2 EDI1001 試験デザイン

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期から構成された。安全性のモニタリング，治験データの評価並びにコホートの追加，中止及び被験者数の追加について助言するため，安全性評価チームを設置した。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師が評価した。画像検査による疾患評価は，スクリーニング時，Cycle 1 Day 1 を起点に 6 週間ごとに行い，12 サイクル後に臨床的に安定である（臨床症状及び放射線画像の両方）被験者に対しては，メディカルモニターに確認した上で，治験担当医師等の判断により 12 週間ごとに行うことを可能とした。この疾患評価は，放射線画像に基づく疾患進行又は新たな抗癌剤の治療開始のいずれか早い時点まで行うこととした。

Part 1 のアミバンタマブ単独コホートでは，140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg を漸増投与した結果，アミバンタマブを単独投与するときの RP2D は，28 日間を 1 サイクルとし，1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）の点滴静注とした。初回投与は Day 1 に 350 mg，Day 2 に残りを分割投与した。

Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートでは，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の用量漸増コホートを実施し（(3)項参照），RP2CD を決定した。その後，安全性評価チームが EGFR 遺伝子変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC に対し未治療の被験者を Part 1 のサブ患者集団としてコホートを追加した。本 2.7.3 項では，当該追加コホートでの結果を述べる。以下は，Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の概要を記載した。

(2) 対象集団（Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

18 歳以上で，転移性又は手術不能 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認されており，評価可能病変を有し，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有し，免疫療法による全身抗癌剤治療歴がなく，かつ 1）1 次治療として第 3 世代 EGFR-TKI の投与がなく転移性疾患に対して未治療，2）第 1 世代又は第 2 世代 EGFR-TKI の 1 次治療後に疾患進行，3）1 次治療又は 2 次治療で第 3 世代 EGFR-TKI の投与を受けている，いずれかの患者を対象とした。なお，本 2.7.3 項で結果を示した被験者は，1）が該当する。

(3) 投与方法（Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

28 日間を 1 サイクルとして，ラゼルチニブは，Cycle 1 Day 1 から開始し，1 日 1 回経口投与した。アミバンタマブは，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注した。なお，初回投与は Day 1 に 350 mg，Day 2 に残りを分割投与した。

以下の用量でアミバンタマブ及びラゼルチニブを併用投与し，2 を RP2CD に決定した。決定後は 2 で併用投与した。

1. アミバンタマブ 700 mg（体重 80 kg 未満）／1050 mg（体重 80 kg 以上）及びラゼルチニブ 240 mg の併用
2. アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）及びラゼルチニブ 240 mg の併用

いずれの投与方法も，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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで，治験薬の投与を継続した。なお，RECIST v1.1 に基づく疾患進行が確認された後も，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合，治験薬の投与継続を可能とした。

(4) 有効性評価項目（Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの有効性評価項目は，ORR，DOR，臨床的有用率，PFS，OS，治療成功期間及び PRO とした。このうち，本 2.7.3 項では，ORR，DOR，PFS 及び OS を示した。定義を以下に示す。

- ORR：CR 又は PR が確定した被験者の割合
- DOR：CR 又は PR が確定した被験者（奏効例）を対象に，最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から，疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- PFS：いずれかの治験薬の初回投与日から，客観的な疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間
- OS：いずれかの治験薬の初回投与日から死亡日（死因不問）までの期間

(5) 統計解析（Part 1：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

1) 有効性解析対象集団

本 2.7.3 項で記載するアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの有効性解析対象集団は，Part 1 でアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与を受け，1 次治療として第 3 世代 EGFR-TKI の投与がなく転移性疾患に対して未治療の被験者集団とした。

2) 解析方法

有効性は RECIST v 1.1 に基づき治験担当医師によって評価された。特に規定しない限り，両側有意水準は 0.05 とした。適切な場合には，95% CI を記載した。ORR は，割合を両側 95% CI と共に示した。DOR は，Kaplan-Meier 法を用いて，奏効例について記述的に要約し，中央値及び 95% CI を示した。PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法を用いて推定し，中央値及び 95% CI を示した。また，3 カ月ごとの無増悪生存率及び生存率を推定した。

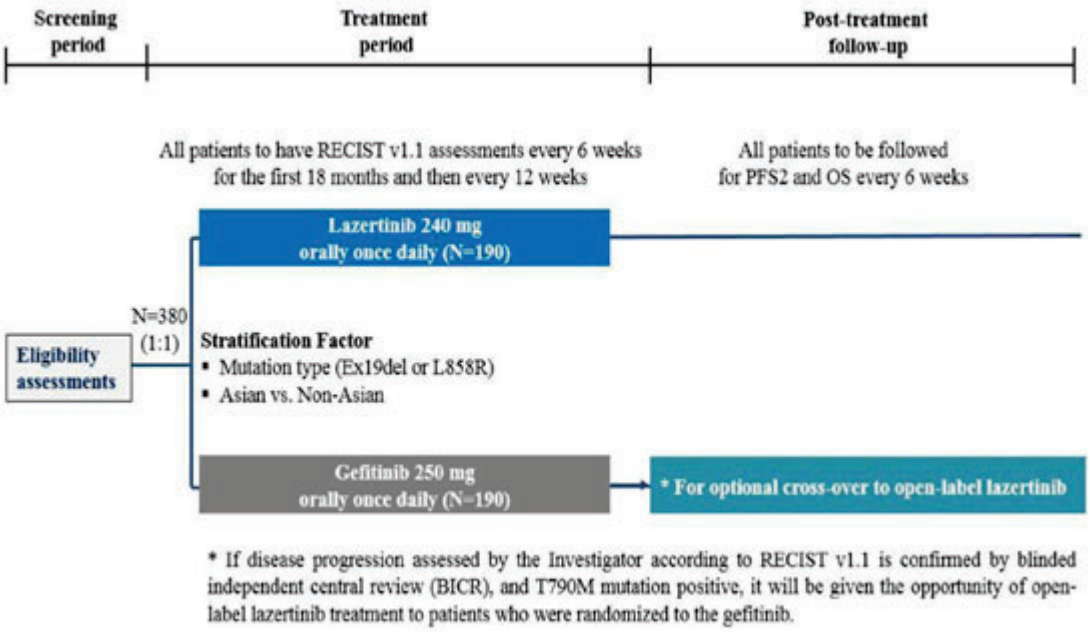
2.7.3.1.2　ラゼルチニブ単独投与

2.7.3.1.2.1　YH301 試験

(1) 試験デザイン

YH301 試験は，EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有し，未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するラゼルチニブの有効性及び安全性を，ゲフィチニブと比較評価するランダム化，二重盲検，多施設共同，海外第 3 相試験である。

EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）及び人種（アジア人又は非アジア人）を層別因子とし，被験者をラゼルチニブ群又はゲフィチニブ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。YH301 試験のデザインを図 2.7.3-3 に示す。



Ex19del：Exon 19 欠失変異，OS：全生存期間，PFS2：最初の後治療を受けた後の無増悪生存期間，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

図 2.7.3-3 YH301 試験デザイン

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期から構成された。本試験で得られた安全性及び有効性データを定期的にレビューし，本試験の継続，改訂及び中止を勧告するためのIDMC を設置した。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，BICR 及び治験担当医師が評価した。RECIST v1.1 に基づく有効性評価は，ランダム化から最初の 18 カ月間は 6 週間ごと，その後は疾患進行が認められるまで 12 週間ごとに行うこととした。疾患進行後は，6 週間ごとに被験者の生存を追跡調査した。

ゲフィチニブ群の被験者で，BICR により RECIST v.1.1 に基づく疾患進行と判定され，疾患進行後に EGFR T790M 変異陽性が認められるなどの移行基準を満たす場合は，非盲検下でのラゼルチニブ 240 mg 投与（クロスオーバー）の選択肢を設けた。

(2) 対象集団

18 歳以上で，指定した適切な検査法又は中央判定で EGFR 遺伝子変異陽性（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）が確認され，腺癌であることが病理学的に確認され，評価可能病変を有する局所進行又は転移性 NSCLC に対し未治療の患者

(3) 投与方法

21 日間を 1 サイクルとし，各投与群の投与量及び投与方法を以下に示す。

・ ラゼルチニブ群：ラゼルチニブ 240 mg 及びゲフィチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与

・ ゲフィチニブ群：ゲフィチニブ 250 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与

治験薬の投与は，RECIST v1.1 に基づく疾患進行，臨床的ベネフィットが享受できない，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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続した。なお，RECIST v1.1 に基づく疾患進行が確認された後も，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合，治験薬の投与継続を可能とした。

(4) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目を治験担当医師判定による PFS，副次評価項目を ORR，DOR，DCR，奏効の深さ，奏効到達期間，OS，PRO，探索的評価項目を PRF2，後治療開始までの期間，頭蓋内 PFS，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR，頭蓋内 DCR，頭蓋内奏効の深さ，頭蓋内奏効到達期間とした。このうち，本 2.7.3 項では，PFS，ORR，DOR 及び OS を示した。これらの定義は NSC3003 試験と同じであった。

(5) 統計解析

1) 有効性解析対象集団

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

2）解析方法

主要評価項目の PFS の主要解析は，約 207 件の PFS イベントが発生した後に実施された。EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）及び人種（アジア人又は非アジア人）を層別因子とした log-rank 検定を用いてラゼルチニブ群の治療効果をゲフィチニブ群と比較した。また，log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox モデルにより，PFS に関する HR 及び 95% CI を算出した。投与群別に Kaplan-Meier プロットを示し，Kaplan-Meier 法で推定した中央値及び 95% Cl，並びに各時点の無増悪生存率を要約した。

第 1 種過誤確率を両側で 0.05 に維持するため，主要評価項目と重要副次評価項目の OS に階層的検定法を用いた。PFS の主解析と同時期に実施した本 OS 解析は中間解析である。OS は PFS の解析と同様の方法及びモデルで解析した。

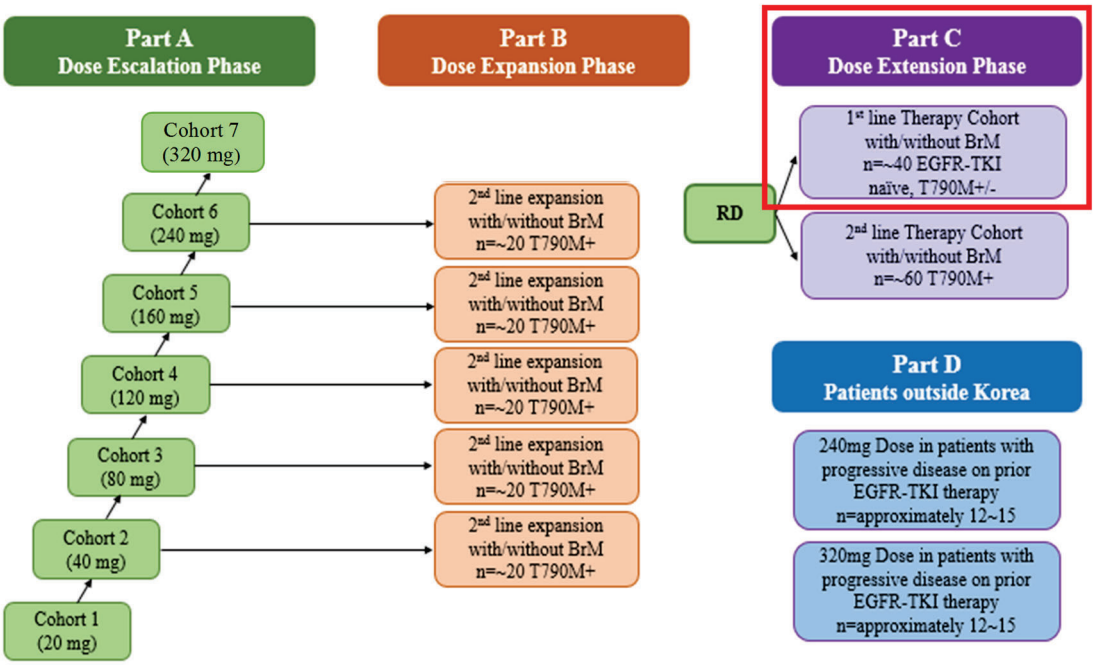
ORR は，EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）及び人種（アジア人又は非アジア人）を層別因子とした層別ロジスティック回帰モデルを用いて，オッズ比及び 95% CI を示した。

DOR は，PFS と同様の共変量を用いて層別解析した。奏効例について，Kaplan-Meier 法で推定し中央値及び 95% CI を示した。

2.7.3.1.2.2 YH201 試験

(1) 試験デザイン

YH201 試験は，EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，ラゼルチニブ（YH25448）単独投与の安全性，忍容性，PK 及び抗腫瘍効果を評価する，非盲検，多施設共同，海外第 1/2 相試験であった。本試験は 4 つのパートから構成された。Part A（用量漸増期），Part B（用量拡大期）及び Part C（規模拡大期）は韓国でのみ実施された。Part D は韓国以外の国で登録された被験者を対象とした。YH201 試験のデザインを図 2.7.3-4 に示す。



BrM：脳転移，EGFR-TKI：上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬，RD：推奨用量

図 2.7.3-4 YH201 試験デザイン

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

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期から構成された。本試験の安全性及び PK データをレビューし，次の用量やパートへの移行，コホートの拡大，用量変更を勧告するための安全性レビュー委員会を設置した。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，ICR 及び治験担当医師が評価した。RECIST v1.1 に基づく有効性評価は，疾患進行が認められるまで 2 サイクルごとに行うこととした。

本 2.7.3 項では，Part C の 1 次治療コホートの結果を述べる。

(2) 対象集団（Part C：1 次治療コホート）

20 歳以上で，適格な検査機関又は中央検査機関で EGFR 遺伝子変異陽性が確認され，EGFR-TKI による前治療歴がなく，評価可能病変を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者

(3) 投与方法（Part C：1 次治療コホート）

21 日間を 1 サイクルとし，ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。ラゼルチニブの投与は，疾患進行，許容できない毒性の発現，服薬不遵守，同意撤回，又は治験担当医師が投与中止を決定するまで継続した。

(4) 有効性評価項目（Part C：1 次治療コホート）

Part C の主要評価項目を ICR 判定による ORR，副次評価項目を DOR，DCR，腫瘍縮小効果，PFS 及び OS とした。また，脳転移を有する被験者では，頭蓋内 ORR，頭蓋内 DOR 及び頭蓋内 PFS も評価した。このうち，本 2.7.3 項では，ORR，DOR，PFS 及び OS を示した。これらの定義は EDI1001 試験と同じであった。

(5) 解析方法（Part C：1 次治療コホート）

1) 有効性解析対象集団

有効性の解析対象集団（奏効評価対象集団）は，安全性解析集団（ラゼルチニブが 1 回以上投与された被験者）のうち，RECIST v1.1 に基づくベースライン評価を受け，中央検査機関で EGFR 遺伝子変異陽性が確認された被験者とした。奏効評価対象集団は安全性解析対象集団と同じ例数であった。

2) 解析方法

ORR は，奏効評価対象集団を対象に，被験者の割合及び両側 95% CI を示した。

DOR は，奏効例について，Kaplan-Meier プロットを示し，中央値及び 95% CI を示した。

PFS 及び OS は安全性解析集団を対象に解析した。PFS は，Kaplan-Meier プロットを示し，Kaplan-Meier 法で推定した中央値及び 95% CI，並びに 6 カ月ごとの無増悪生存率を示した。OS は PFS と同様に解析した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

2.7.3.2.1.1 NSC3003 試験

結果の詳細は M2.7.6.10 に示す。

2.7.3.2.1.2 EDI1001 試験

結果の詳細は M2.7.6.15 に示す。

2.7.3.2.2 ラゼルチニブ単独投与

2.7.3.2.2.1 YH301 試験

結果の詳細は M2.7.6.11 に示す。

2.7.3.2.2.2 YH201 試験

結果の詳細は M2.7.6.9 に示す。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，4 試験の下記の被験者の結果について述べる。試験対象はいずれの試験も，EGFR 遺伝子変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC に対する未治療患者であった。

試験	ラゼルチニブ投与の内訳	有効性解析対象集団	カットオフ日
NSC3003 試験	アミバンタマブとの併用及び単独	FAS（Ami/Laz 群：429 例，Osi 群：429 例，Laz 群：216 例）	2023 年 8 月 11 日
EDI1001 試験	アミバンタマブとの併用	Part 1 アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの未治療コホート（2019 年 10 月 1 日以降に RP2CD を初回投与）：20 例	2022 年 11 月 15 日
YH301 試験	単独	FAS（ラゼルチニブ群：196 例，ゲフィチニブ群：197 例）	2022 年 7 月 29 日
YH201 試験	単独	Part C の 1 次治療コホート：43 例	2021 年 1 月 8 日

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

被験者の試験状況を表 2.7.3-2 に，投与群別の投与中止理由を表 2.7.3-3 に，Ami/Laz 群の治験薬別の投与中止理由を表 2.7.3-4 に示す。

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

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

表 2.7.3-2 被験者の試験状況（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	429	429	216	1074
Subjects randomized but not treated	8 (1.9%)	1 (0.2%)	3 (1.4%)	12 (1.1%)
Subjects treated	421 (98.1%)	428 (99.8%)	213 (98.6%)	1062 (98.9%)
Subjects still on the study	313 (73.0%)	297 (69.2%)	149 (69.0%)	759 (70.7%)
Completed study participation [a]	94 (21.9%)	113 (26.3%)	54 (25.0%)	261 (24.3%)
Subjects discontinued the study	22 (5.1%)	19 (4.4%)	13 (6.0%)	54 (5.0%)
Reason for termination				
Withdrawal by subject	19 (4.4%)	18 (4.2%)	13 (6.0%)	50 (4.7%)
Lost to follow-up	3 (0.7%)	1 (0.2%)	0	4 (0.4%)

[a] Completed: if a subject had died before the end of study

[tsids02.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsids02.sas] 25SEP2023, 18:46

表 2.7.3-3 投与群別の投与中止理由（NSC3003 試験，全体集団，安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	421	428	213	1062
Subjects ongoing any study agent	230 (54.6%)	213 (49.8%)	106 (49.8%)	549 (51.7%)
Discontinued all study agents	191 (45.4%)	215 (50.2%)	107 (50.2%)	513 (48.3%)
Reason for discontinuation of last study agent				
Progressive disease	86 (20.4%)	154 (36.0%)	72 (33.8%)	312 (29.4%)
Adverse event	86 (20.4%)	50 (11.7%)	29 (13.6%)	165 (15.5%)
Adverse event – COVID-19 related	2 (0.5%)	3 (0.7%)	0	5 (0.5%)
Subject refused further study treatment	14 (3.3%)	10 (2.3%)	4 (1.9%)	28 (2.6%)
Physician decision	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0	3 (0.3%)
Non-compliance with study drug	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	2 (0.2%)
Lost to follow-up	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Other	1 (0.2%)	0	1 (0.5%)	2 (0.2%)

Note: Adverse events that are considered COVID-19 related (associated) are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form

[tsids04.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsids04.sas] 25SEP2023, 18:46

表 2.7.3-4 Ami/Laz 群の治験薬別投与中止理由
（NSC3003 試験，全体集団，安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Lazertinib
Analysis set: Safety	421
Subjects ongoing all study agents	180 (42.8%)
Subjects ongoing Amivantamab	180 (42.8%)
Discontinued Amivantamab	241 (57.2%)
Reason for discontinuation	
Adverse event	143 (34.0%)
Adverse event – COVID-19 related	2 (0.5%)
Progressive disease	74 (17.6%)
Subject refused further study treatment	17 (4.0%)
Physician decision	3 (0.7%)
Lost to follow-up	1 (0.2%)
Non-compliance with study drug	1 (0.2%)
Other	2 (0.5%)
Subjects ongoing Lazertinib	230 (54.6%)
Discontinued Lazertinib	191 (45.4%)
Reason for discontinuation	
Adverse event	87 (20.7%)
Adverse event – COVID-19 related	2 (0.5%)
Progressive disease	85 (20.2%)
Subject refused further study treatment	14 (3.3%)
Physician decision	2 (0.5%)
Lost to follow-up	1 (0.2%)
Non-compliance with study drug	1 (0.2%)
Other	1 (0.2%)

Note: Adverse events that are considered COVID-19 related (associated) are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form

[tsids04a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsids04a.sas] 25SEP2023, 19:17

2) EDI1001 試験

Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートで，2019 年 10 月 1 日以降に，未治療の EGFR 遺伝子変異を有する転移性又は手術不能 NSCLC 被験者 20 例（有効性解析対象）に RP2CD が投与された。2022 年 11 月 15 日のカットオフ時点で試験を継続中の被験者の割合は 75.0%（15 例）であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIDS02FRL）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は 50.0%（10 例）で，投与を中止した主な理由は，疾患進行が 40.0%（8 例）であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIDS04FRL）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

393 例がランダム化され，ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例に割り付けられ（FAS），それぞれの治験薬が投与された。2022 年 7 月 29 日のカットオフ時点で治験薬の投与を中止した被験者の割合はラゼルチニブ群 44.9%（88 例），ゲフィチニブ群 76.1%（150 例）で，投与を中止した主な理由は，疾患進行［ラゼルチニブ群 22.4%（44 例），ゲフィチニブ群 55.3%（109 例）］，有害事象［ラゼルチニブ群 9.7%（19 例），ゲフィチニブ群 9.1%（18 例）］，死亡［ラゼルチニブ群 6.1%（12 例），ゲフィチニブ群 7.1%（14 例）］，被験者による

中止（同意撤回）［ラゼルチニブ群 5.6%（11 例），ゲフィチニブ群 1.0%（2 例）］であった。全体の 12.0%（47 例）の被験者がクロスオーバー期に移行した（M5.3.5.1.2_CSR_Table 12）。

2）YH201 試験

Part C の 1 次治療コホートでラゼルチニブは 43 例に投与され（安全性解析対象集団），2021 年 1 月 8 日のカットオフ時点で投与を中止した被験者の割合は 60.5%（26 例）であった。投与を中止した主な理由は，疾患進行が 37.2%（16 例），有害事象が 16.3%（7 例）であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 10.1.5.1）。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1）NSC3003 試験

FAS（1074 例：Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の人口統計学的特性を表 2.7.3-5 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-6 に示す。

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

表 2.7.3-5 人口統計学的特性（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	429	429	216	1074
Age, years				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	62.7 (10.63)	61.9 (11.52)	61.3 (10.69)	62.1 (11.01)
Median	64.0	63.0	63.0	63.0
Range	(25; 88)	(28; 88)	(31; 87)	(25; 88)
18-25	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
26-50	52 (12.1%)	71 (16.6%)	42 (19.4%)	165 (15.4%)
51-64	182 (42.4%)	166 (38.7%)	77 (35.6%)	425 (39.6%)
65-74	143 (33.3%)	139 (32.4%)	79 (36.6%)	361 (33.6%)
>=75	51 (11.9%)	53 (12.4%)	18 (8.3%)	122 (11.4%)
Age Group 1, years				
N	429	429	216	1074
<65	235 (54.8%)	237 (55.2%)	119 (55.1%)	591 (55.0%)
>=65	194 (45.2%)	192 (44.8%)	97 (44.9%)	483 (45.0%)
Age Group 2, years				
N	429	429	216	1074
<75	378 (88.1%)	376 (87.6%)	198 (91.7%)	952 (88.6%)
>=75	51 (11.9%)	53 (12.4%)	18 (8.3%)	122 (11.4%)
Sex				
N	429	429	216	1074
Female	275 (64.1%)	251 (58.5%)	136 (63.0%)	662 (61.6%)
Male	154 (35.9%)	178 (41.5%)	80 (37.0%)	412 (38.4%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Race [a]				
N	429	429	216	1074
American Indian or Alaska Native	7 (1.6%)	7 (1.6%)	4 (1.9%)	18 (1.7%)
Asian	250 (58.3%)	251 (58.5%)	128 (59.3%)	629 (58.6%)
Black or African American	4 (0.9%)	3 (0.7%)	4 (1.9%)	11 (1.0%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)
White	164 (38.2%)	165 (38.5%)	79 (36.6%)	408 (38.0%)
Multiple	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.2%)
Unknown	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.4%)
Ethnicity				
N	429	429	216	1074
Hispanic or Latino	56 (13.1%)	45 (10.5%)	24 (11.1%)	125 (11.6%)
Not Hispanic or Latino	371 (86.5%)	382 (89.0%)	190 (88.0%)	943 (87.8%)
Unknown	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)	2 (0.2%)
Not Reported	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)	4 (0.4%)
Weight, kg				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	64.4 (13.43)	63.8 (13.44)	63.1 (13.22)	63.9 (13.39)
Median	62.5	62.4	60.5	62.1
Range	(32; 118)	(35; 109)	(41; 118)	(32; 118)
<80 kg	376 (87.6%)	368 (85.8%)	197 (91.2%)	941 (87.6%)
>=80 kg	53 (12.4%)	61 (14.2%)	19 (8.8%)	133 (12.4%)
Height, cm				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	161.3 (8.73)	162.1 (8.98)	163.1 (9.48)	162.0 (9.00)
Median	160.0	162.0	162.0	161.5
Range	(140; 189)	(141; 192)	(138; 191)	(138; 192)
Body mass index, kg/m^2				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	24.65 (4.265)	24.15 (4.047)	23.67 (3.982)	24.26 (4.135)
Median	24.09	23.66	23.03	23.69
Range	(14.2; 39.6)	(15.6; 42.9)	(16.2; 36.4)	(14.2; 42.9)
Baseline ECOG score				
N	429	429	216	1074
0	141 (32.9%)	149 (34.7%)	76 (35.2%)	366 (34.1%)
1	288 (67.1%)	280 (65.3%)	140 (64.8%)	708 (65.9%)
History of smoking				
N	429	429	216	1074
Yes	130 (30.3%)	134 (31.2%)	73 (33.8%)	337 (31.4%)
Current	13 (3.0%)	13 (3.0%)	6 (2.8%)	32 (3.0%)
Former	117 (27.3%)	121 (28.2%)	67 (31.0%)	305 (28.4%)
No	299 (69.7%)	295 (68.8%)	143 (66.2%)	737 (68.6%)

Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsidem01.sas] 25SEP2023, 18:47

ベースラインの疾患特性は 3 つの投与群で大きな違いはなかった。被験者が有した EGFR 遺伝子変異型の割合は，Exon 19 欠失変異が 60.1%（646 例），Exon 21 L858R 変異が 39.9%（429 例）であった。ほとんどの被験者はスクリーニング時点の Stage 診断が IVB 又は IVA で［IVB：67.8%（728 例），IVA：29.4%（316 例）］，初回診断時の NSCLC の組織型が腺癌（97.2%，1044 例）であった。転移部位別の被験者の割合（1061 例，重複集計）は，リンパ節が 67.4%（715 例），肺が 63.3%（672 例），骨が 44.9%（476 例）であった。脳転移の既往を有する被験

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

表 2.7.3-6 ベースラインの疾患特性（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	429	429	216	1074
History of brain metastasis [a]				
N	429	429	216	1074
Present	178 (41.5%)	172 (40.1%)	86 (39.8%)	436 (40.6%)
Absent	251 (58.5%)	257 (59.9%)	130 (60.2%)	638 (59.4%)
Mutation Type [a]				
N	429	429	216	1074
Exon 19del	258 (60.1%)	257 (59.9%)	131 (60.6%)	646 (60.1%)
Exon 21 L858R	172 (40.1%)	172 (40.1%)	85 (39.4%)	429 (39.9%)
Initial diagnosis NSCLC subtype				
N	429	429	216	1074
Adenocarcinoma	417 (97.2%)	415 (96.7%)	212 (98.1%)	1044 (97.2%)
Large cell carcinoma	3 (0.7%)	0	0	3 (0.3%)
Squamous cell carcinoma	6 (1.4%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Other	2 (0.5%)	9 (2.1%)	2 (0.9%)	13 (1.2%)
Not Reported	1 (0.2%)	0	0	1 (0.1%)
Histology grade at initial diagnosis				
N	429	429	216	1074
Poorly differentiated	61 (14.2%)	61 (14.2%)	32 (14.8%)	154 (14.3%)
Moderately differentiated	90 (21.0%)	108 (25.2%)	42 (19.4%)	240 (22.3%)
Well differentiated	46 (10.7%)	50 (11.7%)	19 (8.8%)	115 (10.7%)
Other	14 (3.3%)	11 (2.6%)	11 (5.1%)	36 (3.4%)
Not Reported	218 (50.8%)	199 (46.4%)	112 (51.9%)	529 (49.3%)
Cancer stage at initial diagnosis				
N	429	429	216	1074
IA	10 (2.3%)	9 (2.1%)	5 (2.3%)	24 (2.2%)
IB	12 (2.8%)	8 (1.9%)	2 (0.9%)	22 (2.0%)
IIA	2 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.9%)	6 (0.6%)
IIB	5 (1.2%)	3 (0.7%)	0	8 (0.7%)
IIIA	3 (0.7%)	6 (1.4%)	0	9 (0.8%)
IIIB	14 (3.3%)	10 (2.3%)	3 (1.4%)	27 (2.5%)
IIIC	4 (0.9%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	11 (1.0%)
IVA	146 (34.0%)	150 (35.0%)	81 (37.5%)	377 (35.1%)
IVB	233 (54.3%)	236 (55.0%)	121 (56.0%)	590 (54.9%)
Location of metastasis at screening [b]				
N	421	424	216	1061
Bone	206 (48.9%)	180 (42.5%)	90 (41.7%)	476 (44.9%)
Liver	64 (15.2%)	72 (17.0%)	32 (14.8%)	168 (15.8%)
Brain	178 (42.3%)	172 (40.6%)	86 (39.8%)	436 (41.1%)
Lymph Node	282 (67.0%)	289 (68.2%)	144 (66.7%)	715 (67.4%)
Adrenal Gland	41 (9.7%)	45 (10.6%)	19 (8.8%)	105 (9.9%)
Lung	257 (61.0%)	280 (66.0%)	135 (62.5%)	672 (63.3%)
Other	14 (3.3%)	16 (3.8%)	8 (3.7%)	38 (3.6%)
Histology grade at screening				
N	429	429	216	1074
Poorly differentiated	59 (13.8%)	66 (15.4%)	36 (16.7%)	161 (15.0%)
Moderately differentiated	86 (20.0%)	111 (25.9%)	40 (18.5%)	237 (22.1%)
Well differentiated	46 (10.7%)	49 (11.4%)	19 (8.8%)	114 (10.6%)
Other	18 (4.2%)	11 (2.6%)	13 (6.0%)	42 (3.9%)
Not Reported	220 (51.3%)	192 (44.8%)	108 (50.0%)	520 (48.4%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Cancer stage at screening				
N	429	429	216	1074
IIIA	1 (0.2%)	3 (0.7%)	0	4 (0.4%)
IIIB	11 (2.6%)	5 (1.2%)	2 (0.9%)	18 (1.7%)
IIIC	3 (0.7%)	3 (0.7%)	2 (0.9%)	8 (0.7%)
IVA	131 (30.5%)	119 (27.7%)	66 (30.6%)	316 (29.4%)
IVB	283 (66.0%)	299 (69.7%)	146 (67.6%)	728 (67.8%)
Time since initial lung cancer diagnosis (months) [c]				
N	429	429	216	1074
Mean (SD)	4.785 (14.8980)	4.614 (15.2386)	5.024 (22.1585)	4.765 (16.7202)
Median	1.511	1.413	1.347	1.413
Range	(0.16; 207.87)	(0.26; 162.79)	(0.23; 197.26)	(0.16; 207.87)
Time since metastatic disease diagnosis (months) [c]				
N	421	424	216	1061
Mean (SD)	1.669 (1.8189)	1.491 (1.1084)	1.443 (1.1156)	1.552 (1.4363)
Median	1.314	1.248	1.166	1.248
Range	(0.16; 24.08)	(0.13; 11.66)	(0.20; 9.17)	(0.13; 24.08)

Key: NSCLC = non-small cell lung cancer
[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
[b] Subjects can be counted in more than one category.
[c] Relative to the date of randomization.

[tsidem04a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsidem04a.sas] 25SEP2023, 18:48

2) EDI1001 試験

有効性解析対象集団（20 例）の年齢の中央値（範囲）は 62.5（39～73）歳，65 歳以上の被験者の割合は 30.0%（6 例）で，性別では女性が 55.0%（11 例）であった。人種は，全員アジア人であった。体重の中央値（範囲）は 61.65（50.7～90.8）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 90.0%（18 例）であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIDEM01FRL）。

ECOG PS 別では，0 の被験者が 35.0%（7 例），1 の被験者が 65.0%（13 例）で，喫煙歴なしの被験者の割合は 55.0%（11 例）であった。被験者が有した EGFR 遺伝子変異型の割合は，Exon 19 欠失変異が 55.0%（11 例），Exon 21 L858R 変異が 45.0%（9 例）であった。初回診断時の NSCLC の組織型は全被験者が腺癌で，Stage 診断はほとんどの被験者（85.0%，17 例）で IV であった。転移部位（重複集計）別の被験者の割合は，リンパ節が 85.0%（17 例），骨が 45.0%（9 例），脳が 40.0%（8 例）であった。転移性 NSCLC の診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 1.528（0.95～2.50）カ月であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSILC01FRL）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は投与群で大きな違いはなかった。FAS（393 例：ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）の年齢の中央値（範囲）は 65.0（25～87）歳，65 歳以上の被験者の割合は 54.5%（214 例）で，性別では女性が 63.9%（251 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 65.6%（258 例），白人 34.4%（135 例）］。体重の中央値（範囲）は 61.0（28.5～116.1）kg であった。喫煙歴なしの被験者の割合は 72.3%（284 例）であった。EGFR 遺伝子変異陽性（中央測定）は 86.8%（341 例）

の被験者に確認され，主な EGFR 遺伝子変異型（重複集計）は，Exon 19 欠失変異が 53.4%（210 例），Exon 21 L858R 変異が 33.3%（131 例），EGFR T790M 変異が 2.8%（11 例）であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 15）。

ほとんどの被験者はスクリーニング時点の Stage 診断が IVB 又は IVA で［IVB：53.2%（209 例），IVA：44.3%（174 例）］，NSCLC の組織型では，全被験者が腺癌を有していた。肺以外の転移部位（重複集計）別の被験者の割合は，骨が 47.8%（188 例），脳が 25.2%（99 例）であった。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 0.1177（0.0301～8.2136）年であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 16）。

2) YH201 試験

安全性解析対象集団（43 例）の年齢の中央値（範囲）は 61.0（45～82）歳，55 歳以上の被験者の割合は 65.1%（28 例）であった。性別では女性が 53.5%（23 例）で，人種は全てアジア人であった。体重の中央値（範囲）は 59.300（38.00～78.00）kg であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が 14.0%（6 例），1 の被験者が 86.0%（37 例）で，喫煙歴なしの被験者の割合は 48.8%（21 例）であった。

EGFR 遺伝子変異陽性は 83.7%（36 例）の被験者に確認され，主な EGFR 遺伝子変異型（重複集計）は，Exon 19 欠失変異が 53.5%（23 例），Exon 21 L858R 変異が 27.9%（12 例）であった。中央判定による EGFR T790M 変異陽性は 4.7%（2 例）の被験者に確認された。ほとんどの被験者は Stage 診断が IV で（95.3%，41 例），NSCLC の組織型が腺癌（97.7%，42 例）であった。遠隔転移部位（重複集計）別の被験者の割合は，脳が 51.2%（22 例），骨が 34.9%（15 例）であった。NSCLC の初回診断から初回投与までの期間の中央値（範囲）は 0.10（0.0～7.4）年であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 10.4.1.2）。

2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露状況

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

安全性解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 18.50（0.2～31.4）カ月［アミバンタマブ 15.24（0.0～31.3）カ月，ラゼルチニブ 18.50（0.2～31.4）カ月］，Osi 群 18.00（0.2～32.7）カ月，Laz 群 17.05（0.4～32.1）カ月であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 11）。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群のアミバンタマブが 100.00（2.0～100.0）%，ラゼルチニブが 96.00（32.7～100.8）%，Osi 群 99.87（66.7～100.3）%，Laz 群 99.79（74.5～100.8）%であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSIEX06）。

2) EDI1001 試験

有効性解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は 33.462（2.66～37.22）カ月［アミバンタマブ 32.723（2.33～36.80）カ月，ラゼルチニブ 33.462（2.66～37.22）カ月］であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIEX01FRL，TSIEX01AFRL，TSIEX01BFRL）。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00（97.9～100.0）%，ラゼルチニブ 99.67（92.3～100.0）%であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIEX02FRL）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

治験薬を 1 回以上投与された被験者の投与期間の中央値（範囲）はラゼルチニブ群 65.50（0.86～126.00）週，ゲフィチニブ群 47.29（0.29～120.29）週であった。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，ラゼルチニブ群 100.00（68.64～100.14）%，ゲフィチニブ群 100.00（100.00～100.00）%であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 20）。

2) YH201 試験

安全性解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は 16.72（0.4～31.7）カ月であった。ラゼルチニブの相対用量強度の中央値（範囲）は 100.00（47.8～120.5）%であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 13.1.5.1）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間（PFS）

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の BICR 判定による PFS（層別解析）を表 2.7.3-7 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-5 に示す。

観察期間の中央値（範囲）は全体で 22.01（0.0～32.7）カ月で，投与群別では Ami/Laz 群 22.21（0.0～32.3）カ月，Osi 群 21.98［0.3+（+は打ち切り例）～32.7］カ月，Laz 群 21.88（0.0～32.1）カ月であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSIFU01）。

BICR 判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群 23.72（95% CI：19.12，27.66）カ月，Osi 群 16.59（95% CI：14.78，18.46）カ月，Laz 群 18.46（95% CI：14.75，20.11）カ月であった。Ami/Laz 群の PFS は，Osi 群と比較して統計学的に有意な延長が認められた［層別 HR：0.70（95% CI：0.58，0.85），層別 log-rank 検定，p=0.0002］。疾患進行又は死亡のリスクは，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で 30%低下した。また，Ami/Laz 群の PFS は，Laz 群と比較しても延長が認められた［層別 HR：0.72（95% CI：0.57，0.90）］。

カットオフ時点までに BICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 44.8%（192 例），Osi 群 58.7%（252 例），Laz 群 56.0%（121 例）であった。18 カ月及び 24 カ月無増悪生存率はそれぞれ Ami/Laz 群 60%及び 48%，Osi 群 48%及び 34%，Laz 群 52%及び 35%であった。

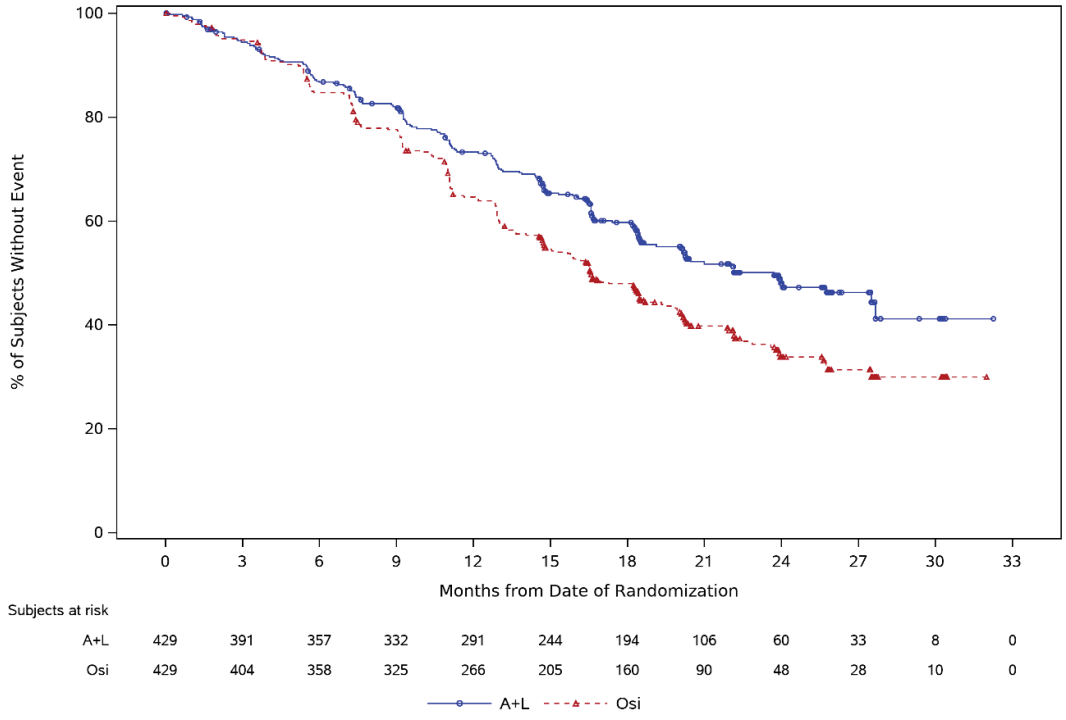
表 2.7.3-7 BICR 判定による PFS（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	192 (44.8%)	252 (58.7%)	121 (56.0%)
Censored	237 (55.2%)	177 (41.3%)	95 (44.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	11.07 (9.36, 12.91)	9.23 (7.49, 10.94)	9.23 (7.43, 11.10)
Median (95% CI)	23.72 (19.12, 27.66)	16.59 (14.78, 18.46)	18.46 (14.75, 20.11)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (27.50, NE)	NE (24.05, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.0+, 32.0+)	(0.0+, 30.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.87 (0.83, 0.90)	0.85 (0.81, 0.88)	0.85 (0.79, 0.89)
12-month event-free rate (95% CI)	0.73 (0.69, 0.77)	0.65 (0.60, 0.69)	0.67 (0.60, 0.73)
18-month event-free rate (95% CI)	0.60 (0.55, 0.64)	0.48 (0.43, 0.53)	0.52 (0.44, 0.58)
24-month event-free rate (95% CI)	0.48 (0.42, 0.54)	0.34 (0.28, 0.39)	0.35 (0.27, 0.42)
30-month event-free rate (95% CI)	0.41 (0.32, 0.50)	0.30 (0.24, 0.36)	0.30 (0.22, 0.39)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.0002		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.70 (0.58, 0.85)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.0046		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.72 (0.57, 0.90)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefpfs01sirc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefpfs01sirc.sas] 25SEP2023, 18:47

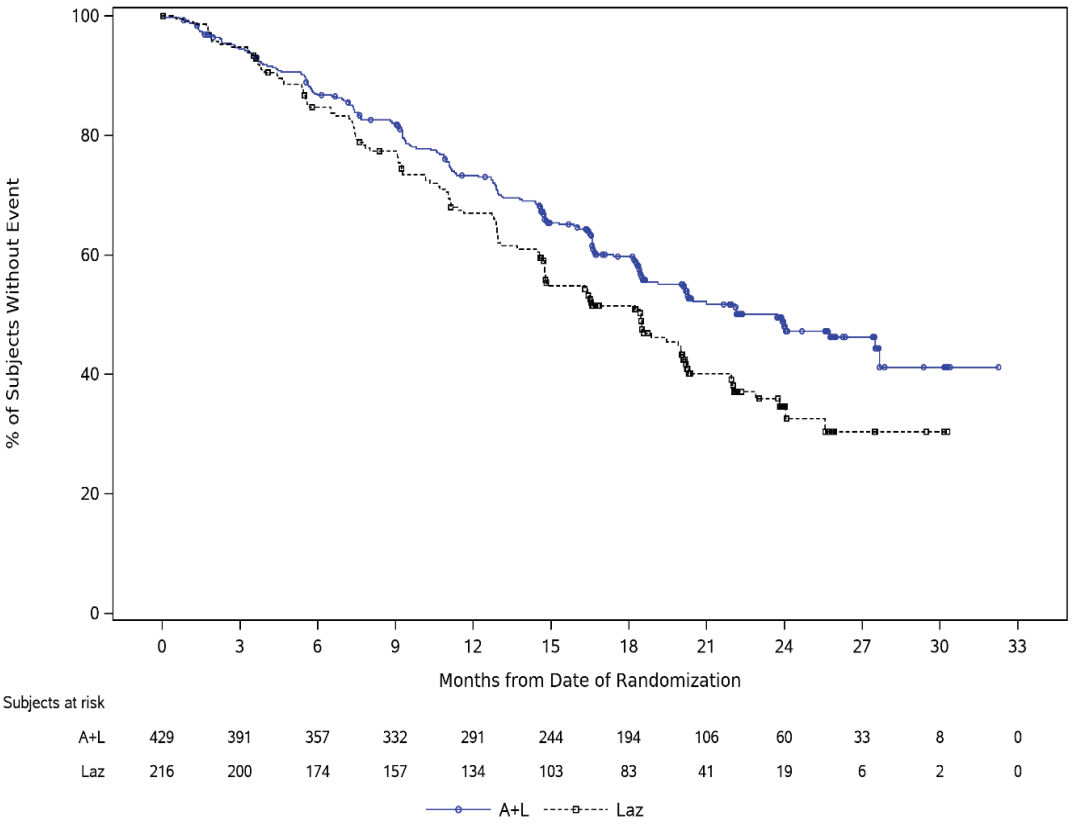
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

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

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefpfs01birc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs01birc.sas] 25SEP2023, 18:50

図 2.7.3-5 BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線

（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の治験担当医師判定による PFS（層別解析）を表 2.7.3-8 に示す。

カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 44.1%（189 例），Osi 群 53.6%（230 例），Laz 群 52.8%（114 例）であった。

治験担当医師判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群 23.92（95% CI：20.30，29.54）カ月，Osi 群 19.94（95% CI：17.08，21.98）カ月，Laz 群 19.91（95% CI：16.39，22.05）カ月であった。Ami/Laz 群の PFS は，BICR 判定と同様に，Osi 群と比較して延長が認められた［層別 HR：0.79（95% CI：0.65，0.95）］。また，Laz 群と比較しても延長が認められた［層別 HR：0.77（95% CI：0.61，0.97）］。18 カ月及び 24 カ月無増悪生存率はそれぞれ Ami/Laz 群 62%及び 50%，Osi 群 55%及び 38%，Laz 群 53%及び 38%であった。

表 2.7.3-8 治験担当医師判定による PFS（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	189 (44.1%)	230 (53.6%)	114 (52.8%)
Censored	240 (55.9%)	199 (46.4%)	102 (47.2%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	11.14 (9.26, 13.08)	9.59 (9.07, 11.07)	9.46 (7.43, 11.04)
Median (95% CI)	23.92 (20.30, 29.54)	19.94 (17.08, 21.98)	19.91 (16.39, 22.05)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.0+, 32.0+)	(0.0+, 30.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.86 (0.82, 0.89)	0.87 (0.83, 0.90)	0.85 (0.80, 0.89)
12-month event-free rate (95% CI)	0.74 (0.69, 0.78)	0.69 (0.64, 0.73)	0.67 (0.60, 0.73)
18-month event-free rate (95% CI)	0.62 (0.57, 0.66)	0.55 (0.50, 0.59)	0.53 (0.46, 0.60)
24-month event-free rate (95% CI)	0.50 (0.44, 0.55)	0.38 (0.33, 0.44)	0.38 (0.30, 0.46)
30-month event-free rate (95% CI)	0.39 (0.28, 0.49)	0.34 (0.28, 0.41)	0.36 (0.28, 0.45)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.0139		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.79 (0.65, 0.95)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.0290		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.77 (0.61, 0.97)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
[tefpfs01sinv.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefpfs01Sinv.sas] 25SEP2023, 18:48

2）EDI1001 試験

有効性解析対象集団 20 例で，観察期間の中央値（範囲）は 33.610（4.21～37.06）カ月であった（M5.3.5.2.4_CSR_TSIDUR01FRL）。カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，45.0%（9 例）であった。治験担当医師判定による PFS の中央値は，未到達（95% CI：21.91 カ月，NE）であった。18 カ月及び 24 カ月無増悪生存率は 80%及び 65%であった（M5.3.5.2.4_CSR_Table 36，Figure 17）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

FAS（ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）の PFS の観察期間の中央値（Q1～Q3）はラゼルチニブ群 20.5（15.2～23.3）カ月，ゲフィチニブ群 20.6（15.6～26.0）カ月であった。

カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ラゼルチニブ群 46.9%（92 例），ゲフィチニブ群 74.6%（147 例）であった。治験担当医師判定による PFS の中央値は，ラゼルチニブ群 20.6（95% CI：17.8，26.1）カ月，ゲフィチニブ群 9.7（95% CI：9.2，11.3）カ月であった。ラゼルチニブ群の PFS は，ゲフィチニブ群と比較して統計学的に有意な延長が認められた（層別 log-rank 検定，p<0.001）。18 カ月及び 24 カ月無増悪生存率はそれぞれラゼルチニブ群 54.9%及び 42.1%，ゲフィチニブ群 25.6%及び 12.8%であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 21，Figure 3）。

2) YH201 試験

安全性評価対象集団 43 例のうち，カットオフ時点までに ICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者は 23 例［疾患進行 22 例（51.2%），死亡 1 例（2.3%）］であった。ICR 判定による PFS の中央値は 24.6（95% CI：12.2，30.2）カ月であった。18 カ月無増悪生存率は 55.2%であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 14.4.5.1，Figure 14.4.5.1）。

2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の OS（層別解析）の中間解析結果を表 2.7.3-9 に，Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-6 に示す。観察期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 22.21（0.0～32.3）カ月，Osi 群 21.98［0.3+（+は打ち切り例）～32.7］カ月，Laz 群 21.88（0.0～32.1）カ月であった（2.7.3.3.2.1(1)1)）。

カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 22.6%（97 例），Osi 群 27.3%（117 例），Laz 群 25.9%（56 例）であった。

OS の中央値は Ami/Laz 群，Osi 群，Laz 群いずれも未到達（95% CI：NE，NE）であった。Ami/Laz 群の死亡リスクは Osi 群と比較して低下傾向が認められた［層別 HR：0.80（95% CI：0.61，1.05），層別 log-rank 検定，p=0.1099］。また，Ami/Laz 群の死亡リスクは，Laz 群と比較しても低下傾向が認められた［層別 HR：0.82（95% CI：0.59，1.14）］。18 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれ Ami/Laz 群 82%及び 74%，Osi 群 79%及び 69%，Laz 群 78%及び 71%であった。

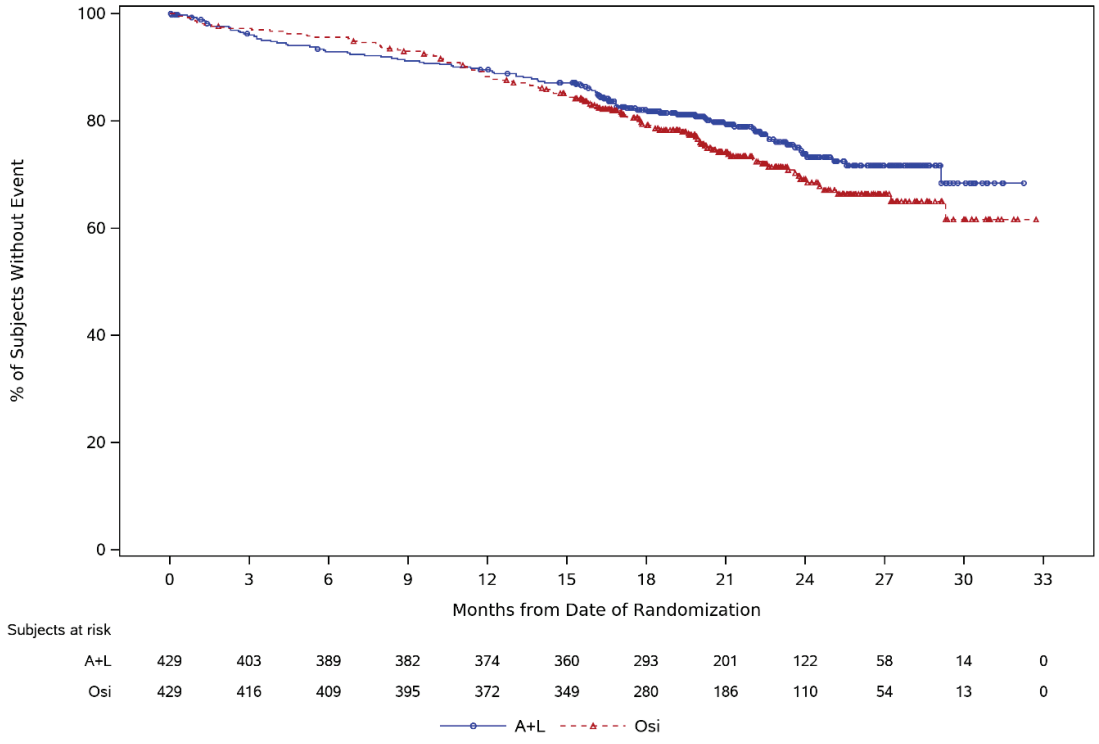
表 2.7.3-9 OS（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	97 (22.6%)	117 (27.3%)	56 (25.9%)
Censored	332 (77.4%)	312 (72.7%)	160 (74.1%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	23.62 (21.03, NE)	20.30 (18.00, 23.59)	20.30 (14.92, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.3, 32.7+)	(0.0+, 32.1+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.93 (0.90, 0.95)	0.96 (0.93, 0.97)	0.95 (0.91, 0.97)
12-month event-free rate (95% CI)	0.90 (0.86, 0.92)	0.88 (0.85, 0.91)	0.86 (0.81, 0.90)
18-month event-free rate (95% CI)	0.82 (0.78, 0.85)	0.79 (0.75, 0.83)	0.78 (0.71, 0.83)
24-month event-free rate (95% CI)	0.74 (0.69, 0.78)	0.69 (0.64, 0.74)	0.71 (0.64, 0.78)
30-month event-free rate (95% CI)	0.68 (0.60, 0.76)	0.62 (0.52, 0.70)	0.68 (0.58, 0.75)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.1099		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.80 (0.61, 1.05)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.2343		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.82 (0.59, 1.14)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefos01s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefos01s.sas] 25SEP2023, 18:47

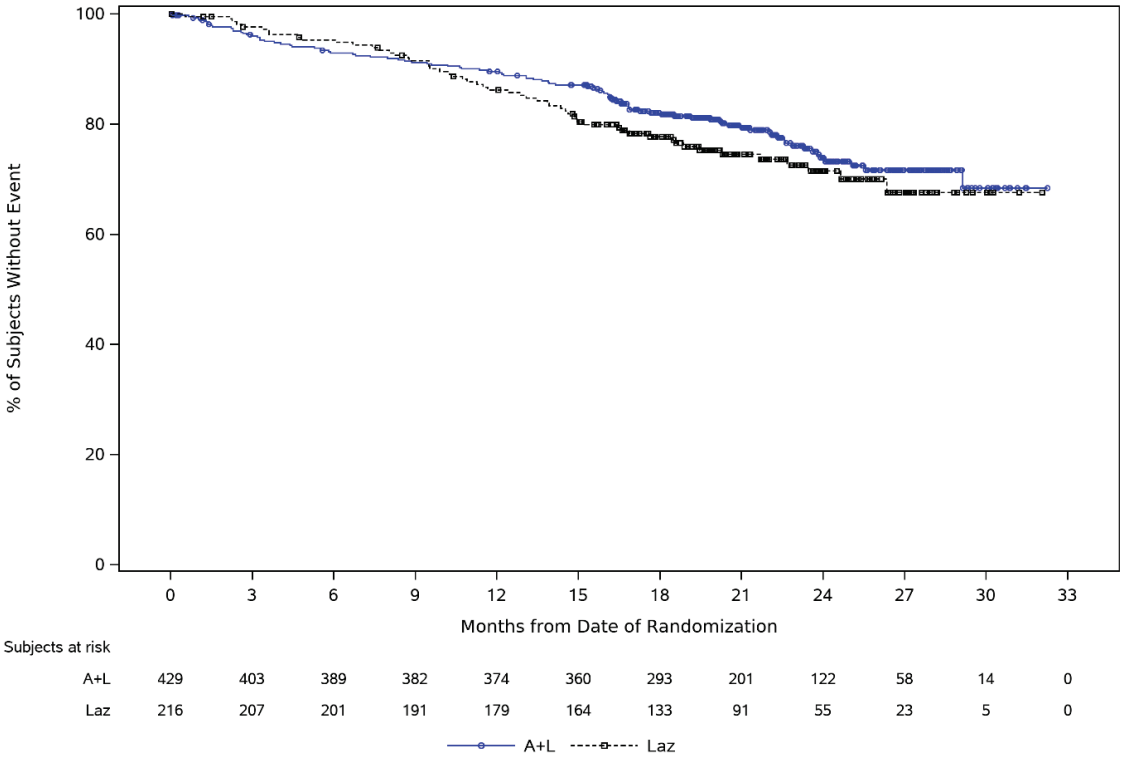
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

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

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefos01b.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefos01b.sas] 25SEP2023, 18:48

図 2.7.3-6 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

Ami/Laz 群と Osi 群の比較において，試験の早期に，各群の OS イベントの発現数にわずかな不均衡がみられたが，その後は一貫して Ami/Laz 群で OS が改善する傾向が示された。

試験早期にみられた不均衡を考慮し，OS の区分解析（非層別解析）を実施した。その結果，最も不均衡が大きかった期間はランダム化後 0～3 カ月の期間（Ami/Laz 群 17 例，Osi 群 12 例，HR=1.44）及び 3～6 カ月の期間（Ami/Laz 群 13 例，Osi 群 7 例，HR=1.93）であった。その後の全ての期間では，Ami/Laz 群で有利な結果であった（6～9 カ月：Ami/Laz 群 7 例，Osi 群 11 例，HR=0.66，9～12 カ月：Ami/Laz 群 7 例，Osi 群 20 例，HR=0.36，12～24 カ月：Ami/Laz 群 49 例，Osi 群 61 例，HR=0.77，24 カ月超：Ami/Laz 群 4 例，Osi 群 6 例，HR=0.62）（M5.3.5.1.1_CSR_TEFOS02U）。

ランダム化後 0～3 カ月の期間中に，Ami/Laz 群 17 例，Osi 群 12 例，Laz 群 5 例が死亡した。

- Ami/Laz 群の死亡 17 例のうち，1 例は治験薬投与開始前に肺塞栓症により死亡した（M5.3.5.1.1_CSR_5.1.4.1.4）。残りの 16 例のうち，1 例は疾患進行による死亡であり，15 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，死亡（3 例），突然死（2 例），アシネトバクター敗血症，急性呼吸窮迫症候群，脳梗塞，肺臓炎，敗血症性ショック，過敏性肺臓炎，冠動脈硬化症及び肺炎，心肺不全，呼吸不全，並びに COVID-19 肺炎（各 1 例）であった。
- Osi 群の死亡 12 例のうち，3 例は疾患進行による死亡であり，9 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，呼吸困難，胸水症，脳浮腫及び脳出血，間質性肺疾患，肺炎，突然死，代謝性アシドーシス，敗血症，並びに気道感染及び敗血症性ショック（各 1 例）であった。
- Laz 群の死亡 5 例のうち，1 例は疾患進行による死亡であり，4 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，突然死，心停止，気道感染，及び肺炎（各 1 例）であった。

ランダム化後 3～6 カ月の期間中に，Ami/Laz 群 13 例，Osi 群 7 例，Laz 群 5 例が死亡した。

- Ami/Laz 群の死亡 13 例のうち，4 例は疾患進行による死亡であり，9 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，肺炎，及び突然死（各 2 例），肺臓炎，COVID-19，呼吸不全，骨髄機能不全，及び肺塞栓症（各 1 例）であった。
- Osi 群の死亡 7 例のうち，1 例は疾患進行による死亡，1 例はその他の理由（COVID-19 関連）であり，5 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，呼吸不全，下気道感染，COVID-19，肺炎，及び心不全（各 1 例）であった。
- Laz 群の死亡 5 例のうち，3 例は疾患進行による死亡であり，2 例は有害事象による死亡であった。有害事象の内訳は，死亡，及び心停止（各 1 例）であった（M2.7.4.7_表 2.7.4-付録-10）。

以上，ランダム化後 6 カ月までの期間では，Osi 群に有利な死亡の不均衡が認められたが，両群で認められた死亡に至った有害事象は，本試験の対象集団で一般的に認められる事象であり，急速な疾患進行により発現する事象と一致するものであった。過敏性肺臓炎及び肺塞栓症を除き，アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与による特異的な毒性が早期死亡の不均衡の原因であ

ったことを示す所見はなかった。ランダム化後，6 カ月以降の全ての期間で，死亡率は一貫して Osi 群で高く，HR は全て 1 未満であり，Ami/Laz 群の持続的な優位性が示された（M5.3.5.1.1_CSR_5.1.4.1.4）。

2) EDI1001 試験

有効性解析対象集団（20 例）の観察期間の中央値（範囲）は 33.610（4.21～37.06）カ月であった（2.7.3.3.2.1(1)2)）。カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は，15.0%（3 例）であった。OS の中央値は未到達（95% CI：NE，NE）であった。18 カ月及び 24 カ月生存率は 90%及び 85%であった（M5.3.5.2.4_CSR_TEFOS01FRL，Figure 19）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

FAS（ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）の OS の観察期間の中央値（Q1～Q3）はラゼルチニブ群 20.3（16.0～23.5）カ月，ゲフィチニブ群 20.7（16.7～23.5）カ月であった。

カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は，ラゼルチニブ群 25.0%（49 例），ゲフィチニブ群 32.5%（64 例）であった。OS の中央値はラゼルチニブ群で未到達（95% CI：26.7 カ月，NR），ゲフィチニブ群で未到達（95% CI：23.8 カ月，NR）であった。18 カ月及び 24 カ月生存率はそれぞれラゼルチニブ群 80.3%及び 66.4%，ゲフィチニブ群 72.4%及び 58.4%であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 25，Figure 7）。

2) YH201 試験

安全性評価対象集団 43 例のうち，カットオフ時点までに死亡が認められた被験者の割合は 18.6%（8 例）であり，OS の中央値は未到達（95% CI：NR，NR）であった。18 カ月生存率は 82.4%であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 14.5.5.1，Figure 14.5.5.1）。

2.7.3.3.2.3 奏効率（ORR）

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

FAS のうち BICR 判定による測定可能病変を有する被験者（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 414 例，Laz 群 214 例）の RECIST v1.1 に基づく最良総合効果及び ORR（層別解析）を表 2.7.3-10 に示す。

BICR 判定による ORR は Ami/Laz 群 86.2%（363 例），Osi 群 84.5%（350 例），Laz 群 82.7%（177 例）であった。ORR のオッズ比は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.15（95% CI：0.78，1.70），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.31（95% CI：0.83，2.06）であった。

また，BICR 判定による確定 ORR（連続した評価で 4 週間以上 CR 又は PR が持続）は Ami/Laz 群 79.8%（336 例），Osi 群 75.8%（314 例），Laz 群 74.8%（160 例）であった。確定 ORR のオッズ比は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.27（95% CI：0.91，1.77），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.34（95% CI：0.90，1.98）であった（M5.3.5.1.1_CSR_TEFORRC01irc）。

治験担当医師判定による ORR 及び確定 ORR も BICR による判定と同様であった。（M5.3.5.1.1_CSR_TEFORR01inv，TEFORRC01inv）。

表 2.7.3-10 BICR 判定による最良総合効果及び ORR
（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

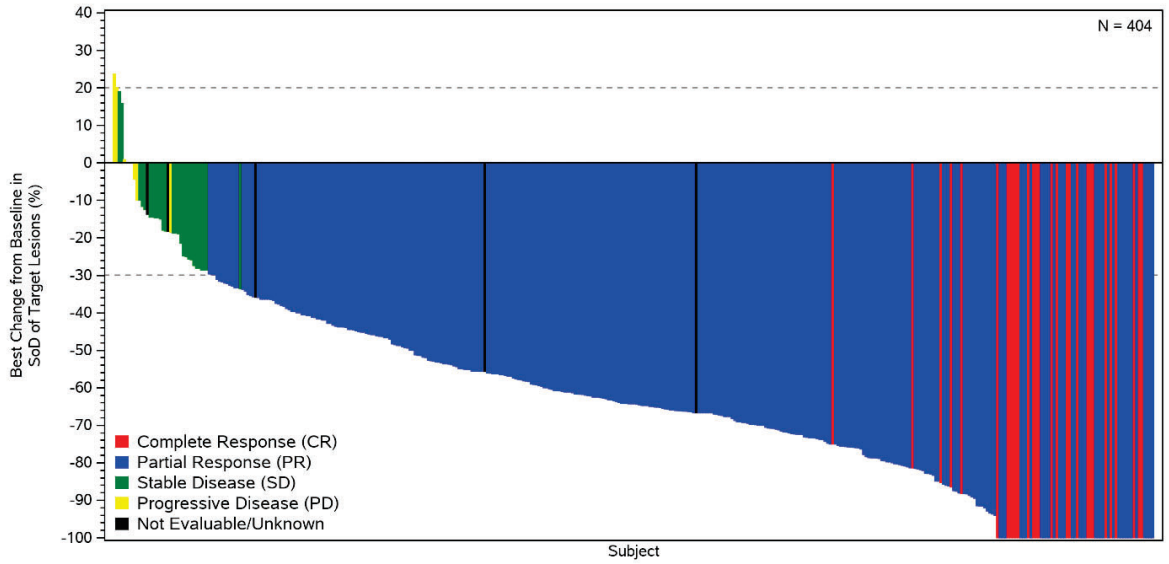
	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with measurable disease at baseline	421	414	214
Objective response rate (CR + PR)	363 (86.2%)	350 (84.5%)	177 (82.7%)
95% CI	(82.6%, 89.4%)	(80.7%, 87.9%)	(77.0%, 87.5%)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.4714		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.15 (0.78, 1.70)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.2409		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.31 (0.83, 2.06)		
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	29 (6.9%)	15 (3.6%)	9 (4.2%)
Partial Response (PR)	334 (79.3%)	335 (80.9%)	168 (78.5%)
Stable Disease (SD)	30 (7.1%)	42 (10.1%)	23 (10.7%)
Progressive Disease (PD)	7 (1.7%)	11 (2.7%)	9 (4.2%)
Not Evaluable (NE)	21 (5.0%)	11 (2.7%)	5 (2.3%)

Key: CI = confidence interval
[a] p-value and odds ratio are from logistic regression model stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Odds ratio >1 favors Amivantamab + Lazertinib.
Note: Percentages are based on the number of subjects with measurable disease at baseline.
Note: CR and PR do not have to be confirmed.

