目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 臨床試験の概要 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 20
2.7.3.2.1 PALOMA-3（Q2W レジメン） 20
2.7.3.2.2 PALOMA-2（Q2W レジメン：Cohort 1 及び 6，Q3W レジメン：Cohort 2，3 及び 3b） 20
2.7.3.2.3 MARIPOSA（Q2W レジメン） 20
2.7.3.2.4 MARIPOSA-2（Q3W レジメン） 21
2.7.3.2.5 PAPILLON（Q3W レジメン） 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
2.7.3.3.1 試験対象集団 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 56
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 58
2.7.3.6 付録 60

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ACP-L	－［アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ（カルボプラチン投与完了後にラゼルチニブを開始）］
AUC 5	area under the concentration-time curve 5 mg/mL per minute（濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分）
$AUC_{D1\text{-}D15}$	area under the concentration-time curve from Day 1 to Day 15（Day 1～15 の濃度－時間曲線下面積）
BICR	blinded independent central review（盲検下独立中央評価）
CBR	clinical benefit rate（臨床的有用率）
CCO	clinical cut-off（カットオフ）
CI	confidence interval（信頼区間）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CTD	common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICR	independent central review（独立中央評価）
IRR	infusion related reaction（－）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LACP	－［ラゼルチニブ，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド（全ての薬剤を Cycle 1 Day 1 に開始）］
NE	not estimable（推定不能）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
ORR	objective response rate（客観的奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
PGIC	Patient’s Global Impression of Change（変化に対する患者の全般的印象）
PGIS	Patient’s Global Impression of Severity（重症度に対する患者の全般的印象）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	partial response（部分奏効）
PRO	patient-reported outcomes（患者報告アウトカム）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q3W	every 3 weeks（3 週に 1 回）
QW	every week（週 1 回）
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）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire（治療薬投与の満足度に関する質問票）

略号又は略称	名称及び内容
TLF	Table, Listing and Figure（－）
TTR	time to response（奏効までの期間）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

rHuPH20 を配合したアミバンタマブの皮下注製剤（以下，アミバンタマブ SC 製剤）の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する有効性は，ラゼルチニブとの併用療法（Q2W レジメン）又は CP との併用療法（Q3W レジメン）でそれぞれ評価した。アミバンタマブ SC 製剤の有効性評価には，アミバンタマブ SC 製剤及びアミバンタマブ静注製剤（以下，アミバンタマブ IV 製剤）を使用した日本を含む国際共同第 3 相試験（61186372NSC3004 試験，以下，PALOMA-3）並びにアミバンタマブ SC 製剤を使用した日本を含む国際共同第 2 相試験（61186372NSC2002 試験，以下，PALOMA-2）を用いた。また，アミバンタマブ IV 製剤と比較するため，これまでにアミバンタマブ IV 製剤を用いて EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する複数の併用療法をそれぞれ評価した国際共同第 3 相試験である，73841937NSC3003 試験（以下，MARIPOSA），61186372NSC3001 試験（以下，PAPILLON）及び 61186372NSC3002 試験（以下，MARIPOSA-2）の有効性の結果を用いた。PALOMA-3 及び PALOMA-2 の各投与群又はコホートのレジメン，及び試験対象集団（対応するアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験含む）を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 アミバンタマブ SC 製剤の臨床試験のレジメン及び試験対象集団

アミバンタマブ SC 製剤の試験／群又はコホート	レジメン	治験治療薬の投与	試験対象集団	対応するアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験
PALOMA-3				
AmiSC/Laz 群，AmiIV/Laz 群 [a]	Q2W	アミバンタマブ SC 又は IV，及びラゼルチニブの併用投与	EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療後（3 次治療）	－
PALOMA-2				
Cohort 1，Cohort 6	Q2W	アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与	EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 未治療（1 次治療）	MARIPOSA
Cohort 2	Q3W	アミバンタマブ SC 及び CP の併用投与	EGFR Exon 20 挿入変異陽性 未治療（1 次治療）	PAPILLON
Cohort 3b	Q3W	アミバンタマブ SC 及び CP の併用投与	EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 オシメルチニブ投与後（2 次治療）	MARIPOSA-2
Cohort 3[b]	Q3W	アミバンタマブ SC，CP 及びラゼルチニブの併用投与 [c]	EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 オシメルチニブ投与後（2 次治療）	MARIPOSA-2

CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害薬，IV：静脈内，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，SC：皮下

a AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与群，AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの併用投与群

b Cohort 3 のアミバンタマブ SC，CP 及びラゼルチニブの併用投与は本申請の対象外である。

c アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドで投与を開始し，カルボプラチンの投与完了後にラゼルチニブの投与を開始。

各投与方法での有効性評価を以下の方法で行うこととした。

ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC（Q2W レジメン）の有効性

以下の 2 試験の結果を示した。

・ PALOMA-3（2024 年 1 月 3 日カットオフ）

オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC とアミバンタマブ IV を比較検証した。

・ PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6（2024 年 1 月 6 日カットオフ）

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC とラゼルチニブの併用投与を評価した。

試験対象集団が MARIPOSA（2023 年 8 月 11 日カットオフ）と同じであるため，MARIPOSA のアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与群（Ami/Laz 群）の結果と比較した。

CP 併用でのアミバンタマブ SC（Q3W レジメン）の有効性

PALOMA-2 の以下のコホート（2024 年 3 月 6 日カットオフ）の結果を示した。

・ Cohort 2

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC と CP の併用投与を評価した。

試験対象集団が PAPILLON（2023 年 5 月 3 日カットオフ）と同じであるため，PAPILLON のアミバンタマブ IV と CP の併用投与群（ACP 群）の結果と比較した。

・ Cohort 3

オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC と CP 及びラゼルチニブの併用投与を評価した。

試験対象集団が MARIPOSA-2（2023 年 7 月 10 日カットオフ）と同じであるため，MARIPOSA-2 のアミバンタマブ IV と CP 及びラゼルチニブの併用投与群（LACP/ACP-L 群）のうち，Cohort 3 と同じレジメンである ACP-L 投与集団の結果と比較（人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等は LACP/ACP-L 群と比較）した。

・ Cohort 3b

オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC と CP の併用投与を評価した。

試験対象集団が MARIPOSA-2（2023 年 7 月 10 日カットオフ）と同じであるため，MARIPOSA-2 の ACP 群と，人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等を比較した。

本申請対象であるアミバンタマブ SC と CP の併用投与を評価した Cohort 3b は観察期間が短く，ベースライン後に 3 回以上の疾患評価を完了した有効性評価の対象となる被験者がおらず評価できなかった。そのため，Cohort 3b と同じ試験対象集団である Cohort 3（アミバンタマブ SC と CP 及びラゼルチニブの併用投与，ACP-L レジメン）と MARIPOSA-2（ACP-L 投与集団）の比較結果を示すこととした。なお，アミバンタマブ SC と CP 及びラゼルチニブの併用投与は本申請の対象外である。

アミバンタマブ SC 製剤を用いた上記試験のうち，日本は PALOMA-3 並びに PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b に参加しており，日本人集団の結果として，それらの結果を示した。

いずれの試験も実施中に新型コロナウイルス感染症の世界的流行があったが，有効性の評価への明らかな影響はなかった。また，イスラエルとパレスチナの紛争及びトルコ地震も発生したが，PALOMA-3 では対象地域での組入れ被験者数は少なく（イスラエル 13 例，トルコ 7 例），有効性の評価への明らかな影響はなかった。

本 2.7.3 項でアミバンタマブ SC 製剤の有効性評価に使用した試験の投与群及びコホートの概要を表 2.7.3-2 に示す。PALOMA-3 及び PALOMA-2 の主要な試験デザイン，目的及び有効性評価項目並びに統計手法をそれぞれ 2.7.3.1.1.1 及び 2.7.3.1.1.2 に示す。MARIPOSA 及び PAPILLON の試験概要及び有効性データは各 CSR（M5.3.5.1.2，M5.3.5.1.4）を，MARIPOSA-2 の試験概要及び有効性データは 2.7.3.6 及び CSR（M5.3.5.1.3）を参照。なお，アミバンタマブ SC 製剤の用量を検討した第 1 相 61186372NSC1003 試験（PALOMA）は進行固形癌患者を対象とし，EGFR 遺伝子変異を特定した NSCLC 患者での有効性の評価を実施していないことから，本 2.7.3 項にデータを示さなかった。

表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	有効性解析対象集団（日本人）
PALOMA-3 61186372NSC3004 評価資料 国際共同 第 3 相 2024 年 1 月 3 日 試験継続中	非盲検，ランダム化，多施設共同，並行群間比較（AmiSC/Laz 群 vs AmiIV/Laz 群） オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者 ランダム化の層別因子：ベースラインの脳転移（有又は無），EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人），直近の治療［オシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）又は化学療法］	1 サイクル：28 日間 <u>AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 <u>AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ IV（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ アミバンタマブ IV 製剤［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1/2[a]，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）IV 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	AmiSC/Laz 群：206 例（26 例） AmiIV/Laz 群：212 例（30 例）
PALOMA-2 61186372NSC2002 評価資料 国際共同 第 2 相 2024 年 1 月 6 日（Cohort 1 及び 6） 試験継続中	非盲検，並行コホート，多施設共同 <u>Cohort 1（ラゼルチニブ併用）</u>：EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者 Cohort 6（ラゼルチニブ併用）：EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者。予防的抗凝固療法を必須とした。	1 サイクル：28 日間（Cohort 1 及び 6） <u>Cohort 1：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 <u>Cohort 6：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ Cohort 1 と同じ用法・用量でアミバンタマブ SC 製剤及びラゼルチニブを投与 ・ Day 1～120 に直接作用型経口抗凝固薬又は低分子量ヘパリンによる予防的抗凝固療法を実施	FAS Cohort 1 + 6：126 例 Cohort 1：68 例 Cohort 6：58 例 最大の有効性解析対象集団[b]： Cohort 1 + 6：113 例 Cohort 1：68 例 Cohort 6：45 例

