| 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:NA / NA<br>Ami:700 mg / 73 | 角膜損傷/ INJURY OF CORNEAL EPITHELIUM | 102 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>64 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 2<br>Laz:NR<br>Ami:Poss. |
| | | | [redacted] | 4[redacted] M/<br>Asian | Laz:240 mg / 154<br>Ami:1050 mg / 153 | 肺結核/ PULMONARY TUBERCULOSIS | 154 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>14 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 230<br>Ami:1050 mg / 223 | 無力症/ GENERAL WEAKNESS | 251 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] F/<br>Asian | Laz:240 mg / 43<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 43 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>12 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | | | Laz:240 mg / 43<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 55 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] M/<br>Asian | Laz:240 mg / 165<br>Ami:1400 mg / 158 | 対麻痺/ PARAPLEGIA | 165 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted] M/<br>Asian | Laz:160 mg / 237<br>Ami:1050 mg / 225 | ＣＯＶＩＤ－１９/ COVID-19 | 237 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>9 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted] F/<br>White | Laz:NA / NA<br>Ami:700 mg / 363 | 転倒/ FALL | 382 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>1 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] F/<br>White | Laz:240 mg / 5<br>Ami:700 mg / 2 | 低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>8 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 1<br>Laz:Prob.<br>Ami:Poss. |
| | | | | | Laz:240 mg / 5<br>Ami:700 mg / 2 | 筋痙縮/ MUSCLE SPASM | 8 | 20[redacted] | 20[redacted]<br>3 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Poss. |
| | | | [redacted] | 7[redacted] F/<br>Asian | Laz:240 mg / 112<br>Ami:1050 mg / 99 | 労作性呼吸困難/ DYSPNEA ON EXERTION | 113 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted] M/<br>Asian | Laz:240 mg / 50<br>Ami:1050 mg / 43 | 肺塞栓症/ BILATERAL SEGMENTAL PULMONARY EMBOLISMS; RIGHT MIDDLE LOBE AND LEFT LOWER LOBE | 50 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:DO |

| 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] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 9<br>Ami:1050 mg / 8 | 深部静脈血栓症/ DEEP VEIN THROMBOSIS | 9 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:240 mg / 498<br>Ami:1050 mg / 484 | 上室性頻脈/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA | 498 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | 1B/ Expansion Cohort C | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 31<br>Ami:1050 mg / 15 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 31 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:DO<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 72<br>Ami:700 mg / 72 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 42<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 42 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 58<br>Ami:1400 mg / 43 | 腎出血/ BLEEDING FROM THE CYST ON THE RIGHT KIDNEY | 58 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 34<br>Ami:1050 mg / 29 | 発疹/ SKIN RASH | 34 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 27 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | | | Laz:240 mg / 48<br>Ami:1050 mg / 43 | 低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA | 60 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 37 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | | | | Laz:240 mg / 48<br>Ami:1050 mg / 43 | 発疹/ SKIN RASH | 60 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 49 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 1<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 56<br>Ami:1050 mg / 44 | 発疹/ SKIN RASH | 56 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 12 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 8<br>Ami:700 mg / 2 | 食欲減退/ LOSS OF APPETITE | 8 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 21<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺炎/ EXUDATIVE PNEUMONIA WITH INFECTION | 21 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:240 mg / 22<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |

| 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 / 22<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺炎/ EXUDATIVE PNEUMONIA WITH INFECTION | 29 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 1<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:240 mg / 22<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 29 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | | | | Laz:240 mg / 101<br>Ami:1050 mg / 86 | 食欲減退/ DECREASED APPETITE | 101 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 2<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 71<br>Ami:367.5 mg / 71 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 71 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:DO<br>Ami:VL |
| | | | | | Laz:240 mg / 71<br>Ami:367.5 mg / 71 | 低酸素症/ HYPOXEMIA | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:DO<br>Ami:Poss. |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | Laz:160 mg / 156<br>Ami:1050 mg / 144 | 末梢性浮腫/ EDEMA OF BOTH LOWER LIMBS | 156 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 130<br>Ami:1050 mg / 99 | 胃穿孔/ GASTRIC PERFORATION | 131 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 136<br>Ami:1050 mg / 126 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 137 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:DW | 5<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 17<br>Ami:1050 mg / 16 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 18 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:DW | 5<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 141<br>Ami:1050 mg / 69 | 疾患進行/ DISEASE PROGRESSION (UNKNOWN) | 165 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 26<br>Ami:1050 mg / 21 | 肺炎/ PULMONARY INFECTION | 27 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:240 mg / 26<br>Ami:1050 mg / 21 | 肺炎/ PULMONARY INFECTION | 30 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 5<br>Ami:700 mg / 2 | 高血圧/ HYPERTENSION | 5 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>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] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 7[redacted]/ F/ White | Laz:160 mg / 123<br>Ami:1050 mg / 113 | 角膜びらん/ PERSISTENCE OF CORNEAL EROSIONS RIGHT EYE | 127 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:Poss. |
| | | | | | Laz:160 mg / 176<br>Ami:1050 mg / 163 | 角膜びらん/ WORSENING OF CORNEAL EROSION RIGHT EYE/CORNEAL ULCER RIGHT EYE | 179 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:Poss. |
| | | | | | Laz:80 mg / 277<br>Ami:1050 mg / 264 | 角膜びらん/ RESTART OF CORNEAL EROSION RIGHT EYE | 277 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 42 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DW<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:Poss. |
| | | | | 4[redacted]/ F/ White | Laz:160 mg / 227<br>Ami:1050 mg / 213 | 呼吸困難/ DYSPNOE | 227 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 1<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 5[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 41<br>Ami:1400 mg / 28 | 発熱/ FEVER | 41 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 1<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 1<br>Ami:39.62 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted]- | 20[redacted]- / 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:VL |
| | | | | 7[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 42<br>Ami:1050 mg / 22 | 粘膜の炎症/ MUCOSITIS | 45 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | | | Laz:240 mg / 42<br>Ami:1050 mg / 22 | 呼吸不全/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 50 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 42<br>Ami:1050 mg / 22 | 呼吸不全/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY | 52 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 106<br>Ami:700 mg / 93 | ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ COVID-19 PNEUMONIE | 108 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 28 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 52<br>Ami:1050 mg / 43 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 52 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 32 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 114<br>Ami:1400 mg / 103 | 憩室穿孔/ ACUTE PERFORATED DIVERTICULITIS | 115 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 13 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>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] | 7[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 83<br>Ami:1400 mg / 71 | 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応/ DRESS SYNDROM (DRUG RASH WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS) | 84 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:NA / NA<br>Ami:1400 mg / 162 | 狭心症/ ANGINA PECTORIS | 171 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:NA / NA<br>Ami:1400 mg / 204 | 急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME | 214 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 1<br>Ami:350 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:VL |
| | | | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 71<br>Ami:1050 mg / 58 | 毛包炎/ CUTANEOUS FOLLICULITIS | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 29 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:VL |
| | | | | | Laz:160 mg / 180<br>Ami:1050 mg / 169 | 骨病変/ PAINFUL LEFT ILIAC SECONDARY BONE LESION | 184 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 55<br>Ami:1050 mg / 28 | 肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM | 56 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 197<br>Ami:1050 mg / 183 | 失神/ SYNCOPE | 197 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 223<br>Ami:700 mg / 211 | 肺炎/ PNEUMONIA | 224 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 127<br>Ami:700 mg / 114 | 異型肺炎/ ATYPICAL PNEUMONIA | 128 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 48<br>Ami:1050 mg / 43 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 48 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>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 / 48<br>Ami:1050 mg / 43 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 58 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ M/ Asian | Laz:160 mg / 79<br>Ami:700 mg / 70 | 無力症/ GENERAL WEAKNESS | 79 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:160 mg / 81<br>Ami:700 mg / 70 | 無力症/ GENERAL WEAKNESS | 81 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:80 mg / 237<br>Ami:700 mg / 224 | 慢性閉塞性肺疾患/ WORSENING OF COPD | 237 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:80 mg / 237<br>Ami:700 mg / 224 | 肺炎/ R/O PNEUMONIA | 237 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 6<br>Ami:700 mg / 2 | 悪心/ NAUSEA | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 32<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺炎/ PNEUMONIA | 32 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 13 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 29<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺炎/ PNEUMONIA | 31 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 29<br>Ami:1050 mg / 29 | 肺炎/ PNEUMONIA | 41 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | 1B/ Expansion Cohort D | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 33<br>Ami:1400 mg / 22 | 疲労/ FATIGUE | 33 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 83<br>Ami:1400 mg / 71 | 腫瘍疼痛/ TUMOR PAIN | 83 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 140<br>Ami:1050 mg / 128 | 発疹/ WORSENING OF SCALP RASH | 142 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 91<br>Ami:1050 mg / 85 | 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION | 100 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 3<br>Laz:NR<br>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 / 91<br>Ami:1050 mg / 85 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 113 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 14<br>Ami:1050 mg / 7 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 15 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Black or African American | Laz:240 mg / 100<br>Ami:1050 mg / 98 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 100 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 23 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Black or African American | Laz:240 mg / 11<br>Ami:1400 mg / 9 | 喀血/ HEMOPTYSIS | 12 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 102<br>Ami:1050 mg / 99 | 粘膜の炎症/ MUCOSITIS | 102 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:VL<br>Ami:VL |
| | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 79<br>Ami:1050 mg / 71 | 腹痛/ ABDOMINAL PAIN | 79 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 84<br>Ami:1050 mg / 71 | 不安/ ANXIETY | 85 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 70<br>Ami:1050 mg / 57 | 肺炎/ PNEUMONIA | 71 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 24 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 70<br>Ami:1050 mg / 57 | 潰瘍性角膜炎/ CORNEAL ULCER | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:VL<br>Ami:Poss. |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:160 mg / 187<br>Ami:350 mg / 183 | 腎仙痛/ RENAL COLIC | 187 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 18<br>Ami:1050 mg / 15 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 22 | 20[redacted] | [redacted]/ 3 | Recovering/ Resolving/ Laz:DR<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:VL<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 351<br>Ami:700 mg / 336 | ざ瘡様皮膚炎/ PSEUDO ACNEIFORM RASH | 352 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 68 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DR<br>Ami:DI | 2<br>Laz:VL<br>Ami:VL |
| | | | | | Laz:240 mg / 351<br>Ami:700 mg / 336 | 爪囲炎/ PERIONYXIS | 352 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 110 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DR<br>Ami:DI | 2<br>Laz:VL<br>Ami:VL |

| 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] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 4[redacted] F/ White | Laz:240 mg / 71<br>Ami:1050 mg / 57 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 93 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 18 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted] M/ White | Laz:160 mg / 215<br>Ami:1400 mg / 212 | 急性腎障害/ ACUTE RENAL INJURY | 226 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 3[redacted] F/ White | Laz:240 mg / 1<br>Ami:350 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:VL |
| | | | | 6[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 392<br>Ami:1050 mg / 391 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 393 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 392<br>Ami:1050 mg / 391 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 394 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 7[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 38<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺炎/ PNEUMONIA | 38 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 12 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 38<br>Ami:1050 mg / 16 | 肺炎/ PNEUMONIA | 50 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 238<br>Ami:1050 mg / 225 | 肺炎/ PNEUMONIA | 239 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 238<br>Ami:1050 mg / 225 | 肺炎/ PNEUMONIA | 243 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 7[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 97<br>Ami:1050 mg / 83 | 末梢性浮腫/ PERIPHERAL EDEMA | 97 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:Poss. |
| | | | | 6[redacted] M/ Asian | Laz:240 mg / 57<br>Ami:1050 mg / 54 | 肺炎/ PNEUMONIA | 58 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 57<br>Ami:1050 mg / 54 | 肺炎/ PNEUMONIA | 61 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 69<br>Ami:1050 mg / 54 | 肺炎/ PNEUMONIA | 69 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 20 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 69<br>Ami:1050 mg / 54 | 肺炎/ PNEUMONIA | 88 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:NR<br>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] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | 8[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 27<br>Ami:1050 mg / 22 | 肺炎/ PNEUMONIA | 27 | 20[redacted] | 20[redacted] /19 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 27<br>Ami:1050 mg / 22 | 肺炎/ PNEUMONIA | 45 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 4[redacted] M/ Asian | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 7 | 肺炎/ OBSTRUCTIVE PNEUMONIA | 21 | 20[redacted] | 20[redacted] / 8 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 5[redacted] M/ Asian | Laz:240 mg / 135<br>Ami:1050 mg / 128 | 無力症/ GENERAL WEAKNESS | 135 | 20[redacted] | 20[redacted] / 15 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | | 6[redacted] M/ Asian | Laz:160 mg / 51<br>Ami:1050 mg / 44 | 水頭症/ HYDROCEPHALUS | 51 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:160 mg / 155<br>Ami:1050 mg / 155 | 譫妄/ DELIRIUM | 155 | 20[redacted] | 20[redacted] / 30 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 5[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 39<br>Ami:1050 mg / 29 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT | 39 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovering/ Resolving/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | | 6[redacted] F/ Asian | Laz:240 mg / 1<br>Ami:5.521376 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION-RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted] /1 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:VL |
| | | [redacted] | | 6[redacted] M/ Asian | Laz:240 mg / 92<br>Ami:1050 mg / 84 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 96 | 20[redacted] | 20[redacted] / 19 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | | | Laz:240 mg / 92<br>Ami:1050 mg / 84 | 非心臓性胸痛/ NON-CARDIAC CHEST PAIN (WORSEN) | 96 | 20[redacted] | 20[redacted] / 19 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | [redacted] | | 7[redacted] F/ White | Laz:240 mg / 67<br>Ami:1050 mg / 57 | 穿孔性虫垂炎/ PERFORATED APPENDIX | 67 | 20[redacted] | 20[redacted] / 2 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 90<br>Ami:1050 mg / 86 | 虫垂膿瘍/ APPENDICEAL ABSCESS | 91 | 20[redacted] | 20[redacted] / 9 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 251<br>Ami:1050 mg / 251 | 気胸/ HYDROPNEUMOTHORAX | 251 | 20[redacted] | 20[redacted] / 5 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DNC | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | 6[redacted] M/ White | Laz:240 mg / 1<br>Ami:49.636363636 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Recovered/ Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DW | 4<br>Laz:NR<br>Ami:VL |

| 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] | 7[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 24<br>Ami:1050 mg / 22 | 脱水/ DEHYDRATION | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 24<br>Ami:1050 mg / 22 | 無力症/ GENERALIZED WEAKNESS | 26 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovering/ Resolving/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 33<br>Ami:1050 mg / 22 | 細菌性肺炎/ BACTERIAL PNEUMONIA | 38 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DR<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:160 mg / 92<br>Ami:1050 mg / 85 | 急性呼吸不全/ ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE | 92 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:160 mg / 92<br>Ami:1050 mg / 85 | 急性呼吸不全/ ACUTE HYPOXIC RESPIRATORY FAILURE | 106 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:160 mg / 224<br>Ami:700 mg / 225 | 膵炎/ POST ERCP PANCREATITIS | 234 | 20[redacted] | 20[redacted]-3 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:80 mg / 87<br>Ami:1050 mg / 75 | 肺炎/ PNEUMONIA | 87 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 31 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 123<br>Ami:1050 mg / 114 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 124 | 20[redacted] | 20[redacted]-03/ 47 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW<br>Ami:DW | 2<br>Laz:Prob.<br>Ami:Prob. |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | Laz:240 mg / 3<br>Ami:700 mg / 2 | 気管支炎/ BRONCHITIS | 4 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 19 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 2<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 43<br>Ami:1050 mg / 29 | 乳癌/ PRIMARY BREAST CANCER | 52 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 62 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 2<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:160 mg / 120<br>Ami:700 mg / 118 | 肺炎/ PNUEMONIA | 120 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:Poss.<br>Ami:DO |
| | | | | | Laz:160 mg / 120<br>Ami:700 mg / 118 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 123 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Laz:DW<br>Ami:DW | 5<br>Laz:DO<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 50<br>Ami:1050 mg / 43 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT | 51 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>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 / 50<br>Ami:1050 mg / 43 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 51 | 20[redacted] | 20[redacted] / 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Black or African American | Laz:240 mg / 10<br>Ami:1050 mg / 8 | 大腸閉塞/ COLONIC OBSTRUCTION | 10 | 20[redacted] | 20[redacted] / 13 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 12<br>Ami:1050 mg / 8 | 大腸閉塞/ COLONIC OBSTRUCTION | 23 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Laz:NOT APPLICABLE<br>Ami:NOT APPLICABLE | 5<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 16<br>Ami:1050 mg / 15 | 急性心筋梗塞/ NSTEMI | 16 | 20[redacted] | 20[redacted] / 5 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 15 | 肺炎/ LUNG INFECTION: MULTIFOCAL PNEUMONIA | 28 | 20[redacted] | 20[redacted] / 24 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DW | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 15 | 敗血症/ SEPSIS | 28 | 20[redacted] | 20[redacted] / 23 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 15 | 脳血管発作/ STROKE | 43 | 20[redacted] | 20[redacted] / 8 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 15 | 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNUEMONIA | 43 | 20[redacted] | 20[redacted] / 9 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | | | Laz:240 mg / 20<br>Ami:1050 mg / 15 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 43 | 20[redacted] | 20[redacted] / 9 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI<br>Ami:DI | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 1<br>Ami:41.44 mg / 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DW | 3<br>Laz:NR<br>Ami:VL |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 175<br>Ami:1050 mg / 173 | アナフィラキシー反応/ ANAPHLAXIS | 175 | 20[redacted] | 20[redacted] / 2 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 4<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 72<br>Ami:1050 mg / 57 | 肺塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT (PULMONARY EMBOLISM) | 72 | 20[redacted] | 20[redacted] / 3 | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DNC<br>Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 27<br>Ami:1050 mg / 15 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT | 27 | 20[redacted] | 20[redacted] / 5 | Recovered/ Resolved/<br>Laz:DNC<br>Ami:DNC | 3<br>Laz:NR<br>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:160 mg / 307<br>Ami:700 mg / 300 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 311 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Laz:NOT APPLICABLE Ami:NOT APPLICABLE | 2<br>Laz:NR<br>Ami:DO |
| | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | Laz:240 mg / 14<br>Ami:1400 mg / 9 | 四肢痛/ PAIN IN EXTREMITY (RIGHT LOWER) | 14 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Laz:DI Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |
| | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ F/ White | Laz:240 mg / 53<br>Ami:1400 mg / 43 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 54 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DW Ami:DW | 1<br>Laz:Poss.<br>Ami:Poss. |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | Laz:240 mg / 21<br>Ami:1050 mg / 15 | 腹痛/ ABDOMINAL PAIN | 21 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Laz:DI Ami:DI | 3<br>Laz:NR<br>Ami:NR |

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] Key: DNC = Dose Not Changed; DR = Dose Reduced; DI = Drug Interrupted; DW = Drug Withdrawn; UN = Unknown
[d] Key: NR = Not Related; DO = Doubtful; Poss. = Possible; Prob. = Probable; VL = Very Likely
[e] 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.



Confidential

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)

| Treatment Group | Study Part | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | 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] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Lazertinib 160 mg | PHASE 1 | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 996 | 膝蓋骨骨折/ PATELLA FRACTURE | 996 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 25 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| Lazertinib 320 mg | PHASE 1 | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 54 | 疲労/ FATIGUE | 62 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| Lazertinib-240 mg + JNJ61186372-1050 mg | PHASE 1B | [redacted] | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Not Reported | 287 | ざ瘡様皮膚炎/ RASH ACNEIFORM(NECK,CHEST,BACK, FACE,HEAD) | 293 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed | 3/ Very Likely/ Very Likely |
| | | | | | 287 | 痙攣発作/ SEIZURE | 304 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovering/ Resolving/ Not Applicable/ Not Applicable | 2/ Not Related/ Not Related |
| Lazertinib-240 mg + JNJ61186372-1400 mg | PHASE 1B | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 489 | 末梢血管塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT OF LEGS | 492 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted | 3/ Possible/ Possible |
| | | | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 7 | 憩室炎/ COLON DIVERTICULITIS | 7 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 13 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | 107 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION (RIGHT) | 108 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 25 | Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 551 | 脳梗塞/ CEREBRAL INFARCTION | 551 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |

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.



Confidential

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)

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Combination Therapy JNJ-61186372 700 mg + Lazertinib 240 mg (non-RP2CD) | PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 700/ 393 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 407 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 13 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 393 | 肺炎/ PNEUMONIA | 408 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 12 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 700/ 42 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 54 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable / Not Applicable | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 350/ 897 | 関節痛/ LT.KNEE JOINT PAIN | 906 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 700/ 745 | 喉頭の良性新生物/ BENIGN NEOPLASM OF VOCAL FOLD | 753 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 700/ 7 | 発熱/ FEVER | 10 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 7 | 血栓症/ THROMBUS | 13 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Doubtful/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 7 | 不整脈/ RECURRENCE OF ARRHYTHMIA | 16 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| Combination Therapy JNJ-61186372 1050 mg + Lazertinib 240 mg (RP2CD) | PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION | | [redacted] | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 168 | 頭痛/ HEADACHE | 177 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Possible/ Possible |
| | | | | | | 1050/ 168 | 嘔吐/ VOMIT | 177 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Possible/ Possible |
| | | | | | | 1050/ 168 | 頭痛/ HEADACHE | 180 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 16 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 1/ Possible/ Possible |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 479 | 肺塞栓症/ ACUTE PULMONARY EMBOLISM | 483 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 16 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Possible/ Possible |
| | | | | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 30 | 疼痛/ PAIN(NO MORE INFORMATION) | 31 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 44 | 疼痛/ PAIN(NO MORE INFORMATION) | 59 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 2/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 44 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION ACCUMULATES AIR | 59 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 2/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 197 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 209 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Possible/ Possible |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 8 | 認知障害/ COGNITIVE DISORDER | 11 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Probable/ Probable |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 8 | 疲労/ FATIGUE | 12 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Probable/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 8 | 頭痛/ HEADACHE | 12 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Probable/ Doubtful |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 241 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 253 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovering/ Resolving/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 4/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 98 | 背部痛/ LOW BACK PAIN | 106 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 182 | 無力症/ GENERAL WEAKNESS | 196 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 182 | 多臓器機能不全症候群/ MULTIPLE ORGAN FAILURE | 201 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Not Applicable/ Not Applicable | 5/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 43 | ブドウ球菌感染/ METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCUS AUREUS FOLLICULITIS | 48 | 20[redacted] | 20[redacted] / 50 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Interrupted | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Asian | 700/ 338 | 門脈血栓症/ PORTAL VEIN THROMBOSIS | 362 | 20[redacted] | 20[redacted] / 22 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 367 | 肺炎/ PNEUMONIA | 368 | 20[redacted] | 20[redacted] / 13 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 688 | 腫瘍疼痛/ TUMOR PAIN | 690 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 252 | 脳血管発作/ STROKE | 255 | 20[redacted] | 20[redacted] / 6 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 644 | 胆嚢癌/ GALLBLADDER CANCER | 650 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 1/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 2 | 急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY | 5 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 521 | 深部静脈血栓症/ RIGHT DEEP VEIN THROMBOSIS | 527 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 660 | 頭蓋内圧上昇/ INCREASED INTRACRANIAL PRESSURE | 675 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 155 | ざ瘡様皮膚炎/ RASH ACNEIFORM/SCALP, NECK | 183 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted/ Drug Interrupted | 3/ Possible/ Not Related |
| | | | | [redacted] | [redacted]/ F/ Asian | 1050/ 154 | 足関節部骨折/ LT.ANKLE FRACTURE | 159 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed/ Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 322 | 足関節部骨折/ LT.ANKLE FRACTURE | 330 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 700/ 407 | 椎間板圧迫/ NERVE ROOT AND PLEXUS COMPRESSION IN INTERVERTEBRAL DISC DISORDER | 429 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 8 | 口内炎/ ORAL MUCOSITIS | 12 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 39 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted / Dose Not Changed | 2/ Probable/ Probable |
| | | | | | | 1050/ 22 | 悪心/ NAUSEA | 28 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 20 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Doubtful |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 71 | 間質性肺疾患/ ILD(PNEUMONIA) | 81 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Probable/ Probable |
| | PART 2 COMBINATION DOSE EXPANSION | E | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 744 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED | 758 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 18 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 744 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED | 758 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 744 | 高ビリルビン血症/ BLOOD BILIRUBIN INCREASED | 758 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 18 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 71 | 蜂巣炎/ CELLULITIS | 83 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted / Dose Not Changed | 2/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 71 | 肺炎/ PNEUMONIA | 102 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 5/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 68 | 脊髄圧迫/ CORD COMPRESSION | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 28 | 肺炎/ PNEUMONIA | 39 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 22 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 28 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 293 | 脊髄圧迫/ THORACIC SPINAL CORD COMPRESSION | 314 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 17 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 363 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 369 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 545 | 四肢腫瘤/ RT.HAND MASS | 550 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 629 | 胆管拡張/ COMMON BILE DUCT DILATATION | 631 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 629 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 634 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 5/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 407 | 精神状態変化/ MENTAL CHANGE | 420 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 3[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 99 | 関節痛/ WORSENING, LEFT HIP PAIN | 108 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 99 | 肺炎/ PNEUMONIA | 119 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 141 | 異型肺炎/ ATYPICAL PNEUMONIA | 145 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 197 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 228 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable / Not Applicable | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 101 | 脳虚血/ ISCHEMIA CEREBROVASCULAR | 102 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 13 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Drug Interrupted | 2/ Doubtful/ Doubtful |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 659 | 胸水/ LT. PLEURAL EFFUSION | 660 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 36 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1050/ 29 | 転倒/ FALL | 41 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 29 | 骨盤骨折/ PELVIC FRACTURE | 41 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 26 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 239 | 脳血管発作/ ACUTE STROKE | 251 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 18 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 520 | 失血性貧血/ ACUTE POST HEMORRHAGE ANEMIA | 529 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 520 | 発熱/ FEVER | 529 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 700/ 135 | 皮膚炎/ DIFFUSE DERMATITIS | 161 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 21 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable / Not Applicable | 3/ Very Likely/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 526 | 胸水/ RIGHT PLEURAL EFFUSION | 532 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 526 | 血栓症/ BLOOD CLOT | 532 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 2/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 526 | 背部痛/ INCREASED BACK PAIN | 575 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable / Drug Withdrawn | 5/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | 1050/ 58 | 呼吸窮迫/ RESPIRATORY DISTRESS | 75 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 4/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 58 | 呼吸窮迫/ RESPIRATORY DISTRESS | 85 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 5/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Black or African American | 1050/ 29 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 43 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 676.2/ 2 | 呼吸困難/ WORSENING SHORTNESS OF BREATH | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]11 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| Combination Therapy JNJ-61186372 1400 mg + Lazertinib 240 mg (RP2CD) | PART 1 COMBINATION DOSE ESCALATION | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 197 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLISM EVENT | 203 | 20[redacted] | 20[redacted]9 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Doubtful/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 352 | 胸水/ LEFT PLEURAL EFFUSION | 353 | 20[redacted] | 20[redacted]9 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed / Dose Not Changed | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 576 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 581 | 20[redacted] | 20[redacted]23 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | PART 2 COMBINATION DOSE EXPANSION | E | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 22 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]9 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Probable/ Probable |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1400/ 22 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 34 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Not Applicable / Not Applicable | 5/ Probable/ Probable |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted] / M/ Asian | 1400/ 99 | 肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM | 106 | 20[redacted] | 20[redacted] / 24 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] / M/ White | 1400/ 21 | 心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION | 28 | 20[redacted] | 20[redacted] / 5 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 21 | 急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME | 29 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn / Drug Withdrawn | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted] / M/ Black or African American | 700/ 631 | 病的骨折/ IMPENDING PATHOLOGICAL FRACTURE | 634 | 20[redacted] | 20[redacted] / 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] / F/ White | 1050/ 128 | カテーテル留置部位感染/ PLEURX SITE INFECTION | 134 | 20[redacted] | 20[redacted] / 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Amivantamab/ Action Taken With Lazertinib | Toxicity Grade/ Relationship to Amivantamab/ Relationship to Lazertinib[c] run |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 141 | 蓄膿/ EMPYEMA | 151 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted / Drug Interrupted | 3/ Not Related/ Not Related |

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] 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 4.03.

表 2.7.4-付録-23 Listing of Serious Treatment-emergent Adverse Events; 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 | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Monotherapy JNJ-61186372 700 mg (non-RP2D) | PART 1 (DOSE ESCALATION) | / No | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 700/ 2 | 意識レベルの低下/ DECREASED LEVEL OF CONSCIOUSNESS | 4 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 2 | 意識レベルの低下/ DECREASED LEVEL OF CONSCIOUSNESS | 6 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 700/ 7 | 嘔吐/ VOMITING | 8 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Possible |
| | | | | | | 700/ 7 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 13 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 7 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 19 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 7 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 24 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 700/ 23 | 疲労/ FATIGUE | 24 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Possible |
| | PART 2 (DOSE EXPANSION) | D/ Yes | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 700/ 253 | 結膜肉芽/ CONJUNCTIVAL GRANULOMA | 260 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed | 2/ Possible |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 43 | 胸水/ RIGHT SIDE PLEURAL EFFUSION | 49 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 71 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 23 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Doubtful |
| Monotherapy JNJ-61186372 1050 mg (RP2D) | PART 1 (DOSE ESCALATION) | / No | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 8 | 中枢神経系転移/ METASTATIC TUMOR TO BRAIN | 9 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 8 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 20 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 30 | 尿管結石症/ URETER STONE | 31 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 9 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 12 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 155 | 呼吸困難/ AGGRAVATION OF DYSPNEA | 159 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 155 | 呼吸困難/ AGGRAVATION OF DYSPNEA | 169 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 126/ 2 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 3 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 22 | 慢性閉塞性肺疾患/ COPD EXACERBATION | 35 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted] F/ White | 1050/ 85 | 膿痂疹/ IMPETIGO | 102 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Very Likely |
| | | | | | | 1050/ 85 | 精神障害/ PSYCHIATRIC DISORDERS- LACK OF CAPACITY | 107 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted] F/ White | 1050/ 350 | 低血糖/ HYPOGLYCEMIA | 350 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 4/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] F/ White | 1050/ 9 | 脱水/ DEHYDRATION | 9 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 23 | 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA | 25 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 23 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 46 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | / Yes | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] F/ Asian | 1050/ 433 | 背部痛/ BACK PAIN | 447 | 20[redacted] | 20[redacted] / 29 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] F/ White | 1050/ 28 | 精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS | 37 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |



Confidential

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 28 | 腎静脈血栓症/ LEFT RENAL VEIN THROMBUS | 37 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | 1050/ 232 | 呼吸不全/ PROGRESSIVE RESPIRATORY FAILURE | 254 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | PART 2 (DOSE EXPANSION) | A/ No | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 43 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 57 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 22 | 上腹部痛/ EPIGASTRIC PAIN | 27 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 29 | 腫瘍疼痛/ AGGRAVATION OF TUMOR PAIN | 34 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | A/ Yes | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 685 | 肺炎/ PNEUMONIA | 698 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 685 | 肺炎/ PNEUMONIA | 700 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 365 | イレウス/ ILEUS | 378 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 43 | 肺塞栓症/ PULMONARY THROMBUS EMBOLISM | 58 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 79 | 蜂巣炎/ CELLULITIS | 105 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Possible |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 42 | 間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONITIS | 57 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Possible |
| | | B/ No | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 118 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 128 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 308 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED | 322 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 22 | 骨盤痛/ LT. PELVIC PAIN | 27 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 43 | 肺水腫/ PULMONARY EDEMA | 56 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 890 | 乳癌/ BREAST CANCER | 892 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 392 | 足関節部骨折/ TRIMALLEOLAR FRACTURE, ANKLE, CLOSED | 400 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 263 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy C/ No | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Black or African American | 700/ 254 | 中枢神経系出血/ CNS HEMORRHAGE | 256 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | 762.3/ 2 | 錯乱状態/ CONFUSION | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 1/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 15 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 22 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 2 | 肺炎/ PULMONARY INFECTION | 7 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 17 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 2/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 2 | 肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM | 7 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 17 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 22 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1050/ 56 | 肺塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT (LUNG BILATERAL) | 72 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 31 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ | 1050/ 71 | 末梢性ニューロパチー/ PERIPHERAL NEUROPATHY | 84 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 475 | 低血圧/ HYPOTENSION | 481 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 128 | 肺炎/ PNEUMONIA | 140 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 26 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 14 | 腎感染/ KIDNEY INFECTION | 28 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 154 | リンパ節感染/ LYMPH GLAND INFECTION | 158 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 7 | 肺炎/ PNEUMONIA | 12 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 7 | 肺炎/ PNEUMONIA | 20 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 102 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION LT. | 116 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 114 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 118 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 39 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 127 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 157 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 423 | 大腿骨頚部骨折/ FRACTURE OF LEFT FEMUR NECK | 428 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 423 | 肺炎/ PNEUMONIA | 450 | 20[redacted] | 20[redacted] | Fatal/ Not Applicable | 5/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 57 | 肺炎/ PNEUMONIA | 64 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Doubtful |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 113 | 気胸/ PNEUMOTHORAX | 118 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 98 | 高アミラーゼ血症/ SERUM AMYLASE INCREASED | 112 | 20[redacted] | Ongoing | Unknown/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 98 | リパーゼ増加/ LIPASE INCREASED | 112 | 20[redacted] | Ongoing | Unknown/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 8 | 頭痛/ HEADACHE | 8 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 25 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 197 | 末梢性感覚ニューロパチー/ PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY | 213 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 98 | 関節痛/ PAIN (RIGHT HIP) | 112 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 646.8/ 2 | 精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 114 | 気胸/ PNEUMOTHORAX | 134 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ | 1050/ 44 | 深部静脈血栓症/ RIGHT LEG DVT | 45 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 28 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 44 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 45 | 20[redacted] | 20[redacted] / 16 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ White | 1050/ 84 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 85 | 20[redacted] | 20[redacted] 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 84 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 93 | 20[redacted] | 20[redacted] 4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 112 | 慢性呼吸不全/ CHRONIC RESPIRATORY FAILURE | 122 | 20[redacted] | 20[redacted] / 11 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 112 | 低酸素症/ HYPOXIA | 122 | 20[redacted] | 20[redacted] 12 | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 112 | 急性呼吸不全/ ACUTE ON CHRONIC RESPIRATORY FAILURE | 133 | 20[redacted] | 20[redacted] 1 | Fatal/ Dose Not Changed | 5/ Not Related |
| | | D/ No | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 98 | 頚部痛/ NECK PAIN-CERVICAL SPINE LESION | 108 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 98 | 頭痛/ HEADACHE | 109 | 20[redacted] | 20[redacted] / 12 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 700/ 126 | 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION | 148 | 20[redacted] | 20[redacted] / 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ White | 700/ 113 | 気胸/ PNEUMOTHORAX | 133 | 20[redacted] | 20[redacted] / 2 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 253 | 高窒素血症/ AZOTEMIA | 267 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 8 | 肺炎/ PNEUMONIA | 14 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 8 | 敗血症/ SEPSIS | 14 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 8 | 敗血症/ SEPSIS | 28 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 15 | 肺炎/ PNEUMONIA | 21 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 15 | 肺炎/ PNEUMONIA | 32 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 700/ 493 | 大腸炎/ COLITIS | 495 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 12 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 142 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 143 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 226 | 肺炎/ PNEUMONIA | 232 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 16 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 226 | 肺炎/ PNEUMONIA | 248 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 448 | 胆石症/ CHOLELITHIASIS | 490 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 35 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 84 | 肺炎/ PNEUMONIA | 98 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 176 | ざ瘡様皮膚炎/ ACNEIFORM | 184 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 19 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Very Likely |
| | | | | | | 700/ 232 | ざ瘡様皮膚炎/ ACNEIFORM | 251 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 1050/ 58 | 背部痛/ BACK PAIN | 63 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | D/ Yes | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 22 | 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA | 23 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 22 | 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 100 | 末梢血管塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT LEFT LOWER LIMB | 107 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1050/ 2 | 心房粗動/ ATRIAL FLUTTER | 7 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Possible |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 128 | 運動失調/ ATAXIA | 145 | 20[redacted] | 20[redacted] / 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] / F/ Asian | 1050/ 127 | 肺炎/ PULMONARY INFECTION | 137 | 20[redacted] | 20[redacted] / 21 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] / F/ White | 1050/ 99 | 突然死/ SUDDEN DEATH NOS | 110 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Dose Not Changed | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted] / F/ White | 1050/ 226 | 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION | 232 | 20[redacted] | 20[redacted] / 3 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 226 | 肺敗血症/ RESPIRATORY SEPSIS | 235 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted] / M/ White | 1050/ 2 | アデノウイルス感染/ ADENOVIRUS | 6 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 2 | アデノウイルス感染/ ADENOVIRUS | 7 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted] / F/ | 1050/ 57 | 心肺機能窮迫/ CARDIO RESPIRATOY DISTRESS | 60 | 20[redacted] | 20[redacted] / 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 7[redacted] / M/ White | 1050/ 95 | 急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME WITH TROPONIN POSITIVE | 98 | 20[redacted] | 20[redacted] / 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted] / F/ | 1050/ 143 | 肺水腫/ PULMONARY EDEMA | 143 | 20[redacted] | 20[redacted] / 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 213 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 214 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 23 | 発疹/ SKIN RASH | 37 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Probable |
| | | | | | | 1050/ 23 | 中毒性表皮壊死融解症/ EPIDERMAL NECROLYSIS | 48 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 60 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Probable |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ | 1050/ 15 | 胸椎骨折/ VERTEBRAL COMPRESSION T12 | 18 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 61 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 141 | 関節痛/ LEFT HIP PAIN | 145 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1050/ 28 | 下痢/ DIARRHOEA | 47 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Probable |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 241 | 呼吸困難/ WORSENING OF DYSPNEA | 241 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 22 | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 254 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 263 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 112 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 134 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 8 | 筋力低下/ BOTH LEG MOTOR WEAKNESS | 9 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 15 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 17 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 21 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 15 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 37 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 23 | 腹痛/ ABDOMINAL PAIN | 29 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 589 | 肺炎/ PNEUMONIA | 596 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 239 | 心嚢液貯留/ WORSENING OF PERICARDIAL EFFUSION | 252 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 4/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 308 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 337 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 308 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 338 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable | 4/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 100 | 背部痛/ BACK PAIN | 105 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 52 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 73 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 57 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 2/ Possible |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 35 | 筋力低下/ MUSCLE WEAKNESS LOWER LIMB | 45 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 40 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 70/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Possible |
| | | | | | | 70/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 2/ Possible |
| | | | | | | 70/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 1/ Possible |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 394 | 下痢/ DIARRHEA | 408 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Probable |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 239 | 筋力低下/ BILATERAL LOWER LIMBS WEAKNESS | 269 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 70 | 感染性皮膚嚢腫/ INFECTIVE EPIDERMAL CYST | 70 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Very Likely |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 15 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXEMIA | 19 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 15 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE WITH HYPOXEMIA | 33 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Doubtful |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 700/ 71 | 肺炎/ PNEUMONIA | 95 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 2/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 71 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 95 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Withdrawn | 3/ Very Likely |
| | | | | | | 700/ 71 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 95 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Probable |
| | | | | | | 700/ 71 | 敗血症/ SEPSIS | 95 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 14 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 1050/ 113 | 失神/ SYNCOPE | 120 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 127 | 敗血症/ SEPSIS | 153 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 160 | 肺炎/ LUNG INFECTION | 165 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Withdrawn | 4/ Doubtful |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 160 | 誤嚥/ ASPIRATION (SECONDARY TO LUNG INFECTION) | 179 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Doubtful |
| | | MET-1/ No | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 47.6/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/1 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 4/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | 1050/ 8 | 呼吸困難/ DYSPNOEA | 13 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 23 | 低酸素症/ HYPOXIA | 26 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Not Applicable | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 23 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 53 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 116 | 無気肺/ ATELECTASIS | 130 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 1050/ 98 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 112 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ M/ | 1050/ 170 | 網膜動脈閉塞/ RETINAL ARTERY OCCLUSION | 176 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 579.6/ 2 | 腸間膜動脈血栓症/ VASCULAR OTHER: SUPERIOR MESENTERIC ARTERY THROMBOSIS | 7 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 4[redacted]/ F/ | 1050/ 42 | 異型肺炎/ LUNG INFECTION (ATYPICAL PNEUMONIA) | 49 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 42 | 異型肺炎/ LUNG INFECTION (ATYPICAL PNEUMONIA) | 56 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 4/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 42 | 異型肺炎/ LUNG INFECTION (ATYPICAL PNEUMONIA) | 64 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Drug Withdrawn | 5/ Doubtful |
| | | MET-2/ No | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Asian | 1050/ 22 | 肺炎/ PULMONARY INFECTION | 29 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Doubtful |
| Monotherapy JNJ-61186372 1400 mg (RP2D) | PART 1 (DOSE ESCALATION) | / No | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] M/ Black or African American | 1400/ 74 | 肺炎/ RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS - OTHER, PNEUMONIA | 77 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 12 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | PART 2 (DOSE EXPANSION) | C/ No | [redacted] | [redacted] | 6[redacted] M/ White | 1400/ 2 | 髄膜炎/ MENINGITIS | 3 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 40 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 70 | 腹水/ ASCITES | 71 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ | 1400/ 43 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 55 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Doubtful |
| | | | | | | 1400/ 43 | 肺炎/ PNEUMONIA | 63 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1400/ 43 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLI | 63 | 20[redacted] | 20[redacted] / 11 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Not Applicable | 4/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | 1400/ 57 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT | 66 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 4/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ | 1400/ 29 | 背部痛/ PAIN (BACK PAIN THAT RADIATES TO RIGHT LEG) | 45 | 20[redacted] | 20[redacted] / 6 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 3/ Not Related |
| | | D/ Yes | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | 1050/ 189 | 医療機器関連感染/ DEVICE RELATED INFECTION | 193 | 20[redacted] | 20[redacted] / 16 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 700/ 469 | 発熱/ FEVER OF UNKNOWN ORIGIN | 497 | 20[redacted] | 20[redacted] / 2 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ White | 1050/ 240 | 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION | 244 | 20[redacted] | 20[redacted] / 6 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 422 | 気胸/ PNEUMOTHORAX | 435 | 20[redacted] | 20[redacted] / 4 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1400/ 71 | 肺塞栓症/ PULMONARY THROMBOEMBOLISM | 78 | 20[redacted] | 20[redacted] / 13 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ | 1050/ 113 | 背部痛/ ACUTE BACK PAIN | 118 | 20[redacted] | 20[redacted] / 11 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 148 | 背部痛/ ACUTE BACK PAIN | 153 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 161 | 背部痛/ ACUTE BACK PAIN | 175 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 218 | 発疹/ SCALP RASH | 232 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Very Likely |
| | | | | | | 700/ 302 | 胸椎骨折/ A T8 FRACTURE | 302 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Not Related |
| | | | | [redacted] | 6[redacted]/ M/ | 1050/ 85 | 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM | 94 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Doubtful |
| | | | | | | 1050/ 248 | 脊椎圧迫骨折/ COMPRESSION OF THE UPPER PART OF THE VERTEBRAL BODY OF T12 | 253 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 260 | 心房細動/ COMPLETE ARRHYTHMIA (ATRIAL FIBRILLATION) | 261 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | 1400/ 43 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 57 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 30 | Recovered/ Resolved/ Not Applicable | 1/ Probable |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1400/ 72 | 蜂巣炎/ RIGHT SIDE LOWER CHEST CELLULITIS | 73 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | MET-1/ No | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ White | 770/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Very Likely |
| | | | | | | 770/ 2 | 頚腕症候群/ CERVICO-BRACHIAL PAIN | 2 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 21 | 心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION | 21 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ White | 100.8/ 1 | 筋肉痛/ MYALGIE | 3 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Not Applicable | 3/ Possible |
| | | MET-2/ No | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 1400/ 14 | 肺炎/ PNEUMONIA | 20 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 69 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 79 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 69 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 79 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 4 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 69 | 心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION | 84 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| Monotherapy JNJ-61186372 1400 mg (non-RP2D) | PART 1 (DOSE ESCALATION) | / No | [redacted] | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Asian | 1400/ 28 | 腫瘍疼痛/ TUMOR PAIN | 45 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 28 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1400/ 28 | 腫瘍疼痛/ TUNMOR PAIN | 73 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1400/ 168 | 背部痛/ LOWER BACK PAIN | 170 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 6 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 322 | 脊椎圧迫骨折/ T-SPINE COMPRESSION FRACTURE | 336 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 46 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 478 | 歩行障害/ GAIT DISTURBANCE | 482 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 10 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 4[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 2 | 痙攣発作/ SEIZURE | 6 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 1/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Black or African American | 1400/ 58 | 脳浮腫/ EDEMA CEREBRAL | 71 | 20[redacted] | Ongoing | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 4/ Not Related |
| | | / Yes | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ Asian | 1400/ 9 | 肺炎/ PNEUMONIA | 9 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 8 | 低血圧/ HYPOTENSION | 13 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 33 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | PART 2 (DOSE EXPANSION) | C/ No | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ F/ White | 1400/ 62 | 関節痛/ LEFT HIP PAIN | 76 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 11 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1400/ 62 | 悪心/ NAUSEA | 76 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 33 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 62 | 嘔吐/ VOMITING | 76 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 33 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 62 | 関節痛/ LEFT HIP PAIN | 87 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 22 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1400/ 392 | 脳血管発作/ ICTUS SUSPICIOUS | 394 | 20[redacted] | 20[redacted]8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 309 | 肺臓炎/ DRUG INDUCED PNEUMONITIS | 322 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 32 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Possible |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 154 | 筋力低下/ LOWER EXTRIMITIES WEAKNESS | 178 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ Asian | 1400/ 22 | 肺炎/ PNEUMONIA | 25 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 3/ Not Related |
| | | D/ No | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ White | 1050/ 351 | 関節痛/ HIP PAIN | 405 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 15 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 351 | 疼痛/ UNCONTROLLED PAIN | 405 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 351 | 四肢痛/ THUMB PAIN | 405 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 29 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1050/ 351 | 胃炎/ GASTRITIS | 415 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 9 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 8[redacted]/ F/ White | 79.8/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Recovered/ Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 1400/ 57 | 気胸/ PNEUMOTHORAX | 59 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 5 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | D/ Yes | [redacted] | [redacted] | 3[redacted]/ F/ Asian | 1400/ 57 | 痙攣発作/ SEIZURE | 58 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 8 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 57 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 66 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 7 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 67.2/ 1 | 注入に伴う反応/ INFUSION RELATED REACTION | 1 | 20[redacted] | 20[redacted]/1 | Recovered/ Resolved With Sequelae/ Drug Withdrawn | 3/ Very Likely |
| | | | | | | 67.2/ 1 | 呼吸困難/ WORSENING DYSPNEA | 2 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 2 | Not Recovered/ Not Resolved/ Not Applicable | 4/ Not Related |
| | | | | | | 67.2/ 1 | 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE | 3 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ Black or African American | 1400/ 43 | 心嚢液貯留/ PERICARDIAL EFFUSION | 51 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Possible |

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | 1400/ 71 | 胸水/ PLEURAL EFFUSION | 79 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 63 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1400/ 247 | 心停止/ CARDIAC ARREST | 257 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 1 | Fatal/ Not Applicable | 5/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ White | 1400/ 30 | 皮膚の新生物/ PILAR NEOPLASM | 30 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 26 | Recovered/ Resolved/ Drug Interrupted | 2/ Not Related |
| | | | | | | 1400/ 43 | 肺臓炎/ PNEUMONITIS | 58 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 29 | Recovered/ Resolved/ Dose Reduced | 2/ Very Likely |
| | | MET-2/ No | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ M/ Asian | 1050/ 2 | 脊髄圧迫/ SPINAL CORD COMPRESSION | 7 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1050/ 2 | 霧視/ BLURRED VISION | 7 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Drug Withdrawn | 3/ Not Related |
| Monotherapy JNJ-61186372 1750 mg (non-RP2D) | PART 1 (DOSE ESCALATION) | / No | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ F/ Asian | 1400/ 42 | ざ瘡様皮膚炎/ WORSEMOMG OF RASH ACNEIFORM | 50 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 36 | Recovering/ Resolving/ Drug Interrupted | 3/ Very Likely |
| | | | [redacted] | [redacted] | 6[redacted]/ F/ White | 700/ 330 | 喀血/ HEMOPTYSIS | 334 | 20[redacted] | 20[redacted]/ 3 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 7[redacted]/ M/ White | 1750/ 156 | 基底細胞癌/ BASAL CELL CARCINOMA, CHEST | 157 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 2/ Not Related |



Confidential

| Treatment Group | Study Part | Cohort/Prior Chemotherapy / Yes | Site ID | Subject ID | Age (years)/ Sex/Race | Onset 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 Study Agent | Toxicity Grade/ Relationship to Study Agent[c] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 7[redacted] F/ Asian | 1750/ 43 | 食欲減退/ ANOREXIA | 58 | 20[redacted] | 20[redacted] / 11 | Recovering/ Resolving/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1750/ 43 | 呼吸困難/ DYSPNEA | 58 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | | | | 1750/ 43 | 疲労/ WORSENING OF FATIGUE | 58 | 20[redacted] | Ongoing | Not Recovered/ Not Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |
| | | | [redacted] | [redacted] | 5[redacted] F/ White | 1400/ 270 | 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT | 278 | 20[redacted] | 20[redacted] /4 | Recovered/ Resolved/ Dose Not Changed | 3/ Not Related |

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] 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 23.0. Toxicity Grade is based on NCI common toxicity criteria, version 4.03.

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | | Osimertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Analysis set: Safety | 29 | | | | | | 32 | | | | | |
| Subjects with 1 or more SAEs | 13 (44.8%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 8 (27.6%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 8 (25.0%) | 2 (6.3%) | 1 (3.1%) | 5 (15.6%) | 0 | 0 |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (13.8%) | 0 | 0 | 4 (13.8%) | 0 | 0 | 3 (9.4%) | 2 (6.3%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 3 (10.3%) | 0 | 0 | 3 (10.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 2 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 3 (10.3%) | 0 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 2 (6.9%) | 0 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 3 (10.3%) | 0 | 1 (3.4%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | | Osimertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿管新生物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | | Osimertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

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

[tsfae03bytoxjpnpart1of2.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae03bytoxjpn.sas] 07NOV2023, 02:57

| | Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Analysis set: Safety | 16 | | | | | |
| Subjects with 1 or more SAEs | 4 (25.0%) | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 2 (12.5%) | 0 | 0 |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 胃腸障害 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 尿管新生物 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |

| | Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | |
| Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |

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

[tsfae03bytoxjpnpart2of2.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae03bytoxjpn.sas] 07NOV2023, 02:57

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 421 | 421 | 947 | 947 | 947 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent | 147 (34.9%) | 145 (34.4%) | 85 (20.2%) | 263 (27.8%) | 247 (26.1%) | 176 (18.6%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 33 (7.8%) | 31 (7.4%) | 17 (4.0%) | 60 (6.3%) | 58 (6.1%) | 40 (4.2%) |
| 爪囲炎 | 14 (3.3%) | 14 (3.3%) | 2 (0.5%) | 18 (1.9%) | 18 (1.9%) | 3 (0.3%) |
| 肺炎 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 24 (2.5%) | 24 (2.5%) | 23 (2.4%) |
| 毛包炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| 敗血症性ショック | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 結膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 尿路性敗血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 創傷感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| アデノウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 異型肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肺敗血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺結核 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 結核 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 31 (7.4%) | 30 (7.1%) | 26 (6.2%) | 61 (6.4%) | 59 (6.2%) | 52 (5.5%) |
| 肺塞栓症 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 10 (1.1%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) |
| 肺臓炎 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 17 (1.8%) | 17 (1.8%) | 17 (1.8%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) |
| 呼吸不全 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 7 (0.7%) | 6 (0.6%) | 7 (0.7%) |
| 呼吸困難 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 11 (1.2%) | 10 (1.1%) | 6 (0.6%) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 低酸素症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 鼻の炎症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胸水 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肺水腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 呼吸窮迫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喀血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 胸水症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 27 (6.4%) | 26 (6.2%) | 7 (1.7%) | 39 (4.1%) | 34 (3.6%) | 15 (1.6%) |
| 発疹 | 11 (2.6%) | 10 (2.4%) | 3 (0.7%) | 13 (1.4%) | 11 (1.2%) | 4 (0.4%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) |
| 皮膚病変 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| 皮膚亀裂 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| 湿疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 爪ジストロフィー | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| そう痒症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 23 (5.5%) | 21 (5.0%) | 13 (3.1%) | 29 (3.1%) | 25 (2.6%) | 19 (2.0%) |
| 無力症 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) | 3 (0.3%) |
| 末梢性浮腫 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 1 (0.1%) |
| 突然死 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 死亡 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 疲労 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 全身健康状態悪化 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 粘膜の炎症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 浮腫 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 活動性低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 倦怠感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 21 (5.0%) | 21 (5.0%) | 1 (0.2%) | 35 (3.7%) | 35 (3.7%) | 2 (0.2%) |
| 注入に伴う反応 | 19 (4.5%) | 19 (4.5%) | 0 | 32 (3.4%) | 32 (3.4%) | 1 (0.1%) |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 創合併症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 角膜損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 各種物質毒性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 12 (2.9%) | 11 (2.6%) | 9 (2.1%) | 21 (2.2%) | 18 (1.9%) | 18 (1.9%) |
| 錯感覚 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| 脳梗塞 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 虚血性脳梗塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 虚血性脳卒中 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 意識消失 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 神経根障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 上矢状洞血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 失語症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 脳浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 中枢神経系出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 小脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| てんかん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 神経学的症状 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 不全対麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 8 (1.9%) | 15 (1.6%) | 12 (1.3%) | 13 (1.4%) |
| 心筋梗塞 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 心不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 心肺不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心血管不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 心筋断裂 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 3 (0.3%) |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 心停止 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性心不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 代謝および栄養障害 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 3 (0.7%) | 14 (1.5%) | 14 (1.5%) | 6 (0.6%) |
| 低アルブミン血症 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) | 3 (0.3%) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| 脱水 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 発育不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 2 (0.5%) | 12 (1.3%) | 10 (1.1%) | 6 (0.6%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 7 (0.7%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 駆出率減少 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (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%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 体重減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 6 (0.6%) | 6 (0.6%) | 2 (0.2%) |
| 深部静脈血栓症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| 循環虚脱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 大静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 12 (1.3%) | 11 (1.2%) | 9 (1.0%) |
| 下痢 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 穿孔性胃潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 悪心 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 肛門周囲痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口内炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 5 (0.5%) | 2 (0.2%) | 4 (0.4%) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 筋肉痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 四肢痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尾骨痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 5 (0.5%) |
| 慢性骨髄性白血病 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 高悪性度Ｂ細胞リンパ腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 甲状腺乳頭癌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 前立腺癌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 乳癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 原発巣不明の悪性新生物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 貧血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血小板減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 眼障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 視神経萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 肝毒性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 製品の問題 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 医療機器位置異常 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 精神障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 錯乱状態 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 腎および尿路障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 腎不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 巣状分節性糸球体硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿生殖器障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 生殖器の炎症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |

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).

[tsfae02dscpt1of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02any.sas] 30NOV2023, 13:33

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| Analysis set: Safety | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent | 58 (13.6%) | 62 (11.3%) | 26 (6.8%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (2.3%) | 8 (1.5%) | 12 (3.2%) |
| 爪囲炎 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 肺炎 | 3 (0.7%) | 4 (0.7%) | 6 (1.6%) |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 0 | 0 | 0 |
| アデノウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 異型肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 喉頭蓋炎 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 下気道感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 |
| 肺敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 肺結核 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 敗血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 結核 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 19 (4.4%) | 18 (3.3%) | 9 (2.4%) |
| 肺塞栓症 | 2 (0.5%) | 6 (1.1%) | 1 (0.3%) |
| 肺臓炎 | 7 (1.6%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 間質性肺疾患 | 4 (0.9%) | 5 (0.9%) | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸困難 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 4 (1.1%) |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 0 | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 鼻の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) |
| 気胸 | 0 | 0 | 0 |
| 肺水腫 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸窮迫 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胸水症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 2 (0.4%) | 4 (1.1%) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 |
| 爪ジストロフィー | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (1.4%) | 8 (1.5%) | 3 (0.8%) |
| 無力症 | 1 (0.2%) | 5 (0.9%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 死亡 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 活動性低下 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 疼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 5 (1.3%) |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 4 (1.1%) |
| リコール現象 | 0 | 0 | 0 |
| 創合併症 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜損傷 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 各種物質毒性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経系障害 | 8 (1.9%) | 12 (2.2%) | 3 (0.8%) |
| 錯感覚 | 0 | 3 (0.5%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 脳血栓症 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 虚血性脳梗塞 | 0 | 0 | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経根障害 | 0 | 0 | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 失語症 | 0 | 0 | 0 |
| 脳浮腫 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 中枢神経系出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 小脳梗塞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血管発作 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 認知障害 | 0 | 0 | 0 |
| てんかん | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 顔面麻痺 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 片頭痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 |
| 神経学的症状 | 0 | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 不全対麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心臓障害 | 4 (0.9%) | 6 (1.1%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 冠動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 |
| 心不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心肺不全 | 0 | 0 | 0 |
| 心血管不全 | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓内血栓 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋断裂 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 2 (0.5%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 心房細動 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心停止 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 急性心不全 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 |
| 脱水 | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 発育不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4 (0.9%) | 6 (1.1%) | 1 (0.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 駆出率減少 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症マーカー上昇 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 体重減少 | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 3 (0.8%) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 循環虚脱 | 0 | 0 | 0 |
| 大静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 胃腸障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 下痢 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 穿孔性胃潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 0 |
| 筋萎縮 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 |
| 骨痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尾骨痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 頚部痛 | 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） | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 慢性骨髄性白血病 | 0 | 0 | 0 |
| 高悪性度Ｂ細胞リンパ腫 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 0 | 0 | 0 |
| 乳癌 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 原発巣不明の悪性新生物 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 0 | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| 視神経萎縮 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 虚血性視神経症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 製品の問題 | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器位置異常 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 錯乱状態 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 |
| 巣状分節性糸球体硬化症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿生殖器障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖器の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 0 | 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.
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).

[tsfae02dscpt2of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02any.sas] 30NOV2023, 13:33

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 29 | 29 | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent | 6 (20.7%) | 6 (20.7%) | 4 (13.8%) | 4 (12.5%) | 2 (12.5%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (10.3%) | 3 (10.3%) | 2 (6.9%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| 肺塞栓症 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 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 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib |
| 乳癌 | 0 | 0 | 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.

[tsfae02dscjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02dscjpn.sas] 30OCT2023, 20:08



Confidential

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 421 | 421 | 947 | 947 | 947 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent | 249 (59.1%) | 193 (45.8%) | 176 (41.8%) | 422 (44.6%) | 289 (30.5%) | 313 (33.1%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 144 (34.2%) | 105 (24.9%) | 85 (20.2%) | 225 (23.8%) | 148 (15.6%) | 149 (15.7%) |
| 発疹 | 84 (20.0%) | 62 (14.7%) | 42 (10.0%) | 120 (12.7%) | 81 (8.6%) | 71 (7.5%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 38 (9.0%) | 26 (6.2%) | 27 (6.4%) | 64 (6.8%) | 42 (4.4%) | 46 (4.9%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 6 (1.4%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 8 (0.8%) | 4 (0.4%) | 6 (0.6%) |
| 皮膚病変 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚乾燥 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) | 3 (0.3%) | 5 (0.5%) |
| 皮膚亀裂 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) | 6 (0.6%) |
| そう痒症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 皮膚炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| ざ瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 4 (0.4%) | 1 (0.1%) | 3 (0.3%) |
| 褥瘡性潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 多形紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 爪の障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 爪甲剥離症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 皮膚疼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| 皮膚潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 3 (0.3%) |
| 乾皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 過角化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 爪ジストロフィー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 爪毒性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 臍出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 感染症および寄生虫症 | 90 (21.4%) | 66 (15.7%) | 53 (12.6%) | 139 (14.7%) | 88 (9.3%) | 88 (9.3%) |
| 爪囲炎 | 80 (19.0%) | 59 (14.0%) | 48 (11.4%) | 120 (12.7%) | 78 (8.2%) | 75 (7.9%) |
| 毛包炎 | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 5 (1.2%) | 10 (1.1%) | 5 (0.5%) | 8 (0.8%) |
| 膿疱性皮疹 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 4 (1.0%) | 8 (0.8%) | 4 (0.4%) | 6 (0.6%) |
| 感染性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 頭部白癬 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 尿路感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 胃腸障害 | 26 (6.2%) | 16 (3.8%) | 14 (3.3%) | 46 (4.9%) | 26 (2.7%) | 30 (3.2%) |
| 口内炎 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 19 (2.0%) | 12 (1.3%) | 13 (1.4%) |
| 下痢 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 5 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| 悪心 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) | 1 (0.1%) | 7 (0.7%) |
| 裂肛 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肛門の炎症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口唇炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| 嘔吐 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 0 | 4 (0.4%) |
| 上腹部痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肛門発疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 消化不良 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 痔核 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 食道炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 直腸炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 直腸出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 舌潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 咳嗽後嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 25 (5.9%) | 8 (1.9%) | 22 (5.2%) | 48 (5.1%) | 19 (2.0%) | 35 (3.7%) |
| 錯感覚 | 8 (1.9%) | 2 (0.5%) | 7 (1.7%) | 13 (1.4%) | 4 (0.4%) | 10 (1.1%) |
| 末梢性ニューロパチー | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) | 5 (0.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 4 (1.0%) | 17 (1.8%) | 9 (1.0%) | 9 (1.0%) |
| 浮動性めまい | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 筋緊張亢進 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 嗜眠 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 多発ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 振戦 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3%) | 0 | 3 (0.3%) |
| 神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 部分発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (4.8%) | 17 (4.0%) | 6 (1.4%) | 44 (4.6%) | 34 (3.6%) | 19 (2.0%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| 末梢性浮腫 | 7 (1.7%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 20 (2.1%) | 14 (1.5%) | 8 (0.8%) |
| 粘膜の炎症 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 2 (0.2%) |
| 無力症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 11 (1.2%) | 8 (0.8%) | 6 (0.6%) |
| 疲労 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 浮腫 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 末梢腫脹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 17 (4.0%) | 16 (3.8%) | 2 (0.5%) | 26 (2.7%) | 20 (2.1%) | 8 (0.8%) |
| 低アルブミン血症 | 11 (2.6%) | 11 (2.6%) | 1 (0.2%) | 16 (1.7%) | 14 (1.5%) | 3 (0.3%) |
| 食欲減退 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 低蛋白血症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 12 (2.9%) | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 26 (2.7%) | 12 (1.3%) | 19 (2.0%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 8 (1.9%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 16 (1.7%) | 9 (1.0%) | 10 (1.1%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 3 (0.3%) |
| 駆出率減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 4 (1.0%) | 10 (1.1%) | 2 (0.2%) | 8 (0.8%) |
| 筋痙縮 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 6 (0.6%) | 2 (0.2%) | 4 (0.4%) |
| 筋力低下 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 1 (0.1%) | 3 (0.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| 関節痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 血管障害 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) | 4 (0.4%) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 血管炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 1 (0.1%) |
| 注入に伴う反応 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 肺塞栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 呼吸困難 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 鼻出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 鼻痂皮 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気胸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 7 (0.7%) | 1 (0.1%) | 6 (0.6%) |
| 血小板減少症 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 1 (0.1%) | 4 (0.4%) |
| リンパ球減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 眼障害 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.7%) | 6 (0.6%) | 1 (0.1%) | 6 (0.6%) |
| 眼瞼炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 視神経乳頭浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 霧視 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 眼瞼湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼球浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib |
| 腎および尿路障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 腎不全 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 会陰潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 女性外陰部潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 心臓障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 左室機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 火炎状母斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副腎機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| アルコール性肝炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 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 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 移行上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).

[tsfae02dsrpt1of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02any.sas] 30NOV2023, 13:33

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| Analysis set: Safety | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent | 23 (5.4%) | 91 (16.5%) | 39 (10.3%) |

| | Osimertinib<br>Reduce Osimertinib | Lazertinib<br>Reduce Lazertinib | Amivantamab<br>Reduce Amivantamab |
|---|---|---|---|
| System organ class<br>Preferred term | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (0.5%) | 28 (5.1%) | 20 (5.3%) |
| 発疹 | 2 (0.5%) | 12 (2.2%) | 2 (0.5%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 2 (0.4%) | 13 (3.4%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚亀裂 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 3 (0.5%) | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 0 |
| 爪甲剥離症 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚疼痛 | 0 | 0 | 0 |
| 類天疱瘡 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乾皮症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 0 | 0 | 0 |
| 爪ジストロフィー | 0 | 0 | 0 |
| 爪毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| 皮膚変色 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 臍出血 | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (0.5%) | 2 (0.4%) | 13 (3.4%) |
| 爪囲炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 10 (2.6%) |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 |
| 頭部白癬 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 4 (0.9%) | 14 (2.5%) | 3 (0.8%) |
| 口内炎 | 0 | 2 (0.4%) | 3 (0.8%) |
| 下痢 | 2 (0.5%) | 7 (1.3%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門発疹 | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 0 | 0 | 0 |
| 食道炎 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸炎 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| 舌潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽後嘔吐 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経系障害 | 0 | 42 (7.6%) | 0 |
| 錯感覚 | 0 | 15 (2.7%) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 7 (1.3%) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 7 (1.3%) | 0 |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 5 (0.9%) | 0 |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭痛 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 部分発作 | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.2%) | 6 (1.1%) | 6 (1.6%) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 無力症 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 疲労 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 歩行障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| 代謝および栄養障害 | 4 (0.9%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲減退 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 低蛋白血症 | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 6 (1.4%) | 7 (1.3%) | 1 (0.3%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 3 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 3 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 駆出率減少 | 2 (0.5%) | 3 (0.5%) | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 塞栓症 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| 低血圧 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 0 |
| リコール現象 | 0 | 0 | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.8%) |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻痂皮 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 血小板減少症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 |
| 視神経乳頭浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼球浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 0 | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 |
| 会陰潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 女性外陰部潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心血管障害 | 0 | 0 | 0 |
| 左室機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib | Reduce Amivantamab |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 0 |
| 火炎状母斑 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 副腎機能不全 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 |
| アルコール性肝炎 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 |
| 移行上皮癌 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 | 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.
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).

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 29 | 29 | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent | 19 (65.5%) | 16 (55.2%) | 14 (48.3%) | 3 (9.4%) | 3 (18.8%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (44.8%) | 10 (34.5%) | 11 (37.9%) | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 8 (27.6%) | 6 (20.7%) | 8 (27.6%) | 0 | 0 |
| 発疹 | 5 (17.2%) | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| 皮膚剥脱 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 4 (13.8%) | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 4 (13.8%) | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 駆出率減少 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 1 (6.3%) |
| 食欲減退 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 低アルブミン血症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 錯感覚 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 血管障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 左室機能不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Reduce Any | Reduce Amivantamab | Reduce Lazertinib | Reduce Osimertinib | Reduce Lazertinib |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 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.

[tsfae02dsrjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02dsrjpn.sas] 30OCT2023, 20:18

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 421 | 421 | 947 | 947 | 947 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent | 350 (83.1%) | 328 (77.9%) | 299 (71.0%) | 705 (74.4%) | 651 (68.7%) | 575 (60.7%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 204 (48.5%) | 185 (43.9%) | 152 (36.1%) | 333 (35.2%) | 292 (30.8%) | 261 (27.6%) |
| 爪囲炎 | 91 (21.6%) | 84 (20.0%) | 65 (15.4%) | 141 (14.9%) | 121 (12.8%) | 107 (11.3%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 63 (15.0%) | 58 (13.8%) | 38 (9.0%) | 93 (9.8%) | 79 (8.3%) | 58 (6.1%) |
| 肺炎 | 14 (3.3%) | 13 (3.1%) | 9 (2.1%) | 39 (4.1%) | 36 (3.8%) | 32 (3.4%) |
| 毛包炎 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 4 (1.0%) | 16 (1.7%) | 15 (1.6%) | 11 (1.2%) |
| 蜂巣炎 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 4 (1.0%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) | 6 (0.6%) |
| 膿疱性皮疹 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 9 (1.0%) | 8 (0.8%) | 6 (0.6%) |
| 上気道感染 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 6 (0.6%) | 2 (0.2%) |
| 尿路感染 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 10 (1.1%) | 9 (1.0%) | 5 (0.5%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 結膜炎 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 帯状疱疹 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 2 (0.2%) |
| ウイルス性気道感染 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) | 0 |
| 膀胱炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| デング熱 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 感染性皮膚炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 丹毒 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 限局性感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 上咽頭炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 膿疱 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 気道感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 皮膚感染 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 6 (0.6%) | 5 (0.5%) | 6 (0.6%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 軟部組織感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| ウイルス感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 細菌感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| カンピロバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 医療機器関連感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 精巣上体炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 消化管感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 歯肉炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| Ｈ１Ｎ１インフルエンザ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| インフルエンザ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 乳様突起炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 爪感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 中耳炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 歯周炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 処置後感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 敗血症性ショック | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 頭部白癬 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 尿路性敗血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 虫垂膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 虫垂炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性関節炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| アスペルギルス感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 異型肺炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 細気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| カテーテル留置部位感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| ヘルペス性状湿疹 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 蓄膿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 熱性感染症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 髄膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 耳下腺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸膜感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| ウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 重複感染 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管デバイス感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 191 (45.4%) | 176 (41.8%) | 145 (34.4%) | 299 (31.6%) | 268 (28.3%) | 222 (23.4%) |
| 発疹 | 104 (24.7%) | 95 (22.6%) | 76 (18.1%) | 155 (16.4%) | 135 (14.3%) | 115 (12.1%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 50 (11.9%) | 49 (11.6%) | 37 (8.8%) | 72 (7.6%) | 66 (7.0%) | 55 (5.8%) |
| 皮膚潰瘍 | 10 (2.4%) | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 12 (1.3%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 13 (1.4%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) |
| 皮膚亀裂 | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 4 (1.0%) | 9 (1.0%) | 8 (0.8%) | 4 (0.4%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 7 (1.7%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 11 (1.2%) | 9 (1.0%) | 5 (0.5%) |
| そう痒症 | 6 (1.4%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 12 (1.3%) | 9 (1.0%) | 9 (1.0%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 皮膚病変 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 7 (0.7%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) |
| ざ瘡 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) |
| 皮膚炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) |
| 褥瘡性潰瘍 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 薬疹 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 紅斑 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 5 (0.5%) | 2 (0.2%) |
| 爪甲剥離症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| 紅斑性皮疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 光線角化症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血管浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 水疱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| セルライト | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| 斑状出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 爪の障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 爪破損 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 丘疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚びらん | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 乾皮症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 0 |
| 過角化 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 爪毒性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 皮膚疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 手掌紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痂皮 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 皮膚変色 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚毒性 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 胃腸障害 | 66 (15.7%) | 50 (11.9%) | 56 (13.3%) | 155 (16.4%) | 121 (12.8%) | 98 (10.3%) |
| 下痢 | 19 (4.5%) | 15 (3.6%) | 15 (3.6%) | 31 (3.3%) | 23 (2.4%) | 24 (2.5%) |
| 口内炎 | 13 (3.1%) | 10 (2.4%) | 10 (2.4%) | 32 (3.4%) | 26 (2.7%) | 21 (2.2%) |
| 嘔吐 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 4 (1.0%) | 44 (4.6%) | 36 (3.8%) | 13 (1.4%) |
| 悪心 | 8 (1.9%) | 4 (1.0%) | 7 (1.7%) | 44 (4.6%) | 33 (3.5%) | 17 (1.8%) |
| 腹痛 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 裂肛 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肛門発疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 口唇炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 大腸炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 便秘 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 十二指腸潰瘍 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 嚥下障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 胃炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) |
| 食道炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 肛門の炎症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肛門潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 胃腸毒性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 歯肉出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 舌炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 痔出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 痔核 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| イレウス | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 麻痺性イレウス | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 腸出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 大腸穿孔 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口唇乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 膵炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 急性膵炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 消化性潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肛門周囲痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 直腸炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 直腸出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 歯の障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 腹部硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腹症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 痔瘻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 憩室穿孔 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃穿孔 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹腔内出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口唇浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸間膜動脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腸間膜血管閉塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 口腔知覚不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| レッチング | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 60 (14.3%) | 49 (11.6%) | 36 (8.6%) | 173 (18.3%) | 146 (15.4%) | 93 (9.8%) |
| 末梢性浮腫 | 20 (4.8%) | 18 (4.3%) | 10 (2.4%) | 41 (4.3%) | 37 (3.9%) | 24 (2.5%) |
| 無力症 | 18 (4.3%) | 12 (2.9%) | 11 (2.6%) | 47 (5.0%) | 34 (3.6%) | 33 (3.5%) |
| 粘膜の炎症 | 10 (2.4%) | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 15 (1.6%) | 13 (1.4%) | 11 (1.2%) |
| 疲労 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 24 (2.5%) | 15 (1.6%) | 18 (1.9%) |
| 倦怠感 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 5 (0.5%) | 3 (0.3%) |
| 末梢腫脹 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 4 (0.4%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 発熱 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 20 (2.1%) | 15 (1.6%) | 8 (0.8%) |
| 浮腫 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 投与部位漏出 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 活動性低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 全身性浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 治癒不良 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 医療機器関連損傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 限局性浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 顔面腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| カテーテル留置部位潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 16 (1.7%) | 16 (1.7%) | 0 |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 24 (2.5%) | 24 (2.5%) | 0 |
| 溢出 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 顔面痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冷感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 全身健康状態悪化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 全身性炎症反応症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 乾燥症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 58 (13.8%) | 43 (10.2%) | 51 (12.1%) | 105 (11.1%) | 81 (8.6%) | 90 (9.5%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 30 (7.1%) | 25 (5.9%) | 27 (6.4%) | 53 (5.6%) | 45 (4.8%) | 47 (5.0%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 23 (5.5%) | 19 (4.5%) | 22 (5.2%) | 42 (4.4%) | 35 (3.7%) | 39 (4.1%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 13 (3.1%) | 10 (2.4%) | 12 (2.9%) | 16 (1.7%) | 12 (1.3%) | 15 (1.6%) |
| 駆出率減少 | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 10 (1.1%) | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 8 (1.9%) | 2 (0.5%) | 8 (1.9%) | 8 (0.8%) | 2 (0.2%) | 8 (0.8%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 血中クレアチニン増加 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| リパーゼ増加 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 7 (0.7%) | 9 (1.0%) |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 体重減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中カルシトニン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌検査陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トロポニン増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 50 (11.9%) | 34 (8.1%) | 37 (8.8%) | 120 (12.7%) | 99 (10.5%) | 81 (8.6%) |
| 肺塞栓症 | 20 (4.8%) | 16 (3.8%) | 16 (3.8%) | 36 (3.8%) | 29 (3.1%) | 29 (3.1%) |
| 呼吸困難 | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 5 (1.2%) | 34 (3.6%) | 29 (3.1%) | 17 (1.8%) |
| 咳嗽 | 6 (1.4%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 12 (1.3%) | 10 (1.1%) | 5 (0.5%) |
| 胸水 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 10 (1.1%) | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) |
| 湿性咳嗽 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 2 (0.2%) |
| 喘息 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 気管支痙攣 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 鼻出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 高炭酸ガス血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 肺陰影 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 鼻痂皮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 鼻の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 肺臓炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 9 (1.0%) | 8 (0.8%) |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肺胞出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 肺動脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 肺出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 呼吸不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 窒息 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 無気肺 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 1 (0.1%) |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 鼻潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胸膜痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 窒息感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻呼吸 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉絞扼感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上気道咳症候群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 45 (10.7%) | 39 (9.3%) | 31 (7.4%) | 94 (9.9%) | 78 (8.2%) | 62 (6.5%) |
| 低アルブミン血症 | 25 (5.9%) | 23 (5.5%) | 15 (3.6%) | 48 (5.1%) | 43 (4.5%) | 29 (3.1%) |
| 食欲減退 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 23 (2.4%) | 15 (1.6%) | 14 (1.5%) |
| 低カルシウム血症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) |
| 低ナトリウム血症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 14 (1.5%) | 10 (1.1%) | 10 (1.1%) |
| 高アミラーゼ血症 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| 脱水 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 3 (0.3%) |
| 高カリウム血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 低カリウム血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) | 1 (0.1%) |
| 過小食 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 高血糖 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 低血糖 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 低リン血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 悪液質 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低蛋白血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 42 (10.0%) | 35 (8.3%) | 26 (6.2%) | 72 (7.6%) | 65 (6.9%) | 32 (3.4%) |
| 深部静脈血栓症 | 19 (4.5%) | 15 (3.6%) | 13 (3.1%) | 21 (2.2%) | 17 (1.8%) | 14 (1.5%) |
| 四肢静脈血栓症 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) | 4 (0.4%) |
| 低血圧 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 12 (1.3%) | 12 (1.3%) | 0 |
| 塞栓症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) |
| 高血圧 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 8 (0.8%) | 2 (0.2%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 頚静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血管炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 腋窩静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 静脈塞栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 起立性低血圧 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 末梢動脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 血栓性静脈炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 毛細血管漏出症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| チアノーゼ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 潮紅 | 0 | 0 | 0 | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) | 0 |
| 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 蒼白 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 神経系障害 | 30 (7.1%) | 28 (6.7%) | 19 (4.5%) | 60 (6.3%) | 50 (5.3%) | 42 (4.4%) |
| 末梢性ニューロパチー | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 5 (1.2%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) | 6 (0.6%) |
| 錯感覚 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 8 (0.8%) | 5 (0.5%) | 7 (0.7%) |
| 浮動性めまい | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 7 (0.7%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) |
| 感覚鈍麻 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) | 6 (0.6%) | 6 (0.6%) |
| 嗜眠 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 脳出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 脳血管発作 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) |
| 認知障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 味覚不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 顔面麻痺 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 出血性卒中 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 頭痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 意識消失 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 多発ニューロパチー | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 失語症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 運動失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| ジスキネジア | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| てんかん | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 不全片麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 精神的機能障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 発作後麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 坐骨神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 脊髄圧迫 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 24 (5.7%) | 17 (4.0%) | 17 (4.0%) | 46 (4.9%) | 35 (3.7%) | 34 (3.6%) |
| 貧血 | 8 (1.9%) | 4 (1.0%) | 7 (1.7%) | 14 (1.5%) | 8 (0.8%) | 11 (1.2%) |
| 血小板減少症 | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 17 (1.8%) | 14 (1.5%) | 11 (1.2%) |
| 好中球減少症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 11 (1.2%) | 9 (1.0%) | 7 (0.7%) |
| 白血球減少症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 6 (0.6%) | 6 (0.6%) |
| リンパ球減少症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 7 (0.7%) | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 好中球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 失血性貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 好酸球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 17 (4.0%) | 14 (3.3%) | 10 (2.4%) | 36 (3.8%) | 27 (2.9%) | 26 (2.7%) |
| 筋肉痛 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 筋力低下 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 筋痙縮 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 5 (0.5%) | 6 (0.6%) |
| 四肢痛 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 4 (0.4%) | 3 (0.3%) |
| 関節痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 関節炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 背部痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 6 (0.6%) | 3 (0.3%) | 4 (0.4%) |
| 骨痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 椎間板突出 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 関節腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 運動性低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 頚部痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 変形性関節症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 脊椎痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 骨病変 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 椎間板圧迫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 病的骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 15 (3.6%) | 15 (3.6%) | 7 (1.7%) | 19 (2.0%) | 17 (1.8%) | 10 (1.1%) |
| 転倒 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 足関節部骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 大腿骨骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 股関節部骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 下肢骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 骨盤骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 放射線損傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚裂傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮下血腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 熱傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 脛骨骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 血管確保合併症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 創傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 偶発的過量投与 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭部損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切開部位治癒不良 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 角膜損傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 腰椎骨折 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 放射線線維症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 8 (1.9%) | 20 (2.1%) | 16 (1.7%) | 14 (1.5%) |
| 眼充血 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 6 (0.6%) | 5 (0.5%) | 3 (0.3%) |
| 眼瞼炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 白内障 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| ドライアイ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 角膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 視力低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 一過性黒内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 結膜浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 角膜びらん | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 眼瞼湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 緑内障 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼腫脹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |
| 硝子体剥離 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 8 (1.9%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 23 (2.4%) | 19 (2.0%) | 9 (1.0%) |
| 心房細動 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 急性冠動脈症候群 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 急性心不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.3%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 心筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 動悸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 0 |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肝胆道系障害 | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 12 (1.3%) | 10 (1.1%) | 10 (1.1%) |
| 肝機能異常 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 高ビリルビン血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 胆嚢炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肝炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 肝毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 門脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 腎および尿路障害 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 12 (1.3%) | 11 (1.2%) | 8 (0.8%) |
| 腎機能障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) | 4 (0.4%) |
| 下部尿路症状 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 蛋白尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 腎不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 尿管結石症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 高窒素血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱壁肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性腎臓病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 腎出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 腎静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 7 (0.7%) | 6 (0.6%) | 5 (0.5%) |
| 癌疼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 甲状腺乳頭癌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 乳癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 頭蓋咽頭腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 骨転移 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 中枢神経系転移 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経原性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 移行上皮癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 1 (0.1%) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 5 (0.5%) | 5 (0.5%) | 1 (0.1%) |
| 生殖器の炎症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 性器びらん | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 重度月経出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 外陰腟の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 耳および迷路障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 耳漏 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 耳そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 8 (0.8%) | 7 (0.7%) | 7 (0.7%) |
| 不安 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) | 2 (0.2%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib |
| 譫妄 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 適応障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 錯乱状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 幻覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) |
| 人格変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 製品の問題 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副腎機能不全 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.2%) | 2 (0.2%) | 1 (0.1%) |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 過敏症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 外科および内科処置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胆嚢切除 | 0 | 0 | 0 | 0 | 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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).