[teforr01irc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/teforr01irc.sas] 25SEP2023, 18:48

FAS のうち測定可能病変を有する被験者の BICR 判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率を投与群別に図 2.7.3-7 に示す。

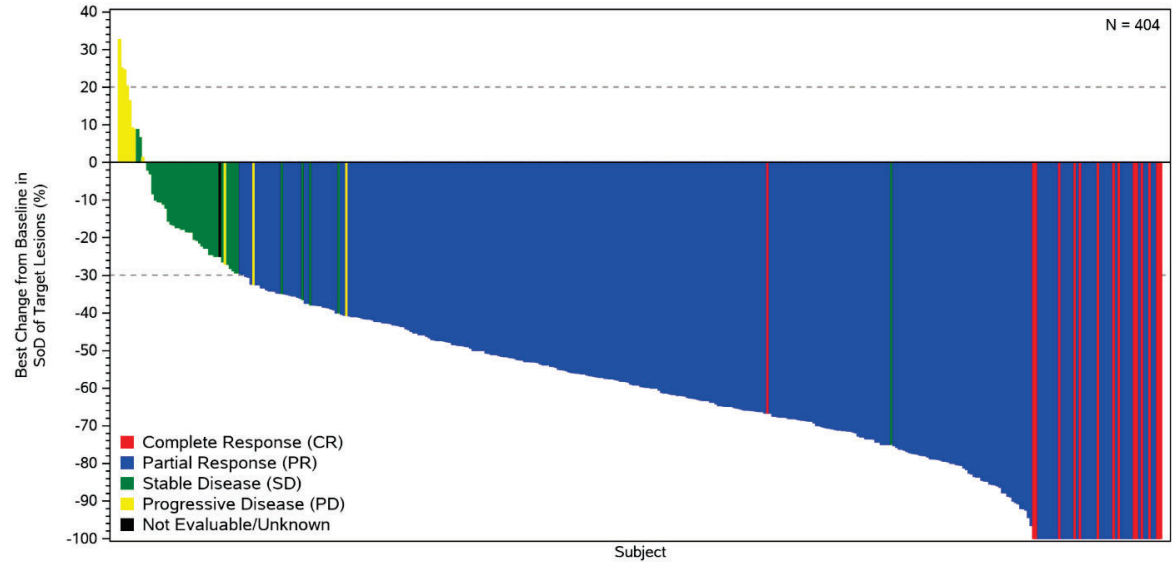
Ami/Laz 群



Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.

[gefrs01airc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefrs01airc.sas] 25SEP2023, 18:50

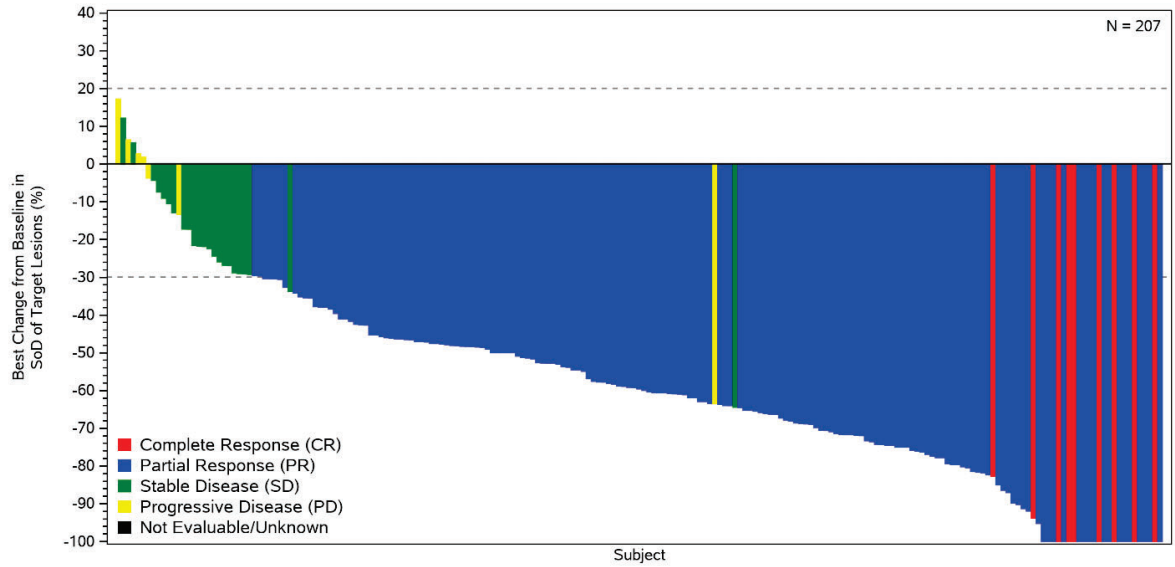
Osi 群



Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.

[gefrs01birc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefrs01birc.sas] 25SEP2023, 18:50

Laz 群



Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.

[gefrs01circ.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefrs01circ.sas] 25SEP2023, 18:51

図 2.7.3-7 BICR 判定による被験者ごとの標的病変の径和の
ベースラインからの最大変化率（NSC303 試験，全体集団，FAS）

2）EDI1001 試験

有効性解析対象集団の測定可能病変を有する 20 例で，RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による ORR は 100.0%（20 例）であり，最良総合効果は全被験者が PR であった（M5.3.5.2.4_CSR_Table 32）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

FAS（治験担当医師判定による測定可能病変を有する被験者：ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）で，RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による ORR はラゼルチニブ群 76.0%（149 例），ゲフィチニブ群 76.1%（150 例）であった［オッズ比：0.99（95% CI：0.62, 1.59）］（M5.3.5.1.2_CSR_Table 22）。

2) YH201 試験

奏効評価対象集団 43 例で，ICR 判定による確定 ORR は 69.8%（30 例）であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 14.1.5.1）。

2.7.3.3.2.4 奏効期間（DOR）

(1) アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与

1) NSC3003 試験

FAS のうち BICR 判定による測定可能病変を有する被験者（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 414 例，Laz 群 214 例）の CR 又は PR が確定した奏効例の DOR を表 2.7.3-11 に示す。

BICR 判定による CR 又は PR が確定した奏効例は Ami/Laz 群 336 例，Osi 群 314 例，Laz 群 160 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 37.8%（127 例），Osi 群 51.9%（163 例），Laz 群 51.9%（83 例）であった。

BICR 判定による DOR の中央値は，Ami/Laz 群 25.76（95% CI：20.14，NE）カ月，Osi 群 16.76（95% CI：14.75，18.53）カ月，Laz 群 16.56（95% CI：14.75，20.21）カ月であった。6 カ月，12 カ月及び 18 カ月の奏効期間はそれぞれ，Ami/Laz 群 86.3%，67.9%及び 34.2%，Osi 群 85.0%，57.6%及び 27.4%，Laz 群 82.5%，58.8%及び 25.0%であった。

治験担当医師判定による DOR も BICR による判定と同様であった（M5.3.5.1.1_CSR_TEFDORC01inv）。

表 2.7.3-11 BICR 判定による DOR（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with measurable disease at baseline	421	414	214
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	336	314	160
Event	127 (37.8%)	163 (51.9%)	83 (51.9%)
Censored	209 (62.2%)	151 (48.1%)	77 (48.1%)
Time to event (months)[a]			
25th percentile (95% CI)	12.68 (11.04, 13.73)	9.26 (9.13, 10.25)	9.23 (7.39, 11.10)
Median (95% CI)	25.76 (20.14, NE)	16.76 (14.75, 18.53)	16.56 (14.75, 20.21)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (21.95, NE)
Range	(1.4, 28.5+)	(1.9+, 28.7+)	(1.9+, 28.6+)
Duration of response >=6 months	290 (86.3%)	267 (85.0%)	132 (82.5%)
Duration of response >=12 months	228 (67.9%)	181 (57.6%)	94 (58.8%)
Duration of response >=18 months	115 (34.2%)	86 (27.4%)	40 (25.0%)
Duration of response >=24 months	34 (10.1%)	21 (6.7%)	5 (3.1%)

Key: CI = confidence interval; + = censored observation; NE = not estimable
[a] Quartiles and 95% CIs are estimated with Kaplan-Meier method.
Note: Percentages are based on the number of subjects who achieved Confirmed CR or Confirmed PR.
[tefdorc01irc.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefdorc01irc.sas] 25SEP2023, 18:47

2) EDI1001 試験

有効性解析対象集団の測定可能病変を有する全被験者 20 例が治験担当医師判定による奏効例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，45.0%（9 例）であった。治験担当医師判定による DOR の中央値は，未到達（95% CI：20.30 カ月，NE）であった（M5.3.5.2.4_CSR_Table 34）。

(2) ラゼルチニブ単独投与

1) YH301 試験

FAS（治験担当医師判定による測定可能病変を有する被験者：ラゼルチニブ群 196 例，ゲフィチニブ群 197 例）のうち，治験担当医師判定による奏効例はラゼルチニブ群 149 例，ゲフィチニブ群 150 例であり，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，ラゼルチニブ群 31.6%（62 例），ゲフィチニブ群 56.9%（112 例）であった。

治験担当医師判定による DOR の中央値は，ラゼルチニブ群 19.4（95% CI：16.62，24.94）カ月，ゲフィチニブ群 8.3（95% CI：6.93，10.87）カ月であった（M5.3.5.1.2_CSR_Table 23）。

2) YH201 試験

奏効評価対象集団 43 例のうち ICR 判定による奏効例は 30 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，46.7%（14 例）であった。ICR 判定による DOR の中央値は，23.5（95% CI：12.5，NR）カ月であった（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 14.2.5.1）。

2.7.3.3.2.5　最初の後治療を受けた後の無増悪生存期間（PFS2）

NSC3003 試験の FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の PFS2（層別解析）を表 2.7.3-12 に，PFS2 の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-8 に示す。

最初の後治療を受けた後，カットオフ時点までに治験担当医師判定による 2 回目の疾患進行が認められた又は死亡した被験者の割合は，Ami/Laz 群 23.5%（101 例），Osi 群 30.3%（130 例），Laz 群 26.9%（58 例）であった。

PFS2 の中央値は，Ami/Laz 群 30.42（95% CI：30.42，NE）カ月，Osi 群で未到達（95% CI：29.31 カ月，NE），Laz 群 28.94（95% CI：28.94，NE）カ月であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.75（95% CI：0.58，0.98），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 0.81（95% CI：0.59，1.12）であった。

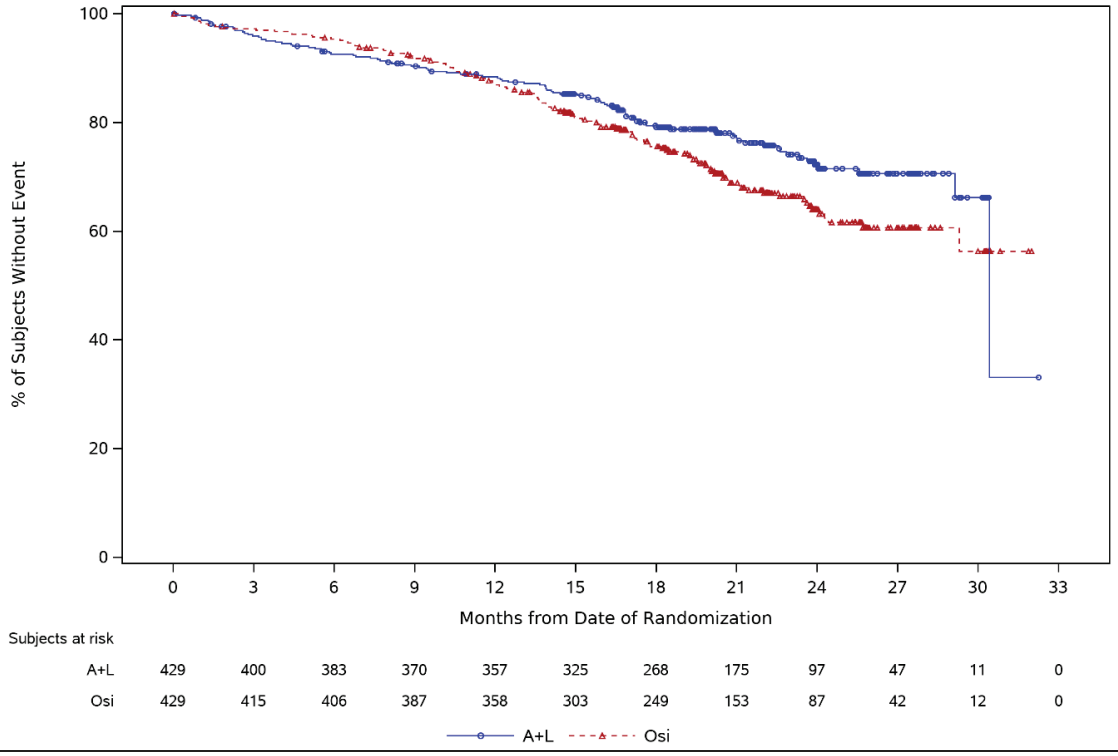
表 2.7.3-12 PFS2（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	101 (23.5%)	130 (30.3%)	58 (26.9%)
Censored	328 (76.5%)	299 (69.7%)	158 (73.1%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	22.60 (18.00, 29.14)	18.40 (15.93, 20.50)	19.58 (14.62, 24.80)
Median (95% CI)	30.42 (30.42, NE)	NE (29.31, NE)	28.94 (28.94, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (30.42, NE)	NE (NE, NE)	NE (28.94, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.0+, 32.0+)	(0.0+, 30.3+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.93 (0.90, 0.95)	0.95 (0.93, 0.97)	0.95 (0.91, 0.97)
12-month event-free rate (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.87 (0.83, 0.90)	0.85 (0.79, 0.89)
18-month event-free rate (95% CI)	0.79 (0.75, 0.83)	0.76 (0.71, 0.80)	0.77 (0.71, 0.82)
24-month event-free rate (95% CI)	0.72 (0.67, 0.77)	0.64 (0.58, 0.69)	0.68 (0.59, 0.75)
30-month event-free rate (95% CI)	0.66 (0.55, 0.75)	0.56 (0.46, 0.66)	0.48 (0.20, 0.72)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.0314		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.75 (0.58, 0.98)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.2025		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.81 (0.59, 1.12)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefpfs201s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefpfs201s.sas] 25SEP2023, 18:49

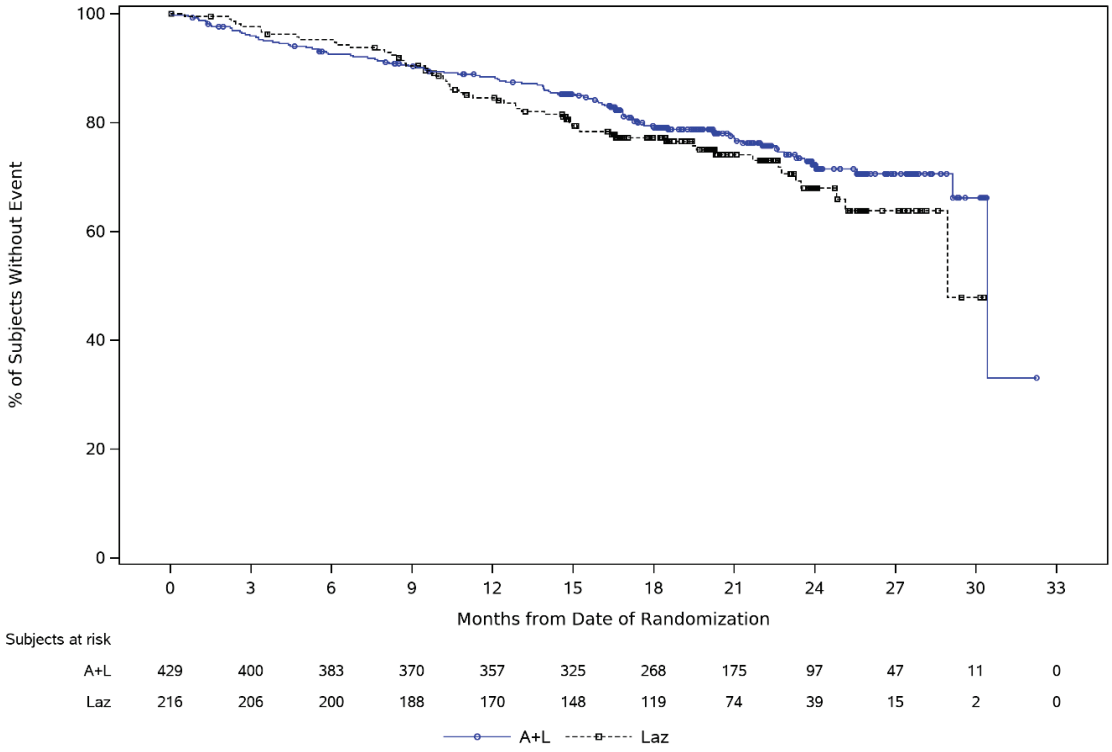
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

[gefpfs201a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs201a.sas] 25SEP2023, 18:50

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefpfs201b.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefpfs201b.sas] 25SEP2023, 18:50

図 2.7.3-8 PFS2 の Kaplan-Meier 曲線（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

2.7.3.3.2.6　症状進行までの期間（TTSP）

NSC3003 試験の FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の TTSP（層別解析）を表 2.7.3-13 に，TTSP の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-9 に示す。

カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 29.1%（125 例）［症状進行 16.1%（69 例），症状進行なしの死亡 13.1%（56 例）］，Osi 群 38.9%（167 例）［症状進行 27.5%（118 例），症状進行なしの死亡 11.4%（49 例）］，Laz 群 32.4%（70 例）［症状進行 21.3%（46 例），症状進行なしの死亡 11.1%（24 例）］であった。

TTSP の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE），Osi 群 29.31（95% CI：25.33，NE）カ月，Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE）であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.72（95% CI：0.57，0.91），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 0.86（95% CI：0.64，1.15）であった。

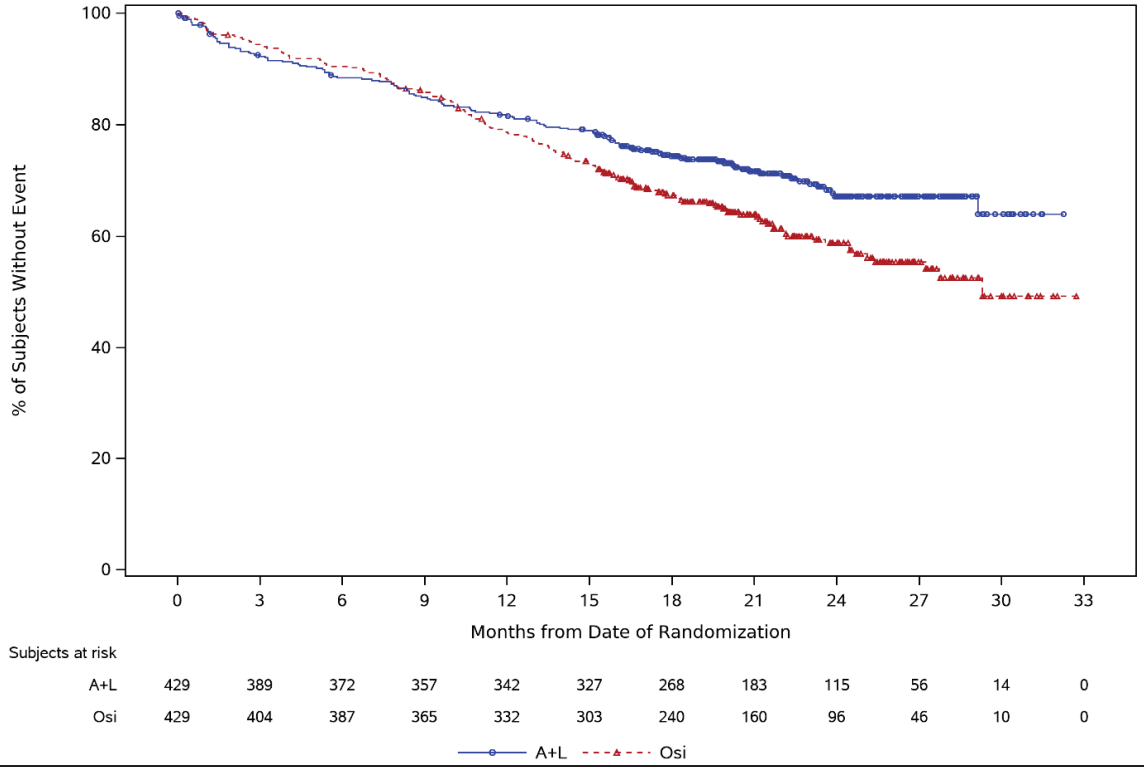
表 2.7.3-13 TTSP（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	125 (29.1%)	167 (38.9%)	70 (32.4%)
Symptomatic PD	69 (16.1%)	118 (27.5%)	46 (21.3%)
Death without Symptomatic PD	56 (13.1%)	49 (11.4%)	24 (11.1%)
Censored	304 (70.9%)	262 (61.1%)	146 (67.6%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	17.58 (14.23, 22.34)	14.06 (11.60, 15.90)	13.83 (10.41, 18.86)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	29.31 (25.33, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 32.3+)	(0.2, 32.7+)	(0.0+, 32.1+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.90 (0.87, 0.93)	0.90 (0.85, 0.93)
12-month event-free rate (95% CI)	0.82 (0.77, 0.85)	0.79 (0.74, 0.82)	0.79 (0.72, 0.84)
18-month event-free rate (95% CI)	0.74 (0.70, 0.78)	0.67 (0.63, 0.72)	0.71 (0.64, 0.76)
24-month event-free rate (95% CI)	0.67 (0.62, 0.72)	0.59 (0.53, 0.64)	0.65 (0.58, 0.72)
30-month event-free rate (95% CI)	0.64 (0.56, 0.71)	0.49 (0.40, 0.58)	0.61 (0.52, 0.69)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.0049		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.72 (0.57, 0.91)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.3083		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.86 (0.64, 1.15)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefttsp01s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefttsp01s.sas] 25SEP2023, 18:49

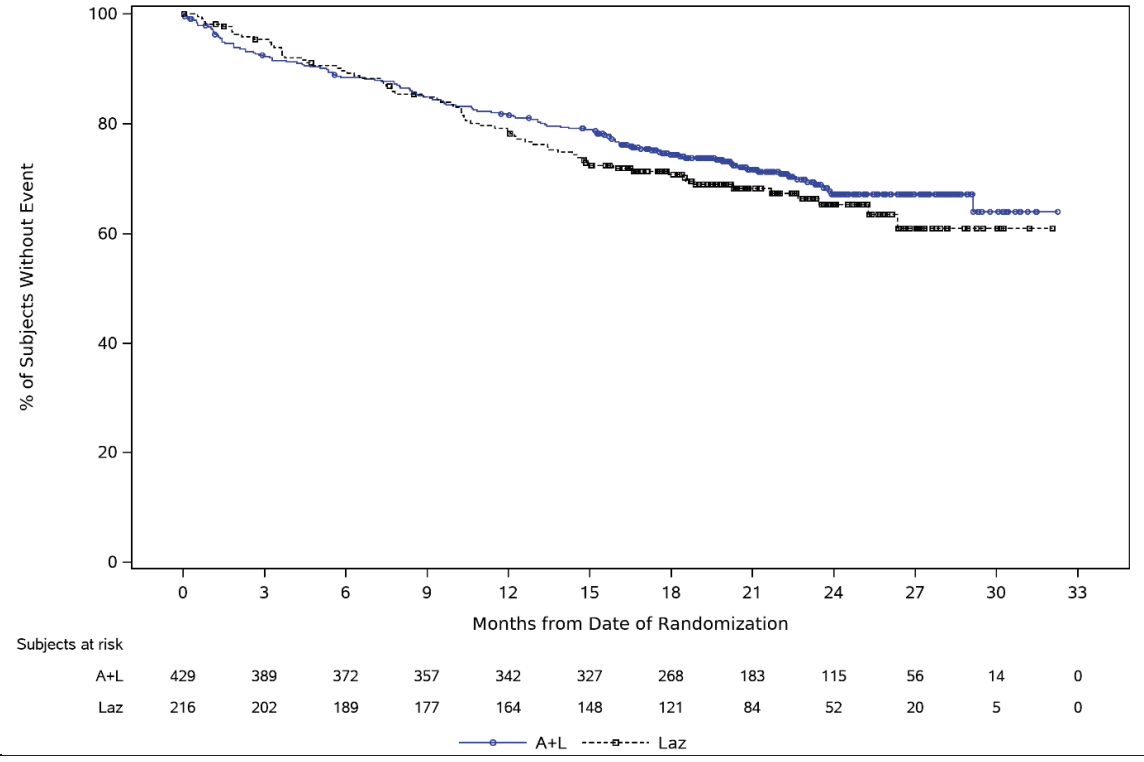
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

[gefttsp01a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefttsp01a.sas] 25SEP2023, 18:50

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefttsp01b.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/gefttsp01b.sas] 25SEP2023, 18:51

図 2.7.3-9 TTSP の Kaplan-Meier 曲線（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

2.7.3.3.2.7　頭蓋内無増悪生存期間（頭蓋内 PFS）

NSC3003 試験の FAS のうち，脳転移の既往を有する被験者（Ami/Laz 群 178 例，Osi 群 172 例，Laz 群 86 例）の BICR 判定による頭蓋内 PFS（層別解析）を表 2.7.3-14 に，頭蓋内 PFS の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-10 に示す。

カットオフ時点までに BICR 判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 42.1%（75 例），Osi 群 43.6%（75 例），Laz 群 43.0%（37 例）であった。

BICR 判定による頭蓋内 PFS の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：18.43 カ月，NE），Osi 群 21.09（95% CI：18.40，NE）カ月，Laz 群 20.30（95% CI：16.59，NE）カ月であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.96（95% CI：0.70，1.33），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 0.94（95% CI：0.63，1.40）であった。

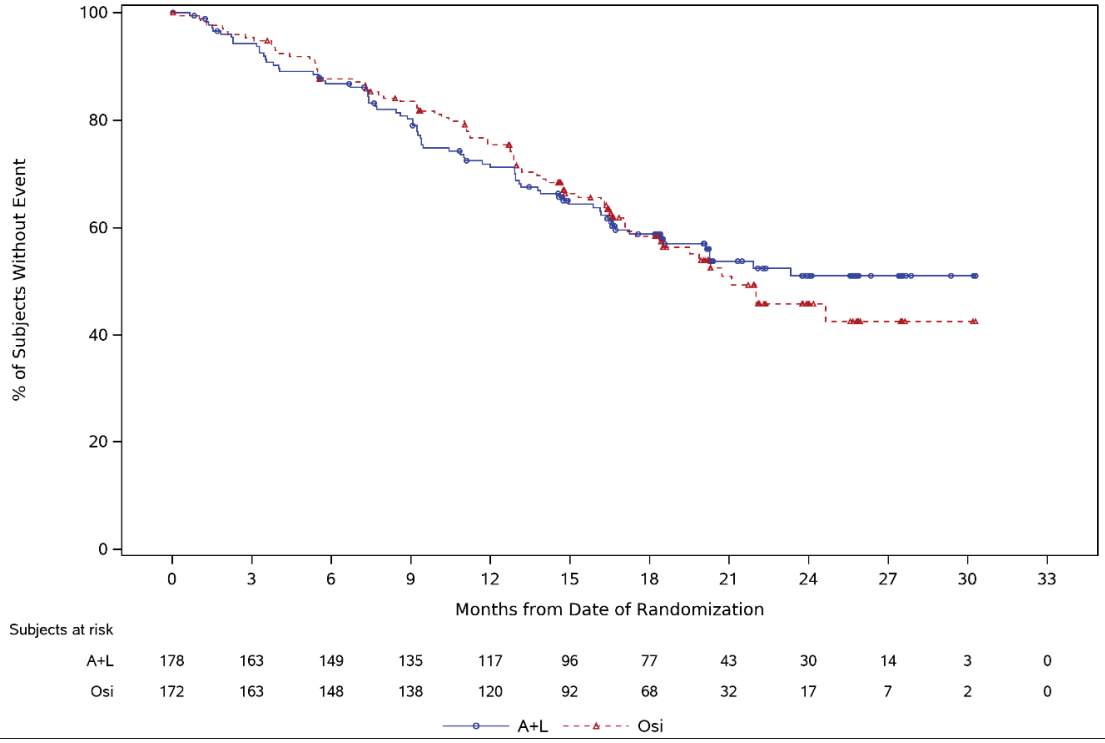
表 2.7.3-14 BICR 判定による頭蓋内 PFS
（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with history of brain metastasis	178	172	86
Event	75 (42.1%)	75 (43.6%)	37 (43.0%)
Censored	103 (57.9%)	97 (56.4%)	49 (57.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	9.46 (8.44, 13.08)	12.75 (9.30, 14.09)	11.04 (9.10, 16.39)
Median (95% CI)	NE (18.43, NE)	21.09 (18.40, NE)	20.30 (16.59, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (22.67, NE)
Range	(0.0+, 30.3+)	(0.0+, 30.3+)	(0.0+, 28.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.87 (0.81, 0.91)	0.88 (0.82, 0.92)	0.89 (0.81, 0.94)
12-month event-free rate (95% CI)	0.71 (0.64, 0.77)	0.75 (0.68, 0.81)	0.72 (0.61, 0.80)
18-month event-free rate (95% CI)	0.59 (0.51, 0.66)	0.58 (0.50, 0.66)	0.60 (0.48, 0.70)
24-month event-free rate (95% CI)	0.51 (0.42, 0.59)	0.46 (0.36, 0.55)	0.40 (0.24, 0.55)
30-month event-free rate (95% CI)	0.51 (0.42, 0.59)	0.43 (0.32, 0.53)	NE (NE, NE)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.8168		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.96 (0.70, 1.33)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.7615		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.94 (0.63, 1.40)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R) and race (Asian or Non-Asian).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
Note: History of brain metastasis is based on investigator reported data recorded on eCRF page.

[teficpfs01s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/teficpfs01s.sas] 25SEP2023, 18:51

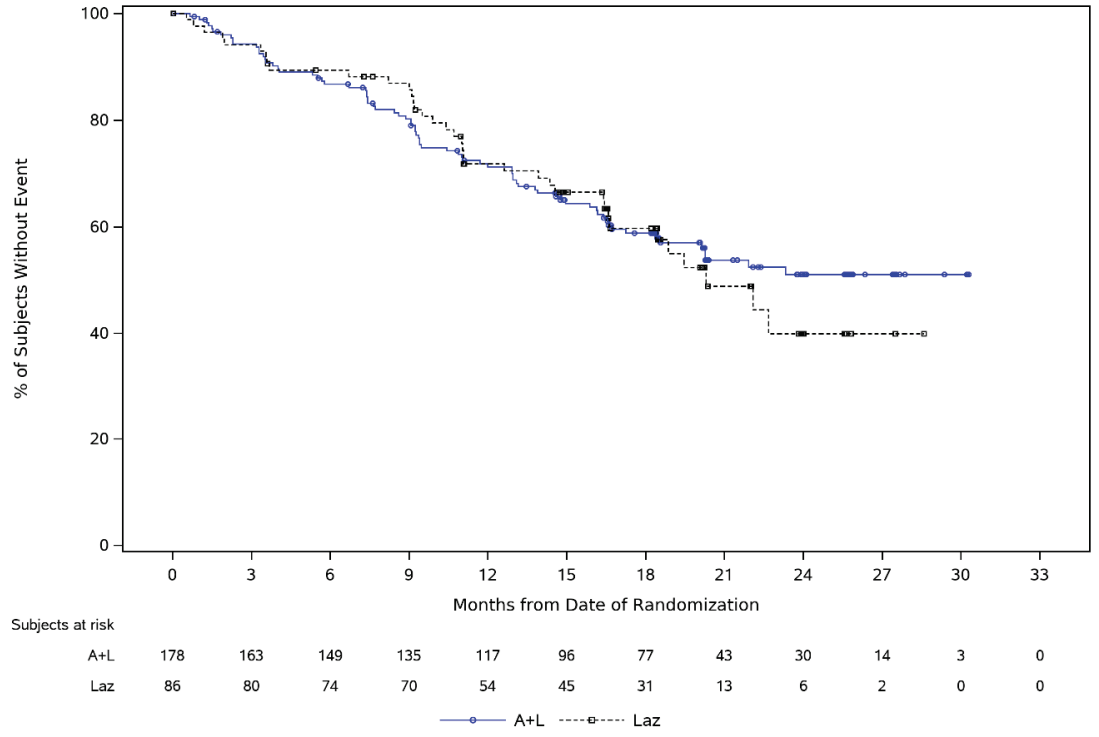
Ami/Laz 群 vs Osi 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Osi = Osimertinib
Note: History of brain metastasis is based on investigator reported data recorded on eCRF page.

[geficpfs01a.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/geficpfs01a.sas] 25SEP2023, 18:52

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib
Note: History of brain metastasis is based on investigator reported data recorded on eCRF page.

[geficpfs01b.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/geficpfs01b.sas] 25SEP2023, 18:52

図 2.7.3-10 BICR 判定による頭蓋内 PFS の Kaplan-Meier 曲線

（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

2.7.3.3.2.8　頭蓋内奏効率（頭蓋内 ORR）

NSC3003 試験の FAS のうち，スクリーニング時に頭蓋内病変を有する被験者（Ami/Laz 群 180 例，Osi 群 187 例，Laz 群 93 例）の RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による頭蓋内最良総合効果及び ORR（層別解析）を表 2.7.3-15 に示す。

BICR 判定による頭蓋内 ORR は Ami/Laz 群 76.7%（138 例），Osi 群 76.5%（143 例），Laz 群 74.2%（69 例）であった。頭蓋内 ORR のオッズ比は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.00（95% CI：0.61，1.63），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.14（95% CI：0.64，2.05）であった。

表 2.7.3-15 BICR 判定による頭蓋内最良総合効果及び ORR
（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with intracranial disease at baseline	180	187	93
Objective response rate (CR+PR)	138 (76.7%)	143 (76.5%)	69 (74.2%)
95% CI	(69.8%, 82.6%)	(69.7%, 82.4%)	(64.1%, 82.7%)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.9964		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.00 (0.61, 1.63)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.6591		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.14 (0.64, 2.05)		
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	112 (62.2%)	108 (57.8%)	51 (54.8%)
Partial Response (PR)	26 (14.4%)	35 (18.7%)	18 (19.4%)
Stable Disease (SD)[c]	35 (19.4%)	39 (20.9%)	17 (18.3%)
Progressive Disease (PD)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	4 (4.3%)
Not Evaluable (NE)	4 (2.2%)	3 (1.6%)	3 (3.2%)

Key: CI = confidence interval
[a] p-value and odds ratio are from logistic regression model stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R) and race (Asian or non-Asian).
[b] Odds ratio >1 favors Amivantamab + Lazertinib.
[c] Includes non-CR/non-PD in subjects with only non-target lesions at baseline.
Note: CR and PR do not have to be confirmed.

[teficorr01.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/teficorr01.sas] 25SEP2023, 18:46

2.7.3.3.2.9　頭蓋内奏効期間（頭蓋内 DOR）

NSC3003 試験の FAS のうち，スクリーニング時に頭蓋内病変を有する被験者（Ami/Laz 群 180 例，Osi 群 187 例，Laz 群 93 例）の BICR 判定による頭蓋内奏効例の DOR を表 2.7.3-16 に示す。

BICR 判定による頭蓋内奏効例は Ami/Laz 群 138 例，Osi 群 143 例，Laz 群 69 例であり，このうちカットオフ時点までに頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 33.3%（46 例），Osi 群 26.6%（38 例），Laz 群 29.0%（20 例）であった。

BICR 判定による頭蓋内 DOR の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：20.24 カ月，NE），Osi 群で未到達（95% CI：NE，NE），Laz 群 20.27（95% CI：17.81，NE）カ月であった。

表 2.7.3-16 BICR 判定による頭蓋内 DOR（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Number of subjects with intracranial disease at baseline	180	187	93
Responders (CR + PR)	138	143	69
Event	46 (33.3%)	38 (26.6%)	20 (29.0%)
Censored	92 (66.7%)	105 (73.4%)	49 (71.0%)
Time to event (months)[a]			
25th percentile (95% CI)	11.10 (7.52, 14.75)	12.91 (9.30, 18.07)	12.88 (7.46, 19.25)
Median (95% CI)	NE (20.24, NE)	NE (NE, NE)	20.27 (17.81, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 28.5+)	(0.0+, 25.9+)	(0.0+, 26.8+)
Duration of response >=6 months	107 (77.5%)	111 (77.6%)	55 (79.7%)
Duration of response >=12 months	80 (58.0%)	77 (53.8%)	36 (52.2%)
Duration of response >=18 months	43 (31.2%)	30 (21.0%)	13 (18.8%)
Duration of response >=24 months	14 (10.1%)	6 (4.2%)	2 (2.9%)

Key: CI = confidence interval; + = censored observation; NE = not estimable
[a] Quartiles and 95% CIs are estimated with Kaplan-Meier method.
Note: Percentages are based on the number of subjects who achieved CR or PR.

[teficdor01.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/teficdor01.sas] 25SEP2023, 18:47

2.7.3.3.2.10　頭蓋内疾患進行までの期間

NSC3003 試験の FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の BICR 判定による頭蓋内疾患進行までの期間（層別解析）を表 2.7.3-17 に示す。

カットオフ時点までに BICR 判定による頭蓋内疾患進行が認められた被験者の割合は，Ami/Laz 群 13.5%（58 例），Osi 群 12.4%（53 例），Laz 群 11.1%（24 例）であった。

BICR 判定による頭蓋内疾患進行までの期間の中央値は，いずれの投与群も未到達（95% CI：NE，NE）であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.11（95% CI：0.77，1.62），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.14（95% CI：0.71，1.84）であった。

表 2.7.3-17 BICR 判定による頭蓋内疾患進行までの期間
（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	58 (13.5%)	53 (12.4%)	24 (11.1%)
Censored	371 (86.5%)	376 (87.6%)	192 (88.9%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	NE (22.24, NE)	NE (NE, NE)	NE (24.02, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 30.3+)	(0.0+, 30.3+)	(0.0+, 30.4+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.95, 0.98)	0.97 (0.94, 0.98)	0.96 (0.93, 0.98)
12-month event-free rate (95% CI)	0.90 (0.86, 0.92)	0.91 (0.88, 0.94)	0.90 (0.85, 0.94)
18-month event-free rate (95% CI)	0.85 (0.80, 0.88)	0.84 (0.80, 0.88)	0.86 (0.80, 0.91)
24-month event-free rate (95% CI)	0.80 (0.74, 0.84)	0.82 (0.76, 0.86)	0.84 (0.76, 0.90)
30-month event-free rate (95% CI)	0.80 (0.74, 0.84)	0.82 (0.76, 0.86)	0.79 (0.64, 0.88)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.5754		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	1.11 (0.77, 1.62)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.5834		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	1.14 (0.71, 1.84)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[teftticpd02s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/teftticpd02s.sas] 25SEP2023, 19:20

2.7.3.3.2.11　投与中止までの期間

NSC3003 試験の FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の治験薬の投与中止（Ami/Laz 群は両方の治験薬中止）までの期間（層別解析）を表 2.7.3-18 に示す。

カットオフ時点で，治験薬投与を中止した被験者の割合は，Ami/Laz 群 44.5%（191 例），Osi 群 50.1%（215 例），Laz 群 49.5%（107 例）であった。

治験薬投与中止までの期間の中央値は，Ami/Laz 群 26.15（95% CI：22.11，NE）カ月，Osi 群 23.03（95% CI：20.27，25.33）カ月，Laz 群 22.54（95% CI：18.33，NE）カ月であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.88（95% CI：0.73，1.07），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 0.85（95% CI：0.67，1.08）であった。

表 2.7.3-18 投与中止までの期間（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	191 (44.5%)	215 (50.1%)	107 (49.5%)
Censored	238 (55.5%)	214 (49.9%)	109 (50.5%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	11.40 (9.59, 13.67)	11.07 (9.46, 13.08)	9.89 (7.72, 12.22)
Median (95% CI)	26.15 (22.11, NE)	23.03 (20.27, 25.33)	22.54 (18.33, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 31.5+)	(0.0+, 32.7+)	(0.0+, 32.1+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.85 (0.81, 0.88)	0.89 (0.86, 0.92)	0.86 (0.81, 0.90)
12-month event-free rate (95% CI)	0.74 (0.69, 0.78)	0.73 (0.69, 0.77)	0.70 (0.63, 0.76)
18-month event-free rate (95% CI)	0.62 (0.57, 0.67)	0.59 (0.55, 0.64)	0.57 (0.50, 0.63)
24-month event-free rate (95% CI)	0.53 (0.47, 0.58)	0.47 (0.42, 0.52)	0.47 (0.40, 0.54)
30-month event-free rate (95% CI)	0.46 (0.39, 0.53)	0.40 (0.33, 0.46)	0.43 (0.34, 0.51)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.2145		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.88 (0.73, 1.07)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.1940		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.85 (0.67, 1.08)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefttd01s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefttd01s.sas] 25SEP2023, 19:21

2.7.3.3.2.12　後治療開始までの期間

NSC3003 試験の FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例，Laz 群 216 例）の後治療開始までの期間（層別解析）を表 2.7.3-19 に示す。

カットオフ時点で，治験薬投与中止後に次の抗癌剤治療を開始した又は死亡した被験者の割合は，Ami/Laz 群 38.7%（166 例），Osi 群 45.9%（197 例），Laz 群 45.8%（99 例）であった。

後治療開始までの期間の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：26.78 カ月，NE），Osi 群 24.08（95% CI：22.01，28.98）カ月，Laz 群 24.02（95% CI：19.45，NE）カ月であった。層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.82（95% CI：0.66，1.00），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 0.78（95% CI：0.61，1.00）であった。

表 2.7.3-19 後治療開始までの期間（NSC3003 試験，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	429	429	216
Event	166 (38.7%)	197 (45.9%)	99 (45.8%)
Censored	263 (61.3%)	232 (54.1%)	117 (54.2%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	14.29 (11.40, 16.59)	13.11 (10.58, 14.36)	11.27 (8.80, 13.67)
Median (95% CI)	NE (26.78, NE)	24.08 (22.01, 28.98)	24.02 (19.45, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.0+, 31.5+)	(0.3, 32.7+)	(0.0+, 32.1+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.91 (0.88, 0.93)	0.90 (0.85, 0.93)
12-month event-free rate (95% CI)	0.78 (0.74, 0.82)	0.77 (0.73, 0.81)	0.73 (0.66, 0.78)
18-month event-free rate (95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.63 (0.58, 0.67)	0.60 (0.53, 0.66)
24-month event-free rate (95% CI)	0.57 (0.52, 0.62)	0.51 (0.45, 0.56)	0.50 (0.43, 0.58)
30-month event-free rate (95% CI)	0.53 (0.47, 0.59)	0.42 (0.35, 0.50)	0.46 (0.37, 0.54)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.0533		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.82 (0.66, 1.00)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.0488		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.78 (0.61, 1.00)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from a log-rank test stratified by mutation type (Exon 19del or Exon 21 L858R), race (Asian or Non-Asian), and history of brain metastasis (present or absent).
[b] Hazard ratio is from a stratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefttst01s.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tefttst01s.sas] 25SEP2023, 18:47

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

部分集団における結果は，NSC3003 試験の結果を示した。

2.7.3.3.3.1　日本人集団での有効性

(1) 被験者の内訳

FAS の日本人集団の試験状況を表 2.7.3-20 に，投与群別の投与中止理由を表 2.7.3-21 に示す。

日本人被験者 78 例は Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例にランダム化された。このうち Laz 群 1 例のみランダム化後に治験薬を投与されなかった。2023 年 8 月 11 日のカットオフ時点で試験を継続中の被験者の割合は，Ami/Laz 群 86.2%（25 例），Osi 群 81.3%（26 例），Laz 群 88.2%（15 例）であった。

治験薬を 1 回以上投与された日本人被験者（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例，安全性解析対象集団）のうち，カットオフ時点でいずれかの治験薬投与継続中の被験者の割合は，Ami/Laz 群 65.5%（19 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 68.8%（11 例）であった。Ami/Laz 群のうち，アミマンタマブ及びラゼルチニブの併用投与を継続中の被験者の割合は 62.1%（18 例）であった（M5.3.5.4.1_TSIDS04AJPN）。全ての治験薬の投与を中止した被験者の割合は Ami/Laz 群 34.5%（10 例），Osi 群 43.8%（14 例），Laz 群 31.3%（5 例）で，投与を中止した理由（Ami/Laz 群は最後の治験薬投与中止理由）は，疾患進行［Ami/Laz 群 17.2%（5 例），Osi 群 34.4%（11 例），Laz 群 18.8%（3 例）］，有害事象［Ami/Laz 群 17.2%（5 例），Osi 群 9.4%（3 例），Laz 群 12.5%（2 例）］であった。

表 2.7.3-20 被験者の試験状況（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	29	32	17	78
Subjects randomized but not treated	0	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)
Subjects treated	29 (100.0%)	32 (100.0%)	16 (94.1%)	77 (98.7%)
Subjects still on the study	25 (86.2%)	26 (81.3%)	15 (88.2%)	66 (84.6%)
Completed study participation [a]	4 (13.8%)	6 (18.8%)	0	10 (12.8%)
Subjects discontinued the study	0	0	2 (11.8%)	2 (2.6%)
Reason for termination				
Withdrawal by subject	0	0	2 (11.8%)	2 (2.6%)

[a] Completed: if a subject had died before the end of study

[tsids02jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsids02jpn.sas] 10OCT2023, 08:45

表 2.7.3-21 投与群別の投与中止理由
（NSC3003 試験，日本人集団，安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	29	32	16	77
Subjects ongoing any study agent	19 (65.5%)	18 (56.3%)	11 (68.8%)	48 (62.3%)
Discontinued all study agents	10 (34.5%)	14 (43.8%)	5 (31.3%)	29 (37.7%)
Reason for discontinuation of last study agent				
Progressive disease	5 (17.2%)	11 (34.4%)	3 (18.8%)	19 (24.7%)
Adverse event	5 (17.2%)	3 (9.4%)	2 (12.5%)	10 (13.0%)
Adverse event – COVID-19 related	0	0	0	0

Note: Adverse events that are considered COVID-19 related (associated) are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form

[tsids04jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsids04jpn.sas] 10OCT2023, 08:50

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

FAS の日本人集団（78 例：Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の人口統計学的特性を表 2.7.3-22 に，ベースラインの疾患特性を表 2.7.3-23 に示す。

日本人集団の年齢の中央値（範囲）は 69.0（33～88）歳，65 歳以上の被験者の割合は 66.7%（52 例）であった。性別では女性が 47.4%（37 例）で，投与群別の内訳は Ami/Laz 群 41.4%（12 例），Osi 群 43.8%（14 例），Laz 群 64.7%（11 例）であった。体重の中央値（範囲）は 59.0（40～97）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 96.2%（75 例）であった。ECOG PS 別では，0 の被験者が 56.4%（44 例），1 の被験者が 43.6%（34 例）で，ECOG PS が 0 の投与群別の内訳は Ami/Laz 群 69.0%（20 例），Osi 群 46.9%（15 例），Laz 群 52.9%（9 例）であった。喫煙歴なしの被験者の割合は 44.9%（35 例）であった。

表 2.7.3-22 人口統計学的特性（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	29	32	17	78
Age, years				
N	29	32	17	78
Mean (SD)	66.9 (10.98)	67.5 (10.68)	61.7 (12.08)	66.0 (11.20)
Median	71.0	70.0	65.0	69.0
Range	(36; 83)	(33; 88)	(34; 76)	(33; 88)
18-25	0	0	0	0
26-50	2 (6.9%)	1 (3.1%)	3 (17.6%)	6 (7.7%)
51-64	8 (27.6%)	8 (25.0%)	4 (23.5%)	20 (25.6%)
65-74	13 (44.8%)	17 (53.1%)	8 (47.1%)	38 (48.7%)
>=75	6 (20.7%)	6 (18.8%)	2 (11.8%)	14 (17.9%)
Age Group 1, years				
N	29	32	17	78
<65	10 (34.5%)	9 (28.1%)	7 (41.2%)	26 (33.3%)
>=65	19 (65.5%)	23 (71.9%)	10 (58.8%)	52 (66.7%)
Age Group 2, years				
N	29	32	17	78
<75	23 (79.3%)	26 (81.3%)	15 (88.2%)	64 (82.1%)
>=75	6 (20.7%)	6 (18.8%)	2 (11.8%)	14 (17.9%)
Sex				
N	29	32	17	78
Female	12 (41.4%)	14 (43.8%)	11 (64.7%)	37 (47.4%)
Male	17 (58.6%)	18 (56.3%)	6 (35.3%)	41 (52.6%)
Race [a]				
N	29	32	17	78
Asian	29 (100.0%)	32 (100.0%)	17 (100.0%)	78 (100.0%)
Ethnicity				
N	29	32	17	78
Hispanic or Latino	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)
Not Hispanic or Latino	28 (96.6%)	32 (100.0%)	17 (100.0%)	77 (98.7%)
Weight, kg				
N	29	32	17	78
Mean (SD)	60.2 (9.80)	58.1 (11.22)	56.2 (10.71)	58.5 (10.57)
Median	60.6	57.7	53.7	59.0
Range	(40; 82)	(42; 97)	(42; 81)	(40; 97)
<80 kg	28 (96.6%)	31 (96.9%)	16 (94.1%)	75 (96.2%)
>=80 kg	1 (3.4%)	1 (3.1%)	1 (5.9%)	3 (3.8%)
Height, cm				
N	29	32	17	78
Mean (SD)	161.1 (8.92)	161.5 (9.32)	159.1 (9.07)	160.8 (9.05)
Median	163.2	163.3	157.1	162.8
Range	(140; 179)	(141; 178)	(138; 172)	(138; 179)
Body mass index, kg/m^2				
N	29	32	17	78
Mean (SD)	23.14 (2.953)	22.17 (2.815)	22.07 (2.743)	22.50 (2.857)
Median	23.29	21.66	21.74	22.36
Range	(18.0; 29.7)	(17.4; 31.0)	(18.0; 27.8)	(17.4; 31.0)
Baseline ECOG score				
N	29	32	17	78
0	20 (69.0%)	15 (46.9%)	9 (52.9%)	44 (56.4%)
1	9 (31.0%)	17 (53.1%)	8 (47.1%)	34 (43.6%)
History of smoking				
N	29	32	17	78
Yes	16 (55.2%)	16 (50.0%)	11 (64.7%)	43 (55.1%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Current	1 (3.4%)	1 (3.1%)	0	2 (2.6%)
Former	15 (51.7%)	15 (46.9%)	11 (64.7%)	41 (52.6%)
No	13 (44.8%)	16 (50.0%)	6 (35.3%)	35 (44.9%)

Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.

[tsidem01jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsidem01jpn.sas] 10OCT2023, 08:41

日本人被験者が有した EGFR 遺伝子変異型の割合は，Exon 19 欠失変異が 56.4%（44 例），Exon 21 L858R 変異が 43.6%（34 例）で，Exon 19 欠失変異の投与群別の内訳は Ami/Laz 群 51.7%（15 例），Osi 群 53.1%（17 例），Laz 群 70.6%（12 例）であった。ほとんどの被験者はスクリーニング時点の Stage 診断が IVB 又は IVA で［IVB：55.1%（43 例），IVA：43.6%（34 例）］，初回診断時の NSCLC の組織型が腺癌（98.7%，77 例）であった。転移部位（重複集計）別の被験者の割合は，リンパ節が 59.7%（46 例），肺が 48.1%（37 例），骨が 45.5%（35 例）であった。脳転移の既往を有する被験者の割合は 39.7%（31 例）で，投与群別の内訳は Ami/Laz 群 44.8%（13 例），Osi 群 40.6%（13 例），Laz 群 29.4%（5 例）であった。転移性 NSCLC の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 1.413（0.36～3.38）カ月であった。

表 2.7.3-23 ベースラインの疾患特性（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
Analysis set: Full	29	32	17	78
History of brain metastasis [a]				
N	29	32	17	78
Present	13 (44.8%)	13 (40.6%)	5 (29.4%)	31 (39.7%)
Absent	16 (55.2%)	19 (59.4%)	12 (70.6%)	47 (60.3%)
Mutation Type [a]				
N	29	32	17	78
Exon 19del	15 (51.7%)	17 (53.1%)	12 (70.6%)	44 (56.4%)
Exon 21 L858R	14 (48.3%)	15 (46.9%)	5 (29.4%)	34 (43.6%)
Initial diagnosis NSCLC subtype				
N	29	32	17	78
Adenocarcinoma	28 (96.6%)	32 (100.0%)	17 (100.0%)	77 (98.7%)
Large cell carcinoma	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0
Other	1 (3.4%)	0	0	1 (1.3%)
Histology grade at initial diagnosis				
N	29	32	17	78
Poorly differentiated	2 (6.9%)	3 (9.4%)	4 (23.5%)	9 (11.5%)
Moderately differentiated	6 (20.7%)	9 (28.1%)	5 (29.4%)	20 (25.6%)
Well differentiated	0	2 (6.3%)	0	2 (2.6%)
Other	1 (3.4%)	0	1 (5.9%)	2 (2.6%)
Not Reported	20 (69.0%)	18 (56.3%)	7 (41.2%)	45 (57.7%)
Cancer stage at initial diagnosis				
N	29	32	17	78
IA	0	0	1 (5.9%)	1 (1.3%)
IB	0	1 (3.1%)	0	1 (1.3%)
IIA	0	1 (3.1%)	0	1 (1.3%)
IIB	0	0	0	0
IIIA	0	0	0	0
IIIB	0	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib	Total
IIIC	0	1 (3.1%)	0	1 (1.3%)
IVA	16 (55.2%)	14 (43.8%)	6 (35.3%)	36 (46.2%)
IVB	13 (44.8%)	15 (46.9%)	10 (58.8%)	38 (48.7%)
Location of metastasis at screening [b]				
N	29	31	17	77
Bone	13 (44.8%)	14 (45.2%)	8 (47.1%)	35 (45.5%)
Liver	3 (10.3%)	4 (12.9%)	1 (5.9%)	8 (10.4%)
Brain	13 (44.8%)	13 (41.9%)	5 (29.4%)	31 (40.3%)
Lymph Node	17 (58.6%)	20 (64.5%)	9 (52.9%)	46 (59.7%)
Adrenal Gland	1 (3.4%)	2 (6.5%)	2 (11.8%)	5 (6.5%)
Lung	13 (44.8%)	16 (51.6%)	8 (47.1%)	37 (48.1%)
Other	5 (17.2%)	3 (9.7%)	1 (5.9%)	9 (11.7%)
Histology grade at screening				
N	29	32	17	78
Poorly differentiated	2 (6.9%)	3 (9.4%)	4 (23.5%)	9 (11.5%)
Moderately differentiated	6 (20.7%)	9 (28.1%)	5 (29.4%)	20 (25.6%)
Well differentiated	0	2 (6.3%)	0	2 (2.6%)
Other	1 (3.4%)	0	1 (5.9%)	2 (2.6%)
Not Reported	20 (69.0%)	18 (56.3%)	7 (41.2%)	45 (57.7%)
Cancer stage at screening				
N	29	32	17	78
IIIA	0	0	0	0
IIIB	0	0	0	0
IIIC	0	1 (3.1%)	0	1 (1.3%)
IVA	14 (48.3%)	13 (40.6%)	7 (41.2%)	34 (43.6%)
IVB	15 (51.7%)	18 (56.3%)	10 (58.8%)	43 (55.1%)
Time since initial lung cancer diagnosis (months) [c]				
N	29	32	17	78
Mean (SD)	1.542 (0.4827)	8.131 (26.7823)	13.103 (47.4606)	6.765 (27.8718)
Median	1.544	1.577	1.478	1.544
Range	(0.53; 2.73)	(0.82; 135.20)	(0.43; 197.26)	(0.43; 197.26)
Time since metastatic disease diagnosis (months) [c]				
N	29	31	17	77
Mean (SD)	1.442 (0.4536)	1.438 (0.6269)	1.608 (0.7985)	1.477 (0.6083)
Median	1.446	1.380	1.413	1.413
Range	(0.43; 2.73)	(0.36; 3.38)	(0.43; 3.12)	(0.36; 3.38)

Key: NSCLC = non-small cell lung cancer
[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
[b] Subjects can be counted in more than one category.
[c] Relative to the date of randomization.

[tsidem04ajpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsidem04ajpn.sas] 10OCT2023, 08:45

(3) 治験薬の曝露状況

安全性解析対象集団の日本人集団の投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 20.50（1.2～29.3）カ月［アミバンタマブ 17.97（0.9～26.2）カ月，ラゼルチニブ 20.50（1.2～29.3）カ月］，Osi 群 17.58（1.0～30.3）カ月，Laz 群 19.12（8.1～27.2）カ月であった（M2.7.4.7_表 2.7.4-付録-2）。治験薬の相対用量強度の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群のアミバンタマブが 100.00（97.9～100.0）%，ラゼルチニブが 93.74（72.0～100.0）%，Osi 群 98.82（80.7～100.0）%，Laz 群 95.17（88.6～100.0）%であった（M5.3.5.4.1_TSIEX06JPN）。

(4) 無増悪生存期間（PFS）

FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の BICR 判定による PFS（非層別解析）を表 2.7.3-24 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-11 に示す。

日本人集団の観察期間の中央値（範囲）は全体で 20.86（1.2～30.3）カ月で，投与群別では Ami/Laz 群 21.06（1.4+～29.3）カ月，Osi 群 21.03（13.9+～30.3）カ月，Laz 群 19.94（1.2～27.6）カ月であった（M5.3.5.4.1_TSIFU01JPN）。

カットオフ時点までに BICR 判定による疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 31.0%（9 例），Osi 群 50.0%（16 例），Laz 群 23.5%（4 例）であった。

日本人集団の BICR 判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：20.99 カ月，NE），Osi 群 18.50（95% CI：15.77，NE）カ月，Laz 群で未到達（95% CI：22.90 カ月，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.55（95% CI：0.24，1.25），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.30（95% CI：0.40，4.22）であった。

BICR 判定による日本人集団の 18 カ月及び 24 カ月無増悪生存率はそれぞれ Ami/Laz 群 76%及び 64%，Osi 群 57%及び 40%，Laz 群 80%及び 53%であった。

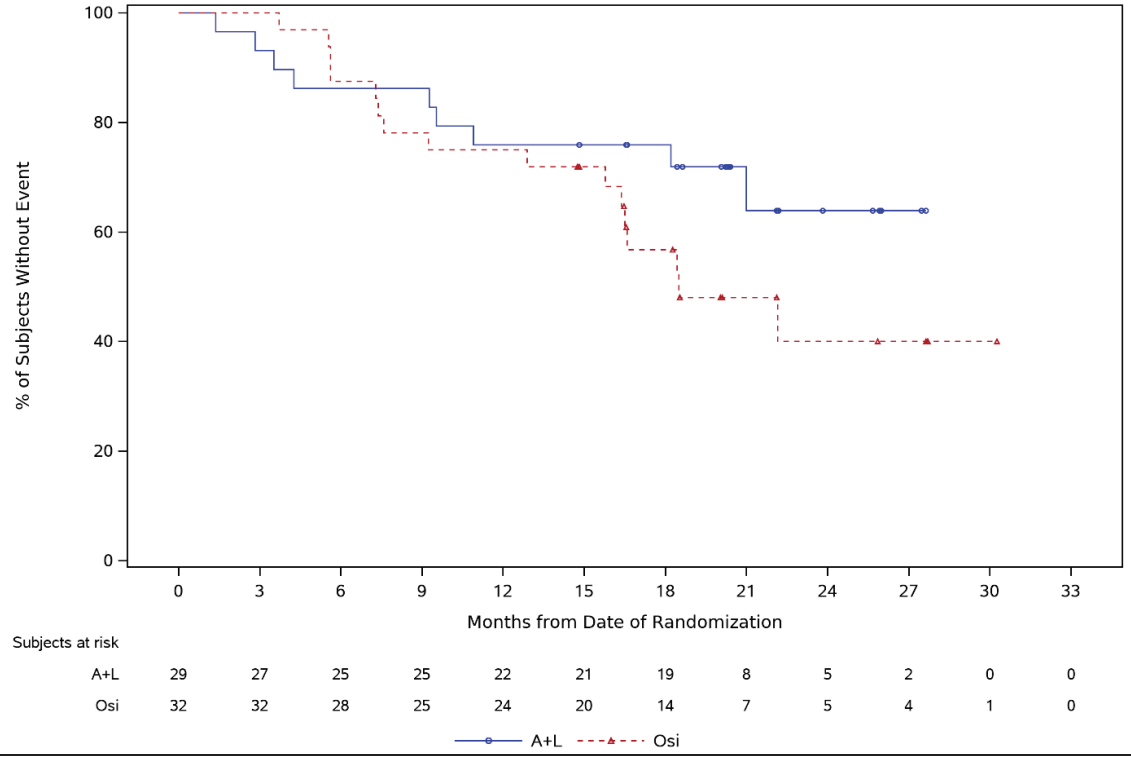
表 2.7.3-24 BICR 判定による PFS（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Event	9 (31.0%)	16 (50.0%)	4 (23.5%)
Censored	20 (69.0%)	16 (50.0%)	13 (76.5%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	18.20 (3.52, NE)	11.06 (5.62, 16.59)	22.90 (9.26, NE)
Median (95% CI)	NE (20.99, NE)	18.50 (15.77, NE)	NE (22.90, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (22.14, NE)	NE (22.90, NE)
Range	(1.4, 27.6+)	(3.7, 30.3+)	(0.0+, 25.9+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.86 (0.67, 0.95)	0.88 (0.70, 0.95)	1.00 (1.00, 1.00)
12-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.56, 0.88)	0.75 (0.56, 0.87)	0.88 (0.59, 0.97)
18-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.56, 0.88)	0.57 (0.37, 0.72)	0.80 (0.50, 0.93)
24-month event-free rate (95% CI)	0.64 (0.39, 0.81)	0.40 (0.19, 0.60)	0.53 (0.09, 0.85)
30-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	0.40 (0.19, 0.60)	NE (NE, NE)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.1496		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.55 (0.24, 1.25)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.6634		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	1.30 (0.40, 4.22)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from an unstratified log-rank test.
[b] Hazard ratio is from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.