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	有効性解析対象集団（日本人）
2024年3月6日 （Cohort 2，3及び3b） 試験継続中	Cohort 2（CP併用）：EGFR Exon 20挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性NSCLC患者	1サイクル：21日間（Cohort 2，3及び3b） Cohort 2：アミバンタマブSC（Q3Wレジメン）及びCPの併用投与 ・ アミバンタマブSC製剤として，アミバンタマブ1600 mg及びrHuPH20 20000 U（体重80 kg未満）又は2240 mg及びrHuPH20 28000 U（体重80 kg以上）をCycle 1のDay 1に，アミバンタマブ2400 mg及びrHuPH20 30000 U（体重80 kg未満）又はアミバンタマブ3360 mg及びrHuPH20 42000 U（体重80 kg以上）をCycle 1のDay 8及び15，Cycle 2以降はQ3W（各サイクルのDay 1）SC投与 ・ カルボプラチンはAUC 5（最大750 mg）を，Cycle 4まで各サイクルのDay 1にIV投与 ・ ペメトレキセドは500 mg/m^2（葉酸及びビタミンB12の補給を伴う）を，Cycle 4まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルのDay 1にIV投与	Cohort 2 FAS：65例（7例） 最大の有効性解析対象集団[b]：24例（2例）
	Cohort 3（CP及びラゼルチニブ併用）及び3b（CP併用）：EGFR遺伝子変異（EGFR Exon 19欠失変異又はExon 21 L858R変異）陽性で，オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した局所進行又は転移性NSCLC患者	Cohort 3：アミバンタマブSC（Q3Wレジメン），CP及びラゼルチニブの併用投与（ACP-Lレジメン） ・ Cohort 2と同じ用法・用量でアミバンタマブSC製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドを投与 ・ ラゼルチニブは240 mgを1日1回経口投与。カルボプラチンの投与が完了した後のCycle 5 Day 1（Cycle 4より前にカルボプラチンの投与を中止した場合はCycle 5 Day 1より前）から開始。 Cohort 3b：アミバンタマブSC（Q3Wレジメン）及びCPの併用投与 ・ Cohort 2と同じ用法・用量でアミバンタマブSC製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドを投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	Cohort 3 FAS：70例 最大の有効性解析対象集団[b]：55例 Cohort 3b FAS：31例（3例） 最大の有効性解析対象集団[b]：0例

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	有効性解析対象集団（日本人）
MARIPOSA 73841937NSC3003 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 8 月 11 日 試験継続中	ランダム化，実薬対照，多施設共同，並行群間比較（Ami/Laz 群 vs オシメルチニブ群，Ami/Laz 群 vs ラゼルチニブ群） EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：28 日間 Ami/Laz 群：アミバンタマブ IV（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与 ・ アミバンタマブ IV 製剤 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 1 は QW（Day 1/2[a]，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）IV 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	Ami/Laz 群：429 例（29 例）
PAPILLON 61186372NSC3001 参考資料 国際共同 第 3 相 2023 年 5 月 3 日 試験継続中	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較（ACP 群 vs CP 群） EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 ACP 群：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン）及び CP の併用投与 ・ アミバンタマブ IV 製剤として，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは QW（Cycle 1 Day 1/2[c]，8，15 及び Cycle 2 Day 1），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W（各サイクルの Day 1）IV 投与 ・ カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に IV 投与 ・ ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	ACP 群：153 例（19 例）

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	有効性解析対象集団（日本人）
MARIPOSA-2 61186372NSC3002 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 7 月 10 日 試験継続中	ランダム化，非盲検，実薬対照，多施設共同，並行群間比較（ACP 群 vs CP 群，LACP/ACP-L 群 vs CP 群） オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 <u>ACP 群：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン）及び CP の併用投与</u> ・ アミバンタマブ IV 製剤として，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは QW（Cycle 1 Day 1/2[c]，8，15 及び Cycle 2 Day 1），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W（各サイクルの Day 1）IV 投与 ・ カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に IV 投与 ・ ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与 <u>LACP/ACP-L 群：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン），CP 及びラゼルチニブの併用投与[d]</u> ・ ACP 群と同じ用法・用量でアミバンタマブ IV 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドを投与（LACP/ACP-L 群共通） ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与［LACP レジメンでは Cycle 1 Day 1 から投与開始。ACP-L レジメンではカルボプラチンの投与が完了した後の Cycle 5 の Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 の Day 1 より前）から開始］ 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	ACP 群：131 例（9 例） LACP/ACP-L 群：263 例（17 例） ACP-L 投与集団：97 例

ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，AUC 5：濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害剤，FAS：最大の解析対象集団，IV：静脈内，LACP/ACP-L：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，NSCLC：非小細胞肺癌，QW：週に 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え），SC：皮下

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

b PALOMA-2 の有効性の解析は FAS を対象に実施すると規定したが，カットオフ時点で Cohort 1 以外の被験者は 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，本 2.7.3 項では，Cohort 6 では 2023 年 7 月 20 日までに，Cohort 2，3 及び 3b では 2023 年 10 月 30 日までに割り付けられ，それぞれのカットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）を最大の有効性解析対象集団として有効性の解析を行った結果を示した。

Confidential

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	有効性解析対象集団（日本人）

c アミバンタマブの初回投与は Day 1 及び Day 2 に分割投与し，Cycle 1 Day 1 は体重を問わず 350 mg，Cycle 1 Day 2 は 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とした。

d 試験開始時は全ての治験治療薬を Cycle 1 Day 1 に投与開始していたが（LACP レジメン），緊急安全対策により，カルボプラチンの投与完了後（Cycle 5 Day 1）又はカルボプラチンの投与中止後にラゼルチニブの投与を開始する投与方法（ACP-L レジメン）へ変更した（治験実施計画書改訂第 5 版）。

2.7.3.1.1 臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1 PALOMA-3

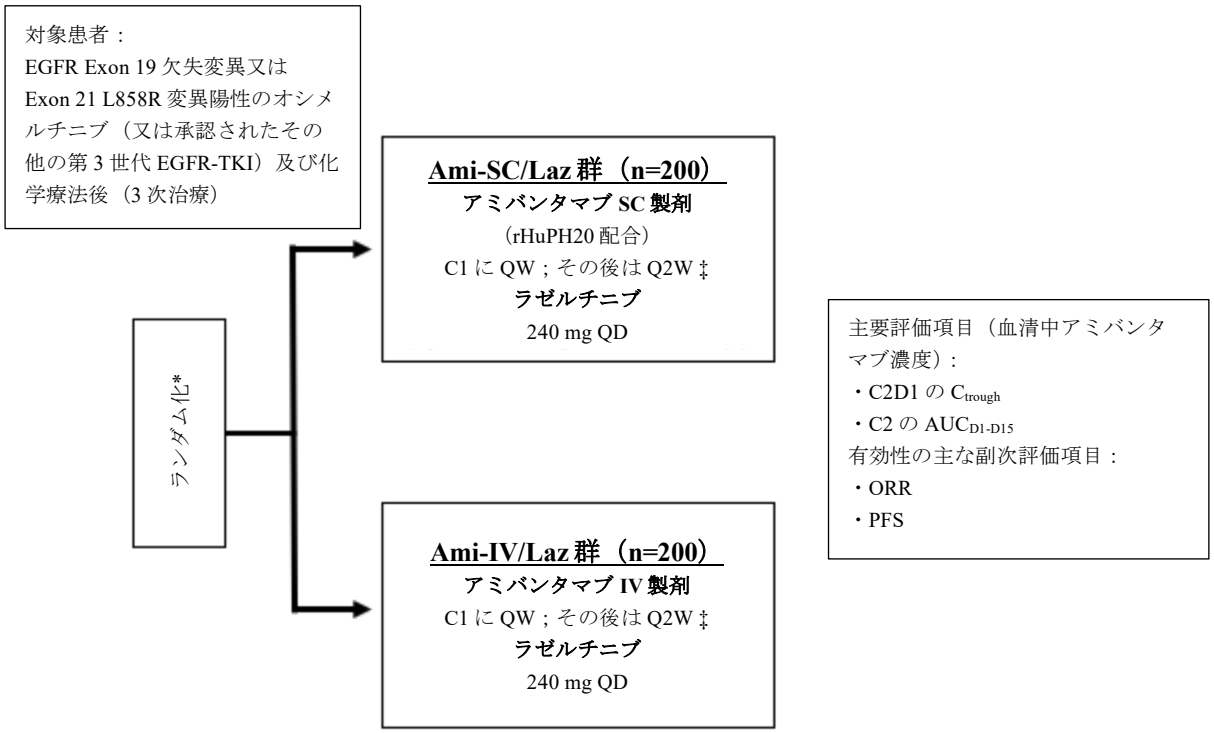
(1) 試験デザイン

PALOMA-3 は，オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV 投与に対するアミバンタマブ SC 投与の PK 及び有効性の非劣性を評価する，非盲検，ランダム化，国際共同第 3 相試験である。

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

対象患者は，18 歳以上で局所進行又は転移性 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認され，かつ EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性が確認され，さらに，オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した NSCLC 患者とした。

PALOMA-3 の試験デザインを図 2.7.3-1 に示す。



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

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

* 400 例を AmiSC/Laz 群又は AmiIV/Laz 群にランダム化した。層別因子は，ベースラインの脳転移（有又は無），EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人），直近の治療［オシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）又は化学療法］とした。

図 2.7.3-1 PALOMA-3 の試験デザイン

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期で構成された。ベースラインの脳転移（有又は無），EGFR 遺伝子の変異型（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異），人種（アジア人又は非アジア人）及び直近の治療［オシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）又は化学療法］を層別因子として，スクリーニング後，適格な被験者を AmiSC/Laz 群又は AmiIV/Laz 群のいずれかに 1：1 の比でランダムに割り付けた。本試験の治験治療薬はアミバンタマブ SC 製剤，アミバンタマブ IV 製剤及びラゼルチニブとした。1 サイクルを 28 日間とした。

・ AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）で腹部に SC 投与した。ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。

・ AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ IV 製剤［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW［Day 1/2（分割投与），8，15 及び 22］，Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）IV 投与した。ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。

治験治療薬の投与は，RECIST v1.1 に基づく放射線学的疾患進行，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。なお，疾患進行が確認された後も被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が判断した場合，国・地域の指針に従い，メディカルモニターの承認を得た上で治験治療薬の投与継続を可能とした。治験治療薬の投与を中止した被験者は，治験治療薬の最終投与後，疾患進行又は死亡のいずれか早い時点まで追跡することとした。試験中に死亡，又は試験終了時に試験参加継続中の被験者を試験完了例とした。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師が評価した。疾患評価は，スクリーニング時，ランダム化後最初の 18 カ月間は 6 週間ごと，及びその後は 12 週間ごとに，放射線学的疾患進行が確認されるまで実施することとした。疾患進行前に投与を中止した被験者では，臨床的に可能であれば疾患進行が確認されるまで画像検査を継続することとした。