[tsfae02intpt1of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02any.sas] 30NOV2023, 13:33

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| Analysis set: Safety | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent | 165 (38.6%) | 193 (35.1%) | 287 (75.5%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 69 (16.1%) | 51 (9.3%) | 42 (11.1%) |
| 爪囲炎 | 4 (0.9%) | 6 (1.1%) | 11 (2.9%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 36 (8.4%) | 17 (3.1%) | 4 (1.1%) |
| 肺炎 | 18 (4.2%) | 11 (2.0%) | 13 (3.4%) |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 上気道感染 | 6 (1.4%) | 2 (0.4%) | 2 (0.5%) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 帯状疱疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス性気道感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| デング熱 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 丹毒 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 0 | 0 | 0 |
| 上咽頭炎 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱 | 0 | 0 | 0 |
| 気道感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 敗血症 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 皮膚感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 軟部組織感染 | 0 | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アクロモバクター感染 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌感染 | 0 | 0 | 0 |
| カンピロバクター感染 | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 0 | 0 | 0 |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 医療機器関連感染 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 精巣上体炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 真菌性足感染 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 0 |
| Ｈ１Ｎ１インフルエンザ | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 0 | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 乳様突起炎 | 0 | 0 | 0 |
| 爪感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 食道カンジダ症 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 0 | 0 |
| 急性中耳炎 | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性肺炎 | 0 | 0 | 0 |
| 処置後感染 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 頭部白癬 | 0 | 0 | 0 |
| 尿路性敗血症 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 虫垂膿瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 細菌性関節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アスペルギルス感染 | 0 | 0 | 0 |
| 異型肺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 細気管支炎 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| カンジダ感染 | 0 | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ヘルペス性状湿疹 | 0 | 0 | 0 |
| 蓄膿 | 0 | 0 | 0 |
| 熱性感染症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 膿痂疹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 腎感染 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 下気道感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 髄膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 耳下腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 咽頭炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 胸膜感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 0 |
| ウイルス性肺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| ブドウ球菌性菌血症 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 0 | 0 | 0 |
| 重複感染 | 0 | 0 | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管デバイス感染 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 (3.0%) | 31 (5.6%) | 56 (14.7%) |
| 発疹 | 4 (0.9%) | 14 (2.5%) | 14 (3.7%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (0.2%) | 5 (0.9%) | 11 (2.9%) |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 2 (0.4%) | 4 (1.1%) |
| 皮膚亀裂 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 0 |
| そう痒症 | 3 (0.7%) | 3 (0.5%) | 13 (3.4%) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 皮膚炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 5 (1.3%) |
| 爪甲剥離症 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 0 |
| 光線角化症 | 0 | 0 | 0 |
| 血管浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| セルライト | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 0 | 0 | 0 |
| 爪破損 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 丘疹 | 0 | 0 | 0 |
| 類天疱瘡 | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚びらん | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) |
| 乾皮症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脱毛症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 冷汗 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 0 | 0 | 6 (1.6%) |
| 過角化 | 0 | 0 | 0 |
| 爪毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚疼痛 | 0 | 0 | 0 |
| 手掌紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 |
| 乾癬 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 痂皮 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 胃腸障害 | 20 (4.7%) | 24 (4.4%) | 101 (26.6%) |
| 下痢 | 6 (1.4%) | 10 (1.8%) | 7 (1.8%) |
| 口内炎 | 4 (0.9%) | 4 (0.7%) | 7 (1.8%) |
| 嘔吐 | 2 (0.5%) | 5 (0.9%) | 38 (10.0%) |
| 悪心 | 2 (0.5%) | 4 (0.7%) | 67 (17.6%) |
| 腹痛 | 1 (0.2%) | 0 | 6 (1.6%) |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門発疹 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 胃炎 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 食道炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| びらん性胃炎 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 舌炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 痔出血 | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| イレウス | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 0 |
| 腸出血 | 0 | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0 |
| 膵炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 0 | 0 | 0 |
| 消化性潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 肛門周囲痛 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸炎 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 歯の障害 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 3 (0.8%) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 腹部硬直 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 急性腹症 | 0 | 0 | 0 |
| 痔瘻 | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 齲歯 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 憩室穿孔 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 消化不良 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 胃穿孔 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腹腔内出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大腸閉塞 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 口唇腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 腸間膜動脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 腸間膜血管閉塞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 口腔知覚不全 | 0 | 0 | 0 |
| レッチング | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 流涎過多 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 7 (1.6%) | 24 (4.4%) | 150 (39.5%) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 無力症 | 1 (0.2%) | 7 (1.3%) | 5 (1.3%) |
| 粘膜の炎症 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 疲労 | 1 (0.2%) | 5 (0.9%) | 6 (1.6%) |
| 倦怠感 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 4 (1.1%) |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 発熱 | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 31 (8.2%) |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 投与部位漏出 | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 活動性低下 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器関連損傷 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 42 (11.1%) |
| 悪寒 | 0 | 2 (0.4%) | 92 (24.2%) |
| 溢出 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 顔面浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (0.8%) |
| 顔面痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 冷感 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 熱感 | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 歩行障害 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 肉芽腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 炎症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 注入部位血管外漏出 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 疼痛 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 全身性炎症反応症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 口渇 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 乾燥症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 臨床検査 | 40 (9.3%) | 38 (6.9%) | 37 (9.7%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 12 (2.8%) | 12 (2.2%) | 6 (1.6%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 11 (2.6%) | 9 (1.6%) | 4 (1.1%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 (1.2%) | 3 (0.5%) | 4 (1.1%) |
| 駆出率減少 | 11 (2.6%) | 6 (1.1%) | 0 |

| | Osimertinib<br>Interrupt Osimertinib | Lazertinib<br>Interrupt Lazertinib | Amivantamab<br>Interrupt Amivantamab |
|---|---|---|---|
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 4 (0.9%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.8%) |
| 血中クレアチニン増加 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| リパーゼ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (0.5%) | 3 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| 炎症マーカー上昇 | 0 | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 0 | 0 | 0 |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 0 | 0 | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中カルシトニン増加 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 |
| 血中フィブリノゲン減少 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 2 (0.5%) | 8 (1.5%) | 0 |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 4 (1.1%) |
| 酸素飽和度低下 | 0 | 0 | 13 (3.4%) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸数増加 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| ブドウ球菌検査陽性 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| トロポニン増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 22 (5.1%) | 19 (3.5%) | 129 (33.9%) |
| 肺塞栓症 | 9 (2.1%) | 9 (1.6%) | 5 (1.3%) |
| 呼吸困難 | 4 (0.9%) | 7 (1.3%) | 88 (23.2%) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 21 (5.5%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 胸水 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.8%) |
| 湿性咳嗽 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 喘息 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支痙攣 | 0 | 0 | 5 (1.3%) |
| 労作性呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高炭酸ガス血症 | 0 | 0 | 0 |
| 肺陰影 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻痂皮 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 6 (1.6%) |
| 気胸 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 肺胞出血 | 0 | 0 | 0 |
| 肺動脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 肺出血 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 |
| 窒息 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 無気肺 | 0 | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 低酸素症 | 1 (0.2%) | 0 | 18 (4.7%) |
| 間質性肺疾患 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 喉頭の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻潰瘍 | 0 | 0 | 0 |
| 胸膜痛 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 |
| 窒息感 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 頻呼吸 | 0 | 0 | 5 (1.3%) |
| 咽喉絞扼感 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 上気道咳症候群 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 喘鳴 | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (1.2%) | 21 (3.8%) | 9 (2.4%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 低アルブミン血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲減退 | 2 (0.5%) | 8 (1.5%) | 1 (0.3%) |
| 低カルシウム血症 | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 9 (1.6%) | 2 (0.5%) |
| 高アミラーゼ血症 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 脱水 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 過小食 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 低血糖 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低リン血症 | 0 | 0 | 0 |
| 悪液質 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 低蛋白血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管障害 | 5 (1.2%) | 8 (1.5%) | 99 (26.1%) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 低血圧 | 0 | 1 (0.2%) | 24 (6.3%) |
| 塞栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 18 (4.7%) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 血管炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 腋窩静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈塞栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 末梢動脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 毛細血管漏出症候群 | 0 | 0 | 0 |
| チアノーゼ | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 0 | 0 | 60 (15.8%) |
| 出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| ほてり | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 充血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 起立性高血圧 | 0 | 0 | 0 |
| 蒼白 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 表在性静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 6 (1.4%) | 31 (5.6%) | 28 (7.4%) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 錯感覚 | 0 | 10 (1.8%) | 2 (0.5%) |
| 浮動性めまい | 0 | 1 (0.2%) | 11 (2.9%) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 4 (0.7%) | 0 |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 |
| 脳出血 | 0 | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1 (0.2%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 認知障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 味覚不全 | 0 | 0 | 0 |
| 顔面麻痺 | 0 | 0 | 0 |
| 出血性卒中 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 11 (2.9%) |
| 水頭症 | 0 | 0 | 0 |
| 意識消失 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 |
| 多発ニューロパチー | 0 | 0 | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 失語症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 運動失調 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 平衡障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 脳虚血 | 0 | 0 | 0 |
| ジスキネジア | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| てんかん | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 不全片麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 0 | 0 | 0 |
| 精神的機能障害 | 0 | 0 | 0 |
| 神経痛 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 神経毒性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 発作後麻痺 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 下肢静止不能症候群 | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 脊髄圧迫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 失神 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 2 (0.4%) | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 振戦 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 17 (4.0%) | 10 (1.8%) | 6 (1.6%) |
| 貧血 | 1 (0.2%) | 4 (0.7%) | 0 |
| 血小板減少症 | 8 (1.9%) | 2 (0.4%) | 2 (0.5%) |
| 好中球減少症 | 7 (1.6%) | 1 (0.2%) | 4 (1.1%) |
| 白血球減少症 | 4 (0.9%) | 0 | 0 |
| リンパ球減少症 | 3 (0.7%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 骨髄機能不全 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球増加症 | 0 | 0 | 0 |
| 失血性貧血 | 0 | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.2%) | 8 (1.5%) | 8 (2.1%) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 3 (0.5%) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節痛 | 0 | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 関節炎 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 1 (0.2%) | 7 (1.8%) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 0 | 0 | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 0 | 0 | 0 |
| 運動性低下 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 変形性関節症 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 脊椎痛 | 0 | 0 | 0 |
| 骨病変 | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板圧迫 | 0 | 0 | 0 |
| 病的骨折 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 (0.7%) | 4 (0.7%) | 6 (1.6%) |
| 転倒 | 0 | 0 | 0 |
| 足関節部骨折 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露 | 0 | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 股関節部骨折 | 0 | 0 | 0 |
| 下肢骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨盤骨折 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 放射線損傷 | 0 | 0 | 0 |
| リコール現象 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚裂傷 | 0 | 0 | 0 |
| 皮下血腫 | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 0 |
| 脛骨骨折 | 0 | 0 | 0 |
| 血管確保合併症 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 0 | 0 | 0 |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭部損傷 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 切開部位治癒不良 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜損傷 | 0 | 0 | 0 |
| 腰椎骨折 | 0 | 0 | 0 |
| 放射線線維症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 放射線皮膚損傷 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.4%) | 19 (5.0%) |
| 眼充血 | 0 | 0 | 7 (1.8%) |
| 眼瞼炎 | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| ドライアイ | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼窩周囲浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 |
| 一過性黒内障 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜充血 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 結膜浮腫 | 0 | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 0 | 0 | 0 |
| 眼瞼湿疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼出血 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼痛 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 眼瞼浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 緑内障 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 3 (0.8%) |
| 眼瞼腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 潰瘍性角膜炎 | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 硝子体剥離 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 心臓障害 | 7 (1.6%) | 6 (1.1%) | 33 (8.7%) |
| 心房細動 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 急性冠動脈症候群 | 0 | 0 | 0 |
| 第二度房室ブロック | 0 | 0 | 0 |
| 心不全 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 急性心不全 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心血管障害 | 0 | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.8%) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 狭心症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 不整脈 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 徐脈 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 心筋症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 |
| 心筋損傷 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 動悸 | 0 | 0 | 4 (1.1%) |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 12 (3.2%) |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 12 (3.2%) |
| 心室性不整脈 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 5 (1.2%) | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 肝機能異常 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 胆嚢炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝炎 | 0 | 0 | 0 |
| 肝毒性 | 0 | 0 | 0 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 胆管結石 | 0 | 0 | 0 |
| 胆石症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肝障害 | 0 | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 5 (1.2%) | 4 (0.7%) | 3 (0.8%) |
| 腎機能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 下部尿路症状 | 0 | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 0 |
| 腎不全 | 0 | 0 | 0 |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.4%) | 0 |
| 高窒素血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.3%) |
| 膀胱壁肥厚 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 慢性腎臓病 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.3%) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 0 |
| 腎出血 | 0 | 0 | 0 |
| 腎静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 癌疼痛 | 0 | 0 | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 甲状腺乳頭癌 | 0 | 0 | 0 |
| 化膿性肉芽腫 | 0 | 0 | 0 |
| 乳癌 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 頭蓋咽頭腫 | 0 | 0 | 0 |
| 骨転移 | 0 | 0 | 0 |
| 中枢神経系転移 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 神経原性腫瘍 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 移行上皮癌 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) |
| 生殖器の炎症 | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳房腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器びらん | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 重度月経出血 | 0 | 0 | 0 |
| 外陰腟の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 耳漏 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓膜穿孔 | 0 | 0 | 0 |
| 耳そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 聴力低下 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 精神障害 | 0 | 3 (0.5%) | 7 (1.8%) |
| 不安 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 譫妄 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 適応障害 | 0 | 0 | 0 |
| 激越 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 錯乱状態 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| うつ病 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 幻覚 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 精神状態変化 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 人格変化 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 製品の問題 | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器閉塞 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 2 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| 副腎機能不全 | 0 | 2 (0.4%) | 0 |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib | Interrupt Amivantamab |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 0 |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 0 | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胆嚢切除 | 1 (0.2%) | 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.
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 EDI1001(CHRYSALIS).

[tsfae02intpt2of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae02any.sas] 30NOV2023, 13:33

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 29 | 29 | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent | 28 (96.6%) | 26 (89.7%) | 26 (89.7%) | 18 (56.3%) | 11 (68.8%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 15 (51.7%) | 15 (51.7%) | 13 (44.8%) | 3 (9.4%) | 6 (37.5%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 8 (27.6%) | 8 (27.6%) | 6 (20.7%) | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| 発疹 | 7 (24.1%) | 7 (24.1%) | 7 (24.1%) | 1 (3.1%) | 4 (25.0%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| 感染症および寄生虫症 | 10 (34.5%) | 9 (31.0%) | 8 (27.6%) | 5 (15.6%) | 3 (18.8%) |
| 爪囲炎 | 4 (13.8%) | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 (10.3%) | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 3 (9.4%) | 2 (12.5%) |
| 蜂巣炎 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 敗血症性ショック | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (20.7%) | 4 (13.8%) | 5 (17.2%) | 1 (3.1%) | 2 (12.5%) |
| 末梢性浮腫 | 3 (10.3%) | 3 (10.3%) | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| 無力症 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 浮腫 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 臨床検査 | 6 (20.7%) | 3 (10.3%) | 4 (13.8%) | 9 (28.1%) | 3 (18.8%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 0 |
| 駆出率減少 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 3 (9.4%) | 1 (6.3%) |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 6 (20.7%) | 5 (17.2%) | 6 (20.7%) | 0 | 2 (12.5%) |
| 低アルブミン血症 | 4 (13.8%) | 4 (13.8%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 2 (6.9%) | 0 | 2 (12.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (12.5%) |
| 血管障害 | 6 (20.7%) | 5 (17.2%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 4 (13.8%) | 3 (10.3%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (17.2%) | 4 (13.8%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 3 (10.3%) | 2 (6.9%) | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| 肺陰影 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (13.8%) | 2 (6.9%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 |
| 貧血 | 2 (6.9%) | 0 | 2 (6.9%) | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| リンパ球減少症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.1%) | 1 (6.3%) |
| 大腸穿孔 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Interrupt Any | Interrupt Amivantamab | Interrupt Lazertinib | Interrupt Osimertinib | Interrupt Lazertinib |
| 腎および尿路障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 1 (6.3%) |
| 腎機能障害 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 急性腎障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 2 (12.5%) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.3%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 0 | 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.

[tsfae02intjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae02intjpn.sas] 30OCT2023, 20:18

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)

| | 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 of special interest | 174 (41.3%) | 306 (32.3%) | 25 (5.8%) | 49 (8.9%) | 37 (9.7%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | |
| Rash | 114 (27.1%) | 182 (19.2%) | 4 (0.9%) | 15 (2.7%) | 11 (2.9%) |
| 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%) |
| 毛包炎 | 4 (1.0%) | 10 (1.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 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 |
| 膿疱性皮疹 | 3 (0.7%) | 8 (0.8%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚炎 | 2 (0.5%) | 4 (0.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 1 (0.2%) | 5 (0.5%) | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 丘疹 | 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 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 多形紅斑 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| Venous Thromboembolic Event | 47 (11.2%) | 83 (8.8%) | 15 (3.5%) | 28 (5.1%) | 19 (5.0%) |
| 肺塞栓症 | 35 (8.3%) | 60 (6.3%) | 10 (2.3%) | 20 (3.6%) | 14 (3.7%) |
| 深部静脈血栓症 | 12 (2.9%) | 16 (1.7%) | 2 (0.5%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 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 |
| 静脈塞栓症 | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| 塞栓症 | 0 | 6 (0.6%) | 3 (0.7%) | 2 (0.4%) | 3 (0.8%) |
| 腎静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 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 |
| Infusion Related Reaction | 27 (6.4%) | 56 (5.9%) | 0 | 0 | 8 (2.1%) |
| 注入に伴う反応 | 27 (6.4%) | 56 (5.9%) | 0 | 0 | 8 (2.1%) |
| Pneumonitis/Interstitial Lung Disease | 6 (1.4%) | 16 (1.7%) | 6 (1.4%) | 7 (1.3%) | 2 (0.5%) |
| 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 |

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 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).

[tsfae04g3.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae04.sas] 30NOV2023, 13:35

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| Analysis set: Safety | 421 | 947 | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest leading to death | 3 (0.7%) | 5 (0.5%) | 4 (0.9%) | 4 (0.7%) | 0 |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | |
| Venous Thromboembolic Event | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 肺塞栓症 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.5%) | 0 |
| Pneumonitis/Interstitial Lung Disease | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (0.2%) | 3 (0.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 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 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).

[tsfae04dth.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae04.sas] 30NOV2023, 13:35

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| Analysis set: Safety | 421 | 947 | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more SAEs of special interest | 78 (18.5%) | 142 (15.0%) | 27 (6.3%) | 34 (6.2%) | 21 (5.5%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | |
| Venous Thromboembolic Event | 46 (10.9%) | 72 (7.6%) | 15 (3.5%) | 25 (4.5%) | 11 (2.9%) |
| 肺塞栓症 | 26 (6.2%) | 40 (4.2%) | 10 (2.3%) | 21 (3.8%) | 9 (2.4%) |
| 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 |
| 静脈塞栓症 | 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 |
| 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%) |
| 門脈血栓症 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 上大静脈症候群 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| Rash | 13 (3.1%) | 24 (2.5%) | 0 | 0 | 3 (0.8%) |
| 発疹 | 7 (1.7%) | 11 (1.2%) | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 感染性皮膚炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.2%) | 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 |
| 膿疱 | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 1 (0.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| Pneumonitis/Interstitial Lung Disease | 12 (2.9%) | 26 (2.7%) | 13 (3.0%) | 10 (1.8%) | 5 (1.3%) |
| 肺臓炎 | 7 (1.7%) | 18 (1.9%) | 8 (1.9%) | 4 (0.7%) | 4 (1.1%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 8 (0.8%) | 5 (1.2%) | 6 (1.1%) | 1 (0.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| Infusion Related Reaction | 9 (2.1%) | 23 (2.4%) | 0 | 0 | 4 (1.1%) |
| 注入に伴う反応 | 9 (2.1%) | 23 (2.4%) | 0 | 0 | 4 (1.1%) |

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).



Confidential

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 421 | 421 | 947 | 947 | 947 |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest leading to discontinuation of any study agent | 65 (15.4%) | 64 (15.2%) | 23 (5.5%) | 101 (10.7%) | 97 (10.2%) | 46 (4.9%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | | |
| Rash | 24 (5.7%) | 23 (5.5%) | 6 (1.4%) | 32 (3.4%) | 28 (3.0%) | 13 (1.4%) |
| 発疹 | 11 (2.6%) | 10 (2.4%) | 3 (0.7%) | 13 (1.4%) | 11 (1.2%) | 4 (0.4%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 9 (1.0%) | 7 (0.7%) | 4 (0.4%) |
| 皮膚病変 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |
| 毛包炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 1 (0.1%) |
| 感染性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infusion Related Reaction | 19 (4.5%) | 19 (4.5%) | 0 | 32 (3.4%) | 32 (3.4%) | 1 (0.1%) |
| 注入に伴う反応 | 19 (4.5%) | 19 (4.5%) | 0 | 32 (3.4%) | 32 (3.4%) | 1 (0.1%) |
| Pneumonitis/Interstitial Lung Disease | 12 (2.9%) | 12 (2.9%) | 12 (2.9%) | 25 (2.6%) | 25 (2.6%) | 25 (2.6%) |
| 肺臓炎 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 17 (1.8%) | 17 (1.8%) | 17 (1.8%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) | 8 (0.8%) |
| Venous Thromboembolic Event | 12 (2.9%) | 12 (2.9%) | 7 (1.7%) | 14 (1.5%) | 14 (1.5%) | 9 (1.0%) |
| 肺塞栓症 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 10 (1.1%) | 10 (1.1%) | 8 (0.8%) |
| 深部静脈血栓症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.3%) | 3 (0.3%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | | | Total | | |
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib |
| 上矢状洞血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 0 |
| 大静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.1%) | 1 (0.1%) | 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.
Amivantamab and lazertinib total group includes subjects from studies 61186372EDI1001(CHRYSALIS), 73841937NSC3003(MARIPOSA) and 73841937NSC1001(CHRYSALIS-2).

[tsfae04dscpt1of2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae04any.sas] 30NOV2023, 13:35

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| Analysis set: Safety | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest leading to discontinuation of any study agent | 13 (3.0%) | 17 (3.1%) | 8 (2.1%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | |
| Rash | 0 | 2 (0.4%) | 3 (0.8%) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0 | 0 |
| 中毒性表皮壊死融解症 | 0 | 0 | 1 (0.3%) |
| Infusion Related Reaction | 0 | 0 | 4 (1.1%) |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 4 (1.1%) |

| | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|
| | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib | Discontinue Amivantamab |
| Pneumonitis/Interstitial Lung Disease | 11 (2.6%) | 9 (1.6%) | 2 (0.5%) |
| 肺臓炎 | 7 (1.6%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 間質性肺疾患 | 4 (0.9%) | 5 (0.9%) | 0 |
| Venous Thromboembolic Event | 2 (0.5%) | 6 (1.1%) | 1 (0.3%) |
| 肺塞栓症 | 2 (0.5%) | 6 (1.1%) | 1 (0.3%) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 大静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢静脈血栓症 | 0 | 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.
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-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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | | Osimertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Analysis set: Safety | 29 | | | | | | 32 | | | | | |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest | 29 (100%) | 2 (6.9%) | 16 (55.2%) | 11 (37.9%) | 0 | 0 | 23 (71.9%) | 16 (50.0%) | 6 (18.8%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | | | | | | | | |
| Rash | 28 (96.6%) | 6 (20.7%) | 15 (51.7%) | 7 (24.1%) | 0 | 0 | 22 (68.8%) | 16 (50.0%) | 5 (15.6%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 17 (58.6%) | 5 (17.2%) | 7 (24.1%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 | 10 (31.3%) | 9 (28.1%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 15 (51.7%) | 4 (13.8%) | 9 (31.0%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 13 (40.6%) | 10 (31.3%) | 3 (9.4%) | 0 | 0 | 0 |
| 表皮融解 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infusion Related Reaction | 13 (44.8%) | 4 (13.8%) | 9 (31.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 13 (44.8%) | 4 (13.8%) | 9 (31.0%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Venous Thromboembolic Event | 11 (37.9%) | 0 | 6 (20.7%) | 5 (17.2%) | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 9 (31.0%) | 0 | 5 (17.2%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 7 (24.1%) | 0 | 3 (10.3%) | 4 (13.8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (3.4%) | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺梗塞 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 1 (3.1%) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonitis / Interstitial Lung Disease | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 2 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 2 (6.3%) | 2 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | | | | Osimertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 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.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

[tsfae04bytoxjpnpart1of2.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae04bytoxjpn.sas] 10OCT2023, 08:55

| | Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Analysis set: Safety | 16 | | | | | |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest | 14 (87.5%) | 6 (37.5%) | 6 (37.5%) | 2 (12.5%) | 0 | 0 |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | | |
| Rash | 13 (81.3%) | 6 (37.5%) | 5 (31.3%) | 2 (12.5%) | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 5 (31.3%) | 3 (18.8%) | 2 (12.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 7 (43.8%) | 3 (18.8%) | 3 (18.8%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 表皮融解 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多形紅斑 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 薬疹 | 2 (12.5%) | 0 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Infusion Related Reaction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Venous Thromboembolic Event | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈塞栓症 | 1 (6.3%) | 0 | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |

| | Lazertinib | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Toxicity Grade | | | | |
| | Total | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 肺血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonitis / Interstitial Lung Disease | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1 (6.3%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 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: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

[tsfae04bytoxjpnpart2of2.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae04bytoxjpn.sas] 10OCT2023, 08:55

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| Analysis set: Safety | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more SAEs of special interest | 7 (24.1%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | |
| Venous Thromboembolic Event | 5 (17.2%) | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 3 (10.3%) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 2 (6.9%) | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| Infusion Related Reaction | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| Pneumonitis / Interstitial Lung Disease | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |

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.

[tsfae05jpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae05jpn.sas] 17NOV2023, 20:21

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Discontinue Any | Discontinue Amivantamab | Discontinue Lazertinib | Discontinue Osimertinib | Discontinue Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 29 | 29 | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more AEs of special interest leading to discontinuation of any study agent | 5 (17.2%) | 5 (17.2%) | 2 (6.9%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| Special interest category<br>Preferred term | | | | | |
| Venous Thromboembolic Event | 3 (10.3%) | 3 (10.3%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| 深部静脈血栓症 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 2 (6.9%) | 2 (6.9%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 |
| Pneumonitis / Interstitial Lung Disease | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| 肺臓炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 2 (6.3%) | 1 (6.3%) |
| Rash | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 1 (3.4%) | 1 (3.4%) | 0 | 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.

[tsfae04dscjpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae04dscjpn.sas] 17NOV2023, 20:24

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| Analysis set: Safety | 421 | 947 | 428 | 550 | 380 |
| Subjects with 1 or more AEs of Paraesthesia | 144 (34.2%) | 281 (29.7%) | 40 (9.3%) | 247 (44.9%) | 37 (9.7%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 神経系障害 | 144 (34.2%) | 281 (29.7%) | 40 (9.3%) | 247 (44.9%) | 37 (9.7%) |
| 錯感覚 | 58 (13.8%) | 126 (13.3%) | 25 (5.8%) | 153 (27.8%) | 18 (4.7%) |
| 末梢性ニューロパチー | 41 (9.7%) | 43 (4.5%) | 3 (0.7%) | 32 (5.8%) | 2 (0.5%) |
| 感覚鈍麻 | 28 (6.7%) | 51 (5.4%) | 7 (1.6%) | 36 (6.5%) | 7 (1.8%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 23 (5.5%) | 79 (8.3%) | 10 (2.3%) | 27 (4.9%) | 13 (3.4%) |
| 多発ニューロパチー | 9 (2.1%) | 9 (1.0%) | 0 | 8 (1.5%) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 4 (1.0%) | 13 (1.4%) | 1 (0.2%) | 3 (0.5%) | 1 (0.3%) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 2 (0.2%) | 0 | 3 (0.5%) | 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.
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).

[tsfae09.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfae09.sas] 30NOV2023, 13:57

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| Analysis set: Safety | 29 | 32 | 16 |
| Subjects with 1 or more 錯感覚 and associated AEs | 7 (24.1%) | 3 (9.4%) | 6 (37.5%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | |
| 神経系障害 | 7 (24.1%) | 3 (9.4%) | 6 (37.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 4 (13.8%) | 3 (9.4%) | 4 (25.0%) |
| 末梢性ニューロパチー | 2 (6.9%) | 0 | 1 (6.3%) |
| 錯感覚 | 2 (6.9%) | 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: 錯感覚 and associated AEs includes the adverse event terms of 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, and 末梢性運動ニューロパチー.

[tsfae08parajpn.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1_jpn/tsfae08parajpn.sas] 17NOV2023, 20:19

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)

| | Amivantamab + Lazertinib | | Osimertinib | Lazertinib | Amivantamab |
|---|---|---|---|---|---|
| | MARIPOSA | Total | | | |
| Analysis set: Safety | 421 | 947 | 428 | 550 | 380 |
| QTcF Interval, Aggregate (msec) | | | | | |
| Baseline | | | | | |
| N | 420 | 946 | 427 | 549 | 380 |
| <=450 | 399 (95.0%) | 891 (94.2%) | 402 (94.1%) | 534 (97.3%) | 352 (92.6%) |
| >450 to <=480 | 21 (5.0%) | 50 (5.3%) | 24 (5.6%) | 15 (2.7%) | 26 (6.8%) |
| >480 to <=500 | 0 | 5 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) |
| >500 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cycle 2 Day 1 | | | | | |
| N | 360 | 820 | 409 | 205 | 323 |
| <=450 | 298 (82.8%) | 736 (89.8%) | 346 (84.6%) | 189 (92.2%) | 304 (94.1%) |
| >450 to <=480 | 57 (15.8%) | 113 (13.8%) | 60 (14.7%) | 14 (6.8%) | 22 (6.8%) |
| >480 to <=500 | 4 (1.1%) | 8 (1.0%) | 1 (0.2%) | 2 (1.0%) | 3 (0.9%) |
| >500 | 1 (0.3%) | 1 (0.1%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.6%) |
| Maximum post-baseline | | | | | |
| N | 368 | 839 | 411 | 344 | 333 |
| <=450 | 302 (82.1%) | 705 (84.0%) | 340 (82.7%) | 324 (94.2%) | 305 (91.6%) |
| >450 to <=480 | 61 (16.6%) | 121 (14.4%) | 63 (15.3%) | 30 (8.7%) | 21 (6.3%) |
| >480 to <=500 | 4 (1.1%) | 10 (1.2%) | 5 (1.2%) | 4 (1.2%) | 5 (1.5%) |
| >500 | 1 (0.3%) | 3 (0.4%) | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.6%) |

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: N is the number of subjects with a non-missing value for the ECG parameter at the specified time point.

[tsfecg04inv.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/tsfecg04inv.sas] 30NOV2023, 12:51

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)

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 151 | 572 | 421 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 413 (98.1%) | 150 (99.3%) | 563 (98.4%) | 408 (96.9%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 375 (89.1%) | 137 (90.7%) | 512 (89.5%) | 372 (88.4%) |
| 発疹 | 302 (71.7%) | 98 (64.9%) | 400 (69.9%) | 301 (71.5%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 125 (29.7%) | 52 (34.4%) | 177 (30.9%) | 132 (31.4%) |
| 皮膚乾燥 | 93 (22.1%) | 20 (13.2%) | 113 (19.8%) | 96 (22.8%) |
| そう痒症 | 83 (19.7%) | 10 (6.6%) | 93 (16.3%) | 86 (20.4%) |
| 爪毒性 | 28 (6.7%) | 8 (5.3%) | 36 (6.3%) | 32 (7.6%) |
| 皮膚潰瘍 | 16 (3.8%) | 7 (4.6%) | 23 (4.0%) | 18 (4.3%) |
| 脱毛症 | 9 (2.1%) | 3 (2.0%) | 12 (2.1%) | 9 (2.1%) |
| 多毛症 | 11 (2.6%) | 0 | 11 (1.9%) | 12 (2.9%) |
| 皮膚色素過剰 | 6 (1.4%) | 3 (2.0%) | 9 (1.6%) | 5 (1.2%) |
| 男性型多毛症 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 9 (2.1%) |
| 湿疹 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 8 (1.9%) |
| 間擦疹 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) |
| 毛髪成長異常 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) |
| 乾皮症 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 皮膚びらん | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 皮膚出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 光線角化症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 薬疹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 皮膚疼痛 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 陰茎潰瘍形成 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 痂皮 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 血管浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 水疱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| おむつ皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 全身性剥脱性皮膚炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 斑状出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 表皮融解 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 皮膚肉芽腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 毛質異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 苔癬様角化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 網状皮斑 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 寝汗 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 爪痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 丘疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脂漏 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 皮膚分泌物 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚変色 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 皮膚軟化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 黄色腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 尋常性白斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 284 (67.5%) | 93 (61.6%) | 377 (65.9%) | 293 (69.6%) |
| 爪囲炎 | 262 (62.2%) | 84 (55.6%) | 346 (60.5%) | 274 (65.1%) |
| 結膜炎 | 28 (6.7%) | 4 (2.6%) | 32 (5.6%) | 27 (6.4%) |
| 蜂巣炎 | 8 (1.9%) | 3 (2.0%) | 11 (1.9%) | 7 (1.7%) |
| 帯状疱疹 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 4 (1.0%) |
| 歯肉炎 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) |
| 肺炎 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 皮膚感染 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| カンジダ感染 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 感染性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 丹毒 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 爪真菌症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) |
| 外耳炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 鼻炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 皮下組織膿瘍 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 頭部白癬 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 限局性感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 中耳炎 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 軟部組織感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| ブドウ球菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 尿路感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 細菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 体部白癬 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 熱性感染症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| せつ | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| クレブシエラ感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 乳様突起炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 口腔膿疱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 耳下腺炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 術後創感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| セラチア感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| シュワネラ・アルガエ性菌血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| ウイルス重複感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 股部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 白癬感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 歯膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 水痘 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 陰部単純ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 陰部帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 胃腸障害 | 252 (59.9%) | 88 (58.3%) | 340 (59.4%) | 267 (63.4%) |
| 口内炎 | 166 (39.4%) | 51 (33.8%) | 217 (37.9%) | 168 (39.9%) |
| 下痢 | 81 (19.2%) | 20 (13.2%) | 101 (17.7%) | 95 (22.6%) |
| 便秘 | 54 (12.8%) | 25 (16.6%) | 79 (13.8%) | 56 (13.3%) |
| 悪心 | 49 (11.6%) | 30 (19.9%) | 79 (13.8%) | 65 (15.4%) |
| 嘔吐 | 22 (5.2%) | 21 (13.9%) | 43 (7.5%) | 23 (5.5%) |
| 腹痛 | 13 (3.1%) | 7 (4.6%) | 20 (3.5%) | 20 (4.8%) |
| 歯肉出血 | 14 (3.3%) | 5 (3.3%) | 19 (3.3%) | 13 (3.1%) |
| 消化不良 | 12 (2.9%) | 0 | 12 (2.1%) | 14 (3.3%) |
| 裂肛 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 5 (1.2%) |
| 口内乾燥 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 7 (1.7%) |
| 痔核 | 5 (1.2%) | 4 (2.6%) | 9 (1.6%) | 5 (1.2%) |
| 腹部膨満 | 2 (0.5%) | 4 (2.6%) | 6 (1.0%) | 2 (0.5%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 6 (1.4%) |
| 胃炎 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) |
| 口唇乾燥 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) |
| 食道炎 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) |
| 肛門周囲痛 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) |
| 嚥下障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 直腸炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 肛門の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 4 (1.0%) |
| 肛門発疹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 口唇のひび割れ | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 口腔内出血 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 吐き戻し | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 舌潰瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 腹部硬直 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肛門出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 大腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 歯嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 十二指腸炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 糞塊 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼓腸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 胃障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 胃潰瘍 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 胃腸の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 胃腸毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 痔出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 口唇腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 嚥下痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 口腔内痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 溢流性下痢 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 直腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 変色歯 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 歯痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 269 (63.9%) | 63 (41.7%) | 332 (58.0%) | 19 (4.5%) |
| Infusion related reaction | 265 (62.9%) | 62 (41.1%) | 327 (57.2%) | 6 (1.4%) |
| 創傷 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 足関節部骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 耳介血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 化学物質性膀胱炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 結膜瘢痕 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 角膜擦過傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 転倒 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚創傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 皮下血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 創合併症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 創部分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 代謝および栄養障害 | 223 (53.0%) | 87 (57.6%) | 310 (54.2%) | 180 (42.8%) |
| 低アルブミン血症 | 162 (38.5%) | 50 (33.1%) | 212 (37.1%) | 89 (21.1%) |
| 食欲減退 | 70 (16.6%) | 30 (19.9%) | 100 (17.5%) | 71 (16.9%) |
| 低カルシウム血症 | 54 (12.8%) | 10 (6.6%) | 64 (11.2%) | 46 (10.9%) |
| 低カリウム血症 | 25 (5.9%) | 15 (9.9%) | 40 (7.0%) | 23 (5.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 21 (5.0%) | 7 (4.6%) | 28 (4.9%) | 20 (4.8%) |
| 低蛋白血症 | 17 (4.0%) | 9 (6.0%) | 26 (4.5%) | 13 (3.1%) |
| 低マグネシウム血症 | 10 (2.4%) | 14 (9.3%) | 24 (4.2%) | 10 (2.4%) |
| 高血糖 | 10 (2.4%) | 4 (2.6%) | 14 (2.4%) | 11 (2.6%) |
| 高アミラーゼ血症 | 10 (2.4%) | 2 (1.3%) | 12 (2.1%) | 10 (2.4%) |
| 低リン血症 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) |
| 高カリウム血症 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 低クロール血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 高クロール血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 5 (1.2%) |
| 低血糖 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 過小食 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 細胞死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 電解質失調 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 体液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 高アルブミン血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 高カルシウム血症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 高脂血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 高ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 216 (51.3%) | 74 (49.0%) | 290 (50.7%) | 180 (42.8%) |
| 末梢性浮腫 | 118 (28.0%) | 36 (23.8%) | 154 (26.9%) | 84 (20.0%) |
| 無力症 | 52 (12.4%) | 22 (14.6%) | 74 (12.9%) | 48 (11.4%) |
| 疲労 | 52 (12.4%) | 13 (8.6%) | 65 (11.4%) | 50 (11.9%) |
| 全身性浮腫 | 19 (4.5%) | 9 (6.0%) | 28 (4.9%) | 9 (2.1%) |
| 倦怠感 | 13 (3.1%) | 11 (7.3%) | 24 (4.2%) | 10 (2.4%) |
| 末梢腫脹 | 20 (4.8%) | 3 (2.0%) | 23 (4.0%) | 15 (3.6%) |
| 発熱 | 8 (1.9%) | 11 (7.3%) | 19 (3.3%) | 5 (1.2%) |
| 胸部不快感 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) |
| 肉芽腫 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 疼痛 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 |
| 投与部位漏出 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 顔面痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 冷感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 熱感 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高体温症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 治癒不良 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 注入部位血管外漏出 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 粘膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 非圧痕浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 温度変化不耐症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 小結節 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 臨床検査 | 176 (41.8%) | 61 (40.4%) | 237 (41.4%) | 182 (43.2%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 113 (26.8%) | 38 (25.2%) | 151 (26.4%) | 120 (28.5%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 86 (20.4%) | 36 (23.8%) | 122 (21.3%) | 92 (21.9%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 42 (10.0%) | 14 (9.3%) | 56 (9.8%) | 46 (10.9%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 33 (7.8%) | 13 (8.6%) | 46 (8.0%) | 34 (8.1%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 30 (7.1%) | 9 (6.0%) | 39 (6.8%) | 30 (7.1%) |
| 体重減少 | 14 (3.3%) | 11 (7.3%) | 25 (4.4%) | 12 (2.9%) |
| 血中クレアチニン増加 | 16 (3.8%) | 5 (3.3%) | 21 (3.7%) | 18 (4.3%) |
| 駆出率減少 | 13 (3.1%) | 0 | 13 (2.3%) | 12 (2.9%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 10 (2.4%) | 2 (1.3%) | 12 (2.1%) | 13 (3.1%) |
| リパーゼ増加 | 9 (2.1%) | 2 (1.3%) | 11 (1.9%) | 10 (2.4%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 血中尿素増加 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 7 (1.7%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 11 (2.6%) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 6 (1.4%) |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) |
| グルタチオン還元酵素活性上昇 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 0 |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 総蛋白減少 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 体重増加 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 血中尿酸減少 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血中クレアチン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図異常Ｑ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心電図Ｑ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心電図異常Ｔ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心電図異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心電図高電位 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 単球数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 好中球数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 総蛋白増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| プロトロンビン時間延長 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 尿中赤血球陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 尿潜血陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 尿中白血球陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血中フィブリノゲン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 血中トロンビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| フィブリン分解産物増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| グリコアルブミン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 101 (24.0%) | 59 (39.1%) | 160 (28.0%) | 106 (25.2%) |
| 貧血 | 52 (12.4%) | 38 (25.2%) | 90 (15.7%) | 53 (12.6%) |
| 血小板減少症 | 52 (12.4%) | 20 (13.2%) | 72 (12.6%) | 53 (12.6%) |
| 好中球減少症 | 11 (2.6%) | 36 (23.8%) | 47 (8.2%) | 13 (3.1%) |
| 白血球減少症 | 16 (3.8%) | 24 (15.9%) | 40 (7.0%) | 22 (5.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| リンパ球減少症 | 13 (3.1%) | 4 (2.6%) | 17 (3.0%) | 14 (3.3%) |
| 白血球増加症 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| リンパ球増加症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 好中球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 神経系障害 | 130 (30.9%) | 15 (9.9%) | 145 (25.3%) | 150 (35.6%) |
| 錯感覚 | 33 (7.8%) | 1 (0.7%) | 34 (5.9%) | 49 (11.6%) |
| 末梢性ニューロパチー | 28 (6.7%) | 3 (2.0%) | 31 (5.4%) | 29 (6.9%) |
| 浮動性めまい | 16 (3.8%) | 3 (2.0%) | 19 (3.3%) | 18 (4.3%) |
| 感覚鈍麻 | 19 (4.5%) | 0 | 19 (3.3%) | 24 (5.7%) |
| 頭痛 | 16 (3.8%) | 2 (1.3%) | 18 (3.1%) | 13 (3.1%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 15 (3.6%) | 0 | 15 (2.6%) | 19 (4.5%) |
| 味覚不全 | 6 (1.4%) | 5 (3.3%) | 11 (1.9%) | 10 (2.4%) |
| 嗜眠 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 3 (0.7%) |
| 多発ニューロパチー | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 6 (1.4%) |
| 神経毒性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 味覚消失 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 失語症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 平衡障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 異常感覚 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 第４脳神経麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 記憶障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 神経痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| Ｓ状静脈洞血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 味覚障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 振戦 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 上矢状洞血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 112 (26.6%) | 12 (7.9%) | 124 (21.7%) | 114 (27.1%) |
| 筋肉痛 | 38 (9.0%) | 5 (3.3%) | 43 (7.5%) | 34 (8.1%) |
| 筋痙縮 | 40 (9.5%) | 1 (0.7%) | 41 (7.2%) | 45 (10.7%) |
| 四肢痛 | 32 (7.6%) | 1 (0.7%) | 33 (5.8%) | 32 (7.6%) |
| 筋力低下 | 9 (2.1%) | 1 (0.7%) | 10 (1.7%) | 11 (2.6%) |
| 関節痛 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) |
| 関節腫脹 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 2 (0.5%) |
| 筋骨格痛 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 骨痛 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 四肢不快感 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 背部痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) |
| 筋肉疲労 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 関節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 滑液包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 顎骨嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋攣縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 頚部痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脊椎痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 97 (23.0%) | 18 (11.9%) | 115 (20.1%) | 91 (21.6%) |
| 肺塞栓症 | 33 (7.8%) | 7 (4.6%) | 40 (7.0%) | 26 (6.2%) |
| 鼻出血 | 22 (5.2%) | 4 (2.6%) | 26 (4.5%) | 21 (5.0%) |
| 呼吸困難 | 8 (1.9%) | 3 (2.0%) | 11 (1.9%) | 9 (2.1%) |
| 肺臓炎 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 6 (1.4%) |
| 咳嗽 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) |
| 鼻の炎症 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) |
| 鼻乾燥 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 6 (1.4%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) |
| 胸水 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) |
| 鼻痂皮 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 口腔咽頭痛 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) |
| 発声障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 労作性呼吸困難 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 喘息 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| しゃっくり | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 胸水症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 鼻閉 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 鼻粘膜障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 鼻粘膜びらん | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 咽頭紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肺動脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肺出血 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肺腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 鼻漏 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 声帯ポリープ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 眼障害 | 84 (20.0%) | 17 (11.3%) | 101 (17.7%) | 79 (18.8%) |
| ドライアイ | 29 (6.9%) | 5 (3.3%) | 34 (5.9%) | 30 (7.1%) |
| 眼瞼炎 | 11 (2.6%) | 2 (1.3%) | 13 (2.3%) | 12 (2.9%) |
| 角膜炎 | 9 (2.1%) | 0 | 9 (1.6%) | 7 (1.7%) |
| 流涙増加 | 6 (1.4%) | 2 (1.3%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) |
| 霧視 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 7 (1.7%) |
| 眼球乾燥症 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) |
| 結膜充血 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 5 (1.2%) |
| 眼そう痒症 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 6 (1.4%) |
| 睫毛の成長 | 7 (1.7%) | 0 | 7 (1.2%) | 6 (1.4%) |
| 眼充血 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 白内障 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 結膜出血 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 眼脂 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 眼刺激 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 渦巻き角膜 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 眼の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 眼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 睫毛乱生 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 視力障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 |
| 後天性眼瞼弛皮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 毛様体障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 結膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 角膜びらん | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 角膜混濁 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 後天性涙道狭窄 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 複視 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 網膜上膜 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 上強膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 眼球突出症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 睫毛変化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 睫毛剛毛化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼瞼皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼瞼そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 虹彩出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 羞明 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 瞼裂斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 網膜色素上皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼瞼腫脹 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 視力低下 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 視野欠損 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼の障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 眼瞼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 血管障害 | 74 (17.6%) | 11 (7.3%) | 85 (14.9%) | 56 (13.3%) |
| 深部静脈血栓症 | 23 (5.5%) | 6 (4.0%) | 29 (5.1%) | 19 (4.5%) |
| 四肢静脈血栓症 | 14 (3.3%) | 0 | 14 (2.4%) | 11 (2.6%) |
| 低血圧 | 12 (2.9%) | 1 (0.7%) | 13 (2.3%) | 8 (1.9%) |
| 高血圧 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) |
| 静脈血栓症 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 静脈塞栓症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 血栓性静脈炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 0 |
| 血栓症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 塞栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 充血 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 頚静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| リンパうっ滞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 末梢静脈疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 血管炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) |
| 動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腋窩静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 潮紅 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血腫 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ほてり | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 静脈炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 肝胆道系障害 | 38 (9.0%) | 11 (7.3%) | 49 (8.6%) | 38 (9.0%) |
| 高ビリルビン血症 | 24 (5.7%) | 9 (6.0%) | 33 (5.8%) | 25 (5.9%) |
| 肝炎 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 肝機能異常 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 胆汁うっ滞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 肝細胞融解 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 肝毒性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 門脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心臓障害 | 21 (5.0%) | 9 (6.0%) | 30 (5.2%) | 24 (5.7%) |
| 洞性頻脈 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) |
| 不整脈 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 心不全 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) |
| 心房細動 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 心房頻脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 左室機能不全 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 動悸 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 洞性徐脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 徐脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 慢性左室不全 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 拡張機能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心臓内血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 洞性不整脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 生殖系および乳房障害 | 14 (3.3%) | 8 (5.3%) | 22 (3.8%) | 17 (4.0%) |
| 性器潰瘍形成 | 0 | 3 (2.0%) | 3 (0.5%) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 生殖器の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 会陰潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳房分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 生殖器病変 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 性器発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血精液症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 不規則月経 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 会陰痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 会陰腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 前立腺石灰化 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 腟潰瘍 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 女性外陰部潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 外陰腟の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 外陰腟そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 性器紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 乳頭の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 腎および尿路障害 | 16 (3.8%) | 4 (2.6%) | 20 (3.5%) | 16 (3.8%) |
| 排尿困難 | 7 (1.7%) | 0 | 7 (1.2%) | 7 (1.7%) |
| 血尿 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 蛋白尿 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 腎機能障害 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 糖尿 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 頻尿 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 腎不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 腎損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 9 (2.1%) | 4 (2.6%) | 13 (2.3%) | 7 (1.7%) |
| 化膿性肉芽腫 | 5 (1.2%) | 2 (1.3%) | 7 (1.2%) | 3 (0.7%) |
| 眼の良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 真珠腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 肝転移 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脂漏性角化症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 9 (2.1%) | 0 | 9 (1.6%) | 8 (1.9%) |
| 耳鳴 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 難聴 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 聴覚過敏 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 前庭障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 精神障害 | 8 (1.9%) | 0 | 8 (1.4%) | 8 (1.9%) |
| 不眠症 | 7 (1.7%) | 0 | 7 (1.2%) | 7 (1.7%) |
| 不安 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 火炎状母斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 心室中隔欠損症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 製品の問題 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 社会環境 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ＱＯＬ障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |

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: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[tsfae02jpi2aami.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_jnda/tsfae02jpi2aami.sas] 03FEB2025, 02:44

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)

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 151 | 572 | 421 |
| Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher related AEs | 245 (58.2%) | 78 (51.7%) | 323 (56.5%) | 216 (51.3%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 118 (28.0%) | 33 (21.9%) | 151 (26.4%) | 113 (26.8%) |
| 発疹 | 80 (19.0%) | 23 (15.2%) | 103 (18.0%) | 73 (17.3%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 35 (8.3%) | 6 (4.0%) | 41 (7.2%) | 35 (8.3%) |
| 皮膚潰瘍 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) |
| 皮膚乾燥 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 爪毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 丘疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 陰茎潰瘍形成 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 皮膚出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 感染症および寄生虫症 | 53 (12.6%) | 15 (9.9%) | 68 (11.9%) | 50 (11.9%) |
| 爪囲炎 | 42 (10.0%) | 10 (6.6%) | 52 (9.1%) | 40 (9.5%) |
| 感染性皮膚炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 肺炎 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 丹毒 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 乳様突起炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 術後創感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 代謝および栄養障害 | 38 (9.0%) | 14 (9.3%) | 52 (9.1%) | 23 (5.5%) |
| 低アルブミン血症 | 17 (4.0%) | 5 (3.3%) | 22 (3.8%) | 5 (1.2%) |
| 低カリウム血症 | 7 (1.7%) | 6 (4.0%) | 13 (2.3%) | 5 (1.2%) |
| 低カルシウム血症 | 5 (1.2%) | 1 (0.7%) | 6 (1.0%) | 3 (0.7%) |
| 食欲減退 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) |
| 低ナトリウム血症 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 高アミラーゼ血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 低蛋白血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 過小食 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 血液およびリンパ系障害 | 13 (3.1%) | 20 (13.2%) | 33 (5.8%) | 16 (3.8%) |
| 好中球減少症 | 3 (0.7%) | 12 (7.9%) | 15 (2.6%) | 4 (1.0%) |
| 貧血 | 5 (1.2%) | 7 (4.6%) | 12 (2.1%) | 6 (1.4%) |
| 白血球減少症 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) |
| 血小板減少症 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) |
| リンパ球減少症 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 胃腸障害 | 22 (5.2%) | 11 (7.3%) | 33 (5.8%) | 24 (5.7%) |
| 口内炎 | 8 (1.9%) | 4 (2.6%) | 12 (2.1%) | 8 (1.9%) |
| 下痢 | 7 (1.7%) | 3 (2.0%) | 10 (1.7%) | 8 (1.9%) |
| 嘔吐 | 1 (0.2%) | 3 (2.0%) | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) |
| 肛門周囲痛 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 腹痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 大腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 嚥下障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 悪心 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) |
| 臨床検査 | 26 (6.2%) | 7 (4.6%) | 33 (5.8%) | 27 (6.4%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 17 (4.0%) | 5 (3.3%) | 22 (3.8%) | 16 (3.8%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 9 (2.1%) | 1 (0.7%) | 10 (1.7%) | 8 (1.9%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 (1.2%) | 1 (0.7%) | 6 (1.0%) | 7 (1.7%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| リパーゼ増加 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 駆出率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 体重減少 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管障害 | 28 (6.7%) | 3 (2.0%) | 31 (5.4%) | 23 (5.5%) |
| 静脈血栓塞栓症 | 26 (6.2%) | 3 (2.0%) | 29 (5.1%) | 21 (5.0%) |
| 高血圧 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 血管炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 29 (6.9%) | 1 (0.7%) | 30 (5.2%) | 1 (0.2%) |
| Infusion related reaction | 27 (6.4%) | 1 (0.7%) | 28 (4.9%) | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (4.3%) | 6 (4.0%) | 24 (4.2%) | 12 (2.9%) |
| 無力症 | 8 (1.9%) | 5 (3.3%) | 13 (2.3%) | 6 (1.4%) |
| 末梢性浮腫 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 3 (0.7%) |
| 全身性浮腫 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 0 |
| 疲労 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) |
| 倦怠感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 8 (1.9%) | 4 (2.6%) | 12 (2.1%) | 7 (1.7%) |
| 肺臓炎 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |
| 間質性肺疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 神経系障害 | 8 (1.9%) | 0 | 8 (1.4%) | 12 (2.9%) |
| 末梢性ニューロパチー | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) |
| 脳梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 感覚鈍麻 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 嗜眠 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (1.2%) | 2 (1.3%) | 7 (1.2%) | 6 (1.4%) |
| 筋肉痛 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) |
| 関節痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 四肢痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) |
| 心臓障害 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) |
| 心不全 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 心筋梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 眼障害 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) |
| 角膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) |
| ドライアイ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼充血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) |
| 真珠腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 0 |
| 生殖器の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 性器潰瘍形成 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) |
| 腎機能障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib |
|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib |

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: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[tsfae02jpi2amig3.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_jnda/tsfae02jpi2amig3.sas] 17SEP2024, 11:53

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)

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 151 | 572 | 421 | 213 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 413 (98.1%) | 150 (99.3%) | 563 (98.4%) | 408 (96.9%) | 201 (94.4%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 375 (89.1%) | 137 (90.7%) | 512 (89.5%) | 372 (88.4%) | 156 (73.2%) |
| 発疹 | 291 (69.1%) | 95 (62.9%) | 386 (67.5%) | 288 (68.4%) | 104 (48.8%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 125 (29.7%) | 52 (34.4%) | 177 (30.9%) | 132 (31.4%) | 47 (22.1%) |
| 皮膚乾燥 | 93 (22.1%) | 20 (13.2%) | 113 (19.8%) | 96 (22.8%) | 40 (18.8%) |
| そう痒症 | 83 (19.7%) | 10 (6.6%) | 93 (16.3%) | 86 (20.4%) | 31 (14.6%) |
| 爪毒性 | 26 (6.2%) | 6 (4.0%) | 32 (5.6%) | 30 (7.1%) | 12 (5.6%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 20 (4.8%) | 3 (2.0%) | 23 (4.0%) | 23 (5.5%) | 13 (6.1%) |
| 皮膚潰瘍 | 16 (3.8%) | 7 (4.6%) | 23 (4.0%) | 18 (4.3%) | 2 (0.9%) |
| 脱毛症 | 9 (2.1%) | 3 (2.0%) | 12 (2.1%) | 9 (2.1%) | 22 (10.3%) |
| 多毛症 | 11 (2.6%) | 0 | 11 (1.9%) | 12 (2.9%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚色素過剰 | 6 (1.4%) | 3 (2.0%) | 9 (1.6%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 男性型多毛症 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 9 (2.1%) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 6 (1.4%) | 2 (1.3%) | 8 (1.4%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 湿疹 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 8 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| 間擦疹 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 毛髪成長異常 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 爪ジストロフィー | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 乾皮症 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 多形紅斑 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚びらん | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 光線角化症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 薬疹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 爪床の炎症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚疼痛 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 陰茎潰瘍形成 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 毛孔性皮疹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 痂皮 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 血管浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 水疱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| おむつ皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 全身性剥脱性皮膚炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 表皮融解 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚肉芽腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 毛質異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 苔癬様角化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 網状皮斑 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪上皮亀裂 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 寝汗 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 爪痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 丘疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乾癬 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脂漏 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚分泌物 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚軟化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 蕁麻疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 黄色腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頭部粃糠疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 異汗性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪変色 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 酒さ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 敏感肌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 尋常性白斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 284 (67.5%) | 93 (61.6%) | 377 (65.9%) | 293 (69.6%) | 69 (32.4%) |
| 爪囲炎 | 262 (62.2%) | 84 (55.6%) | 346 (60.5%) | 274 (65.1%) | 60 (28.2%) |
| 結膜炎 | 28 (6.7%) | 4 (2.6%) | 32 (5.6%) | 27 (6.4%) | 3 (1.4%) |
| 蜂巣炎 | 8 (1.9%) | 3 (2.0%) | 11 (1.9%) | 7 (1.7%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 歯肉炎 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 肺炎 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 膿疱 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚感染 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| カンジダ感染 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 感染性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 丹毒 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪真菌症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 外耳炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭部白癬 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 限局性感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 中耳炎 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 軟部組織感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿路感染 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 体部白癬 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 眼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 熱性感染症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| せつ | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| クレブシエラ感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳様突起炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 爪床感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 口腔膿疱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳下腺炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 術後創感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| セラチア感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| シュワネラ・アルガエ性菌血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス重複感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 股部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 白癬感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腟感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 水痘 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 陰部単純ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 陰部帯状疱疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 伝染性軟属腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 膿皮症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸障害 | 252 (59.9%) | 88 (58.3%) | 340 (59.4%) | 267 (63.4%) | 116 (54.5%) |
| 口内炎 | 163 (38.7%) | 49 (32.5%) | 212 (37.1%) | 166 (39.4%) | 51 (23.9%) |
| 下痢 | 81 (19.2%) | 20 (13.2%) | 101 (17.7%) | 95 (22.6%) | 60 (28.2%) |
| 便秘 | 54 (12.8%) | 25 (16.6%) | 79 (13.8%) | 56 (13.3%) | 17 (8.0%) |
| 悪心 | 49 (11.6%) | 30 (19.9%) | 79 (13.8%) | 65 (15.4%) | 30 (14.1%) |
| 嘔吐 | 22 (5.2%) | 21 (13.9%) | 43 (7.5%) | 23 (5.5%) | 9 (4.2%) |
| 歯肉出血 | 14 (3.3%) | 5 (3.3%) | 19 (3.3%) | 13 (3.1%) | 2 (0.9%) |
| 消化不良 | 12 (2.9%) | 0 | 12 (2.1%) | 14 (3.3%) | 4 (1.9%) |
| 裂肛 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 口内乾燥 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 7 (1.7%) | 3 (1.4%) |
| 腹痛 | 3 (0.7%) | 6 (4.0%) | 9 (1.6%) | 6 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 痔核 | 5 (1.2%) | 4 (2.6%) | 9 (1.6%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 上腹部痛 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 10 (2.4%) | 3 (1.4%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 口唇炎 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (0.5%) | 4 (2.6%) | 6 (1.0%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 胃炎 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 口唇乾燥 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 食道炎 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 嚥下障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 直腸炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 腹部不快感 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 肛門の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 肛門発疹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 口唇のひび割れ | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 口腔内出血 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 吐き戻し | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 舌潰瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 下腹部痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腹部硬直 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 肛門潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 大腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 十二指腸炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糞塊 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 胃障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃潰瘍 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 痔出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 嚥下痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 口腔内痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 溢流性下痢 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 直腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 舌出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 変色歯 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 軟便 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 大腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 269 (63.9%) | 63 (41.7%) | 332 (58.0%) | 19 (4.5%) | 6 (2.8%) |
| 注入に伴う反応 | 265 (62.9%) | 62 (41.1%) | 327 (57.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 創傷 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 足関節部骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳介血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 化学物質性膀胱炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜瘢痕 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 角膜擦過傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 転倒 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚創傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮下血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 創合併症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 創部分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 偶発的過量投与 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 靱帯捻挫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻部損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| サンバーン | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 代謝および栄養障害 | 223 (53.0%) | 87 (57.6%) | 310 (54.2%) | 180 (42.8%) | 45 (21.1%) |
| 低アルブミン血症 | 162 (38.5%) | 50 (33.1%) | 212 (37.1%) | 89 (21.1%) | 6 (2.8%) |
| 食欲減退 | 70 (16.6%) | 30 (19.9%) | 100 (17.5%) | 71 (16.9%) | 20 (9.4%) |
| 低カルシウム血症 | 54 (12.8%) | 10 (6.6%) | 64 (11.2%) | 46 (10.9%) | 6 (2.8%) |
| 低カリウム血症 | 25 (5.9%) | 15 (9.9%) | 40 (7.0%) | 23 (5.5%) | 4 (1.9%) |
| 低ナトリウム血症 | 21 (5.0%) | 7 (4.6%) | 28 (4.9%) | 20 (4.8%) | 13 (6.1%) |
| 低蛋白血症 | 17 (4.0%) | 9 (6.0%) | 26 (4.5%) | 13 (3.1%) | 4 (1.9%) |
| 低マグネシウム血症 | 10 (2.4%) | 14 (9.3%) | 24 (4.2%) | 10 (2.4%) | 3 (1.4%) |
| 高血糖 | 10 (2.4%) | 4 (2.6%) | 14 (2.4%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| 高アミラーゼ血症 | 10 (2.4%) | 2 (1.3%) | 12 (2.1%) | 10 (2.4%) | 0 |
| 低リン血症 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) | 2 (0.9%) |
| 高カリウム血症 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 2 (0.9%) |
| 低クロール血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 高クロール血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 高トリグリセリド血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 低血糖 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 過小食 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 細胞死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 体液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高アルブミン血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高脂血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| ２型糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 214 (50.8%) | 74 (49.0%) | 288 (50.3%) | 178 (42.3%) | 52 (24.4%) |
| 末梢性浮腫 | 111 (26.4%) | 34 (22.5%) | 145 (25.3%) | 80 (19.0%) | 11 (5.2%) |
| 無力症 | 52 (12.4%) | 22 (14.6%) | 74 (12.9%) | 48 (11.4%) | 18 (8.5%) |
| 疲労 | 52 (12.4%) | 13 (8.6%) | 65 (11.4%) | 50 (11.9%) | 14 (6.6%) |
| 倦怠感 | 13 (3.1%) | 11 (7.3%) | 24 (4.2%) | 10 (2.4%) | 4 (1.9%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 浮腫 | 12 (2.9%) | 8 (5.3%) | 20 (3.5%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 末梢腫脹 | 17 (4.0%) | 2 (1.3%) | 19 (3.3%) | 15 (3.6%) | 2 (0.9%) |
| 発熱 | 8 (1.9%) | 11 (7.3%) | 19 (3.3%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 顔面浮腫 | 8 (1.9%) | 5 (3.3%) | 13 (2.3%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 全身性浮腫 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 胸部不快感 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 限局性浮腫 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 肉芽腫 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 疼痛 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 顔面腫脹 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 投与部位漏出 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 顔面痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 冷感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 熱感 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高体温症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 治癒不良 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 粘膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 非圧痕浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 温度変化不耐症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 小結節 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝胆道系障害 | 135 (32.1%) | 53 (35.1%) | 188 (32.9%) | 142 (33.7%) | 51 (23.9%) |
| 肝機能障害 | 127 (30.2%) | 52 (34.4%) | 179 (31.3%) | 134 (31.8%) | 49 (23.0%) |
| 肝炎 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 肝機能異常 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 3 (1.4%) |
| 胆汁うっ滞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 肝細胞融解 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 肝毒性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 門脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 126 (29.9%) | 41 (27.2%) | 167 (29.2%) | 129 (30.6%) | 54 (25.4%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 42 (10.0%) | 14 (9.3%) | 56 (9.8%) | 46 (10.9%) | 15 (7.0%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 33 (7.8%) | 13 (8.6%) | 46 (8.0%) | 34 (8.1%) | 11 (5.2%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 30 (7.1%) | 9 (6.0%) | 39 (6.8%) | 30 (7.1%) | 14 (6.6%) |
| 体重減少 | 14 (3.3%) | 11 (7.3%) | 25 (4.4%) | 12 (2.9%) | 2 (0.9%) |
| 血中クレアチニン増加 | 16 (3.8%) | 5 (3.3%) | 21 (3.7%) | 18 (4.3%) | 12 (5.6%) |
| 駆出率減少 | 13 (3.1%) | 0 | 13 (2.3%) | 12 (2.9%) | 3 (1.4%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 10 (2.4%) | 2 (1.3%) | 12 (2.1%) | 13 (3.1%) | 2 (0.9%) |
| リパーゼ増加 | 9 (2.1%) | 2 (1.3%) | 11 (1.9%) | 10 (2.4%) | 1 (0.5%) |
| 血中尿素増加 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 7 (1.7%) | 4 (1.9%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 11 (2.6%) | 14 (6.6%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 6 (1.4%) | 4 (1.9%) |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| グルタチオン還元酵素活性上昇 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 0 | 0 |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 総蛋白減少 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 体重増加 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 血中尿酸減少 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中クレアチン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図異常Ｑ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図Ｑ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図異常Ｔ波 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 心電図異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図高電位 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糸球体濾過率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 単球数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 好中球数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 総蛋白増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| プロトロンビン時間延長 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿中赤血球陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿潜血陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿中白血球陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 血中コリンエステラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中フィブリノゲン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中トロンビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| フィブリン分解産物増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿中ブドウ糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| グリコアルブミン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| グリコヘモグロビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 便潜血陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| トロポニンT増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 101 (24.0%) | 59 (39.1%) | 160 (28.0%) | 106 (25.2%) | 43 (20.2%) |
| 貧血 | 52 (12.4%) | 38 (25.2%) | 90 (15.7%) | 53 (12.6%) | 21 (9.9%) |
| 血小板減少症 | 52 (12.4%) | 20 (13.2%) | 72 (12.6%) | 53 (12.6%) | 17 (8.0%) |
| 好中球減少症 | 11 (2.6%) | 36 (23.8%) | 47 (8.2%) | 13 (3.1%) | 5 (2.3%) |
| 白血球減少症 | 16 (3.8%) | 24 (15.9%) | 40 (7.0%) | 22 (5.2%) | 10 (4.7%) |
| リンパ球減少症 | 13 (3.1%) | 4 (2.6%) | 17 (3.0%) | 14 (3.3%) | 11 (5.2%) |
| 白血球増加症 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| リンパ球増加症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好中球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経系障害 | 129 (30.6%) | 15 (9.9%) | 144 (25.2%) | 150 (35.6%) | 91 (42.7%) |
| 錯感覚 | 93 (22.1%) | 5 (3.3%) | 98 (17.1%) | 115 (27.3%) | 76 (35.7%) |
| 浮動性めまい | 15 (3.6%) | 3 (2.0%) | 18 (3.1%) | 17 (4.0%) | 0 |
| 頭痛 | 16 (3.8%) | 2 (1.3%) | 18 (3.1%) | 13 (3.1%) | 10 (4.7%) |
| 味覚不全 | 6 (1.4%) | 5 (3.3%) | 11 (1.9%) | 10 (2.4%) | 6 (2.8%) |
| 嗜眠 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 神経毒性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 味覚消失 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 失語症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 平衡障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 脳梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 第４脳神経麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 記憶障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 3 (1.4%) |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| Ｓ状静脈洞血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 味覚障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 振戦 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 運動失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 顔面麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 味覚減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白質脳症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 上矢状洞血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 112 (26.6%) | 12 (7.9%) | 124 (21.7%) | 114 (27.1%) | 51 (23.9%) |
| 筋肉痛 | 38 (9.0%) | 5 (3.3%) | 43 (7.5%) | 34 (8.1%) | 9 (4.2%) |
| 筋痙縮 | 40 (9.5%) | 1 (0.7%) | 41 (7.2%) | 45 (10.7%) | 35 (16.4%) |
| 四肢痛 | 32 (7.6%) | 1 (0.7%) | 33 (5.8%) | 32 (7.6%) | 8 (3.8%) |
| 筋力低下 | 9 (2.1%) | 1 (0.7%) | 10 (1.7%) | 11 (2.6%) | 1 (0.5%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 関節痛 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) | 9 (4.2%) |
| 関節腫脹 | 4 (1.0%) | 2 (1.3%) | 6 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 筋骨格痛 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 骨痛 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 四肢不快感 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 背部痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 筋肉疲労 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 顎骨嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋攣縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 頚部痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脊椎痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 97 (23.0%) | 18 (11.9%) | 115 (20.1%) | 91 (21.6%) | 21 (9.9%) |
| 肺塞栓症 | 33 (7.8%) | 7 (4.6%) | 40 (7.0%) | 26 (6.2%) | 3 (1.4%) |
| 鼻出血 | 22 (5.2%) | 4 (2.6%) | 26 (4.5%) | 21 (5.0%) | 2 (0.9%) |
| 呼吸困難 | 8 (1.9%) | 3 (2.0%) | 11 (1.9%) | 9 (2.1%) | 2 (0.9%) |
| 肺臓炎 | 6 (1.4%) | 4 (2.6%) | 10 (1.7%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 咳嗽 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) | 4 (1.9%) |
| 鼻の炎症 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 鼻乾燥 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 6 (1.4%) | 4 (1.9%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 胸水 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 鼻痂皮 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 発声障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 喘息 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| しゃっくり | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 胸水症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻閉 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻粘膜障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻粘膜びらん | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽頭紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺動脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺出血 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肺梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻漏 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 声帯ポリープ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼障害 | 87 (20.7%) | 18 (11.9%) | 105 (18.4%) | 80 (19.0%) | 18 (8.5%) |
| ドライアイ | 29 (6.9%) | 5 (3.3%) | 34 (5.9%) | 30 (7.1%) | 5 (2.3%) |
| 眼瞼炎 | 11 (2.6%) | 2 (1.3%) | 13 (2.3%) | 12 (2.9%) | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 角膜炎 | 9 (2.1%) | 0 | 9 (1.6%) | 7 (1.7%) | 1 (0.5%) |
| 流涙増加 | 6 (1.4%) | 2 (1.3%) | 8 (1.4%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 霧視 | 7 (1.7%) | 1 (0.7%) | 8 (1.4%) | 7 (1.7%) | 1 (0.5%) |
| 眼球乾燥症 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 結膜充血 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 眼そう痒症 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 眼瞼浮腫 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 眼充血 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 長睫毛症 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 白内障 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 結膜出血 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 眼脂 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 眼刺激 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 渦巻き角膜 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 眼の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 眼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 睫毛の成長 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 眼窩周囲腫脹 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 睫毛乱生 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 視力障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 後天性眼瞼贅皮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 毛様体障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 結膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 角膜びらん | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 角膜混濁 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 後天性涙道狭窄 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 複視 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 網膜上膜 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 上強膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 眼球突出症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 睫毛変化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 睫毛剛毛化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 虹彩出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 羞明 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 瞼裂斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 網膜色素上皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 眼瞼腫脹 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 視力低下 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 視野欠損 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| アトピー性角結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 霰粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼の障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 遠視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 視神経萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 点状角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血管障害 | 74 (17.6%) | 11 (7.3%) | 85 (14.9%) | 56 (13.3%) | 14 (6.6%) |
| 深部静脈血栓症 | 23 (5.5%) | 6 (4.0%) | 29 (5.1%) | 19 (4.5%) | 3 (1.4%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 四肢静脈血栓症 | 14 (3.3%) | 0 | 14 (2.4%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| 低血圧 | 12 (2.9%) | 1 (0.7%) | 13 (2.3%) | 8 (1.9%) | 0 |
| 高血圧 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 静脈血栓症 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 静脈塞栓症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 血栓性静脈炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 0 | 0 |
| 血栓症 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 塞栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 充血 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| リンパうっ滞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢静脈疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腋窩静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血腫 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| ほてり | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 心臓障害 | 21 (5.0%) | 9 (6.0%) | 30 (5.2%) | 24 (5.7%) | 5 (2.3%) |
| 洞性頻脈 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 不整脈 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 心不全 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 1 (0.2%) | 2 (1.3%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 心房細動 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心房頻脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 左室機能不全 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 動悸 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 洞性徐脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 徐脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 慢性左室不全 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 拡張機能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 洞性不整脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 狭心症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 第一度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左房拡大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左室拡大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 生殖系および乳房障害 | 14 (3.3%) | 8 (5.3%) | 22 (3.8%) | 17 (4.0%) | 2 (0.9%) |
| 性器潰瘍形成 | 0 | 3 (2.0%) | 3 (0.5%) | 0 | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 良性前立腺肥大症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 生殖器の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 会陰潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 亀頭包皮炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳房分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖器病変 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 性器発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血精液症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 不規則月経 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 会陰痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 会陰腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 前立腺石灰化 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腟出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟潰瘍 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 女性外陰部潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰腟の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 無月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 性器紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳頭の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 16 (3.8%) | 4 (2.6%) | 20 (3.5%) | 16 (3.8%) | 7 (3.3%) |
| 排尿困難 | 7 (1.7%) | 0 | 7 (1.2%) | 7 (1.7%) | 0 |
| 血尿 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 蛋白尿 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 腎機能障害 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 糖尿 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 頻尿 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 腎損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 9 (2.1%) | 4 (2.6%) | 13 (2.3%) | 7 (1.7%) | 0 |
| 化膿性肉芽腫 | 5 (1.2%) | 2 (1.3%) | 7 (1.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 眼の良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 真珠腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝転移 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脂漏性角化症 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 10 (2.4%) | 0 | 10 (1.7%) | 10 (2.4%) | 3 (1.4%) |
| 耳鳴 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 難聴 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 耳痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 聴覚過敏 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 回転性めまい | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 前庭障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 乗物酔い | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 精神障害 | 8 (1.9%) | 0 | 8 (1.4%) | 8 (1.9%) | 3 (1.4%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 不眠症 | 7 (1.7%) | 0 | 7 (1.2%) | 7 (1.7%) | 2 (0.9%) |
| 不安 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 精神緩慢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 火炎状母斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心室中隔欠損症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 製品の問題 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 社会環境 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ＱＯＬ障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 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: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[tsfae02jpi2a.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_jnda/tsfae02jpi2a.sas] 29JAN2025, 20:02

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)

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 151 | 572 | 421 | 213 |
| Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher related AEs | 245 (58.2%) | 78 (51.7%) | 323 (56.5%) | 216 (51.3%) | 43 (20.2%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 118 (28.0%) | 33 (21.9%) | 151 (26.4%) | 113 (26.8%) | 6 (2.8%) |
| 発疹 | 79 (18.8%) | 23 (15.2%) | 102 (17.8%) | 72 (17.1%) | 4 (1.9%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 35 (8.3%) | 6 (4.0%) | 41 (7.2%) | 35 (8.3%) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 3 (0.7%) | 2 (1.3%) | 5 (0.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 4 (1.0%) | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 薬疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 爪毒性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 丘疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 類天疱瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰茎潰瘍形成 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 感染症および寄生虫症 | 53 (12.6%) | 15 (9.9%) | 68 (11.9%) | 50 (11.9%) | 3 (1.4%) |
| 爪囲炎 | 42 (10.0%) | 10 (6.6%) | 52 (9.1%) | 40 (9.5%) | 2 (0.9%) |
| 感染性皮膚炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 丹毒 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳様突起炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 術後創感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頭部白癬 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 38 (9.0%) | 14 (9.3%) | 52 (9.1%) | 23 (5.5%) | 4 (1.9%) |
| 低アルブミン血症 | 17 (4.0%) | 5 (3.3%) | 22 (3.8%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 低カリウム血症 | 7 (1.7%) | 6 (4.0%) | 13 (2.3%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 低カルシウム血症 | 5 (1.2%) | 1 (0.7%) | 6 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 食欲減退 | 2 (0.5%) | 3 (2.0%) | 5 (0.9%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 5 (1.2%) | 0 | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 3 (1.4%) |
| 高アミラーゼ血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 低蛋白血症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 過小食 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 13 (3.1%) | 20 (13.2%) | 33 (5.8%) | 16 (3.8%) | 6 (2.8%) |
| 好中球減少症 | 3 (0.7%) | 12 (7.9%) | 15 (2.6%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 貧血 | 5 (1.2%) | 7 (4.6%) | 12 (2.1%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 白血球減少症 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血小板減少症 | 1 (0.2%) | 4 (2.6%) | 5 (0.9%) | 1 (0.2%) | 0 |
| リンパ球減少症 | 3 (0.7%) | 1 (0.7%) | 4 (0.7%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) |
| 発熱性好中球減少症 | 0 | 2 (1.3%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸障害 | 22 (5.2%) | 11 (7.3%) | 33 (5.8%) | 24 (5.7%) | 6 (2.8%) |
| 下痢 | 7 (1.7%) | 3 (2.0%) | 10 (1.7%) | 8 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| 口内炎 | 7 (1.7%) | 3 (2.0%) | 10 (1.7%) | 7 (1.7%) | 1 (0.5%) |
| 嘔吐 | 1 (0.2%) | 3 (2.0%) | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 口唇炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 腹痛 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 大腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 嚥下障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 悪心 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 26 (6.2%) | 7 (4.6%) | 33 (5.8%) | 22 (5.2%) | 5 (2.3%) |
| 肺塞栓症 | 18 (4.3%) | 3 (2.0%) | 21 (3.7%) | 15 (3.6%) | 2 (0.9%) |
| 肺臓炎 | 4 (1.0%) | 4 (2.6%) | 8 (1.4%) | 4 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 間質性肺疾患 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 呼吸困難 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 29 (6.9%) | 1 (0.7%) | 30 (5.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 注入に伴う反応 | 27 (6.4%) | 1 (0.7%) | 28 (4.9%) | 0 | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (4.3%) | 6 (4.0%) | 24 (4.2%) | 12 (2.9%) | 1 (0.5%) |
| 無力症 | 8 (1.9%) | 5 (3.3%) | 13 (2.3%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 末梢性浮腫 | 6 (1.4%) | 1 (0.7%) | 7 (1.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 疲労 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 浮腫 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 18 (4.3%) | 5 (3.3%) | 23 (4.0%) | 16 (3.8%) | 5 (2.3%) |
| 肝機能障害 | 18 (4.3%) | 5 (3.3%) | 23 (4.0%) | 16 (3.8%) | 5 (2.3%) |
| 臨床検査 | 15 (3.6%) | 3 (2.0%) | 18 (3.1%) | 17 (4.0%) | 8 (3.8%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 (1.2%) | 1 (0.7%) | 6 (1.0%) | 7 (1.7%) | 2 (0.9%) |

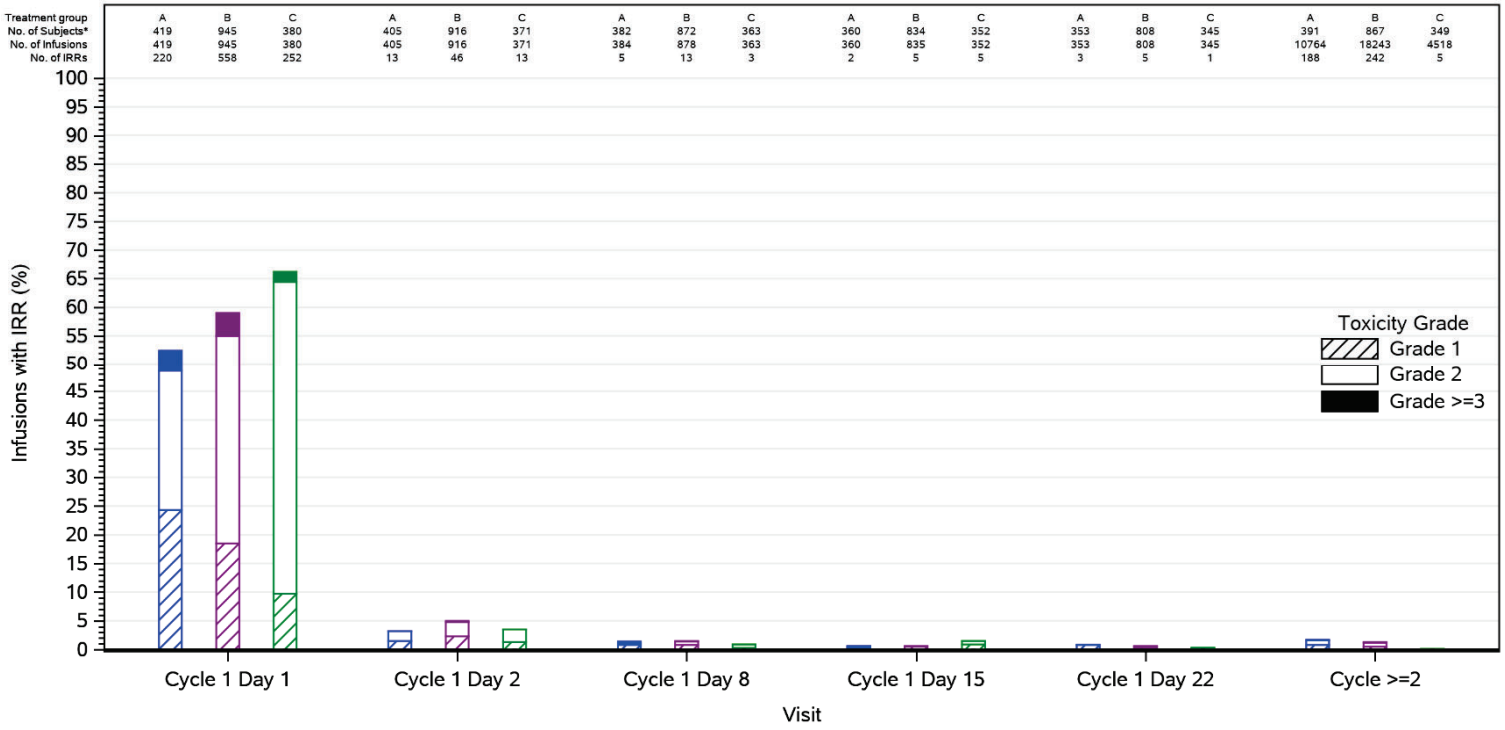
| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 (0.5%) | 1 (0.7%) | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| リパーゼ増加 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 駆出率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 体重減少 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4%) |
| 血管障害 | 12 (2.9%) | 0 | 12 (2.1%) | 10 (2.4%) | 4 (1.9%) |
| 深部静脈血栓症 | 6 (1.4%) | 0 | 6 (1.0%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 四肢静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 静脈塞栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高血圧 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 8 (1.9%) | 0 | 8 (1.4%) | 12 (2.9%) | 6 (2.8%) |
| 錯感覚 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (0.7%) | 6 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 脳梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 嗜眠 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 顔面麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 筋緊張亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (1.2%) | 2 (1.3%) | 7 (1.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 筋肉痛 | 2 (0.5%) | 2 (1.3%) | 4 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 心臓障害 | 4 (1.0%) | 1 (0.7%) | 5 (0.9%) | 4 (1.0%) | 0 |
| 心不全 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼障害 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 角膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ドライアイ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼充血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 視神経萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |

| | Related to Amivantamab | | | Related to Lazertinib | |
|---|---|---|---|---|---|
| | NSC3003 | NSC3001 | | NSC3003 | |
| | Amivantamab + Lazertinib | Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed | Total | Amivantamab + Lazertinib | Lazertinib |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.3%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 真珠腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.7%) | 2 (0.3%) | 0 | 0 |
| 生殖器の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器潰瘍形成 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腎機能障害 | 0 | 1 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎不全 | 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: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[tsfae02jpi2ag3.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_jnda/tsfae02jpi2ag3.sas] 29JAN2025, 20:02

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)




Key: A = Mariposa from Amivantamab + Lazertinib (Blue); B = Total Amivantamab + Lazertinib (Purple); C = Amivantamab (Green)
Key: IRR = Infusion Related Reaction
* Number of subjects who received study drug infusion during that cycle/visit.
Note: Subjects are counted only once for any given IRR per visit, regardless of the number of times they actually experienced the event. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. Percentage of IRRs is calculated as number of IRRs divided by number of infusions. 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).
Amivantamab group includes subjects from study EDI1001(CHRYSALIS).