[tefpfs01uircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tefpfs01uircjpn.sas] 10OCT2023, 08:56

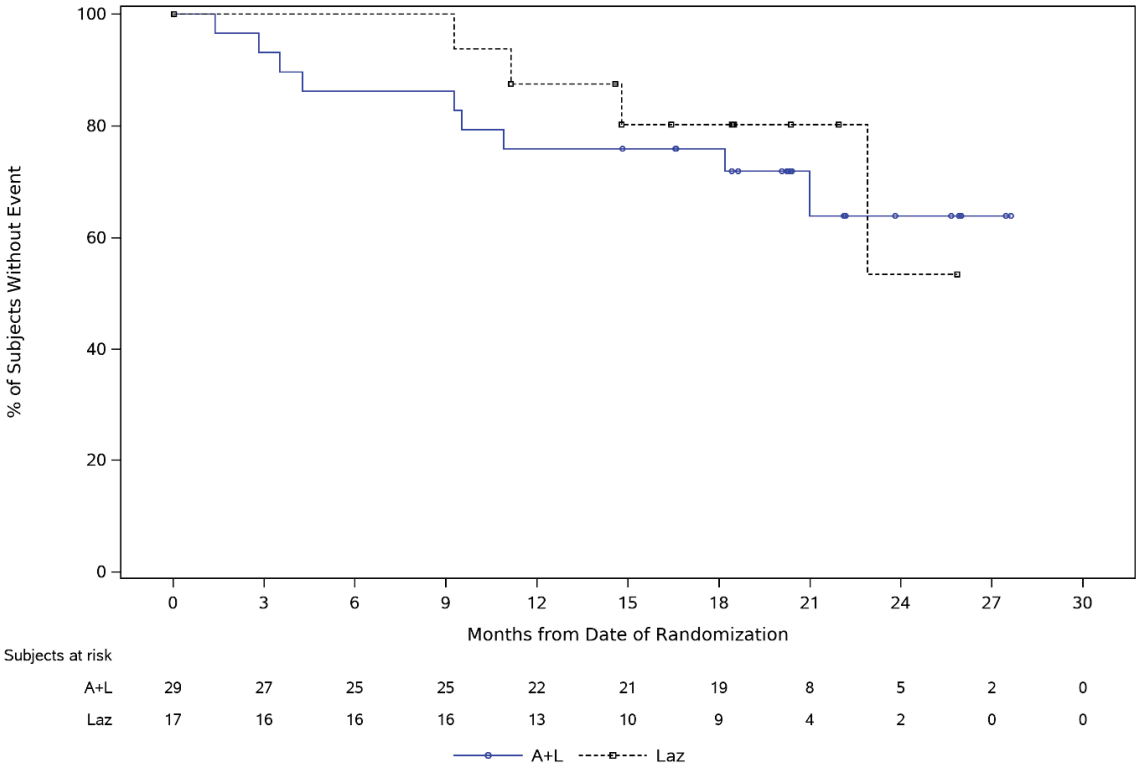
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

[gefpfs01aircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/gefpfs01aircjpn.sas] 30OCT2023, 20:18

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefpfs01bircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/gefpfs01bircjpn.sas] 30OCT2023, 20:08

図 2.7.3-11 BICR 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線

（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

(5) 全生存期間（OS）

FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の OS（非層別解析）を表 2.7.3-25 に，OS の Kaplan-Meier 曲線（Ami/Laz 群 vs Osi 群及び Ami/Laz 群 vs Laz 群）を図 2.7.3-12 に示す。日本人集団の観察期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 21.06（1.4+～29.3）カ月，Osi 群 21.03（13.9+～30.3）カ月，Laz 群 19.94（1.2～27.6）カ月であった（2.7.3.3.3.1(4)）。

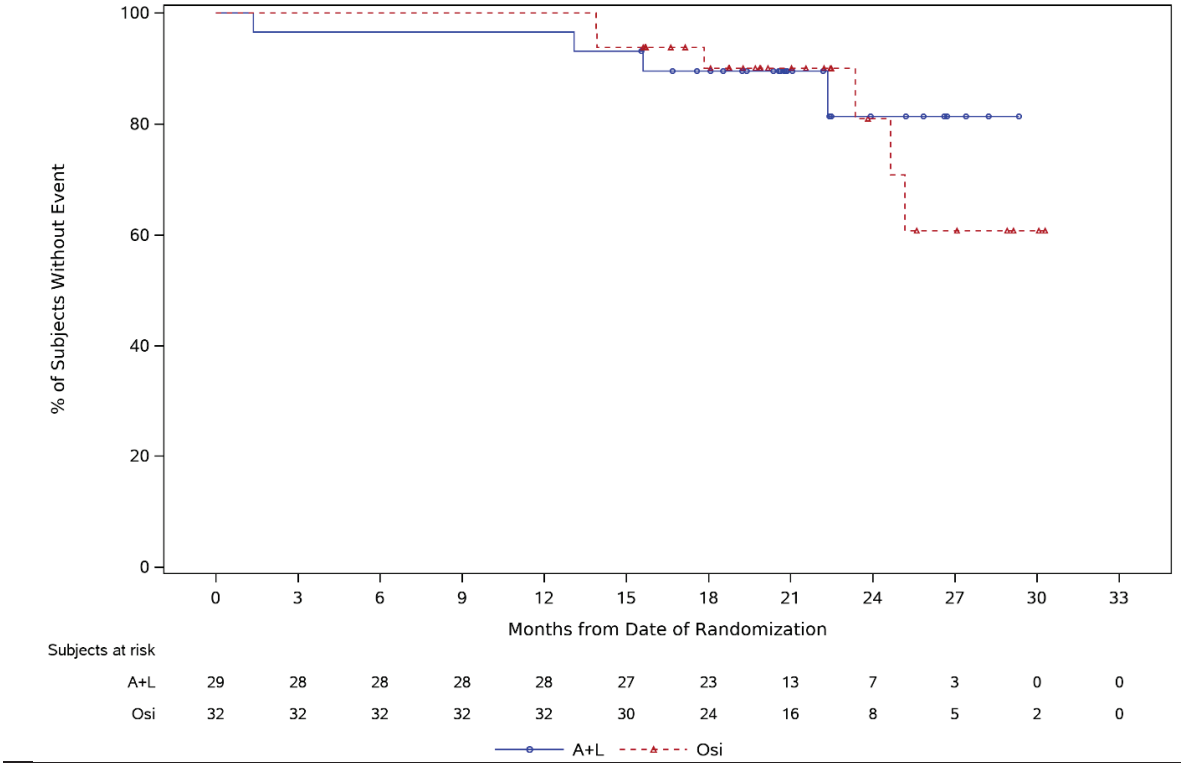
カットオフ時点までに死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 13.8%（4 例），Osi 群 18.8%（6 例）で，Laz 群ではいなかった。日本人集団の OS の中央値は Ami/Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE），Osi 群で未到達（95% CI：24.64 カ月，NE），Laz 群で未到達（95% CI：NE，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.75（95% CI：0.21，2.67），Ami/Laz 群 vs Laz 群で NE であった。

表 2.7.3-25 OS（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Event	4 (13.8%)	6 (18.8%)	0
Censored	25 (86.2%)	26 (81.3%)	17 (100.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	NE (15.61, NE)	24.64 (17.84, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (24.64, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(1.4, 29.3+)	(13.9, 30.3+)	(1.2+, 27.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.78, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
12-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.78, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
18-month event-free rate (95% CI)	0.90 (0.71, 0.96)	0.90 (0.72, 0.97)	1.00 (1.00, 1.00)
24-month event-free rate (95% CI)	0.81 (0.54, 0.93)	0.81 (0.52, 0.93)	1.00 (1.00, 1.00)
30-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	0.61 (0.28, 0.82)	NE (NE, NE)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.6582		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.75 (0.21, 2.67)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.1531		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	NE (0.00, NE)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from an unstratified log-rank test.
[b] Hazard ratio is from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
[tefos01ujpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tefos01ujpn.sas] 30OCT2023, 20:08

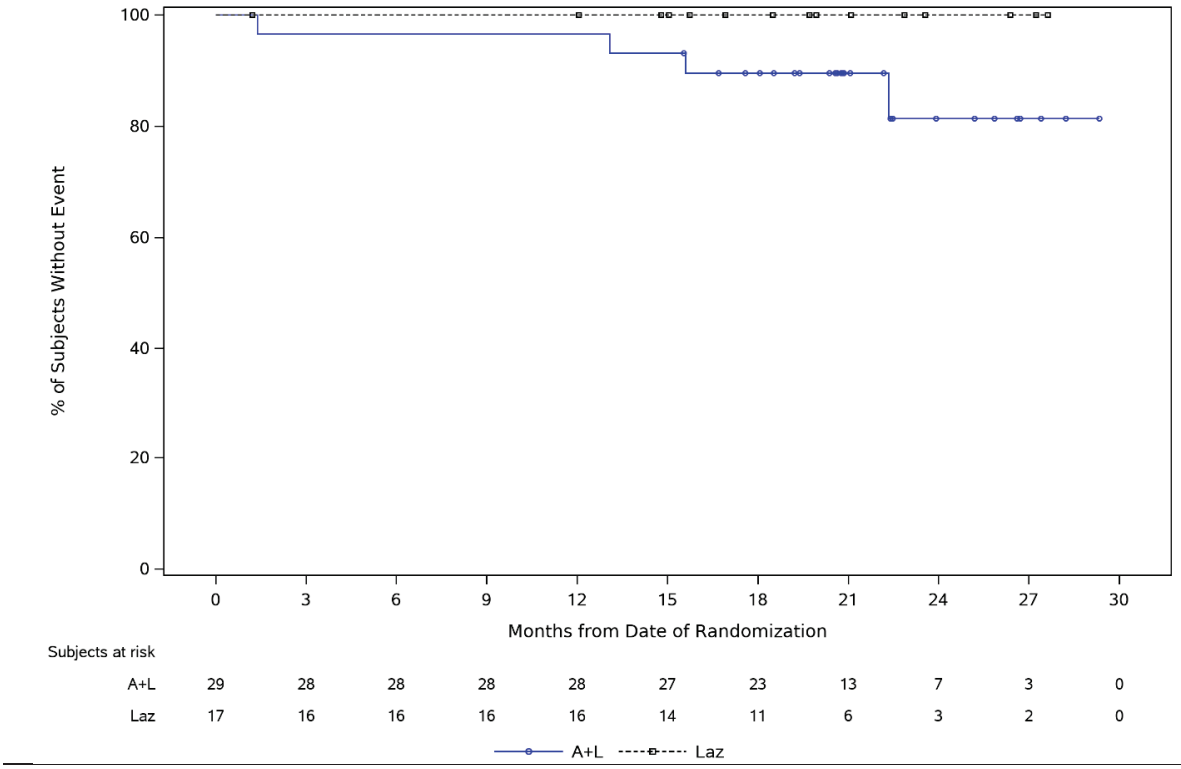
Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

[gefos01ajpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/gefos01ajpn.sas] 30OCT2023, 20:08

Ami/Laz 群 vs Laz 群



Key: A + L = Amivantamab + Lazertinib; Laz = Lazertinib

[gefos01bjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/gefos01bjpn.sas] 30OCT2023, 20:08

図 2.7.3-12 OS の Kaplan-Meier 曲線（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

(6) 奏効率（ORR）

BICR 判定による測定可能病変を有する FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の RECIST v1.1 に基づく最良総合効果及び ORR（非層別解析）を表 2.7.3-26 に示す。

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

また，BICR 判定による日本人集団の確定 ORR は Ami/Laz 群 79.3%（23 例），Osi 群 78.1%（25 例），Laz 群 64.7%（11 例）であった。確定 ORR のオッズ比は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.07（95% CI：0.31，3.67），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 2.09（95% CI：0.55，7.99）であった（M5.3.5.4.1_TEFORRC01IRCJPN）。

表 2.7.3-26 BICR 判定による最良総合効果及び ORR
（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Number of subjects with measurable disease at baseline	29	32	17
Objective response rate (CR + PR) 95% CI	25 (86.2%) (68.3%, 96.1%)	27 (84.4%) (67.2%, 94.7%)	13 (76.5%) (50.1%, 93.2%)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.8404		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.16 (0.28, 4.80)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.4051		
Odds ratio (95% CI)[a,b]	1.92 (0.41, 8.97)		
Best Overall Response			
Complete Response (CR)	2 (6.9%)	1 (3.1%)	0
Partial Response (PR)	23 (79.3%)	26 (81.3%)	13 (76.5%)
Stable Disease (SD)	3 (10.3%)	5 (15.6%)	3 (17.6%)
Progressive Disease (PD)	0	0	0
Not Evaluable (NE)	1 (3.4%)	0	1 (5.9%)

Key: CI = confidence interval
[a] p-value and odds ratio are from an unstratified logistic regression model.
[b] Odds ratio >1 favors Amivantamab + Lazertinib.
Note: Percentages are based on the number of subjects with measurable disease at baseline.
Note: CR and PR do not have to be confirmed.

[teforr01ircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/teforr01ircjpn.sas] 10OCT2023, 08:54

(7) 奏効期間（DOR）

BICR 判定による測定可能病変を有する FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の CR 又は PR が確定した奏効例の DOR を表 2.7.3-27 に示す。

BICR 判定による CR 又は PR が確定した日本人奏効例は Ami/Laz 群 23 例，Osi 群 25 例，Laz 群 11 例であり，このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 21.7%（5 例），Osi 群 44.0%（11 例），Laz 群 18.2%（2 例）であった。BICR 判

定による日本人集団の DOR の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：19.15 カ月，NE），Osi 群 18.43（95% CI：14.59，NE）カ月，Laz 群で未到達（95% CI：9.23 カ月，NE）であった。

表 2.7.3-27 BICR 判定による DOR（NSC3003 試験，日本人集団，FAS）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Number of subjects with measurable disease at baseline	29	32	17
Confirmed Responders (Confirmed CR + Confirmed PR)	23	25	11
Event	5 (21.7%)	11 (44.0%)	2 (18.2%)
Censored	18 (78.3%)	14 (56.0%)	9 (81.8%)
Time to event (months)[a]			
25th percentile (95% CI)	19.15 (7.39, NE)	14.59 (3.71, 16.82)	NE (9.23, NE)
Median (95% CI)	NE (19.15, NE)	18.43 (14.59, NE)	NE (9.23, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (18.43, NE)	NE (NE, NE)
Range	(3.9+, 25.5+)	(3.7, 28.6+)	(9.2+, 24.0+)
Duration of response >=6 months	21 (91.3%)	21 (84.0%)	11 (100.0%)
Duration of response >=12 months	17 (73.9%)	17 (68.0%)	7 (63.6%)
Duration of response >=18 months	12 (52.2%)	8 (32.0%)	3 (27.3%)
Duration of response >=24 months	2 (8.7%)	3 (12.0%)	1 (9.1%)

Key: CI = confidence interval; + = censored observation; NE = not estimable
[a] Quartiles and 95% CIs are estimated with Kaplan-Meier method.
Note: Percentages are based on the number of subjects who achieved Confirmed CR or Confirmed PR.
[tefdorc01ircjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tefdorc01ircjpn.sas] 07NOV2023, 19:44

(8) 最初の後治療を受けた後の無増悪生存期間（PFS2）

FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の PFS2（非層別解析）を表 2.7.3-28 に示す。

最初の後治療を受けた後，カットオフ時点までに治験担当医師判定による 2 回目の疾患進行が認められた又は死亡した日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 17.2%（5 例），Osi 群 25.0%（8 例），Laz 群 5.9%（1 例）であった。

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

表 2.7.3-28 PFS2（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Event	5 (17.2%)	8 (25.0%)	1 (5.9%)
Censored	24 (82.8%)	24 (75.0%)	16 (94.1%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	NE (12.48, NE)	20.50 (10.68, NE)	NE (22.64, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (20.50, NE)	NE (22.64, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (22.64, NE)
Range	(1.4, 27.6+)	(6.5, 30.3+)	(0.0+, 25.9+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.78, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
12-month event-free rate (95% CI)	0.97 (0.78, 1.00)	0.91 (0.74, 0.97)	1.00 (1.00, 1.00)
18-month event free rate (95% CI)	0.82 (0.61, 0.92)	0.78 (0.59, 0.89)	1.00 (1.00, 1.00)
24-month event free rate (95% CI)	0.82 (0.61, 0.92)	0.71 (0.47, 0.85)	0.75 (0.13, 0.96)
30-month event free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	0.71 (0.47, 0.85)	NE (NE, NE)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.4804		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.67 (0.22, 2.05)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.3304		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	2.78 (0.32, 23.78)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from an unstratified log-rank test.
[b] Hazard ratio is from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
[tefpfs201ujpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tefpfs201ujpn.sas] 30OCT2023, 20:08

(9) 症状進行までの期間（TTSP）

FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）の TTSP（非層別解析）を表 2.7.3-29 に示す。

カットオフ時点までに治験担当医師判定による症状進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 31.0%（9 例），Osi 群 28.1%（9 例）で，Laz 群ではいなかった。

日本人集団の TTSP の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：21.22 カ月，NE），Osi 群で未到達（95% CI：24.64 カ月，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 1.14（95% CI：0.45，2.88），Ami/Laz 群 vs Laz 群で NE であった。

表 2.7.3-29 TTSP（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Event	9 (31.0%)	9 (28.1%)	0
Censored	20 (69.0%)	23 (71.9%)	17 (100.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	21.22 (7.06, NE)	16.59 (12.91, NE)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (21.22, NE)	NE (24.64, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Range	(0.5, 29.3+)	(9.2, 30.3+)	(1.2+, 27.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.93 (0.75, 0.98)	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
12-month event-free rate (95% CI)	0.83 (0.63, 0.92)	0.94 (0.77, 0.98)	1.00 (1.00, 1.00)
18-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.55, 0.88)	0.74 (0.55, 0.86)	1.00 (1.00, 1.00)
24-month event-free rate (95% CI)	0.60 (0.35, 0.79)	0.74 (0.55, 0.86)	1.00 (1.00, 1.00)
30-month event-free rate (95% CI)	NE (NE, NE)	0.64 (0.36, 0.82)	NE (NE, NE)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.7755		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	1.14 (0.45, 2.88)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.0221		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	NE (0.00, NE)		

Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from an unstratified log-rank test.
[b] Hazard ratio is from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
[tefttsp01ujpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tefttsp01ujpn.sas] 30OCT2023, 20:08

(10)頭蓋内無増悪生存期間（頭蓋内 PFS）

脳転移の既往を有する FAS の日本人集団（Ami/Laz 群 13 例，Osi 群 13 例，Laz 群 5 例）の BICR 判定による頭蓋内 PFS（非層別解析）を表 2.7.3-30 に示す。

カットオフ時点までに BICR 判定による頭蓋内疾患進行又は死亡が認められた日本人集団の割合は，Ami/Laz 群 23.1%（3 例），Osi 群 46.2%（6 例），Laz 群 20.0%（1 例）であった。

BICR 判定による日本人集団の頭蓋内 PFS の中央値は，Ami/Laz 群で未到達（95% CI：10.87 カ月，NE），Osi 群 24.64（95% CI：7.29，NE）カ月，Laz 群で未到達（95% CI：11.07 カ月，NE）であった。非層別 HR は，Ami/Laz 群 vs Osi 群で 0.48（95% CI：0.12，1.95），Ami/Laz 群 vs Laz 群で 1.39（95% CI：0.14，13.38）であった。

表 2.7.3-30 BICR 判定による頭蓋内 PFS
（NSC3003 試験，日本人集団，FAS，非層別解析）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Full	29	32	17
Number of subjects with history of brain metastasis	13	13	5
Event	3 (23.1%)	6 (46.2%)	1 (20.0%)
Censored	10 (76.9%)	7 (53.8%)	4 (80.0%)
Time to event (months)			
25th percentile (95% CI)	NE (1.38, NE)	12.88 (5.42, NE)	NE (11.07, NE)
Median (95% CI)	NE (10.87, NE)	24.64 (7.29, NE)	NE (11.07, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)	24.64 (NE, NE)	NE (11.07, NE)
Range	(1.4, 25.7+)	(5.4, 24.6)	(11.1, 25.6+)
6-month event-free rate (95% CI)	0.85 (0.51, 0.96)	0.85 (0.51, 0.96)	1.00 (1.00, 1.00)
12-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.43, 0.92)	0.77 (0.44, 0.92)	0.80 (0.20, 0.97)
18-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.43, 0.92)	0.62 (0.31, 0.82)	0.80 (0.20, 0.97)
24-month event-free rate (95% CI)	0.76 (0.43, 0.92)	0.62 (0.31, 0.82)	0.80 (0.20, 0.97)
Amivantamab + Lazertinib vs Osimertinib			
p-value[a]	0.2959		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	0.48 (0.12, 1.95)		
Amivantamab + Lazertinib vs Lazertinib			
p-value[a]	0.7772		
Hazard ratio (95% CI)[a,b]	1.39 (0.14, 13.38)		

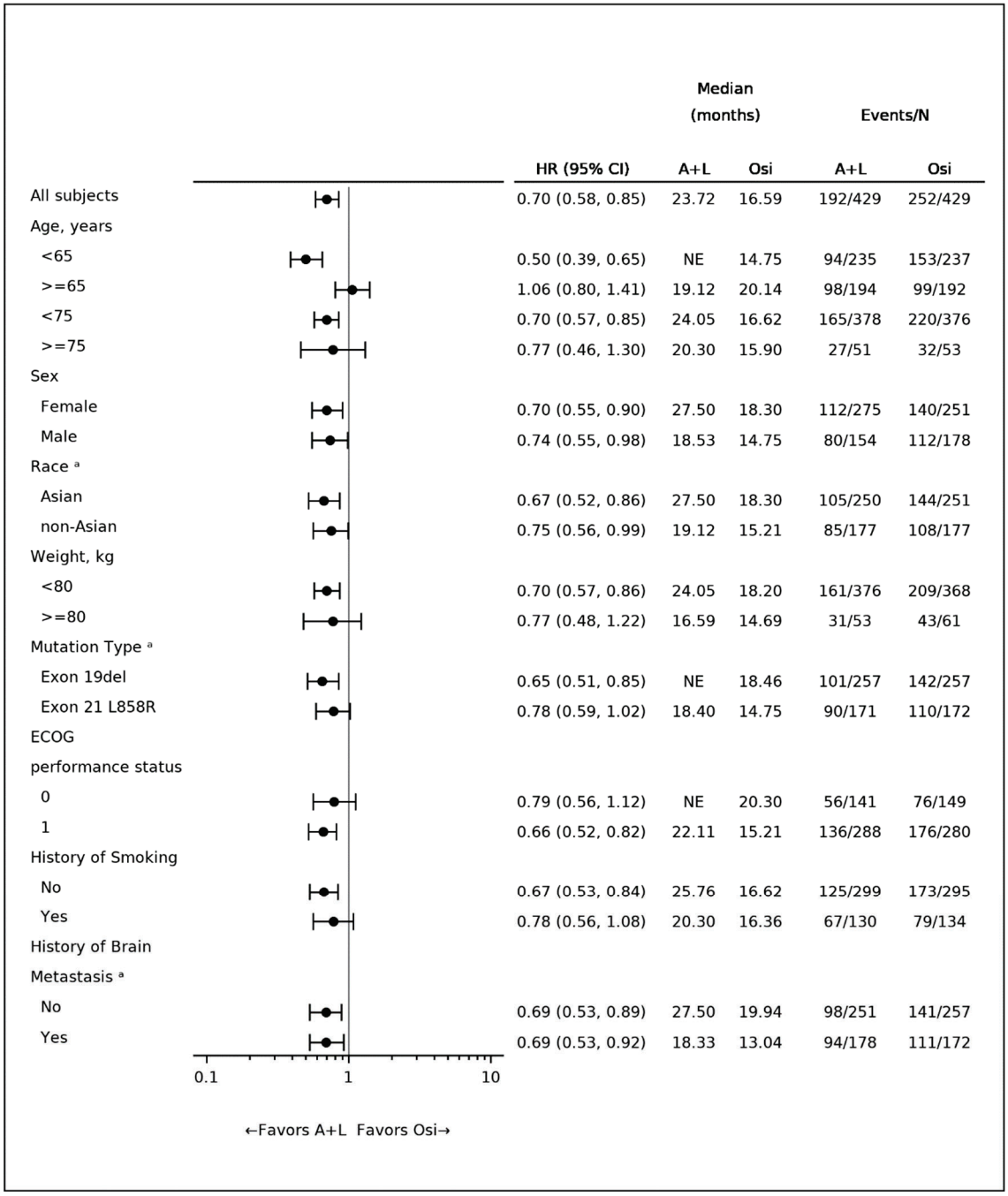
Key: + = censored observation; NE = not estimable
[a] p-value is from an unstratified log-rank test.
[b] Hazard ratio is from an unstratified proportional hazards model. Hazard ratio <1 favors Amivantamab + Lazertinib.
Note: History of brain metastasis is based on investigator reported data recorded on eCRF page.
[teficpfs01sjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/teficpfs01sjpn.sas] 10OCT2023, 08:42

2.7.3.3.3.2　その他の部分集団解析

NSC3003 試験で事前に規定した年齢，性別，人種，体重，EGFR 遺伝子の変異型，ECOG PS，喫煙歴の有無，脳転移の既往の有無別に，BICR 判定による PFS（層別解析）の部分集団解析結果（Ami/Laz 群 vs Osi 群）を図 2.7.3-13 に示す。

Osi 群に対する Ami/Laz 群の PFS では，年齢が 65 歳以上の部分集団を除いたいずれの集団も HR は 0.8 を下回っていた。Ami/Laz 群は Osi 群と比較して疾患進行又は死亡のリスク低下傾向が認められ，全体集団と同様の傾向が示された。

Ami/Laz 群 vs Osi 群



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

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

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

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

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

図 2.7.3-13 BICR 判定による PFS（Ami/Laz 群 vs Osi 群）の部分集団解析
（NSC3003 試験，全体集団，FAS）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

ラゼルチニブの単剤療法としての推奨用量は，YH201 試験で得られた PK，安全性及び有効性データを総合して検討された。ラゼルチニブは 320 mg/日までの経口投与で良好な忍容性を示し，20 mg/日から 320 mg/日への用量漸増中に DLT は報告されず，最大耐用量は特定されなかった（M2.7.4.2.1.6 (4)）。また，非臨床モデルに基づく評価において，最大の目標阻害活性を達成し，曝露―反応（PFS）解析から PFS に対する最大効果を示すために必要と考えられる定常状態における C_{trough} をカバーする 240 mg/日を推奨用量として選択した（M2.7.2.2.6.2 (1)）。

その後，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用療法における忍容性及び有効性は，EDI1001 試験で評価した後，国際共同第 1/1b 相試験である 73841937NSC1001 試験（以下，NSC1001 試験）でも評価した。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた NSCLC 患者の安全性及び有効性データから，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とラゼルチニブ 240 mg/日の併用投与での忍容性及び有効性が認められ，単独投与したときの個々の薬剤の安全性プロファイルからおおむね想定されるものであることが示された（M2.7.6.12 及び M2.7.6.15）。また，この併用療法の用量では DLT は認められなかった（M2.7.4.2.1.6 (4)）。EDI1001 試験，YH201 試験及び NSC1001 試験の PK，安全性及び有効性データに基づき，NSC3003 試験におけるアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の推奨用量として，アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を最初の 4 週間は週 1 回［Cycle 1 の投与は Day 1：350 mg，Day 2：700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）で分割投与］，その後は 2 週間ごとに投与，ラゼルチニブ 240 mg は 1 日 1 回経口投与にて併用投与することを選択した（M2.7.2.2.1.3 (3)）。

上記の用法・用量で実施した第 3 相試験（NSC3003 試験）で得られた Ami/Laz 群のアミバンタマブ及びラゼルチニブの PK は，個々の薬剤を単独投与したときの PK プロファイルと同様であった（M2.7.2.2.4）。Ami/Laz 群では，Osi 群と比較して主要評価項目である PFS が有意に延長することが示され，安全性プロファイルは個々の薬剤の安全性プロファイルからおおむね想定されるものであり，対象患者集団での忍容性も示されたことから良好なリスク・ベネフィットを有することが示唆された（M2.5.6）。曝露―反応解析の結果からも（M2.7.2.2.6.2 (2) 1), 2)），NSC3003 試験で選択した上述の用法・用量を，NSCLC 患者の 1 次治療に対する推奨用法・用量とすることが適切であると考えられた。

日本では，NSC1001 試験の日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートで DLT の発現がないこと（M2.7.4.2.1.6 (4)）を確認した後，NSC3003 試験に参加した。NSC3003 試験で，全体集団と日本人集団で有効性に大きな差が見られなかったこと（2.7.3.3.3.1），日本人集団の安全性に懸念は認められなかったこと（M2.5.5.7），日本人と外国人の PK に明確な民族差は認められなかったこと（M2.7.2.3.1.4）から，日本人においても全体集団と同じ臨床推奨用法・用量として設定することが適切と考える。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者の 1 次治療におけるアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法は，現在の標準治療であるオシメルチニブ単独療法と比較して，

NSC3003 試験の主要評価項目及び複数の副次評価項目で大幅な治療効果の改善が認められた。また，奏効は持続的であった。

観察期間は 22.01 カ月（中央値）で（2.7.3.3.2.1(1)1)），主要評価項目である BICR 判定による PFS の中央値は，Ami/Laz 群 23.72（95% CI：19.12，27.66）カ月，Osi 群 16.59（95% CI：14.78，18.46）カ月であり，Ami/Laz 群は Osi 群と比べ約 7 カ月延長した。PFS は Osi 群と比較して Ami/Laz 群の統計学的に有意かつ臨床的に意義のある延長が認められた［層別 HR：0.70（95% CI：0.58，0.85），p=0.0002］。18 カ月及び 24 カ月の無増悪生存率は，Osi 群で 48%及び 34%であったのに対し，Ami/Laz 群で 60%及び 48%であり，中央値以降の期間も効果は持続していた（2.7.3.3.2.1(1)1)）。

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法による効果の持続は副次評価項目の結果からも認められた。OS では Ami/Laz 群が Osi 群と比較して延長傾向が認められた［層別 HR=0.80（95% CI：0.61，1.05），p=0.1099］。18 カ月及び 24 カ月の生存率は，Ami/Laz 群 82%及び 74%，Osi 群 79%及び 69%であった（2.7.3.3.2.2(1)1)）。Ami/Laz 群の最初の後治療を受けた後の 2 回目の疾患進行又は死亡のリスクは，Osi 群と比較して 25%低下し（層別 HR：0.75），長期にわたる効果の持続をさらに裏付けた（2.7.3.3.2.5）。

BICR 判定による奏効率は Ami/Laz 群 86.2%，Osi 群 84.5%でともに高かった（2.7.3.3.2.3(1)1)）。確定した奏効例の DOR の中央値では，Ami/Laz 群（25.76 カ月）は Osi 群（16.76 カ月）と比較して，約 9 カ月延長した（2.7.3.3.2.4(1)1)）。Ami/Laz 群の症状進行又は死亡のリスクは，Osi 群と比較して 28%低下し（層別 HR：0.72），奏効の持続が示された（2.7.3.3.2.6）。アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法がオシメルチニブと比較して症状進行までの期間を延長させることは，患者にとって明らかなベネフィットであり，臨床症状に対するベネフィットが 2 剤併用に伴う毒性より上回ると考えられた。

これらの結果から，「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC」患者に対するアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用療法の治療効果は持続的であると考える。

目次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 14
2.7.4.1.2.2 投与状況 16
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.1.4 前治療 18
2.7.4.2 有害事象 19
2.7.4.2.1 有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 19
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 23
2.7.4.2.1.3 Grade 3 以上の有害事象 28
2.7.4.2.1.4 死亡 29
2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象 35
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 36
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 57
2.7.4.3 臨床検査値の評価 57
2.7.4.3.1 血液学的検査 57
2.7.4.3.2 血液生化学検査 58
2.7.4.3.2.1 肝機能検査値異常 58
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 59
2.7.4.4.1 心電図 59
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 60
2.7.4.5.1 内因性要因 60
2.7.4.5.2 外因性要因 63
2.7.4.5.3 薬物相互作用 64
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 65
2.7.4.5.5 過量投与 67
2.7.4.5.6 薬物乱用 67
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 67
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 67
2.7.4.6 市販後データ 67
2.7.4.7 付録 68

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASBT	apical sodium-dependent bile acid transporter（－）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
BSEP	bile salt export pump（胆汁酸塩排出ポンプ）
Caco-2	human epithelial colorectal adenocarcinoma cell line（－）
COVID-19	Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
eGFR	estimated glomerular filtration rate（推算糸球体ろ過速度）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
GST	glutathione S-transferase（グルタチオン S-トランスフェラーゼ）
ICU	intensive care unit（集中治療室）
IRR	infusion-related reaction（－）
LACP	－（ラゼルチニブ，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
MATE	multidrug and toxin extrusion（多剤・毒性化合物排出）
MDCK	Madin-Darby canine kidney（Madin-Darby イヌ腎臓）
MDR	multidrug resistance protein（多剤耐性タンパク質）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MET	esenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
MRP	multidrug resistance-associated protein（多剤耐性関連タンパク質）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion-transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（－）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PT	preferred term（基本語）
QTcF	corrected QT interval（補正した QT 間隔）
RD	recommended dose（推奨用量）
RP2CD	recommended Phase 2 combination dose（アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の第 2 相試験推奨用量）
RP2ChD	recommended Phase 2 chemotherapy combination dose（化学療法併用時の第 2 相試験推奨用量）
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
UGT	uridine diphospate-glucuronyltransferase（ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素）
ULN	upper limit of normal（基準値上限）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」患者に対するアミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の安全性は，主として国際共同第 3 相試験である 73841937NSC3003（MARIPOSA）試験（以下，NSC3003 試験）の結果に基づき評価した。また，国際共同第 1/1b 相試験である 73841937NSC1001 試験（以下，NSC1001 試験），国際共同第 1 相試験である 61186372EDI1001 試験（以下，EDI1001 試験），海外第 3 相試験である YH25448-301 試験（以下，YH301 試験）及び海外第 1/2 相試験である YH25448-201（73841937NSC2001）試験（以下，YH201 試験）の結果も参考として用いて評価した。

安全性評価に用いた各試験の概要を表 2.7.4-1 に示す。

アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法の安全性は，NSC3003 試験のアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与群（以下，Ami/Laz 群）とオシメルチニブ単独投与群（以下，Osi 群）の結果を中心に評価した。安全性評価にあたり，NSC3003 試験，NSC1001 試験及び EDI1001 試験でアミバンタマブとラゼルチニブを RP2CD で併用投与した被験者のデータを併合解析した。また，NSC3003 試験，NSC1001 試験，YH301 試験及び YH201 試験でラゼルチニブを RP2D で単独投与した被験者のデータを併合解析した結果，並びに EDI1001 試験でアミバンタマブを RP2D で単独投与した被験者のデータも参考として用いた。

NSC3003 試験

NSC3003 試験は，EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，1 次治療としてのアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与と標準治療であるオシメルチニブ単独投与の有効性及び安全性を比較する，ランダム化，国際共同，第 3 相試験である。さらに，アミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与で認められた有効性をラゼルチニブ単独投与と比較することで，併用療法での有効性におけるアミバンタマブの寄与を評価する。

被験者（日本人含む）を Ami/Laz 群，Osi 群又はラゼルチニブ単独投与群（以下，Laz 群）のいずれかに 2：2：1 の比でランダム化した。治験薬（アミバンタマブ 1050/1400 mg，ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブ 80 mg）の投与は 28 日間を 1 サイクルとし，疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで継続した。なお，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合は，疾患進行後も治験薬の投与継続を可能とした。本 2.7.4 項では，Ami/Laz 群及び Osi 群の結果を述べるとともに，Ami/Laz 群の結果をアミバンタマブ及びラゼルチニブ併用投与の併合解析，Laz 群の結果をラゼルチニブ単独投与の併合解析に含めた。

NSC1001 試験

NSC1001 試験は，EGFR 遺伝子変異を有する進行 NSCLC 患者を対象として，ラゼルチニブを単独投与（日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート）及びラゼルチニブとアミバンタマブを

化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド）の併用下（第 1b 相 LACP 併用コホート）若しくは非併用下（日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート）で併用投与した際の安全性，忍容性及び PK を評価する，非盲検，国際共同，第 1/1b 相試験である。

日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホートでは，ラゼルチニブを単独投与するときの日本人における忍容性を確認するため，先行試験で非日本人を対象に得られた RP2D を参考に設定した用量ごとに DLT を評価した。日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートでは，アミバンタマブと併用投与するときのラゼルチニブの日本人における忍容性を確認するため，先行試験の結果を参考に設定した用量ごとに DLT を評価し，RP2CD を検討した。第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホートでは，前治療歴及び EGFR 変異型で規定した特定の集団（Cohort A～D）を対象に，RP2CD でラゼルチニブとアミバンタマブを併用投与した際の安全性，忍容性及び予備的な抗腫瘍効果を明らかにすることを目的とした。治験薬の投与は第 1 相（ラゼルチニブの単独投与）では 21 日間，第 1b 相（化学療法非併用下のラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与）では 28 日間を 1 サイクルとし，疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで継続した。なお，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合は，疾患進行後も治験薬の投与継続を可能とした。本 2.7.4 項では，日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホートのうち RP2D（ラゼルチニブ 240 mg）の投与を受けた被験者の結果をラゼルチニブ単独投与の併合解析に含め，日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートのうち RP2CD（アミバンタマブ 1050/1400 mg，ラゼルチニブ 240 mg）の投与を受けた被験者及び日本人を含む第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート（Cohort A～D）の結果をアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与の併合解析に含めた。

<u>EDI1001 試験</u>

EDI1001 試験は，転移性又は手術不能 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブを単独投与，ラゼルチニブと併用投与，及び化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド）と併用投与した際の安全性，忍容性，PK，予備的な抗腫瘍効果を検討する first-in-human（アミバンタマブ），非盲検，国際共同，第 1 相試験である。本試験は Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート）の 2 つのパートから構成された。

Part 1 では，3＋3 デザインを用いて各コホートの DLT を評価し，安全性及び PK データから，アミバンタマブを単独投与するときの RP2D，アミバンタマブをラゼルチニブと併用投与するときの RP2CD，アミバンタマブを 3 週間ごとに化学療法と併用投与するときの RP2ChD を決定した。Part 2 は Part 1 で決定した RP2D 及び RP2CD を用いて，アミバンタマブの安全性及び PK の特性を更に明らかにし，分子生物学的に定義された腫瘍を有する部分集団における臨床効果を探索することとした。治験薬の投与は 28 日間を 1 サイクルとし，疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで継続した。なお，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合は，疾患進行後も治験薬の投与継続を可能とした。本 2.7.4 項では，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有する患者を対象とした Part 1 及び Part 2 Cohort E のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートのうち，RP2CD（アミバンタマブ 1050/1400 mg，ラゼルチニブ 240 mg）の投与を受けた被験者の結果をアミバンタマ

ブ及びラゼルチニブ併用投与の併合解析に含め，アミバンタマブ単独コホートのうち Part 1 及び Part 2 で RP2D（アミバンタマブ 1050/1400 mg）の投与を受けた被験者（日本人含む）の結果をアミバンタマブ単独投与の併合解析に用いた。

YH301 試験

YH301 試験は，EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有し，未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するラゼルチニブの有効性及び安全性を，ゲフィチニブと比較評価するランダム化，二重盲検，多施設共同，海外第 3 相試験である。

被験者を Laz 群又はゲフィチニブ群のいずれかに 1：1 の比でランダム化した。治験薬（ラゼルチニブ 240 mg）の投与は 21 日間を 1 サイクルとし，疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで継続した。なお，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が考える場合は，疾患進行後も治験薬の投与継続を可能とした。本 2.7.4 項では，Laz 群の結果をラゼルチニブ単独投与の併合解析に含めた。

YH201 試験

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

Part A では，EGFR-TKI 投与後に疾患進行した患者を対象としてラゼルチニブ 20～320 mg を単回投与及び連日投与した際の PK，安全性及び忍容性を評価した。また，用量ごとに DLT を評価した。Part B では，EGFR-TKI 投与後に疾患進行し，EGFR T790M 変異を有する患者を対象とし，ラゼルチニブ 40～240 mg を投与した。Part A 及び B の結果を総合的に判断し，Part C での RD（ラゼルチニブ 240 mg）を決定した。Part C では，1 次治療及び 2 次治療の 2 つのコホートを設定し，ラゼルチニブ 240 mg を投与した際の有効性，安全性及び忍容性を評価した。Part D では，韓国以外の国で白人を含む患者での安全性，忍容性，有効性及び PK を評価するため，ラゼルチニブ 240 mg 及び 320 mg を投与した。治験薬の投与は 21 日間を 1 サイクルとし，疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで継続した。本 2.7.4 項では，Part A～D のうち RD（ラゼルチニブ 240 mg）の投与を受けた被験者の結果をラゼルチニブ単独投与の併合解析に含めた。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象被験者数（日本人）
併用療法試験			
73841937NSC3003 （MARIPOSA） 国際共同 第 3 相 2023 年 8 月 11 日 試験継続中	ランダム化，実薬対照，多施設共同，並行群間比較[a] EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：28 日間 Ami/Laz 群（非盲検）：アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与 アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 Osi 群（Laz 群と二重盲検）：オシメルチニブの単独投与 オシメルチニブ 80 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 Laz 群（Osi 群と二重盲検）：ラゼルチニブの単独投与 ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく盲検下独立中央評価判定による疾患進行，安全性又は忍容性の理由により治験担当医師が中止と判断，同意撤回，妊娠，治験薬投与若しくは手順の不遵守又は新たな全身性抗癌剤治療が必要な疾患進行と治験担当医師が判断のいずれかに該当するまで	Ami/Laz 群：421 例（29 例） Osi 群：428 例（32 例） Laz 群：213 例（16 例）

試験番号／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象被験者数（日本人）
73841937NSC1001 （CHRYSALIS-2） 国際共同 第 1/1b 相 2022 年 11 月 15 日 試験継続中	非盲検，多施設共同 日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート 日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート 第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート 日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び 日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート EGFR 遺伝子変異を有し，NSCLC に対する標準治療後に疾患進行した転移性又は手術不能 NSCLC 患者 第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート 下記の EGFR 遺伝子変異及び治療歴を有する進行又は転移性 NSCLC 患者 ・Cohort A：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有し，オシメルチニブ投与後にプラチナ化学療法歴を有する ・Cohort B：EGFR Exon 20 挿入変異を有し，治療歴を有する ・Cohort C：EGFR Exon 20 挿入変異以外のまれな活性化変異を有し，未治療又は第 1 若しくは第 2 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する ・Cohort D（バイオマーカー評価用）：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有し，オシメルチニブ投与後に進行が認められた	日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート 1 サイクル：21 日間 ラゼルチニブの単独投与（RP2D）： ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート及び 第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート 1 サイクル：28 日間 ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与（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）を，Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 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，安全性上又は忍容性の理由により治験担当医師が中止と判断，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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート RP2D 集団：5 例（5 例） 日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート RP2CD 集団：3 例（3 例） 第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート ・Cohort A：162 例（27 例） ・Cohort B：69 例[c] ・Cohort C：87 例[c] ・Cohort D：108 例[c]

試験番号／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象被験者数（日本人）
61186372EDI1001 （CHRYSALIS） 国際共同 第 1 相 2021 年 3 月 30 日（アミバンタマブ単独コホートを対象とした解析） 2022 年 11 月 15 日（併用コホートを対象とした解析） 試験継続中	First-in-human（アミバンタマブ），非盲検，多施設共同 Part 1（用量漸増パート） ・アミバンタマブ単独コホート ・アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート Part 2（用量拡大パート） ・アミバンタマブ単独コホート（Cohort A～D） ・アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート <u>アミバンタマブ単独コホート</u> Part 1： 転移性 NSCLC に対する前治療後に疾患進行した転移性又は手術不能 NSCLC 患者 Part 2： EGFR 遺伝子変異を有し，治療歴を有する転移性又は手術不能 NSCLC 患者 <u>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート</u> Part 1 及び Part 2 Cohort E： EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有し，Part 1 では未治療又は第 1，第 2 若しくは第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴，Part 2 Cohort E では第 3 世代 EGFR-TKI の投与歴を有する転移性又は手術不能 NSCLC 患者	<u>アミバンタマブ単独コホート</u> 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブの単独投与（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）を Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 <u>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート</u> 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与（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）を Cycle 1 は週 1 回（Day 1/2[b]，8，15，22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1，15）点滴静注 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	アミバンタマブ単独コホート RP2D 集団：380 例（23 例） アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート RP2CD 集団：97 例（0 例），うち Part 1 の未治療被験者 20 例

試験番号／実施地域／開発の相／カットオフ日	試験デザイン／対象患者	用法・用量及び投与期間	安全性解析対象被験者数（日本人）
ラゼルチニブ単剤療法試験			
YH25448-301 海外 第 3 相 2022 年 7 月 29 日 試験継続中	ランダム化，二重盲検 [d]，多施設共同 EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 Laz 群 ラゼルチニブ 240 mg 及びゲフィチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 ゲフィチニブ群 [e] ゲフィチニブ 250 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 RECIST v1.1 に基づく疾患進行，臨床的ベネフィットが享受できない，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，投与継続に支障をきたす併存疾患，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身性抗癌剤治療の開始，又は治験薬の投与若しくは治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで	Laz 群：196 例（0 例）
YH25448-201 （73841937NSC2001） 海外 第 1/2 相 2021 年 1 月 8 日 試験完了	非盲検，多施設共同 Part A（用量漸増期） Part B（用量拡大期） Part C（規模拡大期） Part D（韓国以外の国対象） EGFR 遺伝子変異を有し，Part C の 1 次治療コホートでは EGFR-TKI 未治療，それ以外のパート（Part A，B 及び D 並びに Part C の 2 次治療コホート）では EGFR-TKI の投与後に疾患進行した局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 ラゼルチニブの単独投与（RD）： ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行，許容できない毒性の発現，服薬不遵守，同意撤回，又は治験担当医師が投与中止を決定するまで	ラゼルチニブ RD 集団：計 136 例（0 例） ・Part A：5 例 ・Part B：19 例 ・Part C：97 例，うち 1 次治療コホート 43 例，2 次治療コホート 54 例 ・Part D：15 例

EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，NSCLC：非小細胞肺癌，RD：推奨用量，RECIST：固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン，RP2CD：アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与時の第 2 相試験推奨用量，RP2D：第 2 相試験推奨用量

a 73841937NSC3003 試験では，Ami/Laz 群は非盲検投与，Osi 群及び Laz 群は二重盲検投与とした。

b アミバンタマブの初回投与は Day 1 及び Day 2 に分割投与し，Cycle 1 Day 1 は 350 mg（体重を問わない），Cycle 1 Day 2 は 700 mg（体重 80 kg 未満）又は 1050 mg（体重 80 kg 以上）とした。

c 本 2.7.4 項では当該コホートの日本人集団の結果は含めない。

d YH25448-301 試験では，ゲフィチニブ群の被験者で，盲検下独立中央評価により RECIST v.1.1 に基づく疾患進行と判定され，疾患進行後に EGFR T790M 変異陽性が認められるなどの移行基準を満たす場合は，非盲検下でのラゼルチニブ 240 mg 投与（クロスオーバー）の選択肢を設けた（本 2.7.4 項では当該結果は含めない）。

e 本 2.7.4 項では当該結果は含めない

2.7.4.1.1.2　安全性の評価項目及び解析方法

(1) 解析対象集団

NSC3003 試験では，ランダム化され，いずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性の解析対象とした。NSC1001 試験，EDI1001 試験，YH301 試験及び YH201 試験ではいずれかの治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性の解析対象とした。

全体集団

全体集団の安全性評価では，主として NSC3003 試験の Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例の結果を示した。また，併合解析集団として Ami/Laz 群，Laz 群，アミバンタマブ単独投与群（以下，Ami 群）も評価することとし，Ami/Laz 併合解析集団としてアミバンタマブとラゼルチニブを RP2CD で併用投与した NSC3003 試験，NSC1001 試験，EDI1001 試験の計 947 例，Laz 併合解析集団としてラゼルチニブを RP2D で単独投与した NSC3003 試験，NSC1001 試験，YH301 試験，YH201 試験の計 550 例のデータをそれぞれ併合解析した。Ami 群は，アミバンタマブを RP2D で単独投与した EDI1001 試験の 380 例とした。また，一部の解析では，1 次治療として治験薬を投与した被験者を併合した 1 次治療集団（Ami/Laz 群 441 例，Osi 群 428 例，Laz 群 452 例）を評価した。本 2.7.4 項で評価する併合解析集団及び 1 次治療集団の試験別被験者数の内訳を下表に示す。

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

日本人集団

日本人集団の安全性評価では，主として NSC3003 試験の Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例の結果を示した。また，参考として NSC1001 試験の第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホートのうち EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異を有し，オシメルチニブ投与後にプラチナ化学療法歴を有する患者を対象とした Cohort A の 27 例（以下，第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団），EDI1001 試験でアミバンタマブを RP2D で単独投与した 23 例（以下，アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団）の主な結果をそれぞれ示した。なお，NSC1001 試験の日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートの結果は M2.7.6.12 に示した。

部分集団解析

NSC3003 試験及び併合解析について，認められた有害事象を以下の部分集団別に解析した。

- 年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上，75 歳未満 vs. 75 歳以上）
- 性別（男性 vs. 女性）
- 人種（アジア人 vs. 非アジア人）
- ベースラインの肝機能［正常（総ビリルビン及び AST がいずれも ULN 以下）vs. 軽度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN 以下かつ AST が ULN 超，又は総ビリルビンが ULN 超かつ ULN の 1.5 倍以下）vs. 中等度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超かつ ULN の 3 倍以下）vs. 高度の肝機能障害（総ビリルビンが ULN の 3 倍超）］
- ベースラインの腎機能［正常（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上）vs. 軽度の腎機能障害（eGFR が 60 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満）vs. 中等度の腎機能障害（eGFR が 30 以上 60 mL/min/1.73 m^2 未満）vs. 高度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）］
- 体重（80 kg 未満 vs. 80 kg 以上）
- EGFR 遺伝子変異型（Exon 19 欠失変異 vs. Exon 21 L858R 変異 vs. その他）
- 脳転移の既往（あり vs. なし）
- ベースラインの ECOG PS（0 vs. 1）
- 喫煙歴（あり vs. なし）

(2) 有害事象

有害事象とは，試験中に医薬品（いずれかの治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上の出来事と定義した。有害事象は，臨床検査の異常値を含む新たな事象の発現若しくはベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，又は診断上の異常所見を含む。

有害事象のうち，治験薬の投与開始から，NSC3003 試験，NSC1001 試験及び EDI1001 試験は最終投与後 30 日以内又は後治療のための抗癌剤治療を開始するまで（いずれか早い方），YH301 試験及び YH201 試験は最終投与後 28 日以内に新たに発現又は悪化した有害事象を解析対象とした。

疾患進行は，有害事象として取り上げないが，NSC3003 試験は治験担当医師が臨床的に重要であると判断した場合，NSC1001 試験及び EDI1001 試験は重篤な有害事象の定義に合致する場合，疾患進行の徴候及び症状，又は疾患進行／効果欠如に起因する後遺症を有害事象とすることとした。

有害事象と治験薬との因果関係は，NSC3003 試験では関連なし（Not Related）又は関連あり（Related）の 2 段階，NSC1001 試験及び EDI1001 試験では関連なし（Not Related），多分なし（Doubtful），可能性小（Possible），可能性大（Probable）又はほぼ確実（Very Likely）の 5 段階，YH301 試験及び YH201 試験では関連なし（Not Related），多分なし（Unlikely），判定不能

（Unassessable/Unclassifiable），可能性小（Possible），可能性大（Probable/Likely）又はほぼ確実（Certain）の 6 段階で治験担当医師が評価した。

本 2.7.4 項では，以下に従っていずれかの治験薬との関連性を示す。

試験番号	関連なし	関連あり
NSC3003 試験	関連なし（Not Related）	関連あり（Related）
NSC1001 試験 EDI1001 試験	関連なし（Not Related）， 多分なし（Doubtful）	可能性小（Possible），可能性大（Probable）， ほぼ確実（Very Likely）
YH301 試験 YH201 試験	関連なし（Not Related）， 多分なし（Unlikely）	判定不能（Unassessable/Unclassifiable），可能性小（Possible），可能性大（Probable/Likely）， ほぼ確実（Certain）

有害事象の重症度は，NSC3003 試験，NSC1001 試験（治験実施計画書改訂 5 以降）及び YH301 試験は NCI CTCAE Version 5.0，NSC1001 試験（治験実施計画書改訂 4 まで），EDI1001 試験及び YH201 試験は NCI CTCAE Version 4.03 に従い治験担当医師が評価した。

全ての有害事象，Grade 3 以上の有害事象，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象，重篤な有害事象，及びいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等を，MedDRA（NSC3003 試験，併合解析，NSC1001 試験及び EDI1001 試験併用コホートは Version 25.0，EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートは Version 23.0）の SOC 及び PT ごとに集計した。

EDI1001 試験の CSR で示した解析では，注入に伴う反応は infusion related reaction（PT）を有害事象として集計し，注入に伴う個別の症状は有害事象の集計に含めなかったが，併合解析では，注入に伴う個別の症状を有害事象の集計に含めた。なお，NSC3003 試験及び NSC1001 試験では，CSR 及び併合解析ともに注入に伴う反応は infusion related reaction（PT）を有害事象として集計し，注入に伴う個別の症状は有害事象の集計に含めなかった。

DLT は，EDI1001 試験のアミバンタマブ単独投与（Part 1 のアミバンタマブ単独コホート），YH201 試験のラゼルチニブ単独投与（Part A），EDI1001 試験のアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与（Part 1 のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）及び NSC1001 試験のラゼルチニブ単独投与（日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート）及びアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与（日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホート）を評価した。

(3) 死亡

死亡：NSC3003 試験，併合解析，NSC1001 試験及び EDI1001 試験では，試験期間中及びいずれかの治験薬の最終投与後 30 日以内の死亡並びに死因を集計した。YH301 試験及び YH201 試験では，試験期間中に症例報告書に記録された死亡並びに死因を集計した。

死亡に至った有害事象：NSC3003 試験，併合解析，NSC1001 試験及び EDI1001 試験では，治験薬の最終投与後 30 日以内又は後治療のための抗癌剤治療を開始するまで（いずれか早い方）に発現し，カットオフ日までの転帰が死亡又は重症度が Grade 5 と症例報告書に記録された有害事象を集計した。YH301 試験及び YH201 試験では，ラゼルチニブの最終投与後 28 日以内に発現し，転帰が死亡と症例報告書に記録された有害事象を集計した。

(4) 注目すべき有害事象

「発疹」，「IRR」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」を注目すべき有害事象とし，以下の PT 又は SMQ に該当する有害事象をカテゴリー別に集計した。

カテゴリー	集計した PT 又は SMQ
発疹	ざ瘡，集簇性ざ瘡，嚢胞性ざ瘡，電撃性ざ瘡，膿疱性ざ瘡，痘瘡状ざ瘡，急性汎発性発疹性膿疱症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，剥脱性皮膚炎，感染性皮膚炎，薬疹，表皮融解，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，毛包炎，妊娠ヘルペス，疱疹状膿痂疹，斑，皮膚粘膜発疹，結節性発疹，手掌紅斑，丘疹，会陰発疹，PRIDE 症候群，膿疱，発疹，紅斑性皮疹，毛孔性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，斑水疱性皮疹，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，小水疱性皮疹，SJS-TEN オーバーラップ，皮膚剥脱，皮膚病変，スティーヴンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，中毒性皮疹
IRR	注入に伴う反応
肺臓炎／間質性肺疾患	急性間質性肺臓炎，間質性肺疾患，肺臓炎
静脈血栓塞栓症	血栓症，塞栓症，SMQ：静脈の塞栓および血栓

(5) 臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査の各測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

NSC3003 試験，併合解析，NSC1001 試験及び YH301 試験は NCI CTCAE Version 5.0，EDI1001 試験及び YH201 試験は NCI CTCAE Version 4.03 に従って，臨床検査値で示された毒性を評価し，いずれかの治験薬投与期間中の臨床検査値の最悪 Grade を要約した。

(6) その他の安全性評価項目

心電図では，各評価時の QTcF 値及びベースライン後の最大 QTcF 値をカテゴリー別に要約した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の投与中止理由を表 2.7.4-2 に示す。

NSC3003 試験の全体集団では，治験薬が投与された Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例のうち，カットオフ時点で Ami/Laz 群 74.1%（312 例），Osi 群 69.4%（297 例）が試験継続中であり，Ami/Laz 群 22.1%（93 例），Osi 群 26.4%（113 例）が試験を完了していた（試験期間中の死亡を含む）（M5.3.5.3.1_TSIDS02）。全ての治験薬の投与を中止した被験者の割合は Ami/Laz 群 45.4%（191 例），Osi 群 50.2%（215 例）で，投与中止理由は「疾患進行」が最も多く［Ami/Laz 群 20.4%（86 例），Osi 群 36.0%（154 例），以下同順］，次いで「有害事象」［20.4%（86 例），11.7%（50 例）］であった（表 2.7.4-2）。なお，1 次治療集団（Ami/Laz 群 441 例，Osi 群

428 例）の投与中止理由の内訳は，NSC3003 試験の全体集団とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSIDS04FLP）。

併合解析集団では，治験薬が投与された Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例のうち，カットオフ時点で Ami/Laz 群 61.4%（581 例），Laz 群 62.5%（344 例），Ami 群 52.4%（199 例）が試験継続中であり，Ami/Laz 群 31.0%（294 例），Laz 群 25.6%（141 例），Ami 群 32.6%（124 例）が試験を完了していた（試験期間中の死亡を含む）（M5.3.5.3.1_TSIDS02）。全ての治験薬の投与を中止した被験者の割合は Ami/Laz 群 59.2%（561 例），Laz 群 53.6%（295 例），Ami 群 67.1%（255 例）で，投与中止理由はいずれの群も「疾患進行」が最も多く［Ami/Laz 群 36.7%（348 例），Laz 群 34.4%（189 例），Ami 群 54.2%（206 例），以下同順］，次いで「有害事象」［16.5%（156 例），11.3%（62 例），5.8%（22 例）］であった（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-2 NSC3003 試験及び併合解析集団の投与中止理由

（安全性解析対象集団，全体集団）

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects ongoing any study agent	230 (54.6%)	386 (40.8%)	213 (49.8%)	255 (46.4%)	125 (32.9%)
Discontinued all study agents	191 (45.4%)	561 (59.2%)	215 (50.2%)	295 (53.6%)	255 (67.1%)
Reason for discontinuation					
Progressive disease	86 (20.4%)	348 (36.7%)	154 (36.0%)	189 (34.4%)	206 (54.2%)
Adverse event	86 (20.4%)	156 (16.5%)	50 (11.7%)	62 (11.3%)	22 (5.8%)
Adverse event - COVID-19 related	2 (0.5%)	3 (0.3%)	3 (0.7%)	0	0
Withdrawal by subject	0	5 (0.5%)	0	18 (3.3%)	12 (3.2%)
Death	0	0	0	16 (2.9%)	6 (1.6%)
Subject refused further study treatment	14 (3.3%)	43 (4.5%)	10 (2.3%)	4 (0.7%)	0
Physician decision	2 (0.5%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	9 (2.4%)
Non-compliance with study drug	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
Lost to follow-up	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
Other	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0

Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).
Note: Adverse events that are considered COVID-19 related (associated) are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form

[tsids04.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsids04.sas] 01DEC2023, 16:18

(2) 日本人集団

NSC3003 試験では，ランダム化された日本人集団 78 例（FAS：Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）のうち，カットオフ時点で Ami/Laz 群 86.2%（25 例），Osi 群 81.3%（26 例），Laz 群 88.2%（15 例）が試験継続中であり，Ami/Laz 群 13.8%（4 例），Osi 群 18.8%（6 例），Laz 群 0 例が試験を完了していた（試験期間中の死亡を含む）（M2.7.3.3.3.1 (1)_表 2.7.3-20）。治験薬が投与された日本人集団 77 例（安全性解析対象集団：Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）に関して，全ての治験薬の投与を中止した被験者の割合は Ami/Laz 群

34.5%（10 例），Osi 群 43.8%（14 例），Laz 群 31.3%（5 例）で，投与中止理由の内訳は「疾患進行」［Ami/Laz 群 17.2%（5 例），Osi 群 34.4%（11 例），Laz 群 18.8%（3 例），以下同順］，「有害事象」［17.2%（5 例），9.4%（3 例），12.5%（2 例）］であった（M2.7.3.3.3.1 (1)_表 2.7.3-21）。

NSC1001 試験の第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A では，治験薬が投与された日本人集団 27 例のうち，カットオフ時点で 33.3%（9 例）が試験継続中であり，63.0%（17 例）が試験を完了していた（試験期間中の死亡を含む）（M5.3.5.4.2_TSIDS02JPN）。アミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は 96.3%（26 例），ラゼルチニブの投与を中止した被験者の割合は 92.6%（25 例）であった。アミバンタマブの投与中止理由は「疾患進行」が最も多く［66.7%（18 例）］，次いで「有害事象」［22.2%（6 例）］であり，ラゼルチニブの投与中止理由は「疾患進行」が最も多く［77.8%（21 例）］，次いで「有害事象」［7.4%（2 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSIDS04JPN）。

EDI1001 試験のアミバンタマブ単独コホートでは，アミバンタマブが RP2D で投与された日本人集団 23 例のうち，カットオフ時点で 78.3%（18 例）が試験継続中であり，21.7%（5 例）が試験を完了していた（試験期間中の死亡を含む）（M5.3.5.4.3_TSIDS02-J）。アミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は 60.9%（14 例）で，投与中止理由の内訳は「疾患進行」［52.2%（12 例）］，「有害事象」［8.7%（2 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSIDS04-J）。

2.7.4.1.2.2　投与状況

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の治験薬の投与期間及び曝露状況の概要を表 2.7.4-付録-1 に示す。また，1 次治療集団の治験薬の投与期間及び曝露状況の概要並びにアミバンタマブの投与サイクル数の概要をそれぞれ M5.3.5.3.1_TSIEX01FLP 及び TSIEX02FLP に示す。

NSC3003 試験の全体集団では，カットオフ時点の投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群で 18.50（0.2～31.4）カ月［アミバンタマブ 15.24（0.0～31.3）カ月，ラゼルチニブ 18.50（0.2～31.4）カ月］，Osi 群で 18.00（0.2～32.7）カ月であった（表 2.7.4-付録-1）。Ami/Laz 群のアミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 16.0（1～35）サイクルであった（M5.3.5.3.1_TSIEX02）。

併合解析集団では，カットオフ時点の投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群で 10.22（0.0～38.6）カ月［アミバンタマブ 8.48（0.0～36.8）カ月，ラゼルチニブ 10.22（0.0～38.6）カ月］，Laz 群で 15.23（0.0～37.4）カ月，Ami 群で 4.14（0.0～39.7）カ月であった（表 2.7.4-付録-1）。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は Ami/Laz 群で 9.0（1～41）サイクル，Ami 群で 5.0（1～43）サイクルであった（M5.3.5.3.1_TSIEX02）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団の治験薬の投与期間及び曝露状況の概要を表 2.7.4-付録-2 に示す。

NSC3003 試験の日本人集団では，カットオフ時点の投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群で 20.50（1.2～29.3）カ月［アミバンタマブ 17.97（0.9～26.2）カ月，ラゼルチニブ 20.50（1.2～29.3）カ月］，Osi 群で 17.58（1.0～30.3）カ月，Laz 群で 19.12（8.1～27.2）カ月であった（表

2.7.4-付録-2）。Ami/Laz 群のアミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 15.0（2～28）サイクルであった（M5.3.5.4.1_TSIEX02JPN）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団では，カットオフ時点の投与期間の中央値（範囲）は 4.961（0.16～26.71）カ月［アミバンタマブ 3.285（0.03～24.41）カ月，ラゼルチニブ 4.961（0.16～26.71）カ月］，アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 3.0（1～27）サイクルであった（M5.3.5.4.2_TSIEX01JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団では，カットオフ時点のアミバンタマブ投与期間の中央値（範囲）は 5.092（0.92～19.84）カ月，投与サイクル数の中央値（範囲）は 6.0（2～22）サイクルであった（M5.3.5.4.3_TSIEX01-J）。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-3 に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，年齢の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 64.0（25～88）歳，Osi 群 63.0（28～88）歳であり，女性の割合は Ami/Laz 群 63.7%（268 例），Osi 群 58.4%（250 例）であった。人種はアジア人の割合が最も高く［Ami/Laz 群 58.9%（248 例），Osi 群 58.4%（250 例），以下同順］，次いで白人［37.8%（159 例），38.6%（165 例）］であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は Ami/Laz 群 87.6%（369 例），Osi 群 85.7%（367 例）であった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は Ami/Laz 群 67.2%（283 例），Osi 群 65.2%（279 例）であった（表 2.7.4-付録-3）。FAS（Ami/Laz 群 429 例，Osi 群 429 例）では，スクリーニング時の病期は Stage IVB の割合が最も高く［66.0%（283 例），69.7%（299 例）］，次いで Stage IVA［30.5%（131 例），27.7%（119 例）］であった。転移性 NSCLC 診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 1.314（0.16～24.08）カ月，Osi 群 1.248（0.13～11.66）カ月であった（M2.7.3.3.1.2 (1)_表 2.7.3-6）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，年齢の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 63.0（21～88）歳，Laz 群 64.0（31～87）歳，Ami 群 63.0（32～87）歳であり，女性の割合は Ami/Laz 群 62.3%（590 例），Laz 群 61.5%（338 例），Ami 群 62.4%（237 例）であった。人種はアジア人の割合が最も高く［Ami/Laz 群 60.0%（568 例），Laz 群 70.0%（385 例），Ami 群 60.5%（230 例），以下同順］，次いで白人［35.9%（340 例），28.4%（156 例），30.5%（116 例）］であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は Ami/Laz 群 87.6%（830 例），Laz 群 91.5%（503 例），Ami 群 84.7%（322 例）であった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は Ami/Laz 群 67.8%（642 例），Laz 群 71.6%（394 例），Ami 群 73.9%（281 例）であった（表 2.7.4-付録-3）。なお，1 次治療集団（Ami/Laz 群 441 例，Osi 群 428 例，Laz 群 452 例）の人口統計学的特性は，併合解析集団とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSIDEM01FLP）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（FAS：Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 17 例）では，年齢の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 71.0（36～83）歳，Osi 群 70.0（33～88）歳，Laz 群 65.0（34～

76）歳であり，女性の割合は Ami/Laz 群 41.4%（12 例），Osi 群 43.8%（14 例），Laz 群 64.7%（11 例）であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は Ami/Laz 群 96.6%（28 例），Osi 群 96.9%（31 例），Laz 群 94.1%（16 例）であった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は Ami/Laz 群 31.0%（9 例），Osi 群 53.1%（17 例），Laz 群 47.1%（8 例）であった（M2.7.3.3.3.1 (2)_表 2.7.3-22）。スクリーニング時の病期は Stage IVB の割合が最も高く［Ami/Laz 群 51.7%（15 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 58.8%（10 例），以下同順］，次いで Stage IVA［48.3%（14 例），40.6%（13 例），41.2%（7 例）］であった。転移性 NSCLC 診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群 1.446（0.43～2.73）カ月，Osi 群 1.380（0.36～3.38）カ月（N=31），Laz 群 1.413（0.43～3.12）カ月であった（M2.7.3.3.3.1 (2)_表 2.7.3-23）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，年齢の中央値（範囲）は 65.0（39～82）歳であり，女性の割合は 77.8%（21 例）であった。体重の中央値（範囲）は 50.60（37.3～77.7）kg であった（M5.3.5.4.2_TSIDEM01JPN）。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 51.9%（14 例）であった（M5.3.5.4.2_TSILC01JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，年齢の中央値（範囲）は 62.0（37～76）歳であり，女性の割合は 65.2%（15 例）であった。体重の中央値（範囲）は 55.50（42.4～77.6）kg であった（M5.3.5.4.3_TSIDEM01-J）。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 43.5%（10 例）であった（M5.3.5.4.3_TSILC01-J）。

2.7.4.1.4 前治療

NSC3003 試験の FAS（3 群の合計例数 1074 例）では，2.0%（21 例）が全身治療歴，15.6%（168 例）が放射線治療歴，11.0%（118 例）が癌関連の手術歴を有していた（M5.3.5.1.1_CSR_Table 10）。

NSC1001 試験の日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホートの RP2D 集団（5 例），日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートの RP2CD 集団（3 例）及び第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A（162 例）では，全例が全身治療歴を有していた（M5.3.5.2.1_CSR_Table 50，TSILC05ES 及び TSILC05BES）。

EDI1001 試験のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの RP2CD 集団（Part 1 の RP2CD 集団：52 例，Part 2 Cohort E：45 例）では，Part 1 の 57.7%（30 例）及び Part 2 の 100.0%（45 例）が注目すべき全身治療歴を有していた（M5.3.5.2.4_CSR_TSILC05P1 及び TSILC05）。アミバンタマブ単独コホートの RP2CD 集団（380 例）では，93.4%（355 例）が注目すべき全身治療歴を有していた（M5.3.5.2.3_CSR_TSILC05）。

YH301 試験の Laz 群（196 例）では，3.1%（6 例）が抗癌剤療法歴（全てアジュバント療法）を有していた（M5.3.5.1.2_CSR_Table 14.1.7.3）。

YH201 試験の Part A 及び B の RD 集団並びに Part C の 2 次治療コホート（計 78 例）では全例，Part C の 1 次治療コホート（43 例）では 9.3%（4 例）が化学療法歴を有していた（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 10.4.4.1 及び Table 10.4.4.2）。Part D の RD 集団（15 例）では全例が化学療法歴を有していた（M5.3.4.2.1-1_CSR_Table 10.4.4.3）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の有害事象の概要を表 2.7.4-3 に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（421 例），Osi 群 99.3%（425 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 98.3%（414 例），Osi 群 88.3%（378 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は Ami/Laz 群 75.1%（316 例），Osi 群 42.8%（183 例）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 8.1%（34 例），Osi 群 7.2%（31 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 1.0%（4 例），Osi 群 0.5%（2 例）であった。重篤な有害事象は Ami/Laz 群 48.7%（205 例），Osi 群 33.4%（143 例），いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は Ami/Laz 群 34.9%（147 例），Osi 群 13.6%（58 例）に認められた。COVID-19 に関連する有害事象に関して，Ami/Laz 群 3.1%（13 例），Osi 群 2.6%（11 例）が重篤と判断され，Ami/Laz 群 0.5%（2 例），Osi 群 0.7%（3 例）が死亡に至った（表 2.7.4-3）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（947 例），Laz 群 98.4%（541 例），Ami 群 99.5%（378 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 98.9%（937 例），Laz 群 91.5%（503 例），Ami 群 96.1%（365 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は Ami/Laz 群 69.2%（655 例），Laz 群 42.4%（233 例），Ami 群 41.6%（158 例）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 9.4%（89 例），Laz 群 4.9%（27 例），Ami 群 5.3%（20 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 0.8%（8 例），Laz 群 0.4%（2 例），Ami 群 0%であった。重篤な有害事象は Ami/Laz 群 47.1%（446 例），Laz 群 30.4%（167 例），Ami 群 29.2%（111 例），いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は Ami/Laz 群 27.8%（263 例），Laz 群 11.3%（62 例），Ami 群 6.8%（26 例）に認められた。COVID-19 に関連する有害事象に関して，Ami/Laz 群 1.9%（18 例），Laz 群 0.7%（4 例）が重篤と判断され，Ami/Laz 群 0.3%（3 例）が死亡に至った。Ami 群で COVID-19 に関連する重篤な有害事象は認められず，Ami 群及び Laz 群では死亡に至った COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-3）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01FLP）。