本試験では独立データモニタリング委員会を設置し，有効性，安全性及び忍容性データを定期的にレビューした。

(2) 有効性評価項目

PALOMA-3 の有効性評価項目の定義を表 2.7.3-3 に示す。

表 2.7.3-3 有効性評価項目の定義及び解析手法（PALOMA-3）

有効性評価項目	定義又は評価方法	解析手法
副次評価項目		
ORR（医師判定）	CR 又は PR と評価された被験者の割合	ORR は相対リスク及びその 95% CI を算出し，非劣性を評価した。
PFS（医師判定）	ランダム化から，客観的な疾患進行又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間	Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に PFS の中央値及びその 95% CI を推定した。層別 log-rank 検定を用いて投与群間の PFS 分布を比較した。 層別 Cox モデルを用いて，PFS の HR 及びその 95% CI を推定した。
DOR（医師判定）	CR 又は PR と評価された被験者を対象に，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	投与群別に Kaplan-Meier プロットを示し，Kaplan-Meier 法で推定した中央値及びその 95% CI を示した。
TTR（医師判定）	CR 又は PR と評価された被験者を対象に，ランダム化日から，疾患進行又は後治療開始前の最初に奏効（CR 又は PR）が得られるまでの期間	投与群別に TTR の要約統計量を算出した。
PRO（修正版 TASQ）	治験治療薬を投与された被験者が 5 つのドメイン（身体的影響，心理的影響，日常生活活動への影響，利便性，及び満足度）／11 項目により癌治療の満足度を投与方法別に評価	ドメイン及び項目別に各評価時点の絶対値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。 投与群別に Line プロットを作成した。

有効性 評価項目	定義又は評価方法	解析手法
医療資源利用状況	時間動作分析として，被験者の座位時間，被験者の化学療法室滞在時間，アミバンタマブ投与時間，医療従事者の活動時間を評価	投与群別に各時間の要約統計量を算出した。
探索的評価項目		
OS	ランダム化日から死亡日（死因不問）までの期間	Kaplan-Meier 法を用いて投与群別に OS の中央値及びその 95% CI を推定した。
PRO（PGIS，PGIC）	治験治療薬を投与された被験者が重症度及び変化により癌治療の印象を評価	各評価時点の回答の被験者割合を投与群別に示した。

CI：信頼区間，CR：完全奏効，DOR：奏効期間，HR：ハザード比，ORR：客観的奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PGIC：変化に対する患者の全般的印象，PGIS：重症度に対する患者の全般的印象，PR：部分奏効，PRO：患者報告アウトカム，TASQ：治療薬投与の満足度に関する質問票，TTR：奏効までの期間

(3) 統計解析

PALOMA-3 の主な有効性評価項目の解析手法を表 2.7.3-3 に示す。日本人集団では非層別解析を実施した。

解析対象集団

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

仮説

本試験の主要仮説は，Co-primary PK 評価項目（血清中アミバンタマブの Cycle 2 Day 1 の C_{trough} 及び Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$）に基づき，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与がアミバンタマブ IV 投与に対して非劣性であることとした。

有効性では，以下の 2 つの副次仮説を検定することとした。

- ORR に基づき，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与がアミバンタマブ IV 投与に対して非劣性を示す。
- ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与はアミバンタマブ IV 投与と比較して，疾患進行又は死亡のリスクを低下させる。

ORR に関して，AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の相対リスクの 95% CI の下限が 0.60 以上（すなわち，AmiSC/Laz 群が AmiIV/Laz 群の臨床効果の 60%を維持）の場合，アミバンタマブ SC 投与はアミバンタマブ IV 投与に対して非劣性であるとした。400 例の被験者数を 1：1 の比でランダム化した場合，真の ORR が両群で同値と仮定すると，片側有意水準 0.025 で，AmiSC/Laz 群の AmiIV/Laz 群に対する非劣性を示すための検出力は 80%である。

両側有意水準 0.05 でファミリーワイズ第 1 種過誤率を制御するため，Co-primary PK 評価項目及び有効性の主な副次評価項目は階層的手順で仮説検定を実施することとした。Co-primary PK 評価項目である C_{trough} と $AUC_{D1\text{-}D15}$ の双方で非劣性の帰無仮説が棄却された場合，両側有意水準 0.05 で ORR の非劣性及び PFS の優越性を逐次的に検定することとした。

Co-primary PK 評価

Co-primary PK 評価項目で AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の非劣性が示された（M5.3.5.1.1_CSR_5.1.1 項）。有効性解析はこの非劣性が示された後に実施した。

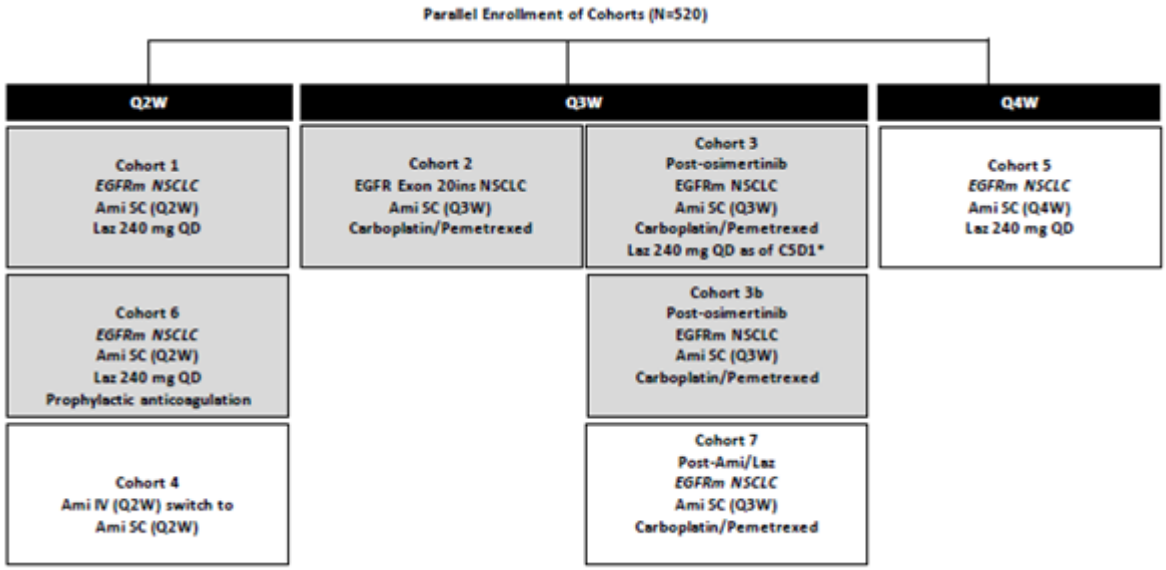
2.7.3.1.1.2 PALOMA-2

(1) 試験デザイン

PALOMA-2 は，EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした，アミバンタマブ SC 投与を用いた複数のレジメンを検討する，非盲検，並行コホート，国際共同第 2 相試験である。本試験の主要目的は，併用投与でのアミバンタマブ SC の抗腫瘍効果（治験担当医師判定による ORR）を評価することであった。

本試験の対象患者は，18 歳以上で，組織学的又は細胞学的に確認され，外科的切除又は化学放射線療法を含む根治療法の適応とならない EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者とし，コホートごとにその他の要件が異なる。

8 コホートで構成された PALOMA-2 のデザインの概略図を図 2.7.3-2 に示す。このうち本 2.7.3 項では，中間解析又は中間集計を行った Cohort 1 及び 6（2024 年 1 月 6 日カットオフ）並びに Cohort 2，3 及び 3b（2024 年 3 月 6 日カットオフ）の結果を記載する。このうち，日本は Cohort 2 及び 3b に参加している。



C#D#：Cycle # Day #，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFRm：EGFR 遺伝子変異陽性，Exon 20ins：Exon 20 挿入変異，NSCLC：非小細胞肺癌，QD：1 日 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，Q4W：4 週に 1 回
Ami SC：アミバンタマブ SC 製剤，Ami IV：アミバンタマブ IV 製剤，Laz：ラゼルチニブ
Cohort 1 及び 6 ではアミバンタマブ SC 製剤を Q2W レジメンでラゼルチニブと併用投与した。Cohort 1 では予防的抗凝固療法を推奨し，Cohort 6 では必須とした。
Cohort 2 及び 3b ではアミバンタマブ SC 製剤を Q3W レジメンでカルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与した。
Cohort 3 ではアミバンタマブ SC 製剤を Q3W レジメンでラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドと併用投与した。ラゼルチニブの投与はカルボプラチンの投与完了後（C5D1）又はカルボプラチンの投与中止後に開始した。

図 2.7.3-2 PALOMA-2 試験デザイン

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期で構成された。本試験の治験治療薬はコホートごとに異なる（各コホートの治験治療薬は下記参照）。いずれの治験治療薬の投与も

RECIST v1.1 に基づく放射線学的疾患進行，Grade 4 の発疹，重度の水疱，水疱形成又は剥脱性皮膚病変の発現，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。なお，疾患進行が確認された後も，被験者が臨床上のベネフィットを得ていると治験担当医師が判断した場合，メディカルモニターの承認を得た上で治験治療薬の投与継続を可能とした。治験治療薬の投与を中止した被験者は，試験終了，死亡，追跡不能又は同意撤回のいずれか早い時点まで生存及び疾患の状況を追跡することとした。

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師による評価及び ICR を行った（ICR は ORR のみ）。疾患評価は，Cohort 1 及び 6 では投与開始から最初の 18 カ月間は 8 週間ごと，Cohort 2，3 及び 3b では投与開始から最初の 18 カ月間は 6 週間ごと，その後はいずれも 12 週間ごとに放射線学的疾患進行が確認されるまで実施することとした。

MARIPOSA の Ami/Laz 群で最初の 4 カ月間に静脈血栓塞栓症の発現割合が増加したため，Cohort 1 の全被験者に対し，治験治療薬の投与開始後最初の 4 カ月間は国・地域の指針に従った予防的抗凝固療法を推奨した。その後，全被験者に予防的抗凝固療法を必須とする Cohort 6 を追加した。

各コホートの対象患者，治験治療薬及び投与方法を以下に示す。

<u>Cohort 1 及び 6：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）とラゼルチニブの併用投与</u>

対象患者：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の患者

治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤及びラゼルチニブ

投与方法：1 サイクルは 28 日間とした。

- アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22）に，Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与した。ラゼルチニブは 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。
- Cohort 6 では治験治療薬投与開始後最初の 4 カ月間（Day 1～120）はアミバンタマブ SC 製剤とラゼルチニブの併用投与とともに，経口抗凝固薬又は低分子量ヘパリンによる予防的抗凝固療法を必須とした。Cohort 1 では予防的抗凝固療法を推奨とした。

<u>Cohort 2：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用投与</u>

対象患者：EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療（一部許容する療法あり）の患者

治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセド

投与方法：1 サイクルは 21 日間とした。

- アミバンタマブ SC 製剤として，アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 1 に，アミバンタマブ 2400 mg 及び rHuPH20 30000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 420000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，並びに Cycle 2 以降は Q3W（各サイクルの Day 1）SC 投与した。

・ カルボプラチン AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に IV 投与した。

・ ペメトレキセド 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用投与し，その後は疾患進行まで維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与した。

Cohort 3：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）とカルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブの併用投与

対象患者：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性で，直近の治療レジメンであるオシメルチニブの投与中又は投与後に進行が認められた患者