[gsfae04irrcycbytox.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_mariposa/re_iss_mariposa/gsfae04irrcycbytox.sas] 30NOV2023, 13:43

A：NSC3003 試験の Ami/Laz 群（青），B：併合解析集団の Ami/Laz 群（紫），C：併合解析集団の Ami 群（緑）

## 2.7.5 参考文献

2.7 臨床概要の参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし

2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項

2.7.3 臨床的有効性：該当なし

2.7.4 臨床的安全性：該当なし

# 目次

2.7.6 個々の試験のまとめ ..... 5
全臨床試験一覧表 ..... 5
2.7.6.1 海外第1相試験（YH25448-101，参考資料：5.3.1.1） ..... 12
2.7.6.2 海外第1相試験（73841937NSC1002試験，参考資料：5.3.1.2.1） ..... 17
2.7.6.3 海外第1相試験（73841937NSC1006試験，参考資料：5.3.1.2.2） ..... 24
2.7.6.4 海外第1相試験（73841937NSC1009試験，参考資料：5.3.1.2.3） ..... 33
2.7.6.5 海外第1相試験（73841937NSC1004試験，参考資料：5.3.3.1） ..... 42
2.7.6.6 海外第1相試験（73841937NSC1007試験，参考資料：5.3.3.3.1） ..... 49
2.7.6.7 海外第1相試験（73841937NSC1003試験，参考資料：5.3.3.4.1） ..... 56
2.7.6.8 海外第1相試験（73841937NSC1008試験，参考資料：5.3.3.4.3） ..... 66
2.7.6.9 海外第1/2相試験（73841937NSC2001試験，参考資料：5.3.4.2） ..... 76
2.7.6.10 国際共同第3相試験（73841937NSC3003試験，評価資料：5.3.5.1.1） ..... 94
2.7.6.11 海外第3相試験（YH25448-301試験，参考資料：5.3.5.1.2） ..... 142
2.7.6.12 国際共同第1/1b相試験（73841937NSC1001，評価資料：5.3.5.2.1） ..... 153
2.7.6.13 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.2） ..... 192
2.7.6.14 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.3） ..... 220
2.7.6.15 国際共同第1相試験（61186372EDI1001試験，評価資料：5.3.5.2.4） ..... 248

# 略号一覧表

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| Ae | urinary excretion amount（尿中排泄量） |
| ANOVA | analysis of variance（分散分析） |
| AR | accumulation ratio（累積率） |
| AST | aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） |
| AUC | area under the serum/plasma/blood concentration-time curve（血清中/血漿中/血液中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{\infty}$ | area under the serum/plasma/blood concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血清中/血漿中/血液中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{0\text{-}t}$ | area under the serum/plasma/blood concentration-time curve from time zero to time t（0 時間から t 時間までの血清中/血漿中/血液中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{last}$ | area under the serum/plasma/blood concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血清中/血漿中/血液中濃度－時間曲線下面積） |
| $AUC_{ss}$ | area under the serum/plasma/blood concentration-time curve at steady state（定常状態における血清中/血漿中/血液中濃度－時間曲線下面積） |
| BCRP | breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質） |
| BICR | blinded independent central review（盲検化独立中央評価） |
| BMI | body mass index（－） |
| $C_{avg}$ | mean serum/plasma/blood concentration（平均血清中/血漿中/血液中濃度） |
| CBR | clinical benefit rate（臨床的有用率） |
| cEAS | centrally confirmed EGFR analysis set（中央測定で確認された EGFR 解析対象集団） |
| CI | confidence interval（信頼区間） |
| CL | total body clearance（全身クリアランス） |
| CL/F | apparent clearance（みかけのクリアランス） |
| $CL_R$ | renal clearance（腎クリアランス） |
| $CL_{ss}/F$ | apparent clearance at steady state（定常状態におけるみかけのクリアランス） |
| $C_{last}$ | last quantifiable serum/plasma/blood concentration at the last quantifiable time（最終定量可能時間における血清中/血漿中/血液中濃度） |
| $C_{max}$ | maximum serum/plasma/blood concentration（最高血清中/血漿中/血液中濃度） |
| $C_{max, ss}$ | maximum serum/plasma/blood concentration at steady state（定常状態における最高血清中/血漿中/血液中濃度） |
| $C_{min}$ | minimum serum/plasma/blood concentration（最低血清中/血漿中/血液中濃度） |
| CNS | central nervous system（中枢神経系） |
| COVID-19 | Coronavirus Disease 2019（新型コロナウイルス感染症） |
| CR | complete response（完全奏効） |
| CT | computerized tomography（コンピュータ断層撮影） |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events（－） |
| $C_{trough}$ | serum/plasma/blood concentration immediately prior the next study treatment administration（次回治験薬投与直前の血清中/血漿中/血液中濃度） |
| CV% | coefficient of variation（変動係数） |
| CYP | cytochrome P450（チトクローム P450） |
| DCR | disease control rate（病勢コントロール率） |
| DDI | drug-drug interaction（薬物相互作用） |
| DLT | dose-limiting toxicity（用量制限毒性） |
| DNA | deoxyribonucleic acid（デオキシリボ核酸） |
| DOIR | duration of intracranial response（頭蓋内奏効期間） |
| DOR | duration of response（奏効期間） |
| ECOG PS | Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－） |
| eCRF | electronic case report form（電子症例報告書） |

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| 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） |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer（－） |
| EORTC QLQ | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire（－） |
| EQ-5D-5L | EuroQol five-dimensional descriptive system (5-level version)（－） |
| FAS | full analysis set（最大の解析対象集団） |
| Fe | cumulative amount excreted into the feces（糞便中排泄量） |
| FI | fluctuation index（変動指数） |
| GMR | geometric mean ratio（幾何平均比） |
| GSTM1 | glutathione S-transferase Mu 1（－） |
| HR | hazard ratio（ハザード比） |
| HRQoL | health-related quality of life（健康関連の生活の質） |
| ICR | independent central review（－） |
| iDCR | intracranial disease control rate（頭蓋内病勢コントロール率） |
| iDoR | intracranial duration of response（頭蓋内奏効期間） |
| iFAS | intracranial full analysis set（頭蓋内最大の解析対象集団） |
| iORR | intracranial objective response rate（頭蓋内客観的奏効率） |
| iPFS | intracranial progression-free survival（頭蓋内無増悪生存期間） |
| IRR | infusion-related reaction（－） |
| LVEF | left ventricular ejection fraction（左室駆出率） |
| MAD | maximum administered dose（最大投与量） |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集） |
| MET | mesenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子） |
| MR | metabolic ratio（代謝比） |
| MRI | magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法） |
| $MR_{ss}$ | metabolic ratio at steady state（定常状態における代謝比） |
| MTD | maximum tolerated dose（最大耐量） |
| NCI CTCAE | National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－） |
| NGS | next-generation sequencing（次世代シーケンシング） |
| NR | not reached（到達せず） |
| NSCLC | non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌） |
| NSCLC-SAQ | Non-Small Cell Lung Cancer-Symptom Assessment Questionnaire（－） |
| OCT | organic cation transporter（有機カチオントランスポーター） |
| OIRR | objective intracranial response rate（客観的頭蓋内奏効率） |
| ORR | objective response rate（客観的奏効率） |
| OS | overall survival（全生存期間） |
| PD | pharmacodynamic(s)（薬力学） |
| PFS | progression-free survival（無増悪生存期間） |
| PFS2 | progression-free survival after first subsequent therapy（最初の後治療を受けた後の PFS） |
| 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） |
| PT | preferred term（基本語） |
| q3W | every 3 weeks（3 週間隔） |
| qd | once daily（1 日 1 回） |
| QOL | quality of life（生活の質） |
| QTc | corrected QT（補正した QT 間隔） |
| QTcB | QT interval corrected using Bazett's formula（Bazett の補正式により補正した QT 間隔） |

| 略号又は略称 | 名称及び内容 |
|---|---|
| QTcF | QT interval corrected using Fridericia's formula（Fridericia の補正式により補正した QT 間隔） |
| $R_{ac}$ | accumulation ratio（累積率） |
| 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（第 2 相試験の併用投与の推奨用量） |
| 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 相試験の推奨用量） |
| SAF | safety analysis set（安全性解析対象集団） |
| SD | standard deviation（標準偏差） |
| SET | safety evaluation team（安全性評価チーム） |
| SOC | system organ class（器官別大分類） |
| $t_{1/2}$ | elimination half-life（消失半減期） |
| TKI | tyrosine kinase inhibitor（チロシンキナーゼ阻害薬） |
| $t_{lag}$ | lag-time（ラグタイム） |
| $t_{max}$ | time to reach the maximum serum/plasma/blood concentration（最高血清中/血漿中/血液中濃度到達時間） |
| $t_{max, ss}$ | time to reach the maximum serum/plasma/blood concentration at steady state（定常状態における最高血清中/血漿中/血液中濃度到達時間） |
| TTR | time to response（奏功までの期間） |
| ULN | upper limit of normal（基準値上限） |
| VAS | visual analog scale（－） |
| Vd/F | apparent volume of distribution（みかけの分布容積） |
| $Vd_{ss}/F$ | apparent volume of distribution at steady-state（定常状態におけるみかけの分布容積） |
| WHO | World Health Organization（世界保健機関） |
| $\lambda_z$ | elimination rate constant associated with the terminal phase（最終相における消失速度定数） |

Confidential

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

全臨床試験一覧表

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK | YH25448-101 | 5.3.1.1.1 | 韓国人及び白人健康被験者にラゼルチニブを単回経口投与したときのPKパラメータ及びそれに与える食事の影響を評価する。 | 非盲検，単回投与，第1相試験 | ラゼルチニブ240 mg（80 mg錠×3）を一晩絶食後（第1期）及び高脂肪朝食後（第2期）に単回経口投与 | 24例（韓国人12例，白人12例） | 健康成人 | 単回投与×2 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937 NSC1002 | 5.3.1.2.1 | 健康成人被験者に異なる2施設で製造したラゼルチニブの錠剤240 mgを空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。 | 非盲検，単施設，ランダム化，クロスオーバー，第1相試験 | Treatment A（対照薬）<br>治験薬用スケールで製造したラゼルチニブ240 mg（80 mg錠×3）を空腹時に単回経口投与<br>Treatment B（被験薬）<br>実生産スケールで製造したラゼルチニブ240 mg（80 mg錠×3）を空腹時に単回経口投与 | 48例 | 健康成人 | 単回投与×2 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937 NSC1006 | 5.3.1.2.2 | 健康成人被験者を対象に，空腹時にラゼルチニブ240 mgを単回経口投与したときのラゼルチニブ製剤G002に対するG004及びG005の相対的バイオアベイラビリティを評価する。 | 非盲検，単施設，ランダム化，3期クロスオーバー，第1相試 | Treatment A（対照薬）<br>ラゼルチニブ240 mg（G002 80 mg錠×3）を単回経口投与<br>Treatment B（被験薬かつ副次的解析の対照薬）<br>ラゼルチニブ240 mg（G004 80 mg錠×3）を単回経口投与<br>Treatment C（被験薬）<br>ラゼルチニブ240 mg（G005 240 mg錠×1）を単回経口投与 | 18例 | 健康成人 | 単回投与×3 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937 NSC1009 | 5.3.1.2.3 | 健康成人被験者を対象に，4種類のラゼルチニブ錠剤240 mgを空腹時に単回経口投与したときのラゼルチニブ製剤G002に対するG001，G004及びG005の生物学的同等性を検証する。 | 非盲検，単施設，ランダム化，4期クロスオーバー，第1相ピボタル試験 | 標準製剤A（対照薬）<br>G002 240 mg（G002 80 mg錠×3）<br>試験製剤B（被験薬）<br>G004 240 mg（G004 80 mg錠×3）<br>試験製剤C（被験薬）<br>G005 240 mg（G005 240 mg錠×1）<br>試験製剤D（被験薬）<br>G001 240 mg（G001 80 mg錠×3） | 64例 | 健康成人 | 単回投与×4 | 完了<br>最終報告書 |



(1)

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK | 73841937<br>NSC1004 | 5.3.3.1.1 | 健康成人男性被験者に $^{14}C$ ラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブの吸収及び代謝経路，並びにラゼルチニブの未変化体及び代謝物の排泄を特徴付ける。 | 非盲検，単施設，第 1 相試験 | $^{14}C$ で標識されたラゼルチニブと標識されていないラゼルチニブが共結晶化したラゼルチニブ 240 mg を含むカプセルを単回経口投与 | 8 例 | 健康成人男性 | 単回投与 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937<br>NSC1007 | 5.3.3.3.1 | 肝機能障害を有する被験者を対象に，ラゼルチニブ 160 mg を摂食下で単回経口投与したときの PK を肝機能が正常な健康被験者と比較する。 | 非盲検，非ランダム化，並行群間，多施設共同，単回投与，第 1 相試験 | Part A<br>D1 の朝食後にラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与<br>Part B<br>実施せず | 16 例 | 中等度の肝機能障害を有する成人及び健康成人 | 単回投与 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937<br>NSC1003 | 5.3.3.4.1 | 健康成人被験者を対象に，強力な CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾール又は強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンの反復投与が，ラゼルチニブを単回投与したときの PK に与える影響を評価する。 | 第 1 相，非盲検，固定順序，薬物相互作用試験 | Cohort 1<br>投与期 1：D1 の朝食後にラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2）を単回経口投与<br>投与期 2：D8～D16 の朝食後にイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 1 回経口投与<br>D12 にはラゼルチニブ 160 mg の単回経口投与を併用<br>Cohort 2<br>投与期 1：D1 の空腹時にラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を単回経口投与<br>投与期 2：D8～D22 の空腹時にリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）を 1 日 1 回経口投与<br>D19 にはラゼルチニブ 240 mg の単回経口投与を併用 | 32 例 | 健康成人 | Cohort 1<br>単回投与+9 日間<br>Cohort 2<br>単回投与+15 日間 | 完了<br>最終報告書 |
| PK | 73841937<br>NSC1008 | 5.3.3.4.2 | 健康成人被験者を対象に，定常状態のラゼルチニブ濃度がプローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）を単回投与したときの PK に及ぼす影響を評価する。 | 非ランダム化，非盲検，反復投与，単施設，第 1 相試験 | D1：プローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に同時に単回経口投与<br>D5～D12 及び D14：ラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回食後に経口投与<br>D13：ラゼルチニブ 160 mg とともにプローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に単回経口投与 | 20 例 | 健康成人 | 14 日間 | 完了<br>最終報告書 |

Confidential

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性<br>PK<br>有効性 | YH25448-201（73841937 NSC2001）<br><br>カットオフ：2021 年 1 月 8 日 | 5.3.4.2.1-1 | EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者にラゼルチニブを経口投与したときの安全性，忍容性，PK 及び有効性を評価する。 | 非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験 | 1 サイクルを 21 日間とし，ラゼルチニブを以下の用量で 1 日 1 回経口投与<br>Part A（用量漸増）<br>20，40，80，120，160，240，又は 320 mg<br>Part B（用量拡大）<br>40，80，120，160，又は 240 mg<br>Part C（投与延長）<br>240 mg<br>Part D（韓国以外の被験者）<br>240 又は 320 mg | Part A：38 例<br>Part B：89 例<br>Part C 2nd line：54 例<br>Part C 1st line：43 例<br>Part D：28 例 | EGFR 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性 NSCLC 患者 | 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，治験薬を投与 | 実施中<br><br>中間報告書 |
| 有効性<br>安全性<br>PK | 73841937 NSC3003（MARIPOSA）<br><br>カットオフ：2023 年 8 月 11 日 | 5.3.5.1.1 | 未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19del 又は Exon 21 L858R）陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者に対するアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性及び臨床上のベネフィットをオシメルチニブ単独投与と比較評価する。 | ランダム化，多施設共同，第 3 相試験 | 28 日サイクル<br>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与（Arm A，非盲検）<br>アミバンタマブ：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注［*初回投与は D1：350mg（体重問わず），D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］<br>ラゼルチニブ：240 mg（80 mg 錠×3）を 1 日 1 回経口投与<br>オシメルチニブ単独投与（Arm B，二重盲検）<br>オシメルチニブ 80 mg（80 mg カプセル×1）及びラゼルチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与<br>ラゼルチニブ単独投与（Arm C，二重盲検）<br>ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）及びオシメルチニブプラセボを 1 日 1 回経口投与 | 1,074 例<br>・Arm A：429 例（日本人 29 例）<br>・Arm B：429 例（日本人 32 例）<br>・Arm C：216 例（日本人 17 例） | 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の進行性又は転移性 NSCLC 患者 | 以下のいずれかに該当するまで治験薬投与を継続する。<br>同意撤回，安全性・忍容性による理由で治験薬投与中止が最良と判断される，妊娠，治験治療又は手順の不遵守，放射線学的疾患進行，新たな全身抗癌剤治療が必要な疾患進行 | 実施中<br><br>中間報告書 |
| 有効性<br>安全性<br>PK | YH25448-301（LASER301）<br><br>カットオフ：2022 年 7 月 29 日 | 5.3.5.1.2 | 未治療の EGFR 遺伝子変異（Exon 19del 又は Exon 21 L858R）陽性の局所進行性又は転移性 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する | ランダム化，多施設共同，二重盲検，第 3 相試験 | 21 日サイクル<br>ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）又はゲフィチニブ 250 mg カプセル×1 を 1 日 1 回経口投与。<br>割り付けられなかった治療にはプラセボ投与。 | 393 例<br>・ラゼルチニブ：196 例<br>・ゲフィチニブ：197 例 | 未治療の EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者 | 疾患進行又は投与中止基準に該当するまで治験薬を投与 | 実施中<br><br>中間報告書 |

Confidential

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性<br>PK<br>有効性 | 73841937<br>NSC1001<br>（CHRYSALIS-2）<br><br>カットオフ：2022 年 11 月 15 日 | 5.3.5.2.1 | 主要目的<br>Ph 1 ラゼルチニブ単独投与コホート<br>・ラゼルチニブ RP2D の忍容性を評価する。<br>Ph1b ラゼルチニブ／アミバンタマブ併用コホート<br>・アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用時の忍容性を評価し，RP2CD を決定する。<br>Ph1b LACP 併用コホート<br>・ラゼルチニブ／アミバンタマブ／標準化学療法を併用するときの RP2ChD を特定し，LACP 療法の忍容性を評価する。<br>・ラゼルチニブ／アミバンタマブ／標準化学療法を RP2ChD で併用したときの安全性及び忍容性を特徴付ける。<br>Ph1b 拡大コホート A～E<br>・アミバンタマブ／ラゼルチニブを RP2CD で併用したときの安全性及び忍容性を評価する。<br>Ph1b 拡大コホート A～D<br>・アミバンタマブ／ラゼルチニブを RP2CD で併用したときの抗腫瘍活性を評価する。<br>Ph1b 拡大コホート E・F<br>・コホート D で特定されたアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用（コホート E）又はアミバンタマブ単独投与（コホート F）の抗腫瘍活性の予測しうるバイオマーカーを検証する。<br>Ph1b 拡大コホート D<br>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法によって抗腫瘍効果が得られる可能性が高い又は低い患者を特定するため，2 つの潜在 | 非盲検，多施設共同，第 1 相試験 | Ph 1 ラゼルチニブ単独投与コホート<br>21 日サイクル<br>ラゼルチニブ：160 mg，240 mg 及び 320 mg を 1 日 1 回経口投与<br>Ph 1b ラゼルチニブ／アミバンタマブ併用コホート<br>28 日サイクル<br>ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与<br>アミバンタマブ：1050 mg 又は 1400 mg を C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注（*初回投与は D1：350 mg，D2：700 mg 又は 1050 mg で分割投与）<br>Ph 1b LACP 併用コホート<br>21 日サイクル<br>ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与<br>アミバンタマブ：1400/1750 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C1D1*，C1D8，C1D15，及び C2D1 に，1750/2100 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C3 以降の各 D1 に，点滴静注（*初回投与は D1：350 mg，D2：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与）<br>カルボプラチン：C1 から C4 の各 D1 に AUC 5（最高 750 mg）を点滴静注<br>ペメトレキセド：各サイクルの D1 に 500 mg/m$^2$ を点滴静注<br>Ph1b 拡大コホート<br>28 日サイクル<br>ラゼルチニブ：240 mg を 1 日 1 回経口投与<br>アミバンタマブ：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を C1 は週 1 回（D1/2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回，点滴静注［*初回投与は D1：350 mg（体重問わず），D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］ | 日本人 Ph 1 及び Ph 1b<br>Ph 1 ラゼルチニブ単独投与コホート：12 例<br>Ph 1b ラゼルチニブ／アミバンタマブ併用コホート：6 例<br>国際共同拡大パート<br>Ph 1b LACP 併用コホート：20 例<br>Ph 1b ラゼルチニブ+アミバンタマブ併用拡大コホート A：162 例（日本人 27 例） | EGFR 遺伝子変異陽性の進行性 NSCLC 患者 | 以下のいずれかに該当するまで治験薬投与を継続する。<br>疾患進行，許容できない毒性の発現，連続 21 日を超えるラゼルチニブの投与中断，毒性発現によるアミバンタマブの 2 回連続の投与中断，試験継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が試験継続に支障をきたす，同意撤回，許容されていない抗癌剤治療の開始，治験薬又は治験手順の不遵守，安全性・忍容性による理由で治験薬投与中止が最良と判断される | 実施中<br><br>中間報告書 |

Confidential

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書<br>添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び<br>対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 的なバイオマーカー戦略を評価する。 | | | | | | |
| 安全性<br>有効性<br>PK | 61186372<br>EDI1001<br>（CHRYSALIS）<br><br>カットオフ：2020 年 6 月 8 日，2020 年 10 月 8 日 | 5.3.5.2.2-1<br>5.3.5.2.2-2 | **アミバンタマブ単独コホート**<br>Part 1 の主要目的<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブを単独投与したときの用量制限毒性を評価し，RP2D を決定する。決定できる場合，最大耐量を決定する。<br>Part 2 の主要目的<br>・EGFR 遺伝子及び／又は MET 遺伝子変異が確認され，標準治療終了後に進行が認められた NSCLC 患者にアミバンタマブ RP2D を単独投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍効果を評価する。<br>副次目的<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブ RP2D を単独投与したときの臨床的ベネフィットを評価する。<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブを反復単独投与したときのアミバンタマブの PK パラメータ及び免疫原性を評価する。 | first-in-human，非盲検，国際共同，多施設共同，第 1 相試験<br><br>Part 1（用量漸増パート）及び Part 2（用量拡大パート） | **アミバンタマブ単独コホート**<br>Part 1<br>アミバンタマブ 140，350，700，1050，1400 及び 1750 mg<br>Part 2<br>アミバンタマブ RP2D［1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）］<br><br>1 サイクル：28 日間<br>アミバンタマブを C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15），点滴静注（*700 mg 以上では，初回投与を D1：350 mg 及び D2：残りの用量で分割投与） | **アミバンタマブ単独コホート**<br>単独投与集団<br>362 例<br>RP2D 集団<br>258 例 | 転移性又は手術不能<br>NSCLC<br>患者 | 臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v 1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が投与継続に支障をきたす，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身抗癌剤治療の開始，治験薬又は治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで | 実施中<br><br>中間報告書 |
| 安全性<br>有効性<br>PK | 61186372<br>EDI1001<br>（CHRYSALIS）<br><br>カットオフ：2021 年 3 月 30 日 | 5.3.5.2.3 | 61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 単独投与集団<br>489 例（日本人 37 例）<br>RP2D 集団<br>380 例（日本人 23 例） | 61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 61186372EDI1001 試験 2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 実施中<br><br>中間報告書 |

Confidential

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 安全性<br>有効性<br>PK | 61186372<br>EDI1001<br>（CHRYSALIS）<br><br>カットオフ：2022 年 11 月 15 日 | 5.3.5.2.4 | **アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート**<br>Part 1 の主要目的<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブとラゼルチニブを併用投与したときの RP2CD を決定する。<br><br>Part 2 Cohort E の主要目的<br>・アミバンタマブとラゼルチニブを RP2CD で併用投与したときの安全性，忍容性及び抗腫瘍活性を評価する。<br>・標準治療終了後に進行が認められた EGFR 遺伝子若しくは MET 遺伝子変異陽性又は活性化 EGFR 遺伝子変異は認められないがタンパク質を発現している NSCLC 患者にアミバンタマブとラゼルチニブを RP2CD で併用投与したときの抗腫瘍活性を評価する。<br><br>Part 2 Cohort E の副次目的<br>・アミバンタマブとラゼルチニブを併用投与したときの臨床的ベネフィットを評価する。<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブとラゼルチニブを反復併用投与したときの PK 及び免疫原性を評価する。 | 61186372<br>EDI1001<br>試験<br>2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | **アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート**<br>Part 1<br>・アミバンタマブ 700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用<br>・アミバンタマブ 1050 mg/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用<br><br>Part 2<br>RP2CD［アミバンタマブ 1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）及びラゼルチニブ 240 mg の併用］<br><br>治験薬：アミバンタマブ及びラゼルチニブ<br>1 サイクル：28 日間<br>アミバンタマブを C1 は週 1 回（D1/D2*，D8，D15 及び D22），C2 以降は 2 週に 1 回（D1 及び D15）点滴静注［*初回投与は D1：350 mg，D2：700/1050 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］<br>ラゼルチニブは 1 日 1 回経口投与 | **アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート**（日本人 0 例）<br>安全性評価対象：<br>全投与集団：108 例<br>RP2CD：97 例<br>Part 1：63 例<br>Part 2 Cohort E：45 例<br><br>有効性評価対象：<br>Part 1：63 例<br>未治療（RP2CD）：20 例<br>Part 2 Cohort E：45 例 | 61186372<br>EDI1001<br>試験<br>2020 年 6 月 8 日カットオフと同じ | 臨床的評価又は画像診断により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が投与継続に支障をきたす，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない全身抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬の投与や治験手順の不遵守のいずれかに該当するまで | 実施中<br><br>中間報告書 |

Confidential

| 試験の種類 | 試験番号 | 試験報告書<br>添付場所 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 被験薬及び<br>対照薬<br>投与方法<br>投与経路 | 被験者数 | 健康被験者又は患者の診断名 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **ACP 併用コホート（Part 1 のみ）**<br>主要目的<br>・アミバンタマブを標準治療である CP の化学療法と併用投与したときの RP2ChD を決定する。<br>副次目的<br>・NSCLC 患者にアミバンタマブと標準治療の CP を反復併用投与したときの PK 及び免疫原性を評価する。 | | **ACP 併用コホート**<br>Part 1<br>治験治療薬：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド<br>1 サイクル：21 日間<br><br>アミバンタマブは 1400/1750 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を，C2 D1 までは週 1 回［初回投与は D1：350 mg（体重問わず），D2：1050/1400 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）で分割投与］，C3 以降は，1750/2100 mg（体重別用量：<80 kg/≥80 kg）を各サイクルの D1 に点滴静注<br>カルボプラチンは AUC 5 を，C4 まで，各サイクルの D1 に点滴静注<br>ペメトレキセドは 500 mg/m$^2$ を，各サイクルの D1 に点滴静注 | **ACP 併用コホート**<br>全投与集団（RP2ChD）：20 例（日本人 4 例） | | | |

Cm: Cycle m,　Dn: Day n

## 2.7.6.1　海外第 1 相試験（YH25448-101，参考資料：5.3.1.1）

### 2.7.6.1.1　計画

**(1) 治験の標題**

韓国人及び白人の健康被験者を対象に YH25448（ラゼルチニブ）の安全性及び PK に与える民族差及び食事の影響を評価する第 1 相，非盲検，単回投与臨床試験

**(2) 試験実施医療機関**

1 施設（韓国）

**(3) 公表文献（引用文献）**

なし

**(4) 治験実施期間**

2018 年 7 月 3 日（最初の被験者の登録日）～2018 年 8 月 17 日（最後の被験者の最終観察日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

- 韓国人及び白人健康被験者にラゼルチニブを単回経口投与したときの PK パラメータを評価する。
- 韓国人及び白人健康被験者にラゼルチニブを単回経口投与したときの PK パラメータに与える食事の影響を評価する。

副次目的

- 健康被験者にラゼルチニブを単回経口投与したときの安全性を評価する。

**(7) 試験方法**

本試験は，韓国人被験者及び白人被験者各 12 例を対象とした，非盲検，単回投与，2 群，2 期，単一投与順序クロスオーバー試験である。ラゼルチニブ 240 mg（ラゼルチニブ 80 mg 錠×3）を一晩絶食後（第 1 期）及び高脂肪朝食後（第 2 期）に単回経口投与し，各投与間に 21 日間のウォッシュアウト期間を設けた。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：各グループ 8~12 例が評価できるよう，24 例（韓国人 12 例，白人 12 例）を組み入れることとした。

解析時：

- PK 解析対象集団：24 例（韓国人 12 例，白人 12 例）
- 安全性解析対象集団：24 例（韓国人 12 例，白人 12 例）

### (9) 診断及び主な組入れ基準

19 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18.5 kg/ $m^2$ 以上 30.0 kg/ $m^2$ 未満，治験担当医師による既往歴，身体所見，12 誘導心電図及び臨床検査を含む医学的評価により適格と判断された韓国人及び白人の健康男性被験者を本試験に組み入れた。

### (10)治験薬の用法及び用量

ラゼルチニブ 240 mg（ラゼルチニブ 80 mg 錠×3）を一晩絶食後（第 1 期）及び高脂肪朝食後（第 2 期）に単回経口投与した。

### (11)試験期間

個々の被験者の試験期間は初回の治験薬投与から約 39 日間であった。

### (12)評価基準

PK：

- 採血：単回投与前（0 時間），投与後 0.5，1，1.5，2，3，4，6，8，10，12，24，48，72，96，120，144，168，192 時間（第 1，2 期とも 19 評価時点，計 38 評価時点）
- 主要評価項目：ラゼルチニブの $AUC_{last}$，$C_{max}$
- 副次評価項目：ラゼルチニブの $AUC_{\infty}$，$t_{max}$，$t_{1/2}$，CL/F，Vd/F
  YH26334（ラゼルチニブの主要代謝物）：$AUC_{last}$，$C_{max}$，$AUC_{\infty}$，$t_{max}$，$t_{1/2}$，代謝比

安全性：有害事象，心電図，バイタルサイン，身体所見及び臨床検査

### (13)統計手法

PK：

- PK パラメータの記述統計量（算術平均値，SD，算術平均の変動係数，幾何平均値，幾何平均の変動係数，最小値，中央値，最大値）を民族別及び食事摂取別に算出した。
- 韓国人と白人の PK の比較：対数変換した主要パラメータ（ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$）を分散分析により評価し，幾何平均値の比（白人／韓国人）の点推定値及び 90% CI を算出した。
- PK に与える食事の影響：対数変換した主要パラメータ（ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$）を，民族及び食事を因子とした分散分析で評価し，幾何平均値の比（食後／空腹時）の点推定値及び 90% CI を算出した。サブグループ解析では，民族別に食事の影響を評価した。
- ラゼルチニブの PK に対する GSTM1 表現型の影響：空腹時投与及び食後投与の対数変換した主要パラメータである $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ を，民族性及び GSTM1 表現型を因子とした混合効果モデルを用いて分散分析により解析した。幾何平均値の比（null/non-null）の点推定値及び 90% CI を算出した。民族性と GSTM1 表現型の間の相互作用は，統計学的に有意（有意水準=0.05）である場合のみモデルに含めた。

安全性：全ての有害事象を MedDRA の SOC 及び PT でコード化し，民族及び食事の有無別に要約した。重篤な有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象を民族及び食事の有無別に要約し

た。各測定時点の心電図，バイタルサイン，身体所見及び臨床検査値を民族及び食事の有無別に要約し，一覧表に示した。

### 2.7.6.1.2　結果

**(1) 被験者の内訳，解析対象集団及び人口統計学的特性**

35 例をスクリーニングした結果，10 例（白人 4 例，韓国人 6 例）が適格性基準を満たさなかったため，また韓国人 1 例が被験者組入れ完了によりスクリーニング脱落となった。残り 24 例（白人 12 例及び韓国人 12 例）に治験薬が投与され，これら 24 例を安全性解析対象集団に含めた。また，試験を完了した 24 例を PK 解析対象集団とした。

登録された 24 例全例が男性であった。被験者の平均年齢（SD）は白人で 32.3（6.8）歳，韓国人で 32.5（6.7）歳であった。平均体重（SD）は白人で 74.9（6.3）kg，韓国人で 72.7（9.8）kg であった。BMI の中央値（範囲）は白人で 24.4（20.4～28），韓国人で 24.5（20.5～29.1）であった。GSTM1 表現型は，白人で Null が 2 例（16.7%），Non-null が 8 例（66.7%），Not identified が 2 例（16.7%），韓国人で Null が 11 例（91.7%），Non-null が 1 例（8.3%）であった。

**(2) 曝露**

24 例全例が，第 1 期（一晩絶食後）及び第 2 期（高脂肪朝食後）の Day 1 にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与した。

**(3) PK**

空腹時のラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の算術平均値及び SD は，白人がそれぞれ 325.79±124.75 ng/mL 及び 2783.60±1076.66 ng·h/mL，韓国人が 457.54±124.84 ng/mL 及び 4613.55±1039.77 ng·h/mL であった。食後投与時の $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の算術平均値及び SD は，白人がそれぞれ 319.21±123.33 ng/mL 及び 3304.28±1190.50 ng·h/mL，韓国人が 408.86±121.17 ng/mL 及び 5011.85±1171.66 ng·h/mL であった。ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比（白人／韓国人）（90% CI）は，空腹時投与ではそれぞれ 0.6876（0.5405～0.8747），0.5822（0.4623～0.7331），食後投与では，それぞれ 0.7554（0.5926～0.9630），0.6399（0.5165～0.7927）であった。食事摂取とは関係なく，白人の全身曝露は韓国人の 58～76%であった（表 2.7.6.1-1，表 2.7.6.1-2）。

表 2.7.6.1-1 主要 PK パラメータに対する民族の影響（空腹時投与）
（PK 解析対象集団，YH25448-101 試験）

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio (Caucasian/Korean) | |
|---|---|---|---|---|
| | Caucasian (N=12) | Korean (N=12) | Point Estimate | 90% Confidence interval |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 303.78 | 441.79 | 0.6876 | 0.5405-0.8747 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | 2606.59 | 4477.25 | 0.5822 | 0.4623-0.7331 |

表 2.7.6.1-2 主要 PK パラメータに対する民族の影響（食後投与）
（PK 解析対象集団，YH25448-101 試験）

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio (Caucasian/Korean) | |
|---|---|---|---|---|
| | Caucasian (N=12) | Korean (N=12) | Point Estimate | 90% Confidence interval |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 297.30 | 393.55 | 0.7554 | 0.5926-0.9630 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | 3119.76 | 4875.59 | 0.6399 | 0.5165-0.7927 |

ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の幾何平均値の比（食後／空腹時）（90% CI）は，被験者全体でそれぞれ 0.9337（0.8266～1.0546）及び 1.1416（1.0666～1.2220）であった（表 2.7.6.1-3）。$C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ の 90% CI はいずれも 0.8~1.25 の生物学的同等性の範囲内であり，全身曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。

表 2.7.6.1-3 主要 PK パラメータに対する食事の影響
（PK 解析対象集団，YH25448-101 試験）

| Pharmacokinetic parameter | Geometric Mean | | Geometric Mean Ratio (Fed/Fasted) | |
|---|---|---|---|---|
| | Fed (N=24) | Fasted (N=24) | Point Estimate | 90% Confidence interval |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 342.06 | 366.35 | 0.9337 | 0.8266-1.0546 |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | 3900.08 | 3416.20 | 1.1416 | 1.0666-1.2220 |

レトロスペクティブなファーマコゲノミクス解析では，GSTM1 表現型（Null 型 vs Non-Null 型）は，ラゼルチニブの全身曝露と有意に相関していた。GSTM1 Null 型の割合は，韓国人（91.7%）よりも白人（16.7%）が有意に低かった。GSTM1 表現型の偏りは民族と交絡しており，GSTM1 表現型の影響を空腹時及び食後で統計学的評価別に調整すると，民族の影響は有意ではなかった（表 2.7.6.1-4）。

表 2.7.6.1-4 の主要 PK パラメータに対する GSTM1 表現型の影響
（PK 解析対象集団，YH25448-101 試験）

| | GSTM1 Null | | | GSTM1 Non-null | | | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Caucasian (n=2) | Korean (n=11) | GMR (90% CI) | Caucasian (n=8) | Korean (n=1) | GMR (90% CI) | GMR (90% CI) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 405.52 | 462.02 | 1.1393 (0.8112-1.6002) | 248.60 | 269.98 | 1.0860 (0.5914-1.9942) | 1.1207 (0.8450-1.4863) |
| $AUC_{last}$ (ng·h/mL) | 4117.02 | 4793.97 | 1.1644 (0.9593-1.4135) | 2079.44 | 2111.04 | 1.052 (0.6819-1.5114) | 1.1107 (0.9324-1.3231) |
| Metabolic ratio | 0.040 | 0.031 | 0.7819 (0.6022-1.0152) | 0.018 | 0.030 | 1.6709 (0.5961-4.6834) | 1.0156 (0.6835-1.5089) |

Note: Metabolic ratio was calculated as AUCinf of metabolite/AUCinf of YH25448
GMR: Geometric Mean Ratio

**(4) 安全性**

有害事象は，治験薬を投与された 24 例中 23 例（白人 12 例，韓国人 11 例）で発現したが，重篤な有害事象は認められず，有害事象による投与中止例はなかった。治験薬と関連性がある有害事象は 20 例（白人 11 例，韓国人 9 例）に認められ，いずれも軽度で処置なしで回復した。治験薬と関連性がある有害事象のうち，最も多く認められた有害事象は下痢（白人 8 例，韓国人 9 例），次いで頭痛（白人 5 例，韓国人 4 例）であった。下痢の発現例数は食後投与（白人 0 例，韓国人 2 例）と比べ空腹時投与（白人 8 例，韓国人 9 例）で多かった。

臨床検査，バイタルサイン，身体所見及び心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。

### 2.7.6.1.3 結論

ラゼルチニブ 240 mg 投与による全身曝露量は，食事摂取にかかわらず白人では韓国人の約 60～80%であった。しかし，GSTM1 表現型はラゼルチニブの全身曝露量と有意に関連しており，GSTM1 表現型の影響を調整すると民族の違いによる影響は有意ではなかった。食事の摂取はラゼルチニブの全身曝露量に影響を与えなかった。

ラゼルチニブは，白人及び韓国人，空腹時及び食後投与のいずれでも忍容性が認められ，白人と韓国人の間で安全性に大きな違いは認められなかった。重篤な有害事象は発現せず，高頻度に認められた治験薬と関連性がある有害事象は下痢及び頭痛であり，重症度はいずれも軽度で処置なしで回復した。

## 2.7.6.2　海外第 1 相試験（73841937NSC1002 試験，参考資料：5.3.1.2.1）

### 2.7.6.2.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人を対象として，異なる施設で製造した錠剤を単回投与したときのラゼルチニブ（JNJ-73841937）の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

**(2) 治験実施医療機関**

1 施設（米国）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2020 年 7 月 17 日（最初の被験者の同意取得日）～2020 年 10 月 15 日（最後の被験者の最終観察日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

健康成人被験者に異なる 2 施設で製造したラゼルチニブの錠剤 240 mg を空腹時に単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

健康成人被験者に異なる 2 施設で製造したラゼルチニブの錠剤 240 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性プロファイルを評価する。

仮説

異なる 2 施設から同じ錠剤として提供されたラゼルチニブを投与したときの曝露量の差の点推定値及び精度を推定する。

**(7) 試験方法**

本試験は，異なる 2 施設から同じ錠剤として提供されたラゼルチニブ 240 mg を健康成人被験者に空腹時に単回経口投与したときの相対的経口バイオアベイラビリティを評価する非盲検，ランダム化，2 期クロスオーバー，第 1 相試験である。治験薬用スケールで製造した錠剤（Treatment A）を対照薬，実生産スケールで製造した錠剤（Treatment B）を被験薬とした。

42 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 21 例，Non-Null 型 21 例）が試験を完了するよう，健康成人被験者 48 例（各遺伝子型 24 例）を 2 つの投与順序（BA 又は AB）のいずれかにランダムに割り付けた（表 2.7.6.2-1）。

ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を各投与期に絶食下で単回投与した。

表 2.7.6.2-1 層別ランダム化被験者数（73841937NSC1002 試験）

| Null GSTM1 genotypes (24) | | | | Non-Null GSTM1 genotypes (24) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Sequence No. | No. of participants | Treatment Period 1 | Treatment Period 2 | Sequence No. | No. of participants | Treatment Period 1 | Treatment Period 2 |
| 1 | 12 | B | A | 1 | 12 | B | A |
| 2 | 12 | A | B | 2 | 12 | A | B |

Treatment A（対照薬）：治験薬用スケールで製造したラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を空腹時に噛まずに単回経口投与した。

Treatment B（被験薬）：実生産スケールで製造したラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を空腹時に噛まずに単回経口投与した。

本試験は，スクリーニング期（第 1 期の治験薬投与前 28 日以内），非盲検投与期（2 つの単回投与期で構成），治験終了時又は早期中止時来院（第 2 期 Day 8 の 168 時間 PK 用検体採取の完了時又は早期中止時）の 3 期で構成された。各投与間に 14 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期間を設けた。

スクリーニング期に，ゲノム薬理学評価用血液サンプル（2 mL）の採取を必須とし，GSTM1 遺伝子の Null/Non-Null 型を検査した。スクリーニング期終了後，被験者は Day -1 の朝に治験実施医療機関に入院し，治験担当医師が退院可能と判断した場合は Day 4 の 72 時間 PK 用検体の採取後に退院することとした。一晩（10 時間）絶食後，各投与期の Day 1 の朝にラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を単回投与し，その後 168 時間（Day 8 まで）血液検体を順次採取してラゼルチニブの血漿中濃度を測定した。被験者の安全性を考慮して，投与期間中は治験実施医療機関に滞在した。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：42 例の被験者（各遺伝子型 21 例）が試験を完了するように，健康成人被験者約 48 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 24 例，Non-Null 型 24 例）を 2 つの投与順序（BA 又は AB）のいずれかにランダムに割り付ける。

解析時：組み入れた被験者 48 例中 47 例は，試験期間中に計画どおり Treatment A 及び B の両方を受けた。投与順序 AB に割り付けられた 1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）は，Treatment A のみを受けて本試験の参加を中止した。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 60 歳以下で，BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 32.0 kg/m$^2$ 以下，体重が 50 kg 以上の健康な男女を本試験に組み入れた。女性被験者は妊娠の可能性がないこと（閉経後又は不妊手術を施術済み）とした。

**(10)被験薬・対照薬の用量及び投与方法**

Treatment A（対照薬）及び B（被験薬）のいずれも，240 mg（80 mg 錠×3）のラゼルチニブを空腹時に炭酸の入っていない水 240 mL とともに噛まずに単回経口投与した。

**(11)試験期間**

各被験者の試験期間は，最長 28 日間のスクリーニング期及びその後 2 回の投与期（14 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期間を含む）からなる最短 50 日間～最長 57 日間であった。

### (12)評価基準

PK

各投与期の治験薬投与後 168 時間までの規定の時点に PK 用血液検体を採取した。ラゼルチニブの主な PK パラメータを以下に示す：$C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{\infty}$，$t_{1/2}$，及び $\lambda_z$

ゲノム薬理学

スクリーニング期に必須のゲノム薬理学評価用血液検体（2 mL）を採取し，GSTM1 遺伝子 Null 型又は Non-Null 型を検査した。

安全性

安全性及び忍容性は，試験期間中の有害事象，身体検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）により評価した。

### (13)統計手法

被験者数の設定

$C_{max}$ 及び AUC（$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$）の被験者内 CV%の最大値を 31%と仮定し，有意水準を 5%とすると，PK 評価可能な被験者が 42 例であれば，真の比が 0.95 のとき $C_{max}$ 及び AUC（$AUC_{last}$ 及び $AUC_{\infty}$）の GMR（被験薬 vs 対照薬）の 90% CI が 80～125%以内となることを 80%の検出力で検出可能である。

脱落率を 10%と仮定し，PK 評価可能例 42 例以上が試験を完了するように，48 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 24 例，Non-Null 型 24 例）をランダムに割り付けた。

PK

各投与群について，規定の時点ごとに本薬の血漿中濃度及び算出された血漿中 PK パラメータの記述統計量を算出した（該当する場合）。統計には被験者数（n），平均値，標準偏差（SD），%CV，幾何平均値，中央値，最小値及び最大値を含めた。

安全性

2 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を安全性及び忍容性解析の対象とした。第 1 期の治験薬投与直前に測定した臨床検査・身体検査・バイタルサイン・12 誘導心電図記録の評価をベースラインと定義した。安全性は，スクリーニング期から治験終了までの有害事象の発現割合及び種類，並びに臨床検査値，身体検査，12 誘導心電図，及びバイタルサイン測定値の変化で評価した。

## 2.7.6.2.2　結果

### (1) 対象集団

健康成人被験者 48 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 24 例及び Non-Null 型 24 例）を本試験に組み入れた。男性（46 例，95.8%）が女性（2 例，4.2%）よりも多かった。白人（44 例，91.7%）が大半を占め，残る被験者はアメリカンインディアン又はアラスカ先住民（4 例，8.3%）であった。48 例のうち，ヒスパニック系又はラテン系は 10 例（20.8%）で，過半数（38 例，79.2%）はこれ以外の民族であった。年齢の中央値（範囲）は 31.0（19～57）歳で，BMI の中央値（範囲）は 25.89（19.5～31.4）$kg/m^2$ であった。

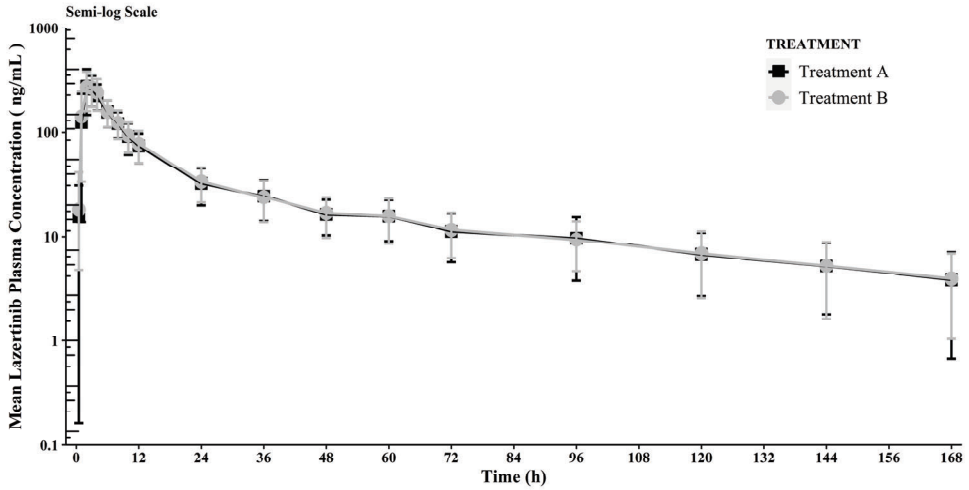
組み入れた被験者 48 例中 47 例は，Treatment A 及び B 両方の投与を受けた。投与順序 AB に割り付けられた 1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）は，Treatment A の投与のみを受けた。

(2) PK

組み入れられた 48 例中，Treatment A（対照薬）又は Treatment B（被験薬）の少なくとも一方の投与を完了した 47 例から評価可能な PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，及び $AUC_{0\text{-}168h}$）が得られ，これらのデータをラゼルチニブの相対的バイオアベイラビリティの決定に用いた。$AUC_{\infty}$に関しては，Treatment A 42 例及び Treatment B 40 例のデータを対象に相対的バイオアベイラビリティを評価した。

被験薬 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブの平均血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは対照薬投与時と同程度であった（図 2.7.6.2-1，表 2.7.6.2-2，及び表 2.7.6.2-3）。

図 2.7.6.2-1 実生産スケールで製造した被験薬（Treatment B）又は治験薬用スケールで製造した対照薬（Treatment A）を空腹時に単回経口投与（240 mg）したときのラゼルチニブの血漿中濃度-時間プロファイル
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1002 試験）




**Treatment A (Reference treatment): A 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the clinical scale at Patheon, Cincinnati, USA, administered as a single 240 mg dose (3 X 80 mg tablets).**
**Treatment B (Test treatment): A 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the commercial scale at JSC, Latina, Italy, administered as a single 240 mg dose (3 X 80 mg tablets).**

表 2.7.6.2-2 実生産スケールで製造した被験薬（Treatment B）又は治験薬用スケールで製造した対照薬（Treatment A）を空腹時に単回経口投与（240 mg）したときのラゼルチニブの PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1002 試験）

| **Pharmacokinetic Parameters of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$: median [range])** | **Treatment A** | **Treatment B** |
|---|---|---|
| N | 47 | 47 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 308 (113) | 306 (103) |
| $t_{max}$ (h) | 2.05 (1.00-6.00) | 3.00 (1.00-6.02) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (h*ng/mL) | 3365 (962) | 3456 (1056) |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (h*ng/mL) | 4064 (1292) | 4157 (1355) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL) | 4096 (1246)[a] | 4380 (1502)[b] |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.016 (0.006)[a] | 0.015 (0.004)[b] |
| $t_{1/2}$ (h) | 49.3 (14.2)[a] | 49.5 (12.1)[b] |
| $\%AUC_{0\text{-}inf,ex}$ (%) | 6.04 (3.75)[c] | 6.44 (4.07)[d] |

[a]n=42, [b]n=40 [c]n=43 [d]n=41
[a, b, c, d] $R^2$adj less than 0.90 or $\%AUC_{0\text{-}inf\ ex}$ greater than 20.00%
Note: For participant 100007, $\lambda_z$, $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$ parameters were reported in individual PK parameter table but excluded from descriptive statistics and summary PK parameter table since $t_{1/2}$ > 84 hours (half of PK sample collection duration of 168 hours)
Treatment A (Reference treatment): An 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the clinical scale at [redacted], administered as a single 240 mg dose (3 × 80 mg tablets).
Treatment B (Test treatment): An 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the commercial scale at [redacted], administered as a single 240 mg dose (3 × 80 mg tablets).

表 2.7.6.2-3 実生産スケールで製造した被験薬（Treatment B）又は治験薬用スケールで製造した対照薬（Treatment A）を空腹時に単回経口投与（240 mg）したときのラゼルチニブの PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1002 試験）

| Compound | PK Parameter | Geometric Means | | Ratio of Geometric Means (%) | 90% CI (%) | Intra-participant CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Treatment A (Reference) | Treatment B (Test) | | | |
| Lazertinib | $C_{max}$ (ng/mL) | 290[a] | 289[a] | 99.79 | 92.33-107.84 | 22.7 |
| | $AUC_{0\text{-}72h}$ (h*ng/mL) | 3226[a] | 3300[a] | 102.30 | 98.61-106.13 | 10.6 |
| | $AUC_{0\text{-}168h}$ (h*ng/mL) | 3861[a] | 3938[a] | 101.99 | 98.68-105.41 | 9.5 |
| | $AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL) | 4020[b] | 4102[c] | 102.04 | 98.29-105.93 | 9.5 |

[a]n=47, [b]n=42, [c]n=40
The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as treatment, treatment period and treatment sequence, and participant as random effect.
Note: Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
$AUC_{0\text{-}inf}$ of participant 100007 excluded on account of observed $t_{1/2}$ > 84 hours (half of PK sample collection duration of 168 hours).
Treatment A (Reference treatment): An 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the clinical scale at [redacted], administered as a single 240 mg dose (3 × 80 mg tablets).
Treatment B (Test treatment): An 80 mg lazertinib oral tablet formulation (Formulation ID: G002) manufactured at the commercial scale at [redacted] administered as a single 240 mg dose (3 × 80 mg tablets).
Intra-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1)).

被験薬及び対照薬の $C_{max}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，及び $AUC_{\infty}$の GMR の範囲は 99.79～102.30%であり，90% CI の範囲は 92.33～98.68%（下限）及び 105.41～107.84%（上限）であった。$C_{max}$及びこれら AUC の GMR の 90% CI は，事前に規定した生物学的同等性の許容域である 80.0～125.0%の範囲内であった。さらに，被験薬と対照薬の両方の PK パラメータを有する被験者で同様の解析を実施したところ，GMR 推定値及びその 90% CI が生物学的同等性の許容域である 80.0～125.0%の範囲内に収まることが示唆された。GSTM1 遺伝子型で調整した混合効果モデルでも同様の GMR の結果が得られた。

(3) 安全性

治験薬を 1 回以上投与された被験者 48 例を安全性評価の対象とした。Treatment A では 48 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 24 例，Non-Null 型 24 例）が，Treatment B では 47 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 23 例，Non-Null 型 24 例）が安全性評価の対象であった。

有害事象の発現割合は全体で 77.1%（37 例）であり，Treatment A では 58.3%（28 例），Treatment B では 72.3%（34 例）であった。治験薬と関連性のある有害事象の発現割合は全体で 72.9%（35 例）であり，Treatment A では 58.3%（28 例），Treatment B では 63.8%（30 例）であった。Grade ごとの有害事象の発現割合は，Grade 1 が全体では 68.8%（33 例），Treatment A では 56.3%（27 例），Treatment B では 66.0%（31 例），Grade 2 が全体では 6.3%（3 例），Treatment A では 2.1%（1 例），Treatment B では 4.3%（2 例），Grade 3 以上が全体では 2.1%（1 例，Treatment B でのみ発現）であった。持続性の有害事象は認められなかった。

全体で発現割合が 5%以上の有害事象（SOC）は，「胃腸障害」（34 例，70.8%），「神経系障害」（18 例，37.5%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（5 例，10.4%）であった。全体で発現割合が 5%以上の有害事象（PT）は，下痢（27 例，56.3%），頭痛（17 例，35.4%），悪心（16 例，33.3%），疲労（4 例，8.3%），及び嘔吐（3 例，6.3%）であった。

本試験中に，1 例に重篤な有害事象が認められた。本事象は，Treatment A 投与 42 日後かつ Treatment B 投与 27 日後に発現した死亡（自殺既遂）であり，治験薬との関連性はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

GSTM1 遺伝子の Null 型又は Non-Null 型の被験者のベースライン時の血液学的又は生化学的パラメータの評価は，いずれも Grade 0 又は 1 であった。試験期間中に，被験者の血液学的検査値及び生化学検査値の変動が認められたが，治験担当医師はいずれの変動も臨床的に重要でないと判断した。Grade 3 又は 4 の血液学的又は血液生化学的検査値異常及び有害事象として報告された検査値異常はなかった。

バイタルサインパラメータ（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体温）の平均変化量はおおむね小さく推移し，体重，身長，及び BMI の平均変化量の推移も臨床的に重要ではないと判断された。

試験期間中に心電図に臨床的に重要な変化は認められず，有害事象として報告された心電図異常はなかった。

#### 2.7.6.2.3　結論

- 実生産スケールで製造したラゼルチニブ（Treatment B：被験薬）と治験薬用スケールで製造したラゼルチニブ（Treatment A：対照薬）240 mg（いずれも 80 mg 錠×3）をそれぞれ単回経口投与した結果，$C_{max}$ 及び AUC の GMR の 90% CI は，事前に規定した生物学的同等性の許容域（80.0～125.0%）内であり，生物学的同等性が示された。
- 異なる 2 施設で製造したラゼルチニブ（240 mg）の錠剤を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。新たな安全性所見は認められなかった。

## 2.7.6.3　海外第 1 相試験（73841937NSC1006 試験，参考資料：5.3.1.2.2）

### 2.7.6.3.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人に 3 種類の異なる錠剤を単回経口投与したときのラゼルチニブ（JNJ-73841937）の相対的バイオアベイラビリティを評価する第 1 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

**(2) 治験実施医療機関数及び国**

1 施設（ベルギー）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2021 年 11 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 2 月 2 日（治験手順の最終実施日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

- 健康成人を対象に，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブ製剤 G004 及び G005 の G002 と比較した相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- 健康成人を対象に，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブ製剤 G005 の G004 と比較した相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブ製剤 G002，G004，及び G005 の安全性及び忍容性を評価する。

仮説

本試験では統計学的仮説検定は実施しなかった。

**(7) 試験方法**

本試験は，ランダム化，非盲検，単一施設，3 期クロスオーバー，第 1 相試験である。健康成人を対象に，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの 3 種類のラゼルチニブ製剤（G002，G004，及び G005）の相対的バイオアベイラビリティを評価した。

15 例以上の被験者が，3 種類のラゼルチニブ全ての投与を受け，試験を完了するように，健康成人 18 例を以下に示す 6 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付けた（表 2.7.6.3-1）。

- Treatment A（対照薬）　：G002 240 mg（G002 80 mg 錠×3）
- Treatment B（被験薬かつ副次的解析の対照薬）　：G004 240 mg（G004 80 mg 錠×3）
- Treatment C（被験薬）　：G005 240 mg（G005 240 mg 錠×1）

表 2.7.6.3-1 投与順序及びランダム化症例数（73841937NSC1006 試験）

| Sequence No. | No. of participants | Treatment Period 1 | Treatment Period 2 | Treatment Period 3 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 3 | A (G002) | B (G004) | C (G005) |
| 2 | 3 | B (G004) | C (G005) | A (G002) |
| 3 | 3 | C (G005) | A (G002) | B (G004) |
| 4 | 3 | A (G002) | C (G005) | B (G004) |
| 5 | 3 | B (G004) | A (G002) | C (G005) |
| 6 | 3 | C (G005) | B (G004) | A (G002) |

本試験は以下の 3 期で構成された。

1. スクリーニング期

同意取得後，スクリーニング期間中に被験者の適格性を評価した。

スクリーニング期は，投与期 1 の治験薬初回投与前 28 日以内とした。

2. 非盲検投与期

非盲検投与期は 3 つの単回投与期で構成された。被験者は，各投与期の Day -1 に治験実施医療機関に入院し，72 時間の PK 用サンプル採取が完了する Day 4 まで滞在し，治験担当医師の承認後に退院した。各投与期 Day 1 の朝に，適切な治験薬 240 mg（Treatment A，B，又は C）を空腹時に各被験者に単回投与した後，168 時間後までの規定の時間に血液サンプルを採取し，ラゼルチニブの血漿中濃度を測定した。被験者は各投与期の Day 5～8 に PK 及び安全性を評価するため治験実施医療機関に毎日来院した。各投与間に 14 日以上 21 日以下のウォッシュアウト期間を設けた。

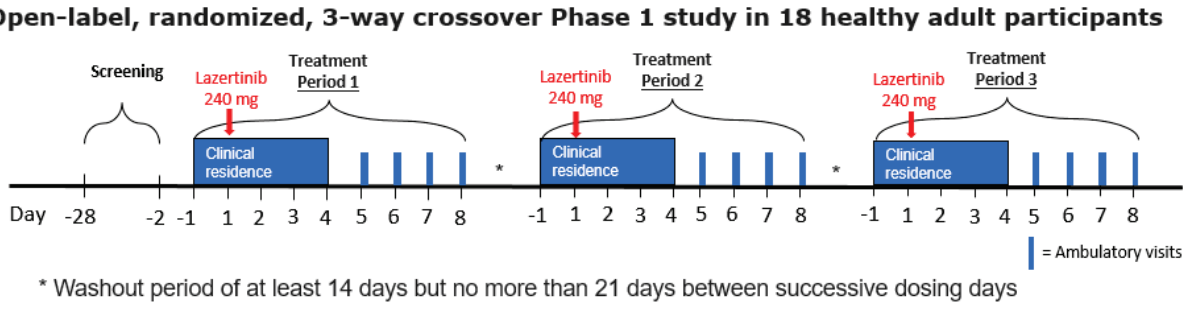
投与期 1 の投与前にゲノム薬理学検討用血液検体（2 mL）を採取し，GSTM1 遺伝子の Null 又は Non-Null 型の判定に用いた。

3. 試験終了又は中止時の評価

試験終了又は中止時の評価を，投与期 3 の投与 168 時間後の Day 8 の PK 用検体採取完了時又は早期中止時に行った。

各投与期の治験薬投与日を Day 1 とした。全来院時の全ての安全性評価は，この日付を基準とした。

図 2.7.6.3-1 本試験の概略（73841937NSC1006 試験）



**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：15 例以上の被験者が全ての評価を完了できるように，予定被験者数を約 18 例とした。

解析時：18 例がランダム化され，ラゼルチニブを 1 回以上投与された。15 例が計画どおりに試験を完了し，3 例が COVID-19 により試験を中止した。全 18 例を安全性解析対象集団及び PK データ解析対象集団とした。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

スクリーニング時の年齢が 18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 以下の健康成人男女を対象とした。身体的所見，既往歴，バイタルサイン，臨床検査，及び 12 誘導心電図に基づいて健康であることを確認した。女性被験者は妊娠の可能性がないこと（閉経後又は不妊手術を施術済み）とした。

**(10)投与方法**

被験者は，各投与期の治験薬投与 10 時間前から 4 時間後まで絶食とした。各投与期の Day 1 の朝に，1 種類ずつ計 3 種類のラゼルチニブ製剤 240 mg（G002 若しくは G004 の 80 mg 錠×3，又は G005 の 240 mg 錠×1）を非炭酸水（約 240 mL）とともに単回経口投与した。全ての投与期で，ラゼルチニブをほぼ同時刻に投与することとした。

**(11)試験期間**

各被験者の試験期間の合計は，スクリーニング期（Day -28～-2）から試験終了時の評価（投与期 3 の Day 8）までの約 9～11 週間であった。

**(12)評価基準**

- 被験薬（G004 及び G005）と対照薬（G002）を投与したときの PK パラメータを比較する。
- 被験薬（G005）と対照薬（G004）を投与したときの PK パラメータを比較する（副次的解析時）。
- 被験薬及び対照薬の安全性を，有害事象（発現割合，種類，及び重症度），臨床検査値の変動，12 誘導心電図，バイタルサイン，並びに身体検査により評価した。

**(13)統計手法**

<u>被験者数の設定</u>

同様のデザイン及び製剤による直近の試験（73841937NSC1002 試験）のデータによると，被験者内変動は $C_{max}$ 23%，AUC 9～11%であった。

ラゼルチニブの $C_{max}$ の被験者内変動を 23%と仮定すると，PK 評価可能被験者数が 15 例であれば，被験薬の対照薬に対する $C_{max}$ の相対的バイオアベイラビリティの点推定値と 90% CI が真の値の 86～116%の範囲内に収まるのに十分であると期待できた。

ラゼルチニブの AUC の被験者内変動を 11%と仮定すると，PK 評価可能被験者が 15 例であれば，被験薬の対照薬に対する AUC の相対的バイオアベイラビリティの点推定値と 90% CI が真の値の 92～108%の範囲内に収まるのに十分であると期待できた。

15 例以上の被験者が試験を完了するように，約 18 例を本試験に組み入れることとした。被験者数が 15 例未満となった場合は，追加の被験者を登録し，被験者数が不足した投与順序に割り付けることとした。

PK

PK データ解析対象集団には，ラゼルチニブを 1 回以上投与され，投与後に PK パラメータ値が 1 つ以上得られた全被験者を含めた。ラゼルチニブを 1 回以上投与され，主要 PK パラメータ値が 1 つ以上得られた全被験者を PK の統計評価に含めた（PK データ統計解析対象集団）。被験薬と対照薬の全ての対応する測定値を統計解析に含めた。また，全ての対応する測定値だけでなく対応のない測定値も含めた追加解析を実施した。

実際の検体採取時刻を用いた個々の血漿中濃度-時間データに基づき，ラゼルチニブの生物学的分析結果から以下のパラメータを得た。

$C_{max}$，$t_{max}$，$t_{last}$，$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{last}$，$AUC_{\infty}$，$\lambda_z$，$t_{1/2}$

PK パラメータの推定にはノンコンパートメント解析を用いた。各検体採取時点のラゼルチニブ血漿中濃度及びラゼルチニブの全ての PK パラメータの記述統計量を製剤ごとに算出した。

統計解析で用いる主要パラメータは，各 AUC（$AUC_{0\text{-}72h}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$）並びに $C_{max}$ であった。全ての PK パラメータを解析前に対数変換した。製剤，投与期，及び投与順序を固定効果とし，投与順序内の被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより，最小二乗平均値及び被験者内分散を推定した。これらの推定最小二乗平均値及び被験者内分散により，被験薬と対照薬間の各 AUC 及び $C_{max}$ の GMR の点推定値及びその 90% Cl を算出した。

主要解析では，Treatment B（被験薬）と Treatment A（対照薬），Treatment C（被験薬）と Treatment A（対照薬）の各 AUC 及び $C_{max}$ の差を比較した。

副次解析では，同じ統計モデルにより，Treatment C（被験薬）と Treatment B（対照薬）の各 AUC 及び $C_{max}$ の GMR とその 90% Cl を算出した。

探索的に，GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の部分集団で同一統計モデルにより同じ解析を実施した。

ゲノム薬理学

GSTM1 遺伝子の Null 型及び Non-Null 型の頻度を記録した。

安全性

ラゼルチニブを 1 回以上投与された被験者を安全性及び忍容性解析の対象とした。投与期 1 の治験薬投与直前に測定した臨床検査・バイタルサイン・心電図記録の評価をベースラインと定義した。全ての安全性データは，適切に，記述統計量，度数分布表，及びベースラインからの変化量で解析した。

治験担当医師が電子症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA（Version 24.1）で読み替えた。報告された全有害事象を解析対象とし，事象ごとに発現例数及び発現割合を集計した。

NCI-CTCAE（Version 5.0）で評価した有害事象の重症度を要約した。

臨床検査値・心電図・バイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を要約した。これらのパラメータに異常値が認められた被験者数及び割合を製剤ごとに要約した。

身体検査で認められた臨床的に重要な異常を記録した。

### 2.7.6.3.2　結果

**(1) 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他のベースライン特性**

被験者 18 例を 6 つの投与順序のいずれかにランダムに割り付け（各投与順序に 3 例），1 種類以上のラゼルチニブを投与した。15 例（83.3%）が試験を完了し，3 例（16.7%）が COVID-19 のため試験を中止した。

試験を中止した 3 例のうち 1 例は，3 種のラゼルチニブ単回投与を全て終了後，投与期 3 に検査で COVID-19 陽性と判明した。このため，投与期 3（G004）の治験薬投与 96，120，及び 144 時間後の PK 用検体採取ができなかった。当該被験者の治験終了時の安全性評価は，治験実施計画書の規定から 4 日遅れたため，投与期 3 Day 8（168 時間）の PK 検体採取も 4 日間遅れた。他の 2 例は，COVID-19 により 3 回目のラゼルチニブ（いずれの被験者も G002）の投与前に早期に試験への参加を中止した。いずれの被験者も，治験実施計画書に従って早期中止来院時に安全性評価を完了した。当該被験者 2 例のラゼルチニブ（G002）の PK 検体は得られていない。このうち 1 例は，投与期 2（G005）Day 8 の 168 時間後の PK 検体も採取できなかった。

ラゼルチニブ G002 が 16 例に，G004 及び G005 が各 18 例に単回投与された。

人口統計学的及びベースライン特性は，GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者の割合を除き，6 つの投与順序間で同様であった。4 つの投与順序（G002-G004-G005，G004-G005-G002，G005-G002-G004，G002-G005-G004）では Null 型と Non-Null 型の比率は 1：2 で，他の 2 つの投与順序（G004-G002-G005 及び G005-G004-G002）では 2：1 であった。被験者全体の遺伝子型の分布は，Null 型 8 例（44.4%），Non-Null 型 10 例（55.6%）とほぼ均等であった。全被験者のうち男性は 16 例（88.9%），女性は 2 例（11.1%）で，年齢の中央値（範囲）は 41.5（25～55）歳，BMI の中央値（範囲）は 25.35（19.8～29.2）$kg/m^2$ であった。人種別では黒人又はアフリカ系アメリカ人 1 例（5.6%），白人 17 例（94.4%）で，全被験者が非ヒスパニック系又は非ラテン系民族であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は 3 例で，いずれも COVID-19 のパンデミックによるものであった。このうち 2 例は国／治験実施医療機関の COVID-19 関連の制限により投与期 2 の Day 8 に予定されていた来院ができなかったことから，ラゼルチニブ G004 及び G005 の 168 時間後の PK 検体を採取できなかった。これら 2 例は，対応する製剤の $t_{last}$，$AUC_{last}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{\infty}$，$\lambda_z$，及び $t_{1/2}$ を記述統計量及び対応する PK パラメータの製剤比の算出から除外した。また，$AUC_{last}$，$AUC_{0\text{-}168h}$，$AUC_{\infty}$は被験薬と対照薬の対応する測定値を用いた統計解析からも除外した。他の 1 例は，投与期 3（G004）の Day 12 に COVID-19 から回復した時点で，治験実施計画書の規定より 4 日遅れて 168 時間後 PK 検体採取及び試験終了時の安全性評価を実施した。このため，当該被験者の実際の投与期 3（G004）Day 8（168 時間後）の PK 検体採取時点が，治験実施計画書の治験実施スケジュールの規定から逸脱していた。実際の検体採取時点が予定していた採取時点から 20%を超えて逸脱したため，本 PK 検体は濃度の記述統計量算出から除外した。また，$C_{max}$，$t_{max}$，及び $AUC_{0\text{-}72h}$ のみを記述統計量の算出に含め，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ のみを被験薬と対照薬の対応する測定値を用いた統計解析に含めた。

(2) 曝露

16 例に治験実施計画書どおりにラゼルチニブ 240 mg（G002 80 mg 錠×3，G004 80 mg 錠×3，G005 240 mg 錠×1）を単回経口投与した。2 例がそれぞれラゼルチニブ G004 及び G005 の単回経口投与を受けたが，COVID-19 に伴い試験を早期に中止したため，ラゼルチニブ G002 の投与を受けなかった。全ての治験薬は空腹時に投与した。

治験薬の各投与間のウォッシュアウト期間は，実際には 1 回目が 21 日間，2 回目が 14 日間であった。

(3) PK

ラゼルチニブの $t_{max}$ の中央値はいずれの製剤でも約 2 時間であった。

$t_{1/2}$ の平均値は全ての製剤で同程度であり，47.1～53.7 時間であった。

表 2.7.6.3-2 ラゼルチニブ 240 mg を G002 80 mg 錠×3（Treatment A），G004 80 mg 錠×3（Treatment B），又は G005 240 mg 錠×1（Treatment C）として投与したときのラゼルチニブの PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1006 試験）

| Pharmacokinetics of lazertinib mean (SD), $t_{max}$: median (range) | Lazertinib 3×80 mg G002 tablets (Treatment A) | Lazertinib 3×80 mg G004 tablets (Treatment B) | Lazertinib 1×240 mg G005 tablet (Treatment C) |
|---|---|---|---|
| n | 15[a] | 16[b] | 18[c] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 413 (170) | 396 (149) | 364 (133) |
| $t_{max}$ (h) | 2.01 (1.99 - 3.00) | 2.00 (1.00 - 4.00) | 2.01 (1.00 - 3.97) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (ng.h/mL) | 3,847 (1,371) | 3,972 (1,345) | 3,616 (1,321) |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng.h/mL) | 4,546 (1,725) | 4,853 (1,893) | 4,239 (1,749) |
| $AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL) | 4,545 (1,725) | 4,853 (1,893) | 4,236 (1,751) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL) | 4,835 (1,825) | 5,005 (1,502) | 4,754 (1,981) |
| $t_{1/2}$ (h) | 48.0 (10.6) | 47.1 (13.9) | 53.7 (13.1) |

[a]: n=13 for $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$
[b]: n=14 for $AUC_{0\text{-}168h}$, $AUC_{0\text{-}last}$; n=10 for $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$
[c]: n=17 $AUC_{0\text{-}168h}$, $AUC_{0\text{-}last}$; n=16 for $AUC_{0\text{-}inf}$, $t_{1/2}$

G004（80 mg 錠×3）を単回経口投与したときのラゼルチニブの $C_{max}$ 及び各 AUC の相対的バイオアベイラビリティは，G002（80 mg 錠×3）と同程度であった。GMR は，$C_{max}$ で 97.31%，$AUC_{0\text{-}72h}$ で 102.93%，$AUC_{0\text{-}168h}$ 及び $AUC_{last}$ でそれぞれ 102.44%，$AUC_{\infty}$ で 99.52%であった。

G005（240 mg 錠×1）を単回経口投与したときのラゼルチニブの $C_{max}$ 及び各 AUC の相対的バイオアベイラビリティは，G002（80 mg 錠×3）と同程度であった。GMR は，$C_{max}$ で 92.23%，$AUC_{0\text{-}72h}$ で 96.87%，$AUC_{0\text{-}168h}$ で 96.99%，$AUC_{last}$ で 96.96%，$AUC_{\infty}$ で 95.65%であった。

G005（240 mg 錠×1）を単回経口投与したときのラゼルチニブの $C_{max}$ 及び各 AUC の相対的バイオアベイラビリティは，G004（80 mg 錠×3）と同程度であった。GMR は，$C_{max}$ で 94.78%，$AUC_{0\text{-}72h}$ で 94.11%，$AUC_{0\text{-}168h}$ で 94.68%，$AUC_{last}$ で 94.64%，$AUC_{\infty}$ で 96.11%であった。

表 2.7.6.3-3 ラゼルチニブ 240 mg を G002 80 mg 錠×3（Treatment A），G004 80 mg 錠×3（Treatment B），又は G005 240 mg 錠×1（Treatment C）として投与したときのラゼルチニブの PK パラメータの要約統計量
（PK データ統計解析対象集団，73841937NSC1006 試験）

| | | | | Geometric Mean Ratios (%) | | | | Source of Variability | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameter | Treatment | n | Geometric Mean | Comparison | Geometric Mean Ratio | Lower Limit 90% CI | Upper Limit 90% CI | Inter-participant CV(%) | Intra-participant CV(%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | A | 13 | 383 | B vs. A | 97.31 | 85.30 | 111.02 | 23.3 | 19.8 |
| | B | 13 | 373 | C vs. A | 92.23 | 80.74 | 105.35 | | |
| | C | 13 | 353 | C vs. B | 94.78 | 82.97 | 108.26 | | |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (ng.h/mL) | A | 13 | 3,660 | B vs. A | 102.93 | 96.71 | 109.56 | 43.4 | 9.3 |
| | B | 13 | 3,760 | C vs. A | 96.87 | 90.96 | 103.16 | | |
| | C | 13 | 3,540 | C vs. B | 94.11 | 88.37 | 100.22 | | |
| $AUC_{0\text{-}168h}$ (ng.h/mL) | A | 11 | 4,430 | B vs. A | 102.44 | 97.32 | 107.83 | 55.0 | 6.9 |
| | B | 11 | 4,540 | C vs. A | 96.99 | 92.14 | 102.10 | | |
| | C | 11 | 4,300 | C vs. B | 94.68 | 89.94 | 99.66 | | |
| $AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL) | A | 11 | 4,430 | B vs. A | 102.44 | 97.30 | 107.86 | 55.0 | 7.0 |
| | B | 11 | 4,540 | C vs. A | 96.96 | 92.08 | 102.08 | | |
| | C | 11 | 4,300 | C vs. B | 94.64 | 89.89 | 99.65 | | |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (ng.h/mL) | A | 8 | 4,680 | B vs. A | 99.52 | 92.96 | 106.55 | 6.0 | 7.5 |
| | B | 8 | 4,660 | C vs. A | 95.65 | 89.35 | 102.41 | | |
| | C | 8 | 4,470 | C vs. B | 96.11 | 89.92 | 102.73 | | |

CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
Only participants with reliable data for all three treatments were included in the analysis
Treatment A: 240 mg G002, given as 3x80 mg G002 tablets (reference)
Treatment B: 240 mg G004, given as 3x80 mg G004 tablets
Treatment C: 240 mg G005, given as 1x240 mg G005 tablet

### (4) 安全性

有害事象

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。試験を中止した 3 例（16.7%）の中止理由はいずれも COVID-19 の有害事象であった。3 件の COVID-19 は，重症度が Grade 1（2 例）及び Grade 2（1 例）であった。いずれの COVID-19 も治験担当医師によりラゼルチニブと関連性はないと判断され，当該被験者はいずれも 8 日間で回復した。

ラゼルチニブ G002，G004，及び G005 を単回投与したときの有害事象の発現割合は，それぞれ 62.5，72.2，及び 61.1%であり，製剤間で顕著な差は認められなかった。ラゼルチニブ G002，G004，及び G005 の単回投与後に最も多く認められた有害事象（SOC）は，「胃腸障害」［G002 8 例（50.0%），G004 9 例（50.0%），G005 9 例（50.0%）］であり，次いで「神経系障害」［G002 6 例（37.5%），G004 6 例（33.3%），G005 4 例（22.2%）］が多く認められた。

Grade 3 又は 4 の有害事象は認められず，有害事象の大半は Grade 1 であった。Grade 2 の有害事象は，G002，G004，及び G005 単回投与後に，それぞれ 2 例（12.5%），3 例（16.7%），及び 3 例（16.7%）に認められた。

全体で 4 例以上に認められた PT 別の有害事象は，下痢［G002 6 例（37.5%），G004 8 例（44.4%），G005 7 例（38.9%），以下同順］，頭痛［6 例（37.5%），6 例（33.3%），4 例（22.2%）］，悪心［1 例（6.3%），3 例（16.7%），1 例（5.6%）］，及び嘔吐［1 例（6.3%），2 例（11.1%），1 例（5.6%）］であった。

Grade 2 の有害事象は全体で 5 例（27.8%）に認められた。いずれかの製剤（ラゼルチニブ G002，G004，又は G005）投与後に 2 例以上に発現した Grade 2 の有害事象は頭痛のみで，G002，G004，及び G005 単回投与後に，それぞれ 2 例（12.5%），3 例（16.7%），及び 1 例（5.6%）に認められた。

有害事象の大半は治験担当医師によりラゼルチニブと関連性があると判断され，ラゼルチニブ G002，G004，及び G005 単回投与後に，それぞれ 9 例（56.3%），11 例（61.1%），及び 8 例（44.4%）に認められた。報告された全有害事象と同様に，ラゼルチニブと関連性がある有害事象（SOC）の大半は「胃腸障害」で，ラゼルチニブ G002，G004，及び G005 単回投与後に，それぞれ 7 例（43.8%），9 例（50.0%），及び 7 例（38.9%）に認められた。

ラゼルチニブと関連性があると判断された有害事象は，いずれも持続せず，1 件を除き最長 4 日間で消失した。ラゼルチニブ G002 単回投与後に認められたラゼルチニブと関連性のある有害事象（便変色，Grade 1）1 件は，発現の 16 日後に消失した。

臨床検査値

臨床検査値のベースラインからの平均変化量は全体的に小さく，特定の傾向は認められず，臨床的な意味はないと判断された。

臨床的に重要と判断された臨床検査値異常及び有害事象として報告された臨床検査値異常はなかった。

バイタルサイン・心電図・身体所見

バイタルサイン及び心電図パラメータの平均変化量に一貫した又は臨床的に重要な変化は認められなかった。

投与期中の心電図異常所見で 2 例以上に認められたものはなかった。

全被験者の QT 補正間隔（QTcB 及び QTcF）は，1 例を除いて，正常（450 ms 以下）であった。ラゼルチニブ G004 の単回投与後に QTcB の境界型延長（450 ms 超～480 ms 以下，G004 投与 3 日後の実測値 462 ms）が認められ，治験担当医師により臨床的に重要ではないと判断された。

QTcB 又は QTcF 異常延長（30 ms 超）は，1 例を除いて，認められなかった。ラゼルチニブ G004 投与 7 日後に，ベースラインからの QTcB 異常延長（30 ms 超 60 ms 以下，実測値 37 ms）が 1 例に認められた。当該被験者の QTcB は正常範囲内であった。

臨床的に重要と判断されたバイタルサイン又は心電図異常はなく，有害事象として報告されたものもなかった。

身体的所見の異常は認められなかった。

#### 2.7.6.3.3　結論

PK

- 健康成人にラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），及び G005（240 mg 錠×1）を単回投与したとき，ラゼルチニブのバイオアベイラビリティに臨床的に意味のある差はみられなかった。
- ラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），及び G005（240 mg 錠×1）製剤の PK プロファイルは，GSTM1 遺伝子型（Null 型又は Non-Null 型）とは関係なく，被験者間で同様であった。

安全性

- ラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），及び G005（240 mg 錠×1）を単回投与したときに多く認められた胃腸系の有害事象は，健康被験者を対象にラゼルチニブを空腹時に単回投与した従来の試験で報告された所見と同様であり，空腹時にラゼルチニブを経口投与したことに起因すると考えられる。本試験で新たな安全性の所見は認められなかった。
- 健康成人にラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），又は G005（240 mg 錠×1）を空腹時に単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

## 2.7.6.4　海外第 1 相試験（73841937NSC1009 試験，参考資料：5.3.1.2.3）

### 2.7.6.4.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人被験者を対象として 4 種類のラゼルチニブ（JNJ-73841937）経口錠剤の生物学的同等性を評価する第 1 相，非盲検，無作為化，4 期クロスオーバー，ピボタル試験

**(2) 治験実施医療機関**

米国（1 施設）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2023 年 1 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 4 月 4 日（最後の被験者の最終観察日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的及び評価項目**

表 2.7.6.4-1 目的及び評価項目

| 主要目的 | 評価項目 |
|---|---|
| ・ 健康成人被験者を対象として，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの G002（対照薬）に対する G004（被験薬）の生物学的同等性を検証する。<br>・ 健康成人被験者を対象として，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの G002（対照薬）に対する G005（被験薬）の生物学的同等性を検証する。 | ・ 対照薬及び被験薬の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{0-72}$ |
| 副次目的 | 評価項目 |
| ・ 健康成人被験者を対象として，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの G002（対照薬）に対する G001（被験薬）の生物学的同等性を検証する。<br>・ 健康成人被験者を対象として，空腹時にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの G001，G002，G004 及び G005 の安全性及び忍容性を評価する。 | ・ 対照薬及び被験薬の PK パラメータ：$C_{max}$，$AUC_{0-72}$<br>・ 対照薬及び被験薬の安全性評価：有害事象の発現割合・種類及び重症度；臨床検査値の変化：12 誘導心電図，バイタルサイン測定，身体的診察 |

<u>仮説</u>

被験薬（G001，G004 又は G005）は，$C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ の GMR の 90% CI が 80.00%～125.00% の範囲である場合に，対照薬（G002）と生物学的に同等である。

**(7) 試験方法**

本試験は，健康成人被験者を対象とし，ラゼルチニブ 240 mg を空腹時に単回投与したときの生物学的同等性を評価する無作為化，非盲検，4 期クロスオーバー，第 1 相ピボタル生物学的同等性試験であった。米国（1 施設）で実施され，計画時の被験者数は約 64（各投与群 16）例であった。

本試験はスクリーニング期（Period 1 の治験薬初回投与前 28 日以内），4 つの単回投与期（Day -1～8）からなる非盲検投与期，及び試験終了期又は投与中止評価期（Period 4 の Day 8 投与後 168 時間の PK 検体採取完了時又は投与中止時）で構成された。連続する 2 回の投与日の間に 14～21 日間の休薬期間を設けた。

スクリーニング期に同意した被験者を評価し，選択基準及び除外基準の確認を含む適格性を判断した。

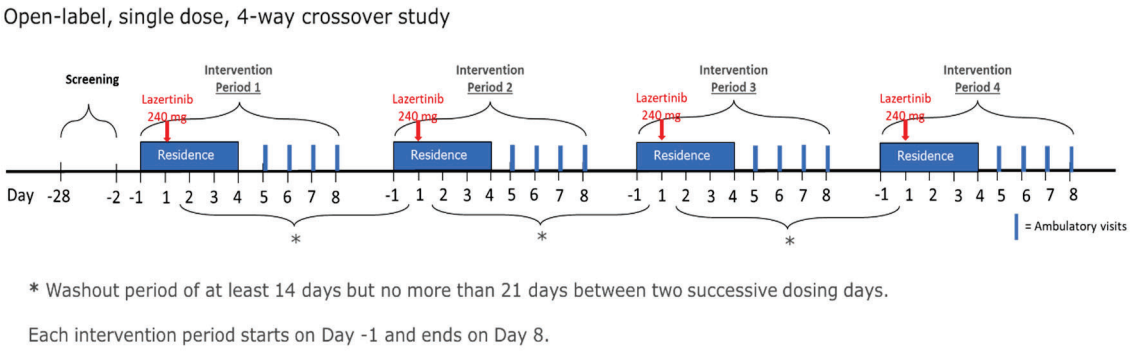
被験者は，各投与期で Day -1 に治験実施医療機関に入院し，Day 4（72 時間時点の PK 用血液検体採取後）まで滞在した後，治験担当医師の判断により退院した。各投与期とも Day 1 の朝，標準製剤 A，試験製剤 B，C 又は D を単回経口投与（240 mg）した後，168 時間かけて血漿中ラゼルチニブ濃度測定用に血液検体を採取した。被験者は Day 5～8 に PK 及び安全性評価のため治験実施医療機関に毎日来院した。

各投与期にラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与した。全ての被験者を 4 つの投与順序（ADBC，BACD，CBDA 及び DCAB）のいずれかに無作為に割り付け，以下に示す全てのラゼルチニブを空腹時に 1 回投与することとした：

- 標準製剤 A（対照薬）：G002 240 mg（G002 80 mg 錠×3）
- 試験製剤 B（被験薬）：G004 240 mg（G004 80 mg 錠×3）
- 試験製剤 C（被験薬）：G005 240 mg（G005 240 mg 錠×1）
- 試験製剤 D（被験薬）：G001 240 mg（G001 80 mg 錠×3）

Period 1 の投与前に，ゲノム薬理学評価用血液検体を採取し，GSTM1 遺伝子（Null 又は Non-null 型）を検査した。

図 2.7.6.4-1 試験デザイン（73841937NSC1009 試験）




**本試験の実施根拠**

ラゼルチニブ G001（80 mg 錠）は，本薬の臨床用量を決定する早期第 1/2 相試験（YH25448-201）で使用された。大規模な製造に適した，頑健性を有する処方を開発するため，有効成分を変更せず，製造工程を改善することで，G001（80 mg）を G002（80 mg）に最適化した。実施中の複数のピボタル臨床試験で使用中の製剤は G002（80 mg）である。服薬の負担を軽減するため，G002（80 mg）を小さくした G004（80 mg）及び原薬含有量が多い G005（240 mg）に最適化し，G004 及び G005 を市販予定製剤とした。G002 と比較して G004 及び G005 は原薬含有率が高く（約 5%），フィルムコーティング剤を変更することで生産性を高め，用量比例性に対し軽微な定量的最適化を行った。

本試験は，健康成人被験者を対象に，ラゼルチニブ（240 mg）（G002 及び G004：80 mg 錠×3 又は G005：240 mg 錠×1）を空腹時に単回投与したときのラゼルチニブ G004（80 mg，被験薬）及び G005（240 mg，被験薬）と G002（80 mg，対照薬）の生物学的同等性を評価した。同一試験内で PK を直接比較できる臨床データがないため，G001 及び G002 の同等性が十分に示されていない。そのため，本試験では G001 及び G002 の PK の同等性を確認するため，副次目的としてこれら 2 剤を比較し，それぞれ 240 mg（80 mg 錠×3）を単回投与したときの生物学的同等性を評価した。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時

全ての評価項目について評価可能例が 44 例以上となるように，健康被験者約 64 例（投与順序ごとに各 16 例）とした。

解析時

64 例が登録され，4 つの投与順序（ADBC，BACD，CBDA 及び DCAB）のいずれかに無作為に割り付けられた。ラゼルチニブを 1 回以上投与された 64 例全例を安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とした。最終的には，ラゼルチニブ G002 を 63 例，G004 を 63 例，G005 を 62 例，G001 を 62 例に単回投与した。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 55 歳以下の健康な男女で，スクリーニング時の BMI が 18 kg/m$^2$ 以上 30.0 kg/m$^2$ 以下，体重は 50 kg 以上とした。スクリーニング時及び入院時の身体的診察，既往歴，バイタルサ

イン，12 誘導心電図及び臨床検査に基づきスクリーニングし，健康な対象者が治験実施医療機関に入院した。女性被験者は妊娠の可能性がないこと（閉経後又は不妊手術を施術済み）とした。

**(10)治験治療薬投与**

各投与期では，被験者は治験薬投与前 10 時間以上及び投与後 4 時間以上は絶食した。水（非炭酸）の摂取は投与前 1 時間まで許容された。全ての治験薬は，各投与期の Day 1 の朝に水（非炭酸）240 mL とともに経口投与した。治験薬は全投与期間で，ほぼ同時刻に 4 回投与した。

被験者は投与後約 1 時間（それ以前は不可）にコップ 1 杯の水（約 240 mL）を飲むこととした。全ての被験者は，各投与期の Day 1 で投与後 4 時間の PK 評価用血液検体の採取後，標準的な昼食を摂取した。

**(11)投与期間**

試験期間は約 11～14 週間であった（スクリーニング及び試験終了時評価を含む）。

**(12)評価基準**

**PK**

各投与の PK パラメータの記述統計量，及び線形混合効果モデルで主要 PK パラメータ（$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$）の GMR の 90% CI を算出した。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の対照薬に対する被験薬の GMR の 90% CI（範囲）が 80.00%～125.00%の場合，被験薬と対照薬は生物学的に同等であると判定した。

**ゲノム薬理学**

GSTM 1 遺伝子（Null 又は Non-null 型）の頻度を決定するため，DNA 検体を分析した。

**安全性**

安全性解析対象集団は，各投与群に無作為に割り付けられ，治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。全ての臨床検査，バイタルサイン及び 12 誘導心電図測定のベースラインは，各投与期の治験薬投与前に実施された最後の評価と定義した。

有害事象は，MedDRA v25.1 のバージョンでコード化し， SOC 及び PT で解析した。有害事象の重症度は CTCAE v5.0 で分類した。

**(13)統計手法**

**被験者数の決定**

$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の個体内 CV の最大値を 22%，有意水準を 5%と仮定すると，各生物学的同等性評価（G004 vs G002 及び G005 vs G002）で，評価可能な被験者数（44 例）は，$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の GMR（被験薬 vs 対照薬）の 90% CI が真の値を 92%とした場合，80%～125%に収まる検出力 90%を得るのに十分であった。2 種類の被験薬（G004 及び G005）のうち少なくとも 1 種類を対照薬と比較し，生物学的同等性評価を検証する検出力 90%を得るためには，被験者数（44 例）は適切であった。

$C_{max}$ 及び $AUC_{0\text{-}72}$ の個体内 CV を 22%，有意水準を 5%と仮定すると，被験薬と対照薬間の欠測のないペアデータを有する PK 評価可能な被験者（44 例）は，90% CI の真の値を 91%とした場

合，$C_{max}$ 及び $AUC_{0-72}$ の GMR（G001 vs G002）が 80%～125%の範囲内に収まる検出力 85%を得るのに十分であった。

生物学的同等性評価が可能な被験者（44 例以上）が試験を完了するように，約 64 例を無作為化することとした。

### 2.7.6.4.2 結果

#### (1) 被験者の背景及び内訳

健康成人 64 例を登録し，4 つの投与順序（ADBC，BACD，CBDA 及び DCAB）のいずれかに無作為に割り付けた。試験を完了したのは 61 例（95.3%）で，試験を早期に中止したのは 3 例（4.7%）であった。中止理由は，無症候性 COVID-19，治験実施計画書に規定された中止基準に該当（Period 2 の Day -1 来院時のコチニン検査陽性）及び被験者による同意撤回が各 1 例（1.6%）であった。

人口統計学的特性はランダム化された群間で同様であった。男性は 57 例（89.1%），女性は 7 例（10.9%）であった。被験者の平均年齢（SD，範囲）は 37.7（9.92，19～54）歳であった。スクリーニング時の BMI の平均値（SD）は 26.98（2.394）$kg/m^2$ であった。ほとんどが白人［55 例（85.9%）］で，ヒスパニック系又はラテン系は 48 例（75.0%）であった。GSTM1 遺伝子 Non-null 型は 64 例中 36 例（56.3%），Null 型は 28 例（43.8%）であった。

#### (2) 曝露

61 例（95.3%）がラゼルチニブ（240 mg，単回経口投与）の全投与期（Period 1～4）を完了した［G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），G005（240 mg 錠×1）及び G001（80 mg 錠×3）］。治験薬は全て絶食下で投与した。

試験を早期に中止した被験者は 3 例（4.7%）であった。このうち 1 例（1.6%）（投与順序 BACD）は，最初の 2 つの Period でラゼルチニブ G004（80 mg 錠×3）及び G002（80 mg 錠×3）を単回投与され，ラゼルチニブ G002 の投与後，Period 2 の Day 1 に中止した。別の 1 例（1.6%）（投与順序 BACD）は，Period 2 の Day 1 にラゼルチニブ G004（80 mg 錠×3）を単回投与後，治験実施計画書に規定された中止基準（Period 2 の Day -1 来院時にコチニン検査陽性）に該当したことから中止した。残り 1 例（1.6%）（投与順序 DCAB）は，ラゼルチニブ G001（80 mg 錠×3），G005（240 mg 錠×1）及び G002（80 mg 錠×3）を単回投与されたが，ラゼルチニブ G002 投与後，Period 3 の Day 1 に有害事象（無症候性 COVID-19）のため中止した。

#### (3) PK

ラゼルチニブの最高血漿中濃度到達時間（$t_{max}$）の中央値は，全ての投与で 3 時間であった。

見かけの終末相消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は，全ての投与で同程度（57.0～66.4 時間）であった。

表 2.7.6.4-2 ラゼルチニブ 240 mg（標準製剤 A，試験製剤 B，試験製剤 C 又は試験製剤 D）を投与したときのラゼルチニブの PK（PK 解析対象集団，73841937NSC1009 試験）

| Pharmacokinetics of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$, $t_{last}$: median [range]) | Lazertinib 3x80 mg G002 (Intervention A, reference) | Lazertinib 3x80 mg G004 (Intervention B, test) | Lazertinib 1x240 mg G005 (Intervention C, test) | Lazertinib 3x80 mg G001 (Intervention D, test) |
|---|---|---|---|---|
| n | 63[a] | 63[b] | 62[c] | 62[d] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 263 (96.7) | 280 (112) | 284 (96.8) | 264 (97.6) |
| $t_{max}$ (h) | 3.00 (1.00 - 6.00) | 3.00 (1.00 - 4.07) | 3.00 (1.02 - 4.05) | 3.00 (1.98 - 4.05) |
| $t_{last}$ (h) | 167.97 (95.82 - 168.62) | 167.97 (96.27 - 168.22) | 167.97 (95.92 - 168.32) | 167.98 (72.00 - 168.42) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (ng.h/mL) | 2,835 (1,348) | 2,961 (1,369) | 2,978 (1,193) | 2,819 (1,210) |
| $AUC_{0\text{-}last}$ (ng.h/mL) | 3,375 (1,730) | 3,560 (1,819) | 3,542 (1,563) | 3,371 (1,592) |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 3,570 (1,860) | 3,696 (1,745) | 3,861 (1,722) | 3,485 (1,751) |
| $t_{1/2}$ (h) | 57.0 (20.8) | 62.8 (26.5) | 59.3 (19.8) | 66.4 (33.3) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.0135 (0.00435) | 0.0125 (0.00413) | 0.0131 (0.00471) | 0.0126 (0.00518) |

| Intervention ratio | - | Intervention B vs. A | Intervention C vs. A | Intervention D vs. A |
|---|---|---|---|---|
| Ratio $C_{max}$ | - | 1.08 (0.336) | 1.17 (0.485) | 1.05 (0.334) |
| Ratio $AUC_{0\text{-}72h}$ | - | 1.04 (0.234) | 1.11 (0.357) | 1.03 (0.244) |
| Ratio $AUC_{0\text{-}last}$ | - | 1.04 (0.235) | 1.11 (0.372) | 1.03 (0.251) |
| Ratio $AUC_{\infty}$ | - | 1.05 (0.248) | 1.12 (0.381) | 1.05 (0.275) |

[a]: n=62 for $t_{last}$, $AUC_{0\text{-}72h}$, $AUC_{last}$; n=60 for $t_{1/2}$, $\lambda_z$; n=58 for $AUC_{\infty}$
[b]: n=62 for $t_{last}$, $AUC_{last}$, Ratio $C_{max}$; n=61 for Ratio $AUC_{0\text{-}72h}$; n=60 for Ratio $AUC_{last}$; n=57 for $t_{1/2}$, $\lambda_z$; n=54 for $AUC_{\infty}$; n=48 for Ratio $AUC_{\infty}$
[c]: n=60 for $t_{1/2}$, $\lambda_z$; n=58 for $AUC_{\infty}$; n=55 for Ratio $AUC_{\infty}$
[d]: n=55 for $t_{1/2}$, $\lambda_z$; n=51 for $AUC_{\infty}$; n=49 for Ratio $AUC_{\infty}$

G004，G005 及び G001 を単回経口投与したときのラゼルチニブのバイオアベイラビリティは，$C_{max}$ 及び AUC に基づき G002 と同等であった。$C_{max}$ の GMR は G002 を基準として，G004，G005，G001 でそれぞれ 103.04%，109.89%，101.00%であった。また，$AUC_{0\text{-}72}$ の GMR は G002 を基準として，G004，G005，G001 でそれぞれ 101.50%，106.89%，100.42%であった。全投与群の $C_{max}$ 及び AUC の 90% CI は，生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内であった。

表 2.7.6.4-3 ラゼルチニブ 240 mg（標準製剤 A，試験製剤 B，試験製剤 C 又は試験製剤 D）を投与したときのラゼルチニブの PK パラメータの主要統計解析（PK 解析対象集団，73841937NSC1009 試験）

| | | | | | Geometric Mean Ratios (%) | | | Source of Variability | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PK Parameter | Pair | Intervention | n | Geometric Mean | GMR (%) | Lower Limit 90% CI (%) | Upper Limit 90% CI (%) | Inter-participant CV(%) | Intra-participant CV(%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | B vs. A | A | 62 | 248 | 103.04 | 96.53 | 109.98 | 36.8 | 22.0 |
| | | B | 62 | 256 | | | | | |
| | C vs. A | A | 62 | 243 | 109.89 | 102.35 | 117.98 | 30.6 | 24.0 |
| | | C | 62 | 267 | | | | | |
| | D vs. A | A | 62 | 243 | 101.00 | 94.96 | 107.43 | 35.4 | 20.7 |
| | | D | 62 | 246 | | | | | |

| PK Parameter | Pair | Intervention | n | Geometric Mean | Geometric Mean Ratios (%) GMR (%) | Lower Limit 90% CI (%) | Upper Limit 90% CI (%) | Source of Variability Inter-participant CV(%) | Intra-participant CV(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (ng.h/mL) | B vs. A | A | 61 | 2617 | 101.50 | 96.81 | 106.43 | 42.9 | 15.7 |
| | | B | 61 | 2656 | | | | | |
| | C vs. A | A | 62 | 2573 | 106.89 | 100.97 | 113.16 | 40.5 | 19.1 |
| | | C | 62 | 2751 | | | | | |
| | D vs. A | A | 62 | 2576 | 100.42 | 95.88 | 105.18 | 42.8 | 15.5 |
| | | D | 62 | 2587 | | | | | |

PK parameters were log-transformed and submitted to a linear mixed effects model including intervention, period and sequence as fixed effects and participant within sequence as a random effect. The results are presented on original scale after anti-logarithm transformation.
GMR: Geometric mean ratio; CI: Confidence interval; CV: Coefficient of variation
Intervention A = 3x80 mg G002 tablets (reference)
Intervention B = 3x80 mg G004 tablets (test)
Intervention C = 1x240 mg G005 tablet (test)
Intervention D = 3x80 mg G001 tablets (test)

### (4) 安全性

**有害事象**

本治験に登録された 64 例全例（100%）を安全性解析対象集団とした。

単回投与後，1 件以上の有害事象が 36 例（56.3%）で認められ，G002 投与後に 20 例（31.7%），G004 投与後に 12 例（19.0%），G005 投与後に 17 例（27.4%），G001 投与後に 18 例（29.0%）で発現した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。無症候性 COVID-19 により，1 例（1.6%）が試験を中止した。

最も高頻度に認められた有害事象（SOC）は，「胃腸障害」［21 例（32.8%）］及び「神経系障害」［19 例（29.7%）］であった。「胃腸障害」（SOC）のうち最も高頻度に報告された事象（PT）は，下痢 17 例（26.6%）［G002 投与後に 11 例（17.5%），G004 投与後に 5 例（7.9%），G005 投与後に 9 例（14.5%），G001 投与後に 6 例（9.7%）］及び悪心 7 例（10.9%）［G002 投与後に 3 例（4.8%），G004 投与後に 1 例（1.6%），G005 投与後に 4 例（6.5%），G001 投与後に 1 例（1.6%）］であった。「神経系障害」（SOC）のうち最も高頻度に認められた有害事象（PT）は頭痛で 16 例（25.0%）［G002 投与後に 9 例（14.3%），G004 投与後に 4 例（6.3%），G005 投与後に 7 例（11.3%），G001 投与後に 11 例（17.7%）］であった。

G002，G004，G005 又は G001 の単回投与後，4 例（5%超）以上の被験者に認められたその他の有害事象はなかった。

有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の下痢は，Period 1 の G002 投与後及び Period 4 の G005 投与後に各 1 例（1.6%）で認められ，いずれも治験担当医師によりラゼルチニブと関連性があると判断された。Period 2 及び 4 の G002 単回投与後，Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例（3.2%）［Period 2 及び 4 で各 1 例（1.6%）］に認められた。本有害事象はラゼルチニブと関連性はなく，予期しない激しい身体活動に起因すると判断された。Period 4 の G002 投与後，Grade 3 の AST 増加が 1 例（1.6%）に認められた。本症例は Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 2 例のうちの 1 例であった。本有害事象は，地検担

当医師によりラゼルチニブと関連性はないと判断された。このほかに Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。

治験担当医師によりラゼルチニブと関連性があると判断された有害事象は 32 例（50.0%）［G002 で 17 例（27.0%），G004 で 11 例（17.5%），G005 で 16 例（25.8%），G001 で 17 例（27.4%）］に認められ，このうち最も高頻度に発現したのは下痢（17 例，26.6%），頭痛（15 例，23.4%）及び悪心（7 例，10.9%）であった。

<u>臨床検査及びその他の安全性評価</u>

臨床検査値，バイタルサイン及び心電図間隔のベースラインからの経時的な平均変化量は，いずれも全体的に小さく，臨床的な意味はないと考えられた。以下に示す臨床検査の安全性パラメータでは，各投与期の Day 4 投与後に軽度の増加が認められたが，次の投与期の Day -1 又は試験終了時までに回復した。

- Day 4 投与後のクレアチニンのベースラインからの平均変化量は，G002 投与後で 10.8789 µmol/L，G004 投与後で 10.0327 µmol/L，G005 投与後で 10.3941 µmol/L，G001 投与後で 9.8238 µmol/L であった。
- Day 4 投与後のビリルビンのベースラインからの平均変化量は，G002 投与後で 1.793 µmol/L，G004 投与後で 1.683 µmol/L，G005 投与後で 1.903 µmol/L，G001 投与後で 1.820 µmol/L であった。

高頻度（G002，G004，G005 又は G001 投与後のいずれかで 4 例以上に発現）に認められた Grade 1 以上の臨床検査値異常は以下のとおりであった。

- Grade1 のクレアチニン増加は，G002 投与後で 7 例（11.1%），G004 及び G005 投与後で各 3 例（4.8%）及び G001 投与後で 5 例（8.1%）であった。
- Grade 1 のコレステロール増加は，G002 投与後で 5 例（7.9%），G004 投与後で 4 例（6.3%），G005 投与後で 3 例（4.8%）及び G001 投与後で 5 例（8.1%）であった。
- Grade 1 の AST 増加は，G004 及び G005 投与後で各 1 例（1.6%），G001 投与後で 4 例（6.5%）に認められた。G002 投与後は Grade 1 が 4 例（6.3%），Grade 2 が 3 例（4.8%）及び Grade 3 が 1 例（1.6%）であった。
- Grade 1 の好中球減少は G002 投与後で 2 例（3.2%），G004 投与後で 0 例，G005 及び G001 投与後で各 4 例（6.5%）に認められた。Grade 2 の好中球減少は G002 及び G004 投与後で各 1 例（1.6%），G005 投与後で 2 例（3.2%），G001 投与後で 1 例（1.6%）であった。

Grade 3 の AST 増加及び Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 1 例，並びに Grade 4 のクレアチンホスホキナーゼ増加が認められた 1 例を除き，臨床検査値異常はいずれも Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 及び 4 の臨床検査値異常はいずれも有害事象として報告された。

臨床検査値異常の有害事象は 4 例で報告された。AST 増加及びクレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例，好中球数増加が 1 例，及び好中球数減少［有害事象：好中球減少症（Period 1，2 及び

3）］が 1 例であった。Period 1 及び 2 で発現した好中球減少症を除き，これらの有害事象は全て治験担当医師によりラゼルチニブと関連性はないと判断された。

バイタルサイン及び心電図測定値に臨床的に意味のある所見は認められなかった。

QTcF 異常は認められなかった。ベースラインからの QTcB の変化量が 30 ms 超 60 ms 以下の被験者は，G002 投与後で 1 例（1.6%），G004 及び G005 投与後で各 3 例（4.8%），G001 投与後で 6 例（9.7%）であった。臨床的に重要と判断された心電図所見はなく，有害事象と判断される事象はなかった。

身体的診察の異常は認められなかった。

### 2.7.6.4.3　結論

**PK**

- 健康成人被験者にラゼルチニブ 240 mg を空腹時に単回経口投与したとき，ラゼルチニブ G002（対照薬）80 mg 錠に対するラゼルチニブ G004（被験薬）80 mg 錠の生物学的同等性が示された。
- 健康成人被験者にラゼルチニブ 240 mg を空腹時に単回経口投与したとき，ラゼルチニブ G002（対照薬）80 mg 錠に対するラゼルチニブ G005（被験薬）240 mg 錠の生物学的同等性が示された。
- 健康成人被験者にラゼルチニブ 240 mg を空腹時に単回経口投与したとき，ラゼルチニブ G002（対照薬）80 mg 錠に対するラゼルチニブ G001（被験薬）80 mg 錠の生物学的同等性が示された。

**安全性**

健康成人被験者にラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），G005（240 mg 錠×1）又は G001（80 mg 錠×3）を空腹時に単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

ラゼルチニブ G002（80 mg 錠×3），G004（80 mg 錠×3），G005（240 mg 錠×1）又は G001（80 mg 錠×3）の単回経口投与後に，下痢及び悪心が高頻度に認められた。これは，健康被験者を対象にラゼルチニブを空腹時に単回投与した過去の試験でも認められた所見であり，空腹時にラゼルチニブを経口投与したことに起因すると考えられる。本試験で新たな安全性所見は認められなかった。

## 2.7.6.5　海外第 1 相試験（73841937NSC1004 試験，参考資料：5.3.3.1）

### 2.7.6.5.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人男性に［$^{14}$C］-JNJ-73841937（ラゼルチニブ）を単回経口投与したときの吸収，代謝，及び排泄を評価する非盲検試験

**(2) 治験実施医療機関**

1 施設（オランダ）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験期間**

2020 年 12 月 29 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 3 月 2 日（最後の被験者の最終来院日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときのラゼルチニブの吸収及び代謝経路，並びにラゼルチニブの未変化体及び代謝物の排泄を評価する。

副次目的

健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

仮説

本試験の目的は単回経口投与後のマスバランスを明らかにすることであったため，正式な仮説検定は実施しなかった。

**(7) 試験方法**

本試験は，非盲検，単回投与，単施設，第 1 相試験であり，健康成人男性 8 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者各 4 例）を対象に $^{14}$C-ラゼルチニブの吸収，代謝，及び排泄を特徴付けるための試験であった。

同意取得後，治験薬投与前のスクリーニング期（Day -28～-2）に被験者の適格性を判定した。GSTM1 遺伝子型を検査し，ラゼルチニブの PK，安全性，又は忍容性に影響を及ぼす可能性のある遺伝因子を特定するため，スクリーニング期間中に必須のゲノム薬理学用血液検体を採取した。本試験への組入れに適格な被験者は，非盲検投与期の Day -1 から Day 15 まで治験実施医療機関に入院した。

Day 1 に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に単回経口投与した。治験薬投与後，血液，尿，及び糞便検体を採取し，安全性を評価した。治験実施医療機関は，各被験者の放射能排泄状況を治験依頼者に報告した。

Day 15 までに総投与量の 85%以上の放射能が回収され，24 時間の尿及び糞便中放射能測定値が 2 回連続して投与量の 0.5%以下（すなわち，各 24 時間の測定値が 0.08 μCi 以下）であった場合，Day 15 に検体採取を終了することとした。Day 15 に基準を満たさなかった被験者は，追加の安全性評価，及び総投与量の 85%以上の放射能が回収され，24 時間の尿及び糞便中放射能測定値が投与量の 0.5%以下（すなわち，0.08 μCi 以下）になるまで，血液・尿・糞便検体の採取を可能にするため，治験実施医療機関に定期的に（Day 44 までは週 1 回，その後 Day 100 までは 2 週に 1 回）24 時間入院することとした。本試験では，全ての被験者が Day 29 までに退院の基準を満たした。

ラゼルチニブの PK を評価するため，ラゼルチニブの血漿中濃度を測定した。血漿，全血，尿，及び糞便中のラゼルチニブの定性的（構造同定）及び定量的代謝物プロファイリングを実施した。代謝物プロファイリングについては別途報告書（FK13695）に記載する。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：6 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者各 3 例）以上の完了例を確保するために，8 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者各 4 例）を本試験に組み入れることとした。

解析時：8 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 4 例，Non-Null 型 4 例）の健康成人男性が参加し，8 例全例が本試験を完了した。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 60 歳以下で，BMI が 18 kg/m$^2$ 以上 30 kg/m$^2$ 以下，体重が 50 kg 以上の非喫煙者であり，臨床的に重要な臨床検査値異常又は重大な疾患のない健康な男性を本試験に組み入れた。

**(10)治験薬の用量及び投与方法**

本試験では，$^{14}$C で標識されたラゼルチニブと標識されていないラゼルチニブが共結晶化したラゼルチニブ 240 mg を含む 00 号カプセルを単回経口投与した。

**(11)試験期間**

被験者の最長試験期間は 135 日であり，Day 1 前の最長 28 日間のスクリーニング期と，それに続く最長 100 日間の非盲検投与期（Day -1～100），及び最終の尿／糞便検体採取後 7 日以内の試験終了時来院から構成された。

本試験では，治験実施医療機関への入院を最長 32 日間予定していた。これには，非盲検投与期の Day -1～15 の入院と，その後，退院基準を満たすまで，週 1 回 24 時間の入院 4 回（Day 22～23，29～30，36～37，43～44）及び 2 週に 1 回 24 時間の入院 4 回（Day 57～58，71～72，85～86，99～100）が含まれた。しかし，Day 29 までに全ての被験者が退院基準を満たしたため，実際の入院は，非盲検投与期中の Day -1～15 と週 1 回 24 時間の入院 2 回（Day 22～23 及び 29～30）のみであった。

### (12)統計手法

被験者数の設定

精度推定に基づく正式な被験者数の算出は行わなかった。$^{14}$C で標識した化合物を投与するため，本試験の被験者数は標準的な方法に従って設定した。6 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者各 3 例）以上の完了例を確保するために，8 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の被験者各 4 例）を本試験に組み入れることとした。6 例が本試験を完了すれば，排泄経路を決定するのに十分であると考えた。

PK

各時点での全血・血漿・尿・糞便中の総放射能データ，ラゼルチニブの血漿中濃度，及び全ての PK パラメータを，平均値，中央値，最小値，最大値，SD，幾何平均値，及び CV%で要約した。

ゲノム薬理学

ゲノム薬理学用検体は，スクリーニング時に GSTM1 遺伝子型（Null 及び Non-Null）の特定のみを目的に検査した。

安全性

治験薬を投与された全ての被験者を安全性解析の対象とした。有害事象の発現割合，種類，及び重症度，並びに臨床検査値，心電図，及びバイタルサイン測定値の変動により安全性を評価した。

治験薬の初回投与直前に測定した臨床検査・バイタルサイン・心電図記録の評価をベースラインと定義した。

## 2.7.6.5.2　結果

### (1) 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他のベースライン特性

8 例全例が本試験を完了した。

本試験に組み入れられた 8 例は全て男性であった。7 例（87.5%）が白人であり，GSTM1 遺伝子は Null 型が 3 例，Non-Null 型が 4 例であった。残る 1 例の人種は混血（multiple）であり，GSTM1 遺伝子は Null 型であった。1 例のみがヒスパニック系又はラテン系民族であり，GSTM1 遺伝子は Null 型であった。年齢の中央値（範囲）は 28.0（19～54）歳であり，BMI の中央値（範囲）は 24.85（21.1～30.1）kg/m$^2$ であった。

### (2) 曝露

Day 1 に，標準的な朝食の後，8 例の被験者にラゼルチニブ 240 mg を経口投与した。全 8 例が本試験を完了した。治験薬投与後に嘔吐又は逆流が認められた被験者はいなかった。

### (3) PK

本試験を完了した健康成人男性 8 例を対象に，血漿中ラゼルチニブ並びに血漿及び全血中の $^{14}$C-ラゼルチニブの放射能の PK を評価した。また，尿及び糞便中の放射能排泄を評価した。

$^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を経口投与したとき，ラゼルチニブの最高血漿中濃度到達時間，血漿中及び全血中の $^{14}$C-ラゼルチニブの最高放射能到達時間は同程度であった。血漿中ラゼルチニブと $^{14}$C-ラゼルチニブの濃度時間プロファイルは約 3～4 時間でずれ

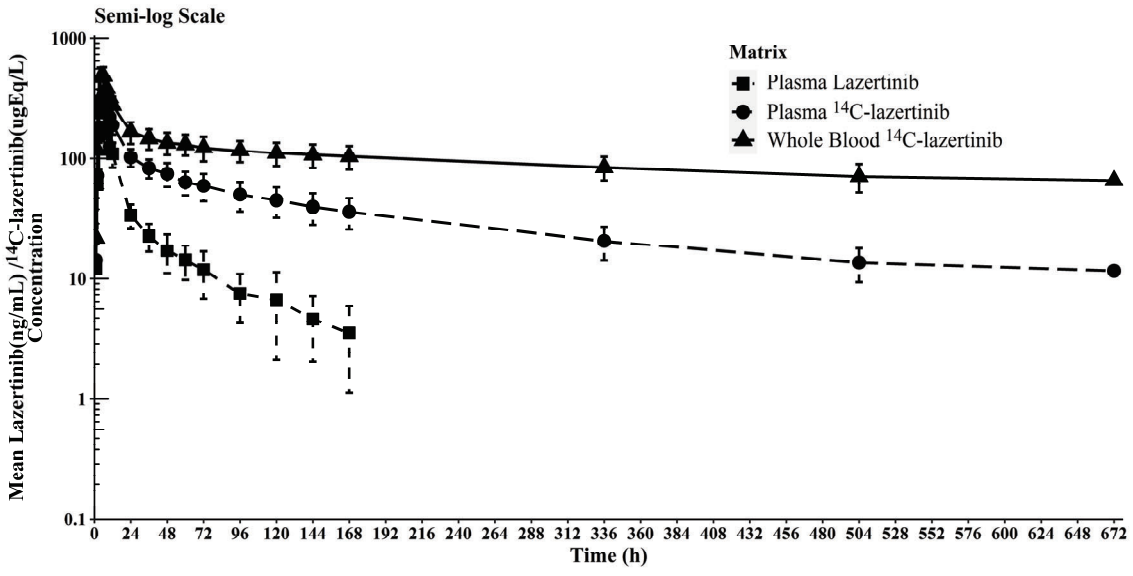
が生じ，循環血中代謝物が示唆された。代謝物の消失速度は，未変化体のラゼルチニブと比較して遅い可能性がある。$t_{max}$ の後，$^{14}$C-ラゼルチニブの血漿中及び全血中の放射能並びに血漿中ラゼルチニブ濃度は指数関数的に低下した。$^{14}$C-ラゼルチニブの血漿中又は全血中放射能と比較して，血漿中ラゼルチニブ濃度の減少は急勾配かつ短時間であった。

$^{14}$C-ラゼルチニブを経口投与したとき，ラゼルチニブの最高血漿中濃度並びに血漿中及び全血中の $^{14}$C-ラゼルチニブの最高放射能濃度は，投与後 6.00 時間（$t_{max}$ の中央値）に認められた。消失半減期の平均値は，血漿中ラゼルチニブが約 70.4 時間，血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブが約 240 時間と推定されたことから，ラゼルチニブ由来の放射能は体内により長く残留することが示唆される。全血中 $^{14}$C-ラゼルチニブの $AUC_{last}$ に基づく総曝露量は，血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブの約 2.66 倍であった。$^{14}$C-ラゼルチニブ総放射能に対するラゼルチニブの血漿中 PK パラメータの比は，$C_{max}$ が 0.790，$AUC_{last}$ が 0.225，$AUC_{\infty}$が 0.201 であった。血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブ曝露量が血漿中ラゼルチニブ曝露量よりも高いことは，消失半減期が長い代謝物の存在及び代謝物のタンパクへの結合を示唆している。全血及び血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブの AUC が同等ではないことから，分布が異なることが示唆される。

$^{14}$C-ラゼルチニブを経口投与したとき，$^{14}$C-ラゼルチニブは尿中及び糞便中にそれぞれ投与量の 3.54%及び 86.2%が排泄された。吸収された薬物の大部分が糞便中に排泄され，投与した放射能標識薬物の尿及び糞便中総回収率は約 89.7%であった。このことから，ラゼルチニブの消失経路には，胆汁中排泄及び肝臓の機能が関与していることが示唆される。

図 2.7.6.5-1，表 2.7.6.5-1，図 2.7.6.5-2，表 2.7.6.5-2，及び表 2.7.6.5-3 に結果を要約する。

**図 2.7.6.5-1 健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に経口投与したときの片対数平均（±SD）血漿中ラゼルチニブ濃度-時間プロファイル，血漿中及び全血中 $^{14}$C-ラゼルチニブの放射能-時間プロファイル（PK データ解析対象集団，73841937NSC1004 試験）**



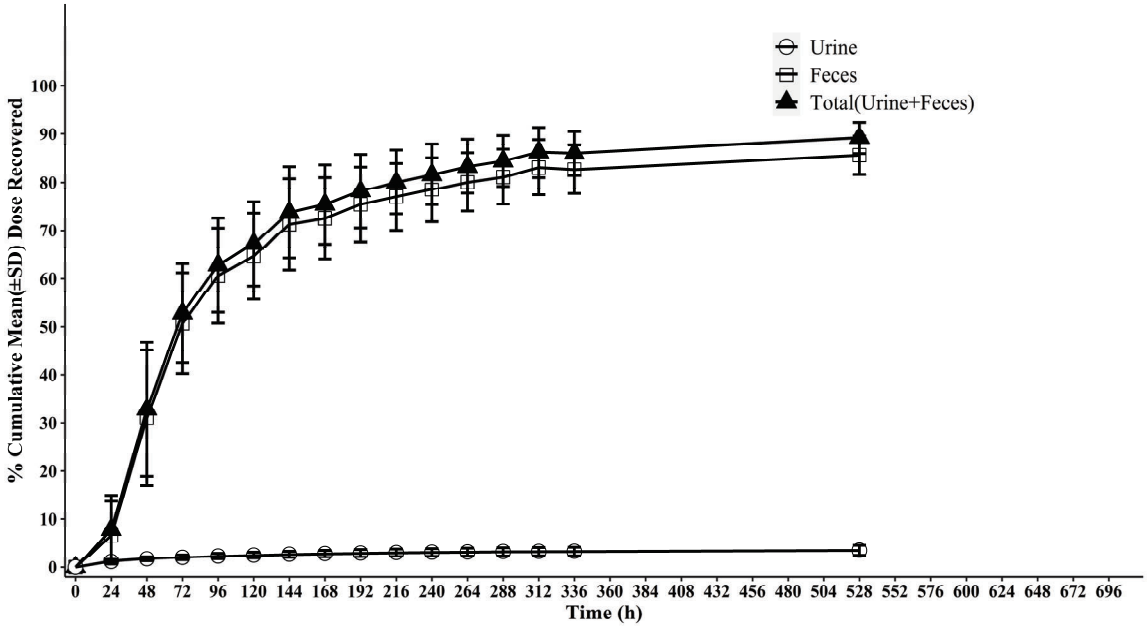

Lazertinib was administered as a single oral dose of $^{14}$C-lazertinib under fed condition (240 mg, 0.603 MBq or 16.3 uCi) on Day 1

表 2.7.6.5-1 健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に経口投与したときの血漿中ラゼルチニブの PK パラメータ，並びに血漿中及び全血中 $^{14}$C-ラゼルチニブの放射能の PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1004 試験）

| **Pharmacokinetic Parameters (mean [SD], $t_{max}$: median [range])** | **Plasma Lazertinib** | **Plasma $^{14}$C-lazertinib** | **Whole Blood $^{14}$C-lazertinib** |
|---|---|---|---|
| N | 8 | 8 | 8 |
| $C_{max}$ (ng/mL or ugEq/L)[a] | 280 (51.9) | 353 (52.4) | 517 (89.9) |
| $t_{max}$ (h) | 6.00 (3.00-6.00) | 6.00 (4.00-6.00) | 6.00 (3.00-6.00) |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL or h*ugEq/L)[b] | 4441 (1226) | 19962 (4977) | 53020 (12605) |
| $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL or h*ugEq/L)[b] | 4651 (1335) | 25796 (6890)[c] | -[d] |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.011 (0.004) | 0.003 (0.000)[c] | -[d] |
| $t_{1/2}$ (h) | 70.4 (28.2) | 240 (47.9)[c] | -[d] |
| $\%AUC_{\infty,ex}$ (%) | 4.26 (1.24) | 17.4 (2.34)[c] | -[d] |
| CL/F (L/h) | 55.5 (15.9) | 10.0 (3.10)[c] | -[d] |
| $V_d$/F (L) | 5233 (1450) | 3385 (834)[c] | -[d] |

[a] $C_{max}$ for plasma lazertinib reported in ng/mL. $C_{max}$ for plasma and whole blood $^{14}$C-lazertinib reported in ugEq/L.
[b] $AUC_{last}$ and $AUC_{\infty}$ for plasma lazertinib reported in h*ng/mL. $AUC_{last}$ and $AUC_{\infty}$ for plasma and whole blood $^{14}$C-lazertinib reported in h*ugEq/L.
[c] n=6
[d] Note: Accurate Determination Not Possible for other PK parameters ($AUC_{\infty}$, $t_{1/2}$, $\lambda_z$, CL/F, $V_d$/F and $\%AUC_{\infty,ex}$) due to $\%AUC_{\infty\ ex}$ > 20.00 %, hence not reported.

図 2.7.6.5-2 健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に経口投与したときの $^{14}$C-ラゼルチニブ尿中，糞便中，及び総平均累積回収率（PK データ解析対象集団，73841937NSC1004 試験）




Note: N=1 (for urine and feces, Participant 100054) at 696h, hence mean and SD not reported at 696h.

表 2.7.6.5-2 健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に経口投与したときの $^{14}$C-ラゼルチニブの尿中 PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1004 試験）

| Urine Pharmacokinetic Parameters of $^{14}$C-lazertinib (mean (SD)) | $^{14}$C-lazertinib |
|---|---|
| N | 8 |
| Ae [mgEq] | 8.51 (2.39) |
| Ae,%dose [%] | 3.54 (0.991) |
| $CL_R$ [L/h] | 0.339 (0.032)[a] |

[a]n=6

表 2.7.6.5-3 健康成人男性に $^{14}$C-ラゼルチニブ（240 mg，0.603 MBq 又は 16.3 μCi）を食後に経口投与したときの $^{14}$C-ラゼルチニブの糞便中 PK パラメータ（PK データ解析対象集団，73841937NSC1004 試験）

| Feces Pharmacokinetics Parameters of $^{14}$C-lazertinib (mean (SD)) | $^{14}$C-lazertinib |
|---|---|
| N | 8 |
| Fe [mgEq] | 207 (8.71) |
| Fe,%dose [%] | 86.2 (3.64) |

(4) 安全性

安全性解析対象集団 8 例のうち，4 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 3 例，Non-Null 型 1 例）に Grade 1 の有害事象が認められた。Grade 2 以上の有害事象は認められなかった。

持続性の有害事象，重篤な有害事象，死亡，又は試験中止に至った有害事象は，認められなかった。

本試験で認められた有害事象は，頻尿 2 例（いずれも GSTM1 遺伝子 Null 型），頭痛 2 例（GSTM1 遺伝子 Null 型及び Non-Null 型各 1 例），背部痛，疲労，及び皮膚刺激が各 1 例（いずれも GSTM1 遺伝子 Null 型），関節痛及び皮膚裂傷が各 1 例（いずれも GSTM1 遺伝子 Non-Null 型）であった。

本試験で認められた治験薬と関連性がある有害事象は，疲労 1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）及び頭痛 1 例（GSTM1 遺伝子 Non-Null 型）であり，それぞれ 2 時間後及び 9 時間後までに消失した。

臨床検査値，バイタルサイン，又は心電図記録に治験薬と関連性があると判断された臨床的に重要な所見は認められなかった。

### 2.7.6.5.3 結論

- 血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブの平均消失半減期は血漿中ラゼルチニブよりも長かったことから，ラゼルチニブ由来の放射能が体内に長時間残留することが示唆された。血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブ曝露量が血漿中ラゼルチニブ曝露量よりも高いことから，消失半減期が長い代謝物の存在及び代謝物のタンパクへの結合が示唆された。
- 濃度-時間及び放射能-時間プロファイルから，代謝物の消失速度は未変化体のラゼルチニブよりも遅い可能性がある。

- 全血と血漿中 $^{14}$C-ラゼルチニブの AUC が異なることから，分布が異なることが示唆された。
- 糞便中から回収された総放射能の平均累積回収率は投与量の 86.2%であり，尿中から回収された放射能は 3.54%であった。投与した放射能の約 50%が 3 日以内に糞便中から回収された。投与した放射能標識薬物の尿及び糞便中総回収率は約 89.7%であった。吸収された薬物の大部分が糞便中に排泄されたことから，ラゼルチニブの消失経路には，胆汁中排泄及び肝臓の機能が関与していることが示唆された。
- ラゼルチニブ及び $^{14}$C-ラゼルチニブの放射能に関する GSTM1 遺伝子型による部分集団解析では，平均 $C_{max}$ は Null 型と Non-Null 型で同程度であり，$AUC_{last}$ は Non-Null 型と比較して Null 型の方が高かった。
- 尿中に回収された放射能の平均累積回収率は，GSTM1 遺伝子の Non-Null 型と比較して Null 型で 1.57 倍高かったが，糞便中及び総平均累積回収率は Null 型と Non-Null 型で同程度であった。
- $^{14}$C で標識したラゼルチニブと標識していないラゼルチニブが共結晶化したラゼルチニブ 240 mg を単回経口投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。新たな安全性所見は認められなかった。

## 2.7.6.6　海外第 1 相試験（73841937NSC1007 試験，参考資料：5.3.3.3.1）

### 2.7.6.6.1　計画

**(1) 治験の標題**

肝機能障害がラゼルチニブ（JNJ-73841937）の PK に与える影響を評価する単回投与，非盲検，並行群間，多施設共同試験

**(2) 治験実施医療機関**

2 施設（ドイツ）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2021 年 11 月 30 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 7 月 11 日（最後の被験者の最終来院日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

肝機能障害を有する被験者に，ラゼルチニブ 160 mg を食後に単回経口投与したときの PK を肝機能が正常な健常人と比較する。

副次目的

肝機能が正常な健常人及び肝機能障害を有する被験者に，ラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの短期的な安全性及び忍容性を評価する。

仮説

本試験では，正式な統計的仮説検定は実施しなかった。

**(7) 試験方法**

本試験は，重大な合併症のない肝機能障害を有する被験者又は肝機能が正常な健常人（対照群）を対象に，ラゼルチニブ 160 mg 単回投与時の PK，安全性，及び忍容性を評価する非盲検，非ランダム化，並行群間，多施設共同，単回投与，第 1 相試験であった。肝機能障害は肝疾患重症度の指標である修正 Child-Pugh 分類により，軽度（Grade A，Child-Pugh スコア 5 又は 6），中等度（Grade B，Child-Pugh スコア 7～9），及び重度（Grade C，Child-Pugh スコア 10～15）に分類した（表 2.7.6.6-1）。

本試験は 2 つのパート（Part A 及び B）で構成された。Part B をオプションとして設定し，Part A の結果に基づき試験評価チームが実施の可否を判断した（詳細は後述参照）。

表 2.7.6.6-1 肝機能別被験者グループ

| Study Design | Groups | Child-Pugh Classification | Severity of Liver Disease |
|---|---|---|---|
| **PART A** | Group 1 | B | Moderate hepatic impairment |
| | Group 2 | - | Normal hepatic function |
| **PART B (optional)** | Group 3 | A | Mild hepatic impairment |
| | Group 4 | C | Severe hepatic impairment |

Part A では，中等度の肝機能障害を有する被験者（Group 1），並びに肝機能が正常で，Group 1 の被験者と同性，同じ人種（アジア人又は非アジア人），同様の年齢（±10 歳の範囲内），スクリーニング時の体重が同程度（±10 kg の範囲内），及び GSTM1 遺伝子型（Null 型又は Non-Null 型）が同じ健常人を対照群（Group 2）として組み入れることとした。Part A では，Group 1 及び 2 に各 8 例を組み入れることとし，それぞれのグループに GSTM1 遺伝子 Null 型又は Non-Null 型被験者を各 3 例以上，男女を各 2 例以上含めることとした。

Part A を完了した全被験者を対象とした予備解析で，Group 1 及び 2 のラゼルチニブ 160 mg 単回投与の PK 及び安全性を評価し，Part A でのラゼルチニブの安全性プロファイル及び血漿中曝露量の変化の程度に基づき，試験評価チームは Part B 実施の可否及び実施する場合の組入れ対象を以下のとおりに決定することとした。

- Group 1 と Group 2 を比較したときの血漿中ラゼルチニブの AUC 及び $C_{max}$ の GMR の 90% CI が 80～125%の範囲内の場合，Part B を実施し，Child-Pugh Grade C の被験者（Group 4）にラゼルチニブ 160 mg を投与することとした。Child-Pugh Grade A の被験者（Group 3）は組み入れないこととした。
- Group 1 と Group 2 を比較したときの血漿中ラゼルチニブの AUC 及び $C_{max}$ の GMR の 90% CI が 80～125%の範囲外の場合，Part B を実施し，Child-Pugh Grade A の被験者（Group 3）にラゼルチニブ 160 mg を投与，若しくは Child-Pugh Grade C の被験者（Group 4）にラゼルチニブ 80 mg を投与，又は両グループへの投与を実施することとした。
- Group 1 で，Grade 3 以上の治験薬と関連性がある毒性が 8 例中 1 例以上に発現，又は Grade 2 の治験薬と関連性がある毒性が 8 例中 3 例以上に発現した場合には，Part B を実施しないこととした。

Part B には，軽度の肝機能障害を有する被験者 8 例（Group 3）若しくは重度の肝機能障害を有する被験者 8 例（Group 4）又はその両方を組み入れ，軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者を Part A の対照群（Group 2）の人口統計学的特性と個別にマッチさせる個別マッチングを採用することとした。軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者が既に登録されている対照群（Group 2）の健常人とマッチしない場合，Group 3 及び 4 の各被験者が確実に一致するようにマッチングした肝機能が正常な健常人（Group 2）を追加登録することとした。Part B の各グループ 8 例には，男女がそれぞれ 2 例以上含まれるように組み入れることとした。

本試験は，スクリーニング期（治験薬投与前 28 日以内），非盲検投与期，及び追跡調査期で構成された。被験者は，Day -1 から Day 4 の 72 時間 PK 用血液検体採取が完了するまで治験実施医療機関に入院した。被験者は，追跡調査のため Day 6，8，11，及び 14 に来院し，試験終了時

の評価は Day 21 に実施した。試験を早期に中止した被験者は，退院前又は追跡調査来院中に試験終了時の評価を実施した。

被験者の同意取得から最終の治験手順の実施まで，安全性及び忍容性を評価した。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時

Part A では，肝機能が正常な健常人及び中等度の肝機能障害を有する被験者の各 8 例が必要な全ての評価を完了するように，約 16 例（各グループ 8 例）を組み入れることとした。

Part B を実施する場合は，軽度の肝機能障害を有する被験者（Group 3）及び重度の肝機能障害を有する被験者（Group 4）の各グループで少なくとも 8 例が必要な全ての評価を完了するように，各グループ 8 例を組み入れることとした。

軽度又は重度の肝機能障害を有する被験者と対照群（Group 2）に登録済みの健常人がマッチしなかった場合，Group 3 及び 4 のそれぞれの被験者が確実にマッチングできるように，肝機能が正常な健常人を最多で 16 例追加登録することとした。

解析時

安全性解析対象集団：Part A で治験薬を投与された 16 例全例を安全性及び忍容性の解析に含めた。

PK 解析対象集団：Part A で，治験薬を投与され，PK パラメータの推定値が 1 つ以上得られた 16 例全例を PK の解析に含めた。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 80 歳以下で，スクリーニング時の BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 34.9 kg/m$^2$ 以下，体重が 50 kg 以上の男女を，肝機能（Part A では肝機能正常及び中等度の肝機能障害，Part B では軽度若しくは重度の肝機能障害又はその両方）に応じて各グループに組み入れた。

**(10)治験薬の用量及び投与方法**

ラゼルチニブ 160 mg（該当する場合には 80 mg）を Day 1 の朝に単回経口投与した。被験者は，前日の夜から 10 時間以上絶食し，治験薬投与前に標準的な朝食を摂取した。

**(11)試験期間**

個々の被験者の試験期間は 49 日間であった。

**(12)統計手法**

被験者数の設定

ラゼルチニブの $AUC_{last}$ の被験者間 CV%を約 30%と仮定し，肝機能障害を有する被験者 8 例及び肝機能が正常な健常人 8 例とすると，ラゼルチニブの $AUC_{last}$ の GMR の点推定値が，90%の信頼度で真の値の 79～127%の範囲内に収まると予測された。ラゼルチニブの $C_{max}$ の被験者間 CV%を約 37%と仮定すると，GMR の点推定値が，90%の信頼度で真の値の 74～135%の範囲内に収まると予想された。

PK

$C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$をラゼルチニブの主要 PK パラメータとした。グループを固定効果とした ANOVA モデルを用いて，対数変換した PK パラメータデータを解析した。$AUC_{\infty}$，$AUC_{last}$，及び $C_{max}$ の GMR 及びその 90% CI を算出した。

安全性

治験薬投与直前に測定した臨床検査・バイタルサイン・心電図記録の評価をベースラインと定義した。

治験担当医師が電子症例報告書に記載した有害事象名を MedDRA で読み替えた。投与期間中に発現又はベースライン後に悪化した有害事象の発現例数及び割合をグループ別に要約した。

死亡，重篤な有害事象，高度の有害事象，投与中止に至った有害事象に関して，適宜，頻度集計，一覧表，データセット，又は被験者ごとの叙述を示すこととした。

臨床検査の種類ごとに臨床検査データを要約した。

評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。ベースラインからの変化をシフトテーブル（低値・基準範囲内・高値）で示した。臨床検査異常値が認められた被験者の一覧及び顕著な異常が認められた被験者の一覧を示すこととした。

心電図データは心電図パラメータ（心拍数・PR 間隔・QRS 間隔・QT 間隔・QTcB・QTcF）ごとに要約した。ベースライン及び各記録時点の心電図パラメータの実測値を示し，その記述統計量（被験者数・平均値・標準誤差・SD・最小値・中央値・最大値）を算出するとともに，ベースラインからの変化量を要約した。

心電図パラメータに異常が認められた被験者数及び割合を表にまとめた。QTc 間隔が 450 ms 超，480 ms 超，又は 500 ms 超の被験者の割合，ベースラインからの QTc 延長が 30 ms 又は 60 ms 超の被験者の割合を算出した。

各評価時点の体温，脈拍数，血圧（仰臥位の収縮期及び拡張期血圧）等の測定値及びそのベースラインからの変化量を記述統計量（被験者数・平均値・標準誤差・SD・最小値・中央値・最大値）で要約した。

バイタルサインの異常が認められた被験者数及び割合を表にまとめた。

身体検査で認められた臨床的に重要な異常は，病歴に記録するか有害事象として報告した。

### 2.7.6.6.2　結果

本試験は 2 つのパート（Part A 及び B）で構成され，Part B はオプションとして設定された。Part A でのラゼルチニブの安全性プロファイル及び血漿中曝露量の変化の程度に基づき，試験評価チームは Part B を実施しないことを決定した。

#### (1) 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他のベースライン特性

Group 1 及び 2 に登録された 16 例のうち，男性は 12 例（75.0%，各グループ 6 例），女性は 4 例（25.0%，各グループ 2 例）であった。16 例全例（各グループ 8 例）が白人であった。被験者の平均年齢（SD）は Group 1 で 64.1（±5.74）歳，Group 2 で 63.3（±6.82）歳であった。平均体重（SD）は Group 1 で 79.65（±21.81）kg，Group 2 で 78.84（±18.41）kg であり，BMI の中央値（範囲）は Group 1 で 25.33（18.7～35.2）$kg/m^2$，Group 2 で 27.51（20.4～34.5）$kg/m^2$ であった。

中等度の肝機能障害を有する被験者グループ（Group 1）8 例の Child-Pugh スコアの中央値（範囲）は 7.5（7～8）であった。

### (2) 曝露

Day 1 に 16 例全例（各グループ 8 例）にラゼルチニブ 80 mg 錠 2 錠を食後に単回経口投与した。

### (3) PK

各グループでの平均 $C_{max}$（SD）は，Group 1 で 221（79.3）ng/mL，Group 2 で 271（73.4） ng/mL，平均 $AUC_{last}$（SD）は，Group 1 で 4420（1415）h*ng/mL，Group 2 で 4574（988） h*ng/mL，平均 $AUC_{\infty}$（SD）は，Group 1 で 4827（1500）h*ng/mL，Group 2 で 4551（783）h*ng/mL であった（表 2.7.6.6-2）。Group 1 でのラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$は Group 2 と同程度であった。

投与 2 時間後のラゼルチニブの非結合型分率（平均値）は，いずれのグループでも 0.828～0.833%の範囲であった。

**表 2.7.6.6-2 中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人でのラゼルチニブの PK パラメータ（PK 解析対象集団，73841937NSC1007 試験）**

| Pharmacokinetic Parameters of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$: median [Min-Max]) | Moderate Hepatic Impairment Group 1 | Normal Hepatic Function Group 2 |
|---|---|---|
| n | 8 | 8 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 221 (79.3) | 271 (73.4) |
| $t_{max}$ (h) | 3.00 (1.00-4.00) | 3.01 (2.00-6.00) |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 4420 (1415) | 4574 (988) |
| $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | 4827 (1500) | 4551 (783)[b] |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.008 (0.002) | 0.010 (0.004)[b] |
| $t_{1/2term}$ (h) | 93.5 (21.4) | 80.8 (34.0)[b] |
| CL/F (L/h) | 35.7 (10.1) | 36.0 (5.91)[b] |
| Vd/F (L) | 4756 (1413) | 4044 (1354)[b] |

Group 1: Moderate hepatic impairment
Group 2: Normal hepatic function
[b]n=7

ラゼルチニブの曝露量に与える肝機能障害の影響は概して認められなかった一方，Group 1 及び 2 のいずれでも，GSTM1 遺伝子 Null 型の被験者で Non-Null 型の被験者よりも曝露量（AUC）が高かった（表 2.7.6.6-3）。ラゼルチニブの曝露量に与える GSTM1 遺伝子型の影響の程度は，Group 1（中等度の肝機能障害）と Group 2（正常肝機能）で同程度であった。Group 1 及び 2 の GSTM1 遺伝子 Null 型の $C_{max}$ の増加は Non-Null 型に対してそれぞれ 0.85 及び 1.08 倍であった。同様に，Group 1 及び 2 の GSTM1 遺伝子 Null 型の $AUC_{last}$ の増加はそれぞれ 1.34 及び 1.38 倍，$AUC_{\infty}$の増加はそれぞれ 1.44 及び 1.32 倍であった。

表 2.7.6.6-3 中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人での GSTM1 遺伝子型別のラゼルチニブの PK パラメータ
（PK 解析対象集団，73841937NSC1007 試験）

| Pharmacokinetic Parameters of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$: median [Min-Max]) | GROUP 1 Null GSTM1 | GROUP 1 Non-Null GSTM1 | GROUP 2 Null GSTM1 | GROUP 2 Non-Null GSTM1 |
|---|---|---|---|---|
| n | 4 | 4 | 4 | 4 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 203 (99.2) | 240 (62.7) | 282 (104) | 261 (39.5) |
| $t_{max}$ (h) | 3.00 (3.00-4.00) | 2.00 (1.00-3.00) | 3.51 (2.00-6.00) | 2.50 (2.00-4.00) |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 5070 (1660) | 3770 (889) | 5309 (892) | 3839 (202) |
| $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | 5697 (1575) | 3958 (866) | 5292 (512)[a] | 3995 (302) |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.007 (0.001) | 0.009 (0.001) | 0.008 (0.003)[a] | 0.012 (0.005) |
| $t_{1/2term}$ (h) | 108 (19.5) | 79.1 (11.8) | 99.2 (38.8)[a] | 67.0 (26.9) |
| CL/F (L/h) | 29.4 (6.56) | 42.0 (9.51) | 30.4 (3.08)[a] | 40.2 (2.96) |
| Vd/F (L) | 4707 (1727) | 4805 (1291) | 4360 (1690)[a] | 3806 (1259) |

Group 1: Moderate hepatic impairment
Group 2: Normal hepatic function
[a]n=3

中等度の肝機能障害を有する被験者グループの肝機能が正常な健常人グループに対するラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$の GMR の点推定値（90% CI）は，それぞれ 79.58（60.79～104.18）%，94.66（75.89～118.08）%，及び 103.35（82.73～129.10）%であった。被験者間 CV%は，$C_{max}$ で 31.3%，$AUC_{last}$ で 25.5%，$AUC_{\infty}$で 24.6%であった（表 2.7.6.6-4）。以上のことから，肝機能障害を有する被験者グループのラゼルチニブの曝露量は増加しないことが示唆された。

表 2.7.6.6-4 中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人のラゼルチニブの PK パラメータの統計学的比較（PK 解析対象集団，73841937NSC1007 試験）

| | | N | | Geometric Means | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyte | PK Parameter | Group 2 (Reference) | Group 1 (Test) | Group 2 (Reference) | Group 1 (Test) | Geometric Mean Ratio (%) | 90% CI (%) | Inter-participant CV (%) |
| JNJ-73841937 (Lazertinib) | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 8 | 264 | 210 | 79.58 | 60.79-104.18 | 31.3 |
| | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 8 | 8 | 4,489 | 4,250 | 94.66 | 75.89-118.08 | 25.5 |
| | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | 7 | 8 | 4,495 | 4,646 | 103.35 | 82.73-129.10 | 24.6 |

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by an analysis of variance (ANOVA) model for Group as a fixed effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Group 1: Moderate hepatic impairment
Group 2: Normal hepatic function
Inter-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1).

グループ及び GSTM1 遺伝子型を固定効果とした ANOVA モデルを用いて対数変換した PK パラメータを解析し，結果を逆対数変換した。中等度の肝機能障害を有する被験者グループの肝機能が正常な健常人グループに対するラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$の GMR の点推定値（90% CI）は，それぞれ 79.58（60.29～105.04）%，94.66（79.22～113.11）%，及び 101.00（85.63%～119.12）%であった。被験者間 CV%は，$C_{max}$ で 32.1%，$AUC_{last}$ で 20.3%，$AUC_{\infty}$で 18.0%であった（表 2.7.6.6-5）。以上のことから，肝機能障害を有する被験者グループのラゼルチニブの曝露量は，GSTM1 遺伝子型にかかわらず増加しないことが示唆された。

表 2.7.6.6-5 グループ及び GSTM1 遺伝子型を固定効果とした ANOVA モデルによる中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人のラゼルチニブの PK パラメータの統計学的比較（PK 解析対象集団，73841937NSC1007 試験）

| | | N | | Geometric Means | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyte | PK Parameter | Group 2 (Reference) | Group 1 (Test) | Group 2 (Reference) | Group 1 (Test) | Geometric Mean Ratio (%) | 90% CI (%) | Inter-participant CV (%) |
| JNJ-73841937 (Lazertinib) | $C_{max}$ (ng/mL) | 8 | 8 | 264 | 210 | 79.58 | 60.29-105.04 | 32.1 |
| | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 8 | 8 | 4,489 | 4,250 | 94.66 | 79.22-113.11 | 20.3 |
| | $AUC_{\infty}$ (h*ng/mL) | 7 | 8 | 4,600 | 4,646 | 101.00 | 85.63-119.12 | 18.0 |

Note: Log transformed PK parameters were analyzed by an analysis of variance (ANOVA) model for Group and GSTM1 as a fixed effect and the results were back-transformed using anti-logarithm.
N: number of participants who completed the study and for which an evaluable PK parameter could be obtained.
Group 1: Moderate hepatic impairment
Group 2: Normal hepatic function
Inter-participant CV(%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1).

### (4) 安全性

本試験中に有害事象が 16 例中 7 例（43.8%）に認められた。内訳は，中等度の肝機能障害を有する被験者（Group 1）の 8 例中 4 例（50.0%），肝機能が正常な健常人（Group 2）の 8 例中 3 例（37.5%）であった。治験薬と関連性がある有害事象が 4 例（25.0%，各グループ 2 例）に認められた。Grade 1 の有害事象が 2 例（12.5%，各グループ 1 例）に，Grade 2 の有害事象が 5 例［31.3%，Group 1 で 3 例（37.5%），Group 2 で 2 例（25.0%）］に認められた。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。本試験中に，死亡，その他の重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び持続性の有害事象は認められなかった。また，COVID-19 関連の有害事象も認められなかった。

PT 別の発現例数は，頭痛が 4 例［25.0%，Group 1 で 1 例（12.5%），Group 2 で 3 例（37.5%）］，頭部不快感，消化管感染，歯髄炎，及び尿路感染が各 1 例［6.3%，いずれも Group 1（12.5%）］であった。

中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人に，ラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

## 2.7.6.6.3 結論

肝機能が正常な健常人と比較した中等度の肝機能障害を有する被験者のラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$の GMR は，それぞれ約 0.80 倍，0.95 倍，1.03 倍であった。ラゼルチニブの PK パラメータの GMR から，中等度の肝機能障害を有する被験者グループでラゼルチニブの曝露量は増加しないことが示唆された。Part A で中等度の肝機能障害を有する被験者グループでラゼルチニブの血漿中曝露量の増加が認められなかったことから，Part B は実施しなかった。

ラゼルチニブの非結合型分率及び PK パラメータから，肝機能障害を有する被験者グループのラゼルチニブの曝露量は，GSTM1 遺伝子型にかかわらず増加しないことが示唆された。

中等度の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な健常人にラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。ラゼルチニブ投与と関連性がある新たな又は予期しない安全性シグナルは認められなかった。

## 2.7.6.7　海外第 1 相試験（73841937NSC1003 試験，参考資料：5.3.3.4.1）

### 2.7.6.7.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人を対象に，定常状態のイトラコナゾール及びリファンピシンが，ラゼルチニブを単回投与したときの PK に与える影響を評価する第 1 相，非盲検，固定順序，薬物相互作用試験

**(2) 治験実施医療機関**

1 施設（米国）

**(3) 公表文献（引用文献）**

なし

**(4) 治験実施期間**

2020 年 9 月 15 日（最初の被験者の同意取得日）～2021 年 1 月 9 日（最後の被験者の最終評価日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

- 健康成人を対象に，強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与が，ラゼルチニブを単回投与したときの PK に与える影響を評価する。
- 健康成人を対象に，強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンの反復投与が，ラゼルチニブを単回投与したときの PK に与える影響を評価する。

副次目的

- イトラコナゾール又はリファンピシンの併用／非併用下でのラゼルチニブの安全性プロファイル及び忍容性を明らかにする。

**(7) 試験方法**

本試験は，健康成人男女を対象に，定常状態のイトラコナゾール又はリファンピシンの曝露がラゼルチニブを単回経口投与したときの PK に与える影響を評価する非盲検，単施設，固定順序，第 1 相試験である。本試験は，イトラコナゾールによる影響を評価する Cohort 1（16 例）及びリファンピシンによる影響を評価する Cohort 2（16 例）の 2 コホートで構成された。

本試験は，適格性を判定するスクリーニング期（初回治験薬投与前 28 日以内），PK 及び安全性を評価する非盲検投与期［各コホートは 2 つの投与期（投与期 1 ではラゼルチニブを単回投与，投与期 2 ではラゼルチニブ単回投与とイトラコナゾール又はリファンピシンを併用）から成る］，及び試験終了時又は早期中止時評価で構成された。

スクリーニング期では，規定のゲノム薬理学評価用血液検体（2 mL）を採取し，GSTM1 遺伝子 Null 又は Non-Null 型を検査した。

スクリーニング検査で適格であった被験者は，非盲検投与期 Day -1 から治験実施医療機関に入院した。

COVID-19 のパンデミック及び感染リスク低減のため，被験者はいずれの投与期中も治験実施医療機関に入院した。

Cohort 1（イトラコナゾールがラゼルチニブの PK に与える影響を評価，16 例）

被験者は投与期 1 の Day -1 から投与期 2 の Day 17 までの 18 日間，治験実施医療機関に入院した。投与期 1 の Day 1 では，一晩（10 時間以上）の絶食後，標準的な朝食を摂取してからラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2）を単回経口投与した。ラゼルチニブ投与後 120 時間（Day 1～6）までの規定の時点で PK 評価用血漿検体を採取し，血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。

投与期 2 は Day 8 に開始し，標準的な朝食後にイトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2）を 1 日 1 回 9 日間（Day 8～16）経口投与した。イトラコナゾールを 4 日間投与した後，一晩（10 時間以上）絶食し標準的な朝食を摂取した後，Day 12 にラゼルチニブ 160 mg をイトラコナゾールと併用し単回経口投与した。ラゼルチニブ 2 回目投与後 120 時間（Day 12～17）までの規定の時点で PK 評価用血液検体を採取し，血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。ラゼルチニブ投与後の Day 12～15 でのスパースサンプリングでイトラコナゾールの PK を評価した。

Cohort 2（リファンピシンがラゼルチニブの PK に与える影響を評価，16 例）

被験者は投与期 1 の Day -1 から投与期 2 の Day 24 までの 25 日間，治験実施医療機関に入院した。投与期 1 の Day 1 では，一晩（10 時間以上）の絶食後，ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3）を単回経口投与した。ラゼルチニブ投与後 120 時間（Day 1～6）までの規定の時点で PK 評価用血液検体を採取し，血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。

投与期 2 は Day 8 に開始し，一晩（10 時間以上）の絶食後，リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2）を 1 日 1 回 15 日間（Day 8～22）経口投与した。リファンピシンを 11 日間投与した後，Day 19 にラゼルチニブ 240 mg をリファンピシンと併用し単回経口投与した。ラゼルチニブ 2 回目投与後 120 時間（Day 19～24）までの規定の時点で PK 評価用血漿検体を採取し，血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。ラゼルチニブ投与後の Day 19～21 の規定の時点でのスパースサンプリングでリファンピシンの PK を評価した。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：24 例（各コホート 12 例，GSTM1 遺伝子 Null 型及び Non-Null 型が 6 例ずつ）以上が試験を完了できるように，予定被験者数を 32 例（各コホート 16 例，GSTM1 遺伝子 Null 型及び Non-Null 型が約 8 例ずつ）とした。

解析時：32 例中 31 例（Cohort 1 15 例，Cohort 2 16 例）が試験を完了し，これを PK 解析対象集団とした。治験薬を 1 回以上投与された 32 例全例を安全性解析対象集団とした。Cohort 1 の 1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）が投与期 2 で試験の参加を早期に中止した。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 60 歳以下で，BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 32.0 kg/m$^2$ 以下，体重が 50 kg 以上の健康な男女を本試験に組み入れた。女性被験者は妊娠の可能性がないこと（閉経後又は不妊手術を施術済み）とした。

**(10)治験薬の用量及び投与方法**

イトラコナゾールは市販の 100 mg カプセルを使用し，リファンピシンは市販の 300 mg カプセルを使用した。

治験薬投与 1 時間前から投与 1 時間後まで，投与時に摂る水以外の水分摂取を禁止した。治験薬は，咀嚼，分割，溶解，粉砕せずに，そのまま嚥下した。

**(11)試験期間**

Cohort 1：各被験者の試験期間は最長 65 日間［最長 28 日間のスクリーニング期及び 37 日間の投与期（試験終了時／早期中止時評価を含む）］であった。

Cohort 2：各被験者の試験期間は最長 70 日間［最長 28 日間のスクリーニング期及び 42 日間の投与期（試験終了時／早期中止時評価を含む）］であった。

**(12)評価基準**

PK

実際の検体採取時間を用いた各被験者のラゼルチニブ濃度-時間データに基づき，$C_{max}$，$t_{max}$，$AUC_{last}$，$AUC_{0\text{-}120h}$，$AUC_{\infty}$，$t_{1/2}$，及び $\lambda_z$ を算出した。

ゲノム薬理学

スクリーニング期に必須のゲノム薬理学評価用血液検体（2 mL）を採取し，GSTM1 遺伝子 Null 型又は Non-Null 型を検査した。

安全性

試験期間中の有害事象，身体検査，バイタルサイン，心電図，及び臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査）に基づき，安全性及び忍容性を評価した。

**(13)統計手法**

被験者数の設定

同等性の許容域（80～125%）を上回る精度で相互作用の大きさを推定できるよう，統計学的推定に基づき，被験者数を算出した。

各コホートで PK 評価可能例 12 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 6 例，Non-Null 型 6 例）以上が試験を完了するように，被験者約 32 例（各コホート 16 例；GSTM1 遺伝子 Null 型 8 例，Non-Null 型 8 例）を組み入れた。

YH25448-101 試験のデータでは，ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び各 AUC の被験者内 CV%は，それぞれ 18～31%及び 10～17%であった。$C_{max}$ 及び各 AUC の被験者内 CV%をそれぞれ 31%及び 17%と保守的に見積もっても，PK 評価可能な被験者が 12 例であれば，$C_{max}$ 及び各 AUC の GMR の点推定値及び 90% CI が真の値のそれぞれ 80～125%及び 88～114%の範囲内に収まるのに十分である。

人口統計学的特性

治験薬を 1 回以上投与された被験者の年齢，BMI，体重，及び身長の記述統計量（平均値，SD，中央値，最小値，最大値）を算出した。性別，人種，及び GSTM1 遺伝子（Null 型又は Non-Null 型）を一覧表にするとともに集計した。

PK

規定の評価時点ごとにイトラコナゾール又はリファンピシンの併用／非併用下のラゼルチニブの血漿中濃度の記述統計量（被験者数，平均値，SD，CV%，幾何平均値，中央値，最小値，及び最大値）を算出した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析の対象とした。投与期 1 の治験薬初回投与直前に測定した臨床検査，身体検査，バイタルサイン，及び 12 誘導心電図記録の評価をベースラインと定義した。スクリーニング期から治験終了までの有害事象の発現割合及び種類，並びに臨床検査値，身体検査の結果，12 誘導心電図，及びバイタルサイン測定値の変動により，安全性を評価した。

### 2.7.6.7.2 結果

#### (1) 被験者の内訳

18～60 歳の健康な男女 32 例を本試験に組み入れた。Cohort 1 には 16 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 8 例，Non-Null 型 8 例）を組み入れ，このうち 15 例（93.8%）が試験を完了した。1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）が COVID-19 関連の有害事象により投与期 2 に試験を早期に中止した。Cohort 2 には 16 例（GSTM1 遺伝子 Null 型 8 例，Non-Null 型 8 例）を組み入れ，全例が試験を完了した。

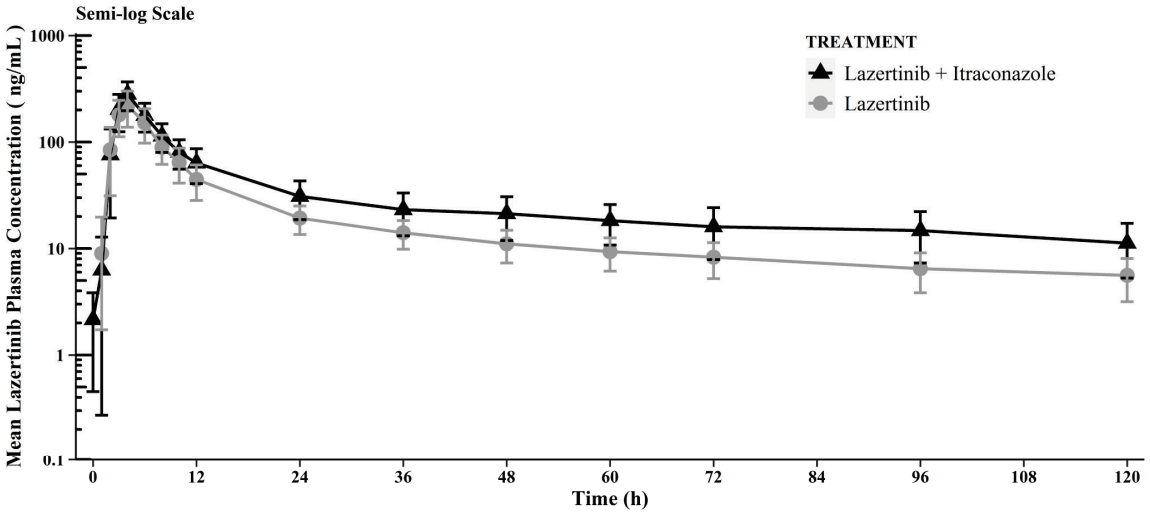
#### (2) PK

Cohort 1

組み入れた 16 例全例が，少なくとも 1 つの投与期［被験薬（ラゼルチニブ+イトラコナゾール）又は対照薬（ラゼルチニブ）］を完了し，評価可能な PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$）を得た。15 例が 2 つの投与期を完了し，得られた PK パラメータで要約統計量を算出した。また，治療を固定効果，被験者を変量効果としたモデルを用いて推定値を算出した。

被験薬（ラゼルチニブ+イトラコナゾール）を経口投与したときのラゼルチニブの平均血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは，対照薬（ラゼルチニブ）投与後と比較して高かった（図 2.7.6.7-1，表 2.7.6.7-1，及び表 2.7.6.7-2）。

図 2.7.6.7-1 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）＋イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの血漿中濃度［片対数平均値（±SD）］-時間プロファイル
（Cohort 1 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）




**Lazertinib (Reference treatment): A single 160-mg lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (2 X 80 mg tablets) following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours.**
**Lazertinib + Itraconazole (Test treatment): An oral 200-mg dose of itraconazole (2 X 100 mg capsules) dosed once daily for 9 days (Study Day 8 to Study Day 16) following a standardized breakfast. After 4 days of itraconazole treatment, on Study Day 12 following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 160-mg oral dose of lazertinib administered as (2 X 80 mg tablets) with that day's itraconazole dose.**

表 2.7.6.7-1 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）＋イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの PK パラメータ
（Cohort 1 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）

| **Pharmacokinetic Parameters of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$: median [range])** | **Lazertinib** | **Lazertinib + Itraconazole** |
|---|---|---|
| n | 15[a] | 15[a] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 238 (75.1) | 281 (85.1) |
| $t_{max}$ (h) | 4.00 (3.00-4.00) | 4.00 (3.10-4.07) |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 2574 (721) | 3789 (1236) |
| $AUC_{0\text{-}120h}$ (h*ng/mL) | 2574 (721) | 3787 (1235) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL) | 2781 (824)[b] | 3116 (571)[d] |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.013 (0.001)[b] | 0.014 (0.001)[d] |
| $t_{1/2}$ (h) | 54.4 (4.74)[b] | 48.8 (2.08)[d] |
| $\%AUC_{0\text{-}inf,ex}$ (%) | 12.8 (4.16)[c] | 12.4 (3.06)[e] |

[a] One participant discontinued due to COVID-19 during Lazertinib + Itraconazole treatment, Cohort 1, Period 2, hence this participant was excluded from summary table.
[b]n=5, [c]n=7, [d]n=3, [e]n=4
Lazertinib (Reference treatment): A single 160 mg Lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (2 × 80 mg tablets) following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours.
Lazertinib + Itraconazole (Test treatment): An oral 200 mg dose of itraconazole (2 × 100 mg capsules) dosed once daily for 9 days (Study Day 8 to Study Day 16) following a standardized breakfast. After 4 days of itraconazole treatment, on Study Day 12 following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 160 mg oral dose of Lazertinib administered as (2 × 80 mg tablets) with that day's itraconazole dose.