表 2.7.4-3 NSC3003 試験及び併合解析集団の有害事象の概要（安全性解析対象集団，全体集団）

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

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
AEs leading to dose reduction of any study agent	249 (59.1%)	422 (44.6%)	23 (5.4%)	91 (16.5%)	39 (10.3%)
AEs leading to reduction of Amivantamab	193 (45.8%)	289 (30.5%)	-	-	39 (10.3%)
Related to Amivantamab[a]	184 (43.7%)	275 (29.0%)	-	-	39 (10.3%)
AEs leading to reduction of Lazertinib	176 (41.8%)	313 (33.1%)	-	91 (16.5%)	-
Related to Lazertinib[a]	165 (39.2%)	292 (30.8%)	-	86 (15.6%)	-
AEs leading to reduction of Osimertinib	-	-	23 (5.4%)	-	-
Related to Osimertinib[a]	-	-	16 (3.7%)	-	-
AEs leading to death [b]	34 (8.1%)	89 (9.4%)	31 (7.2%)	27 (4.9%)	20 (5.3%)
Related AEs leading to death[a,b]	4 (1.0%)	8 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
Related to Amivantamab[a,b]	4 (1.0%)	8 (0.8%)	-	-	0
Related to Lazertinib[a,b]	4 (1.0%)	7 (0.7%)	-	2 (0.4%)	-
Related to Osimertinib[a,b]	-	-	2 (0.5%)	-	-
COVID-19 associated AEs[d]	136 (32.3%)	185 (19.5%)	117 (27.3%)	67 (12.2%)	4 (1.1%)
COVID-19 associated serious AEs[d]	13 (3.1%)	18 (1.9%)	11 (2.6%)	4 (0.7%)	0
COVID-19 associated non-serious AEs[d]	128 (30.4%)	176 (18.6%)	110 (25.7%)	63 (11.5%)	4 (1.1%)
COVID-19 associated grade 3 or higher AEs[d]	13 (3.1%)	17 (1.8%)	10 (2.3%)	3 (0.5%)	0
COVID-19 associated AEs[d] leading to death	2 (0.5%)	3 (0.3%)	3 (0.7%)	0	0

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

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

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団，NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団及び EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団の有害事象の概要を，それぞれ表 2.7.4-4，表 2.7.4-付録-4 及び表 2.7.4-付録-5 に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，有害事象の発現割合はいずれの群も 100.0%であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（29 例），Osi 群 100.0%（32 例），Laz 群 93.8%（15 例）であった。Grade 3 以上の有害事象は Ami/Laz 群 75.9%（22 例），Osi 群 37.5%（12 例），Laz 群 37.5%（6 例）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（1 例）であり，いずれの治験薬とも関連性はなかった（M5.3.5.4.1_TSFAE02RELDTHJPN）。Osi 群及び Laz 群では死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は Ami/Laz 群 44.8%（13 例），Osi 群 25.0%（8 例），Laz 群 25.0%（4 例），いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は Ami/Laz 群 20.7%（6 例），Osi 群 12.5%（4 例），Laz 群 12.5%（2 例）に認められた。COVID-19 に関連する有害事象に関して，Ami/Laz 群 6.9%（2 例），Laz 群 6.3%（1 例）が重篤と判断された。Osi 群では COVID-19 に関連する重篤な有害事象は認められず，またいずれの群も死亡に至った COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-4）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，有害事象及びいずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合はいずれも 100.0%であった。Grade 3 以上の有害事象は 70.4%（19 例）に認められた。死亡に至った有害事象の発現割合は 11.1%（3 例）であり，いずれの治験薬とも関連性はなかった。重篤な有害事象は 51.9%（14 例），いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は 25.9%（7 例）に認められた。重篤と判断された COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-4）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，有害事象及びアミバンタマブと関連性がある有害事象の発現割合はいずれも 100.0%であった。Grade 3 以上の有害事象は 30.4%（7 例）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 4.3%（1 例），アミバンタマブの投与中止に至った有害事象は 8.7%（2 例）に認められた。重篤と判断された COVID-19 に関連する有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-5）。

表 2.7.4-4 NSC3003 試験の有害事象の概要（安全性解析対象集団，日本人集団）

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	29	32	16
Subjects with 1 or more:			
AEs	29 (100.0%)	32 (100.0%)	16 (100.0%)
Related AEs [a]	29 (100.0%)	32 (100.0%)	15 (93.8%)
Related to Amivantamab	29 (100.0%)	-	-
Related to Lazertinib	29 (100.0%)	-	15 (93.8%)
Related to Osimertinib	-	32 (100.0%)	-
Grade >=3 AEs	22 (75.9%)	12 (37.5%)	6 (37.5%)
Related grade >=3 AEs [a]	16 (55.2%)	3 (9.4%)	4 (25.0%)
Related to Amivantamab	16 (55.2%)	-	-
Related to Lazertinib	15 (51.7%)	-	4 (25.0%)
Related to Osimertinib	-	3 (9.4%)	-

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	2 (6.3%)	2 (12.5%)
Grade 2	7 (24.1%)	18 (56.3%)	8 (50.0%)
Grade 3	18 (62.1%)	12 (37.5%)	5 (31.3%)
Grade 4	3 (10.3%)	0	1 (6.3%)
Grade 5	1 (3.4%)	0	0
AEs leading to death [b]	1 (3.4%)	0	0
Serious AEs	13 (44.8%)	8 (25.0%)	4 (25.0%)
Related serious AEs [a]	6 (20.7%)	2 (6.3%)	1 (6.3%)
Related to Amivantamab	6 (20.7%)	-	-
Related to Lazertinib	5 (17.2%)	-	1 (6.3%)
Related to Osimertinib	-	2 (6.3%)	-
AEs leading to discontinuation of any study agent	6 (20.7%)	4 (12.5%)	2 (12.5%)
Discontinuation of Amivantamab	6 (20.7%)	-	-
Related to Amivantamab [a]	5 (17.2%)	-	-
Discontinuation of Lazertinib	4 (13.8%)	-	2 (12.5%)
Related to Lazertinib [a]	3 (10.3%)	-	1 (6.3%)
Discontinuation of Osimertinib	-	4 (12.5%)	-
Related to Osimertinib [a]	-	2 (6.3%)	-
AEs leading to dose reduction of any study agent	19 (65.5%)	3 (9.4%)	3 (18.8%)
Dose reduction of Amivantamab	16 (55.2%)	-	-
Related to Amivantamab [a]	16 (55.2%)	-	-
Dose reduction of Lazertinib	14 (48.3%)	-	3 (18.8%)
Related to Lazertinib [a]	14 (48.3%)	-	3 (18.8%)
Dose reduction of Osimertinib	-	3 (9.4%)	-
Related to Osimertinib [a]	-	3 (9.4%)	-
AEs leading to interruption of any study agent [c]	28 (96.6%)	18 (56.3%)	11 (68.8%)
Interruption of Amivantamab	26 (89.7%)	-	-
Related to Amivantamab [a]	23 (79.3%)	-	-
Interruption of Lazertinib	26 (89.7%)	-	11 (68.8%)
Related to Lazertinib [a]	22 (75.9%)	-	9 (56.3%)
Interruption of Osimertinib	-	18 (56.3%)	-
Related to Osimertinib [a]	-	10 (31.3%)	-
COVID-19 associated AEs [d]	7 (24.1%)	3 (9.4%)	4 (25.0%)
COVID-19 associated serious AEs [d]	2 (6.9%)	0	1 (6.3%)
COVID-19 associated AEs leading to death [d]	0	0	0

Key: AE = adverse event
[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] Excludes infusion related reactions.
[d] COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

[tsfae01jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae01jpn.sas] 10OCT2023, 08:53

2.7.4.2.1.2　比較的よくみられる有害事象

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-5，全ての有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02REL に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（421 例），Osi 群 99.3%（425 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 98.3%（414 例），Osi 群 88.3%（378 例）であった（表 2.7.4-

3）。Ami/Laz 群で最も多く認められた有害事象は，爪囲炎［Ami/Laz 群 68.4%（288 例），Osi 群 28.3%（121 例），以下同順］，次いで注入に伴う反応［62.9%（265 例），0%］，発疹［61.8%（260 例），30.6%（131 例）］であった（表 2.7.4-5）。Ami/Laz 群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性がある有害事象は，爪囲炎［67.7%（285 例），26.9%（115 例）］，次いで注入に伴う反応［62.9%（265 例），0%］，発疹［60.8%（256 例），28.3%（121 例）］であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02REL）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（947 例），Laz 群 98.4%（541 例），Ami 群 99.5%（378 例）であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 98.9%（937 例），Laz 群 91.5%（503 例），Ami 群 96.1%（365 例）であった（表 2.7.4-3）。Ami/Laz 群で最も多く認められた有害事象は，注入に伴う反応［Ami/Laz 群 65.4%（619 例），Laz 群 0%，Ami 群 67.4%（256 例），以下同順］，次いで爪囲炎［60.4%（572 例），22.7%（125 例），43.2%（164 例）］，発疹［54.6%（517 例），40.7%（224 例），37.6%（143 例）］であった（表 2.7.4-5）。Ami/Laz 群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性がある有害事象は，注入に伴う反応［65.3%（618 例），0%，67.4%（256 例）］，次いで爪囲炎［59.9%（567 例），22.2%（122 例），41.3%（157 例）］，発疹［53.7%（509 例），39.1%（215 例），34.5%（131 例）］であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02REL）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02p10FLP, TSFAE02FLP 及び TSFAE02RELFLP）。

表 2.7.4-5 NSC3003 試験及び併合解析集団のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more AEs	421 (100.0%)	947 (100.0%)	425 (99.3%)	541 (98.4%)	378 (99.5%)
System organ class Preferred term					
皮膚および皮下組織障害	383 (91.0%)	848 (89.5%)	273 (63.8%)	403 (73.3%)	313 (82.4%)
発疹	260 (61.8%)	517 (54.6%)	131 (30.6%)	224 (40.7%)	143 (37.6%)
ざ瘡様皮膚炎	122 (29.0%)	283 (29.9%)	55 (12.9%)	80 (14.5%)	133 (35.0%)
そう痒症	99 (23.5%)	210 (22.2%)	73 (17.1%)	137 (24.9%)	78 (20.5%)
皮膚乾燥	67 (15.9%)	162 (17.1%)	60 (14.0%)	79 (14.4%)	48 (12.6%)
皮膚亀裂	40 (9.5%)	100 (10.6%)	23 (5.4%)	6 (1.1%)	24 (6.3%)
感染症および寄生虫症	366 (86.9%)	749 (79.1%)	279 (65.2%)	287 (52.2%)	235 (61.8%)
爪囲炎	288 (68.4%)	572 (60.4%)	121 (28.3%)	125 (22.7%)	164 (43.2%)
ＣＯＶＩＤ－１９	111 (26.4%)	159 (16.8%)	103 (24.1%)	58 (10.5%)	4 (1.1%)
結膜炎	46 (10.9%)	81 (8.6%)	7 (1.6%)	19 (3.5%)	8 (2.1%)
上気道感染	37 (8.8%)	48 (5.1%)	44 (10.3%)	29 (5.3%)	19 (5.0%)
胃腸障害	326 (77.4%)	736 (77.7%)	298 (69.6%)	351 (63.8%)	285 (75.0%)
便秘	123 (29.2%)	250 (26.4%)	55 (12.9%)	93 (16.9%)	86 (22.6%)
下痢	123 (29.2%)	235 (24.8%)	190 (44.4%)	169 (30.7%)	44 (11.6%)
口内炎	122 (29.0%)	289 (30.5%)	90 (21.0%)	87 (15.8%)	77 (20.3%)
悪心	90 (21.4%)	251 (26.5%)	58 (13.6%)	95 (17.3%)	132 (34.7%)
嘔吐	52 (12.4%)	156 (16.5%)	23 (5.4%)	49 (8.9%)	76 (20.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	307 (72.9%)	662 (69.9%)	185 (43.2%)	207 (37.6%)	274 (72.1%)
末梢性浮腫	150 (35.6%)	311 (32.8%)	24 (5.6%)	40 (7.3%)	80 (21.1%)
無力症	78 (18.5%)	178 (18.8%)	46 (10.7%)	59 (10.7%)	25 (6.6%)
疲労	70 (16.6%)	178 (18.8%)	42 (9.8%)	59 (10.7%)	73 (19.2%)
発熱	51 (12.1%)	108 (11.4%)	37 (8.6%)	37 (6.7%)	69 (18.2%)
粘膜の炎症	44 (10.5%)	58 (6.1%)	12 (2.8%)	13 (2.4%)	1 (0.3%)
胸部不快感	9 (2.1%)	31 (3.3%)	4 (0.9%)	10 (1.8%)	53 (13.9%)
悪寒	5 (1.2%)	38 (4.0%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	102 (26.8%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
代謝および栄養障害	303 (72.0%)	666 (70.3%)	176 (41.1%)	200 (36.4%)	209 (55.0%)
低アルブミン血症	204 (48.5%)	455 (48.0%)	26 (6.1%)	25 (4.5%)	115 (30.3%)
食欲減退	103 (24.5%)	222 (23.4%)	76 (17.8%)	100 (18.2%)	59 (15.5%)
低カルシウム血症	88 (20.9%)	195 (20.6%)	35 (8.2%)	24 (4.4%)	38 (10.0%)
低カリウム血症	60 (14.3%)	120 (12.7%)	30 (7.0%)	18 (3.3%)	36 (9.5%)
低ナトリウム血症	40 (9.5%)	99 (10.5%)	39 (9.1%)	39 (7.1%)	29 (7.6%)
傷害、中毒および処置合併症	297 (70.5%)	673 (71.1%)	39 (9.1%)	54 (9.8%)	269 (70.8%)
注入に伴う反応	265 (62.9%)	619 (65.4%)	0	0	256 (67.4%)
臨床検査	256 (60.8%)	527 (55.6%)	183 (42.8%)	253 (46.0%)	154 (40.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	152 (36.1%)	326 (34.4%)	57 (13.3%)	106 (19.3%)	56 (14.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	121 (28.7%)	256 (27.0%)	58 (13.6%)	93 (16.9%)	49 (12.9%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	61 (14.5%)	114 (12.0%)	31 (7.2%)	28 (5.1%)	31 (8.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	52 (12.4%)	101 (10.7%)	22 (5.1%)	33 (6.0%)	44 (11.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	49 (11.6%)	93 (9.8%)	24 (5.6%)	23 (4.2%)	10 (2.6%)
血中クレアチニン増加	31 (7.4%)	57 (6.0%)	49 (11.4%)	51 (9.3%)	4 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	239 (56.8%)	525 (55.4%)	215 (50.2%)	224 (40.7%)	263 (69.2%)
肺塞栓症	73 (17.3%)	130 (13.7%)	20 (4.7%)	42 (7.6%)	22 (5.8%)
咳嗽	65 (15.4%)	134 (14.1%)	88 (20.6%)	79 (14.4%)	80 (21.1%)
呼吸困難	51 (12.1%)	159 (16.8%)	68 (15.9%)	53 (9.6%)	141 (37.1%)
神経系障害	230 (54.6%)	505 (53.3%)	146 (34.1%)	339 (61.6%)	145 (38.2%)
錯感覚	58 (13.8%)	126 (13.3%)	25 (5.8%)	153 (27.8%)	18 (4.7%)
頭痛	55 (13.1%)	130 (13.7%)	54 (12.6%)	88 (16.0%)	45 (11.8%)
浮動性めまい	49 (11.6%)	124 (13.1%)	31 (7.2%)	46 (8.4%)	56 (14.7%)
筋骨格系および結合組織障害	223 (53.0%)	461 (48.7%)	180 (42.1%)	239 (43.5%)	166 (43.7%)
筋痙縮	70 (16.6%)	126 (13.3%)	32 (7.5%)	109 (19.8%)	6 (1.6%)
四肢痛	64 (15.2%)	108 (11.4%)	22 (5.1%)	40 (7.3%)	29 (7.6%)
筋肉痛	53 (12.6%)	110 (11.6%)	19 (4.4%)	32 (5.8%)	41 (10.8%)
背部痛	48 (11.4%)	128 (13.5%)	45 (10.5%)	48 (8.7%)	53 (13.9%)
関節痛	38 (9.0%)	80 (8.4%)	60 (14.0%)	57 (10.4%)	43 (11.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
血液およびリンパ系障害	164 (39.0%)	363 (38.3%)	181 (42.3%)	135 (24.5%)	80 (21.1%)
貧血	96 (22.8%)	194 (20.5%)	91 (21.3%)	93 (16.9%)	44 (11.6%)
血小板減少症	66 (15.7%)	151 (15.9%)	84 (19.6%)	37 (6.7%)	14 (3.7%)
白血球減少症	26 (6.2%)	61 (6.4%)	66 (15.4%)	26 (4.7%)	16 (4.2%)
好中球減少症	20 (4.8%)	50 (5.3%)	56 (13.1%)	11 (2.0%)	18 (4.7%)
血管障害	152 (36.1%)	303 (32.0%)	59 (13.8%)	71 (12.9%)	155 (40.8%)
深部静脈血栓症	61 (14.5%)	94 (9.9%)	11 (2.6%)	12 (2.2%)	12 (3.2%)
低血圧	29 (6.9%)	78 (8.2%)	5 (1.2%)	7 (1.3%)	51 (13.4%)
潮紅	2 (0.5%)	14 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	73 (19.2%)
精神障害	72 (17.1%)	164 (17.3%)	81 (18.9%)	77 (14.0%)	78 (20.5%)
不眠症	41 (9.7%)	88 (9.3%)	48 (11.2%)	37 (6.7%)	42 (11.1%)

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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae02p10.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02.sas] 30NOV2023, 13:33

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団のいずれかの群で 10%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-付録-6 に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，有害事象の発現割合はいずれの群も 100.0%であり，いずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 100.0%（29 例），Osi 群 100.0%（32 例），Laz 群 93.8%（15 例）であった（表 2.7.4-4）。Ami/Laz 群で最も多く認められた有害事象は，爪囲炎［Ami/Laz 群 89.7%（26 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 50.0%（8 例），以下同順］，次いで低アルブミン血症［69.0%（20 例），0%，0%］，ざ瘡様皮膚炎［58.6%（17 例），31.3%（10 例），31.3%（5 例）］であった（表 2.7.4-付録-6）。Ami/Laz 群で最も多く認められたいずれかの治験薬と関連性がある有害事象は，爪囲炎［89.7%（26 例），46.9%（15 例），50.0%（8 例）］，次いで低アルブミン血症［62.1%（18 例），0%，0%］，ざ瘡様皮膚炎［58.6%（17 例），31.3%（10 例），31.3%（5 例）］であった（M5.3.5.4.1_TSFAE02RELJPN）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，有害事象及びいずれかの治験薬と関連性がある有害事象の発現割合はいずれも 100.0%であった（表 2.7.4-付録-4）。最も多く認められた有害事象は，爪囲炎及び注入に伴う反応［各 77.8%（21 例）］，次いで口内炎［66.7%（18 例）］であり，これらの事象は全ていずれかの治験薬と「関連あり」と判断された（M5.3.5.4.2_TSFAE02AJPN 及び TSFAE06AJPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，有害事象及びアミバンタマブと関連性がある有害事象の発現割合はいずれも 100.0%であった（表 2.7.4-付録-5）。最も多く認められた有害事象は，爪囲炎［73.9%（17 例）］，次いでざ瘡様皮膚炎［69.6%（16 例）］，注入に伴う反応［52.2%（12 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSFAE02A-J）。最も多く認められたアミバンタマブと関連性がある有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［69.6%（16 例）］，次いで爪囲炎［65.2%（15 例）］，注入に伴う反応［52.2%（12 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSFAE06A-J）。

2.7.4.2.1.3　Grade 3 以上の有害事象

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-付録-7，Grade 別の有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02G3REL に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 75.1%（316 例），Osi 群 42.8%（183 例）であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹［Ami/Laz 群 15.4%（65 例），Osi 群 0.7%（3 例），以下同順］，次いで爪囲炎［10.9%（46 例），0.5%（2 例）］，肺塞栓症［8.3%（35 例），2.3%（10 例）］，ざ瘡様皮膚炎［8.3%（35 例），0%］，注入に伴う反応［6.4%（27 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-7）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 69.2%（655 例），Laz 群 42.4%（233 例），Ami 群 41.6%（158 例）であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹［Ami/Laz 群 9.9%（94 例），Laz 群 1.3%（7 例），Ami 群 1.3%（5 例），以下同順］，次いで爪囲炎［6.9%（65 例），0.7%（4 例），1.8%（7 例）］，肺塞栓症［6.3%（60 例），3.6%（20 例），3.7%（14 例）］，低アルブミン血症［6.2%（59 例），0%，2.1%（8 例）］，注入に伴う反応［5.9%（56 例），0%，2.1%（8 例）］であった（表 2.7.4-付録-7）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた Grade 3 以上の有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02G3FLP，TSFAE02BYTOXFLP 及び TSFAE02G3RELFLP）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-付録-8，Grade 別の有害事象を M5.3.5.4.1_TSFAE02BYTOXJPN に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 75.9%（22 例），Osi 群 37.5%（12 例），Laz 群 37.5%（6 例）であった。Ami/Laz 群で最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎及び低アルブミン血症［Ami/Laz 群各 17.2%（5 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%，以下同順］，次いで肺塞栓症及び深部静脈血栓症［各 13.8%（4 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-8）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 70.4%（19 例）であった（表 2.7.4-付録-4）。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，低アルブミン血症［25.9%（7 例）］，次いでざ瘡様皮膚炎及び注入に伴う反応［各 14.8%（4 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE08A1JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 30.4%（7 例）であった（表 2.7.4-付録-5）。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，下痢，低アルブミン血症，低カリウム血症及び爪囲炎［各 8.7%（2 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSFAE08A1-J）。

2.7.4.2.1.4　死亡

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の死亡の概要を表 2.7.4-付録-9，死亡に至った有害事象を表 2.7.4-6 に示す。また，1 次治療集団の死亡の概要を M5.3.5.3.1_TSFDTH01FLP に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は Ami/Laz 群 22.8%（96 例），Osi 群 27.1%（116 例）であった。死因はいずれの群も「疾患進行」が最も多く［Ami/Laz 群 11.6%（49 例），Osi 群 18.9%（81 例），以下同順］，次いで「有害事象」［9.3%（39 例），6.8%（29 例）］であった。治験薬の初回投与から 30 日以内に死亡した被験者の割合は Ami/Laz 群 1.0%（4 例），Osi 群 1.9%（8 例）であった（表 2.7.4-付録-9）。死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 8.1%（34 例），Osi 群 7.2%（31 例）であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，Ami/Laz 群で肺炎［1.2%（5 例）］，呼吸不全及び突然死［各 1.0%（4 例）］，死亡及び心筋梗塞［各 0.7%（3 例）］，敗血症性ショ

ック及び肺塞栓症［各 0.5%（2 例）］，Osi 群で肺炎［0.9%（4 例）］，COVID-19 及び呼吸困難［各 0.7%（3 例）］，呼吸不全，肺塞栓症，間質性肺疾患及び死亡［各 0.5%（2 例）］であった（表 2.7.4-6）。Ami/Laz 群で認められたいずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は 1.0%（4 例）であった。認められた事象は心筋梗塞の 2 例，冠動脈疾患，突然死及び肺臓炎の各 1 例であり，全てアミバンタマブ及びラゼルチニブと「関連あり」と判断された。Osi 群で認められたオシメルチニブと関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は 0.5%（2 例）であり，認められた事象は間質性肺疾患が 2 例であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02RELDTH）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は Ami/Laz 群 31.2%（295 例），Laz 群 25.1%（138 例），Ami 群 33.4%（127 例）であった。死因はいずれの群も「疾患進行」が最も多く［Ami/Laz 群 22.1%（209 例），Laz 群 15.8%（87 例），Ami 群 25.3%（96 例），以下同順］，次いで「有害事象」［7.0%（66 例），3.6%（20 例），4.7%（18 例）］であった。治験薬の初回投与から 30 日以内に死亡した被験者の割合は Ami/Laz 群 1.7%（16 例），Laz 群 1.3%（7 例），Ami 群 1.1%（4 例）であった（表 2.7.4-付録-9）。死亡に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 9.4%（89 例），Laz 群 4.9%（27 例），Ami 群 5.3%（20 例）であった。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，Ami/Laz 群で肺炎［1.7%（16 例）］，呼吸困難［1.2%（11 例）］，呼吸不全［1.0%（9 例）］，突然死［0.4%（4 例）］，肺臓炎，死亡，全身健康状態悪化及び心筋梗塞［各 0.3%（3 例）］，敗血症性ショック，COVID-19，肺塞栓症，急性呼吸窮迫症候群，急性呼吸不全，低酸素症，呼吸窮迫及び癌疼痛［各 0.5%（2 例）］，Laz 群で死亡［0.9%（5 例）］，肺炎及び肺塞栓症［各 0.5%（3 例）］，呼吸不全及び心停止［各 0.4%（2 例）］，Ami 群で肺炎［1.3%（5 例）］，呼吸不全［1.1%（4 例）］，呼吸困難［0.5%（2 例）］であった（表 2.7.4-6）。Ami/Laz 群で認められたいずれかの治験薬と関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は 0.8%（8 例）であった。認められた事象のうち肺臓炎の 3 例，心筋梗塞の 2 例，冠動脈疾患，突然死及び急性呼吸窮迫症候群の各 1 例がアミバンタマブ及びラゼルチニブと「関連あり」，低酸素症の 1 例がアミバンタマブと「関連あり」と判断された。Laz 群で認められたラゼルチニブと関連性がある死亡に至った有害事象の発現割合は 0.4%（2 例）であり，認められた事象は間質性肺疾患及び脳血管発作が各 1 例であった。Ami 群ではアミバンタマブと関連性がある死亡に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02RELDTH）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた死亡に至った有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02DTHFLP 及び TSFAE02RELDTHFLP）。

併合解析集団の各群で認められたアミバンタマブ又はラゼルチニブと関連性がある死亡に至った有害事象の概要を以下に示す。

Ami/Laz 群：心筋梗塞及び冠動脈疾患

65 歳以上の被験者で，Day 285 に Grade 3 の心筋梗塞を発現しラゼルチニブの投与を中止し，Day 286 に Grade 4 の冠動脈疾患を発現しアミバンタマブの投与を中止した。Day 289 に心筋梗塞及び冠動脈疾患が悪化し，また心筋断裂も発現し死亡した。治験薬との因果関係は，心筋梗塞及び冠動脈疾患がいずれもアミバンタマブ（最終投与日 Day 280）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 288）と「関連あり」，心筋断裂がいずれの治験薬とも「関連なし」であった。

Ami/Laz 群：心筋梗塞

65 歳以上の被験者で，Day 524 に心筋梗塞を発現し，同日に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 519）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 524）と「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：突然死

65 歳以上の被験者で，Day 46 に突然死した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 35）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 45）と「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：肺臓炎

65 歳以上の被験者で，Day 82 に Grade 3 の肺臓炎を発現しアミバンタマブ及びラゼルチニブの投与を中止し，その後 Day 99 に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 44）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 84）と「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：肺臓炎

65 歳未満の被験者で，Day 43 に Grade 4 の肺臓炎を発現しアミバンタマブ及びラゼルチニブの投与を中断し，その後 Day 55 に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 29）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 43）と「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：肺臓炎

65 歳未満の被験者で，Day 25 に Grade 3 の肺臓炎を発現しアミバンタマブ及びラゼルチニブの投与を中止し，その後 Day 34 に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ及びラゼルチニブと「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：急性呼吸窮迫症候群

65 歳以上の被験者で，Day 62 に急性呼吸窮迫症候群を発現し，同日に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 29）及びラゼルチニブ（最終投与日 Day 43）と「関連あり」であった。

Ami/Laz 群：低酸素症

65 歳以上の被験者で，Day 72 に低酸素症を発現し，同日に死亡した。治験薬との因果関係は，アミバンタマブ（最終投与日 Day 71）と「関連あり」，ラゼルチニブ（最終投与日 Day 71）と「関連なし」であった。

Laz 群：脳血管発作

65 歳以上の被験者で，Day 604 に Grade 3 の脳血管発作を発現しラゼルチニブの投与を中止し，その後 Day 618 に死亡した。ラゼルチニブ（最終投与日 Day 616）との因果関係は「関連あり」であった。

Laz 群：間質性肺疾患

65 歳以上の被験者で，Day 136 に Grade 4 の間質性肺疾患を発現しラゼルチニブの投与を中断し，その後 Day 156 に死亡した。ラゼルチニブとの因果関係は「関連あり」であった。

表 2.7.4-6 NSC3003 試験及び併合解析集団の死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more AEs leading to death	34 (8.1%)	89 (9.4%)	31 (7.2%)	27 (4.9%)	20 (5.3%)
System organ class Preferred term					
感染症および寄生虫症	11 (2.6%)	23 (2.4%)	11 (2.6%)	8 (1.5%)	10 (2.6%)
肺炎	5 (1.2%)	16 (1.7%)	4 (0.9%)	3 (0.5%)	5 (1.3%)
敗血症性ショック	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
アシネトバクター敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.7%)	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
異型肺炎	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
下気道感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
敗血症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (1.9%)	34 (3.6%)	11 (2.6%)	7 (1.3%)	8 (2.1%)
呼吸不全	4 (1.0%)	9 (1.0%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)
肺塞栓症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)	3 (0.5%)	0
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
誤嚥	0	0	0	0	1 (0.3%)
慢性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3%)
呼吸困難	0	11 (1.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
喀血	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
低酸素症	0	2 (0.2%)	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
胸水	0	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸窮迫	0	2 (0.2%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.7%)	12 (1.3%)	3 (0.7%)	6 (1.1%)	1 (0.3%)
突然死	4 (1.0%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
死亡	3 (0.7%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	0
疾患進行	0	1 (0.1%)	0	0	0
全身健康状態悪化	0	3 (0.3%)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0
心臓障害	6 (1.4%)	8 (0.8%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
心筋梗塞	3 (0.7%)	3 (0.3%)	0	0	0
冠動脈硬化症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心筋断裂	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
心停止	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
心不全	0	0	1 (0.2%)	0	0
心肺停止	0	1 (0.1%)	0	0	0
心肺機能窮迫	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経系障害	2 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
脳梗塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脳出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
神経学的症状	0	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	1 (0.2%)	0
血管障害	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
低血圧	0	1 (0.1%)	0	0	0
胃腸障害	0	2 (0.2%)	0	0	0
大腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	0
膵炎	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
臨床検査	0	1 (0.1%)	0	0	0
リパーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	2 (0.5%)	0	0
ケトアシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.1%)	0	0	0
背部痛	0	1 (0.1%)	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	4 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
癌疼痛	0	2 (0.2%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	0
原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	1 (0.2%)	0
非小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	1 (0.2%)	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.2%)	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.
Note: AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
Amivantamab and lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), 61186372EDI1001(CHRYSALIS) and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae02dth.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02.sas] 30NOV2023, 13:33

各試験の試験期間中の死亡一覧をそれぞれ表 2.7.4-付録-10（NSC3003 試験），表 2.7.4-付録-11 及び表 2.7.4-付録-12（NSC1001 試験），表 2.7.4-付録-13 及び表 2.7.4-付録-14（EDI1001 試験），M5.3.5.1.2_CSR_Listing 16.2.3.6.1（YH301 試験）並びに M5.3.4.2.1-1_CSR_Listing 18.2.25（YH201 試験）に示した。なお，NSC1001 試験の日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートでは，試験期間中の死亡は認められなかった（M5.3.5.2.1_CSR_4.3.3.2.1）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団の死亡の概要を表 2.7.4-付録-15，死亡に至った有害事象を表 2.7.4-付録-16 に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は Ami/Laz 群 13.8%（4 例），Osi 群 18.8%（6 例）であり，死因の内訳は「疾患進行」［Ami/Laz 群 10.3%（3 例），Osi 群 18.8%（6 例），以下同順］，「有害事象」［3.4%（1 例），0%］であった。Laz 群では死亡は認められなかった。いずれの群も治験薬の初回投与から 30 日以内の死亡は認められなかった（表 2.7.4-付録-15）。Ami/Laz 群では 3.4%（1 例）に死亡に至った有害事象として脳梗塞が認められた。脳梗塞は治験薬と「関連なし」と判断された（M5.3.5.4.1_TSFAE02RELDTHJPN）。Osi 群及び Laz 群では死亡に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-16）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 63.0%（17 例）であり，死因は全て「疾患進行」であった（M5.3.5.4.2_TSFDTH01JPN）。死亡に至った有害事象の発現割合は 11.1%（3 例）であり，その内訳は呼吸困難［2 例（7.4%）］，低酸素症［1 例（3.7%）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE02FJPN）。これらの事象はいずれも，治験薬と「関連なし」と判断された（表 2.7.4-付録-4）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 21.7%（5 例）であり，死因は「疾患進行」が最も多かった［17.4%（4 例）］（M5.3.5.4.3_TSFDTH01-J）。死亡に至った有害事象は認められなかった（M5.3.5.4.3_TSFAE02F-J）。

2.7.4.2.1.5 重篤な有害事象

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-付録-17，Grade 別の重篤な有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE03BYTOX に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある重篤な有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE03REL に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，重篤な有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 48.7%（205 例），Osi 群 33.4%（143 例）であった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，肺塞栓症［Ami/Laz 群 6.2%（26 例），Osi 群 2.3%（10 例），以下同順］，肺炎［4.0%（17 例），4.9%（21 例）］，深部静脈血栓症［2.9%（12 例），0.5%（2

例）］，COVID-19［2.4%（10 例），2.3%（10 例）］，胸水［2.1%（9 例），4.0%（17 例］，注入に伴う反応［2.1%（9 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-17）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，重篤な有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 47.1%（446 例），Laz 群 30.4%（167 例），Ami 群 29.2%（111 例）であった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，肺炎［Ami/Laz 群 5.7%（54 例），Laz 群 4.0%（22 例），Ami 群 5.0%（19 例），以下同順］，肺塞栓症［4.2%（40 例），3.8%（21 例），2.4%（9 例）］，呼吸困難［2.7%（26 例），1.3%（7 例），3.4%（13 例）］，注入に伴う反応［2.4%（23 例），0%，1.1%（4 例）］，胸水［2.0%（19 例），0.9%（5 例），1.3%（5 例）］であった（表 2.7.4-付録-17）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた重篤な有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE03FLP，TSFAE03BYTOXFLP 及び TSFAE03RELFLP）。

各試験で認められた重篤な有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.4-付録-18（NSC3003 試験），表 2.7.4-付録-19，表 2.7.4-付録-20 及び表 2.7.4-付録-21（NSC1001 試験），表 2.7.4-付録-22 及び表 2.7.4-付録-23（EDI1001 試験），M5.3.5.1.2_CSR_Listing 16.2.3.2.1（YH301 試験）並びに M5.3.4.2.1-1_CSR_Listing 18.2.23（YH201 試験）に示した。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現した Grade 別の重篤な有害事象を表 2.7.4-付録-24 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある重篤な有害事象を M5.3.5.4.1_TSFAE03RELJPN に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，重篤な有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 44.8%（13 例），Osi 群 25.0%（8 例），Laz 群 25.0%（4 例）であった。Ami/Laz 群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺塞栓症［Ami/Laz 群 10.3%（3 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%，以下同順］，COVID-19［6.9%（2 例），0%，6.3%（1 例）］，深部静脈血栓症［6.9%（2 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-24）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，重篤な有害事象の発現割合は 51.9%（14 例）であり，2 例以上に認められた事象は呼吸困難，悪心，注入に伴う反応及び食欲減退［各 7.4%（2 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE04AJPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，重篤な有害事象の発現割合は 4.3%（1 例，無気肺）であった（M5.3.5.4.3_TSFAE04A-J）。

2.7.4.2.1.6　その他の重要な有害事象

(1) 投与中止に至った有害事象

1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-付録-25 に示す。また，いずれかの治験薬の投与中止に至った Grade 3 以上の有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02G3DSC，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02RELDSC に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 34.9%（147 例），Osi 群 13.6%（58 例）であった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，注入に伴う反応［Ami/Laz 群 4.5%（19 例），Osi 群 0%，以下同順］，爪囲炎［3.3%（14 例），0%］，発疹［2.6%（11 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-25）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 27.8%（263 例），Laz 群 11.3%（62 例），Ami 群 6.8%（26 例）であった。Ami/Laz 群で 2%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，注入に伴う反応［Ami/Laz 群 3.4%（32 例），Laz 群 0%，Ami 群 1.1%（4 例），以下同順］，肺炎［2.5%（24 例），0.7%（4 例），1.6%（6 例）］であった（表 2.7.4-付録-25）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02DSCFLP，TSFAE02G3DSCFLP 及び TSFAE02RELDSCFLP）。

2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現したいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-付録-26 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象を M5.3.5.4.1_TSFAE02RELDSCJPN に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 20.7%（6 例），Osi 群 12.5%（4 例），Laz 群 12.5%（2 例）であった。Ami/Laz 群で 2 例以上に認められたいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，肺塞栓症及び深部静脈血栓症［Ami/Laz 群各 6.9%（2 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%］であった（表 2.7.4-付録-26）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 25.9%（7 例）であり，2 例以上に認められた事象は注入に伴う反応［14.8%（4 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE02EJPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，アミバンタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.7%（2 例，低アルブミン血症及びざ瘡様皮膚炎が各 1 例）であった（M5.3.5.4.3_TSFAE02E-J）。

(2) 減量に至った有害事象

1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-付録-27 に示す。また，いずれかの治験薬の減量に至った Grade 3 以上の有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02G3DSR，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE02RELDSR に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 59.1%（249 例），Osi 群 5.4%（23 例）であった。

Ami/Laz 群で 5%以上に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，発疹［Ami/Laz 群 20.0%（84 例），Osi 群 0.5%（2 例），以下同順］，爪囲炎［19.0%（80 例），0.2%（1 例）］，ざ瘡様皮膚炎［9.0%（38 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-27）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 44.6%（422 例），Laz 群 16.5%（91 例），Ami 群 10.3%（39 例）であった。Ami/Laz 群で 5%以上に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，発疹［Ami/Laz 群 12.7%（120 例），Laz 群 2.2%（12 例），Ami 群 0.5%（2 例），以下同順］，爪囲炎［12.7%（120 例），0.2%（1 例），2.6%（10 例）］，ざ瘡様皮膚炎［6.8%（64 例），0.4%（2 例），3.4%（13 例）］であった（表 2.7.4-付録-27）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02DSRFLP，TSFAE02G3DSRFLP 及び TSFAE02RELDSRFLP）。

2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-付録-28 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象を M5.3.5.4.1_TSFAE02RELDSRJPN に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 65.5%（19 例），Osi 群 9.4%（3 例），Laz 群 18.8%（3 例）であった。Ami/Laz 群で 5%以上に発現したいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［Ami/Laz 群 27.6%（8 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%，以下同順］，発疹［17.2%（5 例），3.1%（1 例），6.3%（1 例）］，爪囲炎［13.8%（4 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-28）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，いずれかの治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 29.6%（8 例）であり，5%以上に発現した事象はざ瘡様皮膚炎及び発疹［各 11.1%（3 例）］，低アルブミン血症［7.4%（2 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE02HJPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，アミバンタマブの減量に至った有害事象の発現割合は 26.1%（6 例）であり，5%以上に発現した事象は爪囲炎［13.0%（3 例）］，ざ瘡様皮膚炎［8.7%（2 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSFAE02H-J）。

(3) 投与中断に至った有害事象

1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）を表 2.7.4-付録-29 に示す。また，いずれかの治験薬の投与中断に至った Grade 3 以上の有害事象（注入に伴う反応を除く）を M5.3.5.3.1_TSFAE02G3INT，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）を M5.3.5.3.1_TSFAE02RELINT に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は Ami/Laz 群 83.1%（350 例），Osi 群 38.6%（165 例）であった。Ami/Laz 群で 10%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，発疹［Ami/Laz 群 24.7%（104 例），Osi 群 0.9%（4 例），以下同順］，爪囲炎［21.6%（91 例），0.9%（4 例）］，COVID-19［15.0%（63 例），8.4%（36 例）］，ざ瘡様皮膚炎［11.9%（50 例），0.2%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-29）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は Ami/Laz 群 74.4%（705 例），Laz 群 35.1%（193 例），Ami 群 75.5%（287 例）であった。Ami/Laz 群で 10%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，発疹［Ami/Laz 群 16.4%（155 例），Laz 群 2.5%（14 例），Ami 群 3.7%（14 例），以下同順］，爪囲炎［14.9%（141 例），1.1%（6 例），2.9%（11 例）］であった（表 2.7.4-付録-29）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められたいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE02INTFLP，TSFAE02G3INTFLP 及び TSFAE02RELINTFLP）。

2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）を表 2.7.4-付録-30 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）を M5.3.5.4.1_TSFAE02RELINTJPN に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は Ami/Laz 群 96.6%（28 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 68.8%（11 例）であった。Ami/Laz 群で 10%以上に発現したいずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）は，ざ瘡様皮膚炎［Ami/Laz 群 27.6%（8 例），Osi 群 3.1%（1 例），Laz 群 6.3%（1 例），以下同順］，発疹［24.1%（7 例），3.1%（1 例），25.0%（4 例）］，爪囲炎，低アルブミン血症及び深部静脈血栓症［各 13.8%（4 例），0%，0%］，COVID-19［10.3%（3 例），9.4%（3 例），12.5%（2 例）］，末梢性浮腫及び肺塞栓症［各 10.3%（3 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-30）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）では，いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は 77.8%（21 例）であり，10%以上に発現した事象は低アルブミン血症［22.2%（6 例）］，食欲減退，爪囲炎，疲労及び発疹［各 11.1%（3 例）］であった（M5.3.5.4.2_TSFAE02G1JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，アミバンタマブの投与中断に至った有害事象（注入に伴う反応を除く）の発現割合は 30.4%（7 例）であり，10%以上に発現した事象は爪囲炎［13.0%（3 例）］であった（M5.3.5.4.3_TSFAE02G1-J）。

(4) 用量制限毒性

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの Part 1 では，アミバンタマブの投与後 28 日目までの DLT を評価した。アミバンタマブ 140 mg，350 mg，700 mg，1050 mg，1400 mg 及び 1750 mg のうち，1050 mg コホートで米国の被験者 1 名が Day 5 に Grade 3 の筋肉痛を発現し，DLT と評価された。当該被験者は，RP2D 集団ではなかった。アミバンタマブとの因果関係は「関連あり」と判断され，アミバンタマブの投与を中止した。本事象は非重篤で，転帰は軽快であった（M5.3.5.2.3_CSR_LSFAE05-P1）。その他の被験者に DLT は認められなかった（M5.3.5.2.3_CSR_3.4.2）。

YH201 試験 Part A では，ラゼルチニブの投与後 21 日目までの DLT を評価した。ラゼルチニブ 20 mg，40 mg，80 mg，120 mg，160 mg，240 mg 及び 320 mg のいずれも DLT は認められなかった（M5.3.4.2.1-1_CSR_13.2.1 及び Table 13.2.1.1）。

EDI1001 試験アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートの Part 1 では，投与後 28 日目までの DLT を評価した。アミバンタマブ 700/1050 mg +ラゼルチニブ 240 mg 及びアミバンタマブ 1050/1400 mg +ラゼルチニブ 240 mg のいずれも，投与後 28 日目までに DLT は認められなかった（M5.3.5.2.4_CSR_4.1.6.2）。

NSC1001 試験では，ラゼルチニブの単独投与及びアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与の DLT を評価した。日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホートでは，ラゼルチニブ 160 mg，240 mg 及び 320 mg のいずれも，投与後 21 日目までに DLT は認められなかった（M5.3.5.2.1_CSR_4.3.2 及び TSFAE15ES）。日本人第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与コホートでは，アミバンタマブ 1050 mg +ラゼルチニブ 240 mg 及びアミバンタマブ 1400 mg +ラゼルチニブ 240 mg のいずれも，投与後 28 日目までに DLT は認められなかった（M5.3.5.2.1_CSR_4.3.2 及び TSFAE15BES）。

2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現した注目すべき有害事象を表 2.7.4-7，Grade 3 以上の注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-31，死亡に至った注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-32，重篤な注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-33，いずれかの治験薬の投与中止に至った注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-34 に示す。また，Grade 別の注目すべき有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX，いずれかの治験薬と関連性がある注目すべき有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE04REL，いずれかの治験薬の減量に至った注目すべき有害事象を M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR，いずれかの治験薬の投与中断に至った注目すべき有害事象（注入に伴う反応を除く）を M5.3.5.3.1_TSFAE04INT に示す。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた注目すべき有害事象は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04FLP，TSFAE04G3FLP，TSFAE04DTHFLP，TSFAE05FLP，TSFAE04DSCFLP，TSFAE04BYTOXFLP，TSFAE04RELFLP，TSFAE04DSRFLP 及び TSFAE04INTFLP）。

また，NSC3003 試験の日本人集団で発現した Grade 別の注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-35，重篤な注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-36，いずれかの治験薬の投与中止に至った注目す

べき有害事象を表 2.7.4-付録-37 に示す。また，いずれかの治験薬と関連性がある注目すべき有害事象を M5.3.5.4.1_TSFAE04RELJPN に示す。

表 2.7.4-7 NSC3003 試験及び併合解析集団で発現した注目すべき有害事象（安全性解析対象集団，全体集団）

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more AEs of special interest	410 (97.4%)	914 (96.5%)	238 (55.6%)	371 (67.5%)	349 (91.8%)
Special interest category Preferred term					
Rash	373 (88.6%)	813 (85.9%)	210 (49.1%)	334 (60.7%)	291 (76.6%)
発疹	260 (61.8%)	517 (54.6%)	131 (30.6%)	224 (40.7%)	143 (37.6%)
ざ瘡様皮膚炎	122 (29.0%)	283 (29.9%)	55 (12.9%)	80 (14.5%)	133 (35.0%)
毛包炎	27 (6.4%)	55 (5.8%)	7 (1.6%)	12 (2.2%)	10 (2.6%)
斑状丘疹状皮疹	27 (6.4%)	48 (5.1%)	8 (1.9%)	21 (3.8%)	31 (8.2%)
皮膚病変	19 (4.5%)	30 (3.2%)	5 (1.2%)	4 (0.7%)	8 (2.1%)
ざ瘡	18 (4.3%)	37 (3.9%)	7 (1.6%)	9 (1.6%)	11 (2.9%)
紅斑	16 (3.8%)	41 (4.3%)	4 (0.9%)	6 (1.1%)	12 (3.2%)
膿疱性皮疹	16 (3.8%)	31 (3.3%)	4 (0.9%)	5 (0.9%)	5 (1.3%)
皮膚炎	9 (2.1%)	17 (1.8%)	11 (2.6%)	5 (0.9%)	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	9 (2.1%)	14 (1.5%)	4 (0.9%)	7 (1.3%)	3 (0.8%)
丘疹性皮疹	7 (1.7%)	12 (1.3%)	2 (0.5%)	8 (1.5%)	7 (1.8%)
紅斑性皮疹	5 (1.2%)	11 (1.2%)	1 (0.2%)	13 (2.4%)	7 (1.8%)
斑状皮疹	5 (1.2%)	7 (0.7%)	3 (0.7%)	5 (0.9%)	2 (0.5%)
膿疱	4 (1.0%)	6 (0.6%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
感染性皮膚炎	3 (0.7%)	4 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
多形紅斑	3 (0.7%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
丘疹	3 (0.7%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
薬疹	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	0
毛孔性皮疹	2 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0	0
小水疱性皮疹	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚剥脱	2 (0.5%)	7 (0.7%)	6 (1.4%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
表皮融解	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
膿疱性ざ瘡	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
斑	0	1 (0.1%)	0	0	0
手掌紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
会陰発疹	0	0	0	0	1 (0.3%)
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	1 (0.3%)
Infusion Related Reaction	265 (62.9%)	619 (65.4%)	0	0	256 (67.4%)
注入に伴う反応	265 (62.9%)	619 (65.4%)	0	0	256 (67.4%)
Venous Thromboembolic Event	157 (37.3%)	278 (29.4%)	39 (9.1%)	69 (12.5%)	38 (10.0%)
肺塞栓症	73 (17.3%)	130 (13.7%)	20 (4.7%)	42 (7.6%)	22 (5.8%)
深部静脈血栓症	61 (14.5%)	94 (9.9%)	11 (2.6%)	12 (2.2%)	12 (3.2%)
四肢静脈血栓症	17 (4.0%)	23 (2.4%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
血栓症	9 (2.1%)	14 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
静脈血栓症	8 (1.9%)	11 (1.2%)	1 (0.2%)	0	0
表在性静脈血栓症	6 (1.4%)	12 (1.3%)	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)
血栓性静脈炎	6 (1.4%)	7 (0.7%)	4 (0.9%)	0	0
塞栓症	4 (1.0%)	29 (3.1%)	3 (0.7%)	6 (1.1%)	6 (1.6%)
静脈塞栓症	4 (1.0%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0
頚静脈血栓症	3 (0.7%)	4 (0.4%)	0	1 (0.2%)	2 (0.5%)
肺梗塞	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
腋窩静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
門脈血栓症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
血栓後症候群	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
Ｓ状静脈洞血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
上矢状洞血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
大静脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
末梢静脈閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺血栓症	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
腎静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
網膜静脈閉塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
上大静脈閉塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Pneumonitis/Interstitial Lung Disease	13 (3.1%)	36 (3.8%)	13 (3.0%)	13 (2.4%)	10 (2.6%)
肺臓炎	8 (1.9%)	27 (2.9%)	8 (1.9%)	7 (1.3%)	9 (2.4%)
間質性肺疾患	5 (1.2%)	9 (1.0%)	5 (1.2%)	6 (1.1%)	1 (0.3%)

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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301, and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae04.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae04.sas] 30NOV2023, 13:35

1）発疹

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，「発疹」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 88.6%（373 例），Osi 群 49.1%（210 例）であった（表 2.7.4-7）。

- 「発疹」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 14.0（1～556）日，Osi 群 29.0（1～799）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。
- Grade 3 以上の「発疹」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 27.1%（114 例），Osi 群 0.9%（4 例）であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX）。
- 重篤な「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 3.1%（13 例）であり，Osi 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-33）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 5.7%（24 例）［アミバンタマブ 5.5%（23 例），ラゼルチニブ 1.4%（6 例）］であり，Osi 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-34）。
- いずれかの治験薬の減量に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 33.3%（140 例）［アミバンタマブ 24.0%（101 例），ラゼルチニブ 20.0%（84 例）］，Osi 群 0.5%（2 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。
- いずれかの治験薬の投与中断に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 42.5%（179 例）［アミバンタマブ 38.7%（163 例），ラゼルチニブ 31.8%（134 例）］，Osi 群 1.9%（8 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。
- ベースライン時に発疹予防のための薬を処方された被験者の割合は Ami/Laz 群 21.4%（90 例），Osi 群 2.1%（9 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSICM09）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，「発疹」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 85.9%（813 例），Laz 群 60.7%（334 例），Ami 群 76.6%（291 例）であった（表 2.7.4-7）。

- 「発疹」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 14.0（1～618）日，Laz 群 28.5（1～673）日，Ami 群 13.0（1～505）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。
- Grade 3 以上の「発疹」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 19.2%（182 例），Laz 群 2.7%（15 例），Ami 群 2.9%（11 例）であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX）。
- 重篤な「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 2.5%（24 例），Ami 群 0.8%（3 例）であり，Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-33）。

・ いずれかの治験薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（32 例）［アミバンタマブ 3.0%（28 例），ラゼルチニブ 1.4%（13 例）］，Laz 群 0.4%（2 例），Ami 群 0.8%（3 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。

・ いずれかの治験薬の減量に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 23.1%（219 例）［アミバンタマブ 15.2%（144 例），ラゼルチニブ 15.2%（144 例）］，Laz 群 4.0%（22 例），Ami 群 5.5%（21 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。

・ いずれかの治験薬の投与中断に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 28.9%（274 例）［アミバンタマブ 25.7%（243 例），ラゼルチニブ 22.0%（208 例）］，Laz 群 4.5%（25 例），Ami 群 10.0%（38 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，「発疹」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 96.6%（28 例），Osi 群 68.8%（22 例），Laz 群 81.3%（13 例）であった（表 2.7.4-付録-35）。

・ 「発疹」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 10.5（2～62）日，Osi 群 27.0（3～485）日，Laz 群 14.0（7～246）日であった（M5.3.5.4.1_TSFAE04TTJPN）。

・ Grade 3 以上の「発疹」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 24.1%（7 例），Osi 群 3.1%（1 例），Laz 群 12.5%（2 例）であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（表 2.7.4-付録-35）。

・ いずれの群も重篤な「発疹」は認められなかった（表 2.7.4-付録-36）。

・ いずれかの治験薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（1 例）［アミバンタマブ 3.4%（1 例），ラゼルチニブ 0%］であり，Osi 群及び Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-37）。

2） Infusion related reaction（IRR）

NSC3003 試験の Ami/Laz 群並びに併合解析集団の Ami/Laz 群及び Ami 群での投与時点ごとの「IRR」の発現割合を grade 別に図 2.7.4-付録-1 に示す。

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 62.9%（265 例）であり，Osi 群では認められなかった（表 2.7.4-7）。

・ Ami/Laz 群の Grade 3 以上の「IRR」の発現割合は，Grade 3 が 5.5%（23 例），Grade 4 が 1.0%（4 例）であり，Grade 5 は認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX）。

・ Ami/Laz 群の重篤な「IRR」の発現割合は 2.1%（9 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。

・ Ami/Laz 群でいずれかの治験薬の投与中止に至った「IRR」の発現割合は 4.5%（19 例）［アミバンタマブ 4.5%（19 例），ラゼルチニブ 0%］であった（表 2.7.4-付録-34）。

・ Ami/Laz 群でいずれかの治験薬の減量に至った「IRR」の発現割合は 0.7%（3 例）［アミバンタマブ 0.7%（3 例），ラゼルチニブ 0%］であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。

- Grade 2 以上の「IRR」を発現した場合は，治験実施計画書に従いアミバンタマブの投与を中断することとした。Ami/Laz 群でいずれかの治験薬の投与中断に至った「IRR」の発現割合は 54.4%（229 例）［アミバンタマブ 54.4%（229 例），ラゼルチニブ 0.2%（1 例）］であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04IRROVR）。
- Ami/Laz 群で「IRR」が認められた被験者［62.9%（265 例）］に関して，治験薬の初回投与時（Cycle 1 Day 1 投与から Cycle 1 Day 8 投与前まで）の発現割合は 52.7%（222 例），2 回目以降の投与時（Cycle 1 Day 8 投与以降）の発現割合は 28.0%（118 例）であった。Ami/Laz 群で初回投与時に「IRR」を発現した被験者の注入開始から発現までの時間の中央値（範囲）は，63.0（0～421）分であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSFAE04irrbyinf）。
- Ami/Laz 群で 2 回目以降の投与時に「IRR」を発現した 231 件（118 例）のうち，初回投与時に「IRR」の発現が認められなかった 77 件（43 例）では 62.3%（48/77 件），初回投与時に「IRR」の発現が認められた 154 件（75 例）では 81.2%（125/154 件）の被験者がコルチコステロイドの前投与を実施していた（M5.3.5.1.1_CSR_TSFAE04irrbyinfpmed）。また，2 回目以降の投与時に「IRR」を発現した 231 件（118 例）のうち，79.2%（183/231 件）が直近の予定サイクルのアミバンタマブを投与しておらず，前回の投与日から「IRR」を発現した投与日までの期間の中央値（範囲）は 56.0（8～337）日であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSFAE04irrint）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 65.4%（619 例），Ami 群 67.4%（256 例）であり，Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-7）。

- Grade 3 以上の「IRR」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 5.3%（50 例），Ami 群 1.8%（7 例），Grade 4 が Ami/Laz 群 0.6%（6 例），Ami 群 0.3%（1 例）であり，Grade 5 は認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX）。
- 重篤な「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 2.4%（23 例），Ami 群 1.1%（4 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（32 例）［アミバンタマブ 3.4%（32 例），ラゼルチニブ 0.1%（1 例）］，Ami 群 1.1%（4 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。
- いずれかの治験薬の減量に至った「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 0.3%（3 例）［アミバンタマブ 0.3%（3 例），ラゼルチニブ 0%］であり，Ami 群では認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。
- Grade 2 以上の「IRR」を発現した場合は，治験実施計画書に従いアミバンタマブの投与を中断することとした。いずれかの治験薬の投与中断に至った「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 55.9%（529 例）［アミバンタマブ 55.8%（528 例），ラゼルチニブ 0.7%（7 例）］，Ami 群 62.9%（239 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04IRROVR）。

・ アミバンタマブと関連性がある「IRR」が認められた被験者［Ami/Laz 群 65.3%（618 例），Ami 群 67.4%（256 例）］に関して，治験薬の初回投与時（Cycle 1 Day 1 投与から Cycle 1 Day 8 投与前まで）の発現割合は Ami/Laz 群 59.3%（562 例），Ami 群 66.6%（253 例），2 回目以降の投与時（Cycle 1 Day 8 投与以降）の発現割合は Ami/Laz 群 18.3%（173 例），Ami 群 3.2%（12 例）であった。初回投与時にアミバンタマブと関連性がある「IRR」を発現した被験者の注入開始から発現までの時間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 63.0（0～2910）分，Ami 群 60.0（1～1071）分であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04IRRBYINF）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，「IRR」の発現割合は Ami/Laz 群 44.8%（13 例）であり，Osi 群及び Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-35）。

・ Ami/Laz 群で Grade 3 以上の「IRR」は認められなかった（表 2.7.4-付録-35）。

・ Ami/Laz 群の重篤な「IRR」の発現割合は 3.4%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-36）。

・ Ami/Laz 群でいずれかの治験薬の投与中止に至った「IRR」は認められなかった（表 2.7.4-付録-37）。

・ Ami/Laz 群で「IRR」が認められた被験者［44.8%（13 例）］に関して，治験薬の初回投与時（Cycle 1 Day 1 投与から Cycle 1 Day 8 投与前まで）の発現割合は 31.0%（9 例），2 回目以降の投与時（Cycle 1 Day 8 投与以降）の発現割合は 24.1%（7 例）であった。Ami/Laz 群で初回投与時に「IRR」を発現した被験者の注入開始から発現までの時間の中央値（範囲）は，53.0（29～270）分であった（M5.3.5.4.1_TSFAE04IRRBYINFJPN）。

3) 肺臓炎／間質性肺疾患

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，「肺臓炎／間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 3.1%（13 例），Osi 群 3.0%（13 例）であった（表 2.7.4-7）。なお，Ami/Laz 群の 1 例はデータロック後に「肺臓炎／間質性肺疾患」ではなかったことが報告された。

・ 「肺臓炎／間質性肺疾患」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 110.0（29～443）日，Osi 群 115.0（9～512）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。

・ Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 1.0%（4 例），Osi 群 0.7%（3 例），Grade 4 が Ami/Laz 群 0.2%（1 例），Osi 群 0.2%（1 例），Grade 5 が Ami/Laz 群 0.2%（1 例），Osi 群 0.5%（2 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX，表 2.7.4-付録-32）。

・ 重篤な「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 2.9%（12 例），Osi 群 3.0%（13 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。

・ いずれかの治験薬の投与中止に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 2.9%（12 例）［アミバンタマブ 2.9%（12 例），ラゼルチニブ 2.9%（12 例）］，Osi 群 2.6%（11 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。

・ いずれかの治験薬の減量に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」は Ami/Laz 群，Osi 群いずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。

・ いずれかの治験薬の投与中断に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 0.2%（1 例）［アミバンタマブ 0.2%（1 例），ラゼルチニブ 0.2%（1 例）］，Osi 群 0.7%（3 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，「肺臓炎／間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 3.8%（36 例），Laz 群 2.4%（13 例），Ami 群 2.6%（10 例）であった（表 2.7.4-7）。

・ 「肺臓炎／間質性肺疾患」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 79.5（14～443）日，Laz 群 136.0（23～253）日，Ami 群 57.0（42～380）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。

・ Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 0.7%（7 例），Laz 群 1.1%（6 例），Ami 群 0.5%（2 例），Grade 4 が Ami/Laz 群 0.6%（6 例），Laz 群 0%，Ami 群 0%，Grade 5 が Ami/Laz 群 0.3%（3 例），Laz 群 0.2%（1 例），Ami 群 0%であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX，表 2.7.4-付録-32）。

・ 重篤な「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 2.7%（26 例），Laz 群 1.8%（10 例），Ami 群 1.3%（5 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。

・ いずれかの治験薬の投与中止に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 2.6%（25 例）［アミバンタマブ 2.6%（25 例），ラゼルチニブ 2.6%（25 例）］，Laz 群 1.6%（9 例），Ami 群 0.5%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。

・ いずれかの治験薬の減量に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」は Ami 群で 0.5%（2 例）であり，Ami/Laz 群及び Laz 群では認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。

・ いずれかの治験薬の投与中断に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は Ami/Laz 群 1.0%（9 例）［アミバンタマブ 1.0%（9 例），ラゼルチニブ 0.8%（8 例）］，Laz 群 0.2%（1 例），Ami 群 1.8%（7 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，「肺臓炎／間質性肺疾患」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（1 例），Osi 群 6.3%（2 例），Laz 群 6.3%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-35）。

・ 「肺臓炎／間質性肺疾患」の初回発現までの期間は，Ami/Laz 群の 1 例が 43 日，Osi 群の 2 例がそれぞれ 107 日及び 446 日，Laz 群の 1 例が 225 日であった（M5.3.5.4.1_TSFAE04TTJPN）。

- Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 3.4%（1 例），Osi 群及び Laz 群では認められず，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（表 2.7.4-付録-35）。
- 発現した「肺臓炎／間質性肺疾患」は全て，重篤と判断された［Ami/Laz 群 3.4%（1 例），Osi 群 6.3%（2 例），Laz 群 6.3%（1 例）］（表 2.7.4-付録-36）。
- 発現した「肺臓炎／間質性肺疾患」は全て，いずれかの治験薬の投与中止に至った［Ami/Laz 群 3.4%（1 例，アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止），Osi 群 6.3%（2 例），Laz 群 6.3%（1 例）］（表 2.7.4-付録-37）。

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

肺臓炎

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

間質性肺疾患

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

当該 2 例は，ともにオシメルチニブ及びプラチナベースの化学療法による治療歴があり，未治療例を対象とした NSC3003 試験とは患者背景が異なる。NSC3004 試験で認められたこれら 2 例

の「肺臓炎／間質性肺疾患」により，日本人の未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者におけるアミバンタマブ及びラゼルチニブの，またその併用における「肺臓炎／間質性肺疾患」に関わるリスク（M2.5.6.3）に変更はないと考えている。

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

4）静脈血栓塞栓症

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，「静脈血栓塞栓症」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 37.3%（157 例），Osi 群 9.1%（39 例）であった。「静脈血栓塞栓症」に分類された有害事象のうち最も多く認められた事象は，肺塞栓症［Ami/Laz 群 17.3%（73 例），Osi 群 4.7%（20 例），以下同順］，次いで深部静脈血栓症［14.5%（61 例），2.6%（11 例）］であった（表 2.7.4-7）。

- 「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 84.0（6～777）日，Osi 群 194.0（10～675）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。
- Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 10.2%（43 例），Osi 群 2.8%（12 例），Grade 4 が Ami/Laz 群 0.5%（2 例），Osi 群 0.2%（1 例），Grade 5 が Ami/Laz 群 0.5%（2 例），Osi 群 0.5%（2 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX，表 2.7.4-付録-32）。
- 重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 10.9%（46 例），Osi 群 3.5%（15 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 2.9%（12 例）［アミバンタマブ 2.9%（12 例），ラゼルチニブ 1.7%（7 例）］，Osi 群 0.5%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。
- いずれかの治験薬の減量に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 1.2%（5 例）［アミバンタマブ 1.0%（4 例），ラゼルチニブ 0.5%（2 例）］であり，Osi 群では認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。
- いずれかの治験薬の投与中断に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 11.2%（47 例）［アミバンタマブ 9.3%（39 例），ラゼルチニブ 7.4%（31 例）］，Osi 群 2.3%（10 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。

- Ami/Laz 群で「静脈血栓塞栓症」が認められた被験者［37.3%（157 例）］のうち，入院又は入院期間の延長を要した割合は 27.4%（43/157 例）であり，最も多かった入院又は入院期間の延長の理由は，抗凝固療法の開始［14.0%（22/157 例）］，次いで「静脈血栓塞栓症」に関連する症状管理［8.3%（13/157 例）］，各国・地域の標準治療のための入院［5.7%（9/157 例）］であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 38）。
- NSC3003 試験全体（3 群の合計例数 1062 例）では，試験期間中に抗凝固薬を併用した被験者の割合は 31.6%（336 例），治験薬投与開始前に抗凝固薬を使用していた被験者の割合は 5.5%（58 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSICM08 及び TSICM08a）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，「静脈血栓塞栓症」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 29.4%（278 例），Laz 群 12.5%（69 例），Ami 群 10.0%（38 例）であった（表 2.7.4-7）。

- 「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 83.5（2～891）日，Laz 群 172.0（4～774）日，Ami 群 68.0（7～624）日であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04TT）。
- Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 8.3%（79 例），Laz 群 4.2%（23 例），Ami 群 4.5%（17 例），Grade 4 が Ami/Laz 群 0.2%（2 例），Laz 群 0.4%（2 例），Ami 群 0.5%（2 例），Grade 5 が Ami/Laz 群 0.2%（2 例），Laz 群 0.5%（3 例），Ami 群 0%であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04BYTOX，表 2.7.4-付録-32）。
- 重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 7.6%（72 例），Laz 群 4.5%（25 例），Ami 群 2.9%（11 例）であった（表 2.7.4-付録-33）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 1.5%（14 例）［アミバンタマブ 1.5%（14 例），ラゼルチニブ 1.0%（9 例）］，Laz 群 1.1%（6 例），Ami 群 0.3%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-34）。
- いずれかの治験薬の減量に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 0.8%（8 例）［アミバンタマブ 0.4%（4 例），ラゼルチニブ 0.5%（5 例）］，Laz 群 0.4%（2 例）であり，Ami 群では認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE04DSR）。
- いずれかの治験薬の投与中断に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 7.1%（67 例）［アミバンタマブ 5.9%（56 例），ラゼルチニブ 5.0%（47 例）］，Laz 群 2.2%（12 例），Ami 群 1.6%（6 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE04INT）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，「静脈血栓塞栓症」に分類された有害事象の発現割合は Ami/Laz 群 37.9%（11 例），Osi 群 3.1%（1 例），Laz 群 6.3%（1 例）であった（表 2.7.4-付録-35）。

- 「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群 61.0（9～553）日，Osi 群 58 日，Laz 群 113 日であった（M5.3.5.4.1_TSFAE04TTJPN）。

- Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，Grade 3 が Ami/Laz 群 17.2%（5 例），Osi 群及び Laz 群では認められず，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（表 2.7.4-付録-35）。
- 重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 17.2%（5 例）であり，Osi 群及び Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-36）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は Ami/Laz 群 10.3%（3 例）であり［アミバンタマブ 10.3%（3 例），ラゼルチニブ 3.4%（1 例）］，Osi 群及び Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-37）。