治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ

投与方法：1 サイクルは 21 日間とした。

・ アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドは Cohort 2 と同様とした。

・ ラゼルチニブは Cycle 5 の Day 1 から，又はカルボプラチンを Cycle 4 より前に中止した場合は Cycle 5 の Day 1 より早期に，240 mg を 1 日 1 回経口投与した（ACP-L レジメン）。

Cohort 3b：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用投与

対象患者：Cohort 3 と同様

治験治療薬及び投与方法：Cohort 2 と同様

(2) 有効性評価項目

PALOMA-2 の有効性評価項目の定義を表 2.7.3-4 に示す。

表 2.7.3-4 有効性評価項目の定義及び解析手法（PALOMA-2）

有効性評価項目	定義	解析手法
主要評価項目		
ORR（医師判定）	CR又はPR が確定した被験者の割合	ORR 及びその正確な両側 95% CI をコホート別に算出した。
副次評価項目		
ORR（ICR 判定）	CR 又は PR が確定した被験者の割合	ORR 及びその正確な両側 95% CI をコホート別に算出した。
DOR（医師判定）	CR 又は PR が確定した被験者（奏効例）を対象に，最初の奏効（CR 又は PR）が得られた日から，疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間	コホート別に DOR の中央値及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 Kaplan Meier 法による DOR のプロット図をコホート別に示した。 DOR 率は事前に規定した時点（6 カ月，12 カ月時点等）での被験者数を算出した。
TTR（医師判定）	CR 又は PR が確定した被験者（奏効例）を対象に，治験治療薬投与開始日から，疾患進行又は後治療開始前の最初に奏効（CR 又は PR）が確認されるまでの期間	TTR を要約統計量を用いて示した。
CBR（医師判定）	CR 若しくは PR が確定又は安定が 11 週間以上継続した被験者の割合	CBR 及びその正確な両側 95% CI をコホート別に算出した。

有効性 評価項目	定義	解析手法
PFS（医師判定）	治験治療薬投与開始日から，客観的な疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間	コホート別に PFS の中央値及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 Kaplan-Meier 法による PFS のプロット図をコホート別に示した。 無増悪生存率は事前に規定した時点（6 カ月，12 カ月時点等）での被験者割合を算出した。
OS	治験治療薬投与開始日から死亡日（死因不問）までの期間	コホート別に OS の中央値及びその 95% CI を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。 Kaplan-Meier 法による OS のプロット図をコホート別に示した。 全生存率は事前に規定した時点（6 カ月，12 カ月時点等）での被験者割合を算出した。

CBR：臨床的有用率，CI：信頼区間，CR：完全奏効，DOR：奏効期間，ICR：独立中央評価，ORR：客観的奏効率，OS：全生存期間，PFS：無増悪生存期間，PR：部分奏効，TTR：奏効までの期間

(3) 統計解析

有効性評価項目の解析手法を表 2.7.3-4 に示す。

1) Cohort 1 及び 6

解析対象集団

有効性の解析は FAS を対象に実施すると規定したが，カットオフ（2024 年 1 月 6 日）時点で Cohort 6 は被験者登録中で，一部の被験者が 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，以下の最大の有効性解析対象集団を用いて解析した。Cohort 1 ではカットオフの時点で全被験者が 3 回以上の疾患評価を完了したため，主解析（中間解析）結果を，Cohort 6 では中間集計結果を示した。また，Cohort 1 及び 6 を併合したデータも示した（併合データは，以下「Cohort 1 + 6」）。試験対象集団はいずれも FAS で示した。各解析対象集団の定義及び被験者数を以下に示す。

- FAS：治験治療薬に割り付けられた全被験者（Cohort 1：68 例，Cohort 6：58 例，Cohort 1 + 6：126 例）
- 最大の有効性解析対象集団：2023 年 7 月 20 日までに割り付けられ，カットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）（Cohort 1：68 例，Cohort 6：45 例，Cohort 1 + 6：113 例）

仮説

Cohort 1 の仮説は，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）とラゼルチニブの併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 50%を超えることとした。

Cohort 6 の仮説は，予防的抗凝固療法を受けた EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）とラゼルチニブの併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 50%を超えることとした。

Cohort 1 及び 6 では，確定 ORR（治験担当医師判定）は 70%以上であるという対立仮説に対して，確定 ORR（治験担当医師判定）が最大 50%であるという帰無仮説を，両側有意水準 0.05 及び検出力 90%以上で検定することとし，各コホートの被験者数を 65 例とした。

2）Cohort 2，3 及び 3b

解析対象集団

Cohort 2，3 及び 3b はカットオフ（2024 年 3 月 6 日）の時点で一部の被験者しか 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，有効性の解析結果としては以下の最大の有効性解析対象集団を用いた予備的な中間集計を示した。試験対象集団はいずれのコホートも FAS で示した。各解析対象集団の定義及び被験者数を以下に示す。

- FAS：それぞれの治験治療薬に割り付けられた全被験者（Cohort 2：65 例，Cohort 3：70 例，Cohort 3b：31 例）
- 最大の有効性解析対象集団：2023 年 10 月 30 日までに割り付けられ，カットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）（Cohort 2：24 例，Cohort 3：55 例，Cohort 3b：0 例）

仮説

Cohort 2 の仮説は，EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）と CP の併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 3 の仮説は，第 3 世代 EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）と CP 及びラゼルチニブの併用投与により，確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 3b の仮説は，第 3 世代 EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）と CP の併用投与により，確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 2，3 及び 3b では，それぞれ確定 ORR（治験担当医師判定）は 45%以上であるという対立仮説に対して，確定 ORR（治験担当医師判定）が最大 25%であるという帰無仮説を，両側有意水準 0.05 及び検出力 90%以上で検定することとし，各コホートの被験者数を 65 例とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 PALOMA-3（Q2W レジメン）

結果の詳細を M2.7.6.1 に示す。

2.7.3.2.2 PALOMA-2（Q2W レジメン：Cohort 1 及び 6，Q3W レジメン：Cohort 2，3 及び 3b）

結果の詳細を M2.7.6.6 に示す。

2.7.3.2.3 MARIPOSA（Q2W レジメン）

結果の詳細を M2.7.6.2 に示す。

2.7.3.2.4 MARIPOSA-2（Q3W レジメン）

結果の詳細を M2.7.6.3 に示す。

2.7.3.2.5 PAPILLON（Q3W レジメン）

結果の詳細を M2.7.6.4 に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 PALOMA-3

(1) 被験者の内訳

全体集団

カットオフ時点で 418 例がランダム化され，AmiSC/Laz 群に 206 例，AmiIV/Laz 群に 212 例が割り付けられた（FAS）。治験治療薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）を 1 回以上投与された被験者は 416 例［AmiSC/Laz 群 206 例（100%），AmiIV/Laz 群 210 例（99.1%）］であった。カットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は 71.1%（297 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 4）。治験治療薬を投与された被験者のうち，全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は AmiSC/Laz 群 55.3%（114 例），AmiIV/Laz 群 54.3%（114 例）であった。投与中止理由は，いずれの投与群も疾患進行が最も多く，有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は全体で 11.5%［48 例，AmiSC/Laz 群 10.2%（21 例），AmiIV/Laz 群 12.9%（27 例）］，有害事象によりラゼルチニブの投与を中止した被験者の割合は 11.5%［48 例，AmiSC/Laz 群 11.2%（23 例），AmiIV/Laz 群 11.9%（25 例）］であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 5）。

日本人集団

カットオフ時点で，日本人被験者は AmiSC/Laz 群に 26 例，AmiIV/Laz 群に 30 例が割り付けられ，治験治療薬が投与された。カットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は 76.8%（43 例）であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsids01jpn）。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は AmiSC/Laz 群 34.6%（9 例），AmiIV/Laz 群 60.0%（18 例）であった。投与中止理由は，いずれの投与群も疾患進行が最も多く，有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は全体で 14.3%［8 例，AmiSC/Laz 群 7.7%（2 例），AmiIV/Laz 群 20.0%（6 例）］，有害事象によりラゼルチニブの投与を中止した被験者の割合は 12.5%［7 例，AmiSC/Laz 群 7.7%（2 例），AmiIV/Laz 群 16.7%（5 例）］であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsids02jpn）。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

全体集団

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群でおおむね違いはなかった。FAS（418 例）の年齢の中央値（範囲）は 61.0（29～82）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 39.5%（165 例），75 歳以上の被験者では 9.6%（40 例）であった。性別では女性の割合が 66.7%（279 例），人種別ではアジア人の割合が 61.0%（255 例），白人が 37.1%（155 例）であった。ベースラインの ECOG PS は 0（28.5%，119 例）又は 1（71.5%，299 例）であった。体重 80 kg 未満の

被験者の割合は 88.0%（368 例）であり，喫煙歴のない被験者の割合は 68.4%（286 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 9）。

疾患特性では本試験の対象集団が反映された。ほとんどの被験者は腺癌（98.3%，411 例）と診断され，スクリーニング時の Stage 診断は IV（99.3%，415 例）であった。EGFR 遺伝子の変異型が Exon 19 欠失変異の被験者の割合は 65.3%（273 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（重複集計）は，肺 68.9%（288 例），リンパ節 58.1%（243 例），骨 57.4%（240 例）であった。脳転移の既往のある被験者の割合は 34.0%（142 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 34.316（2.76～191.34）カ月，転移性疾患の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 31.244（0.56～168.97）カ月であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 10）。

肺癌の前治療を全被験者が受けており，前治療別の被験者の割合（重複集計）では，全身療法歴及び癌に関連する手術歴が各 100%（各 418 例），放射線療法歴が 55.5%［232 例，AmiSC/Laz 群 51.9%（107 例），AmiIV/Laz 群 59.0%（125 例）］であった。全身療法歴の治療レジメン数は 2 レジメン 54.1%［226 例，AmiSC/Laz 群 51.0%（105 例），AmiIV/Laz 群 57.1%（121 例）］が多く，次いで 3 レジメン以上 34.9%［146 例，AmiSC/Laz 群 39.8%（82 例），AmiIV/Laz 群 30.2%（64 例）］であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 11）。

日本人集団

日本人集団（56 例）の年齢の中央値（範囲）は 67.0（41～81）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 57.1%（32 例），75 歳以上の被験者では 19.6%（11 例）であった。女性の割合が 69.6%（39 例）であった。ベースラインの ECOG PS は 0（42.9%，24 例）又は 1（57.1%，32 例）であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は 96.4%（54 例）であり，喫煙歴のない被験者の割合は 53.6%（30 例）であった（M5.3.5.1.1__TLFs for Japanese_tsidem01jpn）。