表 2.7.6.7-2 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）+イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの PK パラメータの解析
（Cohort 1 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）

| Substance | PK Parameter | Geometric Means | | Ratio of Geometric Means (%) | 90% CI (%) | Intra-participant CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Lazertinib (Reference) | Lazertinib + Itraconazole (Test) | | | |
| Lazertinib | $C_{max}$ (ng/mL) | 228 | 270 | 118.70 | 108.14-130.29 | 14.6 |
| | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 2479 | 3609 | 145.59 | 138.51-153.03 | 7.8 |
| | $AUC_{0\text{-}120h}$ (h*ng/mL) | 2479 | 3608 | 145.55 | 138.48-152.98 | 7.8 |

n=15 each for test and reference treatment
One participant discontinued due to COVID-19 during Lazertinib + Itraconazole treatment, Cohort 1, Period 2, hence this participant was excluded from analysis.
The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as treatment and participant as random effect.
Note: Analysis done on log transformed data for participants completing both treatment periods and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Intra-participant CV (%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1)).
Lazertinib (Reference treatment): A single 160 mg Lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (2 × 80 mg tablets) following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours.
Lazertinib + Itraconazole (Test treatment): An oral 200 mg dose of itraconazole (2 × 100 mg capsules) dosed once daily for 9 days (Study Day 8 to Study Day 16) following standardized breakfast. After 4 days of itraconazole treatment, on Study Day 12 following a standardized breakfast after an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 160 mg oral dose of Lazertinib administered as (2 × 80 mg tablets) with that day's itraconazole dose.

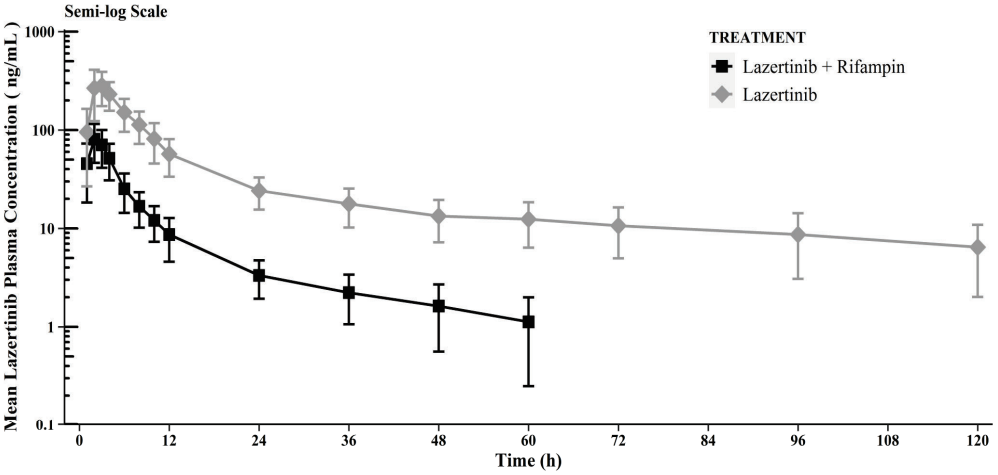
ラゼルチニブ単独投与（対照薬）に対するイトラコナゾール併用投与時のラゼルチニブ（被験薬）の $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 118.70（108.14～130.29）%，145.59（138.51～153.03）%，及び 145.55（138.48～152.98）%であり，一般的に薬物相互作用がないとされる範囲の上限である 200%を下回った。GSTM1 遺伝子型で調整した混合効果モデルでも同様の結果が得られた。

Cohort 2

組み入れた 16 例全例が，2 つの投与期［被験薬（ラゼルチニブ+リファンピシン）又は対照薬（ラゼルチニブ）］を完了し，評価可能な PK パラメータ（$C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$）を得た。これらの PK パラメータで記述統計解析及び推測統計解析を実施した。

被験薬（ラゼルチニブ+リファンピシン）を経口投与したときのラゼルチニブの平均血漿中濃度プロファイル及び PK パラメータは，対照薬（ラゼルチニブ）投与後と比較して低かった（図 2.7.6.7-2，表 2.7.6.7-3，及び表 2.7.6.7-4）。

図 2.7.6.7-2 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）＋リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの血漿中濃度［片対数平均値（±SD）］-時間プロファイル（Cohort 2 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）




**Lazertinib (Reference treatment): A single 240-mg lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (3 X 80 mg tablets) following an overnight fast of at least 10 hours.**
**Lazertinib + Rifampin (Test treatment): An oral 600-mg dose of rifampin (2 X 300 mg capsules) dosed once daily for 15 days (Study Day 8 to Study Day 22) after an overnight fast of at least 10 hours. After 11 days of rifampin treatment, on Study Day 19 following an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 240-mg oral dose of lazertinib administered as (3 X 80 mg tablets) with that day's rifampin dose.**

表 2.7.6.7-3 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）＋リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの PK パラメータ（Cohort 2 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）

| **Pharmacokinetic Parameters of Lazertinib (mean [SD], $t_{max}$: median [range])** | **Lazertinib** | **Lazertinib + Rifampin** |
|---|---|---|
| n | 16 | 16 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 303 (136) | 85.5 (35.3) |
| $t_{max}$ (h) | 3.00 (2.00-3.02) | 2.00 (1.00-3.00) |
| $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 3379 (1239) | 554 (211) |
| $AUC_{0\text{-}120h}$ (h*ng/mL) | 3379 (1239) | 562 (211) |
| $AUC_{0\text{-}inf}$ (h*ng/mL) | 3223 (1104)[a] | 612 (236)[a] |
| $\lambda_z$ (1/h) | 0.015 (0.003)[a] | 0.040 (0.031)[a] |
| $t_{1/2}$ (h) | 47.5 (8.52)[a] | 28.6 (18.4)[a] |
| $\%AUC_{0\text{-}inf,ex}$ (%) | 9.86 (4.58)[b] | 8.48 (4.31)[c] |

[a]n=10, [b]n=12, n=11
Lazertinib (Reference treatment): A single 240 mg Lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (3 × 80 mg tablets) following an overnight fast of a least 10 hours.
Lazertinib + Rifampin (Test treatment): An oral 600 mg dose of rifampin (2 × 300 mg capsules) dosed once daily for 15 days (Study Day 8 to Study Day 22) after an overnight fast of at least 10 hours. After 11 days of rifampin treatment, on Study Day 19 following an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 240 mg oral dose of lazertinib administered as (3 × 80 mg tablets) with that day's rifampin dose.

表 2.7.6.7-4 健康成人に被験薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）＋リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2，反復投与）］及び対照薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）］を経口投与したときのラゼルチニブの PK パラメータの解析
（Cohort 2 PK データ解析対象集団，73841937NSC1003 試験）

| Substance | PK Parameter | Geometric Means | | Ratio of Geometric Means (%) | 90% CI (%) | Intra-participant CV (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Lazertinib (Reference) | Lazertinib + Rifampin (Test) | | | |
| Lazertinib | $C_{max}$ (ng/mL) | 279 | 78.5 | 28.16 | 23.16-34.25 | 32.3 |
| | $AUC_{last}$ (h*ng/mL) | 3157 | 513 | 16.24 | 13.78-19.13 | 26.9 |
| | $AUC_{0\text{-}120h}$ (h*ng/mL) | 3157 | 522 | 16.52 | 14.05-19.43 | 26.7 |

n=16 each for test and reference treatment
The ANOVA model included log transformed PK parameters as response variable, fixed effect term as treatment and participant as random effect.
Note: Analysis done on log transformed data and the results were back-transformed using anti-logarithm.
Lazertinib (Reference treatment): A single 240 mg Lazertinib oral dose administered as a tablet formulation (3 × 80 mg tablets) following an overnight fast of at least 10 hours.
Lazertinib + Rifampin (Test treatment): An oral 600 mg dose of rifampin (2 × 300 mg capsules) dosed once daily for 15 days (Study Day 8 to Study Day 22) after an overnight fast of at least 10 hours. After 11 days of rifampin treatment, on Study Day 19 following an overnight fast of at least 10 hours, participants received a single 240 mg oral dose of lazertinib administered as (3 × 80 mg tablets) with that day's rifampin dose.
Intra-participant CV (%) = 100* (sqrt(exp(MSE)-1)).

ラゼルチニブ単独投与（対照薬）に対するリファンピシン併用投与時のラゼルチニブ（被験薬）の $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 28.16（23.16～34.25）%，16.24（13.78～19.13）%，及び 16.52（14.05～19.43）%であった。いずれも一般的に薬物相互作用がないとされる範囲の下限である 50%を下回り，リファンピシンの併用によりラゼルチニブ 240 mg（推奨用量）投与時の曝露量が有意に減少した。GSTM1 遺伝子型で調整した混合効果モデルでも同様の結果が得られた。

### (3) 安全性

Cohort 1 で発現割合が 10%以上の有害事象（SOC）は，「胃腸障害」（31.3%，5 例），「神経系障害」（25.0%，4 例），「生殖系および乳房障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 12.5%，2 例）であった。発現割合が 10%以上の有害事象（PT）は，便秘（18.8%，3 例；いずれも GSTM1 遺伝子 Non-Null 型），頭痛（25.0%，4 例；GSTM1 遺伝子 Null 型 2 例，Non-Null 型 2 例）であった。

Cohort 1 で発現割合が 10%以上の治験薬と関連性がある有害事象（PT）は，頭痛（18.8%，3 例；ラゼルチニブ 160 mg 投与と関連性がある 2 例，イトラコナゾール 200 mg 投与と関連性がある 2 例）及び便秘（18.8%，3 例；ラゼルチニブ 160 mg 投与と関連性がある 1 例，イトラコナゾール 200 mg 投与と関連性がある 2 例）であった。

Cohort 2 で発現割合が 10%以上の有害事象（SOC）は，「腎および尿路障害」（43.8%，7 例），「皮膚および皮下組織障害」（31.3%，5 例），「胃腸障害」（25.0%，4 例），「神経系障害」（18.8%，3 例），「眼障害」，「生殖系および乳房障害」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」，及び非コード化事象（各 12.5%，2 例）であった。発現割合が 10%以上の有害事象（PT）は，着色尿（43.8%，7 例；GSTM1 遺伝子 Null 型 5 例，Non-Null 型 2 例），下痢

（18.8%，3 例；GSTM1 遺伝子 Null 型 1 例，Non-Null 型 2 例），及び頭痛（18.8%，3 例；いずれも GSTM1 遺伝子 Null 型）であった。

Cohort 2 で発現割合が 10%以上の治験薬と関連性がある有害事象（PT）は，頭痛（18.8%，3 例；ラゼルチニブ 240 mg 投与と関連性がある 3 例，リファンピシン 600 mg 投与と関連性がある 3 例）及び下痢（18.8%，3 例；ラゼルチニブ 240 mg 投与と関連性がある 3 例，リファンピシン 600 mg 投与と関連性がある 2 例）であった。

死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

Cohort 1 の被験者 1 例（GSTM1 遺伝子 Null 型）に COVID-19 陽性（Grade 1）が認められ，当該被験者は本事象により投与期 2 の Day 11 に試験を中止した。

GSTM1 遺伝子型にかかわらず，Cohort 1 及び Cohort 2 に割り付けられた被験者のベースライン時の血液学的検査値及び血液生化学検査値は，いずれも Grade 0 又は 1 であった。

Grade 3 又は 4 の血液学的及び血液生化学検査値異常及び有害事象として報告された検査値異常はなかった。

バイタルサインパラメータ（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，及び体温）の平均変化量はおおむね小さく推移し，臨床的に重要ではないと判断された。また，体重，身長，及び BMI の平均変化量の推移も臨床的に重要ではないと判断された。ベースライン後に臨床的に重要な心電図異常は認められず，有害事象として報告された心電図異常もなかった。

### 2.7.6.7.3　結論

- Cohort 1：GMR の推定値から，被験薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）+イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2，反復投与）］では，対照薬［ラゼルチニブ 160 mg（80 mg 錠×2，単回投与）］と比較して，血漿中ラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ が，それぞれ 18.7，45.6，及び 45.6%増加することが示唆された。強い CYP3A4 阻害薬であるイトラコナゾールとの併用投与により，ラゼルチニブの血漿中曝露量は増加したが，$C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の GMR の 90% CI は，一般的に薬物相互作用がないとされる範囲の上限である 200%を下回ったことから，ラゼルチニブとイトラコナゾールとの間に臨床的に重要な薬物相互作用はないことが示唆された。

- Cohort 2：GMR の推定値から，被験薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）+リファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2，反復投与）］では，対照薬［ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠×3，単回投与）］と比較して，血漿中ラゼルチニブの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ が，それぞれ 71.8，83.8，及び 83.5%減少することが示唆された。強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により，ラゼルチニブの血漿中曝露量が有意に減少し，$C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{0\text{-}120h}$ の GMR の 90% CI は，一般的に薬物相互作用がないとされる範囲の下限である 50%を下回ったことから，ラゼルチニブとリファンピシンとの間に臨床的に重要な薬物相互作用があることが示唆された。このことから、ラゼルチニブとリファンピシン及びその他の強い CYP3A4 誘導薬との併用投与は避けるべきである。

・ イトラコナゾール又はリファンピシンとの併用／非併用下のラゼルチニブの単回投与の安全性及び忍容性は良好であった。本試験で認められた有害事象は，ラゼルチニブ，イトラコナゾール，及びリファンピシンの既知の安全性プロファイルから予想できるものであり，新たな安全性所見は認められなかった。

## 2.7.6.8　海外第 1 相試験（73841937NSC1008 試験，参考資料：5.3.3.4.3）

### 2.7.6.8.1　計画

**(1) 治験の標題**

健康成人を対象に，プローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）を単回投与したときの PK に定常状態のラゼルチニブ（JNJ-73841937）濃度が及ぼす影響を評価する，第 1 相，非盲検試験

**(2) 治験実施医療機関**

1 施設（米国）

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2021 年 9 月 17 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 2 月 27 日（治験手順の最終実施日）

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

主要目的

- 健康成人を対象に，プローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）を単回投与したときの PK に定常状態のラゼルチニブ濃度が及ぼす影響を評価する。

副次目的

- ラゼルチニブをプローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- ラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- ラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの PK を評価する。

仮説

本試験は推定試験であったため，正式な統計的仮説検定は実施しなかった。プローブ基質単独投与時とラゼルチニブとプローブ基質を併用投与したときの PK パラメータの GMR の点推定値及びその CI を示した。

**(7) 試験方法**

本試験は，健康成人を対象に，プローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）を単回投与したときの PK に定常状態のラゼルチニブ濃度が及ぼす影響を評価する，非ランダム化，非盲検，反復投与，単施設，第 1 相試験である。

本試験は，スクリーニング期（治験薬投与前 28 日以内），非盲検の投与期（Day 1～17），及び追跡調査期［Day 21 及び試験終了時来院（Day 28）］の 3 期で構成された。

投与期の Day 1 に，全ての被験者にプローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）を空腹時に同時に単回経口投与し，プローブ基質の PK を評価した。ラゼルチニブ濃度を定常状態に到達させるため，Day 5～14 に被験者にラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回投与した。ラゼルチニブは，消化管毒性が軽減され忍容性が改善する食後に投与した。ただし，Day 13 ではラゼルチニブを空腹時にプローブ基質と併用投与した。

同意取得から各被験者の最後の治験関連手順の実施まで，安全性及び忍容性を評価した。

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

計画時：16 例（GSTM1 遺伝子 Null 型及び Non-Null 型各 8 例）以上の評価を完了させるため，20 例（GSTM1 の各遺伝子型 10 例）を組み入れることとした。

解析時：計 20 例（GSTM1 遺伝子 Null 型及び Non-Null 型各 10 例）を本試験に組み入れた。GSTM1 遺伝子 Null 型の 1 例を除く 19 例が本試験を完了した。20 例全例が治験薬（ラゼルチニブ，ミダゾラム，ロスバスタチン，又はメトホルミン）を 1 回以上投与され，安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団に含まれた。

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18.0 kg/m$^2$ 以上 32.0 kg/m$^2$ 以下，身体所見，既往歴，バイタルサイン，臨床検査値，及び 12 誘導心電図所見に基づき健康であると判断された成人男女を本試験に組み入れた。女性被験者は，妊娠の可能性がないこと（閉経後又は不妊手術を施術済み）とした。

**(10)治験薬の用量及び投与方法**

Day 1 にプローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に同時に単回経口投与した。Day 5～12 及び Day 14 にラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回食後に経口投与した。Day 13 にラゼルチニブ 160 mg とともにプローブ基質（ミダゾラム 2 mg，ロスバスタチン 10 mg，メトホルミン 500 mg）を空腹時に単回経口投与した。

Day 1 では，プローブ基質をロスバスタチン，ミダゾラム，メトホルミンの順に投与した。Day 13 のラゼルチニブとプローブ基質の併用では，ラゼルチニブ，ロスバスタチン，ミダゾラム，メトホルミンの順に投与した。

ラゼルチニブを食後に投与する Day 5～12 及び Day 14 では，標準的な朝食を 30 分以内に全て摂取することとした。ラゼルチニブの投与は，朝食終了後 10 分以内かつ朝食開始後 40 分以内とした。Day 1 及び 13 では，前日の夜から 10 時間以上絶食した後の空腹時に治験薬を投与した。

**(11)試験期間**

各被験者の試験期間は，スクリーニング期（Day -28～-2）から追跡調査来院（Day 21 及び 28）までの最長 56 日間であった。

**(12)評価基準**

· DDI 評価

プローブ基質の PK［Day 13 でのラゼルチニブとの併用投与（被験投与）と Day 1 でのプローブ基質のみの投与（対照投与）の比較］

· 安全性

有害事象の発現割合，種類，及び重症度，並びに臨床検査値の変動，12 誘導心電図，バイタルサイン，身体検査

· ラゼルチニブへの曝露

定常状態及び 10 日間の反復投与後の曝露

**(13)統計手法**

被験者数の設定

プローブ基質の $C_{max}$ 及び各 AUC の被験者内変動を最大 34%と仮定すると，PK 評価可能被験者数が 16 例（GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の各 8 例）であれば，ラゼルチニブの併用及び非併用下でプローブ基質を投与したときの $C_{max}$ 及び各 AUC の GMR の点推定値と 90%CI が真の値の 81～123%の範囲内となると考えられる。少なくとも 16 例の PK 評価可能被験者が試験を完了するように，約 20 例の被験者を組み入れることとした。

PK

主要 PK パラメータである $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$の記述統計量を算出した。線形混合効果モデルを用いて，主要 PK パラメータの GMR 及びその 90% CI を求めた。プローブ基質及びその代謝物について，1-OH-ミダゾラム（ミダゾラム代謝物）の $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$の未変化体に対する比も同様に解析した。

プローブ基質及びその代謝物の PK に対するラゼルチニブの影響を，GSTM1 遺伝子が Null 型及び Non-Null 型の部分集団でも評価した。

ゲノム薬理学

GSTM1 遺伝子の Null 型及び Non-Null 型の頻度を記録した。

安全性

治験薬（ラゼルチニブ，ロスバスタチン，ミダゾラム，又はメトホルミン）を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性及び忍容性解析の対象とした。治験薬の初回投与直前に測定した臨床検査，バイタルサイン，及び心電図記録の評価をベースラインと定義した。全ての安全性データは，記述統計量，度数分布，及びベースラインからの変化量で解析した。試験期間を通して安全性情報を継続的に収集し，スクリーニング期，投与期，追跡調査期ごとに解析した。投与期のデータは投与された治験薬に基づき更に期間を分けて要約した［プローブ基質単独投与後（Day 1 のプローブ基質投与～Day 5 のラゼルチニブ投与直前），ラゼルチニブ反復投与中（Day 5 のラゼルチニブ投与～Day 13 の併用投与直前），ラゼルチニブとプローブ基質の併用投与後（Day 13 の併用投与～Day 21 に予定されている追跡調査来院の前日）］。安全性の結果は，全体及び GSTM1 遺伝子型別に示した。

治験担当医師が電子症例報告書で報告した事象名を MedDRA（Ver. 24.1）の SOC 及び PT を用いて読み替え，重症度（NCI CTCAE Ver. 5.0）及び治験薬との関連性を評価した。

臨床検査値，心電図パラメータ，及びバイタルサインの実測値，並びにベースラインからの変化量の記述統計量を表に示した。これらのパラメータで異常が認められた被験者数及び割合を，投与期のプローブ基質単独投与後，ラゼルチニブ反復投与中，ラゼルチニブとプローブ基質の併用投与後に分けて表にまとめた。

身体検査で認められた臨床的に重要な異常を記録した。

### 2.7.6.8.2 結果

#### (1) 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他のベースライン特性

本試験に組み入れた 20 例（GSTM1 遺伝子各型 10 例）のうち，19 例（95.0%，GSTM1 遺伝子 Null 型 9 例，Non-Null 型 10 例）が試験を完了した。1 例（5.0%）が Grade 2 の有害事象（ざ瘡様皮膚炎）により早期に中止した。

人口統計学的及びベースラインの特性は 2 つの GSTM1 遺伝子型部分集団間で同様であった。全体として，男性の割合が高かった（85.0%，17 例）。年齢の中央値（範囲）は 33.0（22～54）歳，BMI の中央値（範囲）は 26.35（18.9～31.0）kg/$m^2$ であった。17 例（85.0%）が白人，3 例（15.0%）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。15 例（75.0%）が非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。残りの 5 例（25.0%）はヒスパニック系又はラテン系民族であった。

#### (2) 曝露

20 例中 19 例に計画どおりに治験薬を投与した。GSTM1 遺伝子 Null 型の 1 例がラゼルチニブと関連性がある Grade 2 の有害事象（ざ瘡様皮膚炎）により試験を早期に中止した。本被験者は Day 12 に治験薬（ラゼルチニブ 160 mg）の最終投与を受け，Day 13 のラゼルチニブ 160 mg とプローブ基質の併用投与，及び Day 14 のラゼルチニブ 160 mg の単独投与を受けなかった。

治験薬投与後に嘔吐又は吐き戻しが認められた被験者はいなかった。

#### (3) PK

ミダゾラム（CYP3A4 プローブ），ロスバスタチン（BCRP 基質），及びメトホルミン（OCT1 基質）の曝露量にラゼルチニブの反復投与が及ぼす影響を検討するため，PK 解析を実施した。ラゼルチニブによる影響の程度を，プローブ基質の曝露量の変化の程度に基づいて分類した。プローブ基質の曝露量の変化が 1.25 倍以上 2 倍未満の場合は弱い影響，2 倍以上 5 倍未満の場合は中程度の影響，5 倍以上の場合は強い影響とみなした。

ミダゾラム

反復投与中のラゼルチニブとの併用有無にかかわらず，ミダゾラムは単回経口投与後に全身循環中に速やかに吸収され，$t_{max}$ の中央値は 0.5 時間であった。ミダゾラムの $C_{max}$，$AUC_{last}$，及び $AUC_{\infty}$は，反復投与中のラゼルチニブと併用したとき，それぞれ約 39，47，及び 45%増加した。これらの PK パラメータは，1-OH-ミダゾラムでも反復投与中のラゼルチニブとの併用投与により同様に増加した。この増加は 1.25 倍以上 2 倍未満であったことから，ラゼルチニブは CYP3A4 の弱い阻害剤であることが示唆された（表 2.7.6.8-2）。

ミダゾラムの $t_{1/2term}$（約 4 時間）にラゼルチニブの併用投与は影響を及ぼさなかった（表 2.7.6.8-1）。

表 2.7.6.8-1 ミダゾラム 2 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータ
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| Pharmacokinetics of Midazolam mean (SD), $t_{max}$: median (range) | Midazolam 2 mg (Day 1) | Midazolam 2 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13) |
|---|---|---|
| n | 20 | 19 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 10.0 (3.51) | 13.7 (4.22) |
| $t_{max}$ (h) | 0.50 (0.25 - 1.02) | 0.50 (0.25 - 2.00) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 0.224 (0.0796) | 0.260 (0.136) |
| $C_{last}$ (ng/mL) | 0.224 (0.0796) | 0.260 (0.136) |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 23.9 (10.6) | 35.4 (17.6) |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 25.2 (10.9) | 36.9 (18.4) |
| $t_{1/2term}$ (h) | 3.8 (1.5) | 4.0 (1.5) |

表 2.7.6.8-2 ミダゾラム 2 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータの
比較
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| | | Geometric Means | | Test vs Reference | | Source of Variability | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pharmacokinetic Parameter | n | Midazolam 2 mg (Day 1; reference) | Midazolam 2 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13; test) | Geometric Mean Ratio, (%) | 90% CI, (%) | Intra-participant CV (%) | Inter-participant CV (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19 | 9.44 | 13.1 | 139.04 | 122.71-157.55 | 22.5 | 26.4 |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 19 | 21.7 | 31.8 | 146.56 | 134.39-159.83 | 15.5 | 43.2 |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 19 | 22.9 | 33.2 | 144.71 | 132.59-157.94 | 15.6 | 42.7 |

PK parameters were log-transformed and submitted to a linear mixed effects model including day as fixed effect and subject as a random effect.
n: number of paired observations; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation

ロスバスタチン

反復投与中のラゼルチニブとの併用有無にかかわらず，ロスバスタチン単回経口投与後の吸収速度は同程度であった。ロスバスタチンの $t_{1/2term}$ は併用時にわずかに短縮した（非併用時 13.4 時間，併用時 10.8 時間，表 2.7.6.8-3）。ロスバスタチンの $C_{max}$ 及び $AUC_{last}$ は，反復投与中のラゼルチニブと併用したとき，それぞれ約 124 及び 102%増加した。この増加は 2 倍以上 5 倍未満であったことから，ラゼルチニブは中程度の BCRP トランスポータ阻害剤であることが示唆された（表 2.7.6.8-4）。

表 2.7.6.8-3 ロスバスタチン 10 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータ
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| Pharmacokinetics of Rosuvastatin mean (SD), $t_{max}$ and $t_{lag}$: median (range) | Rosuvastatin 10 mg (Day 1) | Rosuvastatin 10 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13) |
|---|---|---|
| n | 20[a] | 19[b] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 5.58 (3.21) | 12.5 (8.31) |
| $t_{max}$ (h) | 4.00 (2.05 - 6.02) | 2.00 (1.50 - 6.00) |
| $t_{lag}$ (h) | 0.13 (0.00 - 0.30) | 0.25 (0.00 - 0.50) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 0.199 (0.132) | 0.224 (0.134) |
| $C_{last}$ (ng/mL) | 0.229 (0.155) | 0.233 (0.131) |
| $AUC_{0\text{-}72h}$ (ng.h/mL) | 58.8 (29.6) | 107 (56.7) |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 56.6 (30.3) | 105 (57.0) |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 62.4 (28.0) | 106 (44.2) |
| $t_{1/2term}$ (h) | 13.4 (6.6) | 10.8 (4.4) |

[a]: n=12 for $t_{1/2term}$ and $AUC_{\infty}$
[b]: n=18 for $AUC_{last}$ and $AUC_{0\text{-}72h}$; n=13 for $t_{1/2term}$ and $AUC_{\infty}$

表 2.7.6.8-4 ロスバスタチン 10 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータの
比較
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| | | Geometric Means | | Test vs Reference | | Source of Variability | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pharmacokinetic Parameter | n | Rosuvastatin 10 mg (Day 1; reference) | Rosuvastatin 10 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13; test) | Geometric Mean Ratio, (%) | 90% CI, (%) | Intra-participant CV (%) | Inter-participant CV (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19 | 4.64 | 10.4 | 224.26 | 182.25-275.96 | 38.2 | 51.2 |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 18 | 45.8 | 92.4 | 201.81 | 169.54-240.21 | 30.7 | 51.7 |

PK parameters were log-transformed and submitted to a linear mixed effects model including day as fixed effect and subject as a random effect.
n: number of paired observations; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation
Analysis was not performed on $AUC_{\infty}$ as more than 50% of the individual observations for $AUC_{\infty}$ are missing for rosuvastatin.

メトホルミン

反復投与中のラゼルチニブとの併用有無にかかわらず，メトホルミン単回経口投与後の吸収速度は同程度であり，$t_{max}$ の中央値は，非併用時に 2 時間，併用時に 1.5 時間であった（表 2.7.6.8-5）。メトホルミンの各 AUC は，反復投与中のラゼルチニブと併用有無にかかわらず同程度であり，各 AUC の GMR の 90% CI は 80.00～125.00%の範囲内であったことから，ラゼルチニブは OCT1 の阻害剤ではないことが示唆された（表 2.7.6.8-6）。メトホルミンの $C_{max}$ は，反復投与中のラゼルチニブとの併用投与によりやや低下したが，低下割合は 19%であったため，メトホルミンの $C_{max}$ に対するラゼルチニブの影響は認められないとした。

表 2.7.6.8-5 メトホルミン 500 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータ
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| Pharmacokinetics of Metformin mean (SD), $t_{max}$: median (range) | Metformin 500 mg (Day 1) | Metformin 500 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13) |
|---|---|---|
| n | 20 | 19 |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 1,044 (240) | 877 (333) |
| $t_{max}$ (h) | 2.00 (1.00 - 4.00) | 1.50 (1.00 - 4.00) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 20.2 (4.88) | 39.3 (12.0) |
| $C_{last}$ (ng/mL) | 20.2 (4.88) | 39.3 (12.0) |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 7,174 (1,786) | 6,973 (2,272) |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 7,299 (1,804) | 7,255 (2,312) |
| $t_{1/2term}$ (h) | 4.3 (0.6) | 4.9 (0.6) |

表 2.7.6.8-6 メトホルミン 500 mg を単回投与したとき（Day 1）及び
ラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回投与と併用投与したとき（Day 13）の PK パラメータの
比較
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| | | Geometric Means | | Test vs Reference | | Source of Variability | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Pharmacokinetic Parameter | n | Metformin 500 mg (Day 1; reference) | Metformin 500 mg + Lazertinib, 160 mg qd (Day 13; test) | Geometric Mean Ratio, (%) | 90% CI, (%) | Intra-participant CV (%) | Inter-participant CV (%) |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 19 | 1,023 | 827 | 80.89 | 71.64-91.33 | 21.8 | 20.3 |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | 19 | 7,035 | 6,637 | 94.34 | 83.46-106.64 | 22.0 | 19.4 |
| $AUC_{\infty}$ (ng.h/mL) | 19 | 7,163 | 6,918 | 96.58 | 85.46-109.15 | 22.0 | 18.7 |

PK parameters were log-transformed and submitted to a linear mixed effects model including day as fixed effect and subject as a random effect.
n: number of paired observations; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation

ラゼルチニブ

ラゼルチニブ 160 mg を単回経口投与したとき（Day 5）の $t_{max}$ の中央値は 4.00 時間，1 日 1 回 10 日間反復投与したとき（Day 14）の $t_{max}$ の中央値は 2.00 時間であった。反復投与後の平均 $C_{max}$ は単回投与後よりもわずかに高かった。累積係数（Day 14 の $AUC_{0\text{-}24h}$/Day 5 の $AUC_{0\text{-}24h}$）は 1.78 であった。ラゼルチニブは広範に分布すると考えられ，定常状態での見かけの分布容積の平均値は 7,175 L であった。定常状態でのラゼルチニブの見かけの全身クリアランスの平均値は 68.2 L/h であった（表 2.7.6.8-7）。

ラゼルチニブの $C_{trough}$ の平均値は Day 7～9 で増加し，Day 13 に増加が認められたものの Day 9～14 では安定していた（表 2.7.6.8-8）。

表 2.7.6.8-7 ラゼルチニブ 160 mg を単回投与したとき（Day 5）及び
1 日 1 回 10 日間反復投与したとき（Day 14）の PK パラメータ
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| Pharmacokinetics of Lazertinib mean (SD), $t_{max}$ and $t_{lag}$: median (range) | Lazertinib, 160 mg (Day 5) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 14) |
|---|---|---|
| n | 20 | 19[a] |
| $C_{max}$ (ng/mL) | 201 (86.6) | 257 (93.3) |
| $t_{max}$ (h) | 4.00 (1.00 - 6.00) | 2.00 (2.00 - 6.02) |
| $t_{lag}$ (h) | 0.25 (0.00 - 0.50) | 0.00 (0.00 - 0.00) |
| $C_{24h}$ (ng/mL) | 17.1 (6.23) | 48.2 (26.1) |
| $C_{min}$ (ng/mL) | 5.39 (4.17) | 4.86 (3.25) |
| $AUC_{0\text{-}24h}$ (ng.h/mL) | 1,496 (448) | 2,674 (972) |
| $C_{last}$ (ng/mL) | - | 4.86 (3.25) |
| $AUC_{last}$ (ng.h/mL) | - | 8,186 (4,854) |
| $C_{avg}$ (ng/mL) | - | 111 (40.5) |
| $AUC_{ss}$ (ng.h/mL) | - | 8,262 (4,786) |
| CL/F (L/h) | - | 68.2 (26.2) |
| $V_{dss}$/F (L) | - | 7,175 (2,992) |
| $AR_{(D14/D5)}$ | - | 1.78 (0.366) |
| FI (%) | - | 232 (59.7) |

[a]: n=18 for $V_{dss}$/F

表 2.7.6.8-8 ラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回投与したときのラゼルチニブの $C_{trough}$
（PK データ解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| Pharmacokinetics of Lazertinib mean (SD) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 7) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 9) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 11) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 13) | Lazertinib, 160 mg qd (Day 14) |
|---|---|---|---|---|---|
| n | 20 | 20 | 20 | 20 | 19 |
| $C_{trough}$ (ng/mL) | 29.8 (13.2) | 51.0 (22.6) | 54.6 (29.8) | 69.1 (34.2) | 59.0 (31.8) |

### (4) 安全性

有害事象が認められた被験者数は，プローブ基質単独投与後に 3 例（15.0%），ラゼルチニブ反復投与中に 7 例（35.0%），ラゼルチニブとプローブ基質の併用投与後に 10 例（52.6%）であった（表 2.7.6.8-9）。スクリーニング期及び追跡調査期に有害事象は認められなかった。

ラゼルチニブの反復投与中に認められた Grade 2 の有害事象 2 件を除き，いずれの有害事象も Grade 1 であった。Grade 2 の有害事象 2 件（ざ瘡様皮膚炎及びアフタ性潰瘍）は，GSTM1 遺伝子 Null 型の 1 例に発現した。いずれの事象もラゼルチニブと関連性があると判断され，医学的介入を要した。当該被験者は，ざ瘡様皮膚炎により Day 13 以降の治験薬投与を中止した。ざ瘡様皮膚炎は 18 日間で，アフタ性潰瘍は 6 日間で，それぞれ消失した。

重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

プローブ基質の単独投与後に 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

ラゼルチニブの反復投与中に 2 例以上に認められた有害事象は，下痢及び頭痛（各 3 例，15.0%）並びに悪心（2 例，10.0%）であった。

ラゼルチニブとプローブ基質の併用投与後に 2 例以上に認められた有害事象は，ざ瘡（4 例，21.1%），頭痛（3 例，15.8%），及び下痢（2 例，10.5%）であった。

ざ瘡が認められた 4 例に加えて，ざ瘡様皮膚炎が別の 2 例（ラゼルチニブ反復投与中 1 例，ラゼルチニブとプローブ基質の併用投与後 1 例）に認められた。このように，20 例中 6 例

（30.0%）に，ラゼルチニブの既知の有害事象である皮膚毒性が発現したが，追跡調査中に消失した。

認められた有害事象のほとんどは治験薬（ラゼルチニブ又はプローブ基質）と関連性があると判断された（表 2.7.6.8-9）。

表 2.7.6.8-9 有害事象の概要（安全性解析対象集団，73841937NSC1008 試験）

| | Overall | | |
|---|---|---|---|
| | Probe Substrates | Lazertinib | Probe Substrates +Lazertinib |
| Analysis set: safety | 20 | 20 | 19 |
| Total N of participants… | | | |
| With at least one AE | 3 (15.0%) | 7 (35.0%) | 10 (52.6%) |
| With at least one SAE | 0 | 0 | 0 |
| Who died | 0 | 0 | 0 |
| With at least one grade 1 AE as worst grade | 3 (15.0%) | 6 (30.0%) | 10 (52.6%) |
| With at least one grade 2 AE as worst grade | 0 | 1 (5.0%) | 0 |
| With at least one grade 3 AE as worst grade | 0 | 0 | 0 |
| With at least one grade 4 AE as worst grade | 0 | 0 | 0 |
| With at least one AE that is thought to be related to the study drug lazertinib | 0 | 7 (35.0%) | 9 (47.4%) |
| With at least one AE that is thought to be related to the study drug midazolam | 2 (10.0%) | 1 (5.0%) | 2 (10.5%) |
| With at least one AE that is thought to be related to the study drug rosuvastatin | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 2 (10.5%) |
| With at least one AE that is thought to be related to the study drug metformin | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 4 (21.1%) |

AE = adverse event, SAE = serious adverse event.
Probe Substrates: Single oral dose of probe substrates (midazolam, rosuvastatin, and metformin) under fasting conditions (Day 1).
Lazertinib: Lazertinib, 160 mg, once daily under fed conditions (Day 5 to Day 12).
Probe Substrates + Lazertinib: Single oral dose of probe substrates (midazolam, rosuvastatin, and metformin) along with 160 mg dose of lazertinib under fasting conditions (Day 13) and lazertinib 160 mg single oral dose under fed conditions (Day 14).

臨床検査値のベースラインからの平均変化量は小さく，特定の傾向は認められなかった。臨床的に重要と判断された臨床検査値異常はなく，有害事象として報告されたものもなかった。

バイタルサイン及び心電図パラメータの平均値に一貫した又は臨床的に重要な変化は認められなかった。バイタルサイン又は心電図パラメータの異常で臨床的に重要と判断されたものはなく，有害事象として報告されたものもなかった。

### 2.7.6.8.3 結論

PK

ラゼルチニブ 160 mg の 1 日 1 回 10 日間の反復投与との併用投与により，

- ミダゾラム及びその代謝物 1-OH-ミダゾラムの血漿中曝露量は増加した。その増加は 1.25 倍以上 2 倍未満であったことから，ラゼルチニブは CYP3A4 の弱い阻害剤であることが示唆された。
- ロスバスタチンの血漿中曝露量は増加した。その増加は 2 倍以上 5 倍未満であったことから，ラゼルチニブは中程度の BCRP トランスポータ阻害剤であることが示唆された。

· メトホルミンの曝露量に変化は認められなかったことから，ラゼルチニブは OCT1 の阻害剤ではないことが示唆された。

安全性

· 健康成人を対象としたラゼルチニブとプローブ基質（ミダゾラム，ロスバスタチン，及びメトホルミン）の併用投与の安全性は良好であり，忍容性は許容可能であった。

· 健康成人を対象としたラゼルチニブ 160 mg 1 日 1 回 10 日間の反復投与の安全性は良好であり，忍容性は許容可能であった。ラゼルチニブの反復投与により被験者の 30.0%に既知の有害事象であるざ瘡又はざ瘡様皮膚炎が発現したが，ラゼルチニブの最終投与後の追跡調査中に消失した。

## 2.7.6.9　海外第 1/2 相試験（73841937NSC2001 試験，参考資料：5.3.4.2）

### 2.7.6.9.1　計画

**(1) 治験の標題**

EGFR 変異陽性の進行性 NSCLC 患者を対象に，YH25448（ラゼルチニブ）の安全性，忍容性，PK，及び抗腫瘍活性を評価する非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験

**(2) 治験実施医療機関**

27 施設（韓国，米国，スペイン，及び英国）

**(3) 公表文献**

Myung-Ju Ahn, et al. Lazertinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: results from the dose escalation and dose expansion parts of a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1-2 study. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1681-90.

**(4) 試験期間**

2017 年 2 月 15 日（最初の被験者の組入れ日）～2021 年 1 月 8 日（データカットオフ日）

**(5) 開発の相**

第 1/2 相

**(6) 目的**

本試験は，Part A（用量漸増），Part B（用量拡大），Part C（投与延長），及び Part D（韓国以外の被験者）の 4 つのパートで構成された。

主要目的（Part A，B，及び C）

- EGFR 変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者にラゼルチニブを経口投与したときの安全性，忍容性，及び有効性を評価する。

副次目的（Part A，B，及び C）

- MTD を探索する。可能であれば，用量-曝露関係から抗腫瘍活性及び最大吸収量を予測する。
- 単回経口投与後及び定常状態のラゼルチニブ及びその代謝物（M7 等）の PK プロファイルを明らかにする。
  用量漸増期及び用量拡大期：RECIST ver. 1.1 を用いた ORR，DOR，DCR，腫瘍縮小及び PFS の評価から，ラゼルチニブの抗腫瘍活性を予備的に評価する。
  投与延長期：RECIST ver. 1.1 を用いた ICR による DOR，DCR，腫瘍縮小，及び PFS の評価，並びに OS から，ラゼルチニブの抗腫瘍活性を追加で評価する。

主要目的（Part D）

- EGFR 変異陽性の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者にラゼルチニブを経口投与したときの安全性，忍容性，及び PK を評価する。

副次目的（Part D）

- 単回経口投与後及び定常状態の血漿中のラゼルチニブ代謝物（M7 等）の PK プロファイルを明らかにする。
- RECIST ver. 1.1 を用いた治験担当医師による ORR，DOR，DCR，腫瘍縮小，及び PFS の評価，並びに OS から，ラゼルチニブの抗腫瘍活性を追加で評価する。

探索的目的（Part A，B，及び C）

- NSCLC の発病やラゼルチニブへの反応（有効性，忍容性又は安全性等）に影響する可能性がある血液由来のバイオマーカーを探索するため，血漿を採取し，保存する。
- PK 又はラゼルチニブへの反応（吸収・分布・代謝・排泄，安全性，忍容性，及び有効性）や癌への感受性に影響する可能性がある遺伝子及び遺伝子変異を今後探索するため，DNA サンプルを保存する。
- NSCLC の発病やラゼルチニブへの反応（有効性，忍容性又は安全性等）に影響する可能性がある因子を今後探索するため，腫瘍検体及び生検検体を採取し，保存する。
- 疾患関連症状及び健康関連 QOL を探索するため，PRO データを収集する。
- 必要に応じて，特定の有効性，PD，及び安全性評価項目と PK との関連性を評価する。
- 脳脊髄液中のラゼルチニブ及びその代謝物（M7 等）の PK プロファイルを明らかにする。
- NSCLC の発病やラゼルチニブへの反応（有効性，忍容性又は安全性等）に影響する可能性がある因子を探索するため，残存脳脊髄液を採取し，保存する。

探索的目的（Part D）

- PK 又はラゼルチニブへの反応（吸収・分布・代謝・排泄，安全性，忍容性，及び有効性）や癌への感受性に影響する可能性がある遺伝子及び遺伝的変異を今後探索するため，DNA サンプルを保存する。薬理遺伝学的評価の具体的な目的は，ラゼルチニブの体内動態に影響する GSTM1 遺伝子型の変異を検討し，PK，安全性，及び忍容性と GSTM1 遺伝子変異との関連性を明らかにすることである。

**(7) 試験方法**

本試験は，EGFR 変異陽性の NSCLC 患者（無症候性脳転移の有無は問わない）にラゼルチニブを経口投与する非盲検，多施設共同，第 1/2 相試験である。集中的に安全性をモニタリングし被験者の安全性を確保することで用量を漸増し，試験中に用量レベルを追加することも可能とした。

本試験は，Part A（用量漸増），Part B（用量拡大），Part C（投与延長），及び Part D（韓国以外の被験者）の 4 つのパートで構成された。

Part A，B，及び C（1st line 及び 2nd line コホート）は，韓国で実施し，ラゼルチニブ 20～320 mg を投与した。Part D では，韓国以外の患者でのラゼルチニブの安全性，忍容性，有効性（抗腫瘍効果等），及び PK を評価するため，白人を含む韓国以外の患者にラゼルチニブ 240 及び 320 mg を投与した。

1 サイクルを 21 日間とし，2 サイクルごとに RECIST ver. 1.1 で測定可能病変を評価した。

主要評価のためのデータベースロック後の放射線学的疾患評価は不要だが，現地の標準治療に従って治験担当医師の判断で評価してもよいこととした。

### (8) 被験者数

Part A

計画時：約 30 例

解析時：各用量コホートの被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 240 mg | 320 mg | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Screened | 5 | 7 | 7 | 7 | 9 | 8 | 5 | 48 |
| Treated | 3 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 38 |
| Safety | 3 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 38 |
| Evaluable for response | 3 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 38 |
| Pharmacokinetics | 3 | 6 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 37 |

Part B

計画時：各用量コホート約 20 例ずつ

解析時：各用量コホートの被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 240 mg | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Screened | 25 | 29 | 33 | 20 | 35 | 142 |
| Treated | 20 | 14 | 19 | 17 | 19 | 89 |
| Safety | 20 | 14 | 19 | 17 | 19 | 89 |
| Evaluable for response | 20 | 14 | 19 | 17 | 19 | 89 |
| Pharmacokinetics | 20 | 14 | 18 | 16 | 19 | 87 |

Part C の 1st line

計画時：評価可能例数約 40 例

解析時：被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 240 mg |
|---|---|
| Screened | 46 |
| Treated | 43 |
| Safety | 43 |
| Evaluable for response | 43 |
| Pharmacokinetics | 43 |

Part C の 2nd line

計画時：評価可能例数約 60 例

解析時：被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 240 mg |
|---|---|
| Screened | 79 |
| Treated | 54 |
| Safety | 54 |
| Evaluable for response | 54 |
| Pharmacokinetics | 52 |

Part D

計画時：韓国以外で各用量レベル約 12～15 例ずつ

解析時：各用量コホートの被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 240 mg | 320 mg | Total |
|---|---|---|---|
| Screened | | | 43 |
| Treated | 15 | 13 | 28 |
| Safety | 15 | 13 | 28 |
| Evaluable for response | 15 | 13 | 28 |
| Pharmacokinetics | 15 | 11 | 26 |

Part A，B，及び C の 2nd line 併合

解析時：各用量コホートで併合した被験者数を下表に示す。

| Dose Cohort | 20 mg | 40 mg | 80 mg | 120 mg | 160 mg | 240 mg | 320 mg | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Screened | 5 | 32 | 36 | 40 | 29 | 122 | 5 | 269 |
| Treated | 3 | 27 | 20 | 25 | 23 | 78 | 5 | 181 |
| Safety | 3 | 27 | 20 | 25 | 23 | 78 | 5 | 181 |
| Evaluable for response | 3 | 27 | 20 | 25 | 23 | 78 | 5 | 181 |
| Pharmacokinetics | 3 | 26 | 20 | 24 | 22 | 76 | 5 | 176 |

### (9) 診断及び主な組入れ基準

- Part A，B，及び C のみ：組織学的又は細胞学的に確定診断された活性のある EGFR 変異を 1 カ所（L858R，Exon19Del，G719X，又は L861Q）有する NSCLC 患者。
- Part D のみ：組織学的又は細胞学的に確認された NSCLC 患者で，過去に EGFR 変異陽性と診断され，EGFR-TKI による前治療で疾患進行が認められた韓国以外の患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 で，過去 2 週間に悪化がなく，3 カ月以上の生存が見込まれる患者。
- 放射線照射歴がなくスクリーニング期間中の生検に選択されなかった測定可能な頭蓋外病変を 1 つ以上有する患者，又は生検後 14 日以上経過した測定可能病変を 1 つ以上有する患者で，ベースライン時に CT 又は MRI により病変の最長径が 10 mm 以上（短径 15 mm 以上と規定されたリンパ節を除く）として正確に測定できる患者。
- Part A のみ：既承認の EGFR-TKI により臨床的ベネフィットが得られ，その後 EGFR-TKI の継続投与中に全身性の客観的進行が認められた患者。本試験への登録前に，EGFR-TKI 投与による疾患進行後に採取した検体から，中央判定によって T790M 変異の有無が確認されていなければならない。
- Part B のみ：本試験への組入れ前に既承認の EGFR-TKI を投与され，疾患進行が確認された患者。直近の治療中の疾患進行後に採取した検体から，中央判定によって T790M 変異陽性が確認されていなければならない。
- Part C の 2nd line コホートのみ：本試験への組入れ前に既承認の EGFR-TKI を投与され，疾患進行が確認された患者。直近の治療中の疾患進行後に採取した検体から，韓国の食品医薬品安全処が承認した方法で治験実施医療機関又は中央判定によって T790M 変異陽性が確認されなければならない。ただし，T790M 変異陽性が治験実施医療機関で確認された場合，中央判定による確認のために，採取した腫瘍検体を組入れ前に提出しなければならない。
- Part C の 1st line コホートのみ：本試験への組入れ前に EGFR-TKI の投与を受けておらず，適格な検査機関又は中央判定で EGFR 変異陽性が確認された患者。

### (10)治験使用薬の用量及び投与方法

1 サイクルを 21 日間とし，ラゼルチニブを以下の用量で 1 日 1 回経口投与した。

- Part A（用量漸増期）：ラゼルチニブ 20，40，80，120，160，240，及び 320 mg
- Part B（用量拡大期）：ラゼルチニブ 40，80，120，160，及び 240 mg
- Part C（投与延長期）：ラゼルチニブ 240 mg
- Part D（韓国以外の被験者）：ラゼルチニブ 240 及び 320 mg

### (11)投与期間

1 サイクルを 21 日間とし，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，治験薬を投与した。

### (12)評価項目

PK

ラゼルチニブ及びその代謝物 YH26334（M7）の血漿中及び脳脊髄液中濃度に基づく以下の PK パラメータ

- Part A 及び D の単回投与後
  ラゼルチニブ及び YH26334：$AUC_{last}$，$AUC_{\infty}$，$AUC_{0\text{-}24h}$，$C_{max}$，$t_{max}$，$t_{1/2}$，$\lambda_z$
  ラゼルチニブ：CL/F，Vd/F
  YH26334：metabolic ratio（MR）
- Part A，B，及び D の反復投与後
  ラゼルチニブ及び YH26334：$AUC_{ss}$，$C_{max,\,ss}$，$t_{max,\,ss}$，accumulation ratio（$R_{ac}$）
  ラゼルチニブ：$CL_{ss}/F$
  YH26334：定常状態の metabolic ratio（$MR_{ss}$）
- 各パートの反復投与後
  Cycle 1 の Day 1，8，及び 15 の $C_{trough}$（$C_{D1}$，$C_{D8}$，$C_{D15}$）
- Part D の追加の副次評価項目
  - 単回経口投与後及び定常状態での血漿中のラゼルチニブ代謝物（M7 等）の PK プロファイル

有効性

- 主要評価項目
  - ORR（Part C の主要評価項目，Part A，B，及び D の副次評価項目）
- 副次評価項目
  - DOR，DCR，腫瘍縮小効果
  - PFS（Part B 及び C の副次評価項目）
  - OS（Part B 及び C で選択した継続投与コホートの副次評価項目）

・ 脳転移を有する被験者のみ：客観的頭蓋内奏効率（OIRR），頭蓋内奏効期間（DOIR）及び頭蓋内無増悪生存期間（IPFS）（Part B 及び C の副次評価項目）

安全性

有害事象，身体検査，臨床検査値，バイタルサイン，ECOG PS，心電図パラメータ，及び併用薬／併用療法

探索的評価項目

・ Part A，B，及び C：PRO［EORTC QLQ LC-13，QLQ C-30，QLQ BN-20（脳転移を有する被験者のみ）］，代謝物の同定，バイオマーカーデータ，薬理遺伝学，診断用腫瘍検体

・ Part D：GSTM1 をコードする変異体の薬理遺伝学的評価

**(13)統計手法**

PK

治験薬投与後に 1 つ以上の測定可能な濃度データが得られた全ての被験者を PK 解析対象集団に含めた。

ラゼルチニブ及び YH26334 の血漿中濃度は名目上の検体採取時間を用いて算出した。血漿中濃度及び PK パラメータは用量別に要約した。単回投与後と反復投与後の PK パラメータは別々に要約した。Part A，B，及び C は，併合して PK の記述統計量を算出し，Part D は別途算出した。Part A 及び B を併合し，自然対数変換した $AUC_{last}$，$C_{max}$，$AUC_{ss}$，及び $C_{max,ss}$ を従属変数とし，自然対数変換した用量を独立変数とするパワーモデルでラゼルチニブの用量比例性を評価した。

Part A，B，及び D を併合し，被験者に治験薬 240 及び 320 mg を単回投与及び反復投与したときの PK プロファイル及びパラメータを人種間（韓国人と韓国人以外）で比較した。自然対数変換した主要パラメータ（$AUC_{last}$，$C_{max}$，$AUC_{ss}$，及び $C_{max,ss}$）を分散分析で解析し，GMR（韓国人以外／韓国人，及び非アジア人／アジア人）の点推定値及び 90% CI を算出した。

有効性

・ 主要解析

・ Part A，B，及び D では，安全性及び忍容性の解析を主要解析とした。

・ Part C（投与延長期）：
ORR：奏効評価が可能な集団を対象に，疾患進行又は再発前に 1 回以上の PR 又は CR が確認された被験者の割合を算出した。ICR 及び治験担当医師による評価を解析し，ICR を主要解析とした。

・ 副次解析

・ DOR：奏効が最初に記録された日から疾患進行が記録された日又は死亡までの期間を算出した。最初の奏効時点は，奏効が最初に記録された時点であって，奏効が確認された腫瘍の評価日ではない。奏効例の DOR を要約し，3，6，9，12 カ月超の奏効期間が得られた被験者数をそれぞれ示した。

- PFS：初回投与日から，ICR 及び治験担当医師の評価による疾患進行又は死因を問わない死亡が確認されるまでの期間を算出した。解析時点で進行が認められない又は死亡していない被験者は，直近の RECIST ver. 1.1 の評価日で打ち切りとした。用量拡大期及び投与延長期の安全性解析対象集団での PFS を要約し，Kaplan-Meier プロットで示した。イベント数，中央値，並びに 6，12，及び 18 カ月時点でイベントが認められなかった被験者の割合を要約した。
- DCR：頭蓋外及び頭蓋内の最良総合効果が，CR，PR，又は安定であった被験者の割合を DCR と定義した。DCR の両側 95% CI は漸近正規近似を用いて用量レベル別及び全体で算出した。
- 腫瘍縮小：ベースライン時に測定可能病変を有する被験者を対象に，ベースライン時と比較した各来院時の標的病変の腫瘍径和の変化率を算出した。脳転移を有する被験者は，頭蓋外病変と頭蓋内病変に分けて腫瘍サイズの変化を示した。6 及び 12 週の標的病変の腫瘍径和のベースラインからの変化率を要約し，ウォーターフォールプロットで示した。
- OIRR：頭蓋内病変で確定した PR 又は CR が 1 回以上認められた被験者の割合を OIRR と定義した。用量別及び全体の OIRR を両側 95% CI（Clopper-Pearson 間隔）とともに記載した。
- DOIR：脳転移を有する被験者で，頭蓋内病変の奏効が最初に記録された日から，疾患進行が記録された日又は死亡までの期間を DOIR と定義した。頭蓋内病変で奏効が記録された被験者の DOIR を要約し， 3，6，9，12 カ月超の奏効期間が得られた被験者数を示した。用量別及び全体の DOIR の中央値及び 95% CI を Kaplan-Meier プロットから算出した。
- IPFS：脳転移を有する被験者で，初回投与から ICR 及び治験担当医師による評価で疾患進行又は死亡が確認されるまでの期間を IPFS と定義した。解析時点で疾患進行又は死亡が認められていない被験者は，直近の RECIST ver. 1.1 の評価日で打ち切りとした。IPFS を Kaplan-Meier プロットで示し，イベント数，中央値（Kaplan-Meier プロットから算出），並びに 6，12，及び 18 カ月時点でイベントが認められなかった被験者の割合を要約した。
- OS：初回投与から原因を問わない死亡日までの期間を OS と定義し，初回投与及びデータカットオフ時点の生存状況に基づき評価した。用量拡大期及び投与延長期で選択した継続投与コホートを対象に OS を要約することとし，Kaplan-Meier プロットで示した。イベント数，中央値（Kaplan-Meier プロットから算出），並びに 6，12，及び 18 カ月時点でイベントが認められなかった被験者の割合を要約した。死亡，生存状況の追跡調査中，追跡不能，及び同意撤回した被験者数及び割合を要約した。

安全性

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者を安全性解析対象集団とし，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，身体検査，及び心電図パラメータを評価した。安全性解析対象集団のうち，Part A で DLT 評価が可能であった被験者を対象に，DLT を要約した。全ての有害事象を MedDRA（ver. 23.1）でコード化した。有害事象の重症度は，治験担当医師が CTCAE ver. 4.03 に従って判定した。

全ての有害事象，重症度別の有害事象，及び治験薬との関連性がある有害事象の発現例数及び割合を用量群ごとに要約した。

各安全性パラメータは，連続変数では，被験者数，平均値，SD，中央値，最小値，及び最大値を算出し，カテゴリー変数では頻度分布（被験者数及び割合）を示した。

併合解析

全ての併合解析対象集団では，Part A，B，及び C の 2nd line を併合解析した。

ただし，PK は，Part A，B，及び C を併合して記述統計量を算出した。

部分集団解析

T790M 変異陽性，T790M 変異陰性，及び脳転移を有する被験者の部分集団で解析した。

被験者数の設定

- Part A：用量漸増期
  EGFR-TKI による前治療後に疾患進行が認められた EGFR 変異陽性の NSCLC 患者約 30 例を用量漸増期に組み入れることとした。各用量コホートで 3 例以上 6 例以下の評価可能例が必要であり，被験者総数は必要とする用量漸増回数による。
- Part B：用量拡大期
  EGFR-TKI による前治療後に進行が認められ，中央判定で T790M 変異陽性が確認された NSCLC 患者約 20 例を用量拡大期に組み入れることとした。
- Part C：投与延長期
  評価可能な被験者を，2nd line コホートには 60 例，1st line コホートには 40 例組み入れることとした。
- Part D：韓国以外の被験者
  EGFR-TKI による前治療後に進行した韓国以外の患者を対象とした。各用量レベルで PK 評価が可能な白人被験者を 6 例以上確保するために，240 及び 320 mg コホートにそれぞれ約 12～15 例の被験者を組み入れることとした。

### 2.7.6.9.2 結果

#### (1) 被験者の内訳及び解析対象集団

##### 1) Part A，B，及び C 2nd line の併合

269 例がスクリーニング検査を受け，このうち 181 例に治験薬が投与された。ラゼルチニブ 20 mg コホートに 3 例，40 mg コホートに 27 例，80 mg コホートに 20 例，120 mg コホートに 25 例，160 mg コホートに 23 例，240 mg コホートに 78 例，及び 320 mg コホートに 5 例の被験者を

組み入れた。データカットオフ時点で，181 例中 147 例が試験への参加を中止し，34 例が継続中であった。

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された 181 例を含めた。

安全性解析対象集団で，ベースライン時に RECIST ver. 1.1 で評価され，中央判定で EGFR T790M 変異の有無を確認された 181 例全例を奏効評価が可能な集団とした。脳転移を有する解析対象集団は，ICR では 66 例であり，治験担当医師評価では 89 例であった。ICR でも治験担当医師による評価でも，脳転移を有する奏効評価が可能な集団は 22 例であった。

PK 解析対象集団には，投与後に 1 つ以上の測定可能な濃度データが得られた被験者 176 例を含めた。その内訳は，ラゼルチニブ 20 mg コホート 3 例，40 mg コホート 26 例，80 mg コホート 20 例，120 mg コホート 24 例，160 mg コホート 22 例，240 mg コホート 76 例，及び 320 mg コホート 5 例であった。

### 2) Part C 1st line

46 例がスクリーニング検査を受け，このうち 43 例にラゼルチニブ 240 mg が投与された。データカットオフ時点で，43 例中 26 例が試験への参加を中止し，17 例が継続中であった。

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された 43 例を含めた。

安全性解析対象集団で，ベースライン時に RECIST ver. 1.1 で評価され，中央判定で EGFR 変異の有無を確認された 43 例全例を奏効評価が可能な集団とした。脳転移を有する解析対象集団は，ICR では 19 例であり，治験担当医師評価では 22 例であった。脳転移を有する奏効評価が可能な集団被験者は，ICR では 6 例であり，治験担当医師による評価では 2 例であった。

PK 解析対象集団には，投与後に 1 つ以上の測定可能な濃度データが得られた被験者 43 例を含めた。

### 3) Part D

43 例がスクリーニング検査を受け，このうち 28 例にラゼルチニブ（15 例に 240 mg，13 例に 320 mg）が投与された。データカットオフ時点で，28 例中 23 例が治験薬の投与を中止し，5 例（240 mg コホート 4 例，320 mg コホート 1 例）が投与を継続中であった。

主な前治療は，カルボプラチン 16 例（57.1%）及びオシメルチニブ 16 例（57.1%）であった。T790M の変異検査を受けた 15 例のうち，陽性及び陰性が各 7 例（25%）であり，1 例は不明であった。

安全性解析対象集団には，治験薬を 1 回以上投与された 28 例を含めた。

安全性解析対象集団で，ベースライン時に RECIST ver. 1.1 で評価された 28 例全例を奏効評価が可能な集団とした。脳転移を有する解析対象集団には，治験担当医師評価により，ベースライン時に頭蓋内病変を有する奏効評価が可能な 11 例（240 mg コホート 6 例，320 mg コホート 5 例）を含めた。脳転移を有する奏効評価が可能な集団は，治験担当医師評価では 1 例（320 mg コホート）で，当該被験者はベースラインで測定可能な頭蓋内病変を 1 つ以上有していた。

PK 解析対象集団には，投与後に 1 つ以上の測定可能な濃度データが得られた被験者 26 例（240 mg コホート 15 例，320 mg コホート 11 例）を含めた。

(2) PK

1) Part A，B，及び C の併合

ラゼルチニブ 240 mg 単回投与後の血漿中 $t_{1/2}$ の平均値は 64.72 時間であった。初回投与 15 日後までに定常状態に達し，1 日 1 回 22 日間投与後のラゼルチニブの AUC 平均 Rac は 2～3 であった。定常状態の YH26334 の全身曝露量は，ラゼルチニブの 2～4%であった。ラゼルチニブの $C_{max}$ 及び $C_{max,ss}$ は，20～320 mg の用量範囲で用量比例的に増加した（パワーモデルでの傾きの 90% CI：$C_{max}$ 0.9567～1.3015，$C_{max,ss}$ 0.9919～1.1993）。ラゼルチニブの $AUC_{last}$ 及び $AUC_{ss}$ は，20～320 mg の用量範囲で用量比例性をわずかに上回る増加を示した（パワーモデルでの傾きの 90% CI：$AUC_{last}$ 1.0746～1.3360，$AUC_{ss}$ 1.0152～1.2071）。

血漿中の代謝物プロファイリングの結果，観察された主なピークはラゼルチニブであった（イオンクロマトグラムのピーク面積合計の 91.15%）。検出された 5 種類の代謝物のうち，YH26334 が最も多く（イオンクロマトグラムのピーク面積合計の 5.6%），残りの代謝物（M2，M3，M5，及び M6）は 3.25%であった。M6 は血漿中にわずか 2.60%しか存在しないため定量できなかった。被験者から脳脊髄液検体を採取できなかったことから，脳脊髄液中の PK 解析を実施しなかった。

2) Part D

Part D の PK プロファイルは，Part A，B，及び C の併合で得られた PK プロファイルと同様であった。

3) Part A，B，及び D を併合した PK の人種間比較

ラゼルチニブ 240 mg を非アジア人被験者（12 例）とアジア人被験者（21 例）に投与したときの PK パラメータの GMR 及びその 90% CI は，$AUC_{ss}$ が 0.9726（0.7228～1.3087）であり，$C_{max,ss}$ が 0.9361（0.7111～1.2322）であった。ラゼルチニブ 240 mg を投与したときの全身曝露量は，非アジア人被験者とアジア人被験者とで同程度であった。

ラゼルチニブ 240 又は 320 mg を非アジア人被験者（17 例）とアジア人被験者（26 例）に投与したときの用量で標準化した PK パラメータの GMR 及びその 90% CI は，$AUC_{ss}$ が 1.0451（0.8091～1.3498）であり，$C_{max,ss}$ が 0.9869（0.7809～1.2471）であった。ラゼルチニブ 240 及び 320 mg を投与したときの全身曝露量も，非アジア人被験者とアジア人被験者とで同程度であった。

(3) 有効性

既承認の EGFR-TKI による治療歴がある被験者でのラゼルチニブの有効性は，Part A，B，及び C 2nd line の併合データで評価し，EGFR-TKI 治療歴がない被験者のラゼルチニブの有効性は，Part C 1st line のデータで評価した。韓国以外の被験者での有効性は，Part D で総合的に評価した。

1) Part A，B，及び C 2nd line の併合

最良総合効果（確定）に基づくと，ICR では ORR 55.8%（101/181 例，95% CI 48.6～63.0%）及び DCR 87.8%（159/181 例，95% CI 83.1～92.6%）であり，医師判定では ORR 64.6%（117/181 例，95% CI 57.7～71.6%）及び DCR 91.2%（165/181 例，95% CI 87.0～95.3%）であった。ラゼル

チニブ 240 mg 投与では，ICR での ORR 及び DCR（確定）はそれぞれ 55.1%（43/78 例，95% CI 44.1～66.2%）及び 89.7%（70/78 例，95% CI 83.0～96.5%）であり，医師判定の ORR 及び DCR（確定）はそれぞれ 71.8%（56/78 例，95% CI 61.8～81.8%）及び 94.9%（74/78 例，95% CI 90.0～99.8%）であった。

ICR では，奏効例 101 例の初回奏効までの期間の中央値（第 1～3 四分位数）は 5.71（5.3～6.3）週間，DOR の中央値（95% CI）は 15.2（11.0～17.9）カ月であり，医師判定では，奏効例 117 例の初回奏効までの期間の中央値（第 1～3 四分位数）は 5.71（5.4～6.3）週間，DOR の中央値（95% CI）は 12.5（11.0～16.7）カ月であった。ラゼルチニブ 240 mg 投与での DOR の中央値（95% CI）は，ICR 及び医師判定でそれぞれ 17.7（9.9～30.4）カ月及び 12.6（11.0～18.2）カ月であった。

腫瘍縮小効果のベースラインからの最良変化率の平均値（±SD）は，ICR では-47.87（±31.44）%であり，医師判定では-45.19（±28.85）%であった。

ICR では，124 例に疾患進行又は死亡が認められ，PFS の中央値（95% CI）は 10.9（6.9～14.0）カ月であった。イベントが認められなかった被験者の割合（95% CI）は，6 カ月時点で 62.2（54.4～69.0）%，12 カ月時点で 45.3（37.4～52.9）%，18 カ月時点で 34.9（27.3～42.5）%であった。医師判定では，144 例に疾患進行又は死亡が認められ，PFS の中央値（95% CI）は 10.9（8.1～12.4）カ月であった。イベントが認められなかった被験者の割合（95% CI）は，6 カ月時点で 67.8（60.3～74.1）%，12 カ月時点で 46.6（39.0～53.8）%，18 カ月時点で 32.2（25.3～39.3）%であった。ICR 及び医師判定によるラゼルチニブ 240 mg 投与の PFS の中央値（95% CI）は，それぞれ 11.1（5.5～16.4）カ月及び 12.4（9.6～17.7）カ月であった。

ICR での頭蓋内最良総合効果（確定）に基づくと，OIRR 59.1%（13/22 例，95% CI 38.5～79.6%），頭蓋内 DCR は 95.5%（21/22 例，95% CI 86.8～100.0%）であり，医師判定での頭蓋内最良総合効果（確定）に基づくと，OIRR 63.6%（14/22 例，95% CI 43.5～83.7%），頭蓋内 DCR は 86.4%（19/22 例，95% CI 72.0～100.0%）であった。ラゼルチニブ 240 mg 投与では，ICR での OIRR 及び DCR（確定）はそれぞれ 85.7%（6/7 例，95% CI 59.8～100.0%）及び 100.0%（7/7 例）であり，医師判定の OIRR 及び DCR（確定）はそれぞれ 77.8%（7/9 例，95% CI 50.6～100.0%）及び 100.0%（9/9 例）であった。

脳転移を有する奏効評価が可能な集団のうち，頭蓋内奏効例では，初回奏効までの期間の中央値（第 1～3 四分位数）は，ICR では 13 例で 6.00（5.6～11.4）週間，医師判定では，14 例で 5.79（5.3～11.3）週間であった。いずれも DOIR の中央値は未到達のため算出できなかった。ラゼルチニブ 240 mg 投与では，ICR 及び医師判定による DOIR（確定）はそれぞれ 15.1（95% CI 2.8～NR）カ月及び 19.3（95% CI 9.7～NR）カ月であった。

脳転移を有する解析対象集団の IPFS は，ICR では 21 例（31.8%）に疾患進行又は死亡が認められ，IPFS の中央値（95% CI）は 35.8（16.4～NR）カ月であった。頭蓋内イベントが認められなかった被験者の割合（95% CI）は，6 及び 12 カ月時点でいずれも 74.8（61.0～84.3）%，18 カ月時点で 63.3（47.3～75.7）%であった。医師判定では，26 例（29.2%）に疾患進行又は死亡が認められ，IPFS の中央値は算出できなかった。頭蓋内イベントが認められなかった被験者の割合（95% CI）は，6 カ月時点で 83.2（72.7～89.9）%，12 カ月時点で 73.3（61.0～82.2）%，18 カ月時点で 64.6（50.9～75.4）%であった。ラゼルチニブ 240 mg 投与では，ICR での IPFS の中央値

（95% CI）は 26.0（5.4～NR）カ月であり，医師判定での中央値は到達しなかったため算出できなかった。

データカットオフ時点で，181 例中 25 例（13.8%）が死亡し，OS の中央値は算出できなかった。ラゼルチニブ 240 mg 投与では，78 例中 18 例（23.1%）が死亡し，OS の中央値は算出できなかった。生存率（95% CI）は，6 カ月時点で 96.1（88.5～98.7）%，12 カ月時点で 89.7（79.5～95.0）%，18 カ月時点で 84.4（72.8～91.4）%，24 カ月時点で 73.3（59.0～83.3）%，30 カ月時点で 67.6（49.7～80.4）%であった。

T790M 変異陽性の部分集団での奏効率は，ICR では 58.0%（94/162 例，95% CI 50.4～65.6%）で，医師判定では 67.9%（110/162 例，95% CI 60.7～75.1%）であった。

T790M 変異陽性の部分集団での DCR は，ICR では 89.5%（145/162 例，95% CI 84.8～94.2%），医師判定では 93.2%（151/162 例，95% CI 89.3～97.1%）であった。

T790M 変異陽性の部分集団の DOR の中央値（95% CI）は，ICR では 15.2（11.0～17.9）カ月，医師判定では 12.6（11.0～17.9）カ月であった。

T790M 変異陽性の部分集団の PFS の中央値（95% CI）は，ICR では 11.0（8.1～15.1）カ月，医師判定では 11.1（8.2～13.2）カ月であった。

PRO で全般的健康状態／QOL 及び機能的尺度を評価した結果，ベースラインと比較してスコアが増加した。便秘，下痢，口腔内痛，及び末梢性ニューロパチーなど一部の項目を除いた症状尺度で，ベースラインと比較してスコアが減少した。この結果は，試験期間中の全般的な健康状態，機能，及び症状が改善傾向にあったことを示している。特に，呼吸困難，食欲喪失，咳嗽，胸痛などの肺癌の症状は改善傾向にあった。脳病変関連症状の PRO では，「将来の不確実性」を除き，ほとんどの項目で平均 5 ポイント以上の意味のある変化を示さなかった。

Part A，B，及び C 2nd line のそれぞれの有効性の結果は，これらを併合した解析結果と同様であった。

### 2）Part C 1st line

最良総合効果（確定）に基づくと，ICR では ORR 69.8%（30/43 例，95% CI 56.0～83.5%）及び DCR 86.0%（37/43 例，95% CI 75.7～96.4%）であり，医師判定では ORR 69.8%（30/43 例，95% CI 56.0～83.5%）及び DCR 88.4%（38/43 例，95% CI 78.8～98.0%）であった。

DOR の中央値（95% CI）は 23.5（12.5～NR）カ月であった。医師判定の奏効例では，DOR の中央値は未到達のため算出できなかった。

腫瘍縮小効果のベースラインからの最良変化率の平均値（±SD）は，ICR では-46.92（±36.51）%であり，医師判定では-43.20（±37.28）%であった。

ICR では，23 例に疾患進行又は死亡が認められ，PFS の中央値（95% CI）は 24.6（12.2～30.2）カ月であった。医師判定では，20 例に疾患進行が認められ，PFS の中央値（95% CI）は 26.3（10.8～NR）カ月であった。

43 例のうち 8 例が死亡し，OS の中央値は算出できなかった。生存率（95% CI）は，6 カ月時点で 92.7（79.1～97.6）%，12 カ月及び 18 カ月の両時点でいずれも 82.4（66.5～91.2）%であった。

Part C 1st line では，中央判定で EGFR 変異が確認された被験者でのラゼルチニブの有効性を評価した。

EGFR 変異陽性被験者の ICR による最良総合効果（確定）に基づくと，ORR 77.8%（28/36 例，95% CI 64.2～91.4%），DCR 94.4%（34/36 例，95% CI 87.0～100.0%）であり，医師判定でも同じ結果であった。EGFR 変異陽性被験者の ICR による DOR 及び PFS の中央値（95% CI）は 23.5（11.0～NR）カ月及び 24.9（13.6～NR）カ月であった。医師判定では EGFR 変異陽性被験者の DOR 及び PFS の中央値はいずれも未到達のため算出できなかった。

### 3) Part D

医師判定による最良総合効果（未確定）では，CR 0 例，PR 5 例（17.9%），安定 11 例（39.3%），進行 10 例（35.7%），評価不能 2 例（7.1%）であった。

医師判定による最良総合効果（確定）に基づくと，ORR 17.9%（5/28 例，95% CI 3.7～32.0%）であった。

DCR は 57.1%（16/28 例，95% CI 38.8～75.5%）であった。

測定可能な PR が認められた 5 例中 2 例（40.0%）にイベント（疾患進行又は死亡）が発生し，3 例が打ち切りとなった。当該 5 例での初回奏効までの期間の中央値（第 1～3 四分位数）は 6.71（6.7～7.1）週間で，DOR の中央値（95% CI）は NR（2.8～NR）カ月であった。DOR が 3，6，及び 9 カ月以上の奏効例の割合は，それぞれ 14.3%（4/28 例），7.1%（2/28 例），及び 7.1%（2/28 例）であり，DOR が 12 カ月以上の被験者はいなかった。

医師判定による腫瘍縮小効果のベースラインからの最良変化率の平均値（±SD）は，全体（26 例）で 1.52（±40.07）%であり，240 mg コホート（14 例）では-5.37（±37.68）%，320 mg コホート（12 例）では 9.56（±42.89）%であった。

医師判定では，18 例（64.3%）に疾患進行，4 例（14.3%）に死亡が認められ，PFS の中央値（95% CI）は 4.2（1.6～5.7）カ月であった［240 mg コホート（15 例）では 3.1（1.4～7.1）カ月，320 mg コホート（13 例）では 4.2（1.2～5.7）カ月］。イベントが発生しなかった被験者の割合（95% CI）は，6 カ月時点で 31.4（14.9～49.5）%であり，12 及び 18 カ月時点での中央値は未到達のため算出できなかった。