(2) EGFR 及び MET 関連の有害事象

1) EGFR 関連の有害事象

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群のいずれかで 20%以上に発現した有害事象のうち，爪囲炎，発疹，下痢，口内炎及びざ瘡様皮膚炎を EGFR 関連の有害事象とし，これらの発現状況を以下に示す。

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，EGFR 関連の各有害事象の発現割合は，爪囲炎が Ami/Laz 群 68.4%（288 例），Osi 群 28.3%（121 例），発疹が Ami/Laz 群 61.8%（260 例），Osi 群 30.6%（131 例），下痢が Ami/Laz 群 29.2%（123 例），Osi 群 44.4%（190 例），口内炎が Ami/Laz 群 29.0%（122 例），Osi 群 21.0%（90 例），ざ瘡様皮膚炎が Ami/Laz 群 29.0%（122 例），Osi 群 12.9%（55 例）であった（表 2.7.4-5）。

- Grade 3 以上の EGFR 関連の有害事象は，Grade 3 が爪囲炎［Ami/Laz 群 10.9%（46 例），Osi 群 0.5%（2 例），以下同順］，発疹［15.4%（65 例），0.7%（3 例）］，下痢［2.1%（9 例），0.7%（3 例）］，口内炎［1.2%（5 例），0.2%（1 例）］，ざ瘡様皮膚炎［8.3%（35 例），0%］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。
- 重篤な EGFR 関連の有害事象は，発疹［1.7%（7 例），0%］，下痢［1.0%（4 例），0.5%（2 例）］，ざ瘡様皮膚炎［0.2%（1 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った EGFR 関連の有害事象は，爪囲炎［3.3%（14 例），0%］，発疹［2.6%（11 例），0%］，下痢［0.2%（1 例），0.2%（1 例）］，口内炎［0.2%（1 例），0%］，ざ瘡様皮膚炎［1.4%（6 例），0%］であった（表 2.7.4-付録-25）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，EGFR 関連の各有害事象の発現割合は，爪囲炎が Ami/Laz 群 60.4%（572 例），Laz 群 22.7%（125 例），Ami 群 43.2%（164 例），発疹が Ami/Laz 群 54.6%（517 例），Laz 群 40.7%（224 例），Ami 群 37.6%（143 例），下痢が Ami/Laz 群 24.8%（235 例），Laz 群 30.7%（169 例），Ami 群 11.6%（44 例），口内炎が Ami/Laz 群 30.5%（289 例），Laz 群 15.8%（87 例），Ami 群 20.3%（77 例），ざ瘡様皮膚炎が Ami/Laz 群 29.9%（283 例），Laz 群 14.5%（80 例），Ami 群 35.0%（133 例）であった（表 2.7.4-5）。

- Grade 3 以上の EGFR 関連の有害事象は，Grade 3 が爪囲炎［Ami/Laz 群 6.9%（65 例），Laz 群 0.7%（4 例），Ami 群 1.8%（7 例），以下同順］，発疹［9.9%（94 例），1.3%（7 例），1.3%（5 例）］，下痢［1.3%（12 例），2.4%（13 例），1.6%（6 例）］，口内炎［1.2%（11 例），0.2%（1 例），0.5%（2 例）］，ざ瘡様皮膚炎［5.7%（54 例），0.4%（2 例），0.8%（3 例）］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。
- 重篤な EGFR 関連の有害事象は，爪囲炎［0.3%（3 例），0%，0%］，発疹［1.2%（11 例），0%，0.5%（2 例）］，下痢［0.5%（5 例），0.9%（5 例），0.5%（2 例）］，口内炎［0.2%（2 例），0%，0%］，ざ瘡様皮膚炎［0.5%（5 例），0%，0.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った EGFR 関連の有害事象は，爪囲炎［1.9%（18 例），0.2%（1 例），0.5%（2 例）］，発疹［1.4%（13 例），0%，0%］，下痢［0.3%（3 例），0%，0%］，口内炎［0.3%（3 例），0%，0.3%（1 例）］，ざ瘡様皮膚炎［1.0%（9 例），0%，0.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-25）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，EGFR 関連の各有害事象の発現割合は，爪囲炎が Ami/Laz 群 89.7%（26 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 50.0%（8 例），発疹が Ami/Laz 群 51.7%（15 例），Osi 群 40.6%（13 例），Laz 群 43.8%（7 例），下痢が Ami/Laz 群 20.7%（6 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 12.5%（2 例），口内炎が Ami/Laz 群 44.8%（13 例），Osi 群 56.3%（18 例），Laz 群 18.8%（3 例），ざ瘡様皮膚炎が Ami/Laz 群 58.6%（17 例），Osi 群 31.3%（10 例），Laz 群 31.3%（5 例）であった（表 2.7.4-付録-6）。

- Grade 3 以上の EGFR 関連の有害事象は，Grade 3 が発疹［Ami/Laz 群 6.9%（2 例），Osi 群 0%，Laz 群 6.3%（1 例），以下同順］，ざ瘡様皮膚炎［17.2%（5 例），0%，0%］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.4.1_TSFAE02BYTOXJPN）。
- いずれの群も重篤な EGFR 関連の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-24）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った EGFR 関連の有害事象は，爪囲炎及びざ瘡様皮膚炎［各 3.4%（1 例），0%，0%］であった（表 2.7.4-付録-26）。

2) MET 関連の有害事象

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群のいずれかで 20%以上に発現した有害事象のうち，低アルブミン血症及び末梢性浮腫を MET 関連の有害事象とし，これらの発現状況を以下に示す。

全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，MET 関連の各有害事象の発現割合は，低アルブミン血症が Ami/Laz 群 48.5%（204 例），Osi 群 6.1%（26 例），末梢性浮腫が Ami/Laz 群 35.6%（150 例），Osi 群 5.6%（24 例）であった（表 2.7.4-5）。

- Grade 3 以上の MET 関連の有害事象は Ami/Laz 群にのみ認められ，Grade 3 が低アルブミン血症［5.2%（22 例）］，末梢性浮腫［1.9%（8 例）］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。
- 重篤な MET 関連の有害事象は Ami/Laz 群にのみ，低アルブミン血症［1.2%（5 例）］，末梢性浮腫［0.5%（2 例）］が認められた（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った MET 関連の有害事象は Ami/Laz 群にのみ，低アルブミン血症［1.4%（6 例）］，末梢性浮腫［1.2%（5 例）］が認められた（表 2.7.4-付録-25）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，MET 関連の各有害事象の発現割合は，低アルブミン血症が Ami/Laz 群 48.0%（455 例），Laz 群 4.5%（25 例），Ami 群 30.3%（115 例），末梢性浮腫が Ami/Laz 群 32.8%（311 例），Laz 群 7.3%（40 例），Ami 群 21.1%（80 例）であった（表 2.7.4-5）。

- Grade 3 以上の MET 関連の有害事象は，Grade 3 が低アルブミン血症［Ami/Laz 群 6.2%（59 例），Laz 群 0%，Ami 群 2.1%（8 例），以下同順］，末梢性浮腫［1.7%（16 例），0.5%（3 例），0.8%（3 例）］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。
- 重篤な MET 関連の有害事象は，低アルブミン血症［Ami/Laz 群 0.6%（6 例），Laz 群 0%，以下同順］，末梢性浮腫［0.7%（7 例），0.4%（2 例）］であり，Ami 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った MET 関連の有害事象は，低アルブミン血症［Ami/Laz 群 0.8%（8 例），Ami 群 0.3%（1 例），以下同順］，末梢性浮腫［0.5%（5 例），0%］であり，Laz 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-25）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，MET 関連の各有害事象の発現割合は，低アルブミン血症が Ami/Laz 群 69.0%（20 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%，末梢性浮腫が Ami/Laz 群 41.4%（12 例），Osi 群 3.1%（1 例），Laz 群 12.5%（2 例）であった（表 2.7.4-付録-6）。

- Grade 3 以上の MET 関連の有害事象は Ami/Laz 群にのみ認められ，Grade 3 が低アルブミン血症［17.2%（5 例）］，末梢性浮腫［3.4%（1 例）］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.4.1_TSFAE02BYTOXJPN）。
- いずれの群も重篤な MET 関連の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-24）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った MET 関連の有害事象は Ami/Laz 群にのみ，低アルブミン血症［3.4%（1 例）］，末梢性浮腫［3.4%（1 例）］が認められた（表 2.7.4-付録-26）。

(3) 錯感覚

全体集団で発現した有害事象のうち，錯感覚，感覚鈍麻，末梢性感覚ニューロパチー，多発ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチー及び末梢性運動ニューロパチーを錯感覚関連事象とし，これらの発現状況を以下に示す。

全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群で発現した錯感覚関連事象を表 2.7.4-付録-38 に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）で認められた錯感覚関連事象の発現割合は Ami/Laz 群 34.2%（144 例），Osi 群 9.3%（40 例）であり，その内訳は錯感覚［Ami/Laz 群 13.8%（58 例），Osi 群 5.8%（25 例），以下同順］，感覚鈍麻［6.7%（28 例），1.6%（7 例）］，末梢性感覚ニューロパチー［5.5%（23 例），2.3%（10 例）］，多発ニューロパチー［2.1%（9 例），0%］，末梢性ニューロパチー［9.7%（41 例），0.7%（3 例）］，末梢性感覚運動ニューロパチー［0.2%（1 例），0%］，末梢性運動ニューロパチー［1.0%（4 例），0.2%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-38）。

- Grade 3 以上の錯感覚関連事象は，Grade 3 が錯感覚［0.2%（1 例），0%］，感覚鈍麻［0.2%（1 例），0%］，末梢性感覚ニューロパチー［0.2%（1 例），0%）］，末梢性ニューロパチー［1.0%（4 例），0%］，末梢性運動ニューロパチー［0%，0.2%（1 例）］であり，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。
- いずれの群も重篤な錯感覚関連事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った錯感覚関連事象は Ami/Laz 群にのみ，錯感覚［0.7%（3 例）］，末梢性感覚ニューロパチー［0.2%（1 例）］，末梢性ニューロパチー［0.5%（2 例）］が認められた（表 2.7.4-付録-25）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）で認められた錯感覚関連事象の発現割合は Ami/Laz 群 29.7%（281 例），Laz 群 44.9%（247 例），Ami 群 9.7%（37 例）であり，その内訳は錯感覚［Ami/Laz 群 13.3%（126 例），Laz 群 27.8%（153 例），Ami 群 4.7%（18 例），以下同順］，感覚鈍麻［5.4%（51 例），6.5%（36 例），1.8%（7 例）］，末梢性感覚ニューロパチー［8.3%（79 例），4.9%（27 例），3.4%（13 例）］，多発ニューロパチー［1.0%（9 例），1.5%（8 例），0%］，末梢性ニューロパチー［4.5%（43 例），5.8%（32 例），0.5%（2 例）］，末梢性感覚運動ニューロパチー［0.2%（2 例），0.5%（3 例），0%］，末梢性運動ニューロパチー［1.4%（13 例），0.5%（3 例），0.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-38）。

- Grade 3 以上の錯感覚関連事象は，Grade 3 が錯感覚［Ami/Laz 群 0.2%（2 例），Laz 群 1.6%（9 例），以下同順］，感覚鈍麻［0.3%（3 例），0%］，末梢性感覚ニューロパチー［0.1%（1 例），0.5%（3 例）］，末梢性ニューロパチー［0.5%（5 例），0.4%（2 例）］，末梢性運動ニューロパチー［0.1%（1 例），0%］であり，Ami 群では認められず，Grade 4 及び Grade 5 はいずれも認められなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE02BYTOX）。

- 重篤な錯感覚関連事象は，錯感覚［Ami/Laz 群 0.1%（1 例），Laz 群 0%，Ami 群 0%，以下同順］，末梢性感覚ニューロパチー［0%，0.2%（1 例），0.3%（1 例）］，末梢性ニューロパチー［0%，0%，0.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-17）。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った錯感覚関連事象は，錯感覚［Ami/Laz 群 0.3%（3 例），Laz 群 0.5%（3 例），以下同順］，感覚鈍麻［0%，0.2%（1 例）］，末梢性感覚ニューロパチー［0.2%（2 例），0.2%（1 例）］，末梢性ニューロパチー［0.2%（2 例），0.4%（2 例）］であり，Ami 群では認められなかった（表 2.7.4-付録-25）。

日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団で発現した錯感覚関連事象を表 2.7.4-付録-39 に示す。

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）で認められた錯感覚関連事象の発現割合は Ami/Laz 群 24.1%（7 例），Osi 群 9.4%（3 例），Laz 群 37.5%（6 例）であり，その内訳は錯感覚［Ami/Laz 群 6.9%（2 例），Osi 群 0%，Laz 群 6.3%（1 例），以下同順］，末梢性感覚ニューロパチー［13.8%（4 例），9.4%（3 例），25.0%（4 例）］，末梢性ニューロパチー［6.9%（2 例），0%，6.3%（1 例）］であった（表 2.7.4-付録-39）。

- いずれの群も Grade 3 以上の錯感覚関連事象は認められず，全て Grade 1 又は 2 であった。いずれの群も重篤な錯感覚関連事象及びいずれかの治験薬の投与中止に至った錯感覚関連事象は認められなかった（M5.3.5.4.1_TSFAE08PARAOVRJPN）。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

NSC3003 試験，NSC1001 試験，EDI1001 試験，YH301 試験及び YH201 試験で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は各試験の CSR に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）及び併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，いずれの群も血液学的検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた最悪 Grade 別の血液学的検査値異常の傾向は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02FLP）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれの群も血液学的検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった（M5.3.5.4.1_TSFLAB02JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，血液学的検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった（M5.3.5.4.3_TSFLAB06-J）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）で認められた最悪 Grade 別の血液学的検査項目は M5.3.5.4.2_TSFLAB06JPN に示した。

2.7.4.3.2 血液生化学検査

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，いずれの群も血液生化学検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。Ami/Laz 群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 の血液生化学検査項目は，アルブミン減少［Ami/Laz 群 7.9%（33/419 例），Osi 群 0.2%（1/418 例），以下同順］，ナトリウム減少［7.2%（30/419 例），6.0%（25/420 例）］，ALT 増加［6.2%（26/419 例），2.4%（10/419 例）］であり，1%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 4 の項目はなかった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，いずれの群も血液生化学検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。Ami/Laz 群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 の血液生化学検査項目は，アルブミン減少［Ami/Laz 群 8.6%（81/940 例），Laz 群 0.4%（2/544 例），Ami 群 4.8%（18/375 例），以下同順］，ナトリウム減少［7.8%（73/940 例），7.9%（43/544 例），3.7%（14/375 例）］，ALT 増加［5.0%（47/940 例），1.5%（8/544 例），1.1%（4/375 例）］であり，1%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 4 の項目はなかった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例で認められた最悪 Grade 別の血液生化学検査値異常の傾向は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02FLP）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれの群も血液生化学検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。Ami/Laz 群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 の血液生化学検査項目は，アルブミン減少［Ami/Laz 群 20.7%（6/29 例），Osi 群 0%，Laz 群 0%，以下同順］，ALT 増加［10.3%（3/29 例），6.3%（2/32 例），0%］，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［6.9%（2/29 例），0%，0%］であり，1%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 4 の項目はカルシウム増加［3.4%（1/29 例），0%，0%］であった（M5.3.5.4.1_TSFLAB02JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，血液生化学検査値異常の大半が Grade 1 又は 2 であった。5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 の血液生化学検査項目は，アルブミン減少及びカリウム減少［各 8.7%（2/23 例）］であり，投与期間中の最悪 Grade が 4 の項目はなかった（M5.3.5.4.3_TSFLAB06-J）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）で認められた最悪 Grade 別の血液生化学検査項目は M5.3.5.4.2_TSFLAB06JPN に示した。

2.7.4.3.2.1 肝機能検査値異常

(1) 全体集団

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，投与期間中の最悪 Grade が 3 及び 4 の ALT 増加の発現割合は，Ami/Laz 群で 6.2%（26/419 例）及び 0.5%（2/419 例），Osi 群で 2.4%（10/419 例）及び 0.2%（1/419 例）であった。投与期間中の最悪 Grade が 3 及び 4

の AST 増加の発現割合は，Ami/Laz 群で 3.6%（15/419 例）及び 0.2%（1/419 例），Osi 群で 1.7%（7/419 例）及び 0.2%（1/419 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，投与期間中の最悪 Grade が 3 及び 4 の ALT 増加の発現割合は，Ami/Laz 群で 5.0%（47/940 例）及び 0.3%（3/940 例），Laz 群で 1.5%（8/544 例）及び 0.4%（2/544 例），Ami 群で 1.1%（4/375 例）及び 0.5%（2/375 例）であった。投与期間中の最悪 Grade が 3 及び 4 の AST 増加の発現割合は，Ami/Laz 群で 2.3%（22/940 例）及び 0.2%（2/940 例），Laz 群で 0.9%（5/544 例）及び 0.4%（2/544 例），Ami 群で 0.5%（2/375 例）及び 0.3%（1/375 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFLAB02）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，投与期間中の最悪 Grade が 3 の ALT 増加の発現割合は Ami/Laz 群 10.3%（3/29 例），Osi 群 6.3%（2/32 例），Laz 群では認められず，投与期間中の最悪 Grade が 4 の ALT 増加は認められなかった。投与期間中の最悪 Grade が 3 の AST 増加の発現割合は Ami/Laz 群 3.4%（1/29 例），Osi 群 6.3%（2/32 例），Laz 群では認められず，投与期間中の最悪 Grade が 4 の AST 増加は認められなかった（M5.3.5.4.1_TSFLAB02JPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，投与期間中の最悪 Grade が 3 以上の ALT 増加及び AST 増加はいずれも認められなかった（M5.3.5.4.3_TSFLAB06-J）。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　心電図

(1) 全体集団

NSC3003 試験の Ami/Laz 群及び Osi 群，並びに併合解析集団の Ami/Laz 群，Laz 群及び Ami 群の QTcF のカテゴリー別の概要を表 2.7.4-付録-40 に示す。

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者の割合は Ami/Laz 群 0.3%（1/368 例），Osi 群 0.7%（3/411 例）であった（表 2.7.4-付録-40）。

併合解析集団（Ami/Laz 群 947 例，Laz 群 550 例，Ami 群 380 例）では，QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者の割合は Ami/Laz 群 0.4%（3/839 例），Ami 群 0.6%（2/333 例）であり，Laz 群では認められなかった（0/344 例）（表 2.7.4-付録-40）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での QTcF のカテゴリー別の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFECG04invflp）。

(2) 日本人集団

NSC3003 試験の日本人集団（Ami/Laz 群 29 例，Osi 群 32 例，Laz 群 16 例）では，いずれの群も QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった（M5.3.5.4.1_TSFECG04INVJPN）。

EDI1001 試験アミバンタマブ単独コホートの日本人 RP2D 集団（23 例）では，QTcF のベースライン後の最大値が 500 msec を超えた被験者はいなかった（M5.3.5.4.3_TSFECG04-J）。

NSC1001 試験第 1b 相アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用拡大コホート A の日本人集団（27 例）での QTcF のカテゴリー別の概要は M5.3.5.4.2_TSFECG04JPN に示した。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

(1) 年齢別

1) 65 歳未満又は 65 歳以上

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，年齢の内訳は Ami/Laz 群で 65 歳未満が 233 例，65 歳以上が 188 例，Osi 群で 65 歳未満が 237 例，65 歳以上が 191 例であった（以下同順）。年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（233 例）及び 100.0%（188 例），Osi 群で 98.7%（234 例）及び 100.0%（191 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 70.0%（163 例）及び 81.4%（153 例），Osi 群で 38.4%（91 例）及び 48.2%（92 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 38.2%（89 例）及び 61.7%（116 例），Osi 群で 32.9%（78 例）及び 34.0%（65 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 25.3%（59 例）及び 46.8%（88 例），Osi 群で 12.7%（30 例）及び 14.7%（28 例），減量が Ami/Laz 群で 63.1%（147 例）及び 54.3%（102 例），Osi 群で 5.5%（13 例）及び 5.2%（10 例），投与中断が Ami/Laz 群で 85.8%（200 例）及び 79.8%（150 例），Osi 群で 34.6%（82 例）及び 43.5%（83 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGAGE1）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での年齢別（65 歳未満又は 65 歳以上）の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群 947 例とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGAGE1FLP）。

2) 75 歳未満又は 75 歳以上

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，年齢の内訳は Ami/Laz 群で 75 歳未満が 372 例，75 歳以上が 49 例，Osi 群で 75 歳未満が 376 例，75 歳以上が 52 例であった。いずれの群も 75 歳以上の例数が少ないため，年齢別の各種有害事象の発現割合の十分な比較はできなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGAGE2）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での年齢別（75 歳未満又は 75 歳以上）の有害事象の概要は M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGAGE2FLP に示した。

(2) 性別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，性別の内訳は Ami/Laz 群で男性が 153 例，女性が 268 例，Osi 群で男性が 178 例，女性が 250 例であった（以下同順）。性別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（153 例）及び 100.0%（268 例），Osi 群で 98.9%（176 例）及び 99.6%（249 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 73.9%（113 例）及び 75.7%（203 例），Osi 群で 45.5%（81 例）及び 40.8%（102 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 52.3%（80 例）及び 46.6%（125 例），Osi 群で 37.6%（67 例）及び 30.4%（76 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象

等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 33.3%（51 例）及び 35.8%（96 例），Osi 群で 15.7%（28 例）及び 12.0%（30 例），減量が Ami/Laz 群で 58.8%（90 例）及び 59.3%（159 例），Osi 群で 5.6%（10 例）及び 5.2%（13 例），投与中断が Ami/Laz 群で 83.7%（128 例）及び 82.8%（222 例），Osi 群で 37.6%（67 例）及び 39.2%（98 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGSEX）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での性別の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群 947 例とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGSEXFLP）。

(3) 人種別

NSC3003 試験の全体集団では，人種の内訳は Ami/Laz 群でアジア人が 248 例，非アジア人が 171 例，Osi 群でアジア人が 250 例，非アジア人が 177 例であった［以下同順。人種の報告なし又は不明の被験者 3 例を除く（表 2.7.4-付録-3）］。人種別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（248 例）及び 100.0%（171 例），Osi 群で 98.8%（247 例）及び 100.0%（177 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 71.0%（176 例）及び 80.7%（138 例），Osi 群で 40.8%（102 例）及び 45.8%（81 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 47.2%（117 例）及び 50.3%（86 例），Osi 群で 32.0%（80 例）及び 35.6%（63 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 29.4%（73 例）及び 42.1%（72 例），Osi 群で 12.0%（30 例）及び 15.8%（28 例），減量が Ami/Laz 群で 58.5%（145 例）及び 59.6%（102 例），Osi 群で 5.6%（14 例）及び 5.1%（9 例），投与中断が Ami/Laz 群で 83.9%（208 例）及び 81.9%（140 例），Osi 群で 39.2%（98 例）及び 37.9%（67 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGRACE）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群での人種別（アジア人 268 例，非アジア人 171 例）の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群（アジア人 569 例，非アジア人 373 例）とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGRACEFLP）。

(4) 肝機能別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，肝機能の内訳は Ami/Laz 群で正常が 381 例，軽度の肝機能障害が 40 例，中等度の肝機能障害が 0 例，高度の肝機能障害が 0 例，Osi 群で正常が 383 例，軽度の肝機能障害が 42 例，中等度の肝機能障害が 2 例，高度の肝機能障害が 1 例であった。いずれの群も肝機能障害を有する被験者数が少ないため，肝機能別の各種有害事象の発現割合の十分な比較はできなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGHEP）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での肝機能別の有害事象の概要は M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGHEPFLP に示した。

(5) 腎機能別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，腎機能の内訳は Ami/Laz 群で正常が 237 例，軽度の腎機能障害が 163 例，中等度の腎機能障害が 20 例，高度の腎機能障害が 1 例，Osi 群で正常が 248 例，軽度の腎機能障害が 161 例，中等度の腎機能障害が 19 例，高度の腎機能障害が 0 例であった。いずれの群も中等度及び高度の腎機能障害を有する被験者数が少ないため，中等度以上の腎機能別の各種有害事象の発現割合の十分な比較はできなかったが，正常及び軽度の腎機能障害の発現割合を比較した。腎機能別（正常及び軽度の腎機能障害，以下

同順）の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（237 例）及び 100.0%（163 例），Osi 群で 99.2%（246 例）及び 99.4%（160 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 72.6%（172 例）及び 76.7%（125 例），Osi 群で 41.5%（103 例）及び 43.5%（70 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 45.1%（107 例）及び 53.4%（87 例），Osi 群で 33.1%（82 例）及び 32.9%（53 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 31.6%（75 例）及び 37.4%（61 例），Osi 群で 12.9%（32 例）及び 14.9%（24 例），減量が Ami/Laz 群で 61.6%（146 例）及び 55.8%（91 例），Osi 群で 5.2%（13 例）及び 3.7%（6 例），投与中断が Ami/Laz 群で 83.5%（198 例）及び 81.6%（133 例），Osi 群で 37.9%（94 例）及び 39.1%（63 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGREN）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での腎機能別の有害事象の概要は M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGRENFLP に示した。

(6) 体重別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，体重の内訳は Ami/Laz 群で 80 kg 未満が 369 例，80 kg 以上が 52 例，Osi 群で 80 kg 未満が 367 例，80 kg 以上が 61 例であった。いずれの群も 80 kg 以上の例数が少ないため，体重別の各種有害事象の発現割合の十分な比較はできなかった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGWT）。なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での体重別の有害事象の概要は M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGWTFLP に示した。

(7) 変異型別

NSC3003 試験の全体集団では，EGFR 遺伝子変異型の内訳は Ami/Laz 群で Exon 19 欠失変異が 252 例，Exon 21 L858R 変異が 168 例，Osi 群で Exon 19 欠失変異が 257 例，Exon 21 L858R 変異が 171 例であった（以下同順。両変異型が確認された被験者 1 例を除く）。変異型別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（252 例）及び 100.0%（168 例），Osi 群で 99.2%（255 例）及び 99.4%（170 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 75.0%（189 例）及び 75.0%（126 例），Osi 群で 40.1%（103 例）及び 46.8%（80 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 48.8%（123 例）及び 48.8%（82 例），Osi 群で 30.0%（77 例）及び 38.6%（66 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 34.5%（87 例）及び 35.7%（60 例），Osi 群で 12.1%（31 例）及び 15.8%（27 例），減量が Ami/Laz 群で 63.5%（160 例）及び 53.0%（89 例），Osi 群で 5.4%（14 例）及び 5.3%（9 例），投与中断が Ami/Laz 群で 83.7%（211 例）及び 82.1%（138 例），Osi 群で 37.4%（96 例）及び 40.4%（69 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGMUT）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群での変異型別（Exon 19 欠失変異 263 例，Exon 21 L858R 変異 177 例）の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群（Exon 19 欠失変異 494 例，Exon 21 L858R 変異 293 例）とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGMUTFLP）。

(8) 脳転移の既往別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，脳転移の既往の内訳は Ami/Laz 群で既往ありが 176 例，既往なしが 245 例，Osi 群で既往ありが 171 例，既往なしが 257 例であった（以下同順）。脳転移の既往の有無別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（176 例）及び 100.0%（245 例），Osi 群で 98.8%（169 例）及び 99.6%（256 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 76.7%（135 例）及び 73.9%（181 例），Osi 群で 50.9%（87 例）及び 37.4%（96 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 58.5%（103 例）及び 41.6%（102 例），Osi 群で 38.6%（66 例）及び 30.0%（77 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 36.4%（64 例）及び 33.9%（83 例），Osi 群で 15.8%（27 例）及び 12.1%（31 例），減量が Ami/Laz 群で 61.4%（108 例）及び 57.6%（141 例），Osi 群で 5.3%（9 例）及び 5.4%（14 例），投与中断が Ami/Laz 群で 81.8%（144 例）及び 84.1%（206 例），Osi 群で 35.7%（61 例）及び 40.5%（104 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGBMETS）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での脳転移の既往の有無別の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群 947 例とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGBMETSFLP）。

(9) ECOG PS 別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，ベースラインの ECOG PS の内訳は Ami/Laz 群で 0 が 138 例，1 が 283 例，Osi 群で 0 が 149 例，1 が 279 例であった（以下同順）。ECOG PS 別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（138 例）及び 100.0%（283 例），Osi 群で 99.3%（148 例）及び 99.3%（277 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 72.5%（100 例）及び 76.3%（216 例），Osi 群で 37.6%（56 例）及び 45.5%（127 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 37.0%（51 例）及び 54.4%（154 例），Osi 群で 29.5%（44 例）及び 35.5%（99 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 31.9%（44 例）及び 36.4%（103 例），Osi 群で 10.1%（15 例）及び 15.4%（43 例），減量が Ami/Laz 群で 68.8%（95 例）及び 54.4%（154 例），Osi 群で 5.4%（8 例）及び 5.4%（15 例），投与中断が Ami/Laz 群で 84.1%（116 例）及び 82.7%（234 例），Osi 群で 39.6%（59 例）及び 38.0%（106 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGECOG）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例でのベースラインの ECOG PS 別の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群 947 例とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGECOGFLP）。

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) 喫煙歴別

NSC3003 試験の全体集団（Ami/Laz 群 421 例，Osi 群 428 例）では，喫煙歴の内訳は Ami/Laz 群で喫煙歴ありが 129 例，喫煙歴なしが 292 例，Osi 群で喫煙歴ありが 134 例，喫煙歴なしが 294 例であった（以下同順）。喫煙歴の有無別の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 100.0%（129 例）及び 100.0%（292 例），Osi 群で 100.0%（134 例）及び 99.0%（291 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 75.2%（97 例）及び 75.0%（219 例），Osi 群で 43.3%（58 例）及び 42.5%（125 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 44.2%（57 例）及び 50.7%（148 例），Osi 群で 34.3%（46 例）及び 33.0%（97 例）であった。いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象等の発現割合は，投与中止が Ami/Laz 群で 34.9%

（45 例）及び 34.9%（102 例），Osi 群で 13.4%（18 例）及び 13.6%（40 例），減量が Ami/Laz 群で 57.4%（74 例）及び 59.9%（175 例），Osi 群で 7.5%（10 例）及び 4.4%（13 例），投与中断が Ami/Laz 群で 79.8%（103 例）及び 84.6%（247 例），Osi 群で 35.8%（48 例）及び 39.8%（117 例）であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGSMK）。

なお，1 次治療集団の Ami/Laz 群 441 例での喫煙歴の有無別（喫煙歴あり 138 例，喫煙歴なし 303 例）の有害事象の概要は，併合解析集団の Ami/Laz 群（喫煙歴あり 330 例，喫煙歴なし 612 例）とおおむね同様であった（M5.3.5.3.1_TSFAE01BYSGSMKFLP）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) アミバンタマブ

アミバンタマブの薬物相互作用を評価する試験は実施していない。

(2) ラゼルチニブ

ラゼルチニブは，主に GSTM1 を介したグルタチオン抱合により代謝され，CYP3A4 を介した酸化的代謝経路の寄与は比較的小さい。

In vitro 試験結果から，ラゼルチニブは臨床的に意味のある濃度で，CYP3A4 及び UGT1A1 を阻害する可能性が示唆されている。ラゼルチニブは臨床的に意味のある濃度で CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，UGT1A6 及び UGT2B7 を阻害せず，CYP1A2，CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと推測される。In vitro 試験結果から，ラゼルチニブは UGT1A1 を阻害する可能性が示唆されたが，臨床試験で間接ビリルビン値への影響が観察されていないこと，及び生理学的薬物速度論モデルによる解析結果から，UGT1A1 阻害に関する in vitro 試験結果は臨床的に重要でないと考えられる。

ヒトトランスポーターの in vitro 試験結果から，ラゼルチニブは臨床的に意味のある濃度で ASBT，MATE1，MATE2-K，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT1，OCT2，BCRP，BSEP，MRP2 及び MRP4 の基質ではないことが示唆された。ラゼルチニブは，MDR1 遺伝子を過剰発現させた MDCK 細胞では MDR1（P-gp）の基質であるが，Caco-2 細胞での efflux ratio は 2 未満であり，能動輸送の影響は限定的であることが示唆された。

ラゼルチニブは BCRP 及び OCT1 を阻害する可能性がある。ラゼルチニブは，ASBT，BSEP，MATE1，MATE2-K，MRP2，MRP4，OAT1，OAT3，OATP1B1，OATP1B3，OCT2 及び P-gp（MDR1）を阻害しないと推測される。

これらの in vitro 試験の臨床的妥当性は，臨床薬物相互作用試験（73841937NSC1003 試験及び 73841937NSC1008 試験）で評価された。73841937NSC1003 試験及び 73841937NSC1008 試験の目的は，強い CYP3A4 誘導薬又は強い CYP3A4 阻害薬がラゼルチニブの PK に与える影響，並びにラゼルチニブが CYP3A4，BCRP 及び OCT1 の基質の PK に与える影響をそれぞれ評価することであった。これらの臨床試験で得られた結果は以下のとおりであった。

- ラゼルチニブ 240 mg 投与時の血漿中濃度はリファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）と併用することにより低下した。ラゼルチニブは強い CYP3A4 誘導薬との併用投与を避けるべきである。生理学的薬物速度論モデルによる解析結果から，弱い又は中程度の CYP3A4 誘導

薬との併用により，ラゼルチニブの血漿中濃度は臨床的に意味のある低下を示さないと推測される。

- ラゼルチニブ 160 mg 投与時の血漿中濃度はイトラコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）と併用することにより増加（50%未満）することが示されたが，臨床的に意味のある増加ではないと考えられた。ラゼルチニブを CYP3A4 阻害薬と併用する場合に用量調節の必要はない。
- ミダゾラム（CYP3A4 基質）の血漿中濃度はラゼルチニブ 160 mg と併用することにより増加（50%未満）したことから，ラゼルチニブは CYP3A4 の弱い阻害薬であると考えられた。治療域が狭く感受性の高い CYP3A4 基質では，併用した際に CYP3A4 基質の血漿中濃度が増加し，曝露に関連する毒性のリスクが高まる可能性があるため，注意が必要である。
- ロスバスタチン（BCRP 基質）の血漿中濃度はラゼルチニブ 160 mg と併用することにより，約 2 倍増加したことから，ラゼルチニブは BCRP の阻害薬であると考えられた。治療域が狭く感受性の高い BCRP 基質では，併用した際に BCRP 基質の血漿中濃度が増加し，曝露に関連する毒性のリスクが高まる可能性があるため，注意が必要である。
- メトホルミン（OCT1 基質）の血漿中濃度はラゼルチニブ 160 mg と併用しても増加しなかったことから，ラゼルチニブは OCT1 の阻害薬ではないことが示唆された。

NSCLC 患者を対象とした YH201 試験のレトロスペクティブ PK 解析の結果，制酸薬の併用はラゼルチニブの血漿中濃度に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。ラゼルチニブを制酸薬と併用する場合に用量調節の必要はない。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

(1) アミバンタマブ

妊娠

ヒト及び動物で，アミバンタマブが妊娠に及ぼす影響を評価したデータはない。類薬の EGFR 又は MET 阻害薬を投与した動物試験では，胚・胎児発生の障害，胚致死及び流産の発現率の上昇が認められた。したがって，アミバンタマブの作用機序及び類薬の試験結果から，アミバンタマブを妊婦に投与すると胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。

妊婦へのアミバンタマブ投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。アミバンタマブの投与中に患者が妊娠した場合には，胎児への潜在的リスクについて患者に説明する必要がある。

授乳

ヒト及び動物で，アミバンタマブが乳汁中に移行するか又はアミバンタマブが乳汁分泌に影響を及ぼすかは不明である。乳児に対する授乳の利益と患者に対する投与の利益を考慮し，授乳の中止又はアミバンタマブ投与の中止／中断を決定する必要がある。アミバンタマブによる重篤な副作用が授乳中の乳児に発現する可能性があるため，アミバンタマブ治療中及び最終投与後 3 カ月間は授乳を避けるよう説明する必要がある。

避妊

アミバンタマブが妊婦に投与されると胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため，生殖能を有する女性患者には，アミバンタマブ治療中及び最終投与後 3 カ月間は適切な避妊法を用いるよう説明する必要がある。男性患者は適切な避妊法（コンドーム等）を使用し，アミバンタマブ治療中及び最終投与後 3 カ月間は精液の提供又は保存を避けるべきである。

妊孕性

アミバンタマブの男性及び女性の生殖能への影響を示すデータはない。

(2) ラゼルチニブ

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では，ラゼルチニブ 30 mg/kg 投与群で着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。ラット胚・胎児発生に関する試験では，60 mg/kg 投与群で母動物の体重及び摂餌量減少，並びに胎児体重の減少が認められたが，胎児の生存率及び形態にラゼルチニブに関連した影響は認められなかった。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，胚・胎児への影響は認められなかった。

妊娠

妊婦へのラゼルチニブの使用に関する臨床データはない。ラゼルチニブは動物実験で生殖発生毒性を引き起こすことが示されている。ラゼルチニブを予測されるヒト曝露量の約 4.3 倍の曝露量でラットに投与したときに，母動物毒性（体重及び摂餌量の減少）及び胎児体重の減少が認められた。胎児への潜在的リスクについて妊婦に説明する必要がある。作用機序及び動物実験の結果から，ラゼルチニブは妊婦に投与すると胎児毒性を引き起こす可能性があり，妊婦へのラゼルチニブ投与は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

授乳

ラゼルチニブ又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するかは不明である。動物においてもラゼルチニブ又はその代謝物が乳汁中に移行するかについて検討していない。授乳中の乳児に与えるラゼルチニブのリスクは回避できない。ラゼルチニブ治療中及び最終投与後 3 週間は授乳を避けるよう説明する必要がある。

避妊

生殖能を有する女性には，ラゼルチニブの投与開始前に妊娠状態を確認すること。ラゼルチニブが生殖能を有する女性の妊孕性に与える影響に関する臨床データはない。動物を用いた生殖発生毒性試験では，着床後胚損失率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。生殖能を有する女性には，ラゼルチニブ治療中及び最終投与後 3 週間は適切な避妊法を用いるよう説明する必要がある。生殖能を有する女性のパートナーがいる男性患者には，適切な避妊法（コンドーム等）を使用し，ラゼルチニブ治療中及び最終投与後 3 週間は精液の提供又は保存を避けるよう説明する必要がある。

妊孕性

生殖能を有する女性は，ラゼルチニブ治療中の妊娠を避けるべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

アミバンタマブの過量投与の報告はない。アミバンタマブの過量投与に対する特異的な解毒剤は知られていない。アミバンタマブを過量投与した場合，臨床毒性が減弱又は消失するまで，アミバンタマブの投与を中止し，一般的な支持療法を行う。

ラゼルチニブの第 1/2 相臨床試験の DLT 評価パートでは，20 mg から 320 mg の用量で DLT は認められなかった。ラゼルチニブの過量投与後に行うべき特定の措置・処置はない。過量投与に関連する副作用は，支持療法及び対症療法で治療する。

2.7.4.5.6 薬物乱用

アミバンタマブは医療従事者による管理下で投与される。アミバンタマブに対する薬物乱用や依存の可能性を示唆する報告はない。

ラゼルチニブに対する薬物乱用や依存の可能性を示唆する報告はない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

アミバンタマブ又はラゼルチニブの離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アミバンタマブ又はラゼルチニブの自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

本申請時点では，いずれの国でも，アミバンタマブとラゼルチニブの併用療法に関する市販後データはない。

アミバンタマブは海外では単剤療法として承認されている（国際誕生日：2021 年 5 月 21 日）。2024 年 1 月に発行された PBRER 報告（調査期間：2023 年 5 月 21 日～2023 年 11 月 20 日）（M5.3.6.4）におけるアミバンタマブの単剤療法の市販後の曝露状況及び安全性データの概要から，発売から 2023 年 11 月 30 日までの累積出荷量（32848379 mg）に基づく市販後のアミバンタマブの推定曝露は 2682 treatment courses（12250 mg を 1 treatment course と換算）であった。2023 年 11 月 20 日までに報告されたアミバンタマブの市販後の副作用疑いの事象の一覧を M5.3.6.4_Appendix 2.2 に示した。アミバンタマブの単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

ラゼルチニブは韓国で単剤療法として承認されている（国際誕生日：2021 年 1 月 18 日）。2023 年 3 月に発行された PBRER 報告（調査期間：2022 年 7 月 18 日～2023 年 1 月 17 日）（5.3.6.8）におけるラゼルチニブの単剤療法の市販後の曝露状況及び安全性データの概要から，発売から 2022 年 12 月 31 日までの累積出荷量に基づく市販後のラゼルチニブの推定曝露は 586.5 人年であった。2023 年 1 月 17 日までに報告されたラゼルチニブの市販後の副作用疑いの事象の一覧を M5.3.6.8_Appendix 2.2 に示した。ラゼルチニブの単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-付録-1 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-2 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-3 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-4 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events - Japanese Subpopulation; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-5 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Japanese Treated Analysis Set in Monotherapy (JNJ-61186372) (Study 61186372EDI1001)

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-7 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-8 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-9 Summary of Death and Cause of Death; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-10 Listing of Deaths During the Study; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-11 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-12 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-13 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + lazertinib) (Study 61186372EDI1001)

表 2.7.4-付録-14 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Monotherapy (JNJ-61186372) (Study 61186372EDI1001)

表 2.7.4-付録-15 Summary of Death and Cause of Death - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-18 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-19 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-20 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-21 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set in Phase 1 (Lazertinib) and Phase 1B (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

表 2.7.4-付録-22 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + lazertinib) (Study 61186372EDI1001)

表 2.7.4-付録-23 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set in Monotherapy (JNJ-61186372) (Study 61186372EDI1001)

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-26 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-27 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events (Excluding Infusion Related Reactions) Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events (Excluding Infusion Related Reactions) Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-31 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest Leading to Death by Special Interest Category and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Serious Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest Leading to Discontinuation of Any Study Agent by Special Interest Category and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category, Preferred Term and Toxicity Grade - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Serious Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest Leading to Discontinuation of Any Study Agent by Special Interest Category and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects With Treatment-emergent Paraesthesia Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-39 Number of Subjects With Treatment-emergent Paraesthesia and Associated Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-40 Summary of Categorized Corrected QT Interval Values Over Time During the Treatment Period by Investigator; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-41 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - After Recoded for Amivantamab; Safety Analysis Set (Study 61186372NSC3001, 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-42 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - After Recoded for Amivantamab; Safety Analysis Set (Study 61186372NSC3001, 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-43 Number of Subjects With Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - After Recoded for Lazertinib; Safety Analysis Set (Study 61186372NSC3001, 73841937NSC3003)

表 2.7.4-付録-44 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - After Recoded for Lazertinib; Safety Analysis Set (Study 61186372NSC3001, 73841937NSC3003)

図 2.7.4-付録-1 Bar Chart of Infusion Related Reactions Over Time by Toxicity Grade in Amivantamab and Lazertinib Combination and Amivantamab Monotherepy Treatment Group; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-1 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab + Lazertinib					
	MARIPOSA			Total		
	Total	Amivantamab	Lazertinib	Total	Amivantamab	Lazertinib
Analysis Set: Safety	421			947		
Duration of study treatment (months)						
N	421	421	421	947	947	947
Mean (SD)	16.97 (8.413)	14.13 (8.979)	16.97 (8.413)	12.04 (9.211)	10.50 (8.839)	12.04 (9.211)
Median	18.50	15.24	18.50	10.22	8.48	10.22
Range	(0.2; 31.4)	(0.0; 31.3)	(0.2; 31.4)	(0.0; 38.6)	(0.0; 36.8)	(0.0; 38.6)
Duration of study treatment (months)						
<3	44 (10.5%)	67 (15.9%)	44 (10.5%)	219 (23.1%)	263 (27.8%)	219 (23.1%)
3-<6	25 (5.9%)	47 (11.2%)	25 (5.9%)	130 (13.7%)	133 (14%)	130 (13.7%)
6-<9	16 (3.8%)	30 (7.1%)	16 (3.8%)	75 (7.9%)	93 (9.8%)	75 (7.9%)
9-<12	28 (6.7%)	28 (6.7%)	28 (6.7%)	99 (10.5%)	105 (11.1%)	99 (10.5%)
12-<15	23 (5.5%)	35 (8.3%)	23 (5.5%)	60 (6.3%)	68 (7.2%)	60 (6.3%)
15-<18	60 (14.3%)	48 (11.4%)	60 (14.3%)	81 (8.6%)	72 (7.6%)	81 (8.6%)
18-<21	76 (18.1%)	52 (12.4%)	76 (18.1%)	92 (9.7%)	62 (6.5%)	92 (9.7%)
21-<24	56 (13.3%)	49 (11.6%)	56 (13.3%)	74 (7.8%)	66 (7%)	74 (7.8%)
24-<27	51 (12.1%)	38 (9%)	51 (12.1%)	58 (6.1%)	43 (4.5%)	58 (6.1%)
27-<30	31 (7.4%)	22 (5.2%)	31 (7.4%)	31 (3.3%)	22 (2.3%)	31 (3.3%)
30-<33	11 (2.6%)	5 (1.2%)	11 (2.6%)	13 (1.4%)	8 (0.8%)	13 (1.4%)
Duration of study treatment (months)						
>=3	377 (89.5%)	354 (84.1%)	377 (89.5%)	728 (76.9%)	684 (72.2%)	728 (76.9%)
>=6	352 (83.6%)	307 (72.9%)	352 (83.6%)	598 (63.1%)	551 (58.2%)	598 (63.1%)
>=9	336 (79.8%)	277 (65.8%)	336 (79.8%)	523 (55.2%)	458 (48.4%)	523 (55.2%)
>=12	308 (73.2%)	249 (59.1%)	308 (73.2%)	424 (44.8%)	353 (37.3%)	424 (44.8%)
>=15	285 (67.7%)	214 (50.8%)	285 (67.7%)	364 (38.4%)	285 (30.1%)	364 (38.4%)
>=18	225 (53.4%)	166 (39.4%)	225 (53.4%)	283 (29.9%)	213 (22.5%)	283 (29.9%)
>=21	149 (35.4%)	114 (27.1%)	149 (35.4%)	191 (20.2%)	151 (15.9%)	191 (20.2%)
>=24	93 (22.1%)	65 (15.4%)	93 (22.1%)	117 (12.4%)	85 (9%)	117 (12.4%)
>=27	42 (10%)	27 (6.4%)	42 (10%)	59 (6.2%)	42 (4.4%)	59 (6.2%)
>=30	11 (2.6%)	5 (1.2%)	11 (2.6%)	28 (3%)	20 (2.1%)	28 (3%)
Cumulative dose (mg)						
N	-	421	421	-	947	947

	Amivantamab + Lazertinib					
	MARIPOSA			Total		
	Total	Amivantamab	Lazertinib	Total	Amivantamab	Lazertinib
Mean (SD)	-	26001.15 (17616.902)	103556.48 (54834.010)	-	21737.87 (17368.071)	72780.91 (56555.400)
Median	-	24500.00	110960.00	-	17850.00	61600.00
Range	-	(7.0; 95200.0)	(1360.0; 224400.0)	-	(5.5; 106400.0)	(240.0; 268800.0)
Dose intensity (mg/cycle)[a]						
N	-	421	421	-	947	947
Mean (SD)	-	1725.51 (750.126)	5552.39 (1135.188)	-	2054.34 (850.810)	5821.48 (7913.044)
Median	-	1704.35	5727.27	-	2100.00	5880.00
Range	-	(7.0; 5250.0)	(1360.0; 9120.0)	-	(5.5; 7000.0)	(240.0; 245040.0)
Number of Amivantamab dose infusions						
N	-	421	-	-	947	-
Mean (SD)	-	30.1 (18.14)	-	-	23.8 (17.71)	-
Median	-	32.0	-	-	20.0	-
Range	-	(1; 69)	-	-	(1; 82)	-
Total dose days						
N	-	421	421	-	947	944
Mean (SD)	-	30.1 (18.14)	485.6 (248.83)	-	23.9 (17.74)	340.6 (260.32)
Median	-	32.0	532.0	-	20.0	295.0
Range	-	(1; 69)	(6; 935)	-	(1; 83)	(1; 1121)

[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received divided by the number of treatment cycles. Cycle is derived based on relative dose day assuming 28 days within a cycle.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).

[tsiex01pt1of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsiex01.sas] 30NOV2023, 12:51

	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
Analysis Set: Safety	428	550	380
Duration of study treatment (months)			
N	428	550	380
Mean (SD)	16.92 (7.872)	15.20 (8.593)	6.21 (6.239)
Median	18.00	15.23	4.14
Range	(0.2; 32.7)	(0.0; 37.4)	(0.0; 39.7)

	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
Duration of study treatment (months)			
<3	25 (5.8%)	55 (10%)	143 (37.6%)
3-<6	25 (5.8%)	45 (8.2%)	100 (26.3%)
6-<9	33 (7.7%)	55 (10%)	50 (13.2%)
9-<12	33 (7.7%)	52 (9.5%)	25 (6.6%)
12-<15	36 (8.4%)	56 (10.2%)	23 (6.1%)
15-<18	61 (14.3%)	65 (11.8%)	15 (3.9%)
18-<21	76 (17.8%)	69 (12.5%)	13 (3.4%)
21-<24	54 (12.6%)	63 (11.5%)	5 (1.3%)
24-<27	44 (10.3%)	37 (6.7%)	0
27-<30	29 (6.8%)	34 (6.2%)	3 (0.8%)
30-<33	12 (2.8%)	14 (2.5%)	1 (0.3%)
Duration of study treatment (months)			
>=3	403 (94.2%)	495 (90%)	237 (62.4%)
>=6	378 (88.3%)	450 (81.8%)	137 (36.1%)
>=9	345 (80.6%)	395 (71.8%)	87 (22.9%)
>=12	312 (72.9%)	343 (62.4%)	62 (16.3%)
>=15	276 (64.5%)	287 (52.2%)	39 (10.3%)
>=18	215 (50.2%)	222 (40.4%)	24 (6.3%)
>=21	139 (32.5%)	153 (27.8%)	11 (2.9%)
>=24	85 (19.9%)	90 (16.4%)	6 (1.6%)
>=27	41 (9.6%)	53 (9.6%)	6 (1.6%)
>=30	12 (2.8%)	19 (3.5%)	3 (0.8%)
Cumulative dose (mg)			
N	428	550	380
Mean (SD)	39824.02 (18896.127)	105320.44 (60990.152)	16701.41 (14206.289)
Median	41900.00	106200.00	11550.00
Range	(400.0; 77600.0)	(240.0; 273120.0)	(37.8; 90300.0)
Dose intensity (mg/cycle)[a]			
N	428	549	380
Mean (SD)	2136.08 (284.015)	6378.55 (1590.985)	2514.06 (709.382)
Median	2193.98	6496.00	2362.50
Range	(400.0; 4000.0)	(1440.0; 13680.0)	(37.8; 5317.2)
Number of Amivantamab dose infusions			

	Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
N	-	-	380
Mean (SD)	-	-	15.7 (13.17)
Median	-	-	11.0
Range	-	-	(1; 86)
Total dose days			
N	428	550	380
Mean (SD)	505.8 (237.02)	457.5 (260.84)	16.7 (13.19)
Median	540.5	463.0	12.0
Range	(5; 970)	(0; 1137)	(1; 87)

[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received divided by the number of treatment cycles. Cycle is derived based on relative dose day assuming 28 days within a cycle.
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

Confidential

表 2.7.4-付録-2 Summary of Duration of Study Treatment and Dose Intensity - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib				
	Total	Amivantamab	Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis Set: Safety	29			32	16
Duration of study treatment (months)					
N	29	29	29	32	16
Mean (SD)	17.78 (7.706)	13.96 (9.040)	17.78 (7.706)	17.09 (7.895)	17.94 (5.510)
Median	20.50	17.97	20.50	17.58	19.12
Range	(1.2; 29.3)	(0.9; 26.2)	(1.2; 29.3)	(1.0; 30.3)	(8.1; 27.2)
Duration of study treatment (months)					
<3	2 (6.9%)	5 (17.2%)	2 (6.9%)	1 (3.1%)	0
3-<6	1 (3.4%)	4 (13.8%)	1 (3.4%)	4 (12.5%)	0
6-<9	2 (6.9%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)	1 (3.1%)	1 (6.3%)
9-<12	2 (6.9%)	1 (3.4%)	2 (6.9%)	1 (3.1%)	2 (12.5%)
12-<15	0	0	0	2 (6.3%)	1 (6.3%)
15-<18	3 (10.3%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)	7 (21.9%)	2 (12.5%)
18-<21	11 (37.9%)	8 (27.6%)	11 (37.9%)	7 (21.9%)	6 (37.5%)
21-<24	3 (10.3%)	1 (3.4%)	3 (10.3%)	3 (9.4%)	2 (12.5%)
24-<27	3 (10.3%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)	1 (3.1%)	1 (6.3%)
27-<30	2 (6.9%)	0	2 (6.9%)	3 (9.4%)	1 (6.3%)
30-<33	0	0	0	2 (6.3%)	0
Duration of study treatment (months)					
>=3	27 (93.1%)	24 (82.8%)	27 (93.1%)	31 (96.9%)	0
>=6	26 (89.7%)	20 (69%)	26 (89.7%)	27 (84.4%)	16 (100%)
>=9	24 (82.8%)	18 (62.1%)	24 (82.8%)	26 (81.3%)	15 (93.8%)
>=12	0	0	0	25 (78.1%)	13 (81.3%)
>=15	22 (75.9%)	17 (58.6%)	22 (75.9%)	23 (71.9%)	12 (75%)
>=18	19 (65.5%)	13 (44.8%)	19 (65.5%)	16 (50%)	10 (62.5%)
>=21	8 (27.6%)	5 (17.2%)	8 (27.6%)	9 (28.1%)	4 (25%)
>=24	5 (17.2%)	4 (13.8%)	5 (17.2%)	6 (18.8%)	2 (12.5%)
>=27	2 (6.9%)	0	2 (6.9%)	5 (15.6%)	1 (6.3%)
>=30	0	0	0	2 (6.3%)	0
Cumulative dose (mg)					
N	-	29	29	32	16
Mean (SD)	-	20346.10 (13463.144)	101597.24 (49306.901)	40072.50 (19208.626)	114265.00 (45073.363)
Median	-	16450.00	103600.00	40600.00	122840.00
Range	-	(2800.0; 49350.0)	(8400.0; 190320.0)	(2320.0; 72880.0)	(41200.0; 192240.0)

	Amivantamab + Lazertinib				
	Total	Amivantamab	Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Dose intensity (mg/cycle)[a]					
N	-	29	29	32	16
Mean (SD)	-	1614.48 (942.613)	5174.30 (926.498)	2110.55 (263.540)	5646.09 (1103.451)
Median	-	1419.44	4845.22	2192.67	6003.36
Range	-	(481.3; 5250.0)	(3916.2; 6883.6)	(1140.0; 2335.0)	(3941.8; 6914.3)
Number of Amivantamab dose infusions					
N	-	29	-	-	-
Mean (SD)	-	27.2 (17.22)	-	-	-
Median	-	28.0	-	-	-
Range	-	(4; 59)	-	-	-
Total dose days					
N	-	-	29	32	16
Mean (SD)	-	-	504.8 (232.47)	505.9 (234.10)	523.8 (170.21)
Median	-	-	575.0	507.5	524.0
Range	-	-	(35; 877)	(29; 911)	(230; 801)

[a] Dose intensity (mg/cycle) is calculated as the sum of total doses (mg) received divided by the number of treatment cycles. Cycle is derived based on relative dose day assuming 28 days within a cycle.

Confidential

表 2.7.4-付録-3 Summary of Demographics and Baseline Characteristics; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: safety	421	947	428	550	380
Age, years					
N	421	947	428	550	380
Mean (SD)	62.6 (10.59)	62.0 (10.86)	61.9 (11.51)	62.4 (11.19)	61.9 (10.37)
Median	64.0	63.0	63.0	64.0	63.0
Range	(25; 88)	(21; 88)	(28; 88)	(31; 87)	(32; 87)
18-25	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
26-50	51 (12.1%)	141 (14.9%)	71 (16.6%)	94 (17.1%)	52 (13.7%)
51-64	181 (43.0%)	387 (40.9%)	166 (38.8%)	193 (35.1%)	173 (45.5%)
65-74	139 (33.0%)	317 (33.5%)	139 (32.5%)	192 (34.9%)	115 (30.3%)
>=75	49 (11.6%)	100 (10.6%)	52 (12.1%)	71 (12.9%)	40 (10.5%)
Age Group 1, years					
N	421	947	428	550	380
<65	233 (55.3%)	530 (56.0%)	237 (55.4%)	287 (52.2%)	225 (59.2%)
>=65	188 (44.7%)	417 (44.0%)	191 (44.6%)	263 (47.8%)	155 (40.8%)
Age Group 2, years					
N	421	947	428	550	380
<75	372 (88.4%)	847 (89.4%)	376 (87.9%)	479 (87.1%)	340 (89.5%)
>=75	49 (11.6%)	100 (10.6%)	52 (12.1%)	71 (12.9%)	40 (10.5%)
Sex					
N	421	947	428	550	380
Female	268 (63.7%)	590 (62.3%)	250 (58.4%)	338 (61.5%)	237 (62.4%)
Male	153 (36.3%)	357 (37.7%)	178 (41.6%)	212 (38.5%)	143 (37.6%)
Race [a]					
N	421	947	428	550	380
American Indian or Alaska Native	7 (1.7%)	8 (0.8%)	7 (1.6%)	4 (0.7%)	0
Asian	248 (58.9%)	568 (60.0%)	250 (58.4%)	385 (70.0%)	230 (60.5%)
Black or African American	3 (0.7%)	12 (1.3%)	3 (0.7%)	3 (0.5%)	10 (2.6%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
White	159 (37.8%)	340 (35.9%)	165 (38.6%)	156 (28.4%)	116 (30.5%)
Multiple	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
Unknown	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Not Reported	0	13 (1.4%)	0	0	24 (6.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Ethnicity					
N	421	947	428	550	380
Hispanic or Latino	55 (13.1%)	80 (8.4%)	45 (10.5%)	26 (4.7%)	10 (2.6%)
Not Hispanic or Latino	364 (86.5%)	829 (87.5%)	381 (89.0%)	522 (94.9%)	350 (92.1%)
Unknown	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
Not Reported	2 (0.5%)	38 (4.0%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	20 (5.3%)
Weight, kg					
N	421	947	428	550	380
Mean (SD)	64.3 (13.41)	63.5 (13.93)	63.8 (13.45)	62.2 (12.67)	63.5 (16.06)
Median	62.5	62.0	62.4	60.5	60.0
Range	(32; 118)	(31; 122)	(35; 109)	(29; 118)	(32; 140)
<80 kg	369 (87.6%)	830 (87.6%)	367 (85.7%)	503 (91.5%)	322 (84.7%)
>=80 kg	52 (12.4%)	117 (12.4%)	61 (14.3%)	47 (8.5%)	58 (15.3%)
Height, cm					
N	421	944	428	550	379
Mean (SD)	161.3 (8.77)	162.4 (9.20)	162.1 (8.98)	161.8 (9.41)	162.9 (9.39)
Median	160.0	162.0	162.0	161.0	162.6
Range	(140; 189)	(133; 190)	(141; 192)	(135; 190)	(134; 200)
Body mass index, kg/m^2					
N	421	944	428	550	379
Mean (SD)	24.64 (4.258)	23.99 (4.252)	24.15 (4.052)	23.67 (3.785)	23.72 (4.588)
Median	24.09	23.44	23.64	23.15	23.12
Range	(14.2; 39.6)	(13.9; 44.1)	(15.6; 42.9)	(11.7; 37.2)	(13.7; 45.7)
Baseline ECOG score					
N	421	947	428	550	380
0	138 (32.8%)	305 (32.2%)	149 (34.8%)	156 (28.4%)	98 (25.8%)
1	283 (67.2%)	642 (67.8%)	279 (65.2%)	394 (71.6%)	281 (73.9%)
History of smoking					
N	421	947	428	550	380
Yes	129 (30.6%)	330 (34.8%)	134 (31.3%)	196 (35.6%)	145 (38.2%)
Current	13 (3.1%)	29 (3.1%)	13 (3.0%)	21 (3.8%)	1 (0.3%)
Former	116 (27.6%)	301 (31.8%)	121 (28.3%)	175 (31.8%)	144 (37.9%)
No	292 (69.4%)	612 (64.6%)	294 (68.7%)	349 (63.5%)	235 (61.8%)
Unknown	0	5 (0.5%)	0	5 (0.9%)	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			

[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.
Key: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
Note: N's for each parameter reflect non-missing values.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

Confidential

表 2.7.4-付録-4 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events - Japanese Subpopulation; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

	RP2CD
	Phase 1B Expansion Cohort A
Analysis set: All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib)	27
Subjects with 1 or more:	
AEs	27 (100.0%)
Related AEs[a]	27 (100.0%)
JNJ-61186372 related AEs[a]	27 (100.0%)
Lazertinib related AEs[a]	27 (100.0%)
AEs leading to death[b]	3 (11.1%)
Related AEs leading to death[a,b]	0
JNJ-61186372 related AEs leading to death[a,b]	0
Lazertinib related AEs leading to death[a,b]	0
Serious AEs	14 (51.9%)
Related serious AEs[a]	8 (29.6%)
JNJ-61186372 related serious AEs[a]	8 (29.6%)
Lazertinib related serious AEs[a]	8 (29.6%)
AEs leading to discontinuation of study agent	7 (25.9%)
Related AEs leading to discontinuation of any study agent[a]	6 (22.2%)
Related AEs leading to discontinuation of JNJ-61186372 study agent[a]	6 (22.2%)
Related AEs leading to discontinuation of Lazertinib study agent[a]	2 (7.4%)
AEs leading to dose reduction	8 (29.6%)
Related AEs leading to any dose reduction[a]	8 (29.6%)
Related AEs leading to JNJ-61186372 dose reduction[a]	7 (25.9%)
Related AEs leading to lazertinib dose reduction[a]	7 (25.9%)
AEs leading to infusion modification[c]	14 (51.9%)
Related AEs leading to JNJ-61186372 infusion modification[a,c]	14 (51.9%)
AEs leading to dose interruption[d]	21 (77.8%)
Related AEs leading to any dose interruption[a, d]	20 (74.1%)
Related AEs leading to JNJ-61186372 dose interruption[a,d]	18 (66.7%)
Related AEs leading to Lazertinib dose interruption[a,d]	20 (74.1%)
Grade >=3 AEs	19 (70.4%)
Related grade >=3 AEs[a]	17 (63.0%)
JNJ-61186372 related grade >=3 AEs[a]	16 (59.3%)
Lazertinib related grade >=3 AEs[a]	15 (55.6%)
Maximum severity of any AE	
Grade 1	0
Grade 2	8 (29.6%)
Grade 3	16 (59.3%)
Grade 4	0
Grade 5	3 (11.1%)
COVID-19 related AEs	1 (3.7%)
COVID-19 related serious AEs	0
COVID-19 related non-serious AEs	1 (3.7%)

	RP2CD
	Phase 1B Expansion Cohort A

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.
[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.

[TSFAE01JPN.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_CSR_JPN/PROD/TSFAE01JPN.SAS]
27JUL2023, 03:41

表 2.7.4-付録-5 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events; All Japanese Treated Analysis Set in Monotherapy (JNJ-61186372) (Study 61186372EDI1001)

	RP2D		
	Part 2 - Cohort D Prior Chemotherapy	Total	Total
Analysis set: All Japanese treated in monotherapy (JNJ-61186372)	13	23	37
Subjects with 1 or more:			
AEs	13 (100.0%)	23 (100.0%)	37 (100.0%)
Related AEs [a]	13 (100.0%)	23 (100.0%)	36 (97.3%)
AEs leading to death [b]	0	0	0
Related AEs leading to death [a,b]	0	0	0
Serious AEs	0	1 (4.3%)	5 (13.5%)
Related serious AEs [a]	0	0	1 (2.7%)
AEs leading to discontinuation of study agent	2 (15.4%)	2 (8.7%)	2 (5.4%)
Related AEs leading to discontinuation of study agent [a]	2 (15.4%)	2 (8.7%)	2 (5.4%)
AEs leading to dose reduction	3 (23.1%)	6 (26.1%)	8 (21.6%)
Related AEs leading to dose reduction [a]	3 (23.1%)	6 (26.1%)	8 (21.6%)
AEs leading to infusion modification [c]	6 (46.2%)	11 (47.8%)	14 (37.8%)
Related AEs leading to infusion modification [a, c]	6 (46.2%)	10 (43.5%)	13 (35.1%)
AEs leading to dose interruption [d]	4 (30.8%)	7 (30.4%)	9 (24.3%)
Related AEs leading to dose interruption [a, d]	2 (15.4%)	4 (17.4%)	5 (13.5%)
Grade >=3 AEs	5 (38.5%)	7 (30.4%)	11 (29.7%)
Related grade >=3 AEs [a]	4 (30.8%)	5 (21.7%)	6 (16.2%)
Maximum severity of any AE			
Grade 1	0	2 (8.7%)	4 (10.8%)
Grade 2	8 (61.5%)	14 (60.9%)	22 (59.5%)
Grade 3	5 (38.5%)	7 (30.4%)	11 (29.7%)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
COVID-19 related AEs	0	0	0
COVID-19 related serious AEs	0	0	0
COVID-19 related non-serious AEs	0	0	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.