日本人の全被験者が腺癌と診断され，スクリーニング時の Stage 診断が IV の被験者の割合は 98.2%（55 例）であった。EGFR 遺伝子の変異型が Exon 19 欠失変異の被験者の割合は 53.6%（30 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（重複集計）は，肺及びリンパ節が各 51.8%（各 29 例），骨が 50.0%（28 例）であった。脳転移の既往のある被験者の割合は 33.9%（19 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 33.462（2.76～191.34）カ月，転移性疾患の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 31.179（0.85～168.97）カ月であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsidem02jpn）。

肺癌の前治療を日本人の全被験者が受けており，前治療別の被験者の割合（重複集計）では，全身療法歴及び癌に関連する手術歴が各 100%（各 56 例），放射線療法歴が 42.9%［24 例，AmiSC/Laz 群 46.2%（12 例），AmiIV/Laz 群 40.0%（12 例）］であった。全身療法歴の治療レジメン数は 2 レジメン 50.0%［28 例，AmiSC/Laz 群 57.7%（15 例），AmiIV/Laz 群 43.3%（13 例）］が多く，次いで 1 レジメン 33.9%［19 例，AmiSC/Laz 群 30.8%（8 例），AmiIV/Laz 群 36.7%（11 例）］であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsicm02jpn）。

(3) 曝露状況

全体集団

投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 4.65（0.1～13.2）カ月［アミバンタマブ SC 4.12（0.0～12.5）カ月，ラゼルチニブ 4.60（0.1～13.2）カ月，AmiIV/Laz 群で 4.12（0.0～13.2）カ月［アミバンタマブ IV 3.68（0.0～12.9）カ月，ラゼルチニブ 3.75（0.0～13.2）カ月］であった。相対用量強度［予定投与量（事前に計画された投与中断含む）に対する実際の投与量の比として算出］の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 98.63%（25.0%～100.5%），ラゼルチニブが 90.43%（15.8%～100.0%），AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 98.94%（1.2%～100.4%），ラゼルチニブが 91.75%（11.3%～100.0%）であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 13）。

日本人集団

投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 4.93（0.5～10.2）カ月［アミバンタマブ SC：4.11（0.3～9.9）カ月，ラゼルチニブ：4.73（0.4～10.2）カ月，AmiIV/Laz 群で 3.25（0.3～10.8）カ月［アミバンタマブ IV：2.56（0.0～9.9）カ月，ラゼルチニブ：3.25（0.3～10.8）カ月］であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 91.67%（71.4%～100.0%），ラゼルチニブが 80.95%（30.2%～100.0%），AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 90.83%（6.7%～100.0%），ラゼルチニブが 79.41%（24.6%～100.0%）であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsiex01jpn）。

2.7.3.3.1.2 PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）

(1) 被験者の内訳

カットオフ時点で Cohort 1 には 68 例，Cohort 6 には 58 例，計（Cohort 1 + 6）126 例が割り付けられた（FAS）（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 5）。Cohort 6 の 1 例はカットオフ直前に割り付けられたが，カットオフまでに治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤及びラゼルチニブ）が投与されなかったため，治験治療薬が投与された被験者（Cohort 1 + 6）は 125 例（Cohort 1：68 例，Cohort 6：57 例）（安全性解析対象集団）であった。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は，16.8%［21 例，Cohort 1：25.0%（17 例），Cohort 6：7.0%（4 例）］で，投与中止の主な理由は有害事象［8.8%（11 例），Cohort 1：11.8%（8 例），Cohort 6：5.3%（3 例）］及び疾患進行［5.6%（7 例），Cohort 1：8.8%（6 例），Cohort 6：1.8%（1 例）］であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 4）。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，2 つのコホート間でおおむね同様であった。

FAS（Cohort 1 + 6：126 例）の年齢の中央値（範囲）は 59.0（28～85）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 32.5%（41 例）であった。女性被験者の割合は 60.3%（76 例）で，人種別ではアジア人の割合が 67.5%（85 例），白人が 27.8%（35 例）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（27.2%，34 例）又は 1（72.8%，91 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 83.2%（104/125 例）で，喫煙歴のない被験者の割合は 73.8%（93 例）であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 7）。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（96.8%，122 例），スクリーニング時の Stage 診断は IV であった（96.8%，122 例）。EGFR 遺伝子型別の被験者の割合（重複集計）は Exon 19 欠失変異 62.7%（79 例），Exon 21 L858R 変異 38.1%（48 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（重複集計）は，リンパ節 76.2%（96 例），肺 71.4%（90 例），骨 46.0%（58 例）であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 30.2%（38 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.41（0.5～156.7）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.28（0.3～3.6）カ月であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 8）。

(3) 曝露状況

FAS（Cohort 1 + 6：126 例）の観察期間の中央値（範囲）は，8.64（0.8～13.2）カ月［Cohort 1：10.02（2.4～13.2）カ月，Cohort 6：6.11（0.8～7.1）カ月］であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSIFU01）。安全性解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 1（68 例）で 9.610（0.46～12.88）カ月［アミバンタマブ 9.018（0.03～12.45）カ月，ラゼルチニブ 9.577（0.46～12.88 カ月）］，Cohort 6（57 例）で 6.045（0.82～7.06）カ月［アミバンタマブ 6.012（0.72～6.93）カ月，ラゼルチニブ 6.045（0.82～7.06）カ月］であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 10）。投与サイクル数の中央値は Cohort 1 で 10.0 サイクル，Cohort 6 で 7.0 サイクルであった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSIEX02）。相対用量強度の中央値（範囲）は，Cohort 1 ではアミバンタマブ 100.00%（100.0%～100.5%），ラゼルチニブ 94.87%（59.9%～100.0%），Cohort 6 ではアミバンタマブ 100.00%（87.6%～100.4%），ラゼルチニブ 100.00%（61.8%～100.0%）であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSIEX06）。Cohort 1 及び 6 のいずれも，アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与の投与時間の中央値は 5.0 分であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSIEX07）。

2.7.3.3.1.3 PALOMA-2（Cohort 2，3 及び 3b）

(1) 被験者の内訳

1) Cohort 2

<u>全体集団</u>

カットオフ時点で 65 例が Cohort 2 に割り付けられ（FAS），全被験者に治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤及び CP）が投与された。試験を継続中の被験者の割合は 93.8%（61 例）で，残り 4 例はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は 12.3%（8 例）であった。アミバンタマブの投与中止被験者（12.3%，8 例）の主な理由は有害事象（7.7%，5 例）及び疾患進行（3.1%，2 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 1, Attachment 2, Attachment 3）。

<u>日本人集団</u>

カットオフ時点で Cohort 2 に割り付けられた日本人被験者は 7 例で，日本人の全被験者に治験治療薬が投与された。カットオフ時点で全被験者が試験を継続していた。全ての治験治療薬の投与を中止した日本人被験者の割合は，28.6%（2 例）で，投与中止理由の内訳は有害事象（1 例）及び同意撤回（1 例）であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDS01JPN, TSIDS04JPN）。

2) Cohort 3（全体集団）

カットオフ時点で 70 例が Cohort 3 に割り付けられた（FAS）。全被験者にアミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドの投与が開始され，カルボプラチンの投与終了又は中止後にラゼルチニブが 62 例に投与された。試験を継続中の被験者の割合は 88.6%（62 例）で，残り 8 例はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ）の投与を中止した被験者の割合は 24.3%（17 例）であった。アミバンタマブの投与中止被験者（30.0%，21 例）の主な理由は疾患進行（14.3%，10 例）及び有害事象（11.4%，8 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 1, Attachment 2, Attachment 3）。

3) Cohort 3b

全体集団

カットオフ時点で 31 例が Cohort 3b に割り付けられ（FAS），全被験者に治験治療薬（アミバンタマブ SC 製剤及び CP）が投与された。試験を継続中の被験者の割合は 96.8%（30 例）で，残り 1 例はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は 3.2%（1 例）で，当該被験者の投与中止理由は有害事象であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 1, Attachment 3）。

日本人集団

カットオフ時点で Cohort 3b に割り付けられた日本人被験者は 3 例で，全被験者に治験治療薬が投与された。カットオフ時点で全被験者が治験治療薬の投与を継続していた（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDS01JPN, TSIDS04JPN）。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性等

1) Cohort 2

全体集団

FAS（65 例）の年齢の中央値（範囲）は 63.0（31～80）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 46.2%（30 例）であった。男性被験者の割合は 52.3%（34 例）で，人種別ではアジア人の割合が 55.4%（36 例），白人が 41.5%（27 例）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（36.9%，24 例）又は 1（63.1%，41 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 87.7%（57 例）で，喫煙歴のない被験者の割合は 63.1%（41 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 4）。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（95.4%，62 例），スクリーニング時の Stage 診断は IV であった（95.4%，62 例）。全被験者が EGFR Exon 20 挿入変異陽性であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（64 例，重複集計）は，リンパ節 75.0%（48 例），肺 73.4%（47 例），骨 56.3%（36 例）であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 35.4%（23 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.94（0.7～100.6）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.63（0.7～48.1）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 5）。

前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法 13.8%（9 例），放射線療法 30.8%（20 例），癌関連の手術 96.9%（63 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 6）。

日本人集団

日本人集団（7 例）の年齢の中央値（範囲）は 76.0（43～80）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 57.1%（4 例）であった。男性被験者の割合は 57.1%（4 例）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（28.6%，2 例）又は 1（71.4%，5 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 85.7%（6 例）で，喫煙歴のない被験者の割合は 57.1%（4 例）であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM01JPN）。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（85.7%，6 例），全被験者がスクリーニング時の Stage 診断は IV で，EGFR Exon 20 挿入変異陽性であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（重複集計）は，リンパ節 100.0%（7 例），肺及び骨各 42.9%（3 例）であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 14.3%（1 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.45（1.0～2.3）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.35（0.9～2.3）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM04JPN）。

前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法 0%（0 例），放射線療法 14.3%（1 例），癌関連の手術 100.0%（7 例）であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSICM02JPN）。

2）Cohort 3（全体集団）

FAS（70 例）の年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～82）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 42.9%（30 例）であった。女性被験者の割合は 71.4%（50 例）で，人種別ではアジア人及び白人の割合はいずれも 47.1%（33 例）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（40.0%，28 例）又は 1（60.0%，42 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 90.0%（63 例）で，喫煙歴のない被験者の割合は 70.0%（49 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 4）。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（98.6%，69 例），全被験者がスクリーニング時の Stage 診断は IV であった。EGFR 遺伝子型別の被験者の割合は Exon 19 欠失変異 61.4%（43 例），Exon 21 L858R 変異 38.6%（27 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（重複集計）は，肺 78.6%（55 例），リンパ節 62.9%（44 例），骨 47.1%（33 例）であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 35.7%（25 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 20.12（5.7～124.5）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 18.91（0.8～124.5）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 5）。

前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法と癌関連の手術がいずれも 100.0%（70 例），放射線療法 42.9%（30 例）であった。全身療法の前治療歴のレジメン数はほとんどの被験者が 1 レジメンであった（84.3%，59 例）（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 6）。