14 例（50%）が死亡した。内訳は各用量コホート 7 例であった。OS の中央値（95% CI）は，全体で 7.7（5.8～NR）カ月，240 mg コホートでは 9.1（2.6～NR）カ月，320 mg コホートでは 6.9（3.4～NR）カ月であった。生存率（95% CI）は，6 カ月時点で 67.6（45.2～82.4）%，12 カ月時点で 40.0（19.1～60.3）%，18 カ月時点では未到達のため算出できなかった。

## (4) 安全性

既承認の EGFR-TKI による治療歴がある被験者でのラゼルチニブの全般的な安全性を，Part A，B，及び C 2nd line の併合解析で評価し，既承認の EGFR-TKI による治療歴がない被験者でのラゼルチニブの安全性を Part C 1st line で評価した。Part D では，韓国以外の被験者でのラゼルチニブの安全性を評価した。

Part A（ラゼルチニブ 20～320 mg の用量漸増期）で，DLT 評価が可能な 37 例に DLT は認められなかった。

1）Part A，B，及び C 2nd line の併合

有害事象は 181 例中 172 例（95.0%）に認められた。最も多く認められた有害事象（PT）は発疹（54 例，29.8%）であり，次いでそう痒症（52 例，28.7%）及び便秘（43 例，23.8%）が多かった。1 例（0.6%）で発現した Grade 3 の発疹（1 件）を除き，発疹，そう痒症，及び便秘は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

治験薬と関連性がある有害事象は 181 例中 143 例（79.0%）に認められた。最も多く認められた事象（PT）は発疹（52 例，28.7%）であり，次いでそう痒症（48 例，26.5%）及び錯感覚（30 例，16.6%）が多かった。Grade 3 の発疹（1 例，0.6%，1 件）及び Grade 3 の錯感覚（2 例，1.1%，2 件）を除き，治験薬と関連性がある発疹，そう痒症，及び錯感覚は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

重篤な有害事象は 46 例（25.4%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象（PT）は肺炎（8 例，4.4%）であり，次いで，胃腸炎，呼吸困難，肺塞栓症，上腕骨骨折，無力症，及び発熱（各 2 例，1.1%）が多かった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象（PT）は 6 例（3.3%）に認められ，内訳は，消化不良，胃炎，心筋梗塞，肺炎，急性腎障害，及び肺臓炎（各 1 例，0.6%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 53 例（29.3%）に認められ，治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象は 15 例（8.3%）に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は肺炎（7 例，3.9%）であり，次いで低ナトリウム血症（6 例，3.3%）及び肺塞栓症（5 例，2.8%）が多かった。

治験薬の減量に至った有害事象が 18 例（9.9%）に，休薬に至った有害事象が 36 例（19.9%）に，投与中止に至った有害事象が 10 例（5.5%）に認められた。死亡に至った有害事象は 3 例（1.7%）で報告され，いずれも治験薬と関連性はなかった。治験薬の過量投与は認められなかった。

血液学的検査項目で多く認められた有害事象は，貧血（10 例，18 件），血小板数減少（8 例，16 件），白血球減少（7 例，15 件）であった。血液生化学検査項目で多く認められた有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13 例，22 件），血中クレアチニン増加（16 例，20 件），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（14 例，18 件）であった。尿検査項目で有害事象として報告されたのは，血尿（2 例，2 件），尿路感染（2 例，2 件），膀胱炎（1 例，3 件），蛋白尿（1 例，1 件）であった。

ラゼルチニブ投与後の身体所見で多く認められた臨床的に重要な変化は，皮膚の異常（81 例）であった。

有害事象として報告されたバイタルサインの異常は，発熱，体重増加，体重減少，低血圧，高血圧，及び洞性徐脈であった。

心電図 QT 延長が 9 例で報告され，これらの有害事象は Grade 1（8 例）又は Grade 2（1 例）であった。1 例（0.6%）で治験薬投与後に QTcF 値が Cycle 1 のベースライン時の 438 msec から 516 msec に延長し，QTcF 延長が 60 msec を上回った。他の 1 例で発現した心電図 QT 延長は，臨床的に重要ではないものの，治験担当医師の判断により休薬に至った。他に治験薬の用量変更に至った心電図 QT 延長はなかった。

LVEF が 50%未満に低下かつベースラインと比較して 10%超低下した被験者はいなかった。LVEF 低下は 2 例で認められた。このうち 1 例では，LVEF がスクリーニング時の 51%から 43%に低下したが，治験薬の用量を変更することなく追跡調査時に LVEF は 57%に回復した。他の 1 例では，LVEF がスクリーニング時の 62%から 53%に低下し，休薬に至ったが，追跡調査時に LVEF は 64%に回復した。

2) Part C 1st line

安全性解析対象集団 43 例全例に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象（PT）は発疹（23 例，53.5%）であり，次いで下痢及びそう痒症（各 20 例，46.5%）が多かった。3 例（7.0%）に認められた Grade 3 の下痢（4 件）を除き，発疹，下痢，及びそう痒症は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

治験薬と関連性がある有害事象は 43 例中 41 例（95.3%）に認められた。最も多く認められた事象（PT）は発疹（20 例，46.5%）であり，次いでそう痒症（19 例，44.2%）及び下痢（18 例，41.9%）が多かった。3 例（7.0%）に認められた Grade 3 の下痢（4 件）を除き，治験薬と関連性のある発疹，そう痒症，及び下痢は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

重篤な有害事象は 15 例（34.9%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象（PT）は，肺炎及び無力症（各 3 例，7.0%），並びに敗血症，尿路感染，及び肺塞栓症（各 2 例，4.7%）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は 2 例（4.7%）に認められ，内訳は，下痢及び急性腎盂腎炎（各 1 例，2.3%）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 21 例（48.8%）に認められ，治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象は 6 例（14.0%）に認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，無力症，下痢，肺炎，及び肺塞栓症（各 3 例，7.0%）であった。

治験薬の減量に至った有害事象が 9 例（20.9%），治験薬の休薬に至った有害事象が 13 例（30.2%），投与中止に至った有害事象が 7 例（16.3%）に認められた。1 例（2.3%）で死亡に至った有害事象が認められたが，治験薬との関連性はなかった。治験薬の過量投与は認められなかった。

血液学的検査項目で多く認められた有害事象は，リンパ球数減少（2 例，5 件），貧血（3 例，4 件），ヘモグロビン減少（1 例，2 件）であった。血液生化学検査項目で多く認められた有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12 例，24 件），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（10 例，16 件），及び血中クレアチニン増加（3 例，5 件）であった。尿検査項目で有害事象として報告されたのは，血尿（2 例，2 件），尿路感染（2 例，4 件），及び膀胱炎（2 例，2 件）であった。

ラゼルチニブ投与後の身体所見で多く認められた臨床的に重要な変化は，皮膚の異常（28 例）であった。有害事象として報告されたバイタルサインの異常は，発熱及び高血圧であった。

治験薬投与後に QTcF が 501 msec 以上に延長した被験者は認められなかったが，1 例（2.3%）で QTcF のベースラインからの最大延長が 60 msec を上回った。当該被験者の QTcF のベースラインからの最大延長は 99 msec で，Cycle 1 の 396 msec から Cycle 3 で 495 msec に延長し，追跡調査時には 446 msec に短縮した。Grade 1 又は 2 の心電図 QT 延長が 3 例で認められ，いずれの被験者でも用量調節は行わなかった。

LVEF が 50%未満に低下かつベースラインと比較して 10%超低下した被験者が 1 例（2.3%）認められた。当該被験者の LVEF はスクリーニング時の 71%から 43%に低下した。この異常変動は，肺塞栓症及び肺炎によるものであり，これらの有害事象はラゼルチニブと関連性はなかった。

3) Part D

安全性解析対象集団 28 例全例に有害事象が認められた。最も多く認められた有害事象（PT）は，下痢及び悪心（各 13 例，46.4%）であった。治験薬と関連性がある有害事象は 28 例中 26 例（92.9%）に認められ，このうち多く認められた事象（PT）は，下痢（11 例，39.3%）及び悪心（10 例，35.7%）であった。

重篤な有害事象は 13 例（46.4%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象（PT）は呼吸困難［240 mg コホートで 2 例（13.3%），320 mg コホートで 2 例（15.4%）］であり，次いで肺塞栓症［240 mg コホートで 1 例（6.7%），320 mg コホートで 1 例（7.7%）］及び疼痛［240 mg コホートで 2 例（13.3%）］が多かった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は認められなかった。

Grade 3 以上の有害事象は 15 例（53.6%）で認められた。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象（PT）は，呼吸困難［240 mg コホートで 1 例（6.7%），320 mg コホートで 2 例（15.4%）］であった。治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象は 4 例（14.3%）で認められた（いずれも Grade 3 の貧血，歩行障害，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び疲労）。

治験薬の減量に至った有害事象が，320 mg コホートの 1 例に 2 件（発疹及びそう痒症）認められた。これらの事象はいずれも治験薬と関連性があると判断された。

治験薬の休薬に至った有害事象が 9 例（32.1%）に 13 件認められた。このうち 2 例以上に認められた事象（PT）は，呼吸困難及びトロポニン増加（各 2 例）であった。これら 13 件のうち，3 例に認められた 5 件は治験薬と関連性があると判断された。

投与中止に至った有害事象が 3 例（10.7%，3 件）に認められた。いずれの事象も治験薬と関連性がないと判断された。

28 日間の追跡調査中に，死亡に至った肺血栓塞栓症が 320 mg コホートの 1 例に認められた。当該事象は治験薬と関連性はないと判断された。

臨床検査項目のうち，ラゼルチニブ投与後に「正常」又は「臨床的に重要ではない異常」から「臨床的に重要な異常」への変動が認められた項目は，ヘモグロビン，血小板数，カルシウム，総クレアチニン，及びカリウムであった。ラゼルチニブ投与後に Grade 4 への変動が認められた臨床検査項目は，カルシウム及びマグネシウム（いずれも 240 mg コホートの各 1 例，6.7%）であった［Cycle 5 で 1 例に認められた高カルシウム血症（3.675 mmol/L，治験薬と関連性のない有害事象としても報告）及び Cycle 1 の Day 15 に他の 1 例に認められた高マグネシウム血症（3.464 mmol/L）］。

主な臨床的に重要な血液学的検査値異常は，貧血，血小板数減少，白血球数減少，好中球数減少，及びリンパ球数減少であった。このうち，ラゼルチニブと関連性がある有害事象として報告された臨床検査値異常は，貧血（15 件中 11 件），好中球減少症（5 件中 2 件），及び白血球減

少症（3 件中 1 件）（いずれも SOC「血液およびリンパ系障害」），並びに好中球数減少（3 件中 3 件），血小板数減少（1 件中 1 件），及び白血球減少（1 件中 1 件）（いずれも SOC「臨床検査」）であった。

主な臨床的に重要な血液生化学検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。このうち，ラゼルチニブと関連性がある有害事象として報告された臨床検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3 件中 2 件），血中クレアチニン増加（4 件中 2 件），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 件中 2 件）（いずれも SOC「臨床検査」）であった。有害事象として報告されたバイタルサインの異常は，体重減少（2 件）で，いずれも治験薬との関連性はないと判断された。

ラゼルチニブ投与後の身体所見で多く認められた臨床的に重要な変化は，皮膚の異常であった。240 mg コホートでは，「正常」から「臨床的に重要な異常」への変化が 7 件，「臨床的に重要でない異常」から「臨床的に重要な異常」への変化が 1 件認められ，320 mg コホートでは，「正常」から「臨床的に重要な異常」への変化が 2 件認められた。これらの臨床的に重要な異常で Grade 3 以上の「皮膚および皮下組織障害」（SOC）として報告された事象はなかった。

QTcF のベースラインからの延長が 30 msec を超えた被験者はいなかった。2 例（7.1%，各コホート 1 例）ではベースライン後の最大値が 450～480 msec となった。有害事象（心電図 QT 延長）として報告された事象はなかった。治験薬投与後に ECOG PS が 2 に悪化した被験者は 4 例［240 mg コホートで 2 例（Cycle 2 及び 5），320 mg コホートで 2 例（Cycle 3 及び 7）］であった。安全性解析集団 28 例のうち LVEF を記録できた全 20 例［20/28 例（71.4%），240 mg コホート 11 例（73.3%），320 mg コホート 9 例（69.2%）］で，ベースライン後の LVEF の最小値が 50%以上であった。また，LVEF を記録できた全 20 例で，ベースラインからの LVEF の減少が 10%を上回る被験者はいなかった。

### 2.7.6.9.3　結論

ラゼルチニブ 20～320 mg を単回及び 1 日 1 回反復投与したときのラゼルチニブの全身曝露量は，おおむね用量に比例して増加した。主要代謝物である YH26334 の定常状態での全身曝露量は，ラゼルチニブ未変化体の 2～4%であった。非アジア人被験者のラゼルチニブの全身曝露量は，アジア人被験者と同程度であった。

ORR，DCR，DOR，及び PFS を指標としたラゼルチニブの有効性は，既承認の EGFR-TKI と同程度であった。

治験薬と関連性がある有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であり，重篤又は Grade 3 以上の治験薬と関連性がある有害事象はまれであった。

ラゼルチニブの有効性及び安全性プロファイルは，既承認の EGFR-TKI と同程度であることから，EGFR T790M 変異陽性の NSCLC 患者の二次治療としての可能性が示された。また，既存治療と比較して，投与中断又は中止に至る重篤な毒性（心毒性等）の発現リスクが低く，脳転移を有する被験者で優れた抗腫瘍効果が認められたことから，ラゼルチニブにより，脳転移を有する NSCLC 患者に対する二次治療の治療効果の向上が期待される。

Part C 1st line の安全性及び有効性の結果は，Part A，B，及び C 2nd line を併合した結果と同様であり，EGFR-TKI による治療歴のない EGFR 変異陽性 NSCLC 患者に対する持続的な抗腫瘍活性及び管理可能な忍容性が示されたことから，一次治療としての可能性が示唆された。

ラゼルチニブ 240 及び 320 mg の投与は，EGFR-TKI 治療後に進行が認められた韓国以外の NSCLC 患者に対して，持続的な抗腫瘍活性を示し，忍容性も管理可能であることが示された。Part D の安全性及び PK プロファイルは，Part A，B，及び C と同様であり，アジア人患者と非アジア人患者間で差違がないことが示された。

## 2.7.6.10　国際共同第 3 相試験（73841937NSC3003 試験，評価資料：5.3.5.1.1）

### 2.7.6.10.1　計画

**(1) 治験の標題**

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，一次治療としてのアミバンタマブとラゼルチニブの併用，オシメルチニブ，及びラゼルチニブを比較する第 3 相ランダム化試験

**(2) 治験実施医療機関**

本試験は 262 施設で実施し，このうち 219 施設で被験者を登録した。［アルゼンチン，オーストラリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，中国，フランス，ドイツ，ハンガリー，インド，イスラエル，イタリア，日本，マレーシア，メキシコ，オランダ，ポーランド，ポルトガル，ロシア，韓国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，ウクライナ，英国，米国（プエルトリコを含む）計 27 カ国］

**(3) 公表文献**

なし

**(4) 治験実施期間**

2020 年 10 月 16 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2023 年 8 月 11 日（最終解析のためのデータカットオフ日）

**(5) 開発の相**

第 3 相

**(6) 目的及び評価項目**

| 目的 | 評価項目 |
|---|---|
| **主要目的** | |
| EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 置換）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者に対するアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性を，オシメルチニブと比較評価する。 | ・ BICR 判定による PFS（RECIST v1.1 に基づく） |
| **副次目的** | |
| EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で認められた臨床上のベネフィットを，オシメルチニブと比較評価する。 | ・ OS<br>・ ORR<br>・ 奏効期間<br>・ 最初の後治療後の PFS<br>・ 症状進行までの期間<br>・ iPFS |
| アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性及び忍容性を，オシメルチニブと比較評価する。 | ・ 有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度，バイタルサインの評価，及び身体所見の異常 |
| アミバンタマブの PK 及び免疫原性，ラゼルチニブの PK を評価し，特定の評価項目（有効性，安全性や PRO を含むが，これらに限定しない）との関連性を評価する。 | ・ 血清中アミバンタマブ濃度及び血漿中ラゼルチニブ濃度，並びに血清中抗アミバンタマブ抗体 |

| | |
|---|---|
| アミバンタマブ及びラゼルチニブを併用投与された被験者の QOL 及び疾患関連症状をオシメルチニブと比較評価する。 | ・ NSCLCSAQ<br>・ EORTCQLQ-C30 |
| EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象に，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性をラゼルチニブと比較評価する。 | ・ PFS<br>・ OS |

### (7) 試験方法

本試験は EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に，一次治療としてのアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の有効性及び安全性をオシメルチニブと比較するランダム化，多施設共同，第 3 相試験である。また，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与で認められた有効性をラゼルチニブ単独投与と比較することにより，併用投与でのアミバンタマブの寄与を評価した。対照群［オシメルチニブ群（以降，Osi 群）及びラゼルチニブ群（Laz 群）］は，評価項目のデータ収集中及び評価中の潜在的なバイアスを軽減するために盲検化した。アミバンタマブ／ラゼルチニブ群（以降，Ami/Laz 群）は非盲検とし，本投与群の被験者のみ静脈内投与の治療を受けた。

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期で構成された。投与期は Cycle 1 の Day 1 に開始し，治験薬の投与中止後約 30 日の投与終了時来院まで 28 日サイクルで継続した。何らかの理由で治験薬の投与を中止した被験者には，追跡調査期で生存状況及び症状の進行を調査した。腫瘍縮小効果は RECIST v1.1 に基づき BICR により評価した。独立データモニタリング委員会（IDMC）は安全性及び忍容性データを定期的にレビューし，治験実施計画書で事前に計画された有効性を評価した。事前に規定した予測される有害事象を評価するため，安全性評価委員会（Safety Assessment Committee）を設置した。本委員会は治験チームから独立した担当者で構成した。

### (8) 被験者数（計画時及び解析時）

適格な被験者約 1,000 例を 2:2:1（Ami/Laz 群，Osi 群，Laz 群）の比でランダムに割り付けることとした。

最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAS）の被験者数を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 各解析対象集団の被験者数（FAS 及び SAS）（73841937NSC3003 試験）

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib | Total |
|---|---|---|---|---|
| Analysis set: Full | 429 | 429 | 216 | 1074 |
| Safety analysis set | 421 (98.1%) | 428 (99.8%) | 213 (98.6%) | 1062 (98.9%) |

[tsidem03.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsidem03.sas] 25SEP2023, 19:20

### (9) 診断及び主な組入れ基準

主な組入れ基準を以下に示す。

・ 18 歳以上

・ 組織検査又は細胞検査で確定された，未治療で外科的切除又は化学放射線療法などの根治的治療の適応とならない新たに診断された局所進行又は転移性 NSCLC 患者

- 治験実施医療機関の標準治療に従って，CLIA 認証臨床検査室（米国内の治験実施医療機関）又は認定された国・地域の臨床検査室（米国外の治験実施医療機関）において，FDA が承認した又は他のバリデーション済みの検査により検出された，Exon 19 欠失又は Exon 21 L858R 変異が認められる腫瘍を有する患者
- 放射線照射歴がなく，RECIST v1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者
- 臓器及び骨髄機能が十分に保たれている患者
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者

局所進行 Stage III 又は転移性 Stage IV の疾患に対する全身治療歴を有する患者，症候性脳転移を有する患者，又は EGFR-TKI の治療歴を有する患者は本試験から除外した。

**(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法**

Ami/Laz 群（非盲検併用療法）

アミバンタマブ（体重 80 kg 未満の被験者：1050 mg，80 kg 以上の被験者：1400 mg）は，最初の 4 週間は週 1 回静脈内投与（Day 1～2 は分割投与）し，以後は 2 週に 1 回静脈内投与。ラゼルチニブは 240 mg（80 mg 錠を 3 錠）を 1 日 1 回経口投与。

Osi 群（二重盲検オシメルチニブ単独投与）

オシメルチニブ 80 mg カプセルを 1 カプセル及びラゼルチニブのプラセボ 3 錠を 1 日 1 回経口投与

Laz 群（二重盲検ラゼルチニブ単独投与）

ラゼルチニブ 80 mg 錠を 3 錠及びオシメルチニブのプラセボ 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与

**(11)投与期間**

BICR で確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行又はその他の治験治療の中止に該当する理由が認められるまで治験薬の投与を継続した。

**(12)評価基準**

有効性

腫瘍縮小効果は，RECIST v1.1 に基づき BICR により評価した。脳 MRI などによるベースラインの疾患評価はランダム化前 28 日以内に行い，治験実施計画書に規定された画像検査は疾患進行が認められるまで定期的に繰り返した。

PK

アミバンタマブ及び/又はラゼルチニブを投与された被験者の血液検体を採取し，血清中アミバンタマブ濃度及び血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。

免疫原性

血液検体を採取し，バリデートされた免疫学的測定法で抗アミバンタマブ抗体を解析した。アミバンタマブに結合する抗体について血清検体をスクリーニングし，別の免疫原性分析で免疫反応の特性を評価した。

安全性

身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，LVEF（心エコー図又はマルチゲート収集法），ECOG PS，有害事象のモニタリング及び併用薬の使用に基づき評価した。

**(13)統計手法**

被験者数の設定

被験者数の算出は，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により，オシメルチニブと比較して疾患進行又は死亡のいずれかのリスクが 27%低下するという仮定［ハザード比：0.73，PFS（中央値）：19 カ月から 26 カ月に延長］に基づいた。Ami/Laz 群及び Osi 群で合計 450 件の PFS イベントを集積することで，層別 log-rank 検定（両側 α=0.05）で 2 群間の統計学的有意差を約 90%の確率で検出できる。

PFS（主要評価項目）：RECIST v1.1 に基づき，BICR による評価でランダム化から客観的疾患進行又は死亡までの期間でいずれか早い方と定義した。PFS に対する治療効果は，変異型（Exon 19del vs Exon 21 L858R），人種（アジア人 vs 非アジア人）及び脳転移の既往の有無別に層別化した log-rank 検定を用いて解析した。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 のハザード比を 95% CI とともに算出した。

OS（主要副次評価項目）：PFS の解析と同じ手法及びモデルで解析した。主要評価項目及び主な副次評価項目には階層的検定を行い，PFS が統計学的有意性を示す場合にのみ，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用療法とオシメルチニブ間の OS の比較を実施した。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与でのアミバンタマブの寄与は，PFS（主要評価項目）及び OS（主要副次評価項目）の要約統計量及び名目 p 値に基づき，Ami/Laz 群と Laz 群を比較評価した。本比較では仮説検定は実施しなかった。

Ami/Laz 群及び Osi 群を統合した BICR 判定による PFS イベントがそれぞれ約 120 件（27%）及び約 280 件（62%）発生した時点で，無益性解析及び PFS の中間解析を実施した。

### 2.7.6.10.2　結果

データカットオフ時点で，Ami/Laz 群の 313 例（73.0%），Osi 群の 297 例（69.2%），Laz 群の 149 例（69.0%）が試験を継続していた。全投与群での主な投与中止理由は，PD［312 例（29.4%）］及び有害事象［165 例（15.5%）］であった。Osi 群及び Laz 群での主な投与中止理由は PD（それぞれ 36.0%及び 33.8%）であり，次いで有害事象（それぞれ 11.7%及び 13.6%）であった。Ami/Laz 群では，PD 及び有害事象による投与中止の頻度はともに 20.4%であった。

データカットオフ時点で，全体で 63 例（5.9%）に治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた［Ami/Laz 群 23 例（5.4%），Osi 群 26 例（6.1%），Laz 群 14 例（6.5%）］。その内訳は，適格基準を満たさないが 3.4%，誤った治療又は用量の投与が 0.7%，併用禁止薬の投与が 0.6%，中止基準に該当したが中止せずが 0.3%，その他が 1.6%であった。これらの逸脱による試験結果の解釈への影響や，被験者の安全性への影響は低いと考えられた。

**(1) 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他のベースライン特性**

人口統計学的特性は投与群間で大きな違いはなかった。全体の年齢中央値（範囲）は 63.0（25～88）歳で，被験者の 45%（483 例）は 65 歳以上であった。全体の被験者の多くが女性

（61.6%，662 例）及びアジア人（58.6%，629 例）であった。ベースラインの ECOG PS は 0 が 34.1%，1 が 65.9%であった。ベースライン時の体重は 80 kg 未満が 87.6%であり，喫煙歴のない被験者は 68.6%であった。

ベースラインの疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。EGFR Exon 19del 変異又は Exon 21 L858R 変異を有する被験者はそれぞれ 646 例（60.1%）及び 429 例（39.9%）であった。スクリーニング時，316 例（29.4%）が Stage IVA，728 例（67.8%）が Stage IVB であり，436 例（40.6%）は脳転移の既往を有していた。肺癌の初回診断からの期間のランダム化に対する中央値（範囲）は 1.413（0.16～207.87）カ月であり，転移の診断からの期間の中央値（範囲）は 1.248（0.13～24.08）カ月であった。

**(2) 曝露**

投与期間の中央値（範囲）は Ami/Laz 群は 18.50 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 群は 18.00（0.2～32.7）カ月，Laz 群は 17.05（0.4～32.1）カ月であった。

Ami/Laz 群の投与サイクルの中央値は 16.0 サイクルで，16 サイクル以上は 215 例（51.1%），35 サイクル（データカットオフ時点で投与された最大サイクル数）は 2 例であった。

Ami/Laz 群の相対用量強度（計画的な投与中断を含む処方用量に対する実際の用量の割合）の中央値（範囲）は，Ami/Laz 群のアミバンタマブは 100.00（2.0～100.0）%，ラゼルチニブは 96.0（32.7～100.8）%であった。Osi 群は 99.87（66.7～100.3）%，Laz 群では 99.79（74.5～100.8）%であった。

**(3) 有効性**

PFS の解析は，Ami/Laz 群及び Osi 群で合計 444 件の PFS イベント（BICR 判定）の発現後に実施した（データカットオフ日：2023 年 8 月 11 日）。本試験は，Ami/Laz 群と Osi 群の比較において主要評価目的である BICR 判定による PFS で，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。主要評価項目及び副次評価項目の結果を以下に示す。

<u>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とオシメルチニブ単独投与の比較</u>

EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により，オシメルチニブ（現在の標準治療）と比較して，BICR 判定による PFS（主要評価項目）の統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により，複数の副次評価項目も大幅に改善した。

- PFS（BICR 判定）は， Osi 群と比較して Ami/Laz 群で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（PFS 中央値：Ami/Laz 群：23.72 カ月，Osi 群：16.59 カ月；ハザード比：0.70，p=0.0002）。治験責任医師による PFS の評価でも改善が認められた（ハザード比=0.79）。ベースラインの臨床的疾患特性（年齢群，性別，人種，体重，変異型，ECOG PS，喫煙歴，脳転移歴）により定義した部分集団では，65 歳以上の被験者集団を除き，部分集団解析の PFS のハザード比は全て 0.8 未満であり，全ての部分集団でほぼ一貫して Ami/Laz 群で疾患進行又は死亡リスクが低下し，治療効果が示された。

- OS の中間解析では，Ami/Laz 群で生存期間の改善傾向が示された（ハザード比：0.80，p=0.1099）。データカットオフ時点で，Ami/Laz 群の 97 例（22.6%）及び Osi 群の 117 例（27.3%）が死亡した。
- ORR は両投与群で高かった（Ami/Laz 群：86.2%，Osi 群：84.5%）。奏効が確定した被験者の DOR は，Ami/Laz 群（中央値 25.76 カ月）で Osi 群（中央値 16.76 カ月）よりも大幅に持続することが示された。
- 最初の後治療後の疾患進行又は死亡リスク（PFS2）は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で 25%低下した（ハザード比：0.75）。
- 症候性進行又は死亡リスク（TTSP）は，Osi 群と比較して Ami/Laz 群で 28%低下した（ハザード比：0.72）。
- 頭蓋内進行又は死亡までの期間（頭蓋内 PFS）の中央値は，Ami/Laz 群は未到達であったのに対し，Osi 群は 21.09 カ月であった（ハザード比：0.96）。全ての投与群で早期の頭蓋内疾患コントロールが有効であったことを考慮すると，頭蓋内 PFS の群間差を評価する追加の追跡調査が必要である。
- NSCLC-SAQ 合計スコアから，ベースライン時の疾患症状の負荷は低く，両投与群とも投与期間中にわずかに改善したことが示された。両投与群の EORTC-QLQ-C30 のスコアからは，ベースライン時の高レベルの機能及び全般的健康状態が投与期間中も維持されることが示された。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とラゼルチニブ単独投与の比較

EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対するアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与により，ラゼルチニブ単独投与と比較して治療転帰の改善が認められた。

- BICR 判定による PFS の解析で，Ami/Laz 群で Laz 群と比較して治療転帰に大幅な改善が認められたことから（投与期間の中央値：Ami/Laz 群 23.72 カ月，Laz 群 18.46 ヵ月。ハザード比：0.72），アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与に対するアミバンタマブの寄与が示された。治験担当医師による PFS の評価でも改善が認められ（ハザード比：0.77），この改善は事前に規定した全ての部分集団でも認められた。
- データカットオフ時点で，Ami/Laz 群 97 例（22.6%）及び Laz 群 56 例（25.9%）が死亡した。OS の中間解析から，Ami/Laz 群で生存期間が改善する傾向が示された（ハザード比：0.82）。

評価項目ごとの各投与群別の有効性を表 2.7.6.10-2 に示す。

表 2.7.6.10-2 PFS，OS，ORR，DOR の層別解析の要約（FAS）
（73841937NSC3003 試験）

| | Amivantamab+ Lazertinib Arm (N=429) | Osimertinib Arm (N=429) | Lazertinib Arm (N=216) |
|---|---|---|---|
| Primary Endpoint | | | |
| Progression-free survival (PFS) by BICR | | | |
| Number of events (%) | 192 (44.8%) | 252 (58.7%) | 121 (56.0%) |
| Median, months (95% CI) | 23.72 (19.12, 27.66) | 16.59 (14.78, 18.46) | 18.46 (14.75, 20.11) |
| HR (95% CI); p-value[a] (amivantamab+lazertinib vs osimertinib) | | 0.70 (0.58, 0.85); 0.0002 | 0.72 (0.57, 0.90) |
| Secondary Endpoints | | | |
| Overall survival (OS) | | | |
| Number of events (%) | 97 (22.6%) | 117 (27.3%) | 56 (25.9%) |
| Median, months (95% CI) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) |
| HR (95% CI); p-value[a] (amivantamab+lazertinib vs osimertinib) | | 0.80 (0.61, 1.05); 0.1099 | 0.82 (0.59, 1.14) |
| Objective response rate (ORR) by BICR[b] | | | |
| ORR, % (95% CI) | 86.2% (82.6, 89.4) | 84.5% (80.7, 87.9) | 82.7% (77.0, 87.5) |
| Complete response, % | 6.9% | 3.6% | 4.2% |
| Partial response, % | 79.3% | 80.9% | 78.5% |
| Odds ratio (95% CI); p-value (amivantamab+lazertinib vs osimertinib) | | 1.15 (0.78, 1.70); 0.4714 | 1.31 (0.83, 2.06) |
| Duration of response (DOR) by BICR for confirmed responders[c] | | | |
| Median (95% CI), months | 25.76 (20.14, NE) | 16.76 (14.75, 18.53) | 16.56 (14.75, 20.21) |
| PFS after first subsequent therapy (PFS2) | | | |
| Number of events (%) | 101 (23.5%) | 130 (30.3%) | 58 (26.9%) |
| HR (95% CI) | | 0.75 (0.58, 0.98) | 0.81 (0.59, 1.12) |
| Time to symptomatic progression (TTSP) | | | |
| Number of events (%) | 125 (29.1%) | 167 (38.9%) | 70 (32.4%) |
| Median, months (95% CI) | NE (NE, NE) | 29.31 (25.33, NE) | NE (NE, NE) |
| HR (95% CI); | | 0.72 (0.57, 0.91) | 0.86 (0.64, 1.15) |
| Intracranial PFS by BICR[d] | | | |
| Number of events (%) | 75 (42.1%) | 75 (43.6%) | 37 (43.0%) |
| Median, months (95% CI) | NE (18.43, NE) | 21.09 (18.40, NE) | 20.30 (16.59, NE) |
| HR (95% CI) | | 0.96 (0.70, 1.33) | 0.94 (0.63, 1.40) |

Key: HR=hazard ratio; CI=confidence interval; NE=not estimable
[a] Hypoethesis testing for primary or key secondary endpoints.
[b] Based on subjects with measurable disease at baseline by BICR.
[c] Based on subjects with confirmed complete response or partial response by BICR.
[d] Based on subgroup of subjects with history of brain metastatis reported on eCRF page by investgator.

### (4) 安全性

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とオシメルチニブ単独投与の比較

全体として，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，個々の治療薬の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。Ami/Laz 群の被験者は，Osi 群と比べ，アミバンタマブ及びラゼルチニブの両方で既知の抗 EGFR 活性による有害事象，またアミバンタマブで既知の抗 MET 活性による有害事象の発現割合が高かった。アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与は忍容可能で，投与中止割合も低かった。Ami/Laz 群で認められた注目すべき有害事象である「IRR」，「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺疾患」の全体的な発現割合は，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与とアミバンタマブ単独投与で同程度であった。死亡に至った有害事象の発現割合は低く，両投与群で同程度であった。主な安全性の所見を以下に示す。

- 有害事象は，Ami/Laz 群で 421 例（100.0%）及び Osi 群では 425 例（99.3%）で報告された。最も高頻度に認められた有害事象は，個々の治験薬で認められる事象と同様であった。Ami/Laz 群で EGFR 関連の有害事象の発現割合が高いことは，Osi 群と比べ EGFR 経路をより深く阻害することが示唆される。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Osi 群［183 例（42.8%）］と比べ，Ami/Laz 群［316 例（75.1%）］で高かった。両群とも，Grade 3 以上の有害事象は，主に EGFR 経路に対する作用によるもの（発疹／ざ瘡様皮膚炎，爪囲炎，口内炎等）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合が Ami/Laz 群で高かったが，これは Grade 3 の事象の発現が高かったためであり，Grade 4 の有害事象［Ami/Laz 群 23 例（5.5%），Osi 群 16 例（3.7%）］及び Grade 5 の有害事象［Ami/Laz 群 34 例（8.1%），Osi 群 31 例（7.2%）］の発現割合は両群で同程度であった。
- 重篤な有害事象は，Ami/Laz 群で 205 例（48.7%），Osi 群で 143 例（33.4%）に認められた。重篤な有害事象のプロファイルについて投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 注入に伴う反応以外の有害事象により治験薬投与の中断に至った被験者は，Ami/Laz 群で 350 例（83.1%）［アミバンタマブ：328 例（77.9%），ラゼルチニブ：299 例（71.0%）］，Osi 群で 165 例（38.6%）であった。Ami/Laz 群の 240 例（57.5%）が注入に伴う反応によりアミバンタマブの投与を調整（投与中断，投与速度の低下，投与中止）した。治験薬の減量に至った有害事象は，Ami/Laz 群で 249 例（59.1%）［アミバンタマブ：193 例（45.8%），ラゼルチニブ：176 例（41.8%）］，Osi 群では 23 例（5.4%）に認められた。Ami/Laz 群で休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が高かった主な理由は，Ami/Laz 群で皮膚毒性の発現割合が高かったためである。
- いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象は，Ami/Laz 群で 147 例（34.9%）［アミバンタマブ：145 例（34.4%），ラゼルチニブ：85 例（20.2%）］，Osi 群で 58 例（13.6%）に認められた。有害事象により全ての薬剤の投与を中止したのは，Ami/Laz 群で 86 例（20.4%）であった。Ami/Laz 群で投与中止割合が高かった主な理由は，注入に伴う反応（Ami/Laz 群：19 例（4.5%），アミバンタマブのみ静脈内投与），爪囲炎［Ami/Laz 群 14 例（3.3%），Osi 群 0 例（0%）］，発疹［Ami/Laz 群 11 例（2.6%），Osi 群 0 例（0%）］，ざ瘡様皮膚炎［Ami/Laz 群 6 例（1.4%），Osi 群 0 例（0%）］であった。
- 死亡に至った有害事象は，Ami/Laz 群で 34 例（8.1%），Osi 群で 31 例（7.2%）に認められた。死亡に至った有害事象の詳細な医学的レビューでは，報告された事象に安全性上の懸念を示唆する特定のパターンは認められなかった。
- 注目すべき有害事象の「肺臓炎／間質性肺疾患」，「IRR」及び「発疹」は，アミバンタマブ特有の安全性プロファイルに基づきプロスペクティブに特定された。本試験実施中に，注目すべき有害事象として「静脈血栓塞栓症」を追加した。

– 「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，Ami/Laz 群［13 例（3.1%）］と Osi 群［13 例（3.0%）］で同程度であった。Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」は両群でそれぞれ 6 例（1.4%）認められ，両群とも致死的な（Grade 5）事象が含まれた［Ami/Laz 群 1 例（0.2%），Osi 群 2 例（0.5%）］。

– Ami/Laz 群の被験者（アミバンタマブのみを静脈内投与）265 例（62.9%）で「IRR」が認められた。ほとんどの「IRR」の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 及び 4 の「IRR」はそれぞれ 23 例（5.5%）及び 4 例（1.0%）に認められたが，Grade 5 の「IRR」は認められなかった。アミバンタマブの初回投与後に IRR が発現した被験者の割合は 118 例（28.0%）であった。Cycle 1 Day 1 より後に発現した「IRR」のほとんどは，アミバンタマブ投与をスキップしたあとの投与で発現しており，直前のアミバンタマブ投与から「IRR」が発現したアミバンタマブ投与までの期間の中央値（範囲）は，56.0（8~337）日であった。

– 「発疹」は，Ami/Laz 群で 373 例（88.6%），Osi 群の 210 例（49.1%）で認められた。重症度は，両群ともほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の「発疹」は，Ami/Laz 群の 114 例（27.1%），Osi 群の 4 例（0.9%）で認められたが，Grade 4 又は Grade 5 の「発疹」はいずれの群でも認められなかった。

– 「静脈血栓塞栓症」は，Ami/Laz 群で 157 例（37.3%），Osi 群では 39 例（9.1%）に認められた。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，Ami/Laz 群で 43 例（10.2%），Osi 群で 12 例（2.8%）と，Ami/Laz 群で高かったが，Grade 4 又は Grade 5 の事象の発現割合は同程度であった（両群とも 1%未満）。「静脈血栓塞栓症」発現リスクの群間差は，投与開始後 4 カ月間が最も大きく，その後群間のリスク差は減少した。

  · 重篤な「静脈血栓塞栓症」イベントは，Ami/Laz 群の 46 例（10.9%）で認められた。このうち 43 例は入院が必要であり，最も多い理由は抗凝固療法の開始（22 例）で，また各国・地域の標準治療のための入院も 9 例であり，「静脈血栓塞栓症」の症状管理のための入院は 13 例であった。

  · ほとんどの「静脈血栓塞栓症」イベントは，抗凝固薬を併用していない被験者で認められた。抗凝固薬併用中に最初の「静脈血栓塞栓症」イベントが認められたのは，Ami/Laz 群では 5 例（1.2%）のみであり，Osi 群では認められなかった。抗凝固療法は，両群のほとんどの被験者で最初の「静脈血栓塞栓症」イベント発現後に開始され，抗凝固療法開始後の「静脈血栓塞栓症」イベントの再発はまれであった［Ami/Laz 群 8 例（1.9%），Osi 群 0 例（0%）］。

  · 有害事象としての出血事象は Ami/Laz 群及び Osi 群ともに高頻度（それぞれ 27.6% 及び 13.8%）に認められたが，抗凝固薬併用中に発現した出血事象はまれであった（それぞれ 8.1%及び 3.3%）。抗凝固療法中に発現したほぼ全ての出血事象の重症度は最大で Grade 1 又は 2 であり，臨床的に重要と判断された事象はなかった。

- 錯感覚及びその関連事象の発現割合は Osi 群の 40 例（9.3%）に対し，Ami/Laz 群で 144 例（34.2%）と高かった。両群ともにほとんどの錯感覚及びその関連事象の重症度は最大で Grade 1 又は 2 であり，治験薬の投与中止に至った被験者［Ami/Laz 群：5 例（1.2%），Osi 群 0 例（0%）］はほとんど認められなかった。
- COVID-19 関連の有害事象は，Ami/Laz 群で 136 例（32.3%），Osi 群で 117 例（27.3%）に認められた。COVID-19 関連の有害事象のうち重篤な有害事象［それぞれ 13 例（3.1%）及び 11 例（2.6%）］及び死亡に至った事象［それぞれ 2 例（0.5%）及び 3 例（0.7%）］の発現割合は両群で同様であった。
- 投与期間中，いずれの投与群でも血液学的検査，血液生化学検査又は心機能に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

<u>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用とラゼルチニブ単独の比較</u>

全体として，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，個々の薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致していた。アミバンタマブ及びラゼルチニブの既知の抗 EGFR 活性及びアミバンタマブの既知の抗 MET 活性関連の有害事象の発現割合は，Laz 群よりも Ami/Laz 群が高かった。

- 有害事象は，Ami/Laz 群及び Laz 群の全被験者で認められた。EGFR 阻害関連の Grade 3 以上の有害事象の発現割合が Ami/Laz 群で高かったことは，Laz 群と比較して EGFR 経路をより深く阻害することが示唆される。
- 重篤な有害事象は，Ami/Laz 群で 205 例（48.7%），Laz 群では 75 例（35.2%）に認められた。重篤な有害事象の発現傾向に投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 投与中断に至った有害事象（IRR を除く）の発現割合は，Laz 群 92 例（43.2%）と比較して Ami/Laz 群では 350 例（83.1%）と高かった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 249 例（59.1%）［アミバンタマブ：193 例（45.8%），ラゼルチニブ：176 例（41.8%）］，Laz 群で 27 例（12.7%）であった。Ami/Laz 群で休薬又は減量に至った有害事象の発現割合が高かった主な理由は，Ami/Laz 群で皮膚毒性の発現割合が高かったためである。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，Ami/Laz 群で 147 例（34.9%）［アミバンタマブ：145 例（34.4%），ラゼルチニブ：85 例（20.2%）］，Laz 群で 28 例（13.1%）に認められた。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は，Ami/Laz 群で 34 例（8.1%），Laz 群で 12 例（5.6%）であった。
- 「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，Ami/Laz 群 13 例（3.1%）と Laz 群 6 例（2.8%）で同程度であった。Grade 3 以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」は，Ami/Laz 群 6 例（1.4%）及び Laz 群 3 例（1.4%）で認められた。

- 「発疹」は，Ami/Laz 群で 373 例（88.6%），Laz 群の 145 例（68.1%）で認められた。両群とも，「発疹」の大半は最大で Grade 1 又は 2 であり，いずれの群でも Grade 4 又は 5 は認められなかった。
- 「静脈血栓塞栓症」イベントは，Ami/Laz 群では 157 例（37.3%），Laz 群では 30 例（14.1%）で認められた。Grade 4 又は 5 の事象の発現割合は同程度であった（両群とも 1%未満）。
- 錯感覚及びその関連事象の発現割合は，Laz 群［89 例（41.8%）］と比較して Ami/Laz 群［144 例（34.2%）］で低かった。両群ともほとんどの錯感覚及び関連事象の重症度は最大で Grade 1 又は 2 であり，治験薬の投与中止に至ったのは Ami/Laz 群 5 例（1.2%），Laz 群 2 例（0.9%）のみであった。
- COVID-19 関連の有害事象は，Ami/Laz 群で 136 例（32.3%），Laz 群では 51 例（23.9%）に認められた。
- 投与期間中，いずれの投与群でも血液学的検査，血液生化学検査又は心機能に対して臨床的に意味のある影響は認められなかった。

#### (5) PK

Ami/Laz 群のアミバンタマブ及びラゼルチニブの PK は，各化合物の既知の PK プロファイルと一致していた。

#### (6) 免疫原性

Ami/Laz 群の免疫原性が評価可能な被験者では，治験薬投与中に抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

### 2.7.6.10.3 結論

本試験では，EGFR 遺伝子変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，一次治療としてのアミバンタマブとラゼルチニブ併用投与のベネフィットをオシメルチニブと比較評価した。アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与はオシメルチニブと比較して，BICR 判定による PFS（主要評価項目）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善，及び OS では改善傾向，並びに大幅な持続的奏効をもたらした。このことから，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与は当該患者に対する新たな標準治療となり得ることが示された。アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与とラゼルチニブ単独投与を比較した有効性の結果は，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与の効果に対するアミバンタマブの寄与を裏付けている。

本試験の結果，アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与の安全性プロファイルは，個々の薬剤の既知の安全性プロファイルと概ね一致しており，単剤と比較して EGFR 経路のより深い阻害を示唆している可能性がある。毒性は，支持療法，薬剤の投与中断及び減量で管理することにより，概ね許容可能であった。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与による安全性の懸念として，投与開始後 4 カ月間は静脈血栓塞栓症イベントの発現リスクが高いことが確認された。各地

域のガイドラインに基づく抗凝固療法による治療は安全かつ有効であると考えられ，抗凝固薬の投与を受けた被験者では再発性静脈血栓塞栓症イベント又は Grade 3 以上の出血事象の発現割合は低かった。

### 2.7.6.10.4　全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

2023 年 8 月 11 日（データカットオフ）時点のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用投与，オシメルチニブ単独投与，及びラゼルチニブ単独投与で認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.10-3 及び表 2.7.6.10-4 に示す。

表 2.7.6.10-3 全ての有害事象（73841937NSC3003 試験）

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| Analysis set: Safety | 421 | 428 | 213 |
| Subjects with 1 or more AEs | 421 (100.0%) | 425 (99.3%) | 213 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 383 (91.0%) | 273 (63.8%) | 163 (76.5%) |
| 発疹 | 260 (61.8%) | 131 (30.6%) | 95 (44.6%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 122 (29.0%) | 55 (12.9%) | 45 (21.1%) |
| そう痒症 | 99 (23.5%) | 73 (17.1%) | 36 (16.9%) |
| 皮膚乾燥 | 67 (15.9%) | 60 (14.0%) | 38 (17.8%) |
| 皮膚亀裂 | 40 (9.5%) | 23 (5.4%) | 5 (2.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 27 (6.4%) | 8 (1.9%) | 8 (3.8%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 24 (5.7%) | 15 (3.5%) | 13 (6.1%) |
| 皮膚潰瘍 | 22 (5.2%) | 2 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 皮膚病変 | 19 (4.5%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| ざ瘡 | 18 (4.3%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 紅斑 | 16 (3.8%) | 4 (0.9%) | 4 (1.9%) |
| 脱毛症 | 15 (3.6%) | 20 (4.7%) | 27 (12.7%) |
| 爪の障害 | 15 (3.6%) | 13 (3.0%) | 4 (1.9%) |
| 多毛症 | 12 (2.9%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 男性型多毛症 | 11 (2.6%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 褥瘡性潰瘍 | 9 (2.1%) | 4 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚炎 | 9 (2.1%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| 爪甲剥離症 | 9 (2.1%) | 8 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| そう痒性皮疹 | 9 (2.1%) | 4 (0.9%) | 6 (2.8%) |
| 丘疹性皮疹 | 7 (1.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 間擦疹 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 湿疹 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (2.3%) |
| 陥入爪 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚疼痛 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 斑状皮疹 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 蕁麻疹 | 5 (1.2%) | 7 (1.6%) | 5 (2.3%) |
| 毛髪成長異常 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 爪破損 | 4 (1.0%) | 6 (1.4%) | 6 (2.8%) |
| 皮膚びらん | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 皮膚出血 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 乾皮症 | 4 (1.0%) | 0 | 2 (0.9%) |
| セルライト | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 接触皮膚炎 | 3 (0.7%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 多形紅斑 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 爪ジストロフィー | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 丘疹 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 光線角化症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 水疱 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| おむつ皮膚炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 薬疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 斑状出血 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 類天疱瘡 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 毛孔性皮疹 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 痂皮 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 皮膚毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 血管浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 異汗性湿疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 表皮融解 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚肉芽腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮下出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 毛質異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 苔癬様角化症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪上皮亀裂 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪甲脱落症 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 天疱瘡 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 光線過敏性反応 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| アレルギー性そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 瘢痕痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚障害 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚軟化 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 黄色腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頭部粃糠疹 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| アトピー性皮膚炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| びまん性脱毛症 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 貨幣状湿疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 多汗症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 過角化 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 網状皮斑 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 黒皮症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪床の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪変色 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪成長異常 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪色素沈着 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 色素沈着障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 敏感肌 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 皮膚色素減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 皮下気腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 丘疹状蕁麻疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| | | | |
| 感染症および寄生虫症 | 366 (86.9%) | 279 (65.2%) | 136 (63.8%) |
| 爪囲炎 | 288 (68.4%) | 121 (28.3%) | 61 (28.6%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 111 (26.4%) | 103 (24.1%) | 42 (19.7%) |
| 結膜炎 | 46 (10.9%) | 7 (1.6%) | 7 (3.3%) |
| 上気道感染 | 37 (8.8%) | 44 (10.3%) | 13 (6.1%) |
| 肺炎 | 33 (7.8%) | 39 (9.1%) | 15 (7.0%) |
| 尿路感染 | 31 (7.4%) | 20 (4.7%) | 11 (5.2%) |
| 毛包炎 | 27 (6.4%) | 7 (1.6%) | 9 (4.2%) |
| 蜂巣炎 | 21 (5.0%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 帯状疱疹 | 16 (3.8%) | 9 (2.1%) | 3 (1.4%) |
| 膿疱性皮疹 | 16 (3.8%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 上咽頭炎 | 15 (3.6%) | 12 (2.8%) | 7 (3.3%) |
| 膀胱炎 | 8 (1.9%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| インフルエンザ | 8 (1.9%) | 3 (0.7%) | 3 (1.4%) |
| 中耳炎 | 8 (1.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 歯肉炎 | 7 (1.7%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 副鼻腔炎 | 7 (1.7%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| 皮膚感染 | 7 (1.7%) | 2 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 気道感染 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 6 (2.8%) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 5 (1.2%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 単純ヘルペス | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪真菌症 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| ウイルス性気道感染 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 足部白癬 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| カンジダ感染 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| ヘルペスウイルス感染 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 口腔カンジダ症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 口腔ヘルペス | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 咽頭炎 | 4 (1.0%) | 9 (2.1%) | 1 (0.5%) |
| 膿疱 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻炎 | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 5 (2.3%) |
| 敗血症 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 丹毒 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼感染 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚真菌感染 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 感染 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 限局性感染 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪感染 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 歯周炎 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 敗血症性ショック | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| ＣＯＶＩＤ－１９の疑い | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭部白癬 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 股部白癬 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 白癬感染 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| ウイルス感染 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 創傷感染 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 体部白癬 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| デング熱 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 医療機器関連感染 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 精巣上体炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 真菌感染 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 陰部単純ヘルペス | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 膿痂疹 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 乳様突起炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 食道カンジダ症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 外耳炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 慢性中耳炎 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚カンジダ | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 軟部組織感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 歯膿瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 眼瞼膿瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アシネトバクター敗血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 虫垂炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 穿孔性虫垂炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 無症候性ＣＯＶＩＤ－１９ | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 菌血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カンピロバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| よう | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 子宮頚管炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス性結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| コロナウイルス感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳感染 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 大腸菌性菌血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 熱性感染症 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 真菌性敗血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| せつ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 消化管感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰部ヘルペス | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰部帯状疱疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻径部感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| Ｈ１Ｎ１インフルエンザ | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ヘリコバクター感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| クレブシエラ感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| クレブシエラ性敗血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス性下気道感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 伝染性軟属腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼓膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪床感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 臍炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口腔膿疱 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 精巣炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 耳下腺炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腹膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 誤嚥性肺炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌性肺炎 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 処置後感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性腎盂腎炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 膿皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| セラチア感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| シュワネラ・アルガエ性菌血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性敗血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス重複感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 梅毒 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 気管気管支炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿路性敗血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス性発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 細菌性関節炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 無症候性細菌尿 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌尿 | 0 | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| バルトリン腺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳房膿瘍 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 細気管支炎 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| カテーテル留置部位感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 細菌性結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 耳垂感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス性消化管感染 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 麦粒腫 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 感染性皮膚嚢腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感染性静脈瘤 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 喉頭炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽喉頭炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 下気道感染 | 0 | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 随伴性肺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| マイコプラズマ性肺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ウイルス性肺炎 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 急性ＣＯＶＩＤ－１９後症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 膿尿 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ツツガ虫病 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ブドウ球菌性菌血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 扁桃炎 | 0 | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 歯感染 | 0 | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 結核 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿道炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 外陰腟炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸障害 | 326 (77.4%) | 298 (69.6%) | 142 (66.7%) |
| 便秘 | 123 (29.2%) | 55 (12.9%) | 37 (17.4%) |
| 下痢 | 123 (29.2%) | 190 (44.4%) | 68 (31.9%) |
| 口内炎 | 122 (29.0%) | 90 (21.0%) | 38 (17.8%) |
| 悪心 | 90 (21.4%) | 58 (13.6%) | 38 (17.8%) |
| 嘔吐 | 52 (12.4%) | 23 (5.4%) | 24 (11.3%) |
| 痔核 | 41 (9.7%) | 9 (2.1%) | 8 (3.8%) |
| 消化不良 | 32 (7.6%) | 18 (4.2%) | 9 (4.2%) |
| 上腹部痛 | 26 (6.2%) | 18 (4.2%) | 9 (4.2%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 20 (4.8%) | 12 (2.8%) | 8 (3.8%) |
| 歯肉出血 | 19 (4.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 腹痛 | 17 (4.0%) | 18 (4.2%) | 5 (2.3%) |
| 裂肛 | 17 (4.0%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 15 (3.6%) | 15 (3.5%) | 3 (1.4%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 胃炎 | 13 (3.1%) | 9 (2.1%) | 4 (1.9%) |
| 口内乾燥 | 10 (2.4%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 肛門周囲痛 | 7 (1.7%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 直腸出血 | 7 (1.7%) | 0 | 0 |
| アフタ性潰瘍 | 6 (1.4%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 鼓腸 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 痔出血 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 口唇乾燥 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 食道炎 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 歯痛 | 6 (1.4%) | 8 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| 腹部不快感 | 5 (1.2%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 腹部膨満 | 5 (1.2%) | 9 (2.1%) | 4 (1.9%) |
| 肛門の炎症 | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 嚥下障害 | 5 (1.2%) | 7 (1.6%) | 0 |
| 下腹部痛 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 肛門出血 | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 口角口唇炎 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血便排泄 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 嚥下痛 | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 直腸炎 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 齲歯 | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 十二指腸潰瘍 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 舌炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 口腔内出血 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 吐き戻し | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌潰瘍 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門発疹 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 肛門潰瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 腹水 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 口唇のひび割れ | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 慢性胃炎 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 大腸炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心窩部不快感 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃潰瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 麻痺性イレウス | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 大腸穿孔 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 膵炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 消化性潰瘍 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 腹部硬直 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 痔瘻 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門失禁 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歯嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 細菌叢異常 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 腸炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 糞塊 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 穿孔性胃潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 胃腸の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃腸毒性 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| イレウス | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腸出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腸閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口唇紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口唇潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 弛緩歯 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| マロリー・ワイス症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 口腔内痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 急性膵炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 直腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 舌発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 舌出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 変色歯 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯の障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 便意切迫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 好酸球性食道炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| おくび | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 軟便 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 胃腸出血 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 消化管運動障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 消化器痛 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 胃酸過多 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 炎症性腸疾患 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼠径ヘルニア | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 腸管腫瘤 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腹腔内血腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腹腔内出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 大腸潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 口唇血腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 不正咬合 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腸間膜血管閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 非感染性歯肉炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 歯周病 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 咳嗽後嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 唾液変性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌水疱形成 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 307 (72.9%) | 185 (43.2%) | 100 (46.9%) |
| 末梢性浮腫 | 150 (35.6%) | 24 (5.6%) | 24 (11.3%) |
| 無力症 | 78 (18.5%) | 46 (10.7%) | 31 (14.6%) |
| 疲労 | 70 (16.6%) | 42 (9.8%) | 23 (10.8%) |
| 発熱 | 51 (12.1%) | 37 (8.6%) | 20 (9.4%) |
| 粘膜の炎症 | 44 (10.5%) | 12 (2.8%) | 8 (3.8%) |
| 末梢腫脹 | 23 (5.5%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 浮腫 | 20 (4.8%) | 2 (0.5%) | 6 (2.8%) |
| 倦怠感 | 19 (4.5%) | 15 (3.5%) | 6 (2.8%) |
| 胸痛 | 18 (4.3%) | 21 (4.9%) | 11 (5.2%) |
| 非心臓性胸痛 | 13 (3.1%) | 18 (4.2%) | 11 (5.2%) |
| 顔面浮腫 | 10 (2.4%) | 4 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 胸部不快感 | 9 (2.1%) | 4 (0.9%) | 7 (3.3%) |
| 乾燥症 | 9 (2.1%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 全身性浮腫 | 7 (1.7%) | 0 | 0 |
| 肉芽腫 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 悪寒 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 限局性浮腫 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 疼痛 | 4 (1.0%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 突然死 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 顔面腫脹 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 死亡 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 炎症 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 投与部位漏出 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 小結節 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位疼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 活動性低下 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 顔面痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 冷感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 熱感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 1 (0.2%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 高体温症 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 低体温 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 埋込み部位紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 医療機器関連損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 粘膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 非圧痕浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 異物感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 嚢胞破裂 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 不快感 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 滲出液 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 注射部位疼痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 注射部位反応 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 活動状態低下 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 鎖骨上窩痛 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 代謝および栄養障害 | 303 (72.0%) | 176 (41.1%) | 87 (40.8%) |
| 低アルブミン血症 | 204 (48.5%) | 26 (6.1%) | 17 (8.0%) |
| 食欲減退 | 103 (24.5%) | 76 (17.8%) | 31 (14.6%) |
| 低カルシウム血症 | 88 (20.9%) | 35 (8.2%) | 15 (7.0%) |
| 低カリウム血症 | 60 (14.3%) | 30 (7.0%) | 12 (5.6%) |
| 低ナトリウム血症 | 40 (9.5%) | 39 (9.1%) | 22 (10.3%) |
| 高血糖 | 26 (6.2%) | 20 (4.7%) | 5 (2.3%) |
| 低マグネシウム血症 | 21 (5.0%) | 8 (1.9%) | 7 (3.3%) |
| 低蛋白血症 | 19 (4.5%) | 5 (1.2%) | 5 (2.3%) |
| 高カリウム血症 | 15 (3.6%) | 9 (2.1%) | 9 (4.2%) |
| 高アミラーゼ血症 | 12 (2.9%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 高トリグリセリド血症 | 8 (1.9%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| 低血糖 | 8 (1.9%) | 4 (0.9%) | 0 |
| 低リン血症 | 7 (1.7%) | 8 (1.9%) | 6 (2.8%) |
| 高カルシウム血症 | 5 (1.2%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 高クロール血症 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 過小食 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| ビタミンD欠乏 | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 高マグネシウム血症 | 4 (1.0%) | 8 (1.9%) | 3 (1.4%) |
| 低クロール血症 | 4 (1.0%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 脱水 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 糖尿病 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 高尿酸血症 | 3 (0.7%) | 13 (3.0%) | 4 (1.9%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 電解質失調 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高脂血症 | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 4 (1.9%) |
| 高リン血症 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 細胞死 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 糖尿病性代謝代償不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脂質異常症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 体液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 葉酸欠乏 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 耐糖能障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高アルブミン血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高ナトリウム血症 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 栄養障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 代謝障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 代謝症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肥満 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ２型糖尿病 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 亜鉛欠乏 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 悪液質 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 糖尿病性ケトアシドーシス | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 発育不全 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 鉄欠乏 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| ケトアシドーシス | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| ビタミンＣ欠乏 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 297 (70.5%) | 39 (9.1%) | 24 (11.3%) |
| 注入に伴う反応 | 265 (62.9%) | 0 | 0 |
| 転倒 | 13 (3.1%) | 3 (0.7%) | 5 (2.3%) |
| 皮膚裂傷 | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 熱傷 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 大腿骨頚部骨折 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 4 (1.0%) | 0 | 4 (1.9%) |
| 腰椎骨折 | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 足関節部骨折 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 挫傷 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 股関節部骨折 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 創傷 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 顔面骨骨折 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 大腿骨骨折 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 下肢骨折 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 投薬過誤 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚創傷 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 脊椎圧迫骨折 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 胸椎骨折 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 歯牙破折 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 上肢骨折 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 創合併症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 偶発的過量投与 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 動物咬傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 耳介血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 剥離骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 殿部損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜瘢痕 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 角膜擦過傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 手骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 熱疲労 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 関節脱臼 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋断裂 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肉離れ | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨盤骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 処置後紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 処置後腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 放射線損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 放射線壊死 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肋骨骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 交通事故 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 瘢痕 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 軟部組織損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脊柱損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脊椎骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮下血腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| サンバーン | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 腱断裂 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脛骨骨折 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ワクチン接種合併症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血管確保合併症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 創離開 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 創部分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 内部臓器の熱傷 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ドレーン留置部位合併症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 足骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭部損傷 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 顎の骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節損傷 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 鼻部損傷 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 頚部損傷 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 処置による気胸 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 放射線肺臓炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 放射線皮膚損傷 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 橈骨骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 硬膜下血腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 硬膜下出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯牙損傷 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 各種物質毒性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 臨床検査 | 256 (60.8%) | 183 (42.8%) | 112 (52.6%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 152 (36.1%) | 57 (13.3%) | 50 (23.5%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 121 (28.7%) | 58 (13.6%) | 45 (21.1%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 61 (14.5%) | 31 (7.2%) | 20 (9.4%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 52 (12.4%) | 22 (5.1%) | 16 (7.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 49 (11.6%) | 24 (5.6%) | 21 (9.9%) |
| 体重減少 | 37 (8.8%) | 37 (8.6%) | 5 (2.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 31 (7.4%) | 49 (11.4%) | 27 (12.7%) |
| 駆出率減少 | 18 (4.3%) | 20 (4.7%) | 8 (3.8%) |
| ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性 | 17 (4.0%) | 11 (2.6%) | 8 (3.8%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 14 (3.3%) | 19 (4.4%) | 16 (7.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 心電図ＱＴ延長 | 14 (3.3%) | 8 (1.9%) | 6 (2.8%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 13 (3.1%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 体重増加 | 12 (2.9%) | 9 (2.1%) | 12 (5.6%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 11 (2.6%) | 5 (1.2%) | 5 (2.3%) |
| リパーゼ増加 | 11 (2.6%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 血中尿素増加 | 8 (1.9%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) |
| グルタチオン還元酵素活性上昇 | 5 (1.2%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 好中球数増加 | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加 | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 糸球体濾過率減少 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 尿潜血陽性 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 血圧上昇 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 血中プロラクチン増加 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 血中尿酸減少 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 心電図異常Ｑ波 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 心電図Ｑ波 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン増加 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 総蛋白減少 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| プロトロンビン時間延長 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿中赤血球陽性 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 尿中白血球陽性 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中アルブミン減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中クレアチン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中クレアチニン減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中フィブリノゲン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中鉄減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 起立血圧低下 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 収縮期血圧上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中トロンビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 凝固時間延長 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 心電図異常Ｔ波 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 心電図Ｔ波逆転 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図異常 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図高電位 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| フィブリン分解産物増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| グリコアルブミン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 国際標準比増加 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| リンパ球百分率減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 単球数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 酸素飽和度低下 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 血小板数増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 前立腺特異性抗原増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿量減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アデノシンデアミナーゼ増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アポリポ蛋白減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アルギニノコハク酸分解酵素増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中カルシウム増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血中クロール減少 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 血中コレステロール減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中コレステロール増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中コリンエステラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中葉酸減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中乳酸増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血中ナトリウム増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 体温上昇 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 心雑音 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心電図異常Ｐ波 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ＦＥＶ１／ＦＶＣ比減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| フィブリノゲン分解産物増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 胃内ｐＨ低下 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 尿中ブドウ糖 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ヘリコバクター検査陽性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝酵素異常 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高比重リポ蛋白減少 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 高比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 肝機能検査異常 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低比重リポ蛋白減少 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 便潜血陽性 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| プロカルシトニン増加 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血沈亢進 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 血清アミロイドＡ蛋白増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| サイロキシン増加 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| トロポニンＴ増加 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白血球数減少 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 239 (56.8%) | 215 (50.2%) | 100 (46.9%) |
| 肺塞栓症 | 73 (17.3%) | 20 (4.7%) | 15 (7.0%) |
| 咳嗽 | 65 (15.4%) | 88 (20.6%) | 37 (17.4%) |
| 呼吸困難 | 51 (12.1%) | 68 (15.9%) | 26 (12.2%) |
| 鼻出血 | 33 (7.8%) | 14 (3.3%) | 5 (2.3%) |
| 胸水 | 24 (5.7%) | 29 (6.8%) | 8 (3.8%) |
| 湿性咳嗽 | 22 (5.2%) | 19 (4.4%) | 14 (6.6%) |
| 喀血 | 14 (3.3%) | 13 (3.0%) | 8 (3.8%) |
| 口腔咽頭痛 | 14 (3.3%) | 12 (2.8%) | 7 (3.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 鼻漏 | 13 (3.1%) | 9 (2.1%) | 8 (3.8%) |
| 発声障害 | 12 (2.9%) | 5 (1.2%) | 9 (4.2%) |
| 肺臓炎 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 3 (1.4%) |
| 鼻閉 | 7 (1.7%) | 5 (1.2%) | 4 (1.9%) |
| 鼻乾燥 | 7 (1.7%) | 8 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| 鼻の炎症 | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 気胸 | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 労作性呼吸困難 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 呼吸不全 | 6 (1.4%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| しゃっくり | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| アレルギー性鼻炎 | 4 (1.0%) | 9 (2.1%) | 2 (0.9%) |
| 喘息 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 低酸素症 | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 鼻痂皮 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻閉塞 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 声帯ポリープ | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 失声症 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 気管支痙攣 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 咽喉乾燥 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 喉頭肉芽腫 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 喉頭痛 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 肺動脈血栓症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 肺出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 肺水腫 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 気道の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 急性呼吸窮迫症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アレルギー性咳嗽 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 胸水症 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高炭酸ガス血症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 喉頭出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 喉頭の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肺陰影 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻粘膜障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻中隔弯曲 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽頭紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胸膜痛 | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 肺胞出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肺高血圧症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 肺腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 呼吸窮迫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 痰貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 上気道咳症候群 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 喘鳴 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 無気肺 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 気管支分泌物貯留 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 気管支拡張症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血胸 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 過換気 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 鼻部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 鼻浮腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻潰瘍 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 副鼻腔嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 副鼻腔の炎症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 胸膜炎 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 肺血栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 呼吸器症状 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 副鼻腔痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| くしゃみ | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 変色痰 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 頻呼吸 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 扁桃紅斑 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 上気道の炎症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経系障害 | 230 (54.6%) | 146 (34.1%) | 133 (62.4%) |
| 錯感覚 | 58 (13.8%) | 25 (5.8%) | 33 (15.5%) |
| 頭痛 | 55 (13.1%) | 54 (12.6%) | 39 (18.3%) |
| 浮動性めまい | 49 (11.6%) | 31 (7.2%) | 14 (6.6%) |
| 末梢性ニューロパチー | 41 (9.7%) | 3 (0.7%) | 23 (10.8%) |
| 感覚鈍麻 | 28 (6.7%) | 7 (1.6%) | 18 (8.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 23 (5.5%) | 10 (2.3%) | 19 (8.9%) |
| 味覚不全 | 13 (3.1%) | 19 (4.4%) | 7 (3.3%) |
| 多発ニューロパチー | 9 (2.1%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 振戦 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 嗜眠 | 4 (1.0%) | 4 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 傾眠 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 意識消失 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 坐骨神経痛 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 自律神経失調 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 灼熱感 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 異常感覚 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 水頭症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 虚血性脳卒中 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| ラクナ梗塞 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 神経毒性 | 2 (0.5%) | 0 | 4 (1.9%) |
| 失神 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 味覚障害 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管性脳症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 声帯不全麻痺 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 失書症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 健忘 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 無嗅覚 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 失語症 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 大脳基底核梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脳浮腫 | 1 (0.2%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 頚動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 小脳性運動失調 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脳出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 認知障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 認知症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 意識レベルの低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病性ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 体位性めまい | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 構語障害 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 顔面麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 出血性卒中 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頭部不快感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋緊張亢進 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 嗅覚減退 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 第４脳神経麻痺 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 虚血性脳梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経痛 | 1 (0.2%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経根痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経根障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 痙攣発作 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| Ｓ状静脈洞血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 一過性脳虚血発作 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 前向性健忘 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 運動失調 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 軸索型ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| ベル麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 手根管症候群 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 脳嚢胞 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 大脳障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脳微小血管症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 虚血性脳小血管疾患 | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 両麻痺 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ジスキネジア | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 起立障害 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| てんかん | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 微細運動機能障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 不全片麻痺 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 味覚減退 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭蓋内圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白質脳症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 髄膜症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 代謝性脳症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 片頭痛 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 運動障害 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 後頭神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 不全対麻痺 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 松果体嚢胞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 発作後麻痺 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脊髄圧迫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 緊張性頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 三叉神経痛 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 声帯麻痺 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 白質病変 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 223 (53.0%) | 180 (42.1%) | 101 (47.4%) |
| 筋痙縮 | 70 (16.6%) | 32 (7.5%) | 50 (23.5%) |
| 四肢痛 | 64 (15.2%) | 22 (5.1%) | 21 (9.9%) |
| 筋肉痛 | 53 (12.6%) | 19 (4.4%) | 11 (5.2%) |
| 背部痛 | 48 (11.4%) | 45 (10.5%) | 22 (10.3%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 関節痛 | 38 (9.0%) | 60 (14.0%) | 25 (11.7%) |
| 筋力低下 | 18 (4.3%) | 6 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 筋骨格系胸痛 | 12 (2.9%) | 12 (2.8%) | 9 (4.2%) |
| 筋骨格痛 | 10 (2.4%) | 9 (2.1%) | 2 (0.9%) |
| 頚部痛 | 10 (2.4%) | 16 (3.7%) | 5 (2.3%) |
| 関節腫脹 | 8 (1.9%) | 0 | 0 |
| 脊椎痛 | 7 (1.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 骨痛 | 6 (1.4%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 側腹部痛 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 関節炎 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 四肢不快感 | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 椎間板突出 | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 尾骨痛 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 筋膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 痛風性関節炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋肉疲労 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 筋攣縮 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 顎痛 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 滑液包炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肋軟骨炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外骨腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨折痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 顎骨嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 関節硬直 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 腰部脊柱管狭窄症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 下顎腫瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 運動性低下 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋骨格不快感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 筋膜疼痛症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ミオパチー | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 骨溶解 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨壊死 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 骨粗鬆症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (1.4%) |
| 関節周囲炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節リウマチ | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 変形性脊椎症 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 腱炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肘関節変形 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 足変形 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 大転子疼痛症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼡径部痛 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 鼡径部腫瘤 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 椎間板変性症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経障害性筋萎縮症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨軟骨炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 顎骨壊死 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨減少症 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 閉経後骨粗鬆症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 骨粗鬆症性骨折 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 足底筋膜炎 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 肩回旋筋腱板症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 仙骨痛 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 脊柱変形 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 脊柱管狭窄症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脊椎すべり症 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 滑膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 腱障害 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 腱痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腱鞘炎 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 弾発指 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 椎体終板の炎症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 164 (39.0%) | 181 (42.3%) | 65 (30.5%) |
| 貧血 | 96 (22.8%) | 91 (21.3%) | 43 (20.2%) |
| 血小板減少症 | 66 (15.7%) | 84 (19.6%) | 20 (9.4%) |
| 白血球減少症 | 26 (6.2%) | 66 (15.4%) | 15 (7.0%) |
| リンパ球減少症 | 22 (5.2%) | 31 (7.2%) | 15 (7.0%) |
| 好中球減少症 | 20 (4.8%) | 56 (13.1%) | 7 (3.3%) |
| 白血球増加症 | 10 (2.4%) | 6 (1.4%) | 2 (0.9%) |
| 凝血異常 | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 好中球増加症 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 |
| リンパ節症 | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 0 |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 顆粒球減少症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| リンパ節炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 赤血球増加症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脾臓梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高グロブリン血症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 正球性貧血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 偽リンパ腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 脾腫 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血管障害 | 152 (36.1%) | 59 (13.8%) | 41 (19.2%) |
| 深部静脈血栓症 | 61 (14.5%) | 11 (2.6%) | 7 (3.3%) |
| 低血圧 | 29 (6.9%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 高血圧 | 21 (5.0%) | 17 (4.0%) | 12 (5.6%) |
| 四肢静脈血栓症 | 17 (4.0%) | 1 (0.2%) | 4 (1.9%) |
| 血栓症 | 9 (2.1%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 静脈血栓症 | 8 (1.9%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 6 (1.4%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 血栓性静脈炎 | 6 (1.4%) | 4 (0.9%) | 0 |
| 血管炎 | 5 (1.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 動脈硬化症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 塞栓症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 静脈塞栓症 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 充血 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 大動脈硬化症 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 頚静脈血栓症 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 起立性低血圧 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢静脈疾患 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| ほてり | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| リンパうっ滞 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 動脈瘤 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大動脈障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大動脈狭窄 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腋窩静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 循環虚脱 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 間欠性跛行 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 末梢動脈狭窄 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 末梢動脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 末梢血管障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血栓後症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 静脈瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 大静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大動脈血栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 毛細血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 毛細血管脆弱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高血圧クリーゼ | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 微小塞栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 上大静脈症候群 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 収縮期高血圧 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白衣性高血圧 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| | | | |
| 眼障害 | 133 (31.6%) | 63 (14.7%) | 32 (15.0%) |
| ドライアイ | 37 (8.8%) | 18 (4.2%) | 7 (3.3%) |
| 白内障 | 17 (4.0%) | 12 (2.8%) | 2 (0.9%) |
| 眼瞼炎 | 15 (3.6%) | 6 (1.4%) | 0 |
| 霧視 | 12 (2.9%) | 6 (1.4%) | 6 (2.8%) |
| 角膜炎 | 11 (2.6%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 流涙増加 | 9 (2.1%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 眼充血 | 8 (1.9%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 結膜出血 | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 結膜充血 | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 長睫毛症 | 6 (1.4%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼脂 | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼瞼浮腫 | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 眼球乾燥症 | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| アレルギー性結膜炎 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 視力低下 | 4 (1.0%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 網膜上膜 | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼の障害 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 睫毛乱生 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 視力障害 | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 4 (1.9%) |
| 硝子体剥離 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 渦巻き角膜 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 複視 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 上強膜炎 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼刺激 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 睫毛の成長 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲腫脹 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 網膜障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 後天性眼瞼贅皮 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乱視 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 毛様体障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜嚢胞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 角膜混濁 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼球突出症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 睫毛変化 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 睫毛剛毛化 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 緑内障 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 虹彩出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 黄斑円孔 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 視神経乳頭浮腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 羞明 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 瞼裂斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 翼状片 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 網膜色素上皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼瞼腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 潰瘍性角膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 視野欠損 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 硝子体混濁 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 一過性黒内障 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アトピー性角結膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 霰粒腫 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 角膜沈着物 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 角膜浮腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿病網膜症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乾性加齢黄斑変性 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼球浮腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼下垂 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼発疹 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 遠視 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 黄斑浮腫 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 瞼板腺炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 非感染性結膜炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 視神経萎縮 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 後嚢部混濁 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 点状角膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 網膜症 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 高血圧性網膜症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 精神障害 | 72 (17.1%) | 81 (18.9%) | 35 (16.4%) |
| 不眠症 | 41 (9.7%) | 48 (11.2%) | 13 (6.1%) |
| 不安 | 13 (3.1%) | 16 (3.7%) | 7 (3.3%) |
| うつ病 | 13 (3.1%) | 5 (1.2%) | 7 (3.3%) |
| 譫妄 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 錯乱状態 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 易刺激性 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 精神状態変化 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 睡眠障害 | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 感情障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 激越 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 不安障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 抑うつ気分 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| パニック発作 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 思考異常 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 感情不安定 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 快感消失 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 精神緩慢 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 閉所恐怖症 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 遺尿 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 寒冷恐怖症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 初期不眠症 | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 大うつ病 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| パニック障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 人格変化 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 腎および尿路障害 | 60 (14.3%) | 48 (11.2%) | 33 (15.5%) |
| 血尿 | 21 (5.0%) | 9 (2.1%) | 3 (1.4%) |
| 排尿困難 | 13 (3.1%) | 5 (1.2%) | 4 (1.9%) |
| 腎不全 | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 蛋白尿 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) |
| 腎機能障害 | 5 (1.2%) | 8 (1.9%) | 5 (2.3%) |
| 夜間頻尿 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 3 (1.4%) |
| 頻尿 | 4 (1.0%) | 8 (1.9%) | 1 (0.5%) |
| 尿管結石症 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 着色尿 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 慢性腎臓病 | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 尿意切迫 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 尿閉 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 急性腎障害 | 1 (0.2%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 高窒素血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 糖尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 水腎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 下部尿路症状 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎結石症 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 腎下垂症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎仙痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 腎梗塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿路障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿臭異常 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アルブミン尿 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 無緊張性膀胱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 非感染性膀胱炎 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 緊張性膀胱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 失禁 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経因性膀胱 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 多尿 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 腎嚢胞 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿道痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿道ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 切迫性尿失禁 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿失禁 | 0 | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿路不快感 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 尿生殖器障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心臓障害 | 56 (13.3%) | 46 (10.7%) | 28 (13.1%) |
| 心嚢液貯留 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 6 (2.8%) |
| 洞性頻脈 | 7 (1.7%) | 4 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 心室性期外収縮 | 7 (1.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 心不全 | 5 (1.2%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 動悸 | 5 (1.2%) | 6 (1.4%) | 3 (1.4%) |
| 左室機能不全 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 心筋梗塞 | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 洞性徐脈 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 不整脈 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心房細動 | 2 (0.5%) | 7 (1.6%) | 0 |
| 拡張機能障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 頻脈 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 4 (1.9%) |
| 急性冠動脈症候群 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 大動脈弁硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 冠動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心房頻脈 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 第二度房室ブロック | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 徐脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 急性心不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性心不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| うっ血性心不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心タンポナーデ | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心室血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心筋症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心肺不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心血管不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 変性僧帽弁疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 左室肥大 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 僧帽弁疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 心筋虚血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心筋断裂 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 右房拡大 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 洞性不整脈 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 上室性頻脈 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 大動脈弁石灰化 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心房粗動 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 第一度房室ブロック | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 心停止 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 心中隔肥大 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 変性大動脈弁疾患 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 期外収縮 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高血圧性心疾患 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左房拡大 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左室拡大 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 代謝性心筋症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 僧帽弁石灰化 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心筋損傷 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心膜炎 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺動脈弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝胆道系障害 | 54 (12.8%) | 26 (6.1%) | 23 (10.8%) |
| 高ビリルビン血症 | 28 (6.7%) | 14 (3.3%) | 18 (8.5%) |
| 脂肪肝 | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 胆汁うっ滞 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 肝炎 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 肝細胞融解 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 胆道障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性胆嚢炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝腫大 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肝損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 門脈血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胆石症 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 肝不全 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝腫瘤 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 過形成性胆嚢症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 39 (9.3%) | 18 (4.2%) | 11 (5.2%) |
| 骨盤痛 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 血精液症 | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖器病変 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 生殖器の炎症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 腟出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 萎縮性外陰腟炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 良性前立腺肥大症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 4 (1.9%) |
| 乳房分泌 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器発疹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 月経中間期出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 乳頭の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨盤液貯留 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰痛 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰腫脹 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 形質細胞亀頭炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 前立腺炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰部そう痒症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 精嚢障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰部出血 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 女性外陰部潰瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟灼熱感 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腺筋症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 無月経 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 乳房嚢胞 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 乳房腫瘤 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 子宮頚部上皮異形成 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 重度月経出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 閉経期症状 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 陰茎発疹 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 前立腺障害 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 前立腺腫大 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 精巣痛 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腟脱 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 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） | 35 (8.3%) | 21 (4.9%) | 9 (4.2%) |
| 化膿性肉芽腫 | 7 (1.7%) | 0 | 0 |
| 癌疼痛 | 4 (1.0%) | 9 (2.1%) | 1 (0.5%) |
| アクロコルドン | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 真珠腫 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 良性単クローン性高γグロブリン血症 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 前立腺癌 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 結腸腺癌 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 基底細胞癌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼の良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性骨髄性白血病 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨血管腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高悪性度Ｂ細胞リンパ腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 大腸の良性新生物 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脂肪腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 甲状腺乳頭癌 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 下垂体の良性腫瘍 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 小細胞肺癌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 甲状腺の良性新生物 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 膀胱癌 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 膀胱移行上皮癌 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 乳癌 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝細胞癌 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 癌性リンパ管症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 悪性胸水 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腹膜転移 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 筋脂肪腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 腫瘍出血 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 尿管新生物 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 33 (7.8%) | 24 (5.6%) | 13 (6.1%) |
| 耳鳴 | 11 (2.6%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 回転性めまい | 11 (2.6%) | 8 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| 難聴 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 耳痛 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 聴力低下 | 2 (0.5%) | 0 | 4 (1.9%) |
| 耳漏 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 両耳難聴 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 耳閉 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 中耳の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 乗物酔い | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 前庭障害 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 感音性難聴 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳出血 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| メニエール病 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳石症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 頭位性回転性めまい | 0 | 3 (0.7%) | 0 |
| 内分泌障害 | 8 (1.9%) | 0 | 5 (2.3%) |
| 甲状腺機能低下症 | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|
| 甲状腺機能亢進症 | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 副腎機能不全 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 副甲状腺機能亢進症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| バセドウ病 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| エンプティセラ症候群 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 抗利尿ホルモン不適合分泌 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 免疫系障害 | 3 (0.7%) | 8 (1.9%) | 3 (1.4%) |
| 造影剤アレルギー | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 節足動物咬傷アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| ワクチンアレルギー | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 造影剤反応 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 薬物過敏症 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 過敏症 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 製品の問題 | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 医療機器位置異常 | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 肥大型心筋症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 火炎状母斑 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心室中隔欠損症 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脳海綿状血管奇形 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 先天性脈絡叢嚢胞 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 外科および内科処置 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 胸膜癒着術 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胆嚢切除 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 抜歯 | 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.