[TSFAE01-J.RTF] [JNJ-61186372\EDI1001\DBR_CSR_E20INS_JPN\RE_CSR_E20INS_JPN\PROD\TSFAE01-J.SAS] 30JUN2021, 14:15

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	29	32	16
Subjects with 1 or more AEs	29 (100.0%)	32 (100.0%)	16 (100.0%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	29 (100.0%)	22 (68.8%)	15 (93.8%)
爪囲炎	26 (89.7%)	18 (56.3%)	8 (50.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (20.7%)	3 (9.4%)	3 (18.8%)
蜂巣炎	3 (10.3%)	0	0
結膜炎	3 (10.3%)	0	1 (6.3%)
帯状疱疹	3 (10.3%)	1 (3.1%)	1 (6.3%)
上咽頭炎	3 (10.3%)	2 (6.3%)	3 (18.8%)
白癬感染	3 (10.3%)	0	0
膀胱炎	1 (3.4%)	0	4 (25.0%)
皮膚および皮下組織障害	29 (100.0%)	29 (90.6%)	14 (87.5%)
ざ瘡様皮膚炎	17 (58.6%)	10 (31.3%)	5 (31.3%)
発疹	15 (51.7%)	13 (40.6%)	7 (43.8%)
皮膚乾燥	6 (20.7%)	8 (25.0%)	2 (12.5%)
そう痒症	4 (13.8%)	8 (25.0%)	2 (12.5%)
蕁麻疹	1 (3.4%)	5 (15.6%)	1 (6.3%)
薬疹	0	1 (3.1%)	2 (12.5%)
湿疹	0	2 (6.3%)	2 (12.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (82.8%)	10 (31.3%)	6 (37.5%)
末梢性浮腫	12 (41.4%)	1 (3.1%)	2 (12.5%)
発熱	6 (20.7%)	4 (12.5%)	3 (18.8%)
倦怠感	5 (17.2%)	3 (9.4%)	2 (12.5%)
浮腫	5 (17.2%)	0	0
胃腸障害	23 (79.3%)	28 (87.5%)	10 (62.5%)
便秘	14 (48.3%)	3 (9.4%)	1 (6.3%)
口内炎	13 (44.8%)	18 (56.3%)	3 (18.8%)
悪心	7 (24.1%)	0	1 (6.3%)
下痢	6 (20.7%)	18 (56.3%)	2 (12.5%)
痔核	4 (13.8%)	1 (3.1%)	0
嘔吐	3 (10.3%)	0	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	23 (79.3%)	7 (21.9%)	3 (18.8%)
低アルブミン血症	20 (69.0%)	0	0
食欲減退	6 (20.7%)	4 (12.5%)	3 (18.8%)
高カリウム血症	2 (6.9%)	2 (6.3%)	2 (12.5%)
低ナトリウム血症	0	1 (3.1%)	2 (12.5%)
傷害、中毒および処置合併症	18 (62.1%)	3 (9.4%)	1 (6.3%)
注入に伴う反応	13 (44.8%)	0	0
靭帯捻挫	3 (10.3%)	0	0
臨床検査	18 (62.1%)	16 (50.0%)	7 (43.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (20.7%)	6 (18.8%)	2 (12.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (20.7%)	6 (18.8%)	2 (12.5%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (17.2%)	1 (3.1%)	1 (6.3%)
血中クレアチニン増加	3 (10.3%)	3 (9.4%)	2 (12.5%)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.9%)	4 (12.5%)	3 (18.8%)
駆出率減少	1 (3.4%)	4 (12.5%)	1 (6.3%)
血液およびリンパ系障害	17 (58.6%)	14 (43.8%)	3 (18.8%)
リンパ球減少症	7 (24.1%)	1 (3.1%)	0
血小板減少症	6 (20.7%)	6 (18.8%)	0
貧血	5 (17.2%)	2 (6.3%)	2 (12.5%)
白血球減少症	2 (6.9%)	8 (25.0%)	2 (12.5%)
好中球減少症	2 (6.9%)	4 (12.5%)	0
神経系障害	16 (55.2%)	11 (34.4%)	8 (50.0%)
浮動性めまい	4 (13.8%)	1 (3.1%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (13.8%)	3 (9.4%)	4 (25.0%)
味覚不全	3 (10.3%)	7 (21.9%)	1 (6.3%)
頭痛	3 (10.3%)	1 (3.1%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (55.2%)	17 (53.1%)	2 (12.5%)
肺塞栓症	7 (24.1%)	0	0
鼻出血	4 (13.8%)	2 (6.3%)	0
アレルギー性鼻炎	1 (3.4%)	4 (12.5%)	0
血管障害	14 (48.3%)	2 (6.3%)	3 (18.8%)
深部静脈血栓症	9 (31.0%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (44.8%)	12 (37.5%)	5 (31.3%)
筋痙縮	5 (17.2%)	5 (15.6%)	3 (18.8%)
背部痛	4 (13.8%)	2 (6.3%)	2 (12.5%)
筋肉痛	4 (13.8%)	1 (3.1%)	0
関節痛	2 (6.9%)	4 (12.5%)	0
腎および尿路障害	6 (20.7%)	3 (9.4%)	3 (18.8%)
血尿	4 (13.8%)	0	0
肝胆道系障害	2 (6.9%)	2 (6.3%)	2 (12.5%)
肝機能異常	1 (3.4%)	2 (6.3%)	2 (12.5%)

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.

[tsfae02p10jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02p10jpn.sas] 30OCT2023, 20:08

表 2.7.4-付録-7 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	316 (75.1%)	655 (69.2%)	183 (42.8%)	233 (42.4%)	158 (41.6%)
System organ class Preferred term					
皮膚および皮下組織障害	121 (28.7%)	189 (20.0%)	7 (1.6%)	17 (3.1%)	12 (3.2%)
発疹	65 (15.4%)	94 (9.9%)	3 (0.7%)	7 (1.3%)	5 (1.3%)
ざ瘡様皮膚炎	35 (8.3%)	54 (5.7%)	0	2 (0.4%)	3 (0.8%)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.0%)	5 (0.5%)	0	3 (0.5%)	0
皮膚病変	4 (1.0%)	4 (0.4%)	0	0	0
皮膚亀裂	3 (0.7%)	4 (0.4%)	0	0	0
皮膚潰瘍	3 (0.7%)	6 (0.6%)	0	0	0
皮膚炎	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	0	0
そう痒症	2 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
ざ瘡	1 (0.2%)	5 (0.5%)	0	0	2 (0.5%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
薬疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
皮膚乾燥	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
斑状出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
爪の障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
爪甲剥離症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	2 (0.4%)	0
丘疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
類天疱瘡	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
丘疹性皮疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚剥脱	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
水疱	0	0	0	1 (0.2%)	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (0.2%)	0	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.3%)
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	0
過角化	0	1 (0.1%)	0	0	0
乾癬	0	1 (0.1%)	0	0	0
斑状皮疹	0	0	0	1 (0.2%)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
皮膚変色	0	0	0	1 (0.2%)	0
皮膚毒性	0	1 (0.1%)	0	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	106 (25.2%)	205 (21.6%)	38 (8.9%)	48 (8.7%)	40 (10.5%)
爪囲炎	46 (10.9%)	65 (6.9%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	7 (1.8%)
肺炎	16 (3.8%)	54 (5.7%)	20 (4.7%)	19 (3.5%)	16 (4.2%)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (1.9%)	11 (1.2%)	9 (2.1%)	3 (0.5%)	0
蜂巣炎	4 (1.0%)	7 (0.7%)	0	2 (0.4%)	2 (0.5%)
毛包炎	4 (1.0%)	10 (1.1%)	0	0	0
尿路感染	4 (1.0%)	8 (0.8%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
膿疱性皮疹	3 (0.7%)	8 (0.8%)	0	1 (0.2%)	0
敗血症	3 (0.7%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	3 (0.8%)
敗血症性ショック	3 (0.7%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2 (0.5%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
感染性皮膚炎	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
アクロモバクター感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
アシネトバクター敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
膀胱炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
丹毒	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
真菌性足感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
消化管感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
乳様突起炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	2 (0.5%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
処置後感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
気道感染	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.8%)
皮膚感染	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
頭部白癬	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
股部白癬	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
上気道感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
創傷感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
放線菌症	0	0	0	1 (0.2%)	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
虫垂膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
異型肺炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
細菌性腎盂腎炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
細気管支炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
気管支炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.3%)
涙嚢炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
デング熱	0	0	0	1 (0.2%)	0
医療機器関連感染	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
ヘルペス性状湿疹	0	1 (0.1%)	0	0	0
蓄膿	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
精巣上体炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
喉頭蓋炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
壊疽	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸炎	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
ヘルペス眼感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2%)	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.3%)
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎感染	0	0	0	0	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
下気道感染	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
リンパ節感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.3%)
爪感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
胸膜感染	0	0	0	1 (0.2%)	0
細菌性肺炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0	0
膿疱	0	1 (0.1%)	0	0	0
ツツガ虫病	0	0	1 (0.2%)	0	0
軟部組織感染	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
歯感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
結核	0	0	1 (0.2%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	63 (15.0%)	144 (15.2%)	46 (10.7%)	41 (7.5%)	45 (11.8%)
肺塞栓症	35 (8.3%)	60 (6.3%)	10 (2.3%)	20 (3.6%)	14 (3.7%)
呼吸困難	6 (1.4%)	34 (3.6%)	17 (4.0%)	7 (1.3%)	19 (5.0%)
胸水	6 (1.4%)	16 (1.7%)	15 (3.5%)	4 (0.7%)	6 (1.6%)
呼吸不全	6 (1.4%)	13 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)
肺臓炎	4 (1.0%)	11 (1.2%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)
間質性肺疾患	2 (0.5%)	5 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	0
気胸	2 (0.5%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
肺水腫	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
喘息	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
労作性呼吸困難	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
高炭酸ガス血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
過敏性肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
低酸素症	1 (0.2%)	4 (0.4%)	3 (0.7%)	0	8 (2.1%)
肺出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
呼吸窮迫	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
誤嚥	0	0	0	0	1 (0.3%)
無気肺	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
慢性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3%)
咳嗽	0	0	0	1 (0.2%)	0
喀血	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
胸水症	0	0	1 (0.2%)	0	0
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	58 (13.8%)	124 (13.1%)	24 (5.6%)	39 (7.1%)	38 (10.0%)
低アルブミン血症	22 (5.2%)	59 (6.2%)	0	0	8 (2.1%)
低カリウム血症	13 (3.1%)	21 (2.2%)	3 (0.7%)	6 (1.1%)	8 (2.1%)
低カルシウム血症	9 (2.1%)	12 (1.3%)	0	3 (0.5%)	1 (0.3%)
低ナトリウム血症	9 (2.1%)	22 (2.3%)	9 (2.1%)	14 (2.5%)	10 (2.6%)
食欲減退	4 (1.0%)	10 (1.1%)	6 (1.4%)	6 (1.1%)	2 (0.5%)
高カリウム血症	3 (0.7%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	1 (0.3%)
高アミラーゼ血症	2 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)
高血糖	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	0	4 (1.1%)
過小食	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
低蛋白血症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
脱水	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
糖尿病	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
低血糖	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)
低リン血症	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	1 (0.2%)	7 (1.8%)
悪液質	0	0	0	1 (0.2%)	0
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
発育不全	0	0	1 (0.2%)	0	0
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	1 (0.2%)	0
高マグネシウム血症	0	0	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
高尿酸血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
低クロール血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
ケトアシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
臨床検査	50 (11.9%)	101 (10.7%)	35 (8.2%)	40 (7.3%)	22 (5.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (5.0%)	44 (4.6%)	8 (1.9%)	10 (1.8%)	7 (1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14 (3.3%)	25 (2.6%)	5 (1.2%)	5 (0.9%)	4 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (2.9%)	18 (1.9%)	6 (1.4%)	2 (0.4%)	7 (1.8%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	8 (1.9%)	8 (0.8%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (1.2%)	7 (0.7%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
リパーゼ増加	3 (0.7%)	7 (0.7%)	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
血中クレアチニン増加	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
駆出率減少	2 (0.5%)	3 (0.3%)	4 (0.9%)	3 (0.5%)	0
収縮期血圧上昇	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
トロポニンＩ増加	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
体重減少	1 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (1.2%)	2 (0.4%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間	0	0	1 (0.2%)	0	0
アミラーゼ増加	0	0	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	9 (1.0%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	2 (0.5%)
血中フィブリノゲン減少	0	1 (0.1%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.2%)	0	0
血中乳酸増加	0	1 (0.1%)	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.1%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	2 (0.4%)	0
国際標準比増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
リンパ球数減少	0	0	0	4 (0.7%)	0
好中球数減少	0	0	0	1 (0.2%)	0
酸素飽和度低下	0	0	0	0	1 (0.3%)
血小板数減少	0	0	0	2 (0.4%)	0
トロポニンＴ増加	0	2 (0.2%)	0	0	0
トロポニン増加	0	1 (0.1%)	0	0	0
体重増加	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	45 (10.7%)	78 (8.2%)	6 (1.4%)	11 (2.0%)	9 (2.4%)
注入に伴う反応	27 (6.4%)	56 (5.9%)	0	0	8 (2.1%)
大腿骨頚部骨折	4 (1.0%)	4 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
股関節部骨折	3 (0.7%)	4 (0.4%)	0	0	0
転倒	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
下肢骨折	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0
足関節部骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
腰椎骨折	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
筋断裂	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
放射線損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
リコール現象	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脛骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
上肢骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
血管確保部位血栓	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
足骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
頭部損傷	0	0	2 (0.5%)	0	0
角膜損傷	0	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤骨折	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による気胸	0	0	1 (0.2%)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	2 (0.4%)	0
脊椎圧迫骨折	0	0	2 (0.5%)	0	0
硬膜下出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
各種物質毒性	0	0	0	1 (0.2%)	0
手首関節骨折	0	0	0	2 (0.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (8.8%)	85 (9.0%)	16 (3.7%)	31 (5.6%)	10 (2.6%)
無力症	12 (2.9%)	34 (3.6%)	4 (0.9%)	14 (2.5%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	8 (1.9%)	16 (1.7%)	0	3 (0.5%)	3 (0.8%)
疲労	6 (1.4%)	14 (1.5%)	4 (0.9%)	3 (0.5%)	2 (0.5%)
粘膜の炎症	4 (1.0%)	7 (0.7%)	0	0	0
突然死	4 (1.0%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
死亡	3 (0.7%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	0
全身健康状態悪化	2 (0.5%)	9 (1.0%)	0	0	0
浮腫	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
活動性低下	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
全身性浮腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
倦怠感	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
末梢腫脹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
カテーテル留置部位血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸部不快感	0	1 (0.1%)	0	0	0
胸痛	0	0	2 (0.5%)	0	0
医療機器関連合併症	0	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器関連血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	0
疾患進行	0	2 (0.2%)	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	1 (0.3%)
顔面痛	0	0	0	0	1 (0.3%)
歩行障害	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
疼痛	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	4 (0.7%)	0
発熱	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (0.2%)	0
乾燥症	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	35 (8.3%)	66 (7.0%)	14 (3.3%)	24 (4.4%)	14 (3.7%)
下痢	9 (2.1%)	12 (1.3%)	3 (0.7%)	13 (2.4%)	6 (1.6%)
悪心	5 (1.2%)	11 (1.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	2 (0.5%)
口内炎	5 (1.2%)	11 (1.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
大腸炎	2 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
大腸穿孔	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
嘔吐	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	4 (0.7%)	2 (0.5%)
肛門の炎症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
口唇炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.2%)	2 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
胃炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
痔核	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
イレウス	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
麻痺性イレウス	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
膵炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
急性膵炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
消化性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
歯の障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腹痛	0	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	2 (0.5%)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.3%)
急性腹症	0	1 (0.1%)	0	0	0
痔瘻	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
腹水	0	0	0	0	1 (0.3%)
便秘	0	0	0	1 (0.2%)	0
憩室穿孔	0	1 (0.1%)	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.2%)	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃穿孔	0	2 (0.2%)	0	0	0
胃腸出血	0	0	2 (0.5%)	0	0
鼡径ヘルニア	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
腹腔内出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
大腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	0
腸間膜動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
腸間膜血管閉塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
食道炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
直腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
直腸出血	0	1 (0.1%)	0	0	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.2%)	0
血液およびリンパ系障害	29 (6.9%)	59 (6.2%)	23 (5.4%)	23 (4.2%)	11 (2.9%)
貧血	16 (3.8%)	27 (2.9%)	7 (1.6%)	13 (2.4%)	3 (0.8%)
リンパ球減少症	5 (1.2%)	13 (1.4%)	9 (2.1%)	5 (0.9%)	2 (0.5%)
好中球減少症	5 (1.2%)	12 (1.3%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	5 (1.3%)
骨髄機能不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
凝血異常	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
血小板減少症	1 (0.2%)	5 (0.5%)	5 (1.2%)	3 (0.5%)	1 (0.3%)
慢性疾患の貧血	0	0	0	1 (0.2%)	0
失血性貧血	0	1 (0.1%)	0	0	0
好酸球増加症	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
血管障害	27 (6.4%)	48 (5.1%)	18 (4.2%)	21 (3.8%)	22 (5.8%)
深部静脈血栓症	12 (2.9%)	16 (1.7%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	2 (0.5%)
高血圧	9 (2.1%)	16 (1.7%)	7 (1.6%)	8 (1.5%)	10 (2.6%)
静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
四肢静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
循環虚脱	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈塞栓症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢血管障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
血管炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
動脈狭窄	0	1 (0.1%)	0	0	0
血圧変動	0	0	0	1 (0.2%)	0
乾性壊疽	0	0	0	1 (0.2%)	0
塞栓症	0	6 (0.6%)	3 (0.7%)	2 (0.4%)	3 (0.8%)
出血	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
高血圧クリーゼ	0	0	1 (0.2%)	0	0
低血圧	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	8 (2.1%)
起立性高血圧	0	1 (0.1%)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.2%)	0	0
上大静脈閉塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0
血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	24 (5.7%)	57 (6.0%)	19 (4.4%)	29 (5.3%)	12 (3.2%)
末梢性ニューロパチー	4 (1.0%)	5 (0.5%)	0	2 (0.4%)	0
脳梗塞	2 (0.5%)	2 (0.2%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	0
水頭症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
意識消失	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
失神	2 (0.5%)	11 (1.2%)	0	1 (0.2%)	3 (0.8%)
脳出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
脳血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	0
顔面麻痺	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
出血性卒中	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
頭痛	1 (0.2%)	5 (0.5%)	0	1 (0.2%)	3 (0.8%)
筋緊張亢進	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
感覚鈍麻	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
錯感覚	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	9 (1.6%)	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	3 (0.5%)	0
痙攣発作	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
失語症	0	1 (0.1%)	0	0	0
軸索型ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2%)	0
脳損傷	0	0	0	1 (0.2%)	0
脳浮腫	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0	0
中枢神経系出血	0	0	0	0	1 (0.3%)
小脳梗塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
浮動性めまい	0	3 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
構語障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
脳症	0	0	0	0	1 (0.3%)
てんかん	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
不全片麻痺	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
過眠症	0	1 (0.1%)	0	0	0
頭蓋内圧上昇	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
髄膜症	0	0	1 (0.2%)	0	0
代謝性脳症	0	0	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	0	2 (0.2%)	0	0	0
神経痛	0	0	0	1 (0.2%)	0
神経学的症状	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経毒性	0	0	0	1 (0.2%)	0
不全対麻痺	0	0	1 (0.2%)	0	0
対麻痺	0	1 (0.1%)	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
精神運動亢進	0	1 (0.1%)	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0
脊髄圧迫	0	3 (0.3%)	1 (0.2%)	0	0
振戦	0	0	1 (0.2%)	0	0
血管原性脳浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	0
心臓障害	20 (4.8%)	35 (3.7%)	13 (3.0%)	11 (2.0%)	9 (2.4%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
心嚢液貯留	5 (1.2%)	10 (1.1%)	4 (0.9%)	4 (0.7%)	5 (1.3%)
心筋梗塞	4 (1.0%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
心不全	2 (0.5%)	3 (0.3%)	6 (1.4%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
冠動脈硬化症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心房細動	1 (0.2%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
第二度房室ブロック	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性心不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
慢性心不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心タンポナーデ	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心血管不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心筋断裂	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0	0
心房粗動	0	0	0	0	1 (0.3%)
心停止	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
心肺停止	0	1 (0.1%)	0	0	0
心肺機能窮迫	0	0	0	0	1 (0.3%)
心筋症	0	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧性心疾患	0	0	0	1 (0.2%)	0
無脈性電気活動	0	0	0	0	1 (0.3%)
右室機能不全	0	1 (0.1%)	0	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	13 (3.1%)	29 (3.1%)	12 (2.8%)	11 (2.0%)	5 (1.3%)
筋肉痛	3 (0.7%)	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
筋痙縮	2 (0.5%)	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
関節痛	1 (0.2%)	2 (0.2%)	3 (0.7%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
背部痛	1 (0.2%)	7 (0.7%)	0	4 (0.7%)	2 (0.5%)
骨痛	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
側腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋萎縮	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
ミオパチー	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
変形性関節症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
四肢痛	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
骨折痛	0	0	0	1 (0.2%)	0
椎間板突出	0	0	1 (0.2%)	0	0
筋力低下	0	4 (0.4%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)
頚部痛	0	0	2 (0.5%)	0	0
骨壊死	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
病的骨折	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
脊椎痛	0	0	1 (0.2%)	0	0
眼障害	6 (1.4%)	8 (0.8%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	0
白内障	2 (0.5%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	0
角膜炎	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
巨大乳頭結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
眼充血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
角膜びらん	0	1 (0.1%)	0	0	0
緑内障	0	0	1 (0.2%)	0	0
視神経萎縮	0	0	0	1 (0.2%)	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (0.2%)	0
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.1%)	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）	6 (1.4%)	18 (1.9%)	2 (0.5%)	6 (1.1%)	3 (0.8%)
癌疼痛	1 (0.2%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0
真珠腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
高悪性度Ｂ細胞リンパ腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺乳頭癌	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腫瘍疼痛	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
乳癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
結腸癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
結膜新生物	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	1 (0.2%)	0
悪性胸水	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
骨転移	0	1 (0.1%)	0	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経原性腫瘍	0	0	0	1 (0.2%)	0
非小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	0
移行上皮癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
腫瘍出血	0	0	0	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	6 (1.4%)	13 (1.4%)	8 (1.9%)	7 (1.3%)	3 (0.8%)
腎機能障害	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	0	0
尿管結石症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
慢性腎臓病	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
腎不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
急性腎障害	0	4 (0.4%)	5 (1.2%)	4 (0.7%)	0
無緊張性膀胱	0	0	1 (0.2%)	0	0
高窒素血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
巣状分節性糸球体硬化症	0	0	0	1 (0.2%)	0
腎仙痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
腎静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
尿閉	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
尿生殖器障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
肝胆道系障害	4 (1.0%)	6 (0.6%)	3 (0.7%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
肝機能異常	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
肝損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
胆管結石	0	1 (0.1%)	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	1 (0.3%)
肝不全	0	0	0	1 (0.2%)	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	1 (0.2%)	0	0
精神障害	3 (0.7%)	10 (1.1%)	1 (0.2%)	6 (1.1%)	6 (1.6%)
不安	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
譫妄	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
精神状態変化	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	2 (0.5%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
激越	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.2%)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2%)	2 (0.5%)
うつ病	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
不眠症	0	0	0	0	1 (0.3%)
大うつ病	0	0	0	1 (0.2%)	0
パニック障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (0.1%)	0	0	0
製品の問題	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
医療機器位置異常	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.5%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)
生殖器の炎症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
子宮頚部上皮異形成	0	0	1 (0.2%)	0	0
外陰腟の炎症	0	1 (0.1%)	0	0	0
外科および内科処置	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
胸膜癒着術	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
副腎摘除	0	0	0	1 (0.2%)	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.2%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.2%)	0
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	0	1 (0.1%)	0	0	0
聴力低下	0	1 (0.1%)	0	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.2%)	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (0.2%)	0
免疫系障害	0	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
アナフィラキシー反応	0	1 (0.1%)	0	0	0
造影剤アレルギー	0	0	0	1 (0.2%)	0
過敏症	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			

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.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.
Amivantamab and lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), 61186372EDI1001(CHRYSALIS) and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301 and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae02g3.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02.sas] 30NOV2023, 13:33

表 2.7.4-付録-8 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	29	32	16
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	22 (75.9%)	12 (37.5%)	6 (37.5%)
System organ class Preferred term			
血液およびリンパ系障害	7 (24.1%)	1 (3.1%)	0
貧血	3 (10.3%)	0	0
リンパ球減少症	3 (10.3%)	1 (3.1%)	0
白血球減少症	1 (3.4%)	0	0
好中球減少症	1 (3.4%)	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (24.1%)	1 (3.1%)	2 (12.5%)
ざ瘡様皮膚炎	5 (17.2%)	0	0
発疹	2 (6.9%)	0	1 (6.3%)
薬疹	0	1 (3.1%)	1 (6.3%)
代謝および栄養障害	6 (20.7%)	0	2 (12.5%)
低アルブミン血症	5 (17.2%)	0	0
食欲減退	1 (3.4%)	0	0
低ナトリウム血症	0	0	2 (12.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (17.2%)	0	0
肺塞栓症	4 (13.8%)	0	0
肺臓炎	1 (3.4%)	0	0
血管障害	4 (13.8%)	1 (3.1%)	0
深部静脈血栓症	4 (13.8%)	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	0	1 (3.1%)	0
胃腸障害	2 (6.9%)	2 (6.3%)	1 (6.3%)
大腸穿孔	1 (3.4%)	0	0
悪心	1 (3.4%)	0	0
嚥下障害	0	1 (3.1%)	0
痔核	0	1 (3.1%)	0
嘔吐	0	0	1 (6.3%)
肝胆道系障害	2 (6.9%)	1 (3.1%)	0
胆嚢炎	1 (3.4%)	0	0
肝機能異常	1 (3.4%)	1 (3.1%)	0
感染症および寄生虫症	2 (6.9%)	1 (3.1%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (3.4%)	0	0
敗血症性ショック	1 (3.4%)	0	0
肺炎	0	1 (3.1%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4%)	0	0
倦怠感	1 (3.4%)	0	0
末梢性浮腫	1 (3.4%)	0	0
臨床検査	1 (3.4%)	4 (12.5%)	2 (12.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.4%)	1 (3.1%)	0
アミラーゼ増加	0	2 (6.3%)	0

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (3.1%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	2 (12.5%)
体重減少	0	1 (3.1%)	0
神経系障害	1 (3.4%)	1 (3.1%)	0
脳梗塞	1 (3.4%)	0	0
痙攣発作	0	1 (3.1%)	0
腎および尿路障害	1 (3.4%)	0	1 (6.3%)
腎機能障害	1 (3.4%)	0	0
急性腎障害	0	0	1 (6.3%)
心臓障害	0	1 (3.1%)	0
心不全	0	1 (3.1%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.1%)	0
椎間板突出	0	1 (3.1%)	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	1 (6.3%)
乳癌	0	0	1 (6.3%)

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.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

[tsfae02g3jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02g3jpn.sas] 30OCT2023, 20:18

表 2.7.4-付録-9 Summary of Death and Cause of Death; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Deaths during study	96 (22.8%)	295 (31.2%)	116 (27.1%)	138 (25.1%)	127 (33.4%)
Progressive disease	49 (11.6%)	209 (22.1%)	81 (18.9%)	87 (15.8%)	96 (25.3%)
Adverse event	39 (9.3%)	66 (7.0%)	29 (6.8%)	20 (3.6%)	18 (4.7%)
Other	8 (1.9%)	20 (2.1%)	6 (1.4%)	14 (2.5%)	13 (3.4%)
Disease progression from nsclc	0	0	0	1 (0.2%)	0
Lung cancer	0	0	0	1 (0.2%)	0
Cause unknown	0	0	0	8 (1.5%)	0
Pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Progress disease , atypical pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary thromboembolism	0	0	0	1 (0.2%)	0
Stage iv egfr-mutant stage iv lung adenocarcinoma with progressive metastases (cns mets)	0	0	0	1 (0.2%)	0
The cause of death is unknown because the patient died in another hospital	0	0	0	2 (0.4%)	0
Worsening dyspnea	0	0	0	1 (0.2%)	0
Deaths within 30 days of first dose	4 (1.0%)	16 (1.7%)	8 (1.9%)	7 (1.3%)	4 (1.1%)
Adverse event	4 (1.0%)	10 (1.1%)	6 (1.4%)	4 (0.7%)	4 (1.1%)
Pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Progressive disease	0	6 (0.6%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
Deaths within 90 days of first dose	16 (3.8%)	60 (6.3%)	12 (2.8%)	18 (3.3%)	20 (5.3%)
Adverse event	15 (3.6%)	33 (3.5%)	9 (2.1%)	7 (1.3%)	9 (2.4%)
Progressive disease	1 (0.2%)	26 (2.7%)	3 (0.7%)	5 (0.9%)	11 (2.9%)
Other	0	1 (0.1%)	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Progress disease , atypical pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary thromboembolism	0	0	0	1 (0.2%)	0
Stage iv egfr-mutant stage iv lung adenocarcinoma with progressive metastases (cns mets)	0	0	0	1 (0.2%)	0
Cause unknown	0	0	0	1 (0.2%)	0
Worsening dyspnea	0	0	0	1 (0.2%)	0
Deaths within 30 days of last dose	40 (9.5%)	100 (10.6%)	45 (10.5%)	45 (8.2%)	23 (6.1%)
Adverse event	33 (7.8%)	55 (5.8%)	27 (6.3%)	19 (3.5%)	15 (3.9%)
Progressive disease	6 (1.4%)	43 (4.5%)	18 (4.2%)	16 (2.9%)	8 (2.1%)
Other	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	2 (0.4%)	0
Pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Progress disease , atypical pneumonia	0	0	0	1 (0.2%)	0
Pulmonary thromboembolism	0	0	0	1 (0.2%)	0
Cause unknown	0	0	0	4 (0.7%)	0
Worsening dyspnea	0	0	0	1 (0.2%)	0

Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301, and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).
Note: Cause unknown includes unknown or missing cause of death.

[tsfdth01.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfdth01.sas] 30NOV2023, 13:33

表 2.7.4-付録-10 Listing of Deaths During the Study; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
Amivantamab + Lazertinib	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ White	Ami:23.24 mg/ Laz:240 mg	Ami:1/Laz:324	Ami:324/Laz:1	20[redacted]	325	ADVERSE EVENT (心筋梗塞)	Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:282/Laz:284	Ami:211/Laz:209	20[redacted]	493	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami:80.5 mg/ Laz:240 mg	Ami:1/Laz:6	Ami:886/Laz:881	20[redacted]	887	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted] F/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:2/Laz:28	Ami:41/Laz:15	20[redacted]	43	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami:1400 mg/ Laz:240 mg	Ami:148/Laz:154	Ami:52/Laz:46	20[redacted]	200	ADVERSE EVENT (脳血管発作)	No
		[redacted]	4[redacted] M/ White	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:253/Laz:532	Ami:434/Laz:155*	20[redacted]	687*	OTHER: (UNKNOWN)	No*
		[redacted]	4[redacted] M/ Unknown	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:211/Laz:280	Ami:301/Laz:232	20[redacted]	512	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:225/Laz:448	Ami:256/Laz:33	20[redacted]	481	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:253/Laz:306	Ami:114/Laz:61	20[redacted]	367	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:92/Laz:293	Ami:420/Laz:219	20[redacted]	512	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:155/Laz:183	Ami:563/Laz:535	20[redacted]	718	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:21/Laz:28	Ami:8/Laz:1	20[redacted]	29	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:492/Laz:505	Ami:54/Laz:41	20[redacted]	546	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:322/Laz:407	Ami:162/Laz:77	20[redacted]	484	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:350/Laz:360	Ami:19/Laz:9	20[redacted]	369	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:337/Laz:391	Ami:84/Laz:30	20[redacted]	421	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:280/Laz:288	Ami:9/Laz:1	20[redacted]	289	ADVERSE EVENT (冠動脈疾患; 心筋断裂; 心筋梗塞)	Yes
		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:71/Laz:77	Ami:24/Laz:18	20[redacted]	95	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:477/Laz:498	Ami:22/Laz:1	20[redacted]	499	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			7[redacted]/ M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:29/Laz:34	Ami:12/Laz:7	20[redacted]	41	ADVERSE EVENT (アシネトバクター敗血症)	Yes
			5[redacted]/ M/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:351/Laz:367	Ami:65/Laz:49	20[redacted]	416	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:22/Laz:29	Ami:383/Laz:376	20[redacted]	405	OTHER: (DUE TO VARIOUS DISEASES)	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:379/Laz:386	Ami:92/Laz:85	20[redacted]	471	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:421/Laz:441	Ami:69/Laz:49	20[redacted]	490	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:211/Laz:249	Ami:112/Laz:74	20[redacted]	323	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:15/Laz:20	Ami:89/Laz:84	20[redacted]	104	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Ami:1400 mg/ Laz:240 mg	Ami:518/Laz:611	Ami:121/Laz:28	20[redacted]	639	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted]/ F/ White	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:447/Laz:460	Ami:224/Laz:211	20[redacted]	671	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:44/Laz:49	Ami:26/Laz:21	20[redacted]	70	ADVERSE EVENT (急性呼吸窮迫症候群)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:168/Laz:181	Ami:554/Laz:541	20[redacted]	722	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ White	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:2/Laz:6	Ami:493/Laz:489	20[redacted]	495	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:2/Laz:35	Ami:222/Laz:189	20[redacted]	224	OTHER: (SEPSIS)	No
			7[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:225/Laz:238	Ami:128/Laz:115	20[redacted]	353	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ White	Ami:1400 mg/ Laz:240 mg	Ami:58/Laz:69	Ami:195/Laz:184	20[redacted]	253	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Ami:1050 mg/ Laz:160 mg	Ami:171/Laz:183	Ami:317/Laz:305	20[redacted]	488	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Ami:16.8 mg/ Laz:240 mg	Ami:1/Laz:38	Ami:38/Laz:1	20[redacted]	39	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:98/Laz:111	Ami:299/Laz:286	20[redacted]	397	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:29/Laz:42	Ami:650/Laz:637	20[redacted]	679	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:29/Laz:38	Ami:10/Laz:1	20[redacted]	39	ADVERSE EVENT (脳梗塞)	Yes
			7[redacted]/ M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:85/Laz:329	Ami:389/Laz:145	20[redacted]	474	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			[redacted] F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:267/Laz:280	Ami:19/Laz:6	20[redacted]	286	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			[redacted] M/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:646/Laz:701	Ami:85/Laz:30	20[redacted]	731	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			[redacted] M/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:157/Laz:370	Ami:447/Laz:234	20[redacted]	604	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] M/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:378/Laz:383	Ami:19/Laz:14	20[redacted]	397	OTHER: (UNKNOWN)	Yes
			[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:160 mg	Ami:23/Laz:112	Ami:237/Laz:148	20[redacted]	260	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:44/Laz:84	Ami:55/Laz:15	20[redacted]	99	ADVERSE EVENT (肺臓炎)	Yes
			[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:8/Laz:14	Ami:115/Laz:109	20[redacted]	123	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:519/Laz:616	Ami:129/Laz:32	20[redacted]	648	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] M/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:631/Laz:644	Ami:147/Laz:134	20[redacted]	778	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:22/Laz:30	Ami:9/Laz:1	20[redacted]	31	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
			[redacted] F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:449/Laz:461	Ami:166/Laz:154	20[redacted]	615	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:36/Laz:38	Ami:34/Laz:32	20[redacted]	70	ADVERSE EVENT (肺臓炎)	No
			[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:253/Laz:266	Ami:213/Laz:200	20[redacted]	466	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] M/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:43/Laz:53	Ami:72/Laz:62	20[redacted]	115	ADVERSE EVENT (肺炎)	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:113.4 mg/ Laz:160 mg	Ami:450/Laz:462	Ami:62/Laz:50	20[redacted]	512	PROGRESSIVE DISEASE	No
			[redacted] F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:519/Laz:524	Ami:5/Laz:0	20[redacted]	524	ADVERSE EVENT (心筋梗塞)	Yes
			[redacted] F/ White	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:185/Laz:327	Ami:160/Laz:18	20[redacted]	345	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes
			[redacted] F/ American Indian or Alaska Native	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:71/Laz:80	Ami:10/Laz:1	20[redacted]	81	ADVERSE EVENT (敗血症性ショック)	Yes
			[redacted] F/ White	Ami:80.5 mg/ Laz:240 mg	Ami:1/Laz:304	Ami:306/Laz:3	20[redacted]	307	ADVERSE EVENT (敗血症性ショック)	Yes
			[redacted] F/ American Indian or Alaska Native	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:29/Laz:42	Ami:55/Laz:42	20[redacted]	84	ADVERSE EVENT (過敏性肺臓炎)	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			7[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:102/Laz:132	Ami:31/Laz:1	20[redacted]	133	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９)	Yes
			6[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:93/Laz:133	Ami:41/Laz:1	20[redacted]	134	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
			8[redacted]/ M/ Unknown	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:169/Laz:289	Ami:252/Laz:132	20[redacted]	421	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:160 mg	Ami:156/Laz:157	Ami:22/Laz:21	20[redacted]	178	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:365/Laz:389	Ami:169/Laz:145	20[redacted]	534	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:407/Laz:478	Ami:72/Laz:1	20[redacted]	479	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Ami:7 mg/ Laz:240 mg	Ami:1/Laz:166	Ami:167/Laz:2	20[redacted]	168	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:35/Laz:45	Ami:11/Laz:1	20[redacted]	46	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
			5[redacted]/ M/ Asian	Ami:350 mg/ Laz:160 mg	Ami:547/Laz:595	Ami:123/Laz:75	20[redacted]	670	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:351/Laz:372	Ami:269/Laz:248	20[redacted]	620	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:309/Laz:323	Ami:119/Laz:105	20[redacted]	428	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:227/Laz:238	Ami:284/Laz:273	20[redacted]	511	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:160 mg	Ami:254/Laz:266	Ami:434/Laz:422	20[redacted]	688	OTHER: (UNKNOWN)	No
			7[redacted]/ M/ White	Ami:1400 mg/ Laz:240 mg	Ami:29/Laz:43	Ami:39/Laz:25	20[redacted]	68	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:99/Laz:112	Ami:68/Laz:55	20[redacted]	167	ADVERSE EVENT (骨髄機能不全)	No
			3[redacted]/ F/ White	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:99/Laz:113	Ami:143/Laz:129*	20[redacted]	242*	PROGRESSIVE DISEASE	No*
			7[redacted]/ F/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:393/Laz:407	Ami:189/Laz:175	20[redacted]	582	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:71/Laz:84	Ami:18/Laz:5	20[redacted]	89	ADVERSE EVENT (冠動脈硬化症; 肺炎)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:8/Laz:14	Ami:17/Laz:11	20[redacted]	25	ADVERSE EVENT (心肺不全)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:99/Laz:112	Ami:62/Laz:49	20[redacted]	161	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:8/Laz:16	Ami:11/Laz:3	20[redacted]	19	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			5[redacted]/ M/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:659/Laz:672	Ami:37/Laz:24	20[redacted]	696	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:57/Laz:99	Ami:43/Laz:1	20[redacted]	100	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:116/Laz:180	Ami:154/Laz:90	20[redacted]	270	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Ami:1400 mg/ Laz:240 mg	Ami:113/Laz:134	Ami:93/Laz:72	20[redacted]	206	PROGRESSIVE DISEASE	No
			8[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:172/Laz:175	Ami:4/Laz:1	20[redacted]	176	ADVERSE EVENT (肺塞栓症)	Yes
			6[redacted]/ M/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:162/Laz:176	Ami:210/Laz:196	20[redacted]	372	OTHER: (CARDIAC ARREST)	No
			6[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:50/Laz:55	Ami:28/Laz:23	20[redacted]	78	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎)	Yes
			5[redacted]/ F/ Asian	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:281/Laz:288	Ami:480/Laz:473	20[redacted]	761	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:590/Laz:614	Ami:26/Laz:2	20[redacted]	616	ADVERSE EVENT (尿路性敗血症)	Yes
			7[redacted]/ F/ Asian	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:435/Laz:442	Ami:69/Laz:62	20[redacted]	504	OTHER: (SEPTIC SHOCK)	No
			6[redacted]/ F/ White	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:485/Laz:488	Ami:3/Laz:0	20[redacted]	488	ADVERSE EVENT (循環虚脱)	Yes
			5[redacted]/ F/ White	Ami:700 mg/ Laz:160 mg	Ami:373/Laz:478	Ami:129/Laz:24	20[redacted]	502	ADVERSE EVENT (虚血性脳梗塞)	Yes
			5[redacted]/ M/ White	Ami:350 mg/ Laz:240 mg	Ami:415/Laz:722	Ami:313/Laz:6	20[redacted]	728	ADVERSE EVENT (肺塞栓症)	Yes
			6[redacted]/ M/ White	Ami:700 mg/ Laz:240 mg	Ami:155/Laz:526	Ami:409/Laz:38	20[redacted]	564	ADVERSE EVENT (冠動脈硬化症)	No
			5[redacted]/ F/ White	Ami:1050 mg/ Laz:240 mg	Ami:380/Laz:386	Ami:329/Laz:323	20[redacted]	709	OTHER: (UNKNOWN; DUE TO WITHDRAWAL SITE ONLY HAS ACCESS TO PUBLIC RECORDS)	No
Osimertinib			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:243	Osi:19	20[redacted]	262	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９)	Yes
			6[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:171	Osi:162	20[redacted]	333	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:440	Osi:14	20[redacted]	454	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			5[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:588	Osi:36	20[redacted]	624	ADVERSE EVENT (肺炎)	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			5[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:701	Osi:24	20[redacted]	725	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			8[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:310	Osi:8	20[redacted]	318	ADVERSE EVENT (誤嚥性肺炎)	Yes
			5[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:377	Osi:250	20[redacted]	627	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:280	Osi:59	20[redacted]	339	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:22	Osi:1	20[redacted]	23	ADVERSE EVENT (呼吸困難)	Yes
			8[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:708	Osi:9	20[redacted]	717	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			4[redacted]/ F/ Black or African American	Osi:40 mg	Osi:112	Osi:40	20[redacted]	152	OTHER: (ＣＯＶＩＤ－１９ RELATED)	No
			3[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:266	Osi:349	20[redacted]	615	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ Multiple	Osi:80 mg	Osi:254	Osi:264	20[redacted]	518	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:228	Osi:133	20[redacted]	361	PROGRESSIVE DISEASE	No
			2[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:121	Osi:120	20[redacted]	241	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:304	Osi:250	20[redacted]	554	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:517	Osi:23	20[redacted]	540	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:232	Osi:143	20[redacted]	375	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:195	Osi:9	20[redacted]	204	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			2[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:36	Osi:20	20[redacted]	56	ADVERSE EVENT (胸水症)	Yes
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:178	Osi:35	20[redacted]	213	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:50	Osi:470	20[redacted]	520	OTHER: (DROWN)	No
			4[redacted]/ M/ Asian	Osi:40 mg	Osi:701	Osi:20	20[redacted]	721	ADVERSE EVENT (ケトアシドーシス)	Yes
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:409	Osi:132	20[redacted]	541	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:166	Osi:245	20[redacted]	411	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:392	Osi:251	20[redacted]	643	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			5[redacted] / F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:109	Osi:181	20[redacted]	290	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] / F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:123	Osi:367	20[redacted]	490	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:173	Osi:289	20[redacted]	462	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:400	Osi:281	20[redacted]	681	OTHER: (ILEUS)	No
			4[redacted] / M/ Asian	Osi:40 mg	Osi:197	Osi:295	20[redacted]	492	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] / M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:363	Osi:7	20[redacted]	370	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes
			5[redacted] / F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:297	Osi:64	20[redacted]	361	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:9	Osi:324	20[redacted]	333	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:428	Osi:401	20[redacted]	829	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:201	Osi:408	20[redacted]	609	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:394	Osi:46	20[redacted]	440	ADVERSE EVENT (神経系障害)	No
			8[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:308	Osi:129	20[redacted]	437	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:35	Osi:5	20[redacted]	40	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:154	Osi:157	20[redacted]	311	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:562	Osi:49	20[redacted]	611	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:453	Osi:135	20[redacted]	588	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:29	Osi:1	20[redacted]	30	ADVERSE EVENT (脳浮腫; 脳出血)	Yes
			3[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:292	Osi:326	20[redacted]	618	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:394	Osi:91	20[redacted]	485	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] / M/ White	Osi:80 mg	Osi:840	Osi:52	20[redacted]	892	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:542	Osi:54	20[redacted]	596	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] / F/ White	Osi:80 mg	Osi:330	Osi:151	20[redacted]	481	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			5[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:482	Osi:1	20[redacted]	483	ADVERSE EVENT (喀血)	Yes
			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:421	Osi:248	20[redacted]	669	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:547	Osi:5	20[redacted]	552	ADVERSE EVENT (脳血管発作)	Yes
			7[redacted]/ M/ White	Osi:40 mg	Osi:289	Osi:1	20[redacted]	290	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted]/ F/ White	Osi:40 mg	Osi:252	Osi:61	20[redacted]	313	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:428	Osi:1	20[redacted]	429	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
			7[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:21	Osi:6	20[redacted]	27	ADVERSE EVENT (間質性肺疾患)	Yes
			5[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:252	Osi:496	20[redacted]	748	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:302	Osi:408	20[redacted]	710	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:170	Osi:253	20[redacted]	423	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:40 mg	Osi:112	Osi:429	20[redacted]	541	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:392	Osi:30	20[redacted]	422	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:467	Osi:298	20[redacted]	765	PROGRESSIVE DISEASE	No
			3[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:643	Osi:103	20[redacted]	746	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:407	Osi:4	20[redacted]	411	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:14	Osi:3	20[redacted]	17	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			4[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:281	Osi:388	20[redacted]	669	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:21	Osi:112	20[redacted]	133	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:554	Osi:40	20[redacted]	594	OTHER: (UNKNOWN)	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:53	Osi:11	20[redacted]	64	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:277	Osi:68	20[redacted]	345	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:195	Osi:47	20[redacted]	242	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:182	Osi:366	20[redacted]	548	PROGRESSIVE DISEASE	No
			3[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:223	Osi:166	20[redacted]	389	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:523	Osi:3	20[redacted]	526	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
			5[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:111	Osi:2	20[redacted]	113	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes
			8[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	Osi:80 mg	Osi:47	Osi:1	20[redacted]	48	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
			3[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Osi:80 mg	Osi:5	Osi:1	20[redacted]	6	ADVERSE EVENT (代謝性アシドーシス)	Yes
			8[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:359	Osi:3	20[redacted]	362	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９)	Yes
			7[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:117	Osi:14	20[redacted]	131	ADVERSE EVENT (下気道感染)	Yes
			7[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:642	Osi:91	20[redacted]	733	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:156	Osi:1	20[redacted]	157	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９)	Yes
			7[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:391	Osi:130	20[redacted]	521	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:202	Osi:4	20[redacted]	206	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			5[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:300	Osi:9	20[redacted]	309	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			4[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:7	Osi:2	20[redacted]	9	ADVERSE EVENT (敗血症)	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:82	Osi:12	20[redacted]	94	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			4[redacted]/ F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:420	Osi:222	20[redacted]	642	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:252	Osi:102	20[redacted]	354	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:511	Osi:12	20[redacted]	523	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted]/ M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:27	Osi:275	20[redacted]	302	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:221	Osi:251	20[redacted]	472	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted]/ M/ White	Osi:80 mg	Osi:248	Osi:192	20[redacted]	440	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			5[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:396	Osi:99	20[redacted]	495	PROGRESSIVE DISEASE	No
			8[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:586	Osi:20	20[redacted]	606	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted] M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:604	Osi:1	20[redacted]	605	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted] F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:159	Osi:380	20[redacted]	539	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ Asian	Osi:80 mg	Osi:21	Osi:7	20[redacted]	28	ADVERSE EVENT (気道感染; 敗血症性ショック)	Yes
			6[redacted] M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:266	Osi:28	20[redacted]	294	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			3[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:246	Osi:209	20[redacted]	455	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:26	Osi:4	20[redacted]	30	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			8[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:148	Osi:17	20[redacted]	165	ADVERSE EVENT (心不全)	Yes
			7[redacted] M/ White	Osi:40 mg	Osi:352	Osi:18	20[redacted]	370	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			5[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:299	Osi:94	20[redacted]	393	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:150	Osi:186	20[redacted]	336	OTHER: (UNKNOWN)	No
			6[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:599	Osi:9	20[redacted]	608	ADVERSE EVENT (肺塞栓症)	Yes
			5[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:141	Osi:100	20[redacted]	241	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:263	Osi:5	20[redacted]	268	ADVERSE EVENT (間質性肺疾患)	Yes
			7[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:113	Osi:232	20[redacted]	345	OTHER: (INFECTION)	No
			4[redacted] M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:340	Osi:222	20[redacted]	562	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] M/ Asian	Osi:80 mg	Osi:56	Osi:181	20[redacted]	237	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:633	Osi:54	20[redacted]	687	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:268	Osi:94	20[redacted]	362	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:448	Osi:61	20[redacted]	509	PROGRESSIVE DISEASE	No
			4[redacted] F/ White	Osi:80 mg	Osi:234	Osi:3	20[redacted]	237	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			6[redacted] M/ White	Osi:80 mg	Osi:30	Osi:181	20[redacted]	211	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
Lazertinib	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Osi:80 mg	Osi:405	Osi:50	20[redacted]	455	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Osi:40 mg	Osi:466	Osi:6	20[redacted]	472	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg	Laz:79	Laz:1	20[redacted]	80	ADVERSE EVENT (突然死)	Yes
		[redacted]	3[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:650	Laz:10	20[redacted]	660	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg	Laz:44	Laz:30	20[redacted]	74	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg	Laz:280	Laz:410	20[redacted]	690	OTHER: (ACCORDING TO SOURCE DOCUMENT IS UNKNOWN)	No
		[redacted]	4[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:373	Laz:5	20[redacted]	378	ADVERSE EVENT (肺塞栓症)	Yes
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:349	Laz:48	20[redacted]	397	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:394	Laz:61	20[redacted]	455	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Laz:160 mg	Laz:445	Laz:58	20[redacted]	503	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:216	Laz:115	20[redacted]	331	OTHER: (CHRONIC ACUTE LIVER FAILURE)	No
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:13	Laz:1	20[redacted]	14	ADVERSE EVENT (心停止)	Yes
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:118	Laz:149	20[redacted]	267	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:245	Laz:191	20[redacted]	436	OTHER: (THE SUBJECT DIED AT HOME WITH AN UNKNOWN CAUSE OF DEATH)	No
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:527	Laz:34	20[redacted]	561	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:403	Laz:42	20[redacted]	445	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:261	Laz:312	20[redacted]	573	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg	Laz:119	Laz:231	20[redacted]	350	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
		[redacted]	6[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:283	Laz:34	20[redacted]	317	OTHER: (PULMONARY THROMBOEMBOLISM NOT RT IP, OCCURRED OUTSIDE REPORTING PERIOD)	No
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:313	Laz:141	20[redacted]	454	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:137	Laz:89	20[redacted]	226	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:252	Laz:11	20[redacted]	263	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:448	Laz:3	20[redacted]	451	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:84	Laz:58	20[redacted]	142	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:155	Laz:254	20[redacted]	409	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:300	Laz:27	20[redacted]	327	ADVERSE EVENT (呼吸不全)	Yes
	[redacted]	[redacted]	3[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:111	Laz:690	20[redacted]	801	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:406	Laz:343	20[redacted]	749	OTHER: (PNEUMONIA)	No
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:134	Laz:11	20[redacted]	145	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:349	Laz:164	20[redacted]	513	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:252	Laz:37	20[redacted]	289	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz:160 mg	Laz:450	Laz:50	20[redacted]	500	PROGRESSIVE DISEASE	No
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:112	Laz:133	20[redacted]	245	PROGRESSIVE DISEASE	No
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:616	Laz:2	20[redacted]	618	ADVERSE EVENT (脳血管発作)	Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:279	Laz:21	20[redacted]	300	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
		[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:230	Laz:20	20[redacted]	250	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:123	Laz:165	20[redacted]	288	OTHER: (PNEUMONIA)	No
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:162	Laz:24	20[redacted]	186	OTHER: (UNKNOWN)	Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz:160 mg	Laz:423	Laz:291	20[redacted]	714	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?
			6[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:57	Laz:52	20[redacted]	109	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Laz:160 mg	Laz:383	Laz:9	20[redacted]	392	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			5[redacted] F/ Asian	Laz:160 mg	Laz:391	Laz:32	20[redacted]	423	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:342	Laz:1	20[redacted]	343	PROGRESSIVE DISEASE	Yes
			7[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:203	Laz:1	20[redacted]	204	ADVERSE EVENT (肺塞栓症)	Yes
			8[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:65	Laz:1	20[redacted]	66	ADVERSE EVENT (気道感染)	Yes
			4[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:246	Laz:108	20[redacted]	354	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted] M/ Asian	Laz:240 mg	Laz:112	Laz:330	20[redacted]	442	OTHER: (HEART FAILURE)	No
			7[redacted] F/ White	Laz:160 mg	Laz:98	Laz:1	20[redacted]	99	ADVERSE EVENT (死亡)	Yes
			5[redacted] M/ White	Laz:240 mg	Laz:55	Laz:14	20[redacted]	69	ADVERSE EVENT (肺炎)	Yes
			6[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:98	Laz:11	20[redacted]	109	ADVERSE EVENT (心停止)	Yes
			6[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:344	Laz:193	20[redacted]	537	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:113	Laz:177	20[redacted]	290	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted] F/ Asian	Laz:240 mg	Laz:231	Laz:333	20[redacted]	564	PROGRESSIVE DISEASE	No
			7[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:191	Laz:41	20[redacted]	232	PROGRESSIVE DISEASE	No
			5[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg	Laz:225	Laz:87	20[redacted]	312	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:462	Laz:130	20[redacted]	592	OTHER: (CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE)	No
			4[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:127	Laz:293	20[redacted]	420	PROGRESSIVE DISEASE	No
			6[redacted] F/ White	Laz:240 mg	Laz:294	Laz:165	20[redacted]	459	PROGRESSIVE DISEASE	No

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Last Dose of Study Agent	Study Day of Last Dose of Study Agent[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of 死亡	Study Day of Death[c]	Cause of 死亡 (Preferred Term)	Within 30 Days of Last Dose?

Key: * = imputed date, day, or duration
[a] Study day of last dose is defined as date of last dose – date of first dose +1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death – date of first dose of study agent +1.

表 2.7.4-付録-11 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
Lazertinib-240 mg + JNJ61186372-1050/1400 mg	PHASE 1B EXA	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	138	137	[redacted]20[redacted]	275	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ M/ Asian	126	139	[redacted]20[redacted]	265	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	115	103	[redacted]20[redacted]	218	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	48	22	[redacted]20[redacted]	70	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	296	41	[redacted]20[redacted]	337	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ Asian	47	30	[redacted]20[redacted]	77	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	169	101	[redacted]20[redacted]	270	OTHER: UNKNOWM
				5[redacted]/ M/ Asian	221	178	[redacted]20[redacted]	399	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ F/ White	335	153	[redacted]20[redacted]	488	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ White	42	6	[redacted]20[redacted]	48	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ White	36	8	[redacted]20[redacted]	44	ADVERSE EVENT (急性呼吸不全)
				8[redacted]/ F/ White	162	144	[redacted]20[redacted]	306	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ M/ White	251	28	[redacted]20[redacted]	279	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ White	139	417	[redacted]20[redacted]	556	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ White	126	85	[redacted]20[redacted]	211	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ White	98	164	[redacted]20[redacted]	262	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ White	266	149	[redacted]20[redacted]	415	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ White	714	1	[redacted]20[redacted]	715	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ White	391	107	[redacted]20[redacted]	498	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ White	17	5	[redacted]20[redacted]	22	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ White	23	4	[redacted]20[redacted]	27	PROGRESSIVE DISEASE
				8[redacted]/ F/ White	31	94	[redacted]20[redacted]	125	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ M/ White	1	9	[redacted]20[redacted]	10	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ F/ White	488	184	[redacted]20[redacted]	672	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ Asian	111	438	[redacted]20[redacted]	549	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ Not Reported	21	3	[redacted]20[redacted]	24	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ Not Reported	69	46	[redacted]20[redacted]	115	PROGRESSIVE DISEASE

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
				5 /M/ Not Reported	83	333	20	416	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Not Reported	85	293	20	378	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /M/ Not Reported	29	19	20	48	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	43	11	20	54	ADVERSE EVENT (呼吸窮迫)
				6 /F/ White	14	250	20	264	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ White	43	327	20	370	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /F/ White	392	201	20	593	PROGRESSIVE DISEASE
				5 /M/ White	44	60	20	104	PROGRESSIVE DISEASE
				3 /F/ Black or African American	209	220	20	429	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	225	258	20	483	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	168	346	20	514	PROGRESSIVE DISEASE
				8 /F/ Asian	40	28	20	68	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /F/ Asian	78	5	20	83	PROGRESSIVE DISEASE
				5 /F/ Asian	208	9	20	217	PROGRESSIVE DISEASE
				4 /M/ Asian	37	201	20	238	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /F/ Asian	111	338	20	449	PROGRESSIVE DISEASE
				3 /F/ Asian	128	237	20	365	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /M/ Asian	151	87	20	238	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	56	270	20	326	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /F/ Asian	40	389	20	429	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	84	240	20	324	PROGRESSIVE DISEASE
				8 /F/ Asian	56	108	20	164	PROGRESSIVE DISEASE
				7 /M/ Asian	269	367	20	636	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	365	85	20	450	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	127	200	20	327	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	253	100	20	353	PROGRESSIVE DISEASE
				5 /F/ Asian	193	10	20	203	PROGRESSIVE DISEASE
				4 /M/ Asian	141	29	20	170	PROGRESSIVE DISEASE
				8 /F/ Asian	98	17	20	115	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /F/ Asian	139	92	20	231	PROGRESSIVE DISEASE
				5 /F/ Asian	112	14	20	126	PROGRESSIVE DISEASE
				6 /M/ Asian	7	5	20	12	PROGRESSIVE DISEASE
				4 /F/ Asian	36	50	20	86	PROGRESSIVE DISEASE

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
				6 / F/ Asian	121	248	20	369	PROGRESSIVE DISEASE
				3 / M/ Asian	37	116	20	153	PROGRESSIVE DISEASE
				4 / F/ Asian	51	44	20	95	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / M/ Asian	53	23	20	76	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / M/ Asian	83	26	20	109	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / M/ Asian	254	161	20	415	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / M/ Asian	140	289	20	429	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / M/ Asian	142	228	20	370	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ Asian	70	85	20	155	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	546	191	20	737	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	112	372	20	484	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / M/ Asian	628	21	20	649	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ White	75	0	20	75	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	238	189	20	427	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / F/ Asian	28	3	20	31	ADVERSE EVENT (肺炎)
				6 / F/ Asian	137	3	20	140	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	373	154	20	527	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ Asian	371	78	20	449	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / M/ White	13	5	20	18	ADVERSE EVENT (ＣＯＶＩＤ－１９)
				6 / M/ White	169	247	20	416	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ White	153	450	20	603	PROGRESSIVE DISEASE
				4 / F/ White	43	30	20	73	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / M/ White	290	65	20	355	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ White	59	30	20	89	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / F/ White	126	148	20	274	PROGRESSIVE DISEASE
				3 / F/ Asian	164	182	20	346	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	42	557	20	599	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / M/ Asian	66	394	20	460	OTHER: CARDIOPULMONARY ARREST 2/2 DABRAFENIB COMPLICATION VS COVID-19
				4 / F/ Asian	216	12	20	228	PROGRESSIVE DISEASE

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
				5 / M/ White	13	330	20	343	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	39	18	20	57	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / M/ White	25	12	20	37	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / M/ Black or African American	44	2	20	46	PROGRESSIVE DISEASE
				4 / M/ White	14	41	20	55	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / M/ White	39	63	20	102	ADVERSE EVENT (肺臓炎)

[a] Study day of last dose is defined as date of last dose – date of first dose of study agent +1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death – date of first dose of study agent +1.

表 2.7.4-付録-12 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set (Study 73841937NSC1001)

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
Lazertinib-240 mg + JNJ61186372-1050/1400 mg	1B/ Expansion Cohort B	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	51	119	[redacted]20[redacted]	170	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ Asian	168	116	[redacted]20[redacted]	284	OTHER: UNKNOWN
				4[redacted]/ F/ Asian	173	6	[redacted]20[redacted]	179	ADVERSE EVENT (死亡)
				7[redacted]/ M/ White	26	0	[redacted]20[redacted]	26	ADVERSE EVENT (心肺停止)
				6[redacted]/ F/ White	14	162	[redacted]20[redacted]	176	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ M/ White	44	16	[redacted]20[redacted]	60	ADVERSE EVENT (呼吸不全)
				3[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	273	278	[redacted]20[redacted]	551	PROGRESSIVE DISEASE
				3[redacted]/ M/ Not Reported	252	159	[redacted]20[redacted]	411	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ White	43	19	[redacted]20[redacted]	62	ADVERSE EVENT (急性呼吸窮迫症候群)
				4[redacted]/ F/ White	85	56	[redacted]20[redacted]	141	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ White	57	246	[redacted]20[redacted]	303	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ M/ Asian	98	300	[redacted]20[redacted]	398	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ Asian	83	239	[redacted]20[redacted]	322	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ Asian	8	97	[redacted]20[redacted]	105	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ Asian	245	32	[redacted]20[redacted]	277	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	43	12	[redacted]20[redacted]	55	ADVERSE EVENT (肺臓炎)
				7[redacted]/ F/ Asian	112	230	[redacted]20[redacted]	342	PROGRESSIVE DISEASE
	1B/ Expansion Cohort C			6[redacted]/ M/ Asian	131	63	[redacted]20[redacted]	194	ADVERSE EVENT (心不全)
				6[redacted]/ M/ Asian	71	1	[redacted]20[redacted]	72	ADVERSE EVENT (低酸素症)
				5[redacted]/ M/ Asian	136	1	[redacted]20[redacted]	137	ADVERSE EVENT (呼吸困難)
				6[redacted]/ M/ Asian	17	1	[redacted]20[redacted]	18	ADVERSE EVENT (呼吸困難)
				6[redacted]/ F/ Asian	141	24	[redacted]20[redacted]	165	PROGRESSIVE DISEASE

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
	1B/ Expansion Cohort D			6[redacted]/ F/ Asian	26	4	[redacted]20[redacted]	30	ADVERSE EVENT (肺炎)
				5[redacted]/ M/ White	41	84	[redacted]20[redacted]	125	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ White	42	10	[redacted]20[redacted]	52	ADVERSE EVENT (呼吸不全)
				6[redacted]/ M/ White	52	32	[redacted]20[redacted]	84	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Asian	48	10	[redacted]20[redacted]	58	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ Asian	29	12	[redacted]20[redacted]	41	ADVERSE EVENT (肺炎)
				7[redacted]/ F/ White	210	57	[redacted]20[redacted]	267	OTHER: UNKNOWN
				4[redacted]/ M/ White	85	23	[redacted]20[redacted]	108	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ M/ White	164	183	[redacted]20[redacted]	347	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ White	72	145	[redacted]20[redacted]	217	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ White	91	22	[redacted]20[redacted]	113	PROGRESSIVE DISEASE
				5[redacted]/ F/ Black or African American	112	269	[redacted]20[redacted]	381	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ M/ Black or African American	11	1	[redacted]20[redacted]	12	ADVERSE EVENT (喀血)
				6[redacted]/ M/ White	56	60	[redacted]20[redacted]	116	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ White	112	252	[redacted]20[redacted]	364	PROGRESSIVE DISEASE
				4[redacted]/ F/ White	71	39	[redacted]20[redacted]	110	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ White	58	111	[redacted]20[redacted]	169	PROGRESSIVE DISEASE
				3[redacted]/ F/ White	84	182	[redacted]20[redacted]	266	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ White	30	199	[redacted]20[redacted]	229	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ Asian	98	108	[redacted]20[redacted]	206	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ F/ Asian	392	2	[redacted]20[redacted]	394	PROGRESSIVE DISEASE
				7[redacted]/ F/ Asian	38	12	[redacted]20[redacted]	50	ADVERSE EVENT (肺炎)
				7[redacted]/ F/ Asian	123	4	[redacted]20[redacted]	127	PROGRESSIVE DISEASE
				6[redacted]/ M/ Asian	69	19	[redacted]20[redacted]	88	ADVERSE EVENT (肺炎)

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
				8 / F/ Asian	27	18	20	45	PROGRESSIVE DISEASE
				6 M/ Asian	155	29	20	184	PROGRESSIVE DISEASE
				5 M/ Asian	57	103	20	160	PROGRESSIVE DISEASE
				5 / F/ Asian	55	100	20	155	PROGRESSIVE DISEASE
				5 M/ Asian	57	293	20	350	PROGRESSIVE DISEASE
				6 M/ Asian	132	222	20	354	PROGRESSIVE DISEASE
				7 M/ White	92	14	20	106	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / F/ White	225	11	20	236	ADVERSE EVENT (膵炎)
				7 F/ White	87	139	20	226	PROGRESSIVE DISEASE
				6 / F/ Asian	123	59	20	182	PROGRESSIVE DISEASE
				7 / M/ Asian	3	136	20	139	PROGRESSIVE DISEASE
				6 F/ White	44	176	20	220	PROGRESSIVE DISEASE
				6 F/ White	120	3	20	123	ADVERSE EVENT (呼吸不全)
				7 / F/ Black or African American	12	11	20	23	PROGRESSIVE DISEASE
				6 F/ White	20	31	20	51	ADVERSE EVENT (呼吸不全)
				6 / M/ White	85	11	20	96	PROGRESSIVE DISEASE

[a] Study day of last dose is defined as date of last dose – date of first dose of study agent +1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death – date of first dose of study agent +1.

表 2.7.4-付録-13 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + lazertinib) (Study 61186372EDI1001)

Treatment Group	Study Part	Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administ-ration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
Combination Therapy JNJ-61186372 700 mg + Lazertinib 240 mg (non-RP2CD)	PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION				6 / F/ Asian	56	37	20	93	Progressive disease
					5 / F/ Asian	334	279	20	613	Progressive disease
					6 / F/ Asian	412	247	20	659	Progressive disease
Combination Therapy JNJ-61186372 1050 mg + Lazertinib 240 mg (RP2CD)	PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION				3 / F/ Asian	270	56	20	326	Progressive disease
					6 / F/ Asian	55	83	20	138	Progressive disease
					3 / F/ Asian	49	194	20	243	Progressive disease
					3 / F/ Asian	82	18	20	100	Progressive disease
					6 / F/ Asian	168	343	20	511	Other: UNKNOWN
					5 / F/ Asian	43	238	20	281	Other: UNKNOWN
					6 / F/ Asian	11	92	20	103	Other: UNKNOWN
					6 / F/ Asian	29	200	20	229	Other: UNKNOWN
					6 / F/ Asian	83	191	20	274	Progressive disease
					7 / M/ Asian	182	19	20	201	Progressive disease
					4 / F/ Asian	84	149	20	233	Progressive disease
					5 / F/ Asian	657	342	20	999	Progressive disease
					4 / M/ Asian	630	373	20	1003	Progressive disease
					4 / M/ Asian	673	25	20	698	Progressive disease
					4 / M/ Asian	559	496	20	1055	Progressive disease
					5 / M/ Asian	81	47	20	128	Adverse event (肺炎)
	PART 2 COMBINATION DOSE EXPANSION	E			7 / F/ Asian	97	5	20	102	Adverse event (肺炎)
					5 / F/ Asian	126	151	20	277	Progressive disease
					5 / M/ Asian	633	1	20	634	Progressive disease
					6 / M/ Asian	170	214	20	384	Progressive disease
					7 / F/ Asian	44	263	20	307	Progressive disease
					7 / F/ Asian	57	647	20	704	Progressive disease
					7 / M/ White	376	189	20	565	Other: UNKNOWN
					6 / F/ White	381	228	20	609	Progressive disease
					7 / F/ White	55	96	20	151	Progressive disease
					4 / M/ Asian	252	82	20	334	Progressive disease
					6 / F/ White	528	196	20	724	Progressive disease

Treatment Group	Study Part	Cohort	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administ-ration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
			[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	147	189	20[redacted]	336	Progressive disease
					4[redacted]/ F/ White	42	588	20[redacted]	630	Other: SUBJECT WAS TRANSFERRED TO HOSPICE AND NO FURTHER RECORDS ARE AVAILBLE
					7[redacted]/ F/ White	336	192	20[redacted]	528	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ White	552	23	20[redacted]	575	Adverse event (背部痛)
					6[redacted]/ F/ Multiple	42	271	20[redacted]	313	Other: UNKNOWN
					7[redacted]/ F/ White	56	477	20[redacted]	533	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	70	15	20[redacted]	85	Adverse event (呼吸窮迫)
					6[redacted]/ F/ Black or African American	42	237	20[redacted]	279	Progressive disease
Combination Therapy JNJ-61186372 1400 mg + Lazertinib 240 mg (RP2CD)	PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION PART 2 COMBINATION DOSE EXPANSION	E	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	204	688	20[redacted]	892	Progressive disease
			[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	266	617	20[redacted]	883	Progressive disease
			[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	28	6	20[redacted]	34	Other: ADENOCARCINOMA OF THE LUNG/PNEUOMINITIS (DRUG INDUCED)
			[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	455	402	20[redacted]	857	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	167	151	20[redacted]	318	Progressive disease
			[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	27	106	20[redacted]	133	Progressive disease
					6[redacted]/ M/	14	77	20[redacted]	91	Progressive disease

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

[a] Study day of last dose is defined as date of last dose – date of first dose of study agent +1.