3）Cohort 3b

全体集団

FAS（31 例）の年齢の中央値（範囲）は 62.0（42～74）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 48.4%（15 例）であった。女性被験者の割合は 58.1%（18 例）で，人種別では白人の割合が 64.5%（20 例），アジア人が 32.3%（10 例）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（38.7%，12 例）又は 1（61.3%，19 例）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者

の割合は 77.4%（24 例）で，喫煙歴のない被験者の割合は 64.5%（20 例）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 4）。

全被験者が腺癌と診断され，スクリーニング時の Stage 診断は IV であった。EGFR 遺伝子型別の被験者の割合は Exon 19 欠失変異 51.6%（16 例），Exon 21 L858R 変異 48.4%（15 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，肺 83.9%（26 例），骨 64.5%（20 例），リンパ節 58.1%（18 例）であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 29.0%（9 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 27.83（6.6～96.0）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 25.56（6.6～90.1）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 5）。

前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法と癌関連の手術でいずれも 100.0%（31 例），放射線療法 48.4%（15 例）であった。全身療法の前治療歴のレジメン数はほとんどの被験者が 1 レジメンであった（93.5%，29 例）（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 6）。

日本人集団

日本人集団（3 例）の被験者の年齢は 54，60 及び 67 歳であった。女性被験者は 2 例（66.7%）であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（1 例，33.3%）又は 1（2 例，66.7%）であった。3 例ともベースライン時の体重が 80 kg 未満で，喫煙歴はなかった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM01JPN）。

3 例の被験者はいずれも腺癌と診断され，スクリーニング時の Stage 診断は IV で，EGFR Exon 21 L858R 変異陽性であった。スクリーニング時の転移部位別の内訳（重複集計）は，肺 3 例，副腎，骨，脳，リンパ節がそれぞれ 1 例であった。脳転移の既往があった被験者は 1 例（33.3%）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 40.25（8.9～96.0）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 40.25（8.9～57.3）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM04JPN）。

前治療歴別では，全身療法歴及び癌関連の手術歴は 3 例ともあり，放射線療法歴は 3 例ともなかった。全身療法歴のレジメン数は 3 例とも 1 レジメンであった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSICM02JPN）。

(3) 曝露状況

1) Cohort 2

全体集団

FAS（65 例）の観察期間の中央値（範囲）は，3.483（0.03～8.61）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 11）。投与期間の中央値（範囲）は 2.793（0.03～8.54）カ月［アミバンタマブ 2.793（0.03～8.54）カ月，カルボプラチン 2.103（0.03～2.66）カ月，ペメトレキセド 2.793（0.03～7.62）カ月］であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 12）。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00%（100.0%～100.1%），カルボプラチン及びペメトレキセドはいずれも 100.00%（100.0%～100.0%）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 10）。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与の投与時間の中央値は 5.0 分であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 14）。

日本人集団

日本人集団（7 例）の観察期間の中央値（範囲）は，2.793（1.58～5.16）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIFU01JPN）。投与期間の中央値（範囲）は 1.511（0.76～3.48）カ月［アミバンタマブ 1.511（0.76～3.48）カ月，カルボプラチン 1.511（0.76～2.37）カ月，ペメトレキセド 1.511（0.76～3.48）カ月］であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIEX01JPN）。

2）Cohort 3（全体集団）

FAS（70 例）の観察期間の中央値（範囲）は，5.388［1.25+（+は打切り例）～7.16］カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 11）。投与期間の中央値（範囲）は 4.600（0.03～7.16）カ月［アミバンタマブ 4.172（0.03～6.93）カ月，カルボプラチン 2.103（0.03～2.79）カ月，ペメトレキセド 3.680（0.03～6.93）カ月，ラゼルチニブ（62 例）1.889（0.33～4.24）カ月］であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 12）。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ 100.00%（88.2%～100.3%），カルボプラチン 100.00%（65.6%～100.0%），ペメトレキセド 100.00%（100.0%～100.0%），ラゼルチニブ（62 例）100.0%（34.9%～120.0%）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 10）。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与の投与時間の中央値は 5.0 分であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 14）。

3）Cohort 3b

全体集団

FAS（31 例）の観察期間の中央値（範囲）は，0.493（0.03～1.91）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 11）。投与期間の中央値（範囲）は 0.263（0.03～1.54）カ月［アミバンタマブ 0.263（0.03～1.54）カ月，カルボプラチン 0.033（0.03～1.54）カ月，ペメトレキセド 0.033（0.03～1.54）カ月］であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 12）。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドでいずれも 100.00%（100.0%～100.0%）であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 10）。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与の投与時間の中央値は 5.0 分であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 14）。

日本人集団

日本人集団（3 例）の観察期間の中央値（範囲）は，0.296（0.26～0.99）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIFU01JPN）。投与期間の中央値（範囲）は 0.263（0.26～0.72）カ月［アミバンタマブ：0.263（0.26～0.72）カ月，カルボプラチン：0.033（0.03～0.72）カ月，ペメトレキセド：0.033（0.03～0.72）カ月］であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIEX01JPN）。

2.7.3.3.1.4 PALOMA-2 とアミバンタマブ IV 試験の試験対象集団の比較

(1) Q2W レジメン：PALOMA-2（Cohort 1 + 6）と MARIPOSA の比較

観察期間の中央値は，PALOMA-2（Cohort 1 + 6）で 8.64 カ月，MARIPOSA（Ami/Laz 群）で 22.21 カ月であった（2.7.3.3.1.2(3)，M5.3.5.1.2_CSR_TSIFU01）。MARIPOSA（Ami/Laz 群）と

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）の試験対象集団間で被験者割合に 10%以上の差があった人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，65 歳以上の被験者の割合（PALOMA-2 Cohort 1 + 6：32.5%，MARIPOSA Ami/Laz 群：45.2%，以下同順），白人の割合（27.8%，38.2%），脳転移の既往のあった被験者の割合（30.2%，41.5%）であった。

比較した 2 つの試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。いずれも女性（60.3%，64.1%）及びアジア人（67.5%，58.3%）が多かった。被験者の年齢の中央値（範囲）は 59.0（28～85）歳，64.0（25～88）歳であった。ベースライン時の ECOG PS は，それぞれ 0 が 27.2%，32.9%，1 が 72.8%，67.1%であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 83.2%，87.6%，喫煙歴のない被験者の割合は 73.8%，69.7%であった（2.7.3.3.1.2(2)，M5.3.5.1.2_CSR_Table 8）。

被験者の大部分は，腺癌（96.8%，97.2%），スクリーニング時の Stage は IV（96.8%，96.5%）と診断された。Exon 19 欠失変異の被験者の割合は 62.7%，60.1%で，スクリーニング時の主な転移部位は，リンパ節（76.2%，67.0%），肺（71.4%，61.0%）及び骨（46.0%，48.9%）であった（2.7.3.3.1.2(2)，M5.3.5.1.2_CSR_Table 9）。

(2) Q3W レジメン：PALOMA-2（Cohort 2）と PAPILLON，PALOMA-2（Cohort 3 及び 3b）と MARIPOSA-2 の比較

PALOMA-2（Cohort 2）と PAPILLON（ACP 群）

観察期間の中央値は PALOMA-2（Cohort 2）で 3.483 カ月，PAPILLON（ACP 群）で 14.59 カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)1)，M5.3.5.1.4_CSR_TSIFU01）。PALOMA-2（Cohort 2）と PAPILLON（ACP 群）の試験対象集団間で被験者割合に 10%以上の差があった特性は，脳転移の既往歴のあった被験者の割合（PALOMA-2 Cohort 2：35.4%，PAPILLON ACP 群：22.9%，以下同順）のみであった。

比較した 2 つの試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。いずれも女性（47.7%，55.6%）及びアジア人（55.4%，64.2%）が多かった。被験者の年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 63.0（31～80）歳，61.0（27～86）歳，65 歳以上の被験者の割合は 46.2%，36.6%であった。ベースライン時の ECOG PS は，それぞれ 0 が 36.9%，35.3%，1 が 63.1%，64.7%であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 87.7%，86.3%で，喫煙歴のない被験者の割合は 63.1%，57.5%であった（2.7.3.3.1.3(2)1)，M5.3.5.1.4_CSR_Table 10）。

被験者の大部分は，腺癌（95.4%，98.7%），スクリーニング時の Stage は IV（95.4%，97.4%）と診断された。Exon 20 挿入変異陽性はいずれも 100%で，スクリーニング時の主な転移部位は，リンパ節（75.0%，67.5%），肺（73.4%，74.8%）及び骨（56.3%，47.0%）であった（2.7.3.3.1.3(2)1)，M5.3.5.1.4_CSR_Section 4.4.2, Table 11）。

PALOMA-2（Cohort 3）と MARIPOSA-2（LACP/ACP-L 群）

観察期間の中央値は PALOMA-2（Cohort 3）で 5.388 カ月，MARIPOSA-2（LACP/ACP-L 群）で 8.84 カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)2)，M5.3.5.1.3_CSR_TSIFU01）。PALOMA-2（Cohort 3）と MARIPOSA-2（LACP/ACP-L 群）の試験対象集団間で被験者割合に 10%以上の差があった人口統

計学的特性及びベースラインの疾患特性はなく，比較した 2 つの試験対象集団の特性はおおむね同様であった。

いずれも女性（PALOMA-2 Cohort 3：71.4%，MARIPOSA-2 LACP/ACP-L 群：63.9%，以下同順）が多く，アジア人の割合は 47.1%，47.5%であった。被験者の年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 63.0（32～82）歳，61.0（23～83）歳，65 歳以上の被験者の割合は 42.9%，38.0%であった。ベースライン時の ECOG PS は，それぞれ 0 が 40.0%，35.0%，1 が 60.0%，65.0%であった。ベースライン時の体重 80 kg 未満の被験者の割合は 90.0%，85.9%で，喫煙歴のない被験者の割合は 70.0%，66.5%であった（2.7.3.3.1.3(2)2)，M5.3.5.1.3_CSR_Table 12）。

被験者の大部分は，腺癌（98.6%，98.9%），スクリーニング時の Stage は IV（100.0%，98.5%）と診断された。Exon 19 欠失変異の被験者の割合は 61.4%，62.7%であった。脳転移の既往のあった被験者の割合は 35.7%，45.6%で，スクリーニング時の主な転移部位は，肺（78.6%，63.0%），リンパ節（62.9%，59.9%）及び骨（47.1%，61.1%）であった（2.7.3.3.1.3(2)2)，M5.3.5.1.3_CSR_Table 13）。