[tsfae02.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsfae02.sas] 25SEP2023, 18:46

## 表 2.7.6.10-4 本薬と関連性がある有害事象（73841937NSC3003 試験）

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| Analysis set: Safety | 421 | 421 | 421 | 428 | 213 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 414 (98.3%) | 413 (98.1%) | 408 (96.9%) | 378 (88.3%) | 201 (94.4%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 382 (90.7%) | 367 (87.2%) | 365 (86.7%) | 249 (58.2%) | 155 (72.8%) |
| 発疹 | 256 (60.8%) | 244 (58.0%) | 234 (55.6%) | 121 (28.3%) | 89 (41.8%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 122 (29.0%) | 112 (26.6%) | 119 (28.3%) | 54 (12.6%) | 44 (20.7%) |
| そう痒症 | 93 (22.1%) | 83 (19.7%) | 86 (20.4%) | 63 (14.7%) | 31 (14.6%) |
| 皮膚乾燥 | 65 (15.4%) | 59 (14.0%) | 63 (15.0%) | 54 (12.6%) | 35 (16.4%) |
| 皮膚亀裂 | 39 (9.3%) | 38 (9.0%) | 38 (9.0%) | 23 (5.4%) | 5 (2.3%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 26 (6.2%) | 22 (5.2%) | 25 (5.9%) | 8 (1.9%) | 8 (3.8%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 24 (5.7%) | 20 (4.8%) | 23 (5.5%) | 14 (3.3%) | 13 (6.1%) |
| ざ瘡 | 18 (4.3%) | 16 (3.8%) | 15 (3.6%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 皮膚潰瘍 | 18 (4.3%) | 16 (3.8%) | 18 (4.3%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 皮膚病変 | 16 (3.8%) | 14 (3.3%) | 15 (3.6%) | 3 (0.7%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 爪の障害 | 14 (3.3%) | 11 (2.6%) | 14 (3.3%) | 11 (2.6%) | 4 (1.9%) |
| 紅斑 | 12 (2.9%) | 9 (2.1%) | 12 (2.9%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 多毛症 | 12 (2.9%) | 11 (2.6%) | 12 (2.9%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 脱毛症 | 11 (2.6%) | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 17 (4.0%) | 22 (10.3%) |
| 男性型多毛症 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 9 (2.1%) | 0 | 0 |
| 爪甲剥離症 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 8 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| 皮膚炎 | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 7 (1.7%) | 11 (2.6%) | 3 (1.4%) |
| そう痒性皮疹 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 4 (1.9%) |
| 丘疹性皮疹 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 湿疹 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 3 (1.4%) |
| 間擦疹 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 紅斑性皮疹 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 斑状皮疹 | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 毛髪成長異常 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 爪破損 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 6 (1.4%) | 4 (1.9%) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 多形紅斑 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 陥入爪 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪ジストロフィー | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 乾皮症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 光線角化症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 薬疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 爪毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚疼痛 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 丘疹 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 類天疱瘡 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 毛孔性皮疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 痂皮 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚びらん | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮膚出血 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 蕁麻疹 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) |
| 血管浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 水疱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| おむつ皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好酸球性膿疱性毛包炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 表皮融解 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚肉芽腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 毛質異常 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 苔癬様角化症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪上皮亀裂 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 神経皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 寝汗 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪甲脱落症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 点状出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 小水疱性皮疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚変色 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚刺激 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚軟化 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尋常性白斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 黄色腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 頭部粃糠疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 褥瘡性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 異汗性湿疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 網状皮斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 黒皮症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪床の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪変色 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 色素沈着障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 酒さ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 敏感肌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 皮膚障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚色素減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 皮膚局面 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 丘疹状蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 315 (74.8%) | 294 (69.8%) | 303 (72.0%) | 137 (32.0%) | 71 (33.3%) |
| 爪囲炎 | 285 (67.7%) | 262 (62.2%) | 274 (65.1%) | 115 (26.9%) | 60 (28.2%) |
| 結膜炎 | 31 (7.4%) | 28 (6.7%) | 27 (6.4%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 毛包炎 | 27 (6.4%) | 22 (5.2%) | 26 (6.2%) | 7 (1.6%) | 8 (3.8%) |
| 膿疱性皮疹 | 15 (3.6%) | 13 (3.1%) | 15 (3.6%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 蜂巣炎 | 10 (2.4%) | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 歯肉炎 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 帯状疱疹 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 爪真菌症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 膿疱 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 感染性皮膚炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 丹毒 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮膚感染 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 頭部白癬 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 膀胱炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 乳様突起炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 爪感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 口腔カンジダ症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 外耳炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 1 (0.5%) |
| 鼻炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 敗血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 軟部組織感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| ブドウ球菌感染 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 皮下組織膿瘍 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アクロモバクター感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 細菌感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カンジダ感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 熱性感染症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 真菌性足感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 真菌感染 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰部単純ヘルペス | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 陰部帯状疱疹 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| クレブシエラ感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 伝染性軟属腫 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 爪床感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 食道カンジダ症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 口腔膿疱 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 急性中耳炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 慢性中耳炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 膿皮症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| セラチア感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| シュワネラ・アルガエ性菌血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス重複感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 股部白癬 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 足部白癬 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯膿瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腟感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| ウイルス性角膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰部腟カンジダ症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟真菌感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷感染 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 感染性静脈瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽喉頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 気管気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 胃腸障害 | 271 (64.4%) | 244 (58.0%) | 258 (61.3%) | 231 (54.0%) | 113 (53.1%) |
| 口内炎 | 116 (27.6%) | 109 (25.9%) | 112 (26.6%) | 77 (18.0%) | 36 (16.9%) |
| 下痢 | 99 (23.5%) | 81 (19.2%) | 95 (22.6%) | 149 (34.8%) | 60 (28.2%) |
| 悪心 | 68 (16.2%) | 49 (11.6%) | 65 (15.4%) | 32 (7.5%) | 30 (14.1%) |
| 便秘 | 59 (14.0%) | 54 (12.8%) | 56 (13.3%) | 14 (3.3%) | 17 (8.0%) |
| 嘔吐 | 25 (5.9%) | 22 (5.2%) | 23 (5.5%) | 10 (2.3%) | 9 (4.2%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 19 (4.5%) | 17 (4.0%) | 19 (4.5%) | 11 (2.6%) | 7 (3.3%) |
| 消化不良 | 14 (3.3%) | 12 (2.9%) | 14 (3.3%) | 7 (1.6%) | 4 (1.9%) |
| 歯肉出血 | 14 (3.3%) | 14 (3.3%) | 13 (3.1%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 上腹部痛 | 11 (2.6%) | 7 (1.7%) | 10 (2.4%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 9 (2.1%) | 5 (1.2%) | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 口内乾燥 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 7 (1.7%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 腹痛 | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| 裂肛 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 胃炎 | 6 (1.4%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| アフタ性潰瘍 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 6 (1.4%) | 1 (0.5%) |
| 口唇炎 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 痔核 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 口唇乾燥 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 口角口唇炎 | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 食道炎 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肛門周囲痛 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 腹部不快感 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 舌炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 肛門発疹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 口唇のひび割れ | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 鼓腸 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 痔出血 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 口腔内出血 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 直腸炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 吐き戻し | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 舌潰瘍 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 腹部硬直 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肛門出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肛門潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 大腸炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 歯嚢胞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 十二指腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心窩部不快感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 糞塊 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 胃障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| びらん性胃炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃腸の炎症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胃腸毒性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 歯肉痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歯肉腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腸出血 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 嚥下痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 口腔内痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 直腸潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 舌出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 変色歯 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 痔瘻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| おくび | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 軟便 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 消化管運動障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 消化器痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血便排泄 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 大腸潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 口唇潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 唾液変性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 舌水疱形成 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 270 (64.1%) | 269 (63.9%) | 19 (4.5%) | 1 (0.2%) | 6 (2.8%) |
| 注入に伴う反応 | 265 (62.9%) | 265 (62.9%) | 6 (1.4%) | 0 | 0 |
| 創傷 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 足関節部骨折 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 耳介血腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜瘢痕 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 角膜擦過傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 転倒 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 四肢損傷 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| リコール現象 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚創傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 皮下血腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血管確保部位血栓 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 創合併症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 創部分泌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 偶発的過量投与 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 鼻部損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| サンバーン | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 234 (55.6%) | 229 (54.4%) | 200 (47.5%) | 79 (18.5%) | 57 (26.8%) |
| 末梢性浮腫 | 112 (26.6%) | 111 (26.4%) | 80 (19.0%) | 10 (2.3%) | 11 (5.2%) |
| 疲労 | 55 (13.1%) | 52 (12.4%) | 50 (11.9%) | 21 (4.9%) | 14 (6.6%) |
| 無力症 | 54 (12.8%) | 52 (12.4%) | 48 (11.4%) | 21 (4.9%) | 18 (8.5%) |
| 粘膜の炎症 | 43 (10.2%) | 42 (10.0%) | 42 (10.0%) | 12 (2.8%) | 7 (3.3%) |
| 末梢腫脹 | 17 (4.0%) | 17 (4.0%) | 15 (3.6%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 倦怠感 | 14 (3.3%) | 13 (3.1%) | 10 (2.4%) | 7 (1.6%) | 4 (1.9%) |
| 浮腫 | 13 (3.1%) | 12 (2.9%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 発熱 | 9 (2.1%) | 8 (1.9%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 乾燥症 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 顔面浮腫 | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 全身性浮腫 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 肉芽腫 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 非心臓性胸痛 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 炎症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 疼痛 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 顔面腫脹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 投与部位漏出 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 胸痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 顔面痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冷感 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 全身健康状態悪化 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 高体温症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 注入部位血管外漏出 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 粘膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 小結節 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 非圧痕浮腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 突然死 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 歩行障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 代謝および栄養障害 | 229 (54.4%) | 223 (53.0%) | 180 (42.8%) | 87 (20.3%) | 45 (21.1%) |
| 低アルブミン血症 | 164 (39.0%) | 162 (38.5%) | 89 (21.1%) | 11 (2.6%) | 6 (2.8%) |
| 食欲減退 | 73 (17.3%) | 70 (16.6%) | 71 (16.9%) | 40 (9.3%) | 20 (9.4%) |
| 低カルシウム血症 | 56 (13.3%) | 54 (12.8%) | 46 (10.9%) | 10 (2.3%) | 6 (2.8%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 低カリウム血症 | 25 (5.9%) | 25 (5.9%) | 23 (5.5%) | 10 (2.3%) | 4 (1.9%) |
| 低ナトリウム血症 | 22 (5.2%) | 21 (5.0%) | 20 (4.8%) | 12 (2.8%) | 13 (6.1%) |
| 低蛋白血症 | 17 (4.0%) | 17 (4.0%) | 13 (3.1%) | 1 (0.2%) | 4 (1.9%) |
| 高血糖 | 11 (2.6%) | 10 (2.4%) | 11 (2.6%) | 4 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 低マグネシウム血症 | 11 (2.6%) | 10 (2.4%) | 10 (2.4%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 高アミラーゼ血症 | 10 (2.4%) | 10 (2.4%) | 10 (2.4%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 5 (1.2%) | 4 (0.9%) | 2 (0.9%) |
| 高カリウム血症 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 2 (0.9%) |
| 低リン血症 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 低クロール血症 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 過小食 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高クロール血症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高尿酸血症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 9 (2.1%) | 1 (0.5%) |
| 細胞死 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 体液貯留 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高アルブミン血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 低血糖 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 代謝障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 高マグネシウム血症 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 高ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5%) | 0 |
| 高リン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| ２型糖尿病 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 亜鉛欠乏 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 臨床検査 | 188 (44.7%) | 176 (41.8%) | 182 (43.2%) | 104 (24.3%) | 78 (36.6%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 122 (29.0%) | 113 (26.8%) | 120 (28.5%) | 38 (8.9%) | 39 (18.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 95 (22.6%) | 86 (20.4%) | 92 (21.9%) | 34 (7.9%) | 35 (16.4%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 48 (11.4%) | 42 (10.0%) | 46 (10.9%) | 17 (4.0%) | 15 (7.0%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 34 (8.1%) | 33 (7.8%) | 34 (8.1%) | 10 (2.3%) | 11 (5.2%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 30 (7.1%) | 30 (7.1%) | 30 (7.1%) | 10 (2.3%) | 14 (6.6%) |
| 血中クレアチニン増加 | 20 (4.8%) | 16 (3.8%) | 18 (4.3%) | 29 (6.8%) | 12 (5.6%) |
| 体重減少 | 14 (3.3%) | 14 (3.3%) | 12 (2.9%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 駆出率減少 | 13 (3.1%) | 13 (3.1%) | 12 (2.9%) | 16 (3.7%) | 3 (1.4%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 13 (3.1%) | 10 (2.4%) | 13 (3.1%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 11 (2.6%) | 6 (1.4%) | 11 (2.6%) | 13 (3.0%) | 14 (6.6%) |
| リパーゼ増加 | 10 (2.4%) | 9 (2.1%) | 10 (2.4%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 血中尿素増加 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 9 (2.1%) | 4 (1.9%) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 3 (0.7%) | 4 (1.9%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| グルタチオン還元酵素活性上昇 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 7 (1.6%) | 3 (1.4%) |
| ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| アミラーゼ増加 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 血中尿酸減少 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 糸球体濾過率減少 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 総蛋白減少 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| プロトロンビン時間延長 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 尿中白血球エステラーゼ陽性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 体重増加 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中コリンエステラーゼ減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中クレアチン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中フィブリノゲン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 血中トロンビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腎クレアチニン・クリアランス減少 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図異常Q波 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図Q波 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図異常T波 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 心電図異常 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心電図高電位 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| フィブリン分解産物増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| グリコアルブミン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肝酵素上昇 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 炎症マーカー上昇 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球百分率減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 単球数増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好中球数増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 膝窩動脈脈拍減少 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 総蛋白増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中赤血球陽性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| トロポニンＩ増加 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿潜血陽性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中ケトン体陽性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 尿中白血球陽性 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 抱合ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中クロール減少 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 血中コリンエステラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心電図異常Ｐ波 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図ＳＴ部分上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心電図ＳＴ－Ｔ変化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| フィブリノゲン分解産物増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 尿中ブドウ糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝酵素異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 高比重リポ蛋白増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 便潜血陽性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| サイロキシン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| トロポニンＴ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 神経系障害 | 168 (39.9%) | 129 (30.6%) | 150 (35.6%) | 53 (12.4%) | 91 (42.7%) |
| 錯感覚 | 52 (12.4%) | 33 (7.8%) | 49 (11.6%) | 13 (3.0%) | 26 (12.2%) |
| 末梢性ニューロパチー | 35 (8.3%) | 28 (6.7%) | 29 (6.9%) | 3 (0.7%) | 20 (9.4%) |
| 感覚鈍麻 | 25 (5.9%) | 19 (4.5%) | 24 (5.7%) | 4 (0.9%) | 14 (6.6%) |
| 浮動性めまい | 20 (4.8%) | 15 (3.6%) | 17 (4.0%) | 7 (1.6%) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 20 (4.8%) | 15 (3.6%) | 19 (4.5%) | 6 (1.4%) | 19 (8.9%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 頭痛 | 18 (4.3%) | 16 (3.8%) | 13 (3.1%) | 4 (0.9%) | 10 (4.7%) |
| 味覚不全 | 10 (2.4%) | 6 (1.4%) | 10 (2.4%) | 18 (4.2%) | 6 (2.8%) |
| 多発ニューロパチー | 7 (1.7%) | 5 (1.2%) | 6 (1.4%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 嗜眠 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 末梢性運動ニューロパチー | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 神経毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 3 (1.4%) |
| 振戦 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 失語症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 平衡障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 脳梗塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脳血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 脱髄性多発ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 水頭症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋緊張亢進 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 第４脳神経麻痺 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 記憶障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 末梢性感覚運動ニューロパチー | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| ヘルペス後神経痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| Ｓ状静脈洞血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 上矢状洞血栓症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 失神 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 味覚障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 味覚消失 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 運動失調 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 顔面麻痺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 味覚減退 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 白質脳症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 神経痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (1.4%) |
| 中毒性ニューロパチー | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 128 (30.4%) | 112 (26.6%) | 114 (27.1%) | 46 (10.7%) | 51 (23.9%) |
| 筋痙縮 | 52 (12.4%) | 40 (9.5%) | 45 (10.7%) | 17 (4.0%) | 35 (16.4%) |
| 筋肉痛 | 41 (9.7%) | 38 (9.0%) | 34 (8.1%) | 12 (2.8%) | 9 (4.2%) |
| 四肢痛 | 37 (8.8%) | 32 (7.6%) | 32 (7.6%) | 4 (0.9%) | 8 (3.8%) |
| 筋力低下 | 11 (2.6%) | 9 (2.1%) | 11 (2.6%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 関節痛 | 8 (1.9%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 11 (2.6%) | 9 (4.2%) |
| 筋骨格痛 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 関節腫脹 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 骨痛 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 四肢不快感 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 筋肉疲労 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 滑液包炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 顎骨嚢胞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋萎縮 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋攣縮 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 筋骨格硬直 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 脊椎痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 足変形 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 痛風性関節炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 仙骨痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 112 (26.6%) | 101 (24.0%) | 106 (25.2%) | 137 (32.0%) | 43 (20.2%) |
| 血小板減少症 | 57 (13.5%) | 52 (12.4%) | 53 (12.6%) | 75 (17.5%) | 17 (8.0%) |
| 貧血 | 56 (13.3%) | 52 (12.4%) | 53 (12.6%) | 49 (11.4%) | 21 (9.9%) |
| 白血球減少症 | 22 (5.2%) | 16 (3.8%) | 22 (5.2%) | 59 (13.8%) | 10 (4.7%) |
| リンパ球減少症 | 14 (3.3%) | 13 (3.1%) | 14 (3.3%) | 18 (4.2%) | 11 (5.2%) |
| 好中球減少症 | 14 (3.3%) | 11 (2.6%) | 13 (3.1%) | 55 (12.9%) | 5 (2.3%) |
| 白血球増加症 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 骨髄機能不全 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好酸球増加症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 好中球増加症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 108 (25.7%) | 97 (23.0%) | 91 (21.6%) | 57 (13.3%) | 21 (9.9%) |
| 肺塞栓症 | 35 (8.3%) | 33 (7.8%) | 26 (6.2%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 鼻出血 | 24 (5.7%) | 22 (5.2%) | 21 (5.0%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 呼吸困難 | 10 (2.4%) | 8 (1.9%) | 9 (2.1%) | 8 (1.9%) | 2 (0.9%) |
| 咳嗽 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 4 (1.0%) | 8 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| 鼻乾燥 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 8 (1.9%) | 4 (1.9%) |
| 鼻の炎症 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺臓炎 | 7 (1.7%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 間質性肺疾患 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (1.4%) |
| 口腔咽頭痛 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 5 (1.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 胸水 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 発声障害 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| しゃっくり | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 鼻痂皮 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 労作性呼吸困難 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻閉 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肺動脈血栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 喘息 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 咽喉乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 喀血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 2 (0.9%) |
| 胸水症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏性肺臓炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 低酸素症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻粘膜障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻閉塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 咽頭紅斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 気胸 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肺梗塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 肺腫瘤 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 呼吸不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼻漏 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 声帯ポリープ | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 喉頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 肺血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 鼻痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼障害 | 92 (21.9%) | 87 (20.7%) | 80 (19.0%) | 29 (6.8%) | 18 (8.5%) |
| ドライアイ | 32 (7.6%) | 29 (6.9%) | 30 (7.1%) | 14 (3.3%) | 5 (2.3%) |
| 眼瞼炎 | 12 (2.9%) | 11 (2.6%) | 12 (2.9%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 角膜炎 | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 流涙増加 | 8 (1.9%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 霧視 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 0 | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 結膜充血 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 0 | 0 |
| 眼そう痒症 | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 6 (1.4%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 長睫毛症 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼充血 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 眼瞼浮腫 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 眼球乾燥症 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 白内障 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 結膜出血 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 眼脂 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| アレルギー性結膜炎 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 渦巻き角膜 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 上強膜炎 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 眼の炎症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 眼刺激 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 睫毛の成長 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲浮腫 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 眼窩周囲腫脹 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 | 0 |
| 睫毛乱生 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 視力障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.2%) | 2 (0.9%) |
| 後天性眼瞼贅皮 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 毛様体障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 角膜びらん | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 角膜混濁 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 複視 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 網膜上膜 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼球突出症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼の障害 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 睫毛変化 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 睫毛剛毛化 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼痛 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼皮膚乾燥 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 眼瞼そう痒症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 巨大乳頭結膜炎 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 虹彩出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 羞明 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 瞼裂斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 網膜色素上皮症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 視力低下 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 視野欠損 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 一過性黒内障 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| アトピー性角結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 霰粒腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 乾性加齢黄斑変性 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 眼瞼発疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 緑内障 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 遠視 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 瞼板腺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 非感染性結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 視神経萎縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 虚血性視神経症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 点状角膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 硝子体剥離 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血管障害 | 76 (18.1%) | 74 (17.6%) | 56 (13.3%) | 13 (3.0%) | 14 (6.6%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 深部静脈血栓症 | 24 (5.7%) | 23 (5.5%) | 19 (4.5%) | 3 (0.7%) | 3 (1.4%) |
| 四肢静脈血栓症 | 14 (3.3%) | 14 (3.3%) | 11 (2.6%) | 1 (0.2%) | 3 (1.4%) |
| 低血圧 | 12 (2.9%) | 12 (2.9%) | 8 (1.9%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 高血圧 | 6 (1.4%) | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 静脈血栓症 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 0 | 0 |
| 静脈塞栓症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 血栓性静脈炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 血栓症 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 血管炎 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 充血 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頚静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| リンパうっ滞 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 末梢静脈疾患 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 表在性静脈血栓症 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 1 (0.5%) |
| 動脈硬化症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 腋窩静脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 塞栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 潮紅 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| ほてり | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 毛細血管脆弱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 微小塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 40 (9.5%) | 38 (9.0%) | 38 (9.0%) | 16 (3.7%) | 15 (7.0%) |
| 高ビリルビン血症 | 26 (6.2%) | 24 (5.7%) | 25 (5.9%) | 8 (1.9%) | 12 (5.6%) |
| 肝機能異常 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 4 (0.9%) | 3 (1.4%) |
| 肝炎 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 胆汁うっ滞 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 肝細胞融解 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 肝毒性 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 門脈血栓症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 25 (5.9%) | 21 (5.0%) | 24 (5.7%) | 15 (3.5%) | 5 (2.3%) |
| 心不全 | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 4 (1.0%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 左室機能不全 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 0 |
| 洞性頻脈 | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 1 (0.5%) |
| 不整脈 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 心筋梗塞 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 動悸 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 上室性期外収縮 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 4 (0.9%) | 0 |
| 心室性期外収縮 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 狭心症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心房細動 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 |
| 心房頻脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 徐脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心血管障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 拡張機能障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心臓内血栓 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心嚢液貯留 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 洞性不整脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 洞性徐脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 第一度房室ブロック | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 心筋症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 左房拡大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左室拡大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 左室肥大 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 心筋損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 心室性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 腎および尿路障害 | 17 (4.0%) | 16 (3.8%) | 16 (3.8%) | 11 (2.6%) | 7 (3.3%) |
| 排尿困難 | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 血尿 | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.5%) |
| 蛋白尿 | 3 (0.7%) | 3 (0.7%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 3 (1.4%) |
| 腎不全 | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 腎機能障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 7 (1.6%) | 4 (1.9%) |
| 糖尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.5%) |
| 頻尿 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腎損傷 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| アルブミン尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 17 (4.0%) | 14 (3.3%) | 17 (4.0%) | 3 (0.7%) | 2 (0.9%) |
| 生殖器の炎症 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳房分泌 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 勃起不全 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器紅斑 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 生殖器病変 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 性器発疹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 血精液症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 不規則月経 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 2 (0.9%) |
| 乳頭の炎症 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 骨盤痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰腫脹 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 会陰潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腟分泌物 | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 腟出血 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 女性外陰部潰瘍 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟の炎症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 外陰腟そう痒症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 無月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2%) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 13 (3.1%) | 10 (2.4%) | 10 (2.4%) | 1 (0.2%) | 3 (1.4%) |
| 耳鳴 | 5 (1.2%) | 4 (1.0%) | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 回転性めまい | 3 (0.7%) | 1 (0.2%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 難聴 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 2 (0.9%) |
| 耳痛 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乗物酔い | 1 (0.2%) | 0 | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 鼓膜穿孔 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 前庭障害 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |
| 精神障害 | 10 (2.4%) | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 8 (1.9%) | 3 (1.4%) |
| 不眠症 | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 7 (1.7%) | 7 (1.6%) | 2 (0.9%) |
| 不安 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 |
| 精神緩慢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.5%) |

| | Amivantamab + Lazertinib | | | Osimertinib | Lazertinib |
|---|---|---|---|---|---|
| | Related to Any | Related to Amivantamab | Related to Lazertinib | Related to Osimertinib | Related to Lazertinib |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 9 (2.1%) | 9 (2.1%) | 7 (1.7%) | 0 | 0 |
| 化膿性肉芽腫 | 5 (1.2%) | 5 (1.2%) | 3 (0.7%) | 0 | 0 |
| 眼の良性新生物 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 真珠腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 乳頭腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 2 (0.5%) | 0 | 0 |
| 火炎状母斑 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 心室中隔欠損症 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 |
| 製品の問題 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 0 | 0 |
| 医療機器閉塞 | 1 (0.2%) | 1 (0.2%) | 0 | 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: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[tsfae02rel.rtf] [jnj-73841937/nsc3003/dbr_csr1/re_csr1/tsfae02rel.sas] 25SEP2023, 19:18

## 2.7.6.11　海外第 3 相試験（YH25448-301 試験，参考資料：5.3.5.1.2）

### 2.7.6.11.1　計画

#### (1) 治験の標題

EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する一次治療としての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第 3 相，ランダム化，二重盲検試験

#### (2) 治験実施医療機関

96 施設（13 カ国：オーストラリア，ギリシア，ハンガリー，韓国，マレーシア，フィリピン，ロシア，セルビア，シンガポール，台湾，タイ，トルコ及びウクライナ）

#### (3) 公表文献（引用文献）

Cho BC, Ahn MJ, Kang JH, et al. Lazertinib versus gefitinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer: results from LASER301. J Clin Oncol. 2023; 41(26):4208-4217.

#### (4) 治験実施期間

2020 年 2 月 13 日（最初の被験者がランダム化された日）～2022 年 7 月 29 日（データカットオフ日），試験継続中

#### (5) 開発の相

第 3 相

#### (6) 目的

本試験の目的及び評価項目を表 2.7.6.11-1 に示す。

**表 2.7.6.11-1 目的及び評価項目**

| 主要目的 | 評価項目 |
|---|---|
| ラゼルチニブの有効性をゲフィチニブと比較評価する。 | 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づき治験担当医師が評価した PFS[#] |
| 副次目的 | 評価項目 |
| ラゼルチニブの有効性をゲフィチニブと比較評価する。 | · ORR<br>· DoR<br>· 病勢コントロール率（DCR）<br>· 奏効の深さ<br>· 奏効までの期間（TTR）<br><br>全て RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師が評価[#] |
| ラゼルチニブの OS をゲフィチニブと比較評価する。 | · OS |
| ラゼルチニブの PK を明らかにする。 | · 投与前，投与後 1～3 時間，4～6 時間の血漿中ラゼルチニブ濃度<br>· 脳脊髄液中のラゼルチニブ濃度 |

| | |
|---|---|
| 疾患関連症状及び健康関連 QOL（HRQoL）に対するラゼルチニブの影響をゲフィチニブと比較評価する。 | 以下の評価項目のベースラインからの変化量：<br>· European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30（EORTC QLQ-C30）<br>· European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Lung Cancer 13（EORTC QLQ-LC13）<br>· Euro-Quality of Life-5 Dimension-5 level (EQ-5D-5L) |
| 安全性 | 評価項目 |
| ラゼルチニブの安全性及び忍容性プロファイルをゲフィチニブと比較評価する。 | · 有害事象共通用語規準（CTCAE）v5.0 に基づきグレード分類した有害事象<br>· 血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査<br>· バイタルサイン（脈拍，血圧，体温），身体的所見，体重<br>· 心電図<br>· 左室駆出率（LVEF）<br>· WHO PS<br>· 眼科的評価 |
| 探索的目的 | 評価項目 |
| 医療資源の利用をラゼルチニブとゲフィチニブを比較検討する。 | 医療資源利用モジュール |
| ベースライン時に脳転移を有する被験者のみを対象として，ラゼルチニブの頭蓋内有効性をゲフィチニブと比較評価する。 | · 頭蓋内 PFS<br>· 頭蓋内 ORR<br>· 頭蓋内 DoR<br>· 頭蓋内 DCR<br>· 頭蓋内奏効の深さ<br>· 頭蓋内奏効までの期間<br><br>全て RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師及び BICR で評価 |
| 疾患進行後のラゼルチニブの有効性をゲフィチニブと比較評価する。 | · 最初の後治療開始後の PFS（PFS2）<br>· 後治療までの期間 |
| クロスオーバー群のラゼルチニブの有効性を評価する。 | · PFS<br>· ORR<br>· DoR<br>· DCR<br>· 奏効の深さ<br>· TTR<br><br>全て RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師が評価 |
| PK と特定の評価項目との関係を探索する。（適切と判断された場合） | ラゼルチニブを投与された被験者の PK と主要評価項目又は副次／安全性／探索的評価項目の一部との関連性 |
| スクリーニングされた全被験者のベースライン時の腫瘍の EGFR 変異状態を，ベースライン時の血漿検体から得た結果と比較する。 | ベースライン時の腫瘍 DNA 及び血漿由来循環セルフリーDNA（cfDNA）の EGFR の変異状態 |
| ベースライン時及び疾患進行時の血漿由来 cfDNA EGFR 変異状態を比較する。 | ベースライン時及び疾患進行時の血漿検体の EGFR 変異状態 |
| ベースライン時の腫瘍検体の EGFR 変異状態と疾患進行時に採取した任意の腫瘍検体を比較する。 | ベースライン時及び疾患進行時の腫瘍検体の EGFR 変異状態 |

| | |
|---|---|
| ラゼルチニブの効果に影響を与えうる因子を調査し，特定の有効性／PK／安全性評価項目と腫瘍及び／又は血液由来バイオマーカーとの関連性を検討する。 | ・ 経時的血漿検体からの次世代シークエンシング（NGS）での耐性変異型の探索<br>・ 特定の有効性／PK／安全性評価項目と腫瘍及び／又は血液由来バイオマーカーとの関連性 |
| ラゼルチニブ又はゲフィチニブの有効性／PK／安全性を含む広範な反応に影響を与える可能性のある遺伝子／遺伝的変異を探索する。 | ラゼルチニブ又はゲフィチニブを投与された被験者で認められた遺伝子多型と有効性／PK／安全性の相違との関連性 |

# BICR の評価による感度分析も実施した。

### (7) 試験方法

本試験は，EGFR 遺伝子変異陽性［エクソン 19 欠失（Ex19del）又はエクソン 21 のロイシンからアルギニンへの置換（L858R）］の局所進行又は転移性 NSCLC 未治療患者に対するラゼルチニブ 240 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性を，ゲフィチニブ 250 mg 1 日 1 回経口投与と比較評価するランダム化，二重盲検，国際共同第 3 相試験である。

約 380 例をラゼルチニブ又はゲフィチニブのいずれかに 1：1 の比でランダム化した。ランダム化は，人種（アジア人 vs 非アジア人）及び変異状態（Ex19del vs L858R）により層別化した。

適格な被験者は，食事摂取の有無にかかわらず，治験薬を 1 日 1 回経口投与された。投与サイクルは 21 日間とした。被験者は，RECIST v1.1 で定義された進行が認められるまで，又は投与中止基準に該当するまで，割り付けられた治験薬を継続投与した。ただし，被験者が臨床的ベネフィットを維持していると治験担当医師が判断する限り，RECIST v1.1 で定義された進行後も治療の継続は可能とした。

RECIST v1.1 での有効性評価は，ランダム化から最初の 18 カ月間は 6 週間ごと，その後は客観的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。客観的疾患進行の後は，6 週間ごとに被験者の生存を追跡した。BICR 評価は RECIST v1.1 に準拠した。

治験薬に関連した毒性により，治験実施計画書に規定されたスケジュールで治験薬を投与できない被験者は，治験薬投与が継続できるように投与の中断や治験薬の減量の基準を設けた。治験薬に関連した毒性により，次の投与予定日から 21 日超の投与中断が必要な場合は，投与を中止することとした。

ゲフィチニブ群にランダム化された被験者は，RECIST v.1.1 の客観的疾患進行と BICR により判定され，疾患進行後にトレオニンからメチオニンへの置換（T790M）変異陽性腫瘍が認められた場合は，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。
T790M 変異陽性の判定は，治験実施医療機関又は中央測定機関［治験実施医療機関での検査（血漿又は組織）が不可能な場合］で実施した。独立データモニタリング委員会が PFS エンドポイントの到達を確認した後は，クロスオーバー非盲検投与前に BICR による確認は不要とした。

### (8) 被験者数（計画時及び解析時）

・ 計画時：380 例

・ スクリーニング：680 例

・ ランダム化：393 例

・ 治験薬投与：393 例

・ 有効性解析：393 例

### (9) 診断及び主な組入れ基準

EGFR 変異陽性（Ex19del 又は L858R）で，局所進行又は転移性 NSCLC 未治療の 18 歳以上の男女を登録することとした。

### (10)治験薬の用量及び投与方法

1 サイクルを 21 日間とし，ラゼルチニブ 240 mg（80 mg 錠 3 錠）又はゲフィチニブ 250 mg カプセル 1 カプセルを 1 日 1 回経口投与した。割り付けられなかった治療に対応するプラセボも投与した。

用量調節が必要な場合，ラゼルチニブの用量を 160 mg（80 mg 錠 2 錠）1 日 1 回に減量した。ゲフィチニブの用量（250 mg1 日 1 回）は減量規定を設けなかった。

### (11)評価基準

有効性

主要評価項目

・ PFS：RECIST v1.1 を用いた治験担当医師の評価に基づく，ランダム化から客観的疾患進行又は死亡のいずれか早い方までの期間（注：感度分析として，BICR による評価も実施した）。

副次評価項目

・ ORR：測定可能病変を有し，奏効評価が 1 回以上 CR 又は PR であった被験者の割合。

・ DoR：奏効（CR 又は PR）が最初に認められた日から進行が認められた日又は死亡のいずれか早い方までの期間。

・ DCR：最良総合効果が CR，PR 又は安定（安定は 6 週以降，疾患進行イベント発現前）であった被験者の割合。なお，6 週以降とは，来院の許容範囲を考慮し，Day 35 以降とした。

・ 奏効の深さ： ベースライン時に測定可能な病変を有する被験者で，ベースラインと比較して新規病変や非標的病変の進行が認められない場合の，各来院時の標的病変の直径の合計の変化率。

・ TTR：ランダム化から最初の奏効までの期間。

・ OS：ランダム化から死因を問わない死亡までの期間。

・ EORTC ドメインスコア及び EQ5D VAS のベースラインからの変化量。

探索的評価項目

・ 医療資源利用モジュール

・ 頭蓋内 PFS（iPFS）：ランダム化から客観的な頭蓋内疾患進行又は死亡のいずれか早い方までの期間。

- 頭蓋内 ORR（iORR）：ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が 1 つ以上認められた被験者で，疾患進行前に RECIST v1.1 に基づく頭蓋内病変に 1 つ以上の CR 又は PR が認められた被験者の割合。
- 頭蓋内 DoR（iDoR）：ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が 1 つ以上認められた被験者で，頭蓋内奏効が最初に認められた日から，頭蓋内進行が認められた日又は死亡のいずれか早い方までの期間。
- 頭蓋内 DCR（iDCR）：ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が 1 つ以上認められた被験者で，頭蓋内最良総合効果が CR，PR 又は安定の被験者の割合。
- 頭蓋内奏効の深さ：ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が認められた被験者で，ベースラインと比較して新たな頭蓋内病変又は頭蓋内非標的病変の進行が認められない場合の，各来院時の頭蓋内標的病変の直径の合計の変化率。
- 頭蓋内奏効までの期間：ベースライン時に測定可能な頭蓋内病変が 1 つ以上認められた被験者で，ランダム化から頭蓋内奏効が最初に認められた日までの期間。
- 最初の後治療開始後の PFS（PFS2）：ランダム化から，主要評価項目の PFS の評価後の最初の後治療開始後に疾患進行が最初に認められた日又は死亡のいずれか早い方までの期間。
- 後治療までの期間：ランダム化から治験薬投与中止後の後治療開始日又は死亡までの期間。

PK

- Cycle 1，2，5，9 及び 13 の Day 1 の投与前，投与後 1~3 時間，4~6 時間の血漿中ラゼルチニブ濃度
- ラゼルチニブの脳脊髄液中濃度

投与後の PK 検体採取時点は各日 2 時点のみのため，PK パラメータは算出しなかった。

安全性

- CTCAE version 5.0 に基づきグレード分類した有害事象
- 血液生化学検査，血液学的検査及び尿検査
- バイタルサイン（脈拍，血圧，体温），身体的所見及び体重
- 心電図
- LVEF
- WHO PS
- 眼科的評価

### (12)統計手法

解析対象集団

- スクリーニング解析対象集団：同意説明文書に署名した全被験者（スクリーニング脱落例を含む）。
- 最大の解析対象集団（FAS）：全ての有効性解析の主要解析対象集団であり，ランダム化された全被験者を含む。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全被験者。
- PK 解析対象集団：治験薬投与後に採取された検体から少なくとも 1 時点の測定可能な濃度が得られたことが，検体採取の該当する日時（PK 評価用検体採取日及び投与前 PK 評価用検体採取直前の投与日時）により裏付けられる被験者。
- 中央測定で確認された EGFR 解析対象集団（cEAS）：FAS の部分集団であり，中央測定で Ex19del 又は L858R 変異のいずれかを有する EGFR 変異陽性が確認された全被験者。
- 頭蓋内 FAS（iFAS）：FAS の部分集団で，ランダム化された全被験者のうち，スクリーニング／ベースライン期間に画像診断を行い，ベースライン時に測定可能及び／又は測定不能な脳疾患が認められた被験者。判定は治験担当医師及び BICR による。
- クロスオーバー解析対象集団：ゲフィチニブ群のうち，BICR で PD が確認され，疾患進行後に T790M 陽性が確認された場合に，ラゼルチニブにクロスオーバーし，非盲検下でラゼルチニブを 1 回以上投与された被験者。

有効性

主要評価項目

- PFS は，FAS を対象に，ランダム化層別因子［変異型（Ex19del vs L858R）及び人種（アジア人 vs 非アジア人）］により層別化した log-rank 検定で解析した。投与群別に Kaplan-Meier プロットで示し，各投与群についてイベント数，中央値及び中央値の 95% Cl（Kaplan-Meier 推定値から算出）並びに 12，18 及び 24 カ月時点でイベントが認められなかった被験者の割合を要約した。PFS のハザード比とその 95% CI の推定には，log-rank 検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox 比例ハザード回帰モデルを用い，タイデータの取り扱いに Breslow 法を用いた。

副次評価項目

- ORR：ランダム化層別因子［変異型（L858R vs Ex19del）及び人種（アジア人 vs 非アジア人）］により層別化したロジスティック回帰で解析した。適合したロジスティック回帰モデルでは，奏効変数として 1 回以上の来院時に奏効（CR 又は PR）が得られた測定可能病変を有する被験者の割合，及び ORR に対する治療効果をモデル化する正準リンクとしてロジットリンク関数を用いた。解析結果は，関連する 95%プロファイル尤度 CI とともにオッズ比で示した。投与群別に全ての奏効及び ORR を，実際の層別因子別にそれぞれ要約した。

- DoR：主要解析と同様に共変量により層別化した。奏効被験者の DoR を要約し，DoR（6 カ月超，9 カ月超，12 カ月超，15 カ月超）を達成した奏効被験者数を投与群別にその 95% Wald Cl とともに示した。Kaplan-Meier プロット及び DoR 中央値とその 95% Cl（Kaplan-Meier 推定値から算出）を投与群別に示した。
- DCR：ORR の解析と同様の方法で解析した。
- 奏効の深さ：標的病変の腫瘍サイズのベースラインからの絶対変化量及びベースラインからの変化率を記述統計量で要約し，各評価時点及びランダム化された投与群別に示した。ラゼルチニブが腫瘍サイズの最良変化率に与える影響を，投与群を固定効果，ベースラインの標的病変の直径の合計，変異型（L858R vs Ex19del）及び人種（アジア人 vs 非アジア人）を共変量とした共分散分析モデルから推定した。各投与群の被験者数，未調整平均値及び最小二乗平均値を，最小二乗平均値の差，95% Cl 及び対応する p 値とともに示した。
- TTR：要約統計量を投与群別に算出した。
- OS：意味のある解析をするために十分なイベント数が得られた場合に（20 例超の死亡。これ以外は記述的要約を示した），PFS の解析と同様の方法及びモデルで解析した。6，12，18，24 及び 36 カ月時点でのイベント数，中央値（Kaplan-Meier 推定値から算出）及び被験者の割合を投与群別に要約した。死亡，生存追跡調査中，追跡不能及び同意撤回の被験者数及び割合も投与群別に要約した。
- HRQoL／患者報告アウトカム（PRO）：PRO 質問票データの解析は，各来院時の PRO スコアのベースラインからの変化量の mixed model of repeated measure（MMRM）解析で行った。
    - EORTC QLQ-C30：FAS を対象に，投与期間中のスコア及びベースラインからの変化量を来院日別及び投与群別に要約し，5 つの全ての機能ドメイン及び自己推定健康スコアの要約統計量を示した。
    - EORTC QLQ-LC13：全体スコア，サブスコア，個別スコア及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別及び来院別に表にまとめた。EORTC QLQ-C30 スコア同様，ベースライン，ベースライン後，ベースラインからの変化量を含む統計解析も実施した。
    - Euro-Quality of Life-5 Dimension-5 level（EQ-5D-5L）：EQ-5D VAS スケールは，EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態の解析と同様の方法で解析した。EQ-5D 健康状態プロファイルは，各時点で各奏効レベル（eCRF から収集）が得られた被験者の割合を含めて記述統計量を示した。

探索的有効性

- 医療資源利用モジュール：一覧表で表示した。
- 最初の後治療開始後の PFS（PFS2）：FAS を対象に，PFS の解析と同様の方法で解析した。

・ 後治療までの期間：FAS を対象に，投与群別に最初の後続抗癌剤治療までの期間の要約統計量を算出した。

・ 頭蓋内 PFS（iPFS）：iFAS を対象に，PFS の解析と同様の方法で解析した。

・ 頭蓋内 ORR（iORR）：iFAS を対象に，ORR の解析と同様の方法で解析した。

・ 頭蓋内 DoR（iDoR）：iFAS を対象に，iPFS の解析と同様の方法で解析した。

・ 頭蓋内 DCR（iDCR）：iFAS を対象に，iORR の解析と同様の方法で解析した。

・ 頭蓋内奏効の深さ：iFAS を対象に，奏効の深さの解析と同様の方法で解析した。

・ 頭蓋内奏効までの期間：iFAS を対象に，TTR の解析と同様の方法で解析した。

PK

・ ラゼルチニブの血漿中濃度は，名目上の検体採取時間別に要約するとともに，脳脊髄液中ラゼルチニブ濃度も要約した。要約統計量は，被験者数，算術平均値，SD，算術 CV，中央値，最小値，最大値，幾何平均値及び幾何 CV 別に記載した。

安全性

・ 安全性パラメータには，有害事象，臨床検査パラメータ，バイタルサイン，心電図パラメータ，身体的所見，LVEF，WHO PS 及び眼科的評価を含めた。治験薬の初回投与前に実施した安全性評価をベースライン時の評価とした。連続変数は，被験者数，平均値，SD，中央値，最小値及び最大値で要約した。カテゴリー変数は頻度分布（被験者数及び割合）で要約した。

被験者数の設定

・ 両側有意水準を 5%として 90%の検出力を得るには，ハザード比 0.64（PFS 中央値：ラゼルチニブ群 16.5 カ月，ゲフィチニブ群 10.5 カ月）を検出するために PFS イベント約 207 件が必要であった。18 カ月間で約 380 例を 1：1 の比でランダム化すると仮定し，主要解析の実施時期を約 27 カ月と想定した。380 例をランダム化するため，約 670 例の EGFR 変異陽性患者をスクリーニングすることとした。Power analysis & sample size（PASS）version 16 で被験者数の推定値を算出した。

### 2.7.6.11.2　結果

#### (1) 解析対象集団の内訳

680 例をスクリーニングし，このうち 393 例をランダム化し，196 例にラゼルチニブを，197 例にゲフィチニブを投与した。投与例中ラゼルチニブ群 88 例，ゲフィチニブ群 150 例が投与を中止した。

#### (2) 有効性

・ PFS の観察期間の中央値は，ラゼルチニブ群 20.5 カ月，ゲフィチニブ群 20.6 カ月であった。

- 未治療の EGFR 変異陽性の進行 NSCLC 患者では，PFS の中央値はラゼルチニブ群（20.6 カ月）で，ゲフィチニブ群（9.7 カ月）と比較して統計学的に有意に延長した（ハザード比 0.45；95% Cl 0.34，0.58；P＜0.001）。
- 事前に規定した部分集団解析：
    - ラゼルチニブのゲフィチニブに対する PFS のハザード比は，L858R コホート（0.41）と Ex19del コホート（0.46）で同程度であった。
    - ラゼルチニブのゲフィチニブに対する PFS のハザード比は，アジア人コホートと（0.46）と非アジア人コホート（0.38）で同程度であった。
    - 中枢神経系（CNS）転移の有無にかかわらず，一貫したベネフィットが認められた（CNS 転移ありの被験者のハザード比：0.42，CNS 転移なしの被験者のハザード比：0.44）。
- ORR は両投与群で同程度であった（ラゼルチニブ群 76.0%，ゲフィチニブ群 76.1%）。
- DCR は両投与群で 93.9%であった。
- ラゼルチニブ群の DoR の中央値は 19.4 カ月で，ゲフィチニブ群（8.3 カ月）の 2 倍以上であった。
- TTR の中央値は両投与群で同程度で，ラゼルチニブ群 6.1 週間，ゲフィチニブ群 6 週間であった。
- データカットオフ時点で OS データはイベント数が不十分であった（成熟度 29%）。ゲフィチニブを投与された被験者の 36%が，治験中止後に第 3 世代の EGFR-TKI（ラゼルチニブへクロスオーバー：24%，その他：12%）を開始したが，データカットオフ時点で認められた OS イベント数は，ゲフィチニブ群（32%）と比べラゼルチニブ群（25%）で少なかった。OS の中央値は，いずれの投与群も推定値は得られなかった。
- EORTC QLQ-C30 ドメインのベースラインからの平均変化量は，経時的な変化は認められず，投与群間で同程度であったことから，治療効果の持続が示唆された。各症状スコアは，下痢を除き両投与群で経時的に改善した。下痢は経時的に悪化したが，悪化率はゲフィチニブ群よりもラゼルチニブ群が低かった。全般的健康状態のスコアは両投与群とも経時的に一定であった。
- EORTC QLQ-LC13 の症状に関する項目のベースラインからの平均変化量は，口腔内痛及び末梢性ニューロパチーを除き，ラゼルチニブ群及びゲフィチニブ群で経時的な改善が認められた。末梢性ニューロパチーのスコアは，一貫してゲフィチニブ群よりもラゼルチニブ群で悪かった。
- EQ-VAS スコアは経時的に比較的一定であり，両投与群で同程度であったことから，報告された健康状態が維持されていることが示唆された。

- PFS2 の中央値はラゼルチニブ群（26.7 カ月）がゲフィチニブ群（18.7 カ月）よりも長かった。
- 全体として，BICR 評価での iPFS，iORR 及び iDoR に基づく頭蓋内有効性は，ラゼルチニブ群がゲフィチニブ群よりも良好であった。
  - iPFS の中央値は，ラゼルチニブ群（28.2 カ月）がゲフィチニブ群（8.4 カ月）よりも長かった。
  - iORR はラゼルチニブ群（94.4%）がゲフィチニブ群（73.3%）よりも高かった。
  - iDoR 中央値は，ラゼルチニブ群は未達で，ゲフィチニブ群は 6.3 カ月であった。

(3) PK

- 血漿中ラゼルチニブ濃度は Cycle 2，Cycle 5，Cycle 9 及び Cycle 13 の Day 1 で同程度であったことから，Cycle 2 の Day 1 までに定常状態に到達することが示唆された。

(4) 安全性

- 治験薬投与期間の中央値は，ラゼルチニブ群 65.5 週間，ゲフィチニブ群 47.3 週間であった。
- 有害事象が認められた被験者の割合は，投与群間でほぼ同程度であった［ラゼルチニブ群 189 例（96.4%），ゲフィチニブ群 188 例（95.4%）］。
- 最も多く認められた有害事象（PT）は発疹［ラゼルチニブ群 71 例（36.2%），ゲフィチニブ群 72 例（36.5%）］，次いで下痢［ラゼルチニブ群 51 例（26.0%），ゲフィチニブ群 77 例（39.1%）］，錯感覚［ラゼルチニブ群 77 例（39.3%），ゲフィチニブ群 13 例（6.6%）］であった。
- 重篤な有害事象が認められた被験者の割合はラゼルチニブ群［51 例（26.0%）］とゲフィチニブ群［51 例（25.9%）］で同程度であった。
- Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者の割合に投与群間で著明な差は認められなかった［ラゼルチニブ群 80 例（40.8%），ゲフィチニブ群 84 例（42.6%）］。
- 治験薬を投与された 393 例中 113 例（28.8%）が死亡し［ラゼルチニブ群 49 例（25.0%），ゲフィチニブ群 64 例（32.5%）］，主な死因は PD であった。治験担当医師により治験薬と関連性があると判断された死亡に至った有害事象は 1 件であった（間質性肺炎；ラゼルチニブ群）。
- ラゼルチニブ群はゲフィチニブ群と比較して投与期間が長かったが，治験薬の投与中断に至った有害事象の発現割合（ラゼルチニブ群 33.7%，ゲフィチニブ群 32.0%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合（ラゼルチニブ群 9.7%，ゲフィチニブ群 9.1%）は投与群間で同程度であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合はゲフィチニブ群（11.2%）よりもラゼルチニブ群（20.9%）で高かった。最も多く認められた治験薬の減量に至った有害事象は錯感覚（2.8%），次いで発疹（2.5%）であった。

・ 血液生化学検査，血液学的検査，尿検査，バイタルサイン，身体的所見，12 誘導心電図，LVEF 及び WHO PS は，投与群間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

### 2.7.6.11.3 結論

EGFR 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 未治療患者に一次治療としてラゼルチニブを投与したとき，ゲフィチニブと比較して PFS が有意に延長した。ラゼルチニブ群の PFS 中央値は 20.6 カ月で，疾患進行又は死亡リスクはゲフィチニブ群よりも 55%低かった。変異型（Ex19del vs L858R），人種（アジア人 vs 非アジア人）及びベースライン時の脳転移状態（あり vs なし）を含む全部分集団で，同様の臨床的ベネフィットが認められた。新たな安全性シグナルは認められず，ラゼルチニブ投与は長期間［治験薬投与期間（中央値）：ラゼルチニブ 65.5 週間，ゲフィチニブ 47.3 週間］であったが，Grade 3 の有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合はラゼルチニブ及びゲフィチニブ両投与群で同程度であった。これらのデータから，一次治療として，ラゼルチニブがゲフィチニブより優れていることが示唆された。

## 2.7.6.12　国際共同第 1/1b 相試験（73841937NSC1001，評価資料：5.3.5.2.1）

日本人患者を対象とした第 1 相及び第 1b 相パート（第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート），並びに国際共同拡大パートのうち，第 1b 相ラゼルチニブ＋アミバンタマブ＋カルボプラチン＋ペメトレキセド（LACP）併用コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A の結果を以下に示す［データカットオフ日：2022 年 11 月 15 日（安全性及び有効性），2022 年 7 月 15 日（PK 及び免疫原性）］。

### 2.7.6.12.1　計画

**(1) 治験の表題**

進行性 NSCLC 患者を対象として，第 3 世代 EGFR-TKI であるラゼルチニブ（JNJ-73841937）を単独投与又は EGFR 及び MET を標的とするヒト二重特異性抗体であるアミバンタマブ（JNJ-61186372）と併用投与したときの安全性及び PK を評価する第 1/1b 相，非盲検試験

**(2) 治験実施医療機関**

**日本人第 1 相及び第 1b 相パート**（第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート）：日本（3 施設）

**国際共同拡大パート**

- 第 1b 相 LACP 併用コホート：韓国（2 施設）及び米国（4 施設）の計 2 カ国（計 6 施設）
- 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：中国（7 施設），フランス（6 施設），ドイツ（2 施設），日本（6 施設），プエルトリコ（1 施設），韓国（4 施設），スペイン（8 施設），台湾（3 施設），米国（13 施設）の計 9 カ国（計 50 施設）

**(3) 公表文献（引用文献）**

なし

**(4) 試験期間**

2019 年 9 月 12 日（最初の被験者の同意取得日）～2022 年 11 月 15 日（データカットオフ日）

**(5) 開発の相**

第 1/1b 相

**(6) 目的**

**1) 日本人第 1 相及び第 1b 相パート**

**第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート**

主要目的：

ラゼルチニブを RP2D で投与したときの忍容性を確認する。

副次目的：

ラゼルチニブを単独投与したときの安全性及び PK を明らかにする。

探索的目的：

ラゼルチニブを単独投与したときの PK，薬力学，有害事象プロファイル及び臨床活性の関係を探索的に検討する。

**第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート**

主要目的：

アミバンタマブと併用投与したときのラゼルチニブの忍容性を確認し，第 2 相試験の併用投与の推奨用量（RP2CD）を決定する。

副次目的：

アミバンタマブと併用投与したときのラゼルチニブの安全性及び PK を明らかにする。

ラゼルチニブと併用投与したときのアミバンタマブの PK 及び免疫原性を明らかにする。

探索的目的：

アミバンタマブと併用投与したときのラゼルチニブの PK，薬力学，有害事象プロファイル及び臨床活性の関係を探索的に検討する。

**2) 国際共同拡大パート**

**第 1b 相 LACP 併用コホート**

主要目的：

アミバンタマブ及び標準化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド）と併用投与したときのラゼルチニブの第 2 相試験推奨用量（RP2ChD）を決定し，LACP 併用療法の忍容性を確認する。

EGFR 遺伝子変異を有する進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に，RP2ChD のラゼルチニブとアミバンタマブ及び標準化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド）を併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

LACP 併用療法のアミバンタマブの PK 及び免疫原性を明らかにする。

LACP 併用療法のラゼルチニブの PK を明らかにする。

**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**

主要目的：

EGFR 遺伝子変異を有する進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，RP2CD でのラゼルチニブとアミバンタマブを併用投与したときの安全性及び忍容性を評価するとともに抗腫瘍活性を検討する。

副次目的：

RP2CD でのラゼルチニブとアミバンタマブ併用投与の臨床的ベネフィットを検討する。

**(7) 試験方法**

本治験は，18 歳以上の進行 NSCLC 患者を対象とした非盲検，多施設共同，第 1/1b 相試験であり，現在実施中である。日本人患者を対象とした用量確認パート（日本人第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート）及び国際共同拡大パート（第 1b 相 LACP 併用コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A）が含まれる。

日本人第 1 相及び第 1b 相パート

**第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート**：初回コホートの投与量としてラゼルチニブ 160 mg を 1 日 1 回，21 日間を 1 サイクルとして経口投与した。以降のコホートのラゼルチニブの用量は，SET がベイズ流ロジスティック回帰モデルによる用量漸増法に従って割り付けることとした。

**第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート**：初回併用投与量として，ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回，28 日間を 1 サイクルとして経口投与し，アミバンタマブ 1050 mg を最初の 28 日間は 7 日ごと（初回投与は分割し，Cycle1 Day 1 及び Cycle1 Day 2 に投与），以降は 2 週ごとに点滴静注した。

第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホートは，スクリーニング期及び投与期から構成され，DLT 評価期間は，初回サイクルの終了時までとした。

国際共同拡大パート

**第 1b 相 LACP 併用コホート**：通常の 3+3 デザインを用い，少なくとも 3 例の DLT 評価可能例を得るため，3～6 例の患者にラゼルチニブを開始用量として 240 mg で 1 日 1 回経口投与し，加えてアミバンタマブ及び標準用量のプラチナ製剤化学療法（カルボプラチン及びペメトレキセド）を，21 日間を 1 サイクルとして 4 サイクル投与し，その後疾患進行又は許容できない毒性が認められるまでラゼルチニブ，アミバンタマブ及びペメトレキセドを維持投与した。アミバンタマブは Cycle 2 Day 1 までは，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）の用量で週 1 回点滴静注し，初回は分割投与した（Day 1/Day 2，Day 8，Day 15）。Cycle 3 Day 1 以降はアミバンタマブを 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）の用量で各 21 日サイクルの Day 1 に投与した。最初の 3 例の DLT 評価可能例に DLT が発現しなかった場合，SET は当該用量を LACP 併用療法の RP2ChD と決定することができることとした。ラゼルチニブの RP2ChD を確認した後，SET はこの用量に最大で約 20 例の被験者を追加で組み入れることを勧告可能とした。第 1b 相 LACP 併用コホートは，スクリーニング期及び投与期から構成された。

**第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A**：一次治療又は二次治療としてオシメルチニブ投与後，本治験登録前最後の治療ラインとしてプラチナ製剤併用療法レジメンによる治療後に病勢進行が認められた EGFR Exon 19 欠失又は L858R 変異陽性の進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，ラゼルチニブとアミバンタマブ併用投与の安全性，忍容性及び予備的な抗腫瘍活性を検討することとした。オシメルチニブより前の投与であれば，第一又は第二世代 EGFR-TKI による前治療歴は許容した。ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回，28 日間を 1 サイクルとして経口投与し，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 7 日ごと，以降のサイクルでは 2 週ごとに点滴静注した。日本人患者の参加は，SET による日本人患者での RP2CD の安全性及び忍容性の確認後に開始することとした。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 は，スクリーニング期，投与期，及び投与後の追跡調査期間から構成された。

**(8) 被験者数**

日本人第 1 相及び第 1b 相パート

・ 第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート：ラゼルチニブの投与を 1 回以上受けた 12 例

・ 第 1b 相アミバンタマブ+ラゼルチニブ併用投与コホート：いずれかの治験薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）の投与を 1 回以上受けた 6 例

国際共同拡大パート

・ 第 1b 相 LACP 併用コホート：いずれかの治験治療薬（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）の投与を 1 回以上受けた 20 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 A：いずれかの治験薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）の投与を 1 回以上受けた 162 例

**(9) 診断及び主な組入れ基準**

本治験の対象は，ECOG PS が 0 又は 1 で，十分な臓器及び骨髄機能を有する 18 歳（又は治験実施地域での同意の法定年齢）以上の患者とした。コホートごとの主な組入れ基準を以下に示す。

日本人第 1 相及び第 1b 相パート

・ 組織学的又は細胞学的に確認された EGFR 遺伝子変異を有する転移性又は切除不能の NSCLC 患者で，標準治療による初回治療後に疾患の進行が確認され，かつ利用可能な標的療法の選択肢を有さない患者。現時点で利用可能な他の全ての治療選択肢を拒否した患者は組入れが可能である。

国際共同拡大パート

・ 第 1b 相 LACP 併用コホート：転移状態で最大 3 ラインの前治療を受け，直近の治療ラインとしての EGFR-TKI 治療中又は治療後に組織学的又は細胞学的に確認された EGFR 遺伝子変異を有する進行又は転移性の 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 A：組織学的又は細胞学的に EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失又は L858R）が確認され，転移性 NSCLC に対するオシメルチニブ及びプラチナ製剤併用療法による治療後に進行が認められた，転移性又は切除不能の NSCLC 患者。なお，治験実施計画書改訂 7（2020 年 12 月 21 日）で以下の基準へ変更した。一次治療又は二次治療としてオシメルチニブ投与後，本治験登録前最後の治療ラインとしてプラチナ製剤併用療法レジメンによる治療後に進行が認められた EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失又は L858R）を有する進行又は転移性の NSCLC 患者。オシメルチニブより前の投与であれば，第一又は第二世代 EGFR-TKI の使用歴は許容する。

**(10)治験薬投与，投与期間**

ラゼルチニブの用法・用量（第 1b 相 LACP 併用コホートを除く）：

ラゼルチニブは，疾患進行の確認，許容できない毒性の発現，又は同意の撤回まで，1 日 1 回，21 日間を 1 サイクル（第 1 相）又は 28 日間を 1 サイクル（第 1b 相）として経口投与した。

第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホートでは，初回コホートの投与量はラゼルチニブ 160 mg とした。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アミバンタマブ+ラゼルチニブ併用拡大コホート A）では，アミバンタマブと併用時のラゼルチニブの初回投与量は 240 mg とした。

アミバンタマブの用法・用量（第 1b 相 LACP 併用コホートを除く）：

アミバンタマブは Cycle 1 の期間中，週 1 回点滴静注した（初回投与は分割し，Cycle 1 Day 1 及び Cycle 1 Day 2 に投与する）。以降のサイクルでは，2 週に 1 回投与した。アミバンタマブの初回投与量は，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 1050 mg，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 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とした。

第 1b 相 LACP 併用コホートの用法・用量

ラゼルチニブをアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用し，21 日間を 1 サイクルとして投与した。治験治療薬の投与は，進行，許容できない毒性の発現又は同意撤回まで継続した。

- ラゼルチニブは 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。
- カルボプラチン及びペメトレキセドは，国・地域のガイダンス及び当局の添付文書情報に従って最初の 4 サイクルは各サイクルの Day 1 に投与し，Cycle 5 以降はペメトレキセドを維持投与した。
- アミバンタマブは Cycle 2 Day 1 までは，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）の用量で週 1 回点滴静注し，初回は分割投与した（Day 1/Day 2，Day 8，Day 15）。Cycle 3 Day 1 以降はアミバンタマブを，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）の用量で各サイクルの Day 1 に投与した。アミバンタマブの投与は，各サイクルの Day 1 の化学療法完了後に行うこととした。

**(11)評価基準**

有効性評価：

全ての被験者の効果判定は RECIST v 1.1 に従って行った。疾患評価は，ベースライン時，6 週（+1 週間），及びその後は Cycle 1 Day 1 を起点に 6 週（±1 週間）ごとに，画像診断による疾患進行の確認，新たな抗癌治療の開始，又は同意撤回まで継続した。第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A に組み入れられた被験者が疾患進行又は追跡調査の同意撤回以外の理由で治験薬の投与を中止した場合，画像診断による疾患進行の確認，又は新たな抗癌治療の開始まで疾患評価を継続した。これらの抗癌治療に関するデータも収集した。

安全性評価：

安全性は，有害事象，臨床検査値，ECOG PS，眼科検査，胸部 X 線，心エコー図又はマルチゲートスキャン検査，心電図，バイタルサイン及び身体所見に基づき評価した。

PK 評価：

ラゼルチニブの PK 評価用血漿試料又はアミバンタマブの PK 評価用血清試料を指定の時点に採取した。個々の PK パラメータを推定し，記述統計量を算出した。

免疫原性評価：

血清試料を用いて，アミバンタマブに対する抗薬物抗体を検討し，陽性と判定された試料の抗体価を測定した。

### (12)統計手法

#### 1) 被験者数の設定

日本人第 1 相及び第 1b 相パート

- 用量漸増コホート（第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート及び第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート）では，各用量レベルで少なくとも 3 例に投与することとした。次の用量レベルは Escalation with overdose control（EWOC）を用いたベイズ流ロジスティック回帰モデルに基づき選択することとした。

国際共同拡大パート

- 第 1b 相 LACP 併用コホート：少なくとも 3 例の DLT 評価可能例を得るため，ラゼルチニブの初回用量レベル（240 mg）に最大 6 例の患者を組み入れることとした。忍容性が確認された後，SET の判断に従い，最大 20 例の被験者を組み入れることを可能とした。
- 第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A：被験者数は，ORR が 12%以下であるという帰無仮説及び ORR が 25%以上であるという対立仮説に基づき設定した。本コホートには 2 段階デザインを採用した。片側有意水準$\alpha$ = 2.5%，検出力を 87.5%としたとき，約 86 例の奏効評価可能例が必要であった。評価不能例の割合を 15%と仮定すると，本コホートには約 100 例の患者を組み入れることとし，更に，部分集団での活性の検討のため，必要に応じ，約 150 例まで組み入れ可能とした。約 40 例が組み入れられ，奏効評価可能なデータ（ベースライン後の疾患評価）が得られた時点で中間解析を実施することとした。

#### 2) 有効性解析

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 の主要評価項目である確定された最良総合効果に基づく ORR の主要解析は，最後の被験者の治験薬初回投与から約 12 週間後又は治験終了時のいずれか早い時点で実施することとした。ORR は，RECIST v 1.1 に基づく治験担当医師の評価により，有効性解析対象集団のうち，CR 又は PR を達成した被験者の割合と定義した。副次評価項目は奏効期間，CBR，PFS，OS，TTF とした。Time-to-event 型の評価項目の推定には，Kaplan-Meier 法を用いた。

#### 3) PK 解析

血漿中ラゼルチニブ濃度又は血清中アミバンタマブ濃度のデータを一覧で示し，各時点の記述統計量を要約した。PK パラメータを算出し，記述統計量をコホートごとに算出した。

#### 4) 免疫原性解析

アミバンタマブを 1 回以上投与され，初回投与後に抗アミバンタマブ抗体の検出用試料を 1 回以上採取できた全ての被験者を対象に，抗アミバンタマブ抗体の発現割合を要約した。

#### 5) 安全性解析

有害事象は MedDRA version 25.0 を用いてコード化した。有害事象の重症度は，治験実施計画書改訂 4 までは NCI CTCAE version 4.03 を，治験実施計画書改訂 5 以降は NCI CTCAE version 5.0 を用いて評価した。

### 2.7.6.12.2　結果

#### 2.7.6.12.2.1　日本人第 1 相及び第 1b 相パート

#### (1) 対象集団

##### 1) 第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート

データカットオフ時点で，ラゼルチニブ 160～320 mg/日の投与を受けた 12 例のうち，2 例（16.7%）が投与継続中であった。投与中止理由はいずれの被験者も疾患進行であった。年齢の中央値（範囲）は 67（45～73）歳で，65 歳以上は 7 例（58.3%）であった。女性の割合が多かった（9 例，75.0%）。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 30.5（13～120）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3（1～7）レジメンであった。

##### 2) 第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート

データカットオフ時点で，6 例全ての被験者（ラゼルチニブ 240 mg+アミバンタマブ 1050 mg 併用コホート：3 例，ラゼルチニブ 240 mg+アミバンタマブ 1400 mg 併用コホート：3 例）が治験薬の投与を中止していた。投与中止理由は疾患進行及び有害事象が各 3 例（50.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 66（35～83）歳で，65 歳以上は 3 例（50.0%）であった。性別は女男ともに各 3 例（50.0%）であった。初回診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 55.2（28～90）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3（2～4）レジメンであった。

#### (2) PK 及び免疫原性

##### 1) 第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート

ラゼルチニブを 1 日 1 回反復経口投与したとき，初回投与後 2～3 週間で定常状態に達した。

##### 2) 第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート

ラゼルチニブ 240 mg をアミバンタマブ 1050 又は 1400 mg と併用投与したときのラゼルチニブの血漿中平均 $C_{max}$，$C_{2h}$ 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は，ラゼルチニブ 240 mg+アミバンタマブ 1050 mg 併用コホートとラゼルチニブ 240 mg+アミバンタマブ 1400 mg 併用コホートで同程度であった。

ラゼルチニブ 240 mg と併用して，アミバンタマブ 1050 mg 及び 1400 mg（Cycle 1：週 1 回投与，Cycle 2 以降：2 週に 1 回投与）を点滴静注したとき，アミバンタマブの血清中平均 $C_{EOI}$ 及び $C_{trough}$ は，Cycle 1 の週 1 回投与において上昇が認められ，以降のサイクルでは次第に減少して Cycle 4（Cycle 3 の終了時）までに定常状態に達した。ラゼルチニブとアミバンタマブの併用投与を受けた 6 例に抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

### (3) 安全性

#### 1) 第 1 相ラゼルチニブ単独投与コホート

DLT はいずれの用量でも認められなかった。ラゼルチニブを単独投与された 12 例のうち，有害事象は 11 例（91.7%）に認められ，このうちラゼルチニブと関連性があると判断された有害事象は 10 例（83.3%）に認められた。有害事象の最悪 Grade は，9 例（75.0%）が Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 は 2 例（16.7%）であった。Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（16.7%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

#### 2) 第 1b 相アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用投与コホート

DLT はいずれの用量でも認められなかった。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を受けた 6 例の全ての被験者に，有害事象及び治験薬との関連性があると判断された有害事象が認められた。有害事象の最悪 Grade は，5 例（83.3%）が Grade 3 であり，1 例（16.7%）が Grade 2 であった。Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は各 4 例（66.7%）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。

## 2.7.6.12.2.2　国際共同拡大パート

### (1) 第 1b 相 LACP 併用コホート

#### 1) 対象集団

データカットオフ時点で，LACP 併用コホートの 20 例のうち，11 例（55.0%）がラゼルチニブの投与を継続していた。最も多かった投与中止理由は疾患進行（5 例，25.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は 61.0（38～76）歳で，65 歳以上は 7 例（35.0%）であった。男性は 9 例（45.0%），女性は 11 例（55.0%）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 29.8（11～79）カ月であった。転移性 NSCLC に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 1（1～3）レジメンで，オシメルチニブによる前治療を受けた被験者は 70.0%であった。投与サイクル数の中央値（範囲）は 15.5（2～23）サイクルで，12 サイクル以上の投与を受けた被験者は 13 例（65.0%）であった。観察期間の中央値（範囲）は 13.109（2.40～17.45）カ月であった。

#### 2) PK 及び免疫原性

LACP 併用コホートのラゼルチニブの血漿中曝露量は，ラゼルチニブ単独投与後と同程度であり，ラゼルチニブの平均 $C_{trough}$ 値は Cycle 1 Day 8 までに定常状態に達すると考えられた。血清中アミバンタマブの平均 $C_{EOI}$ 及び $C_{trough}$ は，週 1 回投与の Cycle 1 では上昇し，3 週に 1 回投与のその後のサイクルでは徐々に減少して Cycle 4（Cycle 3 の終了時）までに定常状態に達した。LACP 併用コホートの 20 例に抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

#### 3) 安全性

有害事象は LACP 併用コホートの 20 例の全ての被験者に発現し，アミバンタマブと関連性があると判断された有害事象は全ての被験者（100%），ラゼルチニブと関連性があると判断された有害事象は 19 例（95.0%），ペメトレキセドと関連性があると判断された有害事象は 18 例

（90.0%），カルボプラチンと関連性があると判断された有害事象は 17 例（85.0%）に認められた。

- 最も多く認められた有害事象は，好中球減少症（18 例，90.0%）であり，次いで，発疹（15 例，75.0%），注入に伴う反応（13 例，65.0%），爪囲炎及び口内炎（各 12 例，60.0%），悪心及び疲労（各 10 例，50.0%）及び血小板減少症，ざ瘡様皮膚炎，低アルブミン血症及び COVID-19（各 8 例，40.0%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は全ての被験者に認められ，このうちペメトレキセドと関連性があると判断された有害事象は 16 例（80.0%），カルボプラチンと関連性があると判断された有害事象は 14 例（70.0%），アミバンタマブと関連性があると判断された有害事象及びラゼルチニブと関連性があると判断された Grade 3 以上の有害事象は各 9 例（45.0%）に認められた。
- 重篤な有害事象は 8 例（40.0%）に認められ，このうちラゼルチニブと関連性があると判断された重篤な有害事象は 5 例（25.0%），アミバンタマブと関連性があると判断された重篤な有害事象及びペメトレキセドと関連性があると判断された重篤な有害事象は各 3 例（15.0%），カルボプラチンと関連性があると判断された重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に認められた。
- データカットオフ時点で，Grade 5 の有害事象として突然死が認められたが，治験治療薬との関連性はなかった。

### (2) 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

#### 1) 試験対象集団

データカットオフ時点で，アミバンタマブ＋ラゼルチニブ併用拡大コホート A の 162 例のうち，20 例（12.3%）が治験薬の投与を継続しており，このうちアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与を継続していた被験者は 17 例，ラゼルチニブのみ投与を継続していた被験者は 3 例であった。年齢の中央値（範囲）は 61.5（31～83）歳であり，65 歳以上は 65 例（40.1%）であった。男性は 57 例（35.2%），女性は 105 例（64.8%）であった。転移性 NSCLC の診断から治験薬の初回投与までの期間の中央値（範囲）は 35.2（3～163）カ月であった。転移性 NSCLC に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は，3（1～14）レジメンであった。ベースライン時に EGFR の一次変異である Exon 19 欠失変異が 112 例（69.1%），Exon 21 L858R 変異が 50 例（30.9%）に認められ，Exon 20 T790M 耐性変異は 46 例（28.4%）に認められた。

#### 2) 有効性

- 追跡期間の中央値は 12.29 カ月であった。
- 治験担当医師判定による最良総合効果は CR が 1 例，PR が 45 例，SD が 79 例であった。医師判定による確定 ORR（95% CI）は 28.4%（21.6%，36.0%）であり，CBR（確定 CR+確定 PR+持続的 SD）（95% CI）は 58.0%（50.0%，65.7%）であった。
- 治験担当医師判定による確定 ORR 及び CBR は，前治療による部分集団（一次治療又は二次治療としてオシメルチニブ投与後，本治験登録前最後の治療ラインとしてプラチナ製剤

併用療法レジメンによる治療を受けた部分集団／多くの前治療を受けている又は治療順序が規定外であった部分集団）間で同様であった。

- BICR 判定による ORR（95% CI）は 34.6%（27.3%，42.4%）であり，CBR（95% CI）は 58.0%（50.0%，65.7%）であった。
- 抗腫瘍活性は，Exon 19 欠失変異を有する被験者，Exon 21 L858R 変異を有する被験者，及び耐性変異（T790M 及び C797S）を有する被験者でも認められ，また，前治療のレジメン数又は順序にかかわらず認められた。
- 治験担当医師判定による奏効期間の中央値（95% CI）は 8.41（5.42, 15.18）カ月であった。奏効例（46 例）の半数以上（27 例）で奏効期間は 6 カ月以上であった。BICR 判定でも同様の結果が得られた。
- 治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は 5.06（4.11，5.62）カ月，BICR 判定による PFS の中央値（95% CI）は 4.50（4.14, 5.78）カ月であった。
- TTF の中央値（95% CI）は 5.06（4.21, 6.37）カ月であった。
- OS の中央値（95% CI）は 14.75（12.16，18.04）カ月であった。12 カ月生存率（95% CI）は 59%（51%，67%），18 カ月生存率は 43%（34%，51%）であった。

### 3）PK 及び免疫原性

ラゼルチニブ 240 mg（1 日 1 回反復経口投与）をアミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）（点滴静注）と併用投与したときの $C_{trough}$ から，ラゼルチニブは 2 週間で定常状態に達したと考えられた。

ラゼルチニブ 240 mg（1 日 1 回反復経口投与）との併用でアミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を点滴静注したときの血清中アミバンタマブの平均 $C_{EOI}$ 及び $C_{trough}$ は，週 1 回投与の Cycle 1 では上昇し，2 週に 1 回投与のその後のサイクルでは徐々に減少して，Cycle 4（Cycle 3 の終了）までに定常状態に達した。アミバンタマブとラゼルチニブを併用投与され，適切な検体が得られた 148 例に抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

### 4）安全性

データカットオフ時点の安全性の結果から，アミバンタマブとラゼルチニブ併用投与の安全性プロファイルは，EGFR 及び MET を標的とする治療薬から想定されるものであった。

有害事象は，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 162 例の全ての被験者に発現し，アミバンタマブと関連性があると判断された有害事象は 157 例（96.9%），ラゼルチニブと関連性があると判断された有害事象は 156 例（96.3%）に認められた。

- 最も多く認められた有害事象は，注入に伴う反応（110 例，67.9%）であり，次いで，爪囲炎（84 例，51.9%），低アルブミン血症（76 例，46.9%），発疹（73 例，45.1%），口内炎（64 例，39.5%），ざ瘡様皮膚炎（56 例，34.6%）であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 120 例（74.1%）に認められ，このうち，アミバンタマブと関連性がある有害事象は 78 例（48.1%），ラゼルチニブと関連性がある有害事象は 65 例

（40.1%）に認められた。有害事象の最悪 Grade は，Grade 3 が 83 例（51.2%），Grade 4 が 10 例（6.2%），Grade 5 が 27 例（16.7%）であった。

- 最も多く認められた治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象は，注入に伴う反応（15 例，9.3%）であり，次いで，低アルブミン血症（10 例，6.2%），ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎（各 8 例，4.9%）であった。その他の治験薬と関連性がある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，いずれの事象も 4%未満であった。
- 治験期間中に 95 例（58.6%）が死亡し，そのほとんどが疾患進行によるものであった（88 例，54.3%）。死亡に至った有害事象は 27 例（16.7%）に認められた。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，呼吸困難（8 例，4.9%），肺炎及び全身健康状態悪化（各 3 例，1.9%）並びに癌疼痛（2 例，1.2%）であった。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬との関連性はないと判断された。死亡に至った有害事象は，主に感染症関連又は呼吸障害によるものであった。
- 重篤な有害事象は 88 例（54.3%）に認められ，このうちアミバンタマブと関連性がある有害事象は 33 例（20.4%），ラゼルチニブと関連性がある有害事象は 30 例（18.5%）であった。3 例以上に認められた治験薬と関連性がある重篤な有害事象は，肺臓炎及び注入に伴う反応（各 6 例，3.7%）並びに食欲減退（3 例，1.9%）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は 37 例（22.8%）に認められ，このうち最も多く認められた有害事象は，注入に伴う反応（7 例，4.3%）であった。いずれかの治験薬の投与中断に至った有害事象は 110 例（67.9%）に認められた。
- 最も多く認められた投与調節に至った有害事象は注入に伴う反応（91 例，56.2%）であった。
- 臨床的に重要な有害事象である「発疹」（grouped term）は 131 例（80.9%），「IRR」は 110 例（67.9%），「末梢性浮腫」（grouped term）は 53 例（32.7%），「静脈血栓塞栓症」（grouped term）は 30 例（18.5%）及び「間質性肺疾患」（grouped term）は 12 例（7.4%）に認められた。

### 2.7.6.12.3　結論

- 日本人第 1 相及び第 1b 相パートより，日本人患者にラゼルチニブを RP2D で単独投与したときの安全性及び忍容性，並びにラゼルチニブとアミバンタマブを RP2CD で併用投与したときの安全性及び忍容性が確認された。
- 国際共同拡大パートの第 1b 相 LACP 併用コホートの結果より，LACP 併用療法は忍容可能で，安全性プロファイルは各薬剤の安全性プロファイルから想定されるものであった。
- 国際共同拡大パートの第 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，オシメルチニブによる前治療後に進行が認められた EGFR 遺伝子変異を有する進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に，ラゼルチニブ（240 mg）とアミバンタマブ［1050mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］の併用投与の良好な結果が示された。前治療

のレジメン数の中央値が 3 レジメンという複数の前治療歴のある患者で，臨床的に意味のある ORR が示された［治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）：28.4%（21.6%，36.0%），BICR 判定による ORR（95% CI）：34.6%（27.3%，42.4%）］。アミバンタマブと併用したときのラゼルチニブの安全性は忍容可能であった。最も多く認められた有害事象は，注入に伴う反応であり，次いで，爪囲炎，低アルブミン血症，発疹であった。

・ ラゼルチニブ 240 mg/日を単独投与，アミバンタマブと併用投与（4 週間サイクル），又はアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与（3 週間サイクル）したときのラゼルチニブの血漿中曝露量は同程度と考えられた。アミバンタマブをラゼルチニブとの併用，又はラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドとの併用で点滴静注したとき，平均血清中アミバンタマブ濃度は週 1 回投与の Cycle 1 では上昇し，その後のサイクル（2 週に 1 回又は 3 週に 1 回投与）では徐々に減少し，Cycle 4（Cycle3 終了時）までに定常状態に達した。アミバンタマブとラゼルチニブの併用投与，及びアミバンタマブ，ラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドの併用投与を受けた被験者で，抗アミバンタマブ抗体の発現は認められなかった。

### 2.7.6.12.4　全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象

2022 年 11 月 15 日のデータカットオフ時点で，日本人第 1 相及び第 1b 相パートで認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.12-1 及び表 2.7.6.12-2 に，第 1b 相 LACP 併用コホートで認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.12-3 及び表 2.7.6.12-4 に，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 で認められた全ての有害事象及び治験薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.12-5 及び表 2.7.6.12-6 に示す。

## 表 2.7.6.12-1 全ての有害事象

## （NSC1001 試験：日本人第 1 相及び第 1b 相パート，全投与集団）

| | Phase 1 | | Phase 1B | |
|---|---|---|---|---|
| | AEs | >=Grade 3 AEs | AEs | >=Grade 3 AEs |
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Phase 1 (Lazertinib) and Phase 1B(JNJ-61186372 + Lazertinib) | 12 | | 6 | |
| Subjects with 1 or more AEs | 11 (91.7%) | 2 (16.7%) | 6 (100.0%) | 5 (83.3%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | |
| 胃腸障害 | 9 (75.0%) | 0 | 6 (100.0%) | 1 (16.7%) |
| 下痢 | 6 (50.0%) | 0 | 3 (50.0%) | 0 |
| 口内炎 | 3 (25.0%) | 0 | 4 (66.7%) | 1 (16.7%) |
| 悪心 | 2 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 嘔吐 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 1 (8.3%) | 0 | 3 (50.0%) | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 胃腸粘膜障害 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 歯周病 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (66.7%) | 0 | 6 (100.0%) | 1 (16.7%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 4 (33.3%) | 0 | 5 (83.3%) | 1 (16.7%) |
| 発疹 | 3 (25.0%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| そう痒症 | 2 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 爪の障害 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 0 | 3 (50.0%) | 0 |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 3 (25.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 3 (25.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 4 (33.3%) | 0 | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8.3%) | 0 | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8.3%) | 0 | 2 (33.3%) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 体重増加 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 神経系障害 | 3 (25.0%) | 0 | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) |
| 頭痛 | 2 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 坐骨神経痛 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 脳梗塞 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 味覚不全 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 痙攣発作 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (16.7%) | 1 (8.3%) | 4 (66.7%) | 0 |
| 疲労 | 2 (16.7%) | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 0 |
| 発熱 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 顔面浮腫 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 3 (50.0%) | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (16.7%) | 0 | 4 (66.7%) | 1 (16.7%) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 上咽頭炎 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 爪囲炎 | 1 (8.3%) | 0 | 2 (33.3%) | 0 |

| | Phase 1 | | Phase 1B | |
|---|---|---|---|---|
| | AEs | >=Grade 3 AEs | AEs | >=Grade 3 AEs |
| 歯周炎 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 憩室炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 2 (33.3%) | 0 |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 外耳炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (16.7%) | 0 | 5 (83.3%) | 2 (33.3%) |
| 食欲減退 | 2 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 5 (83.3%) | 2 (33.3%) |
| 眼障害 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 白内障 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 角膜症 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (8.3%) | 1 (8.3%) | 5 (83.3%) | 0 |
| 膝蓋骨骨折 | 1 (8.3%) | 1 (8.3%) | 0 | 0 |
| 注入に伴う反応 | 0 | 0 | 5 (83.3%) | 0 |
| 熱傷 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (8.3%) | 0 | 2 (33.3%) | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 血管障害 | 1 (8.3%) | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 低血圧 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢血管塞栓症 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 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 (16.7%) | 0 |
| 腫瘍疼痛 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 不眠症 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 3 (50.0%) | 1 (16.7%) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |
| 胸水 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 肺臓炎 | 0 | 0 | 1 (16.7%) | 0 |

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

[TSFAE02_JP.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_J_NDA/PROD/TSFAE02-JP.SAS] 03JAN2024, 12:48

## 表 2.7.6.12-2 治験薬と関連性がある有害事象
## （NSC1001 試験：日本人第 1 相及び第 1b 相パート，全投与集団）

| | Phase 1 | Phase 1B | | |
|---|---|---|---|---|
| | Related to Lazertinib | Related to Any | Related to Lazertinib | Related to Amivantamab |
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Phase 1 (Lazertinib) and Phase 1B(JNJ-61186372 + Lazertinib) | 12 | 6 | 6 | 6 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 10 (83.3%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term | | | | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 8 (66.7%) | 6 (100.0%) | 5 (83.3%) | 6 (100.0%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 4 (33.3%) | 5 (83.3%) | 4 (66.7%) | 5 (83.3%) |
| 発疹 | 3 (25.0%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| そう痒症 | 2 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 皮膚乾燥 | 1 (8.3%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 爪の障害 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚潰瘍 | 0 | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) |
| 紅斑 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 胃腸障害 | 6 (50.0%) | 6 (100.0%) | 6 (100.0%) | 5 (83.3%) |
| 下痢 | 5 (41.7%) | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) |
| 悪心 | 2 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 便秘 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 1 (16.7%) |
| 口内炎 | 0 | 4 (66.7%) | 3 (50.0%) | 3 (50.0%) |
| 口唇炎 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 胃腸粘膜障害 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 歯周病 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 臨床検査 | 4 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (33.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 3 (25.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 3 (25.0%) | 0 | 0 | 0 |
| 血小板減少症 | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (16.7%) | 5 (83.3%) | 2 (33.3%) | 5 (83.3%) |
| 食欲減退 | 2 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 低アルブミン血症 | 0 | 5 (83.3%) | 2 (33.3%) | 5 (83.3%) |
| 神経系障害 | 2 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 2 (16.7%) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚不全 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (8.3%) | 4 (66.7%) | 4 (66.7%) | 4 (66.7%) |
| 疲労 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 3 (50.0%) | 2 (33.3%) | 3 (50.0%) |
| 顔面浮腫 | 0 | 1 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 発熱 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |
| 爪囲炎 | 1 (8.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) | 2 (33.3%) |

| | Phase 1 | Phase 1B | | |
|---|---|---|---|---|
| | Related to Lazertinib | Related to Any | Related to Lazertinib | Related to Amivantamab |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 爪の皮膚糸状菌症 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (8.3%) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 5 (83.3%) | 0 | 5 (83.3%) |
| 注入に伴う反応 | 0 | 5 (83.3%) | 0 | 5 (83.3%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 3 (50.0%) | 2 (33.3%) | 3 (50.0%) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 胸水 | 0 | 1 (16.7%) | 0 | 1 (16.7%) |
| 肺臓炎 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 血管障害 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |
| 末梢血管塞栓症 | 0 | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) | 1 (16.7%) |

Key: AE = adverse event.
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.