[b] Days from last study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.

[c] Study day of death is defined as: date of death – date of first dose of study agent +1.

[LSFDTH01.RTF] [PROD/JNJ-61186372/EDI1001/DBR_CSR_COMBO_PH3/RE_CSR_LAZ_COMBO/LSFDTH01.SAS] 15FEB2023, 10:04

表 2.7.4-付録-14 Listing of Deaths During Study; All Treated Analysis Set in Monotherapy (JNJ-61186372) (Study 61186372EDI1001)

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
Monotherapy JNJ-61186372 700 mg (non-RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	2	92	20[redacted]	94	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ Asian	113	175	20[redacted]	288	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	7	17	20[redacted]	24	Adverse event (肺炎)
	PART 2 (DOSE EXPANSION)	D/ Yes			4[redacted]/ F/ Asian	71	173	20[redacted]	244	Progressive disease
Monotherapy JNJ-61186372 1050 mg (RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No			7[redacted]/ M/ Asian	28	203	20[redacted]	231	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ White	155	550	20[redacted]	705	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ White	83	275	20[redacted]	358	Other: UNKNOWN
					7[redacted]/ F/ White	99	526	20[redacted]	625	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ White	423	87	20[redacted]	510	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ Asian	371	109	20[redacted]	480	Progressive disease
					5[redacted]/ F/ White	23	23	20[redacted]	46	Progressive disease
		/ Yes			6[redacted]/ F/ White	28	46	20[redacted]	74	Progressive disease
					5[redacted]/ F/ White	232	22	20[redacted]	254	Adverse event (呼吸不全)
					7[redacted]/ M/ White	540	153	20[redacted]	693	Progressive disease
	PART 2 (DOSE EXPANSION)	A/ No			7[redacted]/ M/ Asian	43	129	20[redacted]	172	Progressive disease
					5[redacted]/ F/ Asian	103	498	20[redacted]	601	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	155	142	20[redacted]	297	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ Asian	71	224	20[redacted]	295	Progressive disease
					4[redacted]/ M/ Asian	158	130	20[redacted]	288	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ Asian	43	178	20[redacted]	221	Progressive disease
					5[redacted]/ F/ Asian	43	293	20[redacted]	336	Progressive disease
		A/ Yes			5[redacted]/ F/ Asian	685	15	20[redacted]	700	Progressive disease
					5[redacted]/ F/ Asian	198	246	20[redacted]	444	Progressive disease
		B/ No			8[redacted]/ F/ Asian	364	467	20[redacted]	831	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ Asian	106	437	20[redacted]	543	Progressive disease
		C/ No			6[redacted]/ F/ Black or African American	254	148	20[redacted]	402	Progressive disease
					7[redacted]/ M/ Asian	30	18	20[redacted]	48	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	16	84	20[redacted]	100	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	113	250	20[redacted]	363	Progressive disease
					7[redacted]/ F/	99	237	20[redacted]	336	Progressive disease
					4[redacted]/ F/ White	44	366	20[redacted]	410	Other: COVID19
					5[redacted]/ F/ Asian	210	187	20[redacted]	397	Progressive disease
					5[redacted]/ M/ Asian	98	735	20[redacted]	833	Progressive disease

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
					6[redacted] F/ Asian	43	150	20[redacted]	193	Progressive disease
					3[redacted] F/ Asian	366	483	20[redacted]	849	Progressive disease
					5[redacted] F/ Asian	97	387	20[redacted]	484	Progressive disease
					6[redacted] M/ Asian	128	44	20[redacted]	172	Progressive disease
					7[redacted] F/ Asian	7	13	20[redacted]	20	Adverse event (肺炎)
					5[redacted] M/ Asian	102	233	20[redacted]	335	Progressive disease
					8[redacted] F/ Asian	127	38	20[redacted]	165	Progressive disease
					7[redacted] M/ Asian	423	27	20[redacted]	450	Adverse event (肺炎)
					5[redacted] F/ Asian	240	521	20[redacted]	761	Progressive disease
					5[redacted] M/ Asian	98	31	20[redacted]	129	Progressive disease
					6[redacted] F/ Asian	29	22	20[redacted]	51	Progressive disease
					5[redacted] M/ White	43	218	20[redacted]	261	Progressive disease
					5[redacted] F/ Asian	29	180	20[redacted]	209	Progressive disease
					5[redacted] F/ White	28	130	20[redacted]	158	Other: PNEUMONITIS RELATED TO CHEMOTHERAPY
					6[redacted] F/ Asian	197	54	20[redacted]	251	Adverse event (てんかん重積状態)
					6[redacted] F/ White	154	232	20[redacted]	386	Other: CAUSE OF DEATH IS UNKNOWN
					6[redacted] F/	71	46	20[redacted]	117	Progressive disease
					6[redacted] F/ White	98	96	20[redacted]	194	Progressive disease
					6[redacted] M/ Asian	281	73	20[redacted]	354	Progressive disease
					6[redacted] F/ Asian	72	205	20[redacted]	277	Progressive disease
					3[redacted] M/ Black or African American	71	149	20[redacted]	220	Progressive disease
					5[redacted] F/	170	344	20[redacted]	514	Other: UNKNOWN
					6[redacted] F/ White	57	102	20[redacted]	159	Progressive disease
					5[redacted] M/ White	112	21	20[redacted]	133	Adverse event (急性呼吸不全)
		D/ No			7[redacted] M/ Asian	98	190	20[redacted]	288	Progressive disease
					5[redacted] F/ Asian	112	45	20[redacted]	157	Other: SUICIDE
					7[redacted] F/ Asian	30	75	20[redacted]	105	Progressive disease
					1[redacted] F/ Asian	253	32	20[redacted]	285	Progressive disease
					7[redacted] M/ Asian	8	20	20[redacted]	28	Adverse event (敗血症)
					7[redacted] M/ Asian	15	17	20[redacted]	32	Adverse event (肺炎)
					8[redacted] F/ Asian	226	22	20[redacted]	248	Adverse event (肺炎)
					6[redacted] M/ Asian	115	191	20[redacted]	306	Progressive disease
					7[redacted] M/ White	71	185	20[redacted]	256	Progressive disease
					7[redacted] M/ White	113	38	20[redacted]	151	Progressive disease
		D/ Yes			5[redacted] F/ Asian	22	3	20[redacted]	25	Adverse event (誤嚥性肺炎)
					4[redacted] F/ Asian	100	197	20[redacted]	297	Progressive disease
					5[redacted] M/ White	99	84	20[redacted]	183	Progressive disease
					7[redacted] F/ White	128	132	20[redacted]	260	Progressive disease
					5[redacted] M/ Asian	23	28	20[redacted]	51	Adverse event (呼吸不全)
					4[redacted] F/ White	73	127	20[redacted]	200	Progressive disease

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
					5 / F/ White	99	11	20	110	Adverse event (突然死)
					7 / F/ White	226	9	20	235	Adverse event (肺敗血症)
					6 / M/ White	2	5	20	7	Adverse event (アデノウイルス感染)
					7 / F/ White	72	48	20	120	Progressive disease
					7 / F/	57	3	20	60	Progressive disease
					7 / M/ White	172	84	20	256	Adverse event (喀血)
					7 / F/	227	51	20	278	Progressive disease
					6 F/ White	23	333	20	356	Other: UNK
					7 F/ White	28	37	20	65	Progressive disease
					5 / M/ Asian	29	204	20	233	Progressive disease
					7 / F/ Asian	29	230	20	259	Progressive disease
					7 / M/ Asian	198	60	20	258	Progressive disease
					4 / F/ Asian	254	9	20	263	Progressive disease
					4 / F/ Asian	15	22	20	37	Progressive disease
					6 / M/ Asian	100	201	20	301	Other: SUICIDE
					5 / F/ Asian	35	118	20	153	Progressive disease
					7 / F/ Asian	427	137	20	564	Progressive disease
					5 / F/ Asian	42	217	20	259	Progressive disease
					6 / M/ Asian	112	110	20	222	Progressive disease
					6 / F/ White	15	18	20	33	Adverse event (呼吸不全)
					6 / M/	29	396	20	425	Progressive disease
					6 / F/ White	126	249	20	375	Progressive disease
					7 / F/ White	71	55	20	126	Other: CLINCAL DECLINE, PT WENT INTO HOSPICE CARE FOLLOWING SAE DISCHARGE
					8 / M/ Black or African American	267	33	20	300	Progressive disease
					7 / M/ White	169	32	20	201	Other: NATURAL CAUSES, SUBJECTS FAMILY CALLED PI
					6 / F/ White	71	357	20	428	Progressive disease
					7 / M/ Asian	160	19	20	179	Adverse event (誤嚥)
					5 / F/ Asian	232	71	20	303	Progressive disease
		MET-1/ No			5 / F/ White	86	105	20	191	Progressive disease
					7 M/ White	1	367	20	368	Other: COVID INFECTION
					5 / F/ White	23	30	20	53	Progressive disease
					6 / F/ Asian	157	242	20	399	Progressive disease
					4 M/ Asian	29	144	20	173	Progressive disease
					4 / F/	42	22	20	64	Adverse event (異型肺炎)
					7 M/ White	21	62	20	83	Progressive disease
		MET-2/ No			7 / F/ White	43	171	20	214	Other: PATIENT WAS IN HOSPICE AND CAUSE OF DEATH WAS DISEASE PROGRESSION

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
Monotherapy JNJ-61186372 1050 mg (non-RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	2	152	20[redacted]	154	Other: UNKNOWN
					6[redacted]/ M/ White	126	359	20[redacted]	485	Progressive disease
		/ Yes			7[redacted]/ M/ White	309	78	20[redacted]	387	Progressive disease
	PART 2 (DOSE EXPANSION)	D/ Yes			6[redacted]/ M/ Asian	131	358	20[redacted]	489	Progressive disease
Monotherapy JNJ-61186372 1400 mg (RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No			3[redacted]/ M/ Asian	113	71	20[redacted]	184	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	113	368	20[redacted]	481	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	323	413	20[redacted]	736	Progressive disease
					7[redacted]/ M/ White	99	282	20[redacted]	381	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ White	29	134	20[redacted]	163	Progressive disease
					5[redacted]/ M/ Black or African American	74	241	20[redacted]	315	Progressive disease
	PART 2 (DOSE EXPANSION)	C/ No			7[redacted]/ M/ Asian	70	111	20[redacted]	181	Progressive disease
					6[redacted]/ F/	43	31	20[redacted]	74	Adverse event (肺塞栓症)
					6[redacted]/ M/	239	215	20[redacted]	454	Progressive disease
					5[redacted]/ M/ White	73	169	20[redacted]	242	Progressive disease
					4[redacted]/ M/	29	38	20[redacted]	67	Progressive disease
					5[redacted]/ M/ White	1	50	20[redacted]	51	Progressive disease
		D/ Yes			6[redacted]/ M/ White	469	136	20[redacted]	605	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	168	330	20[redacted]	498	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	43	190	20[redacted]	233	Progressive disease
					4[redacted]/ M/ Asian	57	90	20[redacted]	147	Progressive disease
					5[redacted]/ M/ Asian	43	489	20[redacted]	532	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ White	156	222	20[redacted]	378	Other: UNKNOWN
		MET-1/ No			4[redacted]/ M/ White	71	81	20[redacted]	152	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ White	1	155	20[redacted]	156	Progressive disease
					6[redacted]/ M/ Asian	126	50	20[redacted]	176	Progressive disease
		MET-2/ No			7[redacted]/ M/ White	69	46	20[redacted]	115	Progressive disease
Monotherapy JNJ-61186372 1400 mg (non-RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No			3[redacted]/ F/ Asian	97	93	20[redacted]	190	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ Asian	153	323	20[redacted]	476	Progressive disease
					6[redacted]/ F/ White	113	312	20[redacted]	425	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ White	29	42	20[redacted]	71	Progressive disease
					7[redacted]/ F/ White	2	128	20[redacted]	130	Progressive disease

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)
					6 / F/ Black or African American	157	165	20	322	Progressive disease
		/ Yes			5 / M/ Asian	8	167	20	175	Progressive disease
	PART 2 (DOSE EXPANSION)	C/ No			6 / M/ White	141	41	20	182	Progressive disease
					5 F/ White	62	109	20	171	Progressive disease
					6 / F/ Asian	113	494	20	607	Progressive disease
					6 / M/ Asian	309	198	20	507	Progressive disease
					7 / M/ Asian	43	196	20	239	Progressive disease
					5 / M/ Asian	154	99	20	253	Progressive disease
					7 / F/ Asian	1	350	20	351	Other: ASPIRATION PNEUMONIA WHICH OCCURED AFTER 30 DAYS FROM LAST DOSING DATE
					6 / F/ White	197	251	20	448	Progressive disease
					6 / M/ White	71	305	20	376	Progressive disease
					3 M/ Asian	22	695	20	717	Progressive disease
					5 / F/	56	559	20	615	Progressive disease
					7 F/ White	196	286	20	482	Progressive disease
					7 / M/ Asian	22	147	20	169	Progressive disease
					4 F/ White	29	532	20	561	Progressive disease
		D/ No			7 / M/ White	71	622	20	693	Progressive disease
		D/ Yes			6 F/ White	232	204	20	436	Progressive disease
					4 / M/ White	30	98	20	128	Progressive disease
					6 / F/ Asian	126	87	20	213	Progressive disease
					6 / F/ Asian	155	110	20	265	Progressive disease
					6 F/ White	1	2	20	3	Other: WITHDRAWAL OF SUPPLEMENTAL OXYGEN
					7 / F/ White	247	10	20	257	Adverse event (心停止)
					5 / M/ White	148	204	20	352	Progressive disease
Monotherapy JNJ-61186372 1750 mg (non-RP2D)	PART 1 (DOSE ESCALATION)	/ No			6 / F/ Asian	113	141	20	254	Progressive disease
					8 / F/ White	15	49	20	64	Other: INTERSTITIAL PNEUMONITIS
					7 / M/ White	240	335	20	575	Progressive disease
		/ Yes			7 F/ Asian	43	39	20	82	Progressive disease
					5 / F/ White	450	186	20	636	Progressive disease

Treatment Group	Study Part	Cohort/ Prior Chemotherapy	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Study Day of Last Dose[a]	Days From Last Study Agent Administration to Death[b]	Date of Death	Study Day of Death[c]	Cause of Death (Preferred Term)

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] Study day of last dose is defined as date of last dose – date of first dose of study agent +1.
[b] Days from last study agent administration to death = date of death – date of last study agent administration.
[c] Study day of death is defined as: date of death – date of first dose of study agent +1.

表 2.7.4-付録-15 Summary of Death and Cause of Death - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	29	32	16
Deaths during study	4 (13.8%)	6 (18.8%)	0
Progressive disease	3 (10.3%)	6 (18.8%)	0
Adverse event	1 (3.4%)	0	0
Deaths within 30 days of first dose	0	0	0
Deaths within 90 days of first dose	1 (3.4%)	0	0
Adverse event	1 (3.4%)	0	0
Deaths within 30 days of last dose	1 (3.4%)	1 (3.1%)	0
Adverse event	1 (3.4%)	0	0
Progressive disease	0	1 (3.1%)	0

[tsfdth01jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfdth01jpn.sas] 10OCT2023, 08:52

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Subpopulation; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

	Amivantamab + Lazertinib	Osimertinib	Lazertinib
Analysis set: Safety	29	32	16
Subjects with 1 or more AEs leading to death	1 (3.4%)	0	0
System organ class Preferred term			
神経系障害	1 (3.4%)	0	0
脳梗塞	1 (3.4%)	0	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.
Note: AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[tsfae02dthjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02dthjpn.sas] 10OCT2023, 08:43

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
Analysis set: Safety	421	947	428	550	380
Subjects with 1 or more SAEs	205 (48.7%)	446 (47.1%)	143 (33.4%)	167 (30.4%)	111 (29.2%)
System organ class Preferred term					
呼吸器、胸郭および縦隔障害	61 (14.5%)	135 (14.3%)	53 (12.4%)	43 (7.8%)	39 (10.3%)
肺塞栓症	26 (6.2%)	40 (4.2%)	10 (2.3%)	21 (3.8%)	9 (2.4%)
胸水	9 (2.1%)	19 (2.0%)	17 (4.0%)	5 (0.9%)	5 (1.3%)
肺臓炎	7 (1.7%)	18 (1.9%)	8 (1.9%)	4 (0.7%)	4 (1.1%)
呼吸不全	6 (1.4%)	13 (1.4%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	4 (1.1%)
間質性肺疾患	5 (1.2%)	8 (0.8%)	5 (1.2%)	6 (1.1%)	1 (0.3%)
呼吸困難	4 (1.0%)	26 (2.7%)	11 (2.6%)	7 (1.3%)	13 (3.4%)
気胸	3 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	4 (1.1%)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
喘息	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
咳嗽	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
労作性呼吸困難	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
胸水症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
高炭酸ガス血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
過敏性肺臓炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
肺水腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	2 (0.5%)
呼吸窮迫	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
急性呼吸不全	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
誤嚥	0	0	0	0	1 (0.3%)
無気肺	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
慢性呼吸不全	0	0	0	0	1 (0.3%)
喀血	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
低酸素症	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	2 (0.5%)
胸膜痛	0	0	0	0	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
感染症および寄生虫症	51 (12.1%)	119 (12.6%)	40 (9.3%)	45 (8.2%)	34 (8.9%)
肺炎	17 (4.0%)	54 (5.7%)	21 (4.9%)	22 (4.0%)	19 (5.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (2.4%)	14 (1.5%)	10 (2.3%)	4 (0.7%)	0
蜂巣炎	4 (1.0%)	7 (0.7%)	0	2 (0.4%)	2 (0.5%)
敗血症	3 (0.7%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	3 (0.8%)
敗血症性ショック	3 (0.7%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
尿路感染	3 (0.7%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	0
感染性皮膚炎	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
アクロモバクター感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
アシネトバクター敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
穿孔性虫垂炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
菌血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
膀胱炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
消化管感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	3 (0.5%)	2 (0.5%)
処置後感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
膿疱	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
気道感染	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	3 (0.8%)
皮膚感染	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
股部白癬	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
創傷感染	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
放線菌症	0	0	0	1 (0.2%)	0
アデノウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
虫垂膿瘍	0	1 (0.1%)	0	0	0
細菌性関節炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
異型肺炎	0	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
細菌性腎盂腎炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
細気管支炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
気管支炎	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
涙嚢炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
デング熱	0	0	0	1 (0.2%)	0
蓄膿	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
精巣上体炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
喉頭蓋炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
毛包炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
壊疽	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸炎	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
帯状疱疹	0	0	0	1 (0.2%)	0
膿痂疹	0	0	0	0	1 (0.3%)
感染性皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.3%)
腎感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
下気道感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
リンパ節感染	0	0	0	0	1 (0.3%)
髄膜炎	0	0	0	0	1 (0.3%)
慢性中耳炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
爪囲炎	0	3 (0.3%)	0	0	0
歯周炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
胸膜感染	0	0	0	1 (0.2%)	0
細菌性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
サイトメガロウイルス性肺炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺敗血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
肺結核	0	1 (0.1%)	0	0	0
急性腎盂腎炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
ツツガ虫病	0	0	1 (0.2%)	0	0
軟部組織感染	0	0	1 (0.2%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
結核	0	0	1 (0.2%)	0	0
上気道感染	0	0	0	1 (0.2%)	0
血管デバイス感染	0	1 (0.1%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	27 (6.4%)	46 (4.9%)	9 (2.1%)	13 (2.4%)	9 (2.4%)
注入に伴う反応	9 (2.1%)	23 (2.4%)	0	0	4 (1.1%)
大腿骨頚部骨折	4 (1.0%)	4 (0.4%)	0	0	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
股関節部骨折	3 (0.7%)	3 (0.3%)	0	0	0
偶発的過量投与	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
足関節部骨折	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
転倒	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
大腿骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
下肢骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
腰椎骨折	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
筋断裂	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
放射線損傷	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
リコール現象	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
脛骨骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
上肢骨折	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腓骨骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
足骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
頭部損傷	0	0	2 (0.5%)	0	0
角膜損傷	0	1 (0.1%)	0	0	0
関節損傷	0	0	0	1 (0.2%)	0
骨盤骨折	0	1 (0.1%)	0	0	0
処置による気胸	0	0	1 (0.2%)	0	0
放射線肺臓炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
橈骨骨折	0	0	0	1 (0.2%)	0
硬膜下出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
胸椎骨折	0	0	0	0	2 (0.5%)
各種物質毒性	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
手首関節骨折	0	0	0	2 (0.4%)	0
血管障害	25 (5.9%)	38 (4.0%)	8 (1.9%)	6 (1.1%)	4 (1.1%)
深部静脈血栓症	12 (2.9%)	16 (1.7%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	1 (0.3%)
静脈血栓症	4 (1.0%)	4 (0.4%)	0	0	0
四肢静脈血栓症	4 (1.0%)	4 (0.4%)	0	3 (0.5%)	0
頚静脈血栓症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
循環虚脱	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
静脈塞栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢動脈血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
血栓症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
塞栓症	0	6 (0.6%)	2 (0.5%)	0	1 (0.3%)
出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
高血圧	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
低血圧	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	0	1 (0.2%)	0	0
末梢血管塞栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
上大静脈症候群	0	0	1 (0.2%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (5.2%)	52 (5.5%)	8 (1.9%)	19 (3.5%)	2 (0.5%)
突然死	4 (1.0%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.3%)
無力症	3 (0.7%)	11 (1.2%)	1 (0.2%)	7 (1.3%)	0
死亡	3 (0.7%)	3 (0.3%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	0
疲労	2 (0.5%)	5 (0.5%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
全身健康状態悪化	2 (0.5%)	8 (0.8%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (0.5%)	7 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
発熱	2 (0.5%)	4 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
全身性浮腫	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
浮腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
末梢腫脹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
胸痛	0	0	1 (0.2%)	0	0
医療機器関連血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	0
疾患進行	0	1 (0.1%)	0	0	0
多臓器機能不全症候群	0	1 (0.1%)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.1%)	0	0	0
疼痛	0	1 (0.1%)	0	3 (0.5%)	0
全身性炎症反応症候群	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	21 (5.0%)	40 (4.2%)	7 (1.6%)	15 (2.7%)	8 (2.1%)
下痢	4 (1.0%)	5 (0.5%)	2 (0.5%)	5 (0.9%)	2 (0.5%)
大腸炎	2 (0.5%)	3 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
悪心	2 (0.5%)	7 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
便秘	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
穿孔性胃潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
胃炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
痔出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
痔核	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
イレウス	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
麻痺性イレウス	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腸出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
大腸穿孔	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
マロリー・ワイス症候群	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
膵炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
急性膵炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
消化性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
上部消化管出血	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
嘔吐	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	3 (0.5%)	0
腹痛	0	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.3%)
痔瘻	0	1 (0.1%)	0	0	0
腹水	0	0	0	0	1 (0.3%)
憩室穿孔	0	1 (0.1%)	0	0	0
出血性十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.2%)	0
胃穿孔	0	2 (0.2%)	0	0	0
胃腸出血	0	0	2 (0.5%)	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (0.2%)	0	0
腹腔内出血	0	0	1 (0.2%)	0	0
大腸閉塞	0	1 (0.1%)	0	0	0
腸間膜動脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
腸間膜血管閉塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
食道炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
直腸出血	0	1 (0.1%)	0	0	0
口内炎	0	2 (0.2%)	0	0	0
代謝および栄養障害	16 (3.8%)	28 (3.0%)	9 (2.1%)	8 (1.5%)	3 (0.8%)
低アルブミン血症	5 (1.2%)	6 (0.6%)	0	0	0
低ナトリウム血症	5 (1.2%)	8 (0.8%)	4 (0.9%)	3 (0.5%)	0
低カルシウム血症	3 (0.7%)	3 (0.3%)	0	0	0
食欲減退	2 (0.5%)	7 (0.7%)	0	1 (0.2%)	0
高カルシウム血症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
低血糖	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
過小食	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
悪液質	0	0	0	1 (0.2%)	0
脱水	0	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
電解質失調	0	1 (0.1%)	0	0	0
発育不全	0	0	1 (0.2%)	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	1 (0.2%)	0
低カリウム血症	0	0	0	1 (0.2%)	0
低リン血症	0	1 (0.1%)	0	0	0
ケトアシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (0.2%)	0	0
心臓障害	15 (3.6%)	29 (3.1%)	12 (2.8%)	9 (1.6%)	10 (2.6%)
心筋梗塞	4 (1.0%)	5 (0.5%)	0	2 (0.4%)	0
心嚢液貯留	4 (1.0%)	9 (1.0%)	5 (1.2%)	4 (0.7%)	5 (1.3%)
急性冠動脈症候群	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	1 (0.3%)
冠動脈硬化症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心房細動	1 (0.2%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	0	3 (0.8%)
第二度房室ブロック	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心不全	1 (0.2%)	2 (0.2%)	5 (1.2%)	1 (0.2%)	0
心タンポナーデ	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心肺不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心血管不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
心筋断裂	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
急性心筋梗塞	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0	0
狭心症	0	1 (0.1%)	0	0	0
心房粗動	0	0	0	0	1 (0.3%)
心停止	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
急性心不全	0	0	0	1 (0.2%)	0
心肺停止	0	1 (0.1%)	0	0	0
心肺機能窮迫	0	0	0	0	1 (0.3%)
心筋損傷	0	0	0	1 (0.2%)	0
上室性頻脈	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	13 (3.1%)	38 (4.0%)	17 (4.0%)	18 (3.3%)	8 (2.1%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
脳梗塞	2 (0.5%)	2 (0.2%)	4 (0.9%)	2 (0.4%)	0
小脳性運動失調	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脳出血	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
脳血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
脳血管発作	1 (0.2%)	4 (0.4%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	0
浮動性めまい	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
出血性卒中	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
頭痛	1 (0.2%)	5 (0.5%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	2 (0.5%)
水頭症	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
虚血性脳梗塞	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
意識消失	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
痙攣発作	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
上矢状洞血栓症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	1 (0.3%)
脳損傷	0	0	0	1 (0.2%)	0
脳浮腫	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	1 (0.2%)	0
中枢神経系出血	0	0	0	0	1 (0.3%)
小脳梗塞	0	0	0	1 (0.2%)	0
脳虚血	0	1 (0.1%)	0	0	0
頚腕症候群	0	0	0	0	1 (0.3%)
認知障害	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
構語障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
ジスキネジア	0	0	0	1 (0.2%)	0
てんかん	0	2 (0.2%)	2 (0.5%)	0	0
顔面麻痺	0	0	0	1 (0.2%)	0
不全片麻痺	0	0	0	1 (0.2%)	0
頭蓋内圧上昇	0	3 (0.3%)	0	1 (0.2%)	0
髄膜症	0	0	1 (0.2%)	0	0
精神的機能障害	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.1%)	0	0	0
神経学的症状	0	1 (0.1%)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.3%)
錯感覚	0	1 (0.1%)	0	0	0
不全対麻痺	0	0	1 (0.2%)	0	0
対麻痺	0	1 (0.1%)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
脊髄圧迫	0	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
失神	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.2%)	0
振戦	0	0	1 (0.2%)	0	0
血管原性脳浮腫	0	1 (0.1%)	0	0	0
臨床検査	12 (2.9%)	15 (1.6%)	9 (2.1%)	6 (1.1%)	2 (0.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (1.9%)	10 (1.1%)	6 (1.4%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2%)	3 (0.3%)	4 (0.9%)	4 (0.7%)	0
トロポニンＩ増加	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (0.2%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (0.2%)	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
リパーゼ増加	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	11 (2.6%)	22 (2.3%)	0	0	3 (0.8%)
発疹	7 (1.7%)	11 (1.2%)	0	0	2 (0.5%)
褥瘡性潰瘍	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2%)	5 (0.5%)	0	0	1 (0.3%)
薬疹	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	0	1 (0.1%)	0	0	0
多形紅斑	0	1 (0.1%)	0	0	0
中毒性表皮壊死融解症	0	0	0	0	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.2%)	20 (2.1%)	7 (1.6%)	7 (1.3%)	12 (3.2%)
側腹部痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
椎間板突出	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
筋肉痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
変形性関節症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
四肢痛	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
関節痛	0	1 (0.1%)	2 (0.5%)	0	2 (0.5%)
背部痛	0	6 (0.6%)	0	3 (0.5%)	5 (1.3%)
骨病変	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
骨折痛	0	0	0	1 (0.2%)	0
椎間板圧迫	0	1 (0.1%)	0	0	0
四肢腫瘤	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋痙縮	0	1 (0.1%)	0	0	0
筋力低下	0	2 (0.2%)	0	0	3 (0.8%)
頚部痛	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
病的骨折	0	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
関節周囲炎	0	0	1 (0.2%)	0	0
脊椎痛	0	0	1 (0.2%)	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）	5 (1.2%)	17 (1.8%)	1 (0.2%)	9 (1.6%)	3 (0.8%)
癌疼痛	1 (0.2%)	3 (0.3%)	0	0	0
慢性骨髄性白血病	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
高悪性度Ｂ細胞リンパ腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
甲状腺乳頭癌	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
前立腺癌	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	0	0
結腸腺癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
基底細胞癌	0	0	1 (0.2%)	0	0
膀胱癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
膀胱移行上皮癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
乳癌	0	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
結腸癌	0	0	0	1 (0.2%)	0
頭蓋咽頭腫	0	1 (0.1%)	0	0	0
胆嚢癌	0	1 (0.1%)	0	0	0
肺の悪性新生物	0	1 (0.1%)	0	0	0
悪性黒色腫	0	0	0	1 (0.2%)	0
原発巣不明の悪性新生物	0	0	0	1 (0.2%)	0
悪性胸水	0	1 (0.1%)	0	0	0
中枢神経系転移	0	0	0	0	1 (0.3%)
神経原性腫瘍	0	0	0	1 (0.2%)	0
非小細胞肺癌	0	1 (0.1%)	0	0	0
移行上皮癌	0	1 (0.1%)	0	0	0
腫瘍出血	0	0	0	1 (0.2%)	0
腫瘍疼痛	0	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
尿管新生物	0	0	0	1 (0.2%)	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
血液およびリンパ系障害	3 (0.7%)	5 (0.5%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
貧血	2 (0.5%)	3 (0.3%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)	0
骨髄機能不全	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
失血性貧血	0	1 (0.1%)	0	0	0
血小板減少症	0	0	1 (0.2%)	0	0
腎および尿路障害	3 (0.7%)	8 (0.8%)	6 (1.4%)	6 (1.1%)	3 (0.8%)
尿管結石症	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
腎機能障害	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
急性腎障害	0	3 (0.3%)	2 (0.5%)	2 (0.4%)	0
高窒素血症	0	0	0	0	1 (0.3%)
膀胱壁肥厚	0	0	0	1 (0.2%)	0
慢性腎臓病	0	0	1 (0.2%)	0	0
巣状分節性糸球体硬化症	0	0	0	1 (0.2%)	0
腎仙痛	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
腎不全	0	0	1 (0.2%)	0	0
腎出血	0	1 (0.1%)	0	0	0
腎静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.3%)
尿閉	0	0	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
尿生殖器障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
眼障害	2 (0.5%)	4 (0.4%)	0	2 (0.4%)	1 (0.3%)
巨大乳頭結膜炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
角膜炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
視神経乳頭浮腫	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
白内障	0	0	0	1 (0.2%)	0
角膜びらん	0	1 (0.1%)	0	0	0
視神経萎縮	0	0	0	1 (0.2%)	0
虚血性視神経症	0	0	0	1 (0.2%)	0
網膜動脈閉塞	0	0	0	0	1 (0.3%)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.1%)	0	0	0
肝胆道系障害	2 (0.5%)	6 (0.6%)	2 (0.5%)	4 (0.7%)	1 (0.3%)
胆嚢炎	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	2 (0.4%)	0
肝機能異常	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0	0
胆管結石	0	1 (0.1%)	0	0	0
胆管拡張	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			
急性胆嚢炎	0	0	0	1 (0.2%)	0
胆石症	0	0	1 (0.2%)	0	1 (0.3%)
高ビリルビン血症	0	1 (0.1%)	0	1 (0.2%)	0
門脈血栓症	0	1 (0.1%)	0	0	0
製品の問題	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
医療機器位置異常	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	0
精神障害	2 (0.5%)	7 (0.7%)	1 (0.2%)	5 (0.9%)	4 (1.1%)
譫妄	1 (0.2%)	2 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0
精神状態変化	1 (0.2%)	4 (0.4%)	0	0	2 (0.5%)
不安	0	1 (0.1%)	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	1 (0.2%)	0
錯乱状態	0	0	0	1 (0.2%)	1 (0.3%)
うつ病	0	0	0	1 (0.2%)	0
大うつ病	0	0	0	1 (0.2%)	0
精神障害	0	0	0	0	1 (0.3%)
パニック障害	0	0	1 (0.2%)	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.5%)	2 (0.2%)	0	0	1 (0.3%)
生殖器の炎症	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	1 (0.2%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0
胸膜癒着術	1 (0.2%)	1 (0.1%)	0	0	0
副腎摘除	0	0	0	1 (0.2%)	0
胆嚢切除	0	0	1 (0.2%)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	0	1 (0.2%)	0
甲状舌管嚢胞	0	0	0	1 (0.2%)	0
内分泌障害	0	0	0	1 (0.2%)	0
副腎機能不全	0	0	0	1 (0.2%)	0
免疫系障害	0	2 (0.2%)	0	0	0
アナフィラキシー反応	0	1 (0.1%)	0	0	0
過敏症	0	1 (0.1%)	0	0	0

	Amivantamab + Lazertinib		Osimertinib	Lazertinib	Amivantamab
	MARIPOSA	Total			

Key: SAE = serious 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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).
Osimertinib group includes subjects from study 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Lazertinib group includes subjects from studies 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2), YH25448-201/73841937NSC2001, YH25448-301, and 73841937NSC3003(MARIPOSA).
Amivantamab group includes subjects from study 61186372EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae03.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02.sas] 30NOV2023, 13:33

表 2.7.4-付録-18 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; Safety Analysis Set (Study 73841937NSC3003)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
Amivantamab + Lazertinib	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 350 mg/ 647 Laz: 160 mg/ 656	股関節部骨折/ HIP FRACTURE	656	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 17.5 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 449	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASED	449	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Not Applicable Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 23.24 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 324	心筋梗塞/ HEART ATTACK	325	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 33.824 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 110.824 mg/ 9 Laz: 240 mg/ 9	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	9	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 240 mg/ 166	肺炎/ PNEUMONIA	167	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 240 mg/ 166	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLIC EVENT	175	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 30 Laz: 240 mg/ 34	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	34	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1400 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 54	蜂巣炎/ RIGHT LOWER LIMB CELLULITIS	54	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 380 Laz: 160 mg/ 393	高悪性度Ｂ細胞リンパ腫/ HIGH-GRADE B CELL LYMPHOMA	404	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 80.5 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 6	四肢痛/ PAIN IN EXTREMITIES	8	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 350 mg/ 729 Laz: 160 mg/ 743	放射線損傷/ RADIATION-INDUCED TOXICITY	743	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 44.8 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 1400 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	84	20[redacted]	20[redacted]/ 34	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	癌疼痛/ CANCER PAIN	7	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 12	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	12	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 25	筋断裂/ GLUTEAL MUSCLE TEAR	25	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 28	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	36	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 28	心嚢液貯留/ WORSENING OF PERICARDIAL EFFUSION	43	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 89 Laz: 240 mg/ 97	大腿骨頚部骨折/ LEFT FEMORAL NECK FRACTURE	97	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 116 Laz: 240 mg/ 119	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	119	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1050 mg/ 157 Laz: 240 mg/ 161	医療機器位置異常/ FEMUR PROSTHESIS DISLOCATION	161	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 422 Laz: 240 mg/ 427	医療機器位置異常/ HIP PROSTHESIS DISLOCATION	428	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 422 Laz: 240 mg/ 427	医療機器関連感染/ SURGICAL SITE INFECTION (INFECTED OLD STENT)	431	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 700 mg/ 380 Laz: 240 mg/ 387	胸水/ PLEURAL EFFUSION	387	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 76	静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS	76	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 631 Laz: 160 mg/ 642	蜂巣炎/ CELLULITIS IN RIGHT LOWER LIMB	642	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 127 Laz: 240 mg/ 140	呼吸困難/ WORSENING DYSPNEA	141	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1400 mg/ 148 Laz: 240 mg/ 154	嘔吐/ VOMITING	162	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 148 Laz: 240 mg/ 154	大腸炎/ COLITIS	171	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 4
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 43	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	43	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 350 mg/ 197 Laz: 160 mg/ 210	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	212	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted]/ M/ Unknown	Ami: 700 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 222	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASE IN OXALACETIC TRANSAMINASE	239	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 280	肺臓炎/ PNEUMONITIS	280	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 350 mg/ 225 Laz: 160 mg/ 448	小脳性運動失調/ CEREBELLAR ATAXIA	472	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ M/ Black or African American	Ami: 1050 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 212	敗血症/ SEPSIS OF CUTANEOUS ORIGIN	212	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 25	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	26	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Ami: 350 mg/ 92 Laz: 160 mg/ 247	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	247	20[redacted]	20[redacted]/ 40	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 92 Laz: 160 mg/ 293	疲労/ FATIGUE	294	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 92 Laz: 160 mg/ 293	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	309	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
		[redacted]	8[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 50	敗血症/ SEPSIS OF CUTANEOUS ORIGIN	50	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	静脈塞栓症/ VENOUS THROMBOEMBOLISM	43	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 731 Laz: 240 mg/ 742	低血糖/ HYPOGLYCEMIA	744	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 731 Laz: 240 mg/ 742	股部白癬/ TINEA CRURIS	756	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 105 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 1400 mg/ 72 Laz: 240 mg/ 85	末梢動脈血栓症/ 5 ARTERIAL THROMBOSIS OF THE 5TH RIGHT TOE	86	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	マロリー・ワイス症候群/ MALLORY-WEISS SYNDROME	93	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 700 mg/ 373 Laz: 240 mg/ 386	肺炎/ PNEUMONIA	444	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 700 mg/ 449 Laz: 240 mg/ 450	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	450	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 28	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	28	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 37	発疹/ RASH (FACE,TOP OF HEAD,PERIANAL)	37	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami: 1400 mg/ 42 Laz: 240 mg/ 50	胸水症/ HYDROTHORAX	50	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1400 mg/ 69 Laz: 240 mg/ 83	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	83	20[redacted]	20[redacted]/ 85	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1400 mg/ 112 Laz: 240 mg/ 126	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE IS ELEVATED	126	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 30 Laz: 240 mg/ 40	発疹/ RASH (HEAD)	40	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 448 Laz: 240 mg/ 479	頭痛/ HEADACHE	499	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 393 Laz: 240 mg/ 402	咳嗽/ COUGH	402	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 30 Laz: 240 mg/ 42	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	42	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 56	心嚢液貯留/ HYDROPERICARDIUM	56	20[redacted]	20[redacted]/ 36	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 56	胸水/ PLEURAL EFFUSION	56	20[redacted]	20[redacted]/ 36	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 590 Laz: 240 mg/ 603	呼吸困難/ DYSPNEA	603	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 21 Laz: 240 mg/ 28	死亡/ UNEXPLAINED DEATH	29	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 322 Laz: 240 mg/ 334	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	335	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 350 Laz: 240 mg/ 360	肺炎/ LUNG INFECTION	366	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 350 Laz: 240 mg/ 360	肺炎/ LUNG INFECTION	369	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 337 Laz: 240 mg/ 391	便秘/ CONSTIPATION	404	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 280 Laz: 240 mg/ 285	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	285	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 280 Laz: 240 mg/ 285	冠動脈疾患/ CORONARY HEART DISEASE	286	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 700 mg/ 280 Laz: 240 mg/ 288	冠動脈疾患/ CORONARY HEART DISEASE	289	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Fatal/ 5
				Ami: 700 mg/ 280 Laz: 240 mg/ 288	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	289	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Fatal/ 5
				Ami: 700 mg/ 280 Laz: 240 mg/ 288	心筋断裂/ HEART RUPTURE	289	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 140 Laz: 240 mg/ 166	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONITIS	166	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 100 Laz: 240 mg/ 109	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONITIS	110	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	心不全/ HEART FAILURE	78	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	脳血栓症/ CEREBRAL THROMBOSIS	78	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	肺臓炎/ INTERSTITIAL INFLAMMATION CHANGE	78	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	気胸/ PNEUMOTHORAX	78	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	肺炎/ SEVERE PULMONARY INFECTION	82	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 700 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 77	肺炎/ SEVERE PULMONARY INFECTION	95	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1400 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	42	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1400 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 56	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	56	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1400 mg/ 57 Laz: 240 mg/ 60	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINERMIA	60	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
				Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	84	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINERMIA	84	20[redacted]	20[redacted]/ 57	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 1050 mg/ 85 Laz: 240 mg/ 90	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	90	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 112	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	112	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 116	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	116	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 119	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	120	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 119	粘膜の炎症/ PERINEAL MUCOSITIS	120	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 119	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	126	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 119	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINERMIA	140	20[redacted]	20[redacted]/ 134	Ami: Dose Reduced Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 119	粘膜の炎症/ PERINEAL MUCOSITIS	141	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 160 mg/ 239	生殖器の炎症/ PERINEAL MUCOSITIS(MALE SUBJECT)	239	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 240 mg/ 260	生殖器の炎症/ PERINEAL MUCOSITIS(MALE SUBJECT)	260	20[redacted]	20[redacted]/ 27	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 240 mg/ 260	四肢静脈血栓症/ RIGHT LOWER LIMB VENOUS THROMBOSIS	260	20[redacted]	20[redacted]/ 28	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 240 mg/ 260	生殖器の炎症/ PERINEAL MUCOSITIS(MALE SUBJECT)	286	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 240 mg/ 287	四肢静脈血栓症/ RIGHT LOWER LIMB VENOUS THROMBOSIS	287	20[redacted]	20[redacted]/ 51	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 350 mg/ 225 Laz: 240 mg/ 337	四肢静脈血栓症/ RIGHT LOWER LIMB VENOUS THROMBOSIS	337	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 28	トロポニンＩ増加/ CARDIAC TROPONIN I INCREASED	28	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Reduced	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 73 Laz: 240 mg/ 97	発疹/ RASH(FACE)	107	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
				Ami: 1050 mg/ 73 Laz: 240 mg/ 149	痔出血/ HEMORRHOID BLEEDING	149	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 73 Laz: 240 mg/ 149	腸出血/ INTESTINALMUCOSAL BLEEDING	149	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 140 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 274	上矢状洞血栓症/ CEREBRAL SUPERIOR SAGITTAL SINUS THROMBOSIS	278	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 267 Laz: 160 mg/ 276	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	301	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 43 Laz: 160 mg/ 54	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	54	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 477 Laz: 240 mg/ 498	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	499	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 30	脳梗塞/ ACUTE CEREBRAL INFARCTION	30	20[redacted]	20[redacted]/ 224	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ F/ Asian	Ami: 350 mg/ 524 Laz: 240 mg/ 532	視神経乳頭浮腫/ PAPILLEDEMA	532	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Reduced	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 34	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA BOTH LUNGS	35	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 34	アシネトバクター敗血症/ ACINETOBACTER BAUMANNII SEPSIS	41	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 56	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	56	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 56	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	63	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 56	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	75	20[redacted]	20[redacted]/ 27	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1400 mg/ 70 Laz: 240 mg/ 70	肺塞栓症/ EMBOLISM PULMONARY	70	20[redacted]	20[redacted]/ 45	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1400 mg/ 169 Laz: 240 mg/ 176	全身性浮腫/ ANASARCA	176	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 169 Laz: 240 mg/ 182	全身性浮腫/ ANASARCA	182	20[redacted]	20[redacted]/ 44	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 29	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	29	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 29	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	29	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami: 700 mg/ 197 Laz: 240 mg/ 206	薬疹/ DRUG RELATED RASH	206	20[redacted]	20[redacted]/ 33	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
[redacted]		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 490 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 2	消化管感染/ ALIMENTARY INFECTION	3	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 490 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 2	消化管感染/ ALIMENTARY INFECTION	8	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 23 Laz: 240 mg/ 29	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	29	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 700 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 57	胸水/ INCREASED PLEURAL EFFUSION	57	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 97 Laz: 240 mg/ 112	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	112	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 97 Laz: 240 mg/ 134	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS OF THE LEFT LOWER EXTREMITY	134	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 44	深部静脈血栓症/ DEEP VENOUS THROMBOSIS	44	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 700 mg/ 674 Laz: 160 mg/ 674	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS OF THE LOWER EXTREMITIES	674	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 83 Laz: 240 mg/ 95	肺塞栓症/ EMBOLUS PULMONARY	95	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 128 Laz: 240 mg/ 128	静脈血栓症/ VEIN THROMBOSIS	128	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 75	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITY	75	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 421 Laz: 240 mg/ 431	胸水/ PLEURAL EFFUSION	431	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	7	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 50	発疹/ RASH(HEAD AND FACE)	66	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 141 Laz: 160 mg/ 149	発疹/ RASH(HEAD)	149	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 141 Laz: 160 mg/ 152	発疹/ RASH(HEAD)	164	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami: 285.6 mg/ 114 Laz: 160 mg/ 115	ＣＯＶＩＤ－１９/ SARS-COV-2 INFECTION	115	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 285.6 mg/ 114 Laz: 160 mg/ 116	全身健康状態悪化/ GENERAL CONDITION DETERIORATION	127	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Multiple	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 50	感染性皮膚炎/ INFECTED RASH/DERMATITIS	51	20[redacted]	20[redacted]/ 41	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami: 700 mg/ 58 Laz: 240 mg/ 63	胸膜癒着術/ HOSPITALIZATION DUE TO CHEMICAL PLEURODESIS	63	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami: 1400 mg/ 518 Laz: 240 mg/ 531	処置後感染/ INFECTION DUE TO LAMINECTOMY	531	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1400 mg/ 518 Laz: 240 mg/ 611	腸閉塞/ PARTIAL INTESTINAL OBSTRUCTION	614	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ White	Ami: 700 mg/ 141 Laz: 240 mg/ 146	下痢/ DIARRHEAS	147	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 1050 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 224	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCRESED	225	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Native Hawaiian or Other Pacific Islander	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 58	血栓症/ RIGHT LEG THROMBUS	58	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	Ami: 1050 mg/ 9 Laz: 240 mg/ 11	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	11	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 700 mg/ 92 Laz: 240 mg/ 112	肺臓炎/ PNEUMONITIS	114	20[redacted]	20[redacted]/ 191	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 295 Laz: 240 mg/ 301	脛骨骨折/ DISPHYSARY FRACTURE OF THE RIGHT TIBIA	302	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 28	末梢性浮腫/ LOWER LIMBS EDEMA	30	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 49	穿孔性胃潰瘍/ PERFORATED STOMACH ULCER	49	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 49	低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	51	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 49	急性呼吸窮迫症候群/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	54	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 49	深部静脈血栓症/ DEEP VENOUS THROMBOSIS	57	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 49	急性呼吸窮迫症候群/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME	70	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 700 mg/ 338 Laz: 160 mg/ 435	全身健康状態悪化/ WORSENING OF GENERAL CONDITION	449	20[redacted]	20[redacted]/ 24	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 700 mg/ 484 Laz: 160 mg/ 493	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	493	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 160 mg/ 6	筋肉痛/ MUSCLE ACHES	7	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 43	末梢性浮腫/ EDEMA OF LOWER LIMBS	43	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 350 mg/ 395 Laz: 160 mg/ 401	変形性関節症/ WORSENING OF RIGHT HIP COXARTHROSIS	401	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 103	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	103	20[redacted]	20[redacted]/ 281	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 35 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 267 Laz: 240 mg/ 281	創傷感染/ WOUND INFECTION	281	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 51	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	51	20[redacted]	20[redacted]/ 90	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 5	骨盤痛/ PAIN- PELVIS	5	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 11	深部静脈血栓症/ THROMBOSIS OF DEEP VESSELS OF DISTAL LOWER EXTREMITY	11	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 14	起立性低血圧/ ORTHOSTATIC HYPOTENSION	14	20[redacted]	20[redacted]/ 30	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami: 700 mg/ 393 Laz: 160 mg/ 398	発疹/ RASH	399	20[redacted]	20[redacted]/23	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted]0/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	42	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 632 Laz: 240 mg/ 635	ブドウ球菌性敗血症/ SESPSI STAPHYLOCOCCAL	635	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 16.8 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 38	死亡/ DEATH NOS	39	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami: 350 mg/ 618 Laz: 160 mg/ 631	腎機能障害/ RENAL IMPAIRMENT	639	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 618 Laz: 160 mg/ 631	腎機能障害/ RENAL IMPAIRMENT	657	20[redacted]	20[redacted]/ 44	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1400 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 9	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	9	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 37	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	37	20[redacted]	20[redacted]/ 81	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1400 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 55	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS OF LEFT LEG	55	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 55	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	55	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 3	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	4	20[redacted]	20[redacted]/11	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 3	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	14	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 98 Laz: 240 mg/ 111	肺塞栓症/ EMBOLISM PULMONARY	112	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	肺臓炎/ PNEUMONITIS	43	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	肺臓炎/ PNEUMONITIS	50	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	肺臓炎/ PNEUMONITIS	61	20[redacted]	20[redacted]/ 95	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 28 Laz: 240 mg/ 472	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	472	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 142 Laz: 160 mg/ 144	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	144	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 13	頚静脈血栓症/ INETERNAL JUGULAR VENOUS THROMBOSIS	13	20[redacted]	20[redacted]/ 46	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 700 mg/ 30 Laz: 240 mg/ 47	倦怠感/ MALAISE	58	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 30 Laz: 240 mg/ 47	倦怠感/ MALAISE	66	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Ami: 700 mg/ 30 Laz: 160 mg/ 335	貧血/ ANEMIA	335	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 61	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	61	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 61	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	70	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 9 Laz: 240 mg/ 15	肝機能異常/ HEPATIC FUNCTION DISORDES	16	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	Ami: 350 mg/ 197 Laz: 160 mg/ 206	大腸穿孔/ COLONIC PERFORATION	206	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 25	食欲減退/ ANOREXIA	25	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 38	脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION	39	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	9	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 85 Laz: 240 mg/ 96	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLUS	96	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 50	大腿骨頚部骨折/ FRACTURE(LT FEMUR NECK FRACTURE)	50	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 267 Laz: 240 mg/ 276	肺炎/ PNEUMONIA	276	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 700 mg/ 267 Laz: 240 mg/ 276	側腹部痛/ RT FLANK PAIN	276	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 267 Laz: 240 mg/ 280	肺炎/ PNEUMONIA	286	20[redacted]	20[redacted] / 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 644 Laz: 240 mg/ 658	足関節部骨折/ LT.ANKLE FRACTURE	658	20[redacted]	20[redacted] / 44	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 644 Laz: 240 mg/ 742	浮動性めまい/ DIZZINESS	742	20[redacted]	20[redacted] / 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 700 mg/ 785 Laz: 240 mg/ 864	下肢骨折/ LT.LEG FRACTURE	864	20[redacted]	20[redacted] / 11	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 350 mg/ 646 Laz: 240 mg/ 657	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19 INFECTION	657	20[redacted]	20[redacted] / 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 646 Laz: 240 mg/ 687	肺炎/ PNEUMONIA	687	20[redacted]	20[redacted] / 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 350 mg/ 646 Laz: 240 mg/ 699	肺炎/ PNEUMONIA	699	20[redacted]	20[redacted] / 32	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 646 Laz: 240 mg/ 701	肺炎/ PNEUMONIA	731	20[redacted]	20[redacted] / 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 28 Laz: 240 mg/ 33	精神状態変化/ CHANGE IN MENTAL STATUS	33	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	3[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	8	20[redacted]	20[redacted] / 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 700 mg/ 449 Laz: 240 mg/ 452	心嚢液貯留/ WORSENING PERICARDIAL EFFUSION	452	20[redacted]	20[redacted] / 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 617 Laz: 160 mg/ 631	静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS	631	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	8[redacted] M/ Asian	Ami: 350 mg/ 702 Laz: 160 mg/ 706	肺炎/ PNEUMONIA	706	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 350 mg/ 378 Laz: 160 mg/ 383	イレウス/ ILEUS	383	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 322 Laz: 160 mg/ 345	発疹/ SCALP RASH	345	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 322 Laz: 160 mg/ 345	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	353	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 155 Laz: 160 mg/ 389	虫垂炎/ APPENDICITIS	389	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	気胸/ PNEUMOTHORAX	7	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	疲労/ FATIGUE	7	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 23 Laz: 240 mg/ 30	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	30	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 23 Laz: 240 mg/ 33	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	33	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 44	心タンポナーデ/ PERICARDIAC TAMPONADE	44	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 30.38 mg/ 534 Laz: 160 mg/ 534	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	534	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 478 Laz: 480 mg/ 483	偶発的過量投与/ ACCIDENTAL LAZERTINIB OVERDOSE	483	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 82	肺臓炎/ PNEUMONITIS	82	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 44 Laz: 240 mg/ 84	肺臓炎/ PNEUMONITIS	99	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 8	食欲減退/ ANOREXIA	8	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 14	無力症/ GENERAL WEAKNESS	31	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 14	水頭症/ HYDROCEPHALUS	43	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 16 Laz: 240 mg/ 16	無力症/ GENERAL WEAKNESS	16	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 519 Laz: 160 mg/ 616	胸水/ PLEURAL EFFUSION	628	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 350 mg/ 631 Laz: 160 mg/ 644	譫妄/ DELIRIUM	673	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	無力症/ WORSENING GENERAL WEAKNESS	7	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 30	突然死/ SUDDEN DEATH UNKNOWN CAUSE	31	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 449 Laz: 240 mg/ 459	膵炎/ PANCREATITIS	459	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 449 Laz: 240 mg/ 461	膵炎/ PANCREATITIS	468	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 350 mg/ 421 Laz: 240 mg/ 521	過小食/ POOR ORAL INTAKE	524	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 421 Laz: 240 mg/ 521	悪心/ NAUSEA	524	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	8[redacted] F/ Asian	Ami: 350 mg/ 441 Laz: 240 mg/ 456	浮腫/ PITTING EDEMA	464	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 350 mg/ 441 Laz: 240 mg/ 644	上肢骨折/ LEFT ELBOW FRACTURE	644	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 23	下痢/ DIARRHEA	23	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Dose Reduced Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 36 Laz: 160 mg/ 38	肺臓炎/ PNEUMONITIS	39	20[redacted]	20[redacted]/ 31	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 53	肺炎/ PNEUMONIA	53	20[redacted]	20[redacted]/ 62	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 253 Laz: 240 mg/ 257	椎間板突出/ WORSENING OF HERNIA OF INTERVERTEBRAL DISCS	259	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 350 mg/ 804 Laz: 160 mg/ 811	前立腺癌/ PROSTATE CANCER	811	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 56 Laz: 240 mg/ 69	膿疱/ SCALP PUSTULE	77	20[redacted]	20[redacted]	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 113.4 mg/ 450 Laz: 160 mg/ 450	膀胱炎/ CYSTITIS	450	20[redacted]	20[redacted] 13	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 350 mg/ 475 Laz: 160 mg/ 505	慢性骨髄性白血病/ CHRONIC MYELOGENEOUS LEUKEMIA	505	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 7	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	8	20[redacted]	20[redacted] 1	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	8[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 519 Laz: 160 mg/ 524	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	524	20[redacted]	20[redacted] 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Fatal/ 5
[redacted]		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 226 Laz: 240 mg/ 239	皮膚炎/ DERMATITIS OF THE BUTTOCK,THIGH	240	20[redacted]	20[redacted] 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 463 Laz: 160 mg/ 463	角膜炎/ KERATITIS	463	20[redacted]	20[redacted] 33	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 478 Laz: 160 mg/ 485	巨大乳頭結膜炎/ GIANT PAPILLARY CONJUNCTIVITIS	485	20[redacted]	20[redacted] 11	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
[redacted]		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami: 700 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 211	貧血/ ANEMIA	211	20[redacted]	20[redacted] 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 27	呼吸困難/ WORSERING DYSPNEA	27	20[redacted]	20[redacted] 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 129 Laz: 240 mg/ 131	呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH	132	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 143 Laz: 160 mg/ 156	肺炎/ PNEUMONIA	156	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 185 Laz: 160 mg/ 197	呼吸困難/ DYSPNEA	197	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 185 Laz: 160 mg/ 198	呼吸困難/ DYSPNOEA	238	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 185 Laz: 240 mg/ 327	呼吸窮迫/ RESPIRATORY DISTRESS	327	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 185 Laz: 240 mg/ 327	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	345	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	Ami: 1050 mg/ 14 Laz: 240 mg/ 14	大腿骨骨折/ FRACTURE OF LEFT FEMUR	14	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 80	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	81	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 80.5 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 194	敗血症/ SEPSIS	195	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Not Applicable Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Ami: 80.5 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 304	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	307	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 39	過敏性肺臓炎/ TYPE III HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS	39	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	過敏性肺臓炎/ TYPE III HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS	52	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	過敏性肺臓炎/ TYPE III HYPERSENSITIVITY PNEUMONITIS WORSENING	56	20[redacted]	20[redacted]/ 28	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
		[redacted]	7[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Ami: 1050 mg/ 102 Laz: 240 mg/ 120	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION WORSENING	120	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 102 Laz: 240 mg/ 132	ＣＯＶＩＤ－１９/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS DUE TO COVID-19 INFECTION	133	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Ami: 700 mg/ 93 Laz: 240 mg/ 133	突然死/ SUDDEN DEATH	134	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	8[redacted]/ M/ Unknown	Ami: 700 mg/ 36 Laz: 160 mg/ 36	第二度房室ブロック/ AV 2 BLOCK	36	20[redacted]	20[redacted]/ 46	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	胃炎/ GASTRITIS	158	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	低カルシウム血症/ HYPOCALCEMIA	162	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	162	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	胸水/ PLEURAL EFFUSION	162	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	麻痺性イレウス/ PARALYTIC ILEUS	176	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	176	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 156 Laz: 160 mg/ 157	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	178	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 13	悪心/ WORSENING NAUSEA	15	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Reduced	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 561 Laz: 240 mg/ 574	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	602	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 350 mg/ 267 Laz: 160 mg/ 274	転倒/ FALL	275	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 57 Laz: 240 mg/ 72	下痢/ DIARRHEA	72	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 85 Laz: 160 mg/ 87	下痢/ DIARRHEA	87	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 700 mg/ 211 Laz: 240 mg/ 222	アクロモバクター感染/ ACHROMOBACTER XYLOSOXIDANS INFECTION (SCALP LESION)	223	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Ami: 7 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 4
				Ami: 7 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 163	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	163	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 7 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 166	心房細動/ FAST ATRIAL FIBRILLATION	167	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 7 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 166	心嚢液貯留/ MASSIVE PERICARDIAL EFFUSION	167	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 210 Laz: 240 mg/ 216	肺炎/ PNEUMONIA	216	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 210 Laz: 240 mg/ 216	急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME	217	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 210 Laz: 240 mg/ 243	肺炎/ HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA	243	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 210 Laz: 240 mg/ 244	消化性潰瘍/ PEPTIC ULCER	246	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 35 Laz: 240 mg/ 45	突然死/ SUDDEN DEATH	46	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Fatal/ 5
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 183 Laz: 240 mg/ 185	ざ瘡様皮膚炎/ SCALP ACNEIFORM RASHES	185	20[redacted]	20[redacted]/ 41	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 104	感染性皮膚炎/ INFECTED SCALP ACNEIFORM RASH	104	20[redacted]	20[redacted]/ 35	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 309 Laz: 160 mg/ 321	労作性呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH ON EXERTION	321	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 350 mg/ 309 Laz: 160 mg/ 448	末梢腫脹/ RIGHT LOWER LIMB SWEELING	449	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Not Applicable Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 9 Laz: 240 mg/ 12	下痢/ DIARRHEA	12	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 27	下痢/ DIARRHEA	27	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 160 mg/ 48	肺炎/ LUNG INFECTION SECONDARY TO COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA	48	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 4
[redacted]	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Ami: 1050 mg/ 2 Laz: 240 mg/ 5	呼吸困難/ WORSENING DYSPNEA	5	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1400 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 8	気胸/ PNEUMOTHORAX	8	20[redacted]	20[redacted]/ 47	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 9.24 mg/ 279 Laz: 240 mg/ 279	注入に伴う反応/ INFUSION-RELATED REACTION	279	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 2.8 mg/ 293 Laz: 240 mg/ 293	注入に伴う反応/ INFUSION-RELATED REACTION	293	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 350 mg/ 184 Laz: 240 mg/ 539	大腿骨頚部骨折/ TRANSTROCHANTERIC FRACTURE OF THE LEFT FEMORAL NECK	539	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 246 Laz: 160 mg/ 283	肺臓炎/ PNEUMONITIS	283	20[redacted]	20[redacted]/ 27	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 43	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化/ ECOG WORSENING	44	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 43	死亡/ DEATH(NO OTHER INFORMATION)	68	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
[redacted]	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 700 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 112	骨髄機能不全/ BONE MARROW HYPOCELLULAR	112	20[redacted]	20[redacted]/ 55	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1400 mg/ 188 Laz: 240 mg/ 199	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	217	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 160 mg/ 38	大腸炎/ SIGMOIDITIS	38	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 84 Laz: 240 mg/ 111	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	111	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 84 Laz: 240 mg/ 111	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE LOWER LEG	115	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	冠動脈硬化症/ ATHEROSCLEROTIC CARDIOSCLEROSIS	89	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
				Ami: 1050 mg/ 71 Laz: 240 mg/ 84	肺炎/ HYPOSTATIC PNEUMONIA	89	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 15 Laz: 240 mg/ 20	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 RELATED RESPIRATORY INFECTION	20	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
				Ami: 1050 mg/ 63 Laz: 240 mg/ 76	肺炎/ COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA	77	20[redacted]	20[redacted]/ 35	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 10	呼吸不全/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	10	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
				Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 14	呼吸不全/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	15	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 14	心肺不全/ CARDIOPULMONARY FAILURE	25	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Ami: 700 mg/ 132 Laz: 160 mg/ 133	深部静脈血栓症/ NON-OCCLUSIVE DEEP VIEN THROMBOSIS OF RIGHT LOWER LIMB	133	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 211 Laz: 160 mg/ 225	穿孔性虫垂炎/ RUPTURE APPENDICITIS	226	20[redacted]	20[redacted]/ 28	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 15	胸水/ RIGHT PLEURAL EFFUSION	15	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 16	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	19	20[redacted]	20[redacted]/1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Ami: 700 mg/ 659 Laz: 160 mg/ 672	胸水/ PLEURAL EFFUSION	678	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 127 Laz: 240 mg/ 131	蜂巣炎/ CELLULITIS	131	20[redacted]	20[redacted]/10	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 127 Laz: 240 mg/ 154	褥瘡性潰瘍/ PRESSURE SORE	155	20[redacted]	20[redacted]/8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 57 Laz: 240 mg/ 99	突然死/ SUDDEN DEATH	100	20[redacted]	20[redacted]00/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 449 Laz: 240 mg/ 462	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	463	20[redacted]	20[redacted]/8	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 197 Laz: 240 mg/ 208	蜂巣炎/ CELLULITIS LEFT LEG	208	20[redacted]	20[redacted]/2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 197 Laz: 240 mg/ 209	蜂巣炎/ CELLULITIS LEFT LEG	209	20[redacted]	20[redacted]/10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 279 Laz: 160 mg/ 293	喘息/ ACUTE ASTHMATIC ATTACK	293	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 321 Laz: 160 mg/ 332	肺塞栓症/ ACUTE PULMONARY EMBOLISM	332	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 74 Laz: 240 mg/ 80	リコール現象/ RADIATION RECALL DERMATITIS	84	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Reduced Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 116 Laz: 240 mg/ 136	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化/ INCREASE IN ECOG PERFORMANS STATUS	159	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 116 Laz: 240 mg/ 175	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化/ INCREASE IN ECOG PERFORMANS STATUS	175	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Not Applicable Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 700 mg/ 116 Laz: 240 mg/ 180	意識消失/ UNCONSCIOUSNESS	186	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 42 Laz: 240 mg/ 43	腰椎骨折/ LOMBER FRACTURE	43	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 42 Laz: 240 mg/ 43	肺塞栓症/ PULMONARY THROMEMBOLISM	43	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 42 Laz: 240 mg/ 43	痙攣発作/ SEIZURE	43	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1400 mg/ 42 Laz: 240 mg/ 50	痙攣発作/ SEIZURE	50	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ White	Ami: 1050 mg/ 128 Laz: 240 mg/ 138	股関節部骨折/ HIP FRACTURE	138	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 172 Laz: 240 mg/ 175	医療機器位置異常/ HIP PLATINUM DISLODGED	175	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 172 Laz: 240 mg/ 175	肺塞栓症/ POSTOPERATIVE PULMONARY EMBOLISM (DUE TO DEEP VEIN THROMBOSIS)	176	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 42	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19	44	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 70 Laz: 240 mg/ 84	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	85	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 101 Laz: 240 mg/ 113	高カルシウム血症/ HYPERCALCEMIA	113	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 115 Laz: 240 mg/ 129	高カルシウム血症/ HYPERCALCEMIA	129	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 132 Laz: 240 mg/ 141	高カルシウム血症/ HYPERCALCEMIA	141	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 147 Laz: 240 mg/ 161	高カルシウム血症/ HYPERCALCEMIA	161	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
[redacted]		[redacted]	7[redacted] F/ White	Ami: 1050 mg/ 15 Laz: 240 mg/ 21	発疹/ FACE RASH	22	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ White	Ami: 1050 mg/ 50 Laz: 240 mg/ 55	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	65	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 1050 mg/ 50 Laz: 240 mg/ 55	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ COVID-19 PNEUMONIA	78	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami: 1400 mg/ 99 Laz: 240 mg/ 105	静脈血栓症/ ACUTE VEN THROMBOSIS	105	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Ami: 72.24 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Ami: 72.24 mg/ 1 Laz: 240 mg/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 1050 mg/ 716 Laz: 240 mg/ 720	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	720	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	Ami: 350 mg/ 267 Laz: 160 mg/ 283	肺塞栓症/ ACUTE PULMONARY EMBOLISM	283	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 350 mg/ 267 Laz: 160 mg/ 307	肺炎/ PNEUMONIA	307	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 155 Laz: 240 mg/ 168	肺炎/ SUSPECTED PNEUMONIA	169	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 295 Laz: 240 mg/ 300	尿管結石症/ RIGHT URETERAL STONE	300	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 365 Laz: 240 mg/ 372	皮下組織膿瘍/ CUTANEOUS ABSCESS FORMATION	372	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 365 Laz: 240 mg/ 388	発熱/ FEVER UNKNOWN	388	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 43 Laz: 240 mg/ 56	肺炎/ SUSPICIOUS LUNG INFECTION	57	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 700 mg/ 491 Laz: 160 mg/ 529	甲状腺乳頭癌/ PAPILLARY THYROID CARCINOMA	532	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Ami: 700 mg/ 113 Laz: 240 mg/ 116	脊椎圧迫骨折/ T11 COMPRESSION FRACTURE	116	20[redacted]	20[redacted]/ 40	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 350 mg/ 238 Laz: 160 mg/ 594	上部消化管出血/ UPPER GASTROINTESTINAL HEMORRHAGE	594	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 350 mg/ 238 Laz: 160 mg/ 600	大腿骨頚部骨折/ LEFT FEMORAL NECK FRACTURE	600	20[redacted]		Ami: Not Applicable Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 309 Laz: 240 mg/ 319	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	319	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 352 Laz: 240 mg/ 365	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	365	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 590 Laz: 240 mg/ 608	ＣＯＶＩＤ－１９/ DIAGNOSIS COVID-19	608	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 590 Laz: 240 mg/ 610	尿路性敗血症/ SEPSIS(CAUSED BY URINARY TRACT INFECTION)	610	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 590 Laz: 240 mg/ 614	尿路性敗血症/ SEPSIS(CAUSED BY URINARY TRACT INFECTION)	616	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 58 Laz: 240 mg/ 70	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	70	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 197 Laz: 240 mg/ 207	脳出血/ INTRACEREBRAL HEMORRHAGE	207	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 1050 mg/ 365 Laz: 240 mg/ 366	ＣＯＶＩＤ－１９/ DIAGNOSIS COVID-19	366	20[redacted]	20[redacted]/22	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 700 mg/ 535 Laz: 160 mg/ 547	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	547	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 8 Laz: 240 mg/ 8	発熱/ FEVER	8	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 85 Laz: 240 mg/ 98	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ GPT INCREASED	99	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 22 Laz: 240 mg/ 25	肺炎/ PNEUMONIA	25	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Ami: 1050 mg/ 281 Laz: 240 mg/ 294	慢性閉塞性肺疾患/ CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE	294	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 281 Laz: 240 mg/ 305	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	305	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 1050 mg/ 281 Laz: 240 mg/ 307	菌血症/ BACTEREMIA	307	20[redacted]		Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Ami: 1050 mg/ 281 Laz: 240 mg/ 308	高炭酸ガス血症/ HYPERCAPNIA	308	20[redacted]		Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 310 Laz: 240 mg/ 320	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	320	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami: 1050 mg/ 29 Laz: 240 mg/ 37	痔核/ HEMORRHOID	37	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 1400 mg/ 140 Laz: 240 mg/ 153	皮膚感染/ SKIN INFECTION	162	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Ami: 1400 mg/ 224 Laz: 240 mg/ 227	肺出血/ BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE	227	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Ami: 1400 mg/ 224 Laz: 240 mg/ 227	股関節部骨折/ HIP FRACTURE	253	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Ami: 1050 mg/ 435 Laz: 240 mg/ 442	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	443	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Related Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Ami: 350 mg/ 485 Laz: 240 mg/ 488	循環虚脱/ ACUTE CARDIO-VASCULAR FAILURE	488	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted] F/ White	Ami: 1050 mg/ 135 Laz: 160 mg/ 148	頚静脈血栓症/ THROMBOSIS OF RIGHT INTERNAL JUGULAR VEIN	148	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Dose Not Changed	Ami: Related Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ White	Ami: 700 mg/ 373 Laz: 160 mg/ 478	脳血管発作/ ACUTE STROKE	478	20[redacted]	20[redacted]/ 24	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
				Ami: 700 mg/ 373 Laz: 160 mg/ 478	虚血性脳梗塞/ ISCHEMIC BRAIN INFARCTION	502	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted] M/ White	Ami: 350 mg/ 415 Laz: 240 mg/ 722	急性膵炎/ ACUTE PANCREATITIS	726	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Ami: Dose Not Changed Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Ami: 350 mg/ 415 Laz: 240 mg/ 722	心血管不全/ ACUTE CARDIOVASCULAR INSUFFICIENCY	728	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Ami: 350 mg/ 415 Laz: 240 mg/ 722	肺水腫/ PULMONARY OEDEMA	728	20[redacted]		Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Ami: 350 mg/ 415 Laz: 240 mg/ 722	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	728	20[redacted]	20[redacted] / 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] / F/ White	Ami: 700 mg/ 435 Laz: 240 mg/ 537	尿管結石症/ URINARY STONE DISEASE: THE STONE OF THE RIGHT URETER	537	20[redacted]	20[redacted] / 15	Ami: Drug Interrupted Laz: Dose Not Changed	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] / M/ White	Ami: 700 mg/ 155 Laz: 240 mg/ 526	出血性卒中/ ACUTE HEMORRHAGIC STROKE	527	20[redacted]	20[redacted] / 36	Ami: Drug Interrupted Laz: Drug Interrupted	Ami: Not Related Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
Osimertinib	[redacted]	[redacted]	6[redacted] / M/ White	Osi: 80 mg/ 117	胸水/ PLEURAL EFFUSION	117	20[redacted]	20[redacted] / 11	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 226	胸水/ PLEURAL EFFUSION	226	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 243	肺炎/ PNEUMONIA	243	20[redacted]	20[redacted] / 13	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 243	肺炎/ PNEUMONIA	256	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 243	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19	262	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] / F/ White	Osi: 80 mg/ 739	各種物質毒性/ DRUG INTOXICATION	740	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] / M/ White	Osi: 80 mg/ 440	肺炎/ PNEUMONIA	441	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 440	肺炎/ PNEUMONIA	442	20[redacted]	20[redacted] / 12	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 4
				Osi: 80 mg/ 440	肺炎/ PNEUMONIA	454	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] / M/ White	Osi: 80 mg/ 582	肺炎/ PNEUMONIA	582	20[redacted]	20[redacted] / 20	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 588	塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT	593	20[redacted]	20[redacted] / 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 588	呼吸困難/ DYSPNEA	612	20[redacted]	20[redacted] / 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	3[redacted] / M/ White	Osi: 80 mg/ 364	血中クレアチンホスホキナーゼ増加/ RAISED CREATINE KINASE	364	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 4
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] / M/ White	Osi: 80 mg/ 153	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	153	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Osi: 80 mg/ 382	肺炎/ PNEUMONIA	383	20[redacted]	20[redacted] / 34	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 4
				Osi: 80 mg/ 417	肺炎/ PNEUMONIA	417	20[redacted]	20[redacted] / 25	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 310	てんかん/ EPILEPTIC CRISIS	311	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 310	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA	312	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 310	誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA	318	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 377	肺炎/ PULMONARY INFECTION	381	20[redacted]	20[redacted] / 28	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 280	胸水/ PLEURAL EFFUSION	296	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 6	呼吸困難/ DYSPNEA	6	20[redacted]	20[redacted] / 17	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 22	呼吸困難/ DYSPNEA	23	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 708	肺炎/ PNEUMONIA	710	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 708	肺炎/ PNEUMONIA	714	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 708	肺炎/ PNEUMONIA	717	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 193	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	193	20[redacted]	20[redacted] / 18	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 283	基底細胞癌/ CARCINOMA BASOCELULAR NODULAR	283	20[redacted]	20[redacted] / 31	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 49	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	49	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 426	肺炎/ PULMONARY INFECTION	434	20[redacted]	20[redacted] / 42	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 517	血小板減少症/ PLATELET COUNT DECREASED	529	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Not Applicable	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 232	胸痛/ CHEST PAIN	235	20[redacted]	20[redacted] / 16	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 232	胸痛/ CHEST PAIN	250	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Osi: 80 mg/ 232	胸痛/ CHEST PAIN	252	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 224	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	224	20[redacted]	20[redacted] 114	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 301	血中ビリルビン増加/ BLOOD BILIRUIIN INCREASED	302	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 301	胆石症/ CHOLECYSTOLITHIASIS	303	20[redacted]	20[redacted] 61	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 356	肺炎/ PNEUMONIA	356	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 179	胸水/ PLEURAL EFFUSION	180	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	2[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 36	胸水症/ HYDROTHORAX	36	20[redacted]	20[redacted] 20	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 505	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	505	20[redacted]	20[redacted] / 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 341	虫垂炎/ APPENDICITIS	341	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 57	肺炎/ PNEUMONIA	57	20[redacted]	20[redacted] 371	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 1
				Osi: 80 mg/ 426	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	427	20[redacted]	20[redacted] / 8	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 113	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASED	114	20[redacted]	20[redacted] / 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 113	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加/ GGT INCREASED	114	20[redacted]	20[redacted] / 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 56	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS	57	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 56	肝機能異常/ IMPAIRED LIVER FUNCTION	57	20[redacted]	20[redacted] /6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 56	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS	62	20[redacted]	20[redacted] 11	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 56	肝機能異常/ IMPAIRED LIVER FUNCTION	62	20[redacted]	20[redacted] /38	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Osi: 80 mg/ 137	尿路感染/ PROBABLE URINARY TRACT INFECTION	138	20[redacted]	20[redacted] 25	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
			6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 50	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	50	20[redacted]	20[redacted] 19	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Osi: 80 mg/ 50	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	68	20[redacted]	20[redacted] 30	Osi: Not Applicable	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 450	膵炎/ PANCREATITIS	469	20[redacted]	20[redacted] 14	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 40 mg/ 701	ケトアシドーシス/ KETOACIDOSIS	703*	20[redacted]	20[redacted]	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
				Osi: 40 mg/ 701	ケトアシドーシス/ KETOACIDOSIS	721	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 529	軟部組織感染/ SOFT TISSUE INFECTION OF THE LEFT DISTAL RADIUS	529	20[redacted]	20[redacted] / 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 57	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	57	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Osi: 80 mg/ 197	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	197	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 75	脳浮腫/ CEREBRAL EDEMA AFTER GAMMA KNIFE SURGERY	75	20[redacted]	20[redacted] 27	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 109	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	115	20[redacted]	20[redacted] 24	Osi: Not Applicable	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 142	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS	142	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 158	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	158	20[redacted]	20[redacted] /20	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 80	気胸/ PNEUMOTHORAX	80	20[redacted]	20[redacted] 12	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 87	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	87	20[redacted]	20[redacted] 11	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 88	気胸/ PNEUMOTHORAX	106	20[redacted]	20[redacted] 64	Osi: Dose Reduced	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 363	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	370	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 310	脳梗塞/ ACUTE CEREBRAL INFARCTION	310	20[redacted]	20[redacted] 140	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 490	肺炎/ PULMONARY INFECTION	490	20[redacted]	20[redacted] 11	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 285	発熱/ FEVER OF UNKNOWN ORIGIN	285	20[redacted]	20[redacted] 18	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 433	肺塞栓症/ PULMONARY ARTERIAL THROMBOEMBOLISM	433	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 9	肺臓炎/ PNEUMONITIS	9	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 4
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Osi: 40 mg/ 559	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	560	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 91	胃腸出血/ DIGESTIVE HEMORRHAGE	92	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 158	心不全/ CARDIAC INSUFFICIENCY DESCOMPENSATION	159	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 222	心不全/ CARDIAC DECOMPENSATION	223	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 306	心房細動/ EXACERBATION OF ATRIAL FIBRILLATION	306	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 33	呼吸困難/ WORSENING DYSPNEA	33	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Osi: 320 mg/ 1	偶発的過量投与/ ACCIDENTAL OVERDOSE	1	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 154	呼吸困難/ DYSPNEA	180	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 562	関節痛/ SHOULDER PAIN MANAGE	581	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 23	脳浮腫/ BRAIN EDEMA	23	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 29	脳出血/ SUSPECTED INTRAPARENCHYMAL HEMORRHAGE	30	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 286	肺臓炎/ PNEUMONITIS	287	20[redacted]	20[redacted]/ 78	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 394	肺臓炎/ PNEUMONITIS	397	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
		[redacted]	4[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 6	呼吸困難/ DYSPNEA	6	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 176	精巣上体炎/ EPIDIDYMITIS	177	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 542	腎不全/ MILD OBSTRUCTIVE RENAL FAILURE	542	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 38	胸水/ PLEURAL EFFUSION	38	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 54	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ PNEUMONIA DUE TO COVID	55	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 63	血中乳酸脱水素酵素増加/ LDH INCREASED	63	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 1
				Osi: 80 mg/ 63	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	63	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 63	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	63	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 63	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ PNEUMONIA DUE TO COVID	63	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
				Osi: 80 mg/ 82	ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ PNEUMONIA DUE TO COVID	82	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 315	心不全/ HEART FAILURE	315	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 329	労作性呼吸困難/ DYSPNEA ON SLIGHT EXERTION	329	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 406	頭部損傷/ CRANIAL TRAUMA	407	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 482	喀血/ MASSIVE HEMOPTYSIS	483	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 376	塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT (LOBAR PULMONARY ARTERY)	376	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 417	胸水/ PLEURAL EFFUSION	417	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 257	変形性関節症/ LEFT COXARTHROSE LEADING TOCHANGE OF HIP PROSTHESIS	257	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 536	脳血管発作/ STROKE	536	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 547	脳血管発作/ STROKE	552	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Osi: 80 mg/ 17	下痢/ DIARRHOEA	17	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 29	腎機能障害/ RENAL FUNCTION IMPAIRMENT	29	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Osi: 40 mg/ 61	低酸素症/ HYPOXIA	61	20[redacted]	20[redacted]/ 32	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 40 mg/ 61	呼吸困難/ DYSPNOEA	61	20[redacted]	20[redacted]/ 33	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 40 mg/ 61	心不全/ HEART FAILURE	61	20[redacted]	20[redacted]/ 34	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 40 mg/ 283	低酸素症/ HYPOXIA	283	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Osi: 40 mg/ 289	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	290	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Osi: 80 mg/ 606	頚部痛/ LEFT SIDE NECK PAIN	606	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 28	胸水/ RIGHT-SIDED PLEURAL EFFUSION	29	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 38	胸水/ PLEURAL EFFUSION	38	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 2
				Osi: 40 mg/ 79	呼吸困難/ DYSPNEA	79	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 520	胃腸出血/ GASTROINTESTINAL HEMORRAGE	521	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 616	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	627	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
		[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 428	死亡/ DEATH NOS	429	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Osi: 40 mg/ 234	下痢/ DIARRHOEA	234	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 84	貧血/ WORSENING OF ANEMIA	85	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Osi: 80 mg/ 21	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	22	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 21	間質性肺疾患/ INTERSTIZIAL PNEUMONIA	27	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Osi: 40 mg/ 107	肺臓炎/ PNEUMONITIS	107	20[redacted]	20[redacted]/ 92	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 1