PALOMA-2（Cohort 3b）と MARIPOSA-2（ACP 群）

観察期間の中央値は PALOMA-2（Cohort 3b）で 0.493 カ月，MARIPOSA-2（ACP 群）で 8.97 カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)3)，M5.3.5.1.3_CSR_TSIFU01）。PALOMA-2（Cohort 3b）と MAROPIOSA-2（ACP 群）の試験対象集団間で被験者割合に 10%以上の差があった人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は，人種の内訳（PALOMA-2 Cohort 3b：アジア人 32.3%，白人 64.5%，MARIPOSA-2 ACP 群：アジア人 48.1%，白人 45.8%，以下同順），EGFR 遺伝子の変異型の内訳（Exon 19 欠失変異で 51.6%，67.9%），脳転移の既往があった被験者の割合（29.0%，44.3%）であった。

比較した 2 つの試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性はおおむね同様であった。いずれも女性（58.1%，61.8%）が多かった。被験者の年齢の中央値（範囲）はそれぞれ 62.0（42～74）歳，62.0（36～84）歳，65 歳以上の被験者の割合は 48.4%，39.7%であった。ベースライン時の ECOG PS は，それぞれ 0 が 38.7%，42.0%，1 が 61.3%，58.0%であった。ベースライン時の体重 80 kg 未満の被験者の割合は 77.4%，86.3%で，喫煙歴のない被験者の割合は 64.5%，68.7%であった（2.7.3.3.1.3(2)3)，M5.3.5.1.3_CSR_Table 12）。

被験者の大部分は，腺癌（100.0%，99.2%），スクリーニング時の Stage は IV（いずれも 100.0%）と診断された。スクリーニング時の主な転移部位は，肺（83.9%，67.2%），骨（64.5%，52.7%）及びリンパ節（58.1%，64.9%）であった（2.7.3.3.1.3(2)3)，M5.3.5.1.3_CSR_Table 13）。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 アミバンタマブ・ラゼルチニブ併用投与（Q2W レジメン）

(1) PALOMA-3

1) 副次評価項目

a) 客観的奏効率（ORR）

全体集団

FAS（AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 212 例）の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR（層別解析）を表 2.7.3-5 に示す。

治験担当医師判定による ORR（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 30.1%（23.9%，36.9%），AmiIV/Laz 群 32.5%（26.3%，39.3%）［相対リスク（95% CI）：0.92（0.70，1.23），p=0.0014］であった。相対リスクの 95% CI の下限は 0.70（97.5%の信頼度で ORR が 70%以上）で，事前に規定した非劣性マージン（相対リスクの 95% CI の下限が 0.60 以上）を満たし，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群に対して非劣性であることが示された。最良総合効果が安定であった被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 45.1%（93 例），AmiIV/Laz 群 38.2%（81 例）であった。

また，治験担当医師判定による確定 ORR（連続した評価で 4 週間以上 CR 又は PR が持続）は，AmiSC/Laz 群 26.7%（20.8%，33.3%），AmiIV/Laz 群 26.9%（21.0%，33.4%）［相対リスク（95% CI）：0.99（0.72，1.36）］で，確定 ORR でも同様の結果が示された（M5.3.5.1.1_CSR_TEFORR01A）。

治験担当医師判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率を投与群別に図 2.7.3-3 に示す。最大変化率は投与群間で同様であり，ORR の非劣性を支持する結果であった。

日本人集団

FAS の日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR（非層別解析）を表 2.7.3-6 に示す。

治験担当医師判定による ORR（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 38.5%（20.2%，59.4%），AmiIV/Laz 群 30.0%（14.7%，49.4%）［相対リスク（95% CI）：1.28（0.62，2.67）］であった。

また，日本人集団の治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 34.6%（17.2%，55.7%），AmiIV/Laz 群 30.0%（14.7%，49.4%）［相対リスク（95% CI）：1.15（0.54，2.46）］であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_teforr01ajpn）。

表 2.7.3-5 治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR

（PALOMA-3，全体集団，FAS，層別解析）

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib
Analysis set: Full	206	212
Objective response rate (CR + PR)	62 (30.1%)	69 (32.5%)
95% CI	(23.9%, 36.9%)	(26.3%, 39.3%)
Ami SC + Lazertinib vs Ami IV + Lazertinib		
Relative risk (95% CI)[a]		0.92 (0.70, 1.23)
p-value[b]		0.0014
Best Overall Response		
Complete Response (CR)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Partial Response (PR)	61 (29.6%)	68 (32.1%)
Stable Disease (SD)	93 (45.1%)	81 (38.2%)
Progressive Disease (PD)	37 (18.0%)	42 (19.8%)
Not Evaluable (NE)	14 (6.8%)	20 (9.4%)

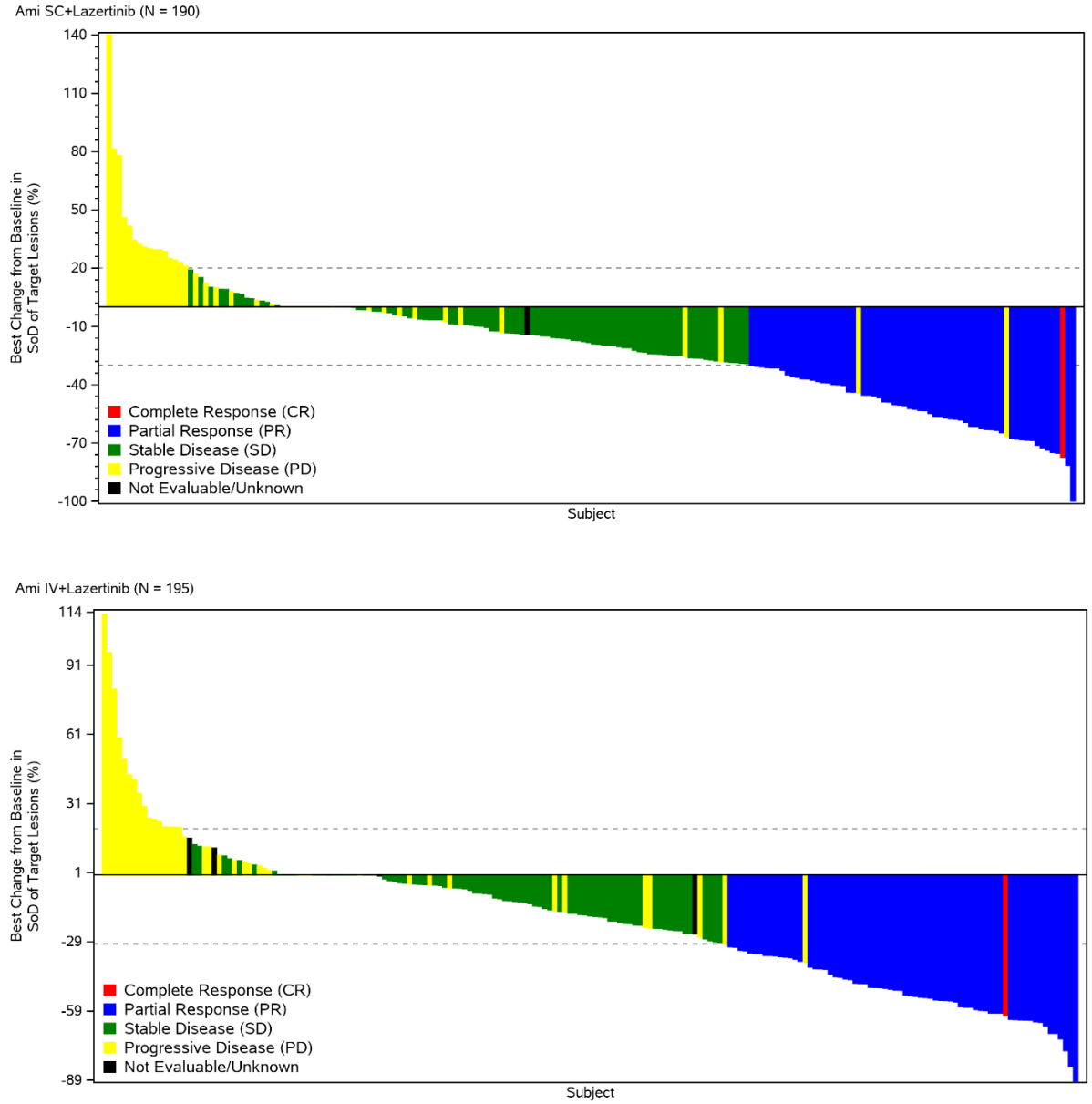
Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Ami SC + Lazertinib over Ami IV + lazertinib and associated CI are provided

[b] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Ami SC + Lazertinib retains at least 60% of ORR in Ami IV + Lazertinib.

Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder/Non-responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/teforr01.sas] 08APR2024, 20:22



Key: SoD = Sum of Diameters
Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.

[gefrs01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/gefrs01.sas] 28FEB2024, 17:05