[TSFAE06_JP.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_J_NDA/PROD/TSFAE06-JP.SAS] 03JAN2024, 12:48

## 表 2.7.6.12-3 全ての有害事象
## （NSC1001 試験：第 1b 相 LACP 併用コホート，全投与集団）

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib + Chemo) | 20 |
| Subjects with 1 or more AEs | 20 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (100.0%) |
| 発疹 | 15 (75.0%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 8 (40.0%) |
| そう痒症 | 3 (15.0%) |
| 爪床出血 | 2 (10.0%) |
| 脱毛症 | 1 (5.0%) |
| 毛質異常 | 1 (5.0%) |
| 爪の障害 | 1 (5.0%) |
| 皮膚疼痛 | 1 (5.0%) |
| 光線過敏性反応 | 1 (5.0%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (5.0%) |
| 皮膚潰瘍 | 1 (5.0%) |
| 臍紅斑 | 1 (5.0%) |
| 胃腸障害 | 19 (95.0%) |
| 口内炎 | 12 (60.0%) |
| 悪心 | 10 (50.0%) |
| 便秘 | 7 (35.0%) |
| 下痢 | 6 (30.0%) |
| 痔核 | 5 (25.0%) |
| 消化不良 | 4 (20.0%) |
| 嘔吐 | 4 (20.0%) |
| 腹痛 | 3 (15.0%) |
| 上腹部痛 | 2 (10.0%) |
| 裂肛 | 2 (10.0%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (10.0%) |
| 腹部不快感 | 1 (5.0%) |
| 肛門の炎症 | 1 (5.0%) |
| 口唇炎 | 1 (5.0%) |
| 歯肉出血 | 1 (5.0%) |
| 痔出血 | 1 (5.0%) |
| 口腔内出血 | 1 (5.0%) |
| 急性膵炎 | 1 (5.0%) |
| 後腹膜血腫 | 1 (5.0%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 18 (90.0%) |
| 好中球減少症 | 18 (90.0%) |
| 血小板減少症 | 8 (40.0%) |
| 白血球減少症 | 7 (35.0%) |
| 貧血 | 6 (30.0%) |
| リンパ球減少症 | 2 (10.0%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 (80.0%) |
| 疲労 | 10 (50.0%) |
| 無力症 | 3 (15.0%) |
| 末梢性浮腫 | 3 (15.0%) |
| 発熱 | 3 (15.0%) |
| 全身性浮腫 | 1 (5.0%) |
| 限局性浮腫 | 1 (5.0%) |

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| 非心臓性胸痛 | 1 (5.0%) |
| 突然死 | 1 (5.0%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 16 (80.0%) |
| 肺塞栓症 | 6 (30.0%) |
| 鼻出血 | 5 (25.0%) |
| 呼吸困難 | 3 (15.0%) |
| 喀血 | 2 (10.0%) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (10.0%) |
| 喘鳴 | 2 (10.0%) |
| 発声障害 | 1 (5.0%) |
| 労作性呼吸困難 | 1 (5.0%) |
| しゃっくり | 1 (5.0%) |
| 鼻の炎症 | 1 (5.0%) |
| 胸水 | 1 (5.0%) |
| 鼻痛 | 1 (5.0%) |
| 鼻漏 | 1 (5.0%) |
| 上気道咳症候群 | 1 (5.0%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 15 (75.0%) |
| 注入に伴う反応 | 13 (65.0%) |
| 転倒 | 3 (15.0%) |
| 挫傷 | 1 (5.0%) |
| 皮膚損傷 | 1 (5.0%) |
| 代謝および栄養障害 | 15 (75.0%) |
| 低アルブミン血症 | 8 (40.0%) |
| 食欲減退 | 7 (35.0%) |
| 低カリウム血症 | 4 (20.0%) |
| 低マグネシウム血症 | 4 (20.0%) |
| 低カルシウム血症 | 3 (15.0%) |
| 低ナトリウム血症 | 3 (15.0%) |
| 脱水 | 1 (5.0%) |
| 高アミラーゼ血症 | 1 (5.0%) |
| 低リン血症 | 1 (5.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 14 (70.0%) |
| 爪囲炎 | 12 (60.0%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 8 (40.0%) |
| 肺炎 | 2 (10.0%) |
| 尿路感染 | 2 (10.0%) |
| 結膜炎 | 1 (5.0%) |
| 麦粒腫 | 1 (5.0%) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (5.0%) |
| 足部白癬 | 1 (5.0%) |
| 上気道感染 | 1 (5.0%) |
| 神経系障害 | 13 (65.0%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 5 (25.0%) |
| 浮動性めまい | 4 (20.0%) |
| 頭痛 | 4 (20.0%) |
| 錯感覚 | 4 (20.0%) |
| 振戦 | 2 (10.0%) |
| 過眠症 | 1 (5.0%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 1 (5.0%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 11 (55.0%) |
| 背部痛 | 5 (25.0%) |
| 筋肉痛 | 3 (15.0%) |
| 関節痛 | 2 (10.0%) |

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| 側腹部痛 | 2 (10.0%) |
| 筋力低下 | 2 (10.0%) |
| 骨痛 | 1 (5.0%) |
| 関節腫脹 | 1 (5.0%) |
| 筋痙縮 | 1 (5.0%) |
| 四肢痛 | 1 (5.0%) |
| 脊柱管狭窄症 | 1 (5.0%) |
| 臨床検査 | 10 (50.0%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 (30.0%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 5 (25.0%) |
| 体重減少 | 4 (20.0%) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (5.0%) |
| リパーゼ増加 | 1 (5.0%) |
| トロポニン増加 | 1 (5.0%) |
| 眼障害 | 5 (25.0%) |
| 白内障 | 1 (5.0%) |
| 結膜充血 | 1 (5.0%) |
| ドライアイ | 1 (5.0%) |
| 光視症 | 1 (5.0%) |
| 霧視 | 1 (5.0%) |
| 精神障害 | 5 (25.0%) |
| 不眠症 | 4 (20.0%) |
| 抑うつ気分 | 1 (5.0%) |
| 精神状態変化 | 1 (5.0%) |
| 血管障害 | 5 (25.0%) |
| 低血圧 | 3 (15.0%) |
| 深部静脈血栓症 | 2 (10.0%) |
| 静脈塞栓症 | 1 (5.0%) |
| 高血圧 | 1 (5.0%) |
| 血栓症 | 1 (5.0%) |
| 腎および尿路障害 | 4 (20.0%) |
| 急性腎障害 | 1 (5.0%) |
| 出血性膀胱炎 | 1 (5.0%) |
| 血尿 | 1 (5.0%) |
| 腎結石症 | 1 (5.0%) |
| 腎仙痛 | 1 (5.0%) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (15.0%) |
| 陰嚢皮膚炎 | 1 (5.0%) |
| 精巣浮腫 | 1 (5.0%) |
| 外陰腟の炎症 | 1 (5.0%) |
| 心臓障害 | 2 (10.0%) |
| 心不全 | 1 (5.0%) |
| 心臓内腫瘤 | 1 (5.0%) |
| 心嚢液貯留 | 1 (5.0%) |
| 洞性徐脈 | 1 (5.0%) |
| 内分泌障害 | 1 (5.0%) |
| 副腎出血 | 1 (5.0%) |
| 免疫系障害 | 1 (5.0%) |
| 過敏症 | 1 (5.0%) |

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| 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） | 1 (5.0%) |
| 腫瘍熱 | 1 (5.0%) |

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.
JNJ-61186372 dose is 1,400 mg (1,750 mg if body weight is ≥80 kg) by intravenous (IV) infusion once weekly up to Cycle 2 Day 1, then 1,750 mg (2,100 mg if body weight is ≥80 kg) on Day 1 of each 21-day cycle, starting with Cycle 3.
LACP combination cohort will begin with azertinib 240 mg as a starting dose administered orally once daily (QD) in combination with JNJ-61186372, and standard doses of platinum-based chemotherapy (carboplatin and pemetrexed) in a 21-day cycle for 4 cycles followed by maintenance with azertinib, JNJ-61186372 and pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities.

[TSFAE02BLACP_JP.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_J_NDA/PROD/TSFAE02BLACP-JP.SAS]
30MAR2023, 05:23

## 表 2.7.6.12-4 治験薬と関連性がある有害事象
## （NSC1001 試験：第 1b 相 LACP 併用コホート，全投与集団）

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib + Chemo) | 20 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 20 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 20 (100.0%) |
| 発疹 | 15 (75.0%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 8 (40.0%) |
| そう痒症 | 3 (15.0%) |
| 爪床出血 | 2 (10.0%) |
| 脱毛症 | 1 (5.0%) |
| 毛質異常 | 1 (5.0%) |
| 爪の障害 | 1 (5.0%) |
| 皮膚疼痛 | 1 (5.0%) |
| 光線過敏性反応 | 1 (5.0%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (5.0%) |
| 臍紅斑 | 1 (5.0%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 18 (90.0%) |
| 好中球減少症 | 18 (90.0%) |
| 血小板減少症 | 8 (40.0%) |
| 白血球減少症 | 7 (35.0%) |
| 貧血 | 6 (30.0%) |
| リンパ球減少症 | 2 (10.0%) |
| 胃腸障害 | 18 (90.0%) |
| 口内炎 | 12 (60.0%) |
| 悪心 | 7 (35.0%) |
| 下痢 | 6 (30.0%) |
| 便秘 | 4 (20.0%) |
| 嘔吐 | 4 (20.0%) |
| 上腹部痛 | 2 (10.0%) |
| 裂肛 | 2 (10.0%) |
| 消化不良 | 2 (10.0%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (10.0%) |
| 肛門の炎症 | 1 (5.0%) |
| 口唇炎 | 1 (5.0%) |
| 歯肉出血 | 1 (5.0%) |
| 口腔内出血 | 1 (5.0%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 13 (65.0%) |
| 疲労 | 8 (40.0%) |
| 無力症 | 3 (15.0%) |
| 末梢性浮腫 | 2 (10.0%) |
| 全身性浮腫 | 1 (5.0%) |
| 限局性浮腫 | 1 (5.0%) |
| 発熱 | 1 (5.0%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 (65.0%) |
| 注入に伴う反応 | 13 (65.0%) |
| 皮膚損傷 | 1 (5.0%) |
| 代謝および栄養障害 | 13 (65.0%) |
| 低アルブミン血症 | 8 (40.0%) |
| 食欲減退 | 6 (30.0%) |

| | Phase 1B LACP |
|---|---|
| 低カリウム血症 | 3 (15.0%) |
| 低マグネシウム血症 | 3 (15.0%) |
| 低カルシウム血症 | 2 (10.0%) |
| 低ナトリウム血症 | 2 (10.0%) |
| 脱水 | 1 (5.0%) |
| 感染症および寄生虫症 | 12 (60.0%) |
| 爪囲炎 | 12 (60.0%) |
| 結膜炎 | 1 (5.0%) |
| 麦粒腫 | 1 (5.0%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (45.0%) |
| 鼻出血 | 3 (15.0%) |
| 肺塞栓症 | 3 (15.0%) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (10.0%) |
| 呼吸困難 | 1 (5.0%) |
| 鼻の炎症 | 1 (5.0%) |
| 神経系障害 | 6 (30.0%) |
| 錯感覚 | 3 (15.0%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 3 (15.0%) |
| 浮動性めまい | 1 (5.0%) |
| 臨床検査 | 5 (25.0%) |
| 体重減少 | 3 (15.0%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (10.0%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (5.0%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (20.0%) |
| 筋肉痛 | 2 (10.0%) |
| 関節腫脹 | 1 (5.0%) |
| 筋力低下 | 1 (5.0%) |
| 四肢痛 | 1 (5.0%) |
| 血管障害 | 3 (15.0%) |
| 低血圧 | 2 (10.0%) |
| 静脈塞栓症 | 1 (5.0%) |
| 眼障害 | 2 (10.0%) |
| 結膜充血 | 1 (5.0%) |
| ドライアイ | 1 (5.0%) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (10.0%) |
| 陰嚢皮膚炎 | 1 (5.0%) |
| 外陰腟の炎症 | 1 (5.0%) |
| 内分泌障害 | 1 (5.0%) |
| 副腎出血 | 1 (5.0%) |

| | Phase 1B LACP |
|---|---|

Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possible, probable, or very likely related to study agent. Subjects are counted only once for any given event, regardless of the number of times they actually experienced the event. Adverse events are coded using MedDRA Version 25.0.
JNJ-61186372 dose is 1,400 mg (1,750 mg if body weight is ≥80 kg) by intravenous (IV) infusion once weekly up to Cycle 2 Day 1, then 1,750 mg (2,100 mg if body weight is ≥80 kg) on Day 1 of each 21-day cycle, starting with Cycle 3.
LACP combination cohort will begin with lazertinib 240 mg as a starting dose administered orally once daily (QD) in combination with JNJ-61186372, and standard doses of platinum-based chemotherapy (carboplatin and pemetrexed) in a 21-day cycle for 4 cycles followed by maintenance with lazertinib, JNJ-61186372 and pemetrexed until disease progression or unacceptable toxicities.

[TSFAE06ALACP.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_CSR_SUBMISSION_202301/PROD/TSFAE06ALACP.SAS] 09FEB2023, 18:16

## 表 2.7.6.12-5 全ての有害事象
## （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，全投与集団）

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) | 162 |
| Subjects with 1 or more AEs | 162 (100.0%) |
| System organ class<br>Preferred term | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 144 (88.9%) |
| 発疹 | 73 (45.1%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 56 (34.6%) |
| 皮膚乾燥 | 39 (24.1%) |
| そう痒症 | 30 (18.5%) |
| 皮膚亀裂 | 19 (11.7%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 11 (6.8%) |
| ざ瘡 | 8 (4.9%) |
| 紅斑 | 6 (3.7%) |
| 多毛症 | 6 (3.7%) |
| 爪毒性 | 6 (3.7%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 5 (3.1%) |
| 湿疹 | 4 (2.5%) |
| 爪の障害 | 4 (2.5%) |
| 皮膚剥脱 | 4 (2.5%) |
| 皮膚病変 | 4 (2.5%) |
| 脱毛症 | 3 (1.9%) |
| 多汗症 | 3 (1.9%) |
| 皮膚刺激 | 3 (1.9%) |
| 皮膚潰瘍 | 3 (1.9%) |
| 皮膚炎 | 2 (1.2%) |
| 爪甲剥離症 | 2 (1.2%) |
| 皮膚びらん | 2 (1.2%) |
| 水疱 | 1 (0.6%) |
| 血性水疱 | 1 (0.6%) |
| 皮膚嚢腫 | 1 (0.6%) |
| 斑状出血 | 1 (0.6%) |
| 過角化 | 1 (0.6%) |
| 陥入爪 | 1 (0.6%) |
| 爪上皮亀裂 | 1 (0.6%) |
| 爪ジストロフィー | 1 (0.6%) |
| 爪肥厚 | 1 (0.6%) |
| 爪痛 | 1 (0.6%) |
| 爪破損 | 1 (0.6%) |
| 丘疹 | 1 (0.6%) |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.6%) |
| 点状出血 | 1 (0.6%) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.6%) |
| 斑状皮疹 | 1 (0.6%) |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.6%) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.6%) |
| 痂皮 | 1 (0.6%) |
| 敏感肌 | 1 (0.6%) |
| 皮膚変色 | 1 (0.6%) |
| 皮膚色素過剰 | 1 (0.6%) |
| 皮膚腫瘤 | 1 (0.6%) |
| 皮膚局面 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 蕁麻疹 | 1 (0.6%) |
| 乾皮症 | 1 (0.6%) |
| | |
| 胃腸障害 | 126 (77.8%) |
| 口内炎 | 64 (39.5%) |
| 悪心 | 44 (27.2%) |
| 便秘 | 43 (26.5%) |
| 下痢 | 38 (23.5%) |
| 嘔吐 | 37 (22.8%) |
| 歯肉出血 | 12 (7.4%) |
| 痔核 | 12 (7.4%) |
| 腹痛 | 8 (4.9%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 7 (4.3%) |
| 上腹部痛 | 6 (3.7%) |
| 裂肛 | 6 (3.7%) |
| 口内乾燥 | 6 (3.7%) |
| 口唇炎 | 5 (3.1%) |
| 消化不良 | 5 (3.1%) |
| アフタ性潰瘍 | 4 (2.5%) |
| 直腸出血 | 4 (2.5%) |
| 嚥下障害 | 3 (1.9%) |
| 鼓腸 | 3 (1.9%) |
| 腹部不快感 | 2 (1.2%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 2 (1.2%) |
| 歯肉痛 | 2 (1.2%) |
| 嚥下痛 | 2 (1.2%) |
| 食道炎 | 2 (1.2%) |
| 口腔粘膜疹 | 2 (1.2%) |
| 歯痛 | 2 (1.2%) |
| 腹部膨満 | 1 (0.6%) |
| 痔瘻 | 1 (0.6%) |
| 肛門出血 | 1 (0.6%) |
| 肛門失禁 | 1 (0.6%) |
| 肛門の炎症 | 1 (0.6%) |
| 大腸炎 | 1 (0.6%) |
| 便意切迫 | 1 (0.6%) |
| 齲歯 | 1 (0.6%) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.6%) |
| 胃炎 | 1 (0.6%) |
| 血便排泄 | 1 (0.6%) |
| 痔出血 | 1 (0.6%) |
| 口の感覚鈍麻 | 1 (0.6%) |
| 口唇紅斑 | 1 (0.6%) |
| 下部消化管出血 | 1 (0.6%) |
| 口腔内出血 | 1 (0.6%) |
| 口腔腫脹 | 1 (0.6%) |
| 口腔粘膜びらん | 1 (0.6%) |
| 口腔粘膜紅斑 | 1 (0.6%) |
| 口腔内痛 | 1 (0.6%) |
| 急性膵炎 | 1 (0.6%) |
| 歯周病 | 1 (0.6%) |
| 直腸炎 | 1 (0.6%) |
| 唾液腺痛 | 1 (0.6%) |
| | |
| 感染症および寄生虫症 | 115 (71.0%) |
| 爪囲炎 | 84 (51.9%) |
| 肺炎 | 18 (11.1%) |
| 結膜炎 | 14 (8.6%) |
| 尿路感染 | 12 (7.4%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 毛包炎 | 6 (3.7%) |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 5 (3.1%) |
| 皮膚感染 | 5 (3.1%) |
| 膿疱性皮疹 | 4 (2.5%) |
| 蜂巣炎 | 3 (1.9%) |
| 胃腸炎 | 3 (1.9%) |
| 帯状疱疹 | 3 (1.9%) |
| 上咽頭炎 | 3 (1.9%) |
| 口腔カンジダ症 | 3 (1.9%) |
| 細菌性鼻炎 | 2 (1.2%) |
| 膀胱炎 | 2 (1.2%) |
| 医療機器関連感染 | 2 (1.2%) |
| ヘルペス性状湿疹 | 2 (1.2%) |
| 真菌感染 | 2 (1.2%) |
| 皮膚真菌感染 | 2 (1.2%) |
| 膿疱 | 2 (1.2%) |
| 気道感染 | 2 (1.2%) |
| 歯感染 | 2 (1.2%) |
| 上気道感染 | 2 (1.2%) |
| 外陰部炎 | 2 (1.2%) |
| アデノウイルス結膜炎 | 1 (0.6%) |
| 細菌性腎盂腎炎 | 1 (0.6%) |
| ボトリオミセス症 | 1 (0.6%) |
| 気管支炎 | 1 (0.6%) |
| カンジダ感染 | 1 (0.6%) |
| クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎 | 1 (0.6%) |
| 涙嚢炎 | 1 (0.6%) |
| 耳感染 | 1 (0.6%) |
| 紅色陰癬 | 1 (0.6%) |
| 陰部単純ヘルペス | 1 (0.6%) |
| 真菌性性器感染 | 1 (0.6%) |
| 歯肉炎 | 1 (0.6%) |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.6%) |
| 単純ヘルペス | 1 (0.6%) |
| 膿痂疹 | 1 (0.6%) |
| 感染 | 1 (0.6%) |
| 爪真菌症 | 1 (0.6%) |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.6%) |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.6%) |
| 歯周炎 | 1 (0.6%) |
| 咽頭炎 | 1 (0.6%) |
| 胸膜感染 | 1 (0.6%) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (0.6%) |
| 腎盂腎炎 | 1 (0.6%) |
| 鼻炎 | 1 (0.6%) |
| 副鼻腔炎 | 1 (0.6%) |
| 皮膚カンジダ | 1 (0.6%) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (0.6%) |
| 皮下組織膿瘍 | 1 (0.6%) |
| 尿道炎 | 1 (0.6%) |
| 腟感染 | 1 (0.6%) |
| 血管デバイス感染 | 1 (0.6%) |
| 創傷感染 | 1 (0.6%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 114 (70.4%) |
| 注入に伴う反応 | 110 (67.9%) |
| 転倒 | 10 (6.2%) |
| 挫傷 | 3 (1.9%) |
| 靭帯捻挫 | 2 (1.2%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 節足動物咬傷 | 1 (0.6%) |
| 骨亀裂 | 1 (0.6%) |
| 胸部損傷 | 1 (0.6%) |
| 鎖骨骨折 | 1 (0.6%) |
| 足骨折 | 1 (0.6%) |
| 手骨折 | 1 (0.6%) |
| 股関節部骨折 | 1 (0.6%) |
| 角膜損傷 | 1 (0.6%) |
| 腰椎骨折 | 1 (0.6%) |
| 膝蓋骨骨折 | 1 (0.6%) |
| 処置による疼痛 | 1 (0.6%) |
| 放射線性直腸炎 | 1 (0.6%) |
| 橈骨骨折 | 1 (0.6%) |
| 皮膚擦過傷 | 1 (0.6%) |
| 皮膚裂傷 | 1 (0.6%) |
| 脊椎骨折 | 1 (0.6%) |
| 腱損傷 | 1 (0.6%) |
| 熱傷 | 1 (0.6%) |
| 歯牙破折 | 1 (0.6%) |
| 上肢骨折 | 1 (0.6%) |
| 創傷 | 1 (0.6%) |
| 代謝および栄養障害 | 114 (70.4%) |
| 低アルブミン血症 | 76 (46.9%) |
| 食欲減退 | 41 (25.3%) |
| 低カルシウム血症 | 26 (16.0%) |
| 低マグネシウム血症 | 19 (11.7%) |
| 低カリウム血症 | 18 (11.1%) |
| 低ナトリウム血症 | 13 (8.0%) |
| 高血糖 | 9 (5.6%) |
| 低蛋白血症 | 8 (4.9%) |
| 低リン血症 | 7 (4.3%) |
| 高アミラーゼ血症 | 6 (3.7%) |
| 高カリウム血症 | 4 (2.5%) |
| 細胞死 | 3 (1.9%) |
| 脱水 | 3 (1.9%) |
| 耐糖能障害 | 2 (1.2%) |
| 高コレステロール血症 | 2 (1.2%) |
| 高フェリチン血症 | 1 (0.6%) |
| 高蛋白血症 | 1 (0.6%) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (0.6%) |
| 高尿酸血症 | 1 (0.6%) |
| 低血糖 | 1 (0.6%) |
| 過小食 | 1 (0.6%) |
| ２型糖尿病 | 1 (0.6%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 108 (66.7%) |
| 末梢性浮腫 | 47 (29.0%) |
| 無力症 | 38 (23.5%) |
| 疲労 | 32 (19.8%) |
| 発熱 | 17 (10.5%) |
| 倦怠感 | 9 (5.6%) |
| 全身健康状態悪化 | 7 (4.3%) |
| 非心臓性胸痛 | 7 (4.3%) |
| 浮腫 | 7 (4.3%) |
| 顔面浮腫 | 5 (3.1%) |
| 疼痛 | 5 (3.1%) |
| 悪寒 | 4 (2.5%) |
| 顔面痛 | 3 (1.9%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 歩行障害 | 3 (1.9%) |
| 胸部不快感 | 2 (1.2%) |
| 胸痛 | 2 (1.2%) |
| 疾患 | 2 (1.2%) |
| 限局性浮腫 | 2 (1.2%) |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.6%) |
| カテーテル留置部位血栓症 | 1 (0.6%) |
| カテーテル留置部位潰瘍 | 1 (0.6%) |
| 医療機器関連合併症 | 1 (0.6%) |
| 医療機器関連血栓症 | 1 (0.6%) |
| 疾患進行 | 1 (0.6%) |
| 全身性浮腫 | 1 (0.6%) |
| 治癒不良 | 1 (0.6%) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.6%) |
| 粘膜の炎症 | 1 (0.6%) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.6%) |
| 全身性炎症反応症候群 | 1 (0.6%) |
| 神経系障害 | 92 (56.8%) |
| 頭痛 | 30 (18.5%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 24 (14.8%) |
| 浮動性めまい | 22 (13.6%) |
| 錯感覚 | 21 (13.0%) |
| 感覚鈍麻 | 7 (4.3%) |
| 味覚不全 | 4 (2.5%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 4 (2.5%) |
| 失神 | 4 (2.5%) |
| 神経毒性 | 3 (1.9%) |
| 味覚障害 | 3 (1.9%) |
| 平衡障害 | 2 (1.2%) |
| 異常感覚 | 2 (1.2%) |
| 構語障害 | 2 (1.2%) |
| てんかん | 2 (1.2%) |
| 頭蓋内圧上昇 | 2 (1.2%) |
| 記憶障害 | 2 (1.2%) |
| 神経痛 | 2 (1.2%) |
| 失神寸前の状態 | 2 (1.2%) |
| 異痛症 | 1 (0.6%) |
| 健忘 | 1 (0.6%) |
| 失語症 | 1 (0.6%) |
| 失行症 | 1 (0.6%) |
| ベル麻痺 | 1 (0.6%) |
| 脳浮腫 | 1 (0.6%) |
| 脳出血 | 1 (0.6%) |
| 注意力障害 | 1 (0.6%) |
| 体位性めまい | 1 (0.6%) |
| ジスキネジア | 1 (0.6%) |
| 知覚過敏 | 1 (0.6%) |
| 過眠症 | 1 (0.6%) |
| 嗜眠 | 1 (0.6%) |
| 精神的機能障害 | 1 (0.6%) |
| 神経系障害 | 1 (0.6%) |
| 神経学的症状 | 1 (0.6%) |
| 部分発作 | 1 (0.6%) |
| 原発性進行性失語症 | 1 (0.6%) |
| 精神運動亢進 | 1 (0.6%) |
| 神経根障害 | 1 (0.6%) |
| 痙攣発作 | 1 (0.6%) |
| 感覚障害 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 傾眠 | 1 (0.6%) |
| 脊髄圧迫 | 1 (0.6%) |
| 振戦 | 1 (0.6%) |
| 血管原性脳浮腫 | 1 (0.6%) |
| 臨床検査 | 87 (53.7%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 51 (31.5%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 42 (25.9%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 18 (11.1%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 12 (7.4%) |
| 血中クレアチニン増加 | 12 (7.4%) |
| 体重減少 | 12 (7.4%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 8 (4.9%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 8 (4.9%) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 5 (3.1%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 4 (2.5%) |
| リパーゼ増加 | 4 (2.5%) |
| 駆出率減少 | 3 (1.9%) |
| 総蛋白減少 | 3 (1.9%) |
| 血中鉄減少 | 2 (1.2%) |
| 呼吸音異常 | 2 (1.2%) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 2 (1.2%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 2 (1.2%) |
| トロポニンＴ増加 | 2 (1.2%) |
| 体重増加 | 2 (1.2%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.6%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.6%) |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1 (0.6%) |
| 血中カルシトニン増加 | 1 (0.6%) |
| 血中クロール減少 | 1 (0.6%) |
| 血中フィブリノゲン減少 | 1 (0.6%) |
| 血中乳酸増加 | 1 (0.6%) |
| 血中リン減少 | 1 (0.6%) |
| 血圧上昇 | 1 (0.6%) |
| 血中尿素増加 | 1 (0.6%) |
| シスタチンＣ増加 | 1 (0.6%) |
| 胃内ｐＨ低下 | 1 (0.6%) |
| 心拍数増加 | 1 (0.6%) |
| 血中ミオグロビン増加 | 1 (0.6%) |
| 好中球数増加 | 1 (0.6%) |
| プロカルシトニン増加 | 1 (0.6%) |
| 肺の理学的検査異常 | 1 (0.6%) |
| トロポニン増加 | 1 (0.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 87 (53.7%) |
| 呼吸困難 | 34 (21.0%) |
| 咳嗽 | 17 (10.5%) |
| 肺塞栓症 | 12 (7.4%) |
| 鼻出血 | 11 (6.8%) |
| 肺臓炎 | 10 (6.2%) |
| 喀血 | 8 (4.9%) |
| 胸水 | 6 (3.7%) |
| 発声障害 | 4 (2.5%) |
| 低酸素症 | 4 (2.5%) |
| 鼻乾燥 | 4 (2.5%) |
| 喘鳴 | 4 (2.5%) |
| 労作性呼吸困難 | 2 (1.2%) |
| しゃっくり | 2 (1.2%) |
| 間質性肺疾患 | 2 (1.2%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 気胸 | 2 (1.2%) |
| 湿性咳嗽 | 2 (1.2%) |
| 鼻漏 | 2 (1.2%) |
| 上気道咳症候群 | 2 (1.2%) |
| 急性呼吸不全 | 1 (0.6%) |
| 誤嚥 | 1 (0.6%) |
| 無気肺 | 1 (0.6%) |
| 気管支拡張症 | 1 (0.6%) |
| 横隔膜障害 | 1 (0.6%) |
| 鼻の炎症 | 1 (0.6%) |
| 鼻粘膜びらん | 1 (0.6%) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.6%) |
| 咽頭の炎症 | 1 (0.6%) |
| 胸膜痛 | 1 (0.6%) |
| 気縦隔症 | 1 (0.6%) |
| 肺血栓症 | 1 (0.6%) |
| ラ音 | 1 (0.6%) |
| 呼吸窮迫 | 1 (0.6%) |
| 呼吸不全 | 1 (0.6%) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (0.6%) |
| 窒息感 | 1 (0.6%) |
| 咽喉刺激感 | 1 (0.6%) |
| 上気道うっ血 | 1 (0.6%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 78 (48.1%) |
| 背部痛 | 23 (14.2%) |
| 関節痛 | 19 (11.7%) |
| 筋痙縮 | 17 (10.5%) |
| 筋肉痛 | 17 (10.5%) |
| 筋力低下 | 16 (9.9%) |
| 四肢痛 | 16 (9.9%) |
| 筋骨格系胸痛 | 6 (3.7%) |
| 骨痛 | 3 (1.9%) |
| 側腹部痛 | 3 (1.9%) |
| 筋骨格痛 | 3 (1.9%) |
| 筋骨格硬直 | 3 (1.9%) |
| 頚部痛 | 3 (1.9%) |
| 肢径部痛 | 1 (0.6%) |
| 筋骨格不快感 | 1 (0.6%) |
| 仙骨痛 | 1 (0.6%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 68 (42.0%) |
| 血小板減少症 | 36 (22.2%) |
| 貧血 | 31 (19.1%) |
| リンパ球減少症 | 16 (9.9%) |
| 白血球減少症 | 15 (9.3%) |
| 好中球減少症 | 11 (6.8%) |
| 白血球増加症 | 3 (1.9%) |
| 血液障害 | 1 (0.6%) |
| 凝血異常 | 1 (0.6%) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.6%) |
| 凝固亢進 | 1 (0.6%) |
| 著明な白血球増多 | 1 (0.6%) |
| リンパ節症 | 1 (0.6%) |
| 小赤血球症 | 1 (0.6%) |
| 赤血球増加症 | 1 (0.6%) |
| 血小板増加症 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 血管障害 | 44 (27.2%) |
| 低血圧 | 14 (8.6%) |
| 深部静脈血栓症 | 10 (6.2%) |
| 塞栓症 | 6 (3.7%) |
| 高血圧 | 5 (3.1%) |
| 潮紅 | 3 (1.9%) |
| 起立性低血圧 | 2 (1.2%) |
| 表在性静脈血栓症 | 2 (1.2%) |
| 四肢静脈血栓症 | 2 (1.2%) |
| 動脈炎 | 1 (0.6%) |
| 毛細血管脆弱 | 1 (0.6%) |
| 毛細血管漏出症候群 | 1 (0.6%) |
| 血腫 | 1 (0.6%) |
| 頚静脈血栓症 | 1 (0.6%) |
| 血管炎 | 1 (0.6%) |
| 眼障害 | 34 (21.0%) |
| ドライアイ | 10 (6.2%) |
| 霧視 | 5 (3.1%) |
| 眼瞼炎 | 3 (1.9%) |
| 眼そう痒症 | 3 (1.9%) |
| 眼球乾燥症 | 3 (1.9%) |
| 白内障 | 2 (1.2%) |
| 眼脂 | 2 (1.2%) |
| 角膜炎 | 2 (1.2%) |
| 長睫毛症 | 2 (1.2%) |
| 中心性漿液性脈絡網膜症 | 1 (0.6%) |
| 眼瞼紅斑 | 1 (0.6%) |
| 眼痛 | 1 (0.6%) |
| 眼部腫脹 | 1 (0.6%) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.6%) |
| 眼瞼痛 | 1 (0.6%) |
| 流涙増加 | 1 (0.6%) |
| 眼充血 | 1 (0.6%) |
| 光視症 | 1 (0.6%) |
| 点状角膜炎 | 1 (0.6%) |
| 瞼球癒着 | 1 (0.6%) |
| 視力低下 | 1 (0.6%) |
| 視野欠損 | 1 (0.6%) |
| 硝子体浮遊物 | 1 (0.6%) |
| 精神障害 | 31 (19.1%) |
| 不眠症 | 16 (9.9%) |
| うつ病 | 4 (2.5%) |
| 激越 | 2 (1.2%) |
| 不安 | 2 (1.2%) |
| 錯乱状態 | 2 (1.2%) |
| 譫妄 | 2 (1.2%) |
| 精神状態変化 | 2 (1.2%) |
| 適応障害 | 1 (0.6%) |
| 抑うつ気分 | 1 (0.6%) |
| 幻覚 | 1 (0.6%) |
| 落ち着きのなさ | 1 (0.6%) |
| 心臓障害 | 16 (9.9%) |
| 心房細動 | 4 (2.5%) |
| 心嚢液貯留 | 3 (1.9%) |
| 洞性頻脈 | 3 (1.9%) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 狭心症 | 1 (0.6%) |
| 左脚ブロック | 1 (0.6%) |
| 心停止 | 1 (0.6%) |
| 心不全 | 1 (0.6%) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.6%) |
| 動悸 | 1 (0.6%) |
| 心膜炎 | 1 (0.6%) |
| 上室性頻脈 | 1 (0.6%) |
| 頻脈 | 1 (0.6%) |
| 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） | 14 (8.6%) |
| 癌疼痛 | 3 (1.9%) |
| 腫瘍疼痛 | 2 (1.2%) |
| 結膜新生物 | 1 (0.6%) |
| 肺の悪性新生物 | 1 (0.6%) |
| 皮膚転移 | 1 (0.6%) |
| 非小細胞肺癌 | 1 (0.6%) |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.6%) |
| 前立腺癌 | 1 (0.6%) |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.6%) |
| 脂漏性角化症 | 1 (0.6%) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (0.6%) |
| 腎および尿路障害 | 13 (8.0%) |
| 頻尿 | 4 (2.5%) |
| 腎機能障害 | 4 (2.5%) |
| 血尿 | 3 (1.9%) |
| 排尿困難 | 2 (1.2%) |
| 尿閉 | 2 (1.2%) |
| 急性腎障害 | 1 (0.6%) |
| 乏尿 | 1 (0.6%) |
| 排尿後の尿滴下 | 1 (0.6%) |
| 腎不全 | 1 (0.6%) |
| 肝胆道系障害 | 12 (7.4%) |
| 肝障害 | 5 (3.1%) |
| 高ビリルビン血症 | 4 (2.5%) |
| 胆汁うっ滞 | 1 (0.6%) |
| アルコール性肝炎 | 1 (0.6%) |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.6%) |
| 生殖系および乳房障害 | 10 (6.2%) |
| 骨盤痛 | 4 (2.5%) |
| 外陰腟そう痒症 | 2 (1.2%) |
| 性器びらん | 1 (0.6%) |
| 性器出血 | 1 (0.6%) |
| 月経中間期出血 | 1 (0.6%) |
| 腟出血 | 1 (0.6%) |
| 外陰部障害 | 1 (0.6%) |
| 耳および迷路障害 | 8 (4.9%) |
| 回転性めまい | 4 (2.5%) |
| 耳痛 | 2 (1.2%) |
| 聴力低下 | 2 (1.2%) |
| 耳漏 | 2 (1.2%) |
| 耳鳴 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 内分泌障害 | 2 (1.2%) |
| 甲状腺機能亢進症 | 1 (0.6%) |
| 甲状腺嚢腫 | 1 (0.6%) |
| 免疫系障害 | 1 (0.6%) |
| 過敏症 | 1 (0.6%) |

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

[TSFAE02A.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_CSR_SUBMISSION_202301/PROD/TSFAE02A.SAS] 20JAN2023, 13:48

## 表 2.7.6.12-6 治験薬と関連性がある有害事象
## （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，全投与集団）

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| Analysis set: All Treated Analysis Set in Combination Therapy (JNJ-61186372 + Lazertinib) | 162 |
| Subjects with 1 or more related AEs | 161 (99.4%) |
| System organ class<br>Preferred term | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 139 (85.8%) |
| 発疹 | 71 (43.8%) |
| ざ瘡様皮膚炎 | 56 (34.6%) |
| 皮膚乾燥 | 38 (23.5%) |
| そう痒症 | 28 (17.3%) |
| 皮膚亀裂 | 17 (10.5%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 11 (6.8%) |
| ざ瘡 | 7 (4.3%) |
| 多毛症 | 6 (3.7%) |
| 爪毒性 | 6 (3.7%) |
| 紅斑 | 5 (3.1%) |
| 爪の障害 | 4 (2.5%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4 (2.5%) |
| 皮膚剥脱 | 4 (2.5%) |
| 皮膚病変 | 4 (2.5%) |
| 脱毛症 | 3 (1.9%) |
| 皮膚刺激 | 3 (1.9%) |
| 皮膚炎 | 2 (1.2%) |
| 湿疹 | 2 (1.2%) |
| 爪甲剥離症 | 2 (1.2%) |
| 皮膚びらん | 2 (1.2%) |
| 皮膚潰瘍 | 2 (1.2%) |
| 過角化 | 1 (0.6%) |
| 陥入爪 | 1 (0.6%) |
| 爪上皮亀裂 | 1 (0.6%) |
| 爪ジストロフィー | 1 (0.6%) |
| 爪肥厚 | 1 (0.6%) |
| 爪破損 | 1 (0.6%) |
| 丘疹 | 1 (0.6%) |
| 口囲皮膚炎 | 1 (0.6%) |
| 紅斑性皮疹 | 1 (0.6%) |
| 斑状皮疹 | 1 (0.6%) |
| 丘疹性皮疹 | 1 (0.6%) |
| そう痒性皮疹 | 1 (0.6%) |
| 敏感肌 | 1 (0.6%) |
| 皮膚変色 | 1 (0.6%) |
| 皮膚局面 | 1 (0.6%) |
| 乾皮症 | 1 (0.6%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 109 (67.3%) |
| 注入に伴う反応 | 109 (67.3%) |
| 皮膚裂傷 | 1 (0.6%) |
| 胃腸障害 | 108 (66.7%) |
| 口内炎 | 62 (38.3%) |
| 悪心 | 30 (18.5%) |
| 下痢 | 29 (17.9%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 嘔吐 | 25 (15.4%) |
| 便秘 | 17 (10.5%) |
| 歯肉出血 | 10 (6.2%) |
| 口内乾燥 | 6 (3.7%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 6 (3.7%) |
| 口唇炎 | 5 (3.1%) |
| 上腹部痛 | 4 (2.5%) |
| 裂肛 | 4 (2.5%) |
| 消化不良 | 3 (1.9%) |
| 痔核 | 3 (1.9%) |
| 腹痛 | 2 (1.2%) |
| アフタ性潰瘍 | 2 (1.2%) |
| 痔瘻 | 1 (0.6%) |
| 肛門の炎症 | 1 (0.6%) |
| 大腸炎 | 1 (0.6%) |
| 心窩部不快感 | 1 (0.6%) |
| 鼓腸 | 1 (0.6%) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (0.6%) |
| 歯肉痛 | 1 (0.6%) |
| 口唇紅斑 | 1 (0.6%) |
| 嚥下痛 | 1 (0.6%) |
| 食道炎 | 1 (0.6%) |
| 口腔粘膜びらん | 1 (0.6%) |
| 口腔粘膜疹 | 1 (0.6%) |
| 口腔粘膜紅斑 | 1 (0.6%) |
| 急性膵炎 | 1 (0.6%) |
| 歯周病 | 1 (0.6%) |
| 直腸炎 | 1 (0.6%) |
| 直腸出血 | 1 (0.6%) |
| | |
| 感染症および寄生虫症 | 94 (58.0%) |
| 爪囲炎 | 84 (51.9%) |
| 結膜炎 | 9 (5.6%) |
| 毛包炎 | 6 (3.7%) |
| 膿疱性皮疹 | 4 (2.5%) |
| 肺炎 | 3 (1.9%) |
| 皮膚感染 | 3 (1.9%) |
| 膿疱 | 2 (1.2%) |
| 外陰部炎 | 2 (1.2%) |
| アデノウイルス結膜炎 | 1 (0.6%) |
| 細菌性鼻炎 | 1 (0.6%) |
| ボトリオミセス症 | 1 (0.6%) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.6%) |
| 膀胱炎 | 1 (0.6%) |
| 涙嚢炎 | 1 (0.6%) |
| ヘルペス性状湿疹 | 1 (0.6%) |
| 紅色陰癬 | 1 (0.6%) |
| 真菌感染 | 1 (0.6%) |
| 皮膚真菌感染 | 1 (0.6%) |
| 歯肉炎 | 1 (0.6%) |
| ヘルペス眼感染 | 1 (0.6%) |
| 帯状疱疹 | 1 (0.6%) |
| 膿痂疹 | 1 (0.6%) |
| 口腔カンジダ症 | 1 (0.6%) |
| 口腔真菌感染 | 1 (0.6%) |
| 中咽頭カンジダ症 | 1 (0.6%) |
| 咽頭炎 | 1 (0.6%) |
| サイトメガロウイルス性肺炎 | 1 (0.6%) |
| 鼻炎 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 1 (0.6%) |
| 上気道感染 | 1 (0.6%) |
| 尿路感染 | 1 (0.6%) |
| 創傷感染 | 1 (0.6%) |
| 代謝および栄養障害 | 87 (53.7%) |
| 低アルブミン血症 | 55 (34.0%) |
| 食欲減退 | 28 (17.3%) |
| 低カルシウム血症 | 18 (11.1%) |
| 低マグネシウム血症 | 13 (8.0%) |
| 低カリウム血症 | 11 (6.8%) |
| 低ナトリウム血症 | 6 (3.7%) |
| 低蛋白血症 | 6 (3.7%) |
| 低リン血症 | 5 (3.1%) |
| 高血糖 | 3 (1.9%) |
| 細胞死 | 2 (1.2%) |
| 高アミラーゼ血症 | 2 (1.2%) |
| 脱水 | 1 (0.6%) |
| 高蛋白血症 | 1 (0.6%) |
| 低血糖 | 1 (0.6%) |
| 過小食 | 1 (0.6%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 82 (50.6%) |
| 末梢性浮腫 | 35 (21.6%) |
| 無力症 | 29 (17.9%) |
| 疲労 | 22 (13.6%) |
| 発熱 | 8 (4.9%) |
| 倦怠感 | 7 (4.3%) |
| 浮腫 | 7 (4.3%) |
| 悪寒 | 3 (1.9%) |
| 顔面浮腫 | 2 (1.2%) |
| 疾患 | 2 (1.2%) |
| 疼痛 | 2 (1.2%) |
| カテーテル留置部位発疹 | 1 (0.6%) |
| カテーテル留置部位潰瘍 | 1 (0.6%) |
| 医療機器関連血栓症 | 1 (0.6%) |
| 歩行障害 | 1 (0.6%) |
| 治癒不良 | 1 (0.6%) |
| 粘膜の炎症 | 1 (0.6%) |
| 末梢腫脹 | 1 (0.6%) |
| 臨床検査 | 66 (40.7%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 41 (25.3%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 32 (19.8%) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 17 (10.5%) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 10 (6.2%) |
| 血中クレアチニン増加 | 6 (3.7%) |
| 体重減少 | 6 (3.7%) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 4 (2.5%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 3 (1.9%) |
| αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加 | 2 (1.2%) |
| 心電図ＱＴ延長 | 2 (1.2%) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.6%) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少 | 1 (0.6%) |
| 血中アルカリホスファターゼ減少 | 1 (0.6%) |
| 血中カルシトニン増加 | 1 (0.6%) |
| 血中クロール減少 | 1 (0.6%) |
| 血中鉄減少 | 1 (0.6%) |
| 血中リン減少 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 血圧上昇 | 1 (0.6%) |
| 呼吸音異常 | 1 (0.6%) |
| Ｃ－反応性蛋白増加 | 1 (0.6%) |
| 駆出率減少 | 1 (0.6%) |
| フィブリンＤダイマー増加 | 1 (0.6%) |
| 胃内ｐＨ低下 | 1 (0.6%) |
| 心拍数増加 | 1 (0.6%) |
| リパーゼ増加 | 1 (0.6%) |
| 血中ミオグロビン増加 | 1 (0.6%) |
| プロカルシトニン増加 | 1 (0.6%) |
| 総蛋白減少 | 1 (0.6%) |
| 肺の理学的検査異常 | 1 (0.6%) |
| トロポニンＴ増加 | 1 (0.6%) |
| 体重増加 | 1 (0.6%) |
| 神経系障害 | 62 (38.3%) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 19 (11.7%) |
| 頭痛 | 18 (11.1%) |
| 錯感覚 | 13 (8.0%) |
| 浮動性めまい | 9 (5.6%) |
| 感覚鈍麻 | 7 (4.3%) |
| 味覚不全 | 4 (2.5%) |
| 末梢性運動ニューロパチー | 3 (1.9%) |
| 異常感覚 | 2 (1.2%) |
| 神経毒性 | 2 (1.2%) |
| 味覚障害 | 2 (1.2%) |
| 異痛症 | 1 (0.6%) |
| 知覚過敏 | 1 (0.6%) |
| 記憶障害 | 1 (0.6%) |
| 振戦 | 1 (0.6%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 49 (30.2%) |
| 血小板減少症 | 30 (18.5%) |
| 貧血 | 17 (10.5%) |
| 白血球減少症 | 13 (8.0%) |
| リンパ球減少症 | 13 (8.0%) |
| 好中球減少症 | 7 (4.3%) |
| 血液障害 | 1 (0.6%) |
| 好酸球増加症 | 1 (0.6%) |
| 白血球増加症 | 1 (0.6%) |
| 血小板増加症 | 1 (0.6%) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 38 (23.5%) |
| 筋肉痛 | 14 (8.6%) |
| 筋痙縮 | 10 (6.2%) |
| 関節痛 | 8 (4.9%) |
| 背部痛 | 7 (4.3%) |
| 筋力低下 | 6 (3.7%) |
| 四肢痛 | 6 (3.7%) |
| 筋骨格硬直 | 2 (1.2%) |
| 骨痛 | 1 (0.6%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 36 (22.2%) |
| 肺臓炎 | 10 (6.2%) |
| 鼻出血 | 8 (4.9%) |
| 呼吸困難 | 5 (3.1%) |
| 肺塞栓症 | 5 (3.1%) |
| 鼻乾燥 | 4 (2.5%) |
| 咳嗽 | 3 (1.9%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 間質性肺疾患 | 2 (1.2%) |
| 発声障害 | 1 (0.6%) |
| しゃっくり | 1 (0.6%) |
| 低酸素症 | 1 (0.6%) |
| 鼻の炎症 | 1 (0.6%) |
| 鼻粘膜びらん | 1 (0.6%) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.6%) |
| 咽頭の炎症 | 1 (0.6%) |
| 胸水 | 1 (0.6%) |
| 気縦隔症 | 1 (0.6%) |
| 肺血栓症 | 1 (0.6%) |
| 上気道うっ血 | 1 (0.6%) |
| 眼障害 | 23 (14.2%) |
| ドライアイ | 8 (4.9%) |
| 眼球乾燥症 | 3 (1.9%) |
| 眼瞼炎 | 2 (1.2%) |
| 眼そう痒症 | 2 (1.2%) |
| 長睫毛症 | 2 (1.2%) |
| 霧視 | 2 (1.2%) |
| 眼瞼紅斑 | 1 (0.6%) |
| 眼脂 | 1 (0.6%) |
| 眼部腫脹 | 1 (0.6%) |
| 眼瞼浮腫 | 1 (0.6%) |
| 角膜炎 | 1 (0.6%) |
| 流涙増加 | 1 (0.6%) |
| 点状角膜炎 | 1 (0.6%) |
| 瞼球癒着 | 1 (0.6%) |
| 血管障害 | 18 (11.1%) |
| 低血圧 | 6 (3.7%) |
| 深部静脈血栓症 | 4 (2.5%) |
| 塞栓症 | 4 (2.5%) |
| 毛細血管漏出症候群 | 1 (0.6%) |
| 潮紅 | 1 (0.6%) |
| 高血圧 | 1 (0.6%) |
| 血管炎 | 1 (0.6%) |
| 四肢静脈血栓症 | 1 (0.6%) |
| 肝胆道系障害 | 7 (4.3%) |
| 高ビリルビン血症 | 3 (1.9%) |
| 肝障害 | 2 (1.2%) |
| 胆汁うっ滞 | 1 (0.6%) |
| アルコール性肝炎 | 1 (0.6%) |
| 精神障害 | 7 (4.3%) |
| 不眠症 | 3 (1.9%) |
| 適応障害 | 1 (0.6%) |
| 不安 | 1 (0.6%) |
| 譫妄 | 1 (0.6%) |
| 精神状態変化 | 1 (0.6%) |
| 心臓障害 | 5 (3.1%) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.6%) |
| 左脚ブロック | 1 (0.6%) |
| 心筋梗塞 | 1 (0.6%) |
| 動悸 | 1 (0.6%) |
| 上室性頻脈 | 1 (0.6%) |

| | RP2CD |
|---|---|
| | Phase 1B Expansion Cohort A |
| 耳および迷路障害 | 4 (2.5%) |
| 耳痛 | 1 (0.6%) |
| 耳漏 | 1 (0.6%) |
| 耳鳴 | 1 (0.6%) |
| 回転性めまい | 1 (0.6%) |
| 腎および尿路障害 | 3 (1.9%) |
| 急性腎障害 | 1 (0.6%) |
| 腎不全 | 1 (0.6%) |
| 腎機能障害 | 1 (0.6%) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (1.2%) |
| 結膜乳頭腫 | 1 (0.6%) |
| 化膿性肉芽腫 | 1 (0.6%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.6%) |
| 性器びらん | 1 (0.6%) |

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

[TSFAE06A.RTF] [JNJ-73841937/NSC1001/DBR_CSR_SUBMISSION_202301/RE_CSR_SUBMISSION_202301/PROD/TSFAE06A.SAS] 20JAN2023, 13:52

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

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

#### 2.7.6.13.1.1　計画

**(1) 治験の標題**

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

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

**(2) 治験実施医療機関**

単独投与コホートは下記の国で実施した。

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

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

**(3) 公表文献（引用文献）**

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

**(4) 治験実施期間**

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

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

Part 1 の主要目的

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

Part 2 の主要目的

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

副次目的

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

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

**(7) 試験方法**

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

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

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

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

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

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

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

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

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

解析時（データカットオフ時）

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

安全性解析対象集団：本薬を 1 回以上単独投与された被験者集団

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

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

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

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

- Part 1 及び 2：322 例
- Part 1：76 例

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

- Part 1 及び 2：286 例

### (9) 診断及び主な組入れ基準

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

Part 1：上記基準を満たす患者

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

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

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

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

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

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

### (10)本薬投与

本薬は，28 日間を 1 サイクルとして，Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注した。Infusion related reaction（IRR）や随伴症状のリスクを最小限にするため，初回投与が 700 mg 以上の場合は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与した。Cycle 1 Day 1 及び 2 ではコルチコステロイドによる前処置を必須とし，用量調節及び安全性管理のためのガイドラインを規定した。RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，試験継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が試験継続に支障をきたす，同意撤回，許容されていない全身抗癌剤治療の開始，又は手順の不遵守まで投与を継続した。

各コホートの用量を以下に示す。

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

### (11)評価項目

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

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

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

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

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

---

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

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

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

[4] 当該基準は日本のみに適用し，SETはDLTに該当するか評価した。

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

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

#### (12)統計手法

Part 1，並びに Part 1 及び 2 全体でデータを解析した。データは記述統計量を用いて要約した。連続型の変数は，観察数，平均値，標準偏差，変動係数，中央値及び範囲を用いて，離散型の変数は，観察数及びその割合を用いて，time-to-event 型の変数は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。主な有効性評価項目は，RECIST v1.1 に基づく ORR とし，95%信頼区間（CI）も算出した。

有害事象は医薬品規制用語集 version 23.0 を用いてコード化した。有害事象の重症度，並びに DLT 及び臨床検査値で示される毒性は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 を用いて評価した。

### 2.7.6.13.1.2　結果の要約

#### (1) 被験者の背景及び内訳

##### 1) Part 1

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

##### 2) Part 1 及び 2 全体

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

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

### (2) 安全性

#### 1) Part 1

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

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

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

#### 2) Part 1 及び 2 全体

データカットオフ時点までの本試験結果から，本薬を単独投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，多くは EGFR 及び MET を阻害することによるものと同様であった。単独投与集団 362 例，RP2D 集団 258 例及び主な安全性解析対象集団である Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例の有害事象の概要を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 有害事象の概要（単独投与集団）

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

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

Exon 20/RP2D/chemo+集団 114 例について

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

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

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

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

### (3) 有効性

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

データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日

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

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

主な有効性解析対象集団である奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団について，医師判定及び BICR に基づく主な有効性の結果を表 2.7.6.13-2 に要約する。

表 2.7.6.13-2 有効性の結果（データカットオフ日：2020 年 6 月 8 日）
（奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団，医師判定及び BICR）

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

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

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

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

データカットオフ日：2020 年 10 月 8 日

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

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

主な有効性解析対象集団である奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団について，医師判定及び BICR に基づく主な有効性の結果を表 2.7.6.13-3 に要約する。

表 2.7.6.13-3 有効性の結果（データカットオフ日：2020 年 10 月 8 日）
（奏効評価 Exon 20/RP2D/chemo+集団，医師判定及び BICR）

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

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

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

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

### (4) 薬物動態，免疫原性及び薬力学

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

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

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

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

#### 2.7.6.13.1.3　結論

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

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

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

#### 2.7.6.13.1.4　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

2020 年 6 月 8 日のデータカットオフ時点の単独投与集団にて認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.13-4 及び表 2.7.6.13-5 に示す。

表 2.7.6.13-4 全ての有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6.13-5 本薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 2.7.6.14.1.1　計画

**(1) 治験の標題**

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

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

**(2) 治験実施医療機関**

単独投与コホートは下記の国で実施した。

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

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

**(3) 公表文献（引用文献）**

なし

**(4) 治験実施期間**

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

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

Part 1 の主要目的

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

Part 2 の主要目的

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

副次目的

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

**(7) 試験方法**

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

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

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

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

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

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

**(8) 被験者数（計画時及び解析時）**

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

・ Part 1：3 例以上／コホート

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

解析時（データカットオフ時）

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

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

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

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

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

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

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

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

### (9) 診断及び主な組入れ基準

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

Part 1：上記基準を満たす患者

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

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

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

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

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

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

### (10) 本薬投与

本薬は，28 日間を 1 サイクルとして，Cycle 1 は週 1 回（Cycle 1 Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（Day 1 及び 15），点滴静注した。Infusion related reaction（IRR）や随伴症状のリスクを最小限にするため，初回投与が 700 mg 以上の場合は Cycle 1 Day 1 及び 2 で分割投与した。Cycle 1 Day 1 及び 2 ではコルチコステロイドによる前処置を必須とし，用量調節及び安全性管理のためのガイドラインを規定した。RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，試験継続できない病状変化，妊娠，併存疾患が試験継続に支障をきたす，同意撤回，許容されていない全身抗癌剤治療の開始，又は手順の不遵守まで投与を継続した。

各コホートの用量を以下に示す。

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

### (11) 評価項目

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### (12) 統計手法

データは記述統計量を用いて要約した。連続型の変数は，観察数，平均値，標準偏差，変動係数，中央値及び範囲を用いて，離散型の変数は，観察数及びその割合を用いて，time-to-event 型の変数は Kaplan-Meier 推定値を用いて要約した。主な有効性評価項目は，RECIST v1.1 に基づく ORR とし，95%信頼区間（CI）も算出した。

有害事象は医薬品規制用語集 version 23.0 を用いてコード化した。有害事象の重症度，並びに DLT 及び臨床検査値で示される毒性は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03 を用いて評価した。

## 2.7.6.14.1.2　結果の要約

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

### (1) 被験者の背景及び内訳

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

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

[2] 当該基準は日本のみに適用し，SETはDLTに該当するか評価した。

が 308 例（63.0%），アジア人が 299 例（61.1%）であった。初回診断時に Stage IV の被験者は 384 例（78.7%），脳転移は 122 例（24.9%）に認められた。転移性の初回診断から本薬投与までの期間の中央値（範囲）は 22.062（0.69～172.68）カ月，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0（0～14）レジメンであった。

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

### (2) 安全性

データカットオフ時点までの本試験結果から，本薬を単独投与したときの安全性プロファイルは許容可能であり，多くは EGFR 及び MET を阻害することによるものと同様であった。単独投与集団 489 例，RP2D 集団 380 例及び Cohort D/RP2D/chemo+集団 144 例の有害事象の概要を表 2.7.6.14-1 に示す。

**表 2.7.6.14-1 有害事象の概要（単独投与集団）**

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

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

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

Cohort D/RP2D/chemo+集団 144 例について

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

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

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

### (3) 有効性

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

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

有効性評価集団の主な結果を表 2.7.6.14-2 に要約する。

表 2.7.6.14-2 有効性の結果（有効性評価集団）

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

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

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

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

### (4) 薬物動態，免疫原性及び薬力学

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

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

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

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

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

#### 2.7.6.14.1.3　結論

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

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

#### 2.7.6.14.1.4　全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象

2021 年 3 月 30 日（データカットオフ）時点の単独投与集団にて認められた全ての有害事象及び本薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.14-3 及び表 2.7.6.14-4 に示す。

表 2.7.6.14-3 全ての有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 表 2.7.6.14-4 本薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，単独投与集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2.7.6.15　国際共同第 1 相試験（61186372EDI1001 試験，評価資料：5.3.5.2.4）

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

#### 2.7.6.15.1.1　計画

**(1) 治験の標題**

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

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

**(2) 治験実施医療機関**

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートは以下の国で実施した。

Part 1：韓国（7 施設），中国（5 施設）の計 2 カ国，12 施設

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

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

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

**(3) 公表文献（引用文献）**

なし

**(4) 治験実施期間**

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

**(5) 開発の相**

第 1 相

**(6) 目的**

**1) アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート**

<u>主要目的</u>

Part 1 用量漸増パート

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

Part 2 用量拡大パート Cohort E

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

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

副次目的

Part 2 用量拡大パート Cohort E

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

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

2) ACP 併用コホート（Part 1 のみ）

主要目的

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

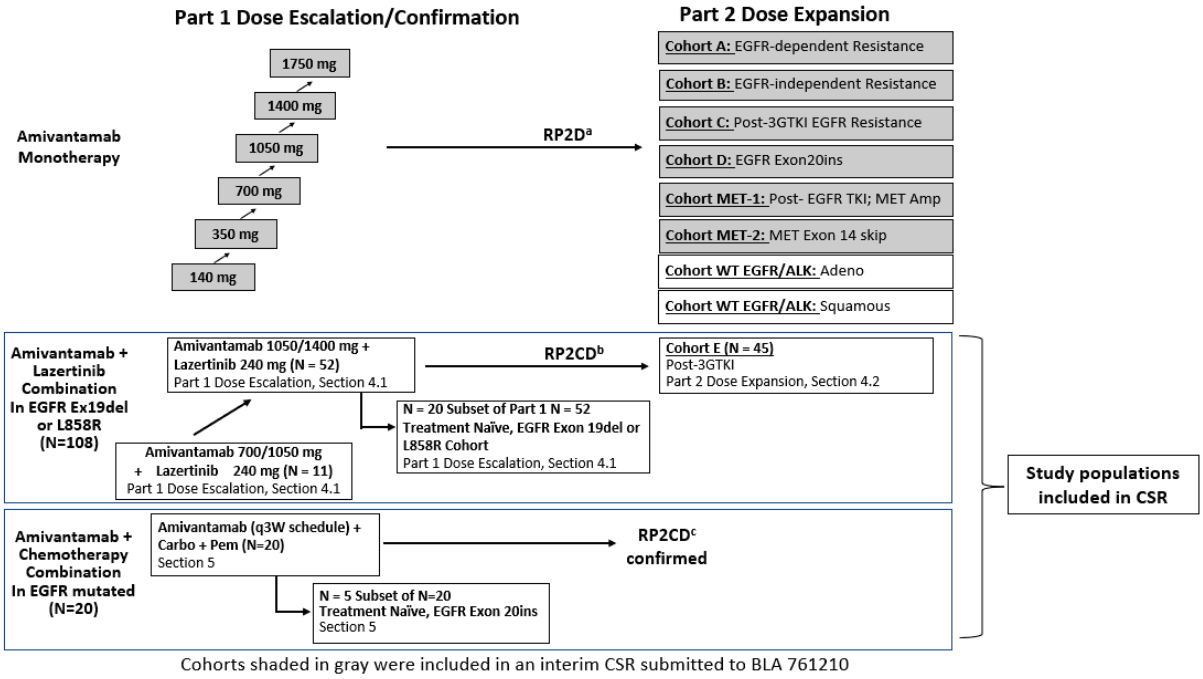
副次目的

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

(7) 試験方法

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

図 2.7.6.15-1 試験デザイン（EDI1001 試験）




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

### (8) 被験者数（計画時及び解析時）

#### 1) 計画時

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

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

#### 2) 解析時（データカットオフ時）

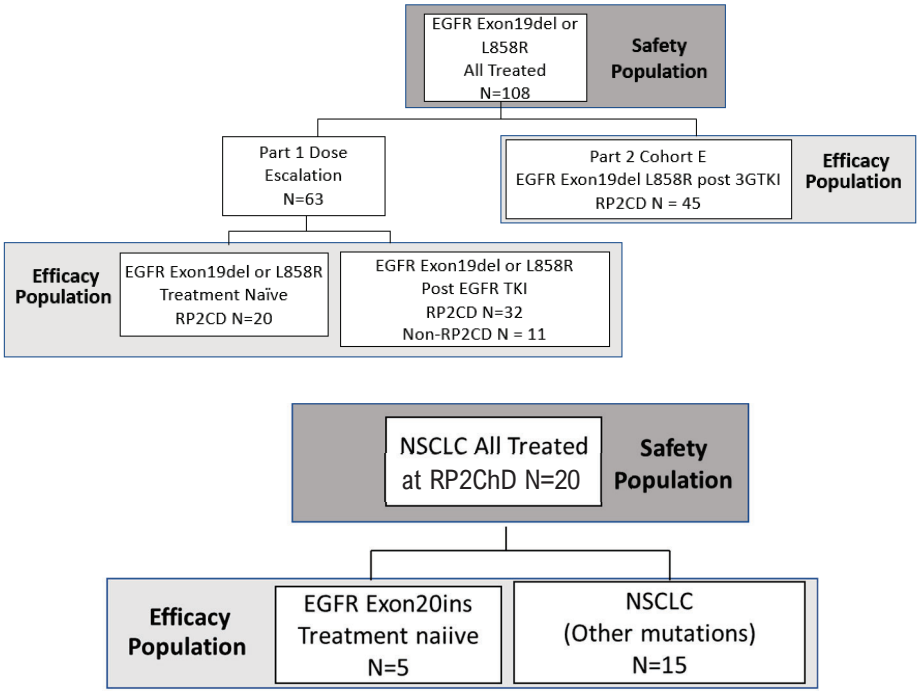
<u>アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート</u>

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

**<u>ACP 併用コホート</u>**

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

図 2.7.6.15-2 安全性及び有効性評価対象集団（EDI1001 試験）




上図：アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート
下図：ACP 併用コホート
3GTKI = third generation EGFR TKI

### (9) 診断及び主な組入れ基準

**アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート及び ACP 併用コホートで共通の主な組入れ基準**

- 18 歳以上
- 組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者
- 測定可能病変を有する患者（Part 1）又は固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v1.1 に基づく測定可能病変を有する患者（Part 2）
- Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 又は 1
- 前治療中又は前治療後に疾患進行が確認された又は他の治療法のない患者
- 治験治療薬の初回投与前 2 週間以内又は半減期の 4 倍の期間（いずれか長い方）に，化学療法，がんの標的療法，免疫療法又は抗がん剤の治験薬による前治療を中止した患者。半減期が長い薬剤の場合は，最終投与から治験治療薬投与開始までに最長 4 週間を必要とした。前治療（抗がん剤療法）による毒性が，ベースライン値又は Grade 1 以下に回復していることとした［脱毛症（全グレード），末梢性ニューロパチー（Grade 2 以下），及びホルモン補充療法で安定している甲状腺機能低下症（Grade 2 以下）を除く］。

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホートでの主な組入れ基準

Part 1 用量漸増パート

- 全身抗がん免疫療法（抗 PD-1 薬，抗 PD-L1 薬，及び抗 CTLA-4 薬等）による前治療を受けていない患者
- EGFR Exon 19 欠失又は L858R 活性化変異を有し，以下のいずれかの条件を満たすもの
  - 転移性疾患に対して未治療であり，一次治療で第 3 世代 TKI を使用できない患者
  - 第 1 世代（エルロチニブ若しくはゲフィチニブ）又は第 2 世代（アファチニブ）TKI での一次治療後に進行した，コホート MET-1 への組入れに不適格な患者
  - 一次治療又は二次治療で第 3 世代 TKI（オシメルチニブなど）を投与され，Cohort C 又は MET-1 のいずれの組入れにも不適格な患者

Part 2 用量拡大パート（Cohort E）

- 転移性疾患に対して，第 1，第 2，又は第 3 世代 EGFR-TKI 以外の前治療を受けていていない患者
  ただし，Cohort E では，転移性疾患に対するプラチナ製剤を含む化学療法レジメンによる前治療は 2 サイクルまでとし，かつ EGFR-TKI の初回投与前であればよいこととした
- EGFR Exon 19 欠失又は L858R 活性化変異を有し，第 3 世代 TKI（オシメルチニブなど）による一次又は二次治療後に疾患進行した患者

**ACP 併用コホートでの主な組入れ基準**

- 組織学的又は細胞学的に確認された転移性又は切除不能 NSCLC 患者で，標準治療のカルボプラチンとペメトレキセドの併用投与に適格であり，アミバンタマブによる追加の治験治療を受ける意思がある患者
- 過去 3 カ月以内に免疫療法による全身抗がん治療を受けていない，又は過去 6 カ月以内に肺への局所放射線療法を受けていない患者
- EGFR 変異陽性又は EGFR 野生型である NSCLC 患者

(10)治験治療薬投与

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

アミバンタマブ及びラゼルチニブの各単独投与の第 2 相試験推奨用量（RP2D）［アミバンタマブ 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上），ラゼルチニブ 240 mg］及び PK プロファイルは，それぞれの First-in-human 用量漸増試験で確立されており，NSCLC 患者では，アミバンタマブ 700 mg 及びラゼルチニブ 240 mg から臨床活性が得られた。毒性プロファイルが重複する可能性及び予測される薬物相互作用がないことから，Part 1 用量漸増パートのアミバンタマブの開始用量は単独投与の RP2D よりも一段階低い用量（700/1050 mg）とし，ラゼルチニブの開始用量は RP2D（240 mg）に設定した。

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

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

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

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

**ACP 併用コホート**

ACP 併用コホートで検討したアミバンタマブの用量を下表に示す。

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

アミバンタマブの投与スケジュールは化学療法レジメンと同じ 21 日間サイクルとした。

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

a: Carboplatin to stop after 4 cycles

**(11)投与期間**

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

**(12)評価項目**

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

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

**(13)統計手法**

有効性の主要評価項目を客観的奏効率（ORR）とし，RECIST v1.1 に基づき完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した被験者の割合と定義した。ORR 及びその両側 95%信頼区間（CI）を算出した。

### 2.7.6.15.1.2　結果の要約

#### (1) 被験者の背景及び内訳

##### 1) アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

**Part 1 用量漸増パート（63 例）**

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

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

**Part 2 用量拡大パート Cohort E（45 例）**

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

##### 2) ACP 併用コホート

ACP 併用コホート 20 例での被験者の年齢の中央値は 62 歳で，65 歳以上の被験者の割合は 35.0%であった。男性と女性が同数（各 10 例）であった。転移性 NSCLC の初回診断から治験治療薬投与までの期間の中央値（範囲）は 20.2（0.72～70.80）カ月であり，前治療レジメン数の中央値（範囲）は 1（0～7）レジメンであった。

#### (2) 安全性

##### 1) アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

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

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

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

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

### 2）ACP 併用コホート

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

- 有害事象が全被験者に認められた。発現割合が 20%以上の有害事象は，悪心（80.0%），注入に伴う反応（65.0%），ざ瘡様皮膚炎（60.0%），疲労（55.0%），末梢性浮腫及び便秘（各 50.0%），血小板減少症及び好中球減少症（各 45.0%），爪囲炎及び下痢（各 35.0%），口内炎，発疹，及び食欲減退（各 30.0%），貧血，呼吸困難，低アルブミン血症，低カリウム血症，四肢痛，及び頭痛（各 25.0%），並びに皮膚乾燥及び蜂巣炎（各 20.0%）であった。
- 治験治療薬と関連性のある有害事象も全被験者に認められた。
- Grade 3 以上の有害事象が 15 例（75.0%）に認められた。
    - Grade 3 以上の有害事象のほとんどは各 1～2 例に認められ，Grade 3 以上の有害事象に明らかな傾向は認められなかった。

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

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

### (3) 有効性

#### 1) アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

**Part 1 用量漸増パート（63 例）**

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

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

**Part 2 用量拡大パート Cohort E（45 例）**

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

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

2) ACP 併用コホート

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

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

(4) PK

1) アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

**Part 1 用量漸増パート**

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

**Part 2 用量拡大パート Cohort E**

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

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

2) ACP 併用コホート

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

2.7.6.15.1.3　結論

アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート

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

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

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

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

**ACP 併用コホート**

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

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

#### 2.7.6.15.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象

2022 年 11 月 15 日のデータカットオフ時点のアミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート（108 例）で認められた全ての有害事象を表 2.7.6.15-1 に，治験治療薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.15-2 に示す。また，ACP 併用コホート（20 例）で認められた全て及び治験治療薬と関連性がある有害事象を表 2.7.6.15-3 に示す。

## 表 2.7.6.15-1 全ての有害事象
## （EDI1001 試験，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 表 2.7.6.15-2 治験治療薬と関連性がある有害事象
## （EDI1001 試験，アミバンタマブ／ラゼルチニブ併用コホート）

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

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6.15-3 全て及び治験治療薬と関連性がある有害事象（EDI1001 試験，ACP 併用コホート）

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

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

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

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

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

| | Chemotherapy Combination | | |
|---|---|---|---|
| | | Relationship to Study Agent | |
| | Total | Not Related | Related |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (10.0%) | 2 (10.0%) | 0 |
| 癌疼痛 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 0 |
| 悪性胸水 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 1 (5.0%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (5.0%) | 0 | 1 (5.0%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 0 |
| 腟分泌物 | 1 (5.0%) | 1 (5.0%) | 0 |

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