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	3[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 504	胸水/ PLEURAL EFFUSION	504	20[redacted]	20[redacted] 43	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 463	痙攣発作/ CONVUSIONS	463	20[redacted]	20[redacted] 30	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 58	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	59	20[redacted]	20[redacted] 12	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 58	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	59	20[redacted]	20[redacted] 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 392	肺炎/ LUNG INFECTION	402	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 359	椎間板突出/ WORSENING OF CERVICAL DISC HERNIATION	360	20[redacted]	20[redacted] 87	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 445	肺臓炎/ PNEUMONITIS	446	20[redacted]	20[redacted] 60	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 242	末梢動脈閉塞性疾患/ ARTERIOSCLEROSIS OBLITERANS	242	20[redacted]	20[redacted] 50	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 29	放射線肺臓炎/ RADIATION PNEUMONITIS	29	20[redacted]	[redacted] 479	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 310	関節周囲炎/ FROZEN SHOULDER(LT SHOULDER)	310	20[redacted]	20[redacted] 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	3[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 317	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	317	20[redacted]	20[redacted] 10	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 261	構語障害/ DYSARTHRIA	261	20[redacted]	20[redacted] 13	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 349	胸水/ PLEURAL EFFUSION	349	20[redacted]	20[redacted] 42	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 407	呼吸困難/ DYSPNEA	407	20[redacted]	20[redacted] 4	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 407	呼吸困難/ DYSPNEA	411	20[redacted]	20[redacted] 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	4[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 382	ヘルペスウイルス感染/ HERPESVIRUS INFECTION	382	20[redacted]	20[redacted] 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 778	肺炎/ PNEUMONIA	778	20[redacted]	20[redacted] 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/M/ Asian	Osi: 80 mg/ 14	肺炎/ PNEUMONIA	14	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/M/ Asian	Osi: 80 mg/ 542	脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION	542	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/M/ Asian	Osi: 80 mg/ 75	肺臓炎/ PNEUMONITIS	75	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 75	肺臓炎/ PNEUMONITIS	80	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Osi: 80 mg/ 75	肺臓炎/ PNEUMONITIS	92	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/F/ Asian	Osi: 80 mg/ 3	脳梗塞/ LT. MCA(MIDDLE CEREBRAL ARTERY) TERRITORY INFARCTION	3	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 21	肺炎/ PNEUMONIA	22	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/M/ Asian	Osi: 80 mg/ 8	振戦/ TREMOR	8	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted]/M/ Asian	Osi: 80 mg/ 225	処置による気胸/ IATROGENIC PNEUMOTHORAX	234	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/F/ Asian	Osi: 80 mg/ 785	胸水/ AGGRAVATING OF PLEURAL EFFUSION	786	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/F/ Asian	Osi: 80 mg/ 372	無力症/ GENERAL WEAKNESS	372	20[redacted]	20[redacted]/ 38	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 402	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19 INFECTION	402	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 442	出血/ BLEEDING	442	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 551	尿路性敗血症/ URINARY TRACT INFECTION SEPSIS	551	20[redacted]	20[redacted]/ 26	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 554	脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION	558	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/F/ Asian	Osi: 80 mg/ 19	呼吸困難/ WORSENING OF DYSPNEA	19	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 23	肺炎/ PNEUMONIA	23	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 53	肺炎/ PNEUMONIA	53	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 53	肺炎/ PNEUMONIA	64	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 191	細菌性関節炎/ RIGHT PELVIS SEPTIC ARTHRITIS	191	20[redacted]	20[redacted]/ 24	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 411	肺塞栓症/ BOTH PULMONARY THROMBOEMBOLISM	411	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 454	肺塞栓症/ LEFT PULMONARY THROMBOEMBOLISM	479	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
[redacted]		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 148	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	148	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 584	硬膜下出血/ TRAUMATIC SUBDURAL HAEMORRHAGE	584	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
[redacted]		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 169	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASED	169	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 169	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASED	172	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 86	頭痛/ HEADACHE	88	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
[redacted]		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 274	ツツガ虫病/ TSUTSUGAMUSHI FEVER	274	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 254	パニック障害/ PANIC DISORDER	254	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
[redacted]		[redacted]	5[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 553	頭部損傷/ HEAD TRAUMA	554	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
		[redacted]	7[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 523	死亡/ DEATH OF UNKNOWN ORIGIN	526	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 111	呼吸不全/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	113	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
[redacted]		[redacted]	8[redacted] F/ American Indian or Alaska Native	Osi: 80 mg/ 47	突然死/ SUDDEN DEATH	48	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ M/ American Indian or Alaska Native	Osi: 80 mg/ 5	代謝性アシドーシス/ METABOLIC ACCIDOSIS	6	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ Asian	Osi: 80 mg/ 299	肺炎/ COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA	309	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 343	胸水/ SYMPTOMATIC RIGHT PLEURAL EFFUSION	343	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 347	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 CATEGORY 2	347	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 356	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION CATEGORY 4	356	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 357	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	357	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 357	肺炎/ HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA	357	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 359	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION CATEGORY 4	362	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Osi: 80 mg/ 29	てんかん/ WORSENING SEIZURE SECONDARY TO EPILEPSY	30	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 38	低ナトリウム血症/ WORSENING HYPONATREMIA	38	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 40	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 RELATED RESPIRATORY INFECTION	41	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 109	胸水/ PLEURAL EFFUSION	109	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 117	下気道感染/ CHEST INFECTION	127	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 117	下気道感染/ CHEST INFECTION	131	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 642	脱水/ DEHYDRATION	665	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 341	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	370	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 153	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	153	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 156	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	157	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 202	胸水/ MASSIVE RIGHT PLEURAL EFFUSION UNDERLYING PROGRESSIVE DISEASE	206	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 300	肺炎/ PNEUMONIA	301	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 300	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	301	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Osi: 40 mg/ 888	急性心筋梗塞/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	890	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Osi: 40 mg/ 471	胸水/ PLEURAL EFFUSION	471	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 7	敗血症/ SEPSIS	9	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Osi: 80 mg/ 46	腹腔内出血/ INTRA-ABDOMINAL HAEMORRHAGE	47	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 76	低血圧/ HYPOTENSION	76	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 76	肺炎/ PNEUMONIA	76	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 82	肺臓炎/ PNEUMONITIS	84	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 82	肺炎/ PNEUMONIA	91	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 82	肺炎/ PNEUMONIA	94	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 251	肺炎/ PNEUMONIA	273	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 746	脊椎痛/ SPINE PAIN	746	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	7[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 67	胸水/ PLEURAL FLUID	67	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 224	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID INFECTION	224	20[redacted]	[redacted]/8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 1
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 511	肺臓炎/ PNEUMONITIS	512	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 27	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	27	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 145	脳血管発作/ STROKE	145	20[redacted]	20[redacted] / 28	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 251	上大静脈症候群/ SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME	251	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 1
				Osi: 80 mg/ 257	上大静脈症候群/ SUPERIOR VENA CAVA SYNDROME	257	20[redacted]	20[redacted] / 42	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 89	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 RELATED RESPIRATORY INFECTION	89	20[redacted]	20[redacted] / 19	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 93	尿閉/ ACUTE URINARY RETENTION	119	20[redacted]	20[redacted] / 6	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 308	慢性腎臓病/ CHRONIC KIDNEY DISEASE C 5	309	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 586	呼吸困難/ DYSPNEA	587	20[redacted]	20[redacted] / 19	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 586	呼吸困難/ DYSPNEA	606	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 43	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 ASSOCIATED RESPIRATORY INFECTION	43	20[redacted]	20[redacted] / 15	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 16	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	16	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 19	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	19	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 21	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	21	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 21	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	25	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 21	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	25	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 21	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	28	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Osi: 80 mg/ 21	敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	28	20[redacted]	20[redacted] /1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 266	疲労/ FATIGUE	269	20[redacted]	20[redacted] /5	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 266	疲労/ FATIGUE	276	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 128	急性心筋梗塞/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	128	20[redacted]	20[redacted] / 5	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 323	呼吸困難/ DYSPNEA FROM EFFUSION	323	20[redacted]	20[redacted] / 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 407	呼吸困難/ DYSPNEA	418	20[redacted]	20[redacted] / 8	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 306	肺炎/ LUNG INFECTION	307	20[redacted]	20[redacted] / 8	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 622	髄膜症/ MENINGISMUS	622	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 625	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	625	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 632	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	632	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
		[redacted]	6[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 26	胸水/ PLEURAL EFFUSION	27	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 26	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	29	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 26	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	30	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 247	脊椎圧迫骨折/ BURST FRACTURE	247	20[redacted]	20[redacted] / 26	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	8[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 148	心不全/ HEART FAILURE	149	20[redacted]	20[redacted] / 13	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 148	心不全/ HEART FAILURE	161	20[redacted]	20[redacted] / 4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Osi: 80 mg/ 148	心不全/ HEART FAILURE	165	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	7[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 221	関節痛/ ARTHRALGIA	222	20[redacted]	20[redacted] / 11	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 306	疲労/ FATIGUE	309	20[redacted]	20[redacted] / 12	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 40 mg/ 352	倦怠感/ MALAISE	365	20[redacted]		Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 293	糖尿病性ケトアシドーシス/ DIABETIC KETOACIDOSIS	293	20[redacted]	20[redacted] / 19	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 599	心不全/ HEART FAILURE	599	20[redacted]		Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 599	肺塞栓症/ MASSIVE PULMONARY THROMBOEMBOLISM	608	20[redacted]	20[redacted] / 1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	[redacted] F/ White	Osi: 80 mg/ 287	胆嚢切除/ CHOLECYSTECTOMY	289	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 141	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	141	20[redacted]	20[redacted] /9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 141	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTARNSFERASE INCREASED	141	20[redacted]	20[redacted] /9	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Recovering/ Resolving/ 2
		[redacted]	[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 10	深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS	10	20[redacted]	20[redacted] /3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Osi: 80 mg/ 207	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	208	20[redacted]	20[redacted] /4	Osi: Drug Interrupted	Osi: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Osi: 80 mg/ 263	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	264	20[redacted]	20[redacted] / 5	Osi: Drug Interrupted	Osi: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 263	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	268	20[redacted]	20[redacted] /1	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 203	脊椎圧迫骨折/ L2 COMPRESSION FRACTURE	203	20[redacted]	20[redacted] / 2	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 273	脊椎圧迫骨折/ L3 COMPRESSION FRACTURE	273	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 340	脊髄圧迫/ T1-T4 SPINAL CORD COMPRESSION	340	20[redacted]	20[redacted] / 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	[redacted] M/ Asian	Osi: 80 mg/ 574	鼠径ヘルニア/ RIGHT INGUINAL HERNIA	603	20[redacted]	20[redacted] / 3	Osi: Not Applicable	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] F/ Asian	Osi: 80 mg/ 296	肺炎/ PNEUMONIA	296	20[redacted]		Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 296	気胸/ PNEUMOTHROAX	296	20[redacted]	20[redacted] / 7	Osi: Dose Not Changed	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Osi: 80 mg/ 298	結核/ TUBERCULOSIS	298	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	[redacted] M/ White	Osi: 80 mg/ 3	不全対麻痺/ LOWER PARAPARESIS	3	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Osi: 80 mg/ 3	尿生殖器障害/ PELVIC ORGAN DYSFUNCTION (NOS)	3	20[redacted]		Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Osi: 40 mg/ 466	発育不全/ FAILURE TO THRIVE (GENERALIZED DISORDER, OTHER)	466	20[redacted]	20[redacted] /4	Osi: Drug Withdrawn	Osi: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
Lazertinib	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 529	デング熱/ DENGUE INFECTION	529	20[redacted]	20[redacted] / 3	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 79	突然死/ SUDDEN DEATH	80	20[redacted]	20[redacted] / 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
		[redacted]	3[redacted] M/ White	Laz: 240 mg/ 650	腫瘍出血/ TUMOR HEMORRHAGE	653	20[redacted]	20[redacted] / 5	Laz: Not Applicable	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 44	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	45	20[redacted]	20[redacted] / 4	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] F/ White	Laz: 160 mg/ 407	下痢/ DIARRHEA	407	20[redacted]	20[redacted] / 8	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 663	肺炎/ PNEUMONIA	663	20[redacted]	20[redacted] / 3	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 160 mg/ 711	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	711	20[redacted]	20[redacted] / 9	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Laz: 160 mg/ 738	慢性閉塞性肺疾患/ COPD EXACERBATION	738	20[redacted]	20[redacted] / 9	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 738	心不全/ DECOMPENSATED HEART FAILURE	738	20[redacted]	20[redacted] / 13	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] M/ White	Laz: 240 mg/ 354	肺炎/ NOSOCOMIAL PNEUMONIA	354	20[redacted]	20[redacted] / 11	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 373	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM.	374	20[redacted]	20[redacted] / 4	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 373	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	378	20[redacted]	20[redacted] / 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 111	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	111	20[redacted]	20[redacted] / 15	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 55	低カリウム血症/ HYPOKALEMIA	55	20[redacted]	20[redacted] / 8	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 13	肺炎/ PULMONARY INFECTION	15	20[redacted]	20[redacted] / 7	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Laz: 240 mg/ 285	上気道感染/ UPPER RESPIRATORY INFECTION	285	20[redacted]	20[redacted] / 5	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 112	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	112	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 721	四肢静脈血栓症/ RIGHT LOWER LIMB VEIN THROMBOSIS	721	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 302	浮動性めまい/ DIZZY	302	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 57	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS OF THE LEFT LOWER EXTREMITY	57	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 57	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS OF THE LEFT LOWER EXTREMITY	65	20[redacted]		Laz: Dose Reduced	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 55	胸水/ PLEURAL EFFUSION	55	20[redacted]	20[redacted]/ 35	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	4[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 175	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	175	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 434	頭痛/ HEADACHE	434	20[redacted]		Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 11	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	11	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Laz: 240 mg/ 11	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ AST INCREASE	11	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Laz: 240 mg/ 29	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASE	29	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Laz: 240 mg/ 29	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ AST INCREASE	29	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Laz: 240 mg/ 170	肺炎/ PNEUMONIA	171	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 216	肺臓炎/ PNEUMONITIS	216	20[redacted]	20[redacted]/ 36	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 774	四肢静脈血栓症/ VENOUS THROMBOSIS IN THE RIGHT LOWER EXTREMITY	774	20[redacted]		Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 13	心停止/ CARDIAC ARREST	13	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 221	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	221	20[redacted]	20[redacted]/ 279	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 146	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	146	20[redacted]	20[redacted]/ 171	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 11	心筋損傷/ MYOCARDIAL INJURY(NO FURTHER INFO)	12	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Laz: 240 mg/ 11	心筋損傷/ MYOCARDIAL INJURY(NO FURTHER INFO)	17	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 1
				Laz: 240 mg/ 403	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	409	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 4
		[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	Laz: 240 mg/ 8	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	8	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 191	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	191	20[redacted]	20[redacted]/ 50	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 97	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	97	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 112	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	125	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Laz: Not Applicable	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 580	肺塞栓症/ CENTRAL PULMONARY EMBOLISM	582	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Laz: 160 mg/ 477	顔面麻痺/ FACIAL PARALYSIS	477	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 313	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	313	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 137	疼痛/ POOR PAIN CONTROL	138	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 281	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加/ GGT INCREASED	282	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 281	高ビリルビン血症/ HYPERBILIRUBINEMIA	282	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 281	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT INCREASED	282	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 281	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ AST INCREASED	282	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 4
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz: 240 mg/ 382	腎仙痛/ RENAL COLIC	382	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 246	結腸腺癌/ COLIC ADENOCARCINOMA	246	20[redacted]	20[redacted] / 27	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 279	腰椎骨折/ SECONDARY FRACTURE OF THE UPPER PLATEAU OF L1	279	20[redacted]	20[redacted] / 39	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Laz: 240 mg/ 442	肺炎/ PNEUMONIA	442	20[redacted]	20[redacted] / 9	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 448	肺炎/ PNEUMONIA	451	20[redacted]	20[redacted] / 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 281	橈骨骨折/ OSTEOSYNTHESIS TO COMMINUTED FRACTURE OF LEFT DISTAL RADIUS	281	20[redacted]	20[redacted] / 41	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 693	手首関節骨折/ RIGHT WRIST FRACTURE	693	20[redacted]	20[redacted] / 93	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ White	Laz: 240 mg/ 56	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	57	20[redacted]	20[redacted] / 3	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted] M/ White	Laz: 240 mg/ 300	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	300	20[redacted]	20[redacted] / 18	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
				Laz: 240 mg/ 300	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	323	20[redacted]	20[redacted] / 4	Laz: Not Applicable	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 300	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	327	20[redacted]	20[redacted] / 1	Laz: Not Applicable	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	3[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 2	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	2	20[redacted]	20[redacted] / 23	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1
		[redacted]	6[redacted] F/ Asian	Laz: 160 mg/ 351	尿管新生物/ URETERAL TUMOR	351	20[redacted]	20[redacted] / 87	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 52	嘔吐/ VOMITING	52	20[redacted]	20[redacted] / 6	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 225	肺臓炎/ DRUG-INDUCED PNEUMONITIS	225	20[redacted]	20[redacted] / 43	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 1
	[redacted]	[redacted]	5[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 366	急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	366	20[redacted]	20[redacted] / 7	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 25	気胸/ RIGHT PNEUMOTHORAX	25	20[redacted]	20[redacted] / 11	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 50	呼吸困難/ DYSPNEA	50	20[redacted]	20[redacted] / 12	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Laz: 240 mg/ 107	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	107	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 309	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	311	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 332	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	332	20[redacted]	20[redacted]/ 60	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 39	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 RELATED RESPIRATORY INFECTION	39	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 14	ジスキネジア/ MOVEMENTS INVOLUNTARY(LEFT LOWER EXTREMITY)	14	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Laz: 240 mg/ 15	脳梗塞/ CORTICAL VENOUS INFARCTION	15	20[redacted]	20[redacted]/ 34	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
				Laz: 240 mg/ 604	脳血管発作/ CEREBROVASCULAR EVENT	604	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 616	脳血管発作/ CEREBROVASCULAR EVENT	618	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Not Applicable	Laz: Related	Fatal/ 5
		[redacted]	5[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 28	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTRASFERASE INCREASED	29	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 2
				Laz: 240 mg/ 28	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRASFERASE INCREASED	29	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 267	背部痛/ BACK PAIN	267	20[redacted]		Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	4[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 230	失神/ SYNCOPE	238	20[redacted]		Laz: Not Applicable	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted] F/ Asian	Laz: 240 mg/ 90	無力症/ GENERAL WEAKNESS	90	20[redacted]	20[redacted]/ 28	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 105	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 INFECTION	116	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted] M/ Asian	Laz: 240 mg/ 103	錯乱状態/ CONFUSION	110	20[redacted]		Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/M/ Asian	Laz: 240 mg/ 146	認知障害/ COGNITIVE DISORDER	146	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz: 160 mg/ 383	痙攣発作/ SEIZURES	384	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 383	痙攣発作/ SEIZURE	392	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ American Indian or Alaska Native	Laz: 240 mg/ 178	腸間膜血管閉塞/ MESENTERIC THROMBOSIS	178	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 244	便秘/ INTESTINAL CONSTIPATION	245	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz: 160 mg/ 391	疲労/ TIREDNESS	392	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 2
				Laz: 160 mg/ 391	悪心/ NAUSEA	392	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 616	背部痛/ BACK PAIN OVER RIGHT LUMBAR, RADIATING TO THE BOTH THIGH	616	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
				Laz: 240 mg/ 662	ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化/ ECOG DETERIORATION	670	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 338	不全片麻痺/ WORSENING OF LEFT SIDED BODY WEAKNESS	338	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/M/ Asian	Laz: 240 mg/ 184	胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	184	20[redacted]		Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 199	尿閉/ ACUTE URINARY RETENTION	199	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 203	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	204	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/M/ Asian	Laz: 240 mg/ 389	貧血/ ACUTE ANEMIA	390	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 160 mg/ 585	高血圧/ HYPERTENSION	586	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 160 mg/ 585	肺炎/ PNEUMONIA	586	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 609	深部静脈血栓症/ LEFT LOWER LIMB DEEP VEIN THROMBOSIS	609	20[redacted]		Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
				Laz: 240 mg/ 636	蜂巣炎/ LEFT LOWER LIMB CELLULITIS	636	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 59	呼吸困難/ DYSPNEA	59	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Laz: 240 mg/ 65	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	65	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 65	気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	66	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 179	胆嚢炎/ CHOLECYSTITIS	179	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz: 240 mg/ 28	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ INCREASED LEVEL OF ALT	29	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Laz: Drug Interrupted	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 236	気管支炎/ BRONCHITIS	236	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved With Sequelae/ 3
				Laz: 240 mg/ 246	咳嗽/ COUGH	258	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Laz: Not Applicable	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 547	末梢性感覚ニューロパチー/ PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	547	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Laz: Dose Not Changed	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Laz: 240 mg/ 729	蜂巣炎/ LEFT LEG CELLULITIS	729	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
		[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Laz: 160 mg/ 98	死亡/ DEATH CAUSE NOT SPECIFIED	99	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 52	悪液質/ CACHEXIA	52	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 55	肺炎/ LUNG INFECTION (PNEUMONIA)	69	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Laz: 240 mg/ 98	譫妄/ DELIRIUM	98	20[redacted]		Laz: Drug Interrupted	Laz: Not Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 98	心停止/ CARDIAC ARREST	109	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Fatal/ 5
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 112	頭蓋内圧上昇/ IICP(INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE)	112	20[redacted]	20[redacted]/ 26	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 160 mg/ 233	慢性中耳炎/ CHRONIC OTITIS MEDIA	233	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (Unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade
		[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 383	歯周炎/ WORSENING OF CHRONIC PERIODONTITIS	383	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovering/ Resolving/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Laz: 240 mg/ 86	膀胱癌/ URINARY BLADDER CANCER (TAN0M0)	86	20[redacted]	20[redacted]/ 574	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
				Laz: 240 mg/ 660	膀胱移行上皮癌/ LOW GRADE NON-INVASIVE PAPILLARY UROTHELIAL CARCINOMA	660	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 2
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 431	大うつ病/ MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	431	20[redacted]	20[redacted]/ 26	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 459	大うつ病/ MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	459	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 462	大うつ病/ MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	462	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 4
				Laz: 240 mg/ 479	大うつ病/ MAJOR DEPRESSIVE DISORDER	479	20[redacted]	20[redacted]/ 25	Laz: Dose Not Changed	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Laz: 240 mg/ 168	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	169	20[redacted]	20[redacted]/ 22	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Recovered/ Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz: 240 mg/ 456	視神経萎縮/ ATROPHY OF THE LEFT OPTIC NERVE	456	20[redacted]		Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
				Laz: 240 mg/ 462	虚血性視神経症/ POSTERIOR ISCHEMIC OPTIC NEUROPATHY OF THE RIGHT OPTIC NERVE	486	20[redacted]		Laz: Drug Withdrawn	Laz: Related	Not Recovered/ Not Resolved/ 3
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz: 240 mg/ 56	肺臓炎/ PNEUMONITIS	57	20[redacted]	20[redacted]/ 71	Laz: Drug Withdrawn	Laz: Not Related	Recovered/ Resolved/ 1

Key: AE = adverse event; Ami = Amivantamab; Laz = Lazertinib; Osi = Osimertinib; * = imputed date, day, or duration
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

Confidential

表 2.7.4-付録-19 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) (Study 73841937NSC1001)

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
Lazertinib-240 mg + JNJ61186372-1050/1400 mg	PHASE 1B EXA	[redacted]	[redacted]	4[redacted] F/ Asian	1400/ 128	240/ 131	脳出血/ BRAIN INTRATUMORAL HEMORRAGE	131	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted] F/ Asian	1050/ 464	240/ 476	皮膚感染/ SKIN INFECTIONS	500	20[redacted]	20[redacted] 17	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Possible/ Possible	Yes
			[redacted]	7[redacted] F/ Asian	1050/ 239	240/ 272	胸水/ PLEURAL EFFUSION	272	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	2/ Doubtful/ Doubtful	Yes
					1050/ 239	240/ 272	肺炎/ PULMONARY INFECTION	272	20[redacted]	20[redacted] 11	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Asian	1050/ 44	240/ 48	肺の悪性新生物/ DEATH (LUNG MALIGNANCY RELATED)	70	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted] M/ Asian	1050/ 29	240/ 47	非小細胞肺癌/ PROGRESSION OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER	77	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted] F/ Asian	1050/ 408	160/ 419	涙嚢炎/ CHRONIC DACRYOCYSTITIS	419	20[redacted]	20[redacted] 1	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Possible/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1050/ 408	160/ 419	涙嚢炎/ CHRONIC DACRYOCYSTITIS	419	20[redacted]	20[redacted]/ 96	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Possible/ Possible	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	1050/ 99	240/ 99	頭蓋内圧上昇/ INTRACRANIAL HYPERTENSION	99	20[redacted]	20[redacted]/ 29	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	2/ Doubtful/ Doubtful	Yes
					1050/ 197	240/ 210	頭痛/ HEADACHE	210	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
			[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	1050/ 368	240/ 382	食欲減退/ LOSS OF APPETITE	382	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Possible/ Possible	Yes
					1050/ 368	240/ 385	貧血/ ANEMIA	385	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Possible/ Possible	Yes
					1050/ 368	240/ 386	医療機器関連感染/ CATHETER-RELATED INFECTION	386	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	700/ 2	240/ 7	急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	8	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Possible/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					700/ 99	160/ 99	低リン血症/ HYPOPHOSPHATEMIA	99	20[redacted]	20[redacted]/ 36	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Very Likely/ Very Likely	Yes
					700/ 127	160/ 128	低リン血症/ HYPOPHOSPHATEMIA	153	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Possible/ Possible	Yes
					700/ 189	160/ 198	血管デバイス感染/ PORTSYSTEM INFECTION	199	20[redacted]	20[redacted]/ 97	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 310	160/ 311	胸水/ INCREASED PLEURAL EFFUSION	311	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	1050/ 29	240/ 42	心房細動/ TACHYARRHYTHMIA ABSOLUTA	42	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Recovered/ Resolved/ Not Applicable/ Drug Withdrawn	3/ Doubtful/ Not Related	Yes
					1050/ 29	240/ 42	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	42	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Drug Withdrawn	4/ Possible/ Not Related	Yes
					1050/ 29	240/ 42	呼吸困難/ DYSPNEA	48	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ White	1400/ 28	240/ 31	全身健康状態悪化/ WORSENING OF GENERAL CONDITION	31	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1400/ 28	240/ 34	肺臓炎/ PNEUMONITIS	34	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Possible/ Possible	Yes
					1400/ 28	240/ 36	肺臓炎/ PNEUMONITIS	43	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Possible/ Possible	Yes
					1400/ 28	240/ 36	急性呼吸不全/ ACUTE RESPIRATORY FAILURE	44	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ White	116.62/ 1	240/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Very Likely	Yes
					1050/ 77	240/ 90	全身性浮腫/ GENERALIZED EDEMA	91	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	700/ 238	240/ 251	心停止/ CARDIOCIRCULATORY ARREST	279	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ F/ White	1050/ 126	240/ 139	筋力低下/ WEAKNESS IN LOWER LIMBS	140	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	4[redacted]/ F/ White	1400/ 211	240/ 218	直腸出血/ RECTORRAGY	218	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
			[redacted]	7[redacted]/ F/ White	1050/ 22	240/ 28	無力症/ ASTHENIA	35	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	4/ Probable/ Probable	Yes
					1050/ 22	240/ 28	末梢性浮腫/ EDEMA IN THE LOWER LIMB	57	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovering/ Resolving/ Dose Reduced/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 155	160/ 158	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎/ DIARRHEA, C. DIFFICILE	159	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 253	160/ 259	下痢/ DIARRHEA	260	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Withdrawn	3/ Doubtful/ Probable	Yes
					700/ 253	160/ 404	下痢/ DIARRHEA	405	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Not Applicable	3/ Very Likely/ Not Related	Yes
					700/ 253	160/ 412	大腸炎/ COLITIS	419	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Not Applicable	3/ Very Likely/ Not Related	Yes
					700/ 253	160/ 412	下痢/ DIARRHEA	430	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Recovered/ Resolved/ Dose Reduced/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	1050/ 85	240/ 98	肺臓炎/ PNEUMONITIS	115	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Probable/ Probable	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
				M/ White	1400/ 22	240/ 27	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	27	20	20 / 5	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1400/ 253	240/ 266	錯感覚/ NEUROLOGICAL DISTURBANCE (LEFT ARM PARESTHESIA)	267	20	20 / 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
				M/ White	1050/ 156	240/ 163	胸水/ PLEURAL EFFUSION	163	20	20 / 2	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
				F/ White	700/ 502	80/ 573	過敏症/ ALLERGIC REACTION	573	20	20 / 2	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 502	80/ 714	全身健康状態悪化/ DETERIORATION OF OVERALL HEALTH STATUS	715	20	20 / 1	Fatal/ Drug Withdrawn/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
				F/ White	350/ 231	240/ 231	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION (IRR)	231	20	20 / 1	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Withdrawn	4/ Not Related/ Very Likely	Yes
					350/ 231	240/ 317	蜂巣炎/ CELLULITIS IN LEFT ELBOW	335	20	20 / 25	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
				M/ White	1400/ 10	240/ 17	呼吸困難/ DYSPNEA	22	20	20 / 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
				F/ White	1050/ 14	240/ 23	呼吸困難/ DYSPNEA	27	20	20 / 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
			[redacted]	8[redacted] F/ White	1050/ 29	240/ 31	末梢性浮腫/ LOWER LIMB EDEMA	32	20[redacted]	20[redacted] 13	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Very Likely/ Very Likely	Yes
		[redacted]	[redacted]	7[redacted] F/ White	1050/ 125	240/ 126	胃腸炎/ GASTROENTERITIS	126	20[redacted]	20[redacted] 6	Recovered/ Resolved/ Dose Reduced/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 279	160/ 292	呼吸困難/ DYSPNEA	320	20[redacted]	20[redacted] 3	Recovered/ Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	4[redacted] M/ White	87.5/ 1	240/ 1	神経学的症状/ NEUROLOGICAL ALTERATION	1	20[redacted]	20[redacted] 9	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	4/ Not Related/ Not Related	Yes
					87.5/ 1	240/ 1	神経学的症状/ NEUROLOGICAL ALTERATION	10	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted] F/ Asian	700/ 98	160/ 111	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL LUNG DISEASE	115	20[redacted]	20[redacted] 14	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	4/ Very Likely/ Very Likely	Yes
			[redacted]	4[redacted] M/ White	1050/ 30	160/ 43	全身健康状態悪化/ DETERIORATION OF GENERAL CONDITION	50	20[redacted]	20[redacted] 22	Recovered/ Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	3[redacted] F/ White	1050/ 112	240/ 127	呼吸困難/ DYSPNEA	146	20[redacted]	20[redacted] 4	Recovered/ Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted] F/ Not Reported	1050/ 8	240/ 8	リパーゼ増加/ LIPASE INCEASE	8	20[redacted]	20[redacted] 17	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	4/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1050/ 16	240/ 20	腹痛/ ABDOMINAL PAIN	20	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 16	240/ 21	てんかん/ EPILEPTIC SEIZURE	21	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 16	240/ 21	リパーゼ増加/ LIPASE INCEASE	24	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ M/ Not Reported	1050/ 42	240/ 53	てんかん/ EPILEPTIC SEIZURE	53	20[redacted]	20[redacted] 37	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 56	240/ 69	てんかん/ EPILEPTIC SEIZURE	90	20[redacted]	20[redacted] 8	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ M/ Not Reported	1050/ 71	160/ 83	爪囲炎/ LEFT TOE PANARITIUM	84	20[redacted]	20[redacted] 15	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Very Likely/ Very Likely	Yes
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	1400/ 71	240/ 72	前立腺癌/ PROSTATIC ADENOCARCINOMA	72	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ M/ Not Reported	1050/ 22	240/ 25	呼吸困難/ DYSPNEA	25	20[redacted]	20[redacted] 24	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1050/ 22	240/ 29	呼吸困難/ DYSPNEA	48	20	20 / 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
				6 / F/ Asian	700/ 29	160/ 43	間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONITIS	43	20	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	4/ Very Likely/ Very Likely	Yes
					700/ 29	160/ 43	医療機器関連血栓症/ THROMBOSIS ON PAC	45	20	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Probable/ Probable	Yes
					700/ 29	160/ 43	呼吸窮迫/ ACUTE RESPIRATORY DISTRESS	54	20	20 / 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
				6 / F/ White	1050/ 8	240/ 14	急性膵炎/ ACUTE PANCREATITIS	23	20	/ 7	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	4/ Possible/ Probable	Yes
				6 / F/ White	700/ 2	240/ 4	背部痛/ LOW BACK PAIN	4	20	20 / 4	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					350/ 450	160/ 454	細菌性腎盂腎炎/ KLEBSIELLA PNEUMONIAE PYELONEPHRITIS	454	20	20 / 23	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
				5 / M/ White	1050/ 29	240/ 43	精神的機能障害/ MENTAL IMPAIRMENT	43	20	20 / 8	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
				6 / F/ Asian	700/ 155	160/ 168	悪心/ NAUSEA	177	20	20 / 24	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
			[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	1050/ 15	240/ 40	呼吸困難/ DYSPNEA	61	20[redacted]	20[redacted]/ 4	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 15	240/ 40	呼吸困難/ DYSPNEA	65	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 15	240/ 40	呼吸困難/ DYSPNEA	68	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	1050/ 71	240/ 78	低酸素症/ HYPOXAEMIA	79	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 71	240/ 78	低酸素症/ HYPOXAEMIA	80	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 71	240/ 78	低酸素症/ HYPOXAEMIA	83	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	1050/ 743	240/ 796	脳浮腫/ BRAIN EDEMA	797	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	1050/ 196	160/ 208	呼吸困難/ DYSPNEA	214	20[redacted]	20[redacted]/ 2	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 196	160/ 208	呼吸困難/ DYSPNEA	216	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 196	160/ 208	呼吸困難/ DYSPNEA	217	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	1050/ 8	240/ 9	頭痛/ WORSENING OF HEADACHE	9	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Possible/ Possible	Yes
					1050/ 8	240/ 9	悪心/ NAUSEA	9	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Possible/ Possible	Yes
					1050/ 8	240/ 11	悪心/ NAUSEA	11	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	1/ Possible/ Possible	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	1050/ 100	160/ 111	ざ瘡様皮膚炎/ RASH ACNEIFORM (FACE,ARM)	112	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Very Likely/ Very Likely	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	1050/ 183	240/ 215	深部静脈血栓症/ FEMORAL VEIN THROMBOSIS	215	20[redacted]	20[redacted]/ 53	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Possible/ Possible	Yes
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	1050/ 30	240/ 40	口内炎/ MUCOTITIS ORAL	40	20[redacted]	20[redacted]/ 56	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Probable/ Probable	Yes
		[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	700/ 2	240/ 5	心筋梗塞/ MYOCARDIAL INFARCTION	6	20[redacted]	20[redacted] 10	Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Possible/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 506	240/ 511	食欲減退/ ANOREXIA	511	20[redacted]	20[redacted] /5	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	3/ Probable/ Possible	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 349	240/ 365	全身健康状態悪化/ REDUCED GENERAL CONDITION	377	20[redacted]	20[redacted] /7	Recovering/ Resolving/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 349	240/ 365	全身健康状態悪化/ REDUCED GENERAL CONDITION	383	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	36.4/ 1	240/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted] /2	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Withdrawn	3/ Not Related/ Very Likely	Yes
					36.4/ 1	240/ 29	食欲減退/ ANOREXIA	30	20[redacted]	20[redacted] /6	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Not Applicable	3/ Possible/ Not Related	Yes
					36.4/ 1	240/ 29	疲労/ FATIGUE	37	20[redacted]	20[redacted] /3	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Not Applicable	3/ Possible/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	88.2/ 1	240/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted] /2	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Withdrawn	3/ Doubtful/ Probable	Yes
					88.2/ 1	240/ 253	肺臓炎/ PNEUMONITIS	254	20[redacted]	20[redacted] /23	Recovering/ Resolving/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Probable/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	1050/ 57	240/ 58	塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT	58	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Possible/ Possible	Yes
					700/ 659	160/ 672	頭蓋内圧上昇/ INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE	695	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	1050/ 70	240/ 80	背部痛/ AGGRAVATED BACK PAIN	80	20[redacted]	20[redacted]/ 45	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 170	240/ 176	癌疼痛/ LEFT CHEST PAIN (CANCER PAIN)	176	20[redacted]	20[redacted]/ 28	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 182	240/ 193	癌疼痛/ LEFT CHEST PAIN (CANCER PAIN)	203	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	1050/ 58	240/ 58	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	58	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	700/ 57	160/ 58	腰椎骨折/ SPINAL FRACTURE(L1)	58	20[redacted]	20[redacted]/ 30	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 85	160/ 96	肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM	96	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Possible/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					700/ 85	160/ 98	肺炎/ PNEUMONIA	99	20[redacted]	20[redacted]/ 16	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 85	160/ 98	肺炎/ PNEUMONIA	115	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	1050/ 99	240/ 112	肺炎/ PNEUMONIA	114	20[redacted]	20[redacted]/ 13	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 99	240/ 112	肺炎/ PNEUMONIA	126	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	700/ 2	240/ 7	肺炎/ PNEUMONIA	8	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	1050/ 28	240/ 36	肺炎/ PNEUMONIA	36	20[redacted]	20[redacted]/ 18	Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 28	240/ 36	肺炎/ PNEUMONIA	54	20[redacted]	Ongoing	Unknown/ Not Applicable/ Not Applicable	2/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 70	240/ 77	肺炎/ PNEUMONIA	77	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
					1050/ 70	240/ 121	サイトメガロウイルス性肺炎/ CMV PNEUMONIA	122	20[redacted]	20[redacted]/ 24	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Possible/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
			[redacted]	3[redacted]/ M/ Asian	1050/ 28	240/ 37	肺炎/ PNEUMONIA	38	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Possible/ Possible	Yes
			[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	1050/ 44	240/ 51	呼吸困難/ AGGRAVATED DYSPNEA	72	20[redacted]	Ongoing	Unknown/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	1050/ 44	240/ 53	無気肺/ LT. LUNG ATELECTASIS	54	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	1050/ 23	160/ 24	肺炎/ LUNG INFECTION	25	20[redacted]	20[redacted]/ 34	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 309	160/ 310	背部痛/ BACK PAIN	313	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 22	240/ 28	悪心/ NAUSEA	29	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Possible/ Possible	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	1050/ 29	160/ 34	無力症/ GENERAL WEAKNESS	35	20[redacted]	20[redacted]/ 5	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	2/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1050/ 71	160/ 84	筋力低下/ LOWER EXTREMITY WEAKNESS	85	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	1050/ 141	240/ 141	無力症/ GENERAL WEAKNESS	141	20[redacted]	20[redacted] 11	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	700/ 601	160/ 628	全身健康状態悪化/ DETERIORATION OF OVERALL HEALTH STATUS	649	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	1050/ 71	240/ 75	低血圧/ HYPOTENSION	75	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	1050/ 169	240/ 172	蜂巣炎/ CELLULITIS	172	20[redacted]	20[redacted] 15	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	1050/ 22	240/ 28	肺炎/ PNEUMONIA	29	20[redacted]	20[redacted] 2	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 22	240/ 28	肺炎/ PNEUMONIA	31	20[redacted]	20[redacted] 1	Fatal/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	102.2/ 1	240/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Possible	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
					1050/ 44	240/ 52	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	52	20[redacted]	20[redacted]/3	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	4/ Not Related/ Possible	Yes
					1050/ 44	240/ 54	低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	54	20[redacted]	20[redacted]/ 33	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Possible	Yes
					294/ 101	240/ 101	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	101	20[redacted]	20[redacted]/1	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Possible	Yes
					294/ 101	240/ 101	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	101	20[redacted]	20[redacted]/ 6	Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	1/ Not Related/ Possible	Yes
					294/ 101	240/ 137	呼吸困難/ DYSPNEA	140	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	700/ 2	240/ 4	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19	4	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					700/ 2	240/ 13	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID 19	18	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	62[redacted]/ M/ White	1400/ 114	240/ 122	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	122	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	1050/ 2	240/ 8	背部痛/ BACK PAIN	8	20[redacted]	20[redacted]	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	1050/ 57	240/ 59	胸水/ PLEURAL EFFUSION	59	20[redacted]	20[redacted]	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 57	240/ 59	肺臓炎/ PNEUMONITIS	59	20[redacted]	20[redacted]	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Very Likely/ Very Likely	Yes
					1050/ 57	240/ 59	肺炎/ LUNG INFECTION	86	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 57	240/ 59	肺臓炎/ PNEUMONITIS	86	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Very Likely/ Very Likely	Yes
					1050/ 57	240/ 59	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	89	20[redacted]	20[redacted]	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Not Reported	1050/ 183	240/ 196	ＣＯＶＩＤ－１９/ INFECTIONS AND INFESTATIONS - OTHER, SARS COV-2	197	20[redacted]	20[redacted]	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	3[redacted]/ F/ Asian	1050/ 164	./ .	血管原性脳浮腫/ VASOGENIC CEREBRAL EDEMA	172	20[redacted]	20[redacted]	Recovered/ Resolved/ Not Applicable/ Dose Not Changed	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ White	44.24/ 1	240/ 1	注入に伴う反応/ INFUSION-RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted]/1	Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Probable	Yes
					1050/ 57	240/ 69	胃腸炎/ ACUTE GASTROENTERITIS	70	20[redacted]	20[redacted]/3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
					1050/ 57	240/ 69	尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	70	20[redacted]	20[redacted]/3	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	2/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	[redacted]/ M/ Asian	1050/ 60	240/ 66	精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS	67	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	4/ Probable/ Possible	Yes
		[redacted]	[redacted]	[redacted]/ F/ Asian	1050/ 30	240/ 39	呼吸困難/ DYSPNEA	40	20[redacted]	20[redacted]/ 17	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	3/ Not Related/ Not Related	Yes
					1050/ 30	240/ 39	呼吸困難/ DYSPNEA	57	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	[redacted]/ F/ White	1050/ 44	240/ 44	心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION	44	20[redacted]	20[redacted]/ 21	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed	3/ Doubtful/ Doubtful	Yes
					1050/ 44	240/ 44	精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS	68	20[redacted]	20[redacted]/ 19	Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	3/ Not Related/ Not Related	Yes

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset (JNJ-61186372) Dose (mg/kg)/ Day of Last Dose[a,b]	Onset (Lazertinib) Dose (mg)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Lazertinib/ Action Taken With JNJ-61186372	Toxicity Grade/ Relationship to Lazertinib[c]/ Relationship to JNJ-61186372[c]	Serious
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	1050/ 22	240/ 25	癌疼痛/ TUMOR CANCER PAIN	37	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ M/ Black or African American	1050/ 44	240/ 44	全身健康状態悪化/ DETERIORATION OF OVERALL HEALTH STATUS	46	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed	5/ Not Related/ Not Related	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	1050/ 57	240/ 70	呼吸困難/ SHORTNESS OF BREATH	84	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable/ Not Applicable	4/ Not Related/ Not Related	Yes
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ White	1400/ 8	240/ 14	肺臓炎/ PNEUMONITIS	14	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted	4/ Very Likely/ Very Likely	Yes
			[redacted]	7[redacted]/ M/ White	1050/ 33	240/ 39	肺臓炎/ PNEUMONITIS	40	20[redacted]	20[redacted]/ 26	Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn	2/ Possible/ Possible	Yes

Key: AE = adverse event
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0. Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 5.0.

表 2.7.4-付録-20 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; All Treated Analysis Set (Study 73841937NSC1001)

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (Unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent [c]	Toxicity Grade/Relationship to Study Agent [d,e]
Lazertinib-240 mg + JNJ6118637 2-1050/1400 mg	1B/ Expansion Cohort B	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 51 Ami:1050 mg / 44	胃穿孔/ GASTRIC PERFORATION	51	20[redacted]	20[redacted]/ 120	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI Ami:DI	4 Laz:Poss. Ami:Poss.
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 86 Ami:1050 mg / 71	電解質失調/ ELECTROLYTE DISTURBANCE	91	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE	2 Laz:Poss. Ami:Poss.
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz:160 mg / 102 Ami:700 mg / 99	末梢性浮腫/ EDEMA OF BOTH LOWER LIMBS	127	20[redacted]	20[redacted]/ 11	Recovered/ Resolved/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:DO Ami:Poss.
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Laz:160 mg / 253 Ami:700 mg / 239	肺炎/ PNEUMONIA	253	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovering/ Resolving/ Laz:DNC Ami:DI	3 Laz:DO Ami:DO
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 26 Ami:1050 mg / 22	爪囲炎/ PARONYCHIA	26	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	2 Laz:VL Ami:VL
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 173 Ami:1050 mg / 113	頭蓋咽頭腫/ CRANIOPHARYNGIOMA	176	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC Ami:DI	2 Laz:NR Ami:NR
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 30 Ami:1050 mg / 29	深部静脈血栓症/ LEFT LOWER EXTREMITY DEEP VEIN THROMBOSIS	30	20[redacted]	20[redacted]/ 7	Recovered/ Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	2 Laz:DO Ami:DO
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 91 Ami:1050 mg / 87	発疹/ SCALP RASH	92	20[redacted]	20[redacted]/ 23	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:VL Ami:VL
					Laz:240 mg / 91 Ami:1050 mg / 87	皮膚感染/ SKIN INFECTION	104	20[redacted]	20[redacted]/ 12	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:Poss. Ami:Poss.
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Laz:80 mg / 133 Ami:1050 mg / 133	呼吸困難/ DYSPNEA	133	20[redacted]	20[redacted]/ 56	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	1 Laz:NR Ami:NR
					Laz:80 mg / 154 Ami:1050 mg / 148	喀血/ HEMOPTYSIS	154	20[redacted]	20[redacted]/ 10	Recovering/ Resolving/ Laz:DNC Ami:DNC	2 Laz:NR Ami:NR
					Laz:80 mg / 189 Ami:1050 mg / 177	呼吸困難/ INCREASE DYSPNEA	189	20[redacted]	20[redacted]/ 9	Recovered/ Resolved/ Laz:DNC Ami:DI	2 Laz:NR Ami:NR

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (Unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent [c]	Toxicity Grade/Relationship to Study Agent [d,e]
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg / 21 Ami:1400 mg / 14	塞栓症/ THROMBEMBOLIC EVENT	29	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Recovering/ Resolving/ Laz:DR Ami:DNC	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 127 Ami:1400 mg / 118	ブドウ球菌性菌血症/ STAPH. AUREUS BACTEREMIA	132	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:NR Ami:NR
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg / 26 Ami:1050 mg / 22	心肺停止/ CARDIORESPIRATORY ARREST	26	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Laz:DW Ami:DW	5 Laz:NR Ami:NR
			[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg / 14 Ami:1050 mg / 8	神経系障害/ NEUROLOGICAL IMPAIRMENT	15	20[redacted]	20[redacted]/ 15	Recovering/ Resolving/ Laz:DW Ami:DW	3 Laz:NR Ami:Poss.
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Laz:240 mg / 30 Ami:1050 mg / 44	肺炎/ PULMONARY INFECTION	47	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:240 mg / 30 Ami:1050 mg / 44	気胸/ PNEUMOTORAX	47	20[redacted]	20[redacted]/ 14	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	2 Laz:NR Ami:NR
					Laz:240 mg / 30 Ami:1050 mg / 44	呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	60	20[redacted]	20[redacted]/ 1	Fatal/ Laz:DW Ami:DW	5 Laz:NR Ami:NR
		[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Laz:160 mg / 295 Ami:700 mg / 281	痔瘻/ ANAL FISTULA	297	20[redacted]	20[redacted]/ 3	Recovered/ Resolved/ Laz:DI Ami:DNC	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 322 Ami:700 mg / 310	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALAT INCREASED	323	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	4 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 322 Ami:700 mg / 310	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASAT INCREASED	323	20[redacted]	20[redacted]/ 8	Recovered/ Resolved/ Laz:DNC Ami:DNC	4 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 322 Ami:700 mg / 310	胆管結石/ MAIN BILE DUCT LITHIASIS	330	20[redacted]	20[redacted]/ 54	Recovered/ Resolved/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 420 Ami:700 mg / 407	移行上皮癌/ HIGH-GRADE UROTHELIAL CARCINOMA	450	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI Ami:DR	3 Laz:NR Ami:NR
			[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg / 43 Ami:1050 mg / 29	肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM BILATERAL PROXIMAL	43	20[redacted]	20[redacted]/ 20	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:NR Ami:NR

Treatment Group	Study Part	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/Race	Onset Dose (Unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	End Date/ Duration (days)	Outcome/ Action Taken With Study Agent [c]	Toxicity Grade/Relationship to Study Agent [d,e]
					Laz:240 mg / 43 Ami:1050 mg / 29	急性呼吸窮迫症候群/ SEVERE ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROM	62	20[redacted]	20[redacted] / 1	Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE	5 Laz:Prob. Ami:Prob.
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg / 1 Ami:NA / NA	心不全/ CARDIAC INSUFFISANCY	1	20[redacted]	20[redacted] / 42	Recovered/ Resolved/ Laz:DNC Ami:DI	2 Laz:NR Ami:NR
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ White	Laz:240 mg / 1 Ami:115.5 mg / 1	注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION	1	20[redacted]	20[redacted] / 1	Recovered/ Resolved/ Laz:DNC Ami:DW	3 Laz:NR Ami:VL
		[redacted]	[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg / 98 Ami:1050 mg / 83	悪性胸水/ MALIGNANT PLEURAL EFFUSION (RIGHT)	111	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE	3 Laz:NR Ami:NR
			[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 8 Ami:700 mg / 2	喉頭蓋炎/ ACUTE EPIGLOTTITIS	10	20[redacted]	20[redacted] / 14	Recovering/ Resolving/ Laz:DW Ami:DW	4 Laz:DO Ami:DO
					Laz:240 mg / 8 Ami:700 mg / 2	喉頭蓋炎/ ACUTE EPIGLOTTITIS	24	20[redacted]	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE	3 Laz:DO Ami:DO
		[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Laz:160 mg / 83 Ami:1050 mg / 42	肺臓炎/ DRUG-INDUCED PNEUMONITIS	84	20[redacted]	20[redacted] / 6	Recovering/ Resolving/ Laz:DW Ami:DW	3 Laz:Prob. Ami:Prob.
			[redacted]	4[redacted]/ M/ Asian	Laz:240 mg / 242 Ami:1050 mg / 168	ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19	243	20[redacted]	20[redacted] / 3	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	2 Laz:NR Ami:NR
		[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:160 mg / 213 Ami:1050 mg / 197	肺炎/ PNEUMONIA	213	20[redacted]	20[redacted] / 14	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:160 mg / 245 Ami:1050 mg / 238	肺炎/ PNEUMONIA	248	20[redacted]	20[redacted] / 30	Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW Ami:DW	3 Laz:NR Ami:NR
			[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Laz:240 mg / 43 Ami:1050 mg / 29	多形紅斑/ ERYTHEMA MULTIFORME	47	20[redacted]	20[redacted] / 27	Recovering/ Resolving/ Laz:DI Ami:DI	3 Laz:NR Ami:NR
					Laz:NA / NA Ami:700 mg / 73	角膜損傷/ INJURY OF CORNEAL EPITHELIUM	95	20[redacted]	20[redacted] / 8	Recovering/ Resolving/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE	3 Laz:NR Ami:Poss.