図 2.7.3-3 治験担当医師判定による被験者ごとの標的病変の径和の
ベースラインからの最大変化率（PALOMA-3，全体集団，FAS）

表 2.7.3-6 治験担当医師判定による最良総合効果及び ORR
（PALOMA-3，日本人集団，FAS，非層別解析）

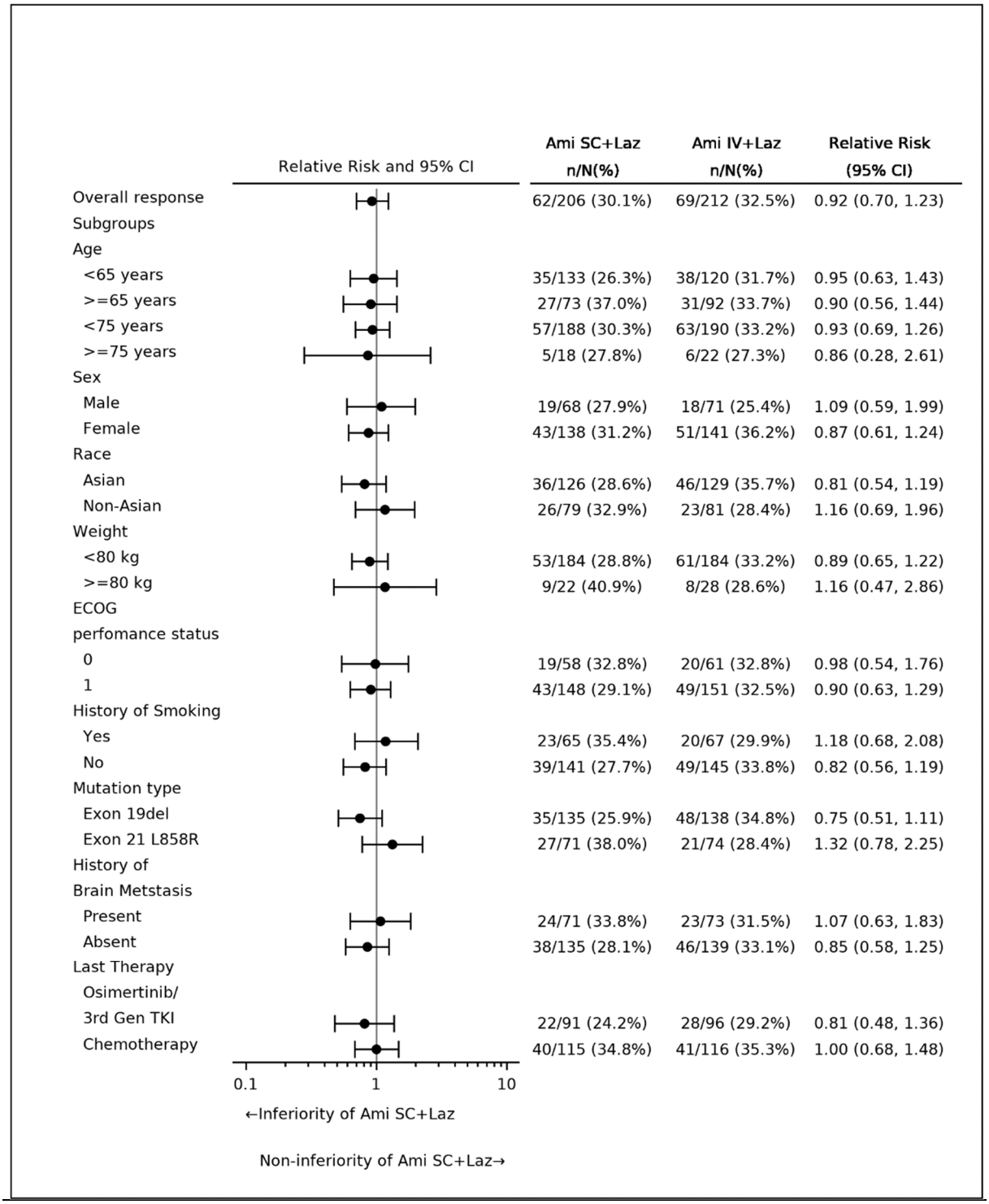
	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib
Analysis set: Full	26	30
Objective response rate (CR + PR)	10 (38.5%)	9 (30.0%)
95% CI	(20.2%, 59.4%)	(14.7%, 49.4%)
Ami SC + Lazertinib vs Ami IV + Lazertinib		
Relative risk (95% CI)[a]		1.28 (0.62, 2.67)
p-value[b]		0.0198
Best Overall Response		
Complete Response (CR)	0	0
Partial Response (PR)	10 (38.5%)	9 (30.0%)
Stable Disease (SD)	13 (50.0%)	11 (36.7%)
Progressive Disease (PD)	1 (3.8%)	6 (20.0%)
Not Evaluable (NE)	2 (7.7%)	4 (13.3%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
[a] Farrington-Manning estimates of the relative risk of Ami SC + Lazertinib over Ami IV + lazertinib and associated CI are provided
[b] P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that Ami SC + Lazertinib retains at least 60% of ORR in Ami IV + Lazertinib.
Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder/Non-responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/teforr01jpn.sas] 20MAY2024, 21:31

ORR の部分集団解析

PALOMA-3 で事前に規定した人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性（年齢，性別，人種，体重，ECOG PS，喫煙歴の有無，EGFR 遺伝子の変異型，脳転移の既往の有無，直近の前治療薬）別に，治験担当医師判定による ORR（層別解析）の部分集団解析結果を図 2.7.3-4 に示す。いずれの部分集団でも，両群の ORR は同程度であり，全体集団の結果と一貫していた。



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; CI=confidence interval
Farrington-Manning estimates of the relative risk of Ami SC + Lazertinib over Ami IV + Lazertinib and associated CI are provided

[geforr01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/geforr01.sas] 28FEB2024, 17:05

図 2.7.3-4 治験担当医師判定による ORR の部分集団解析（PALOMA-3，全体集団，FAS）

b) 無増悪生存期間（PFS）

全体集団

FAS（AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 212 例）のカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 7.26（0.1+～13.4）カ月，AmiIV/Laz 群 6.54（0.4+～14.4）カ月であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSIFU02）。

治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-5 に示す。

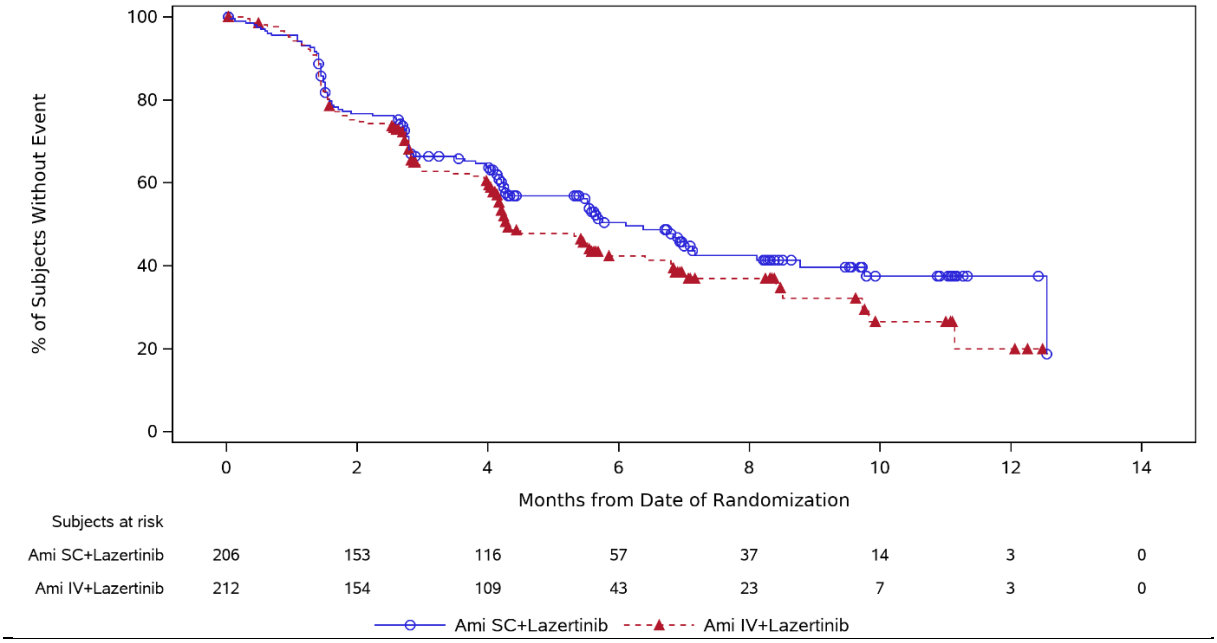
カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 50.0%（103 例），AmiIV/Laz 群 54.7%（116 例）であった。PFS の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 6.11（4.30，8.11）カ月，AmiIV/Laz 群 4.30（4.14，5.72）カ月で，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群と比較して延長傾向が認められた［層別 HR（95% CI）：0.84（0.64，1.10），層別 log-lank 検定，p=0.2006］。6 及び 12 カ月無増悪生存率はそれぞれ AmiSC/Laz 群 50%及び 37%，AmiIV/Laz 群 42%及び 20%であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 25）。PFS の Kaplan-Meier 曲線からも，AmiSC/Laz 群の PFS は AmiIV/Laz 群と比較して改善傾向が示された。

日本人集団

日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）のカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 5.39（1.2～13.4）カ月，AmiIV/Laz 群 5.85（0.5～13.2）カ月であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tsifu02jpn）。

日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）の治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-6 に示す。

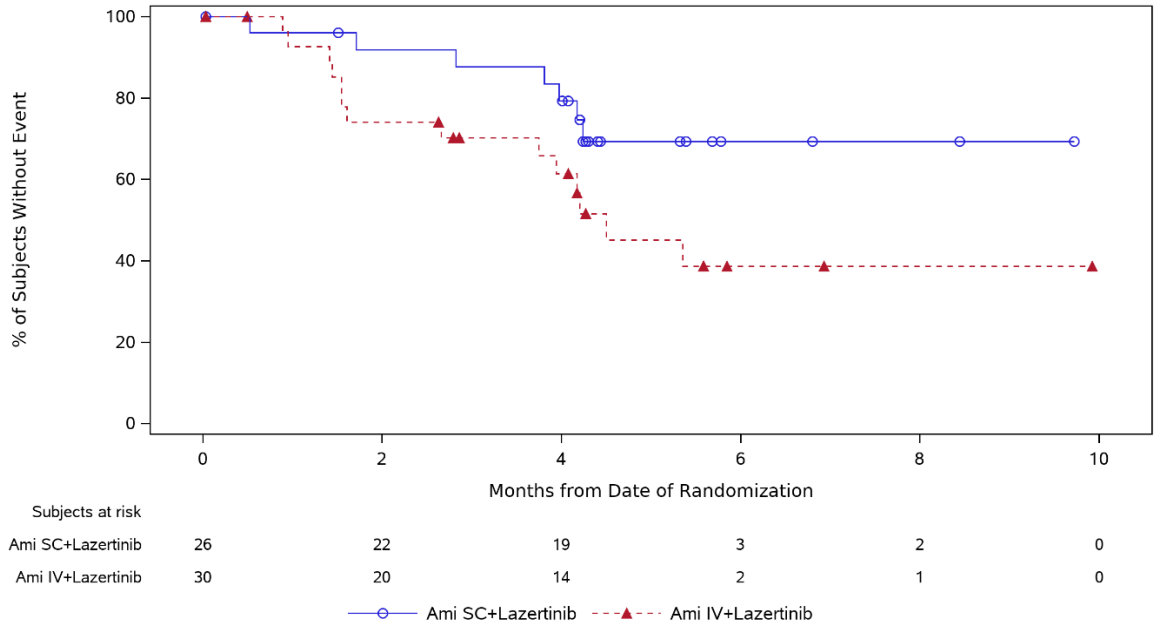
カットオフ時点までに治験担当医師判定による疾患進行又は死亡が認められた日本人被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 26.9%（7 例），AmiIV/Laz 群 46.7%（14 例）であった。PFS の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群で未到達（4.24 カ月，NE），AmiIV/Laz 群 4.50（2.66，NE）カ月であった。AmiSC/Laz 群の PFS は AmiIV/Laz 群と比較して延長傾向が認められた［非層別 HR（95% CI）：0.44（0.18，1.10）］。6 カ月無増悪生存率は AmiSC/Laz 群 69%，AmiIV/Laz 群 39%であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tefpfs01jpn）。



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[gefpfs01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/gefpfs01.sas] 28FEB2024, 17:05

図 2.7.3-5 治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（PALOMA-3，全体集団，FAS）



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[gefpfs01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/gefpfs01jpn.sas] 13MAR2024, 03:24

図 2.7.3-6 治験担当医師判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線
（PALOMA-3，日本人集団，FAS）

c) 奏効期間（DOR）

全体集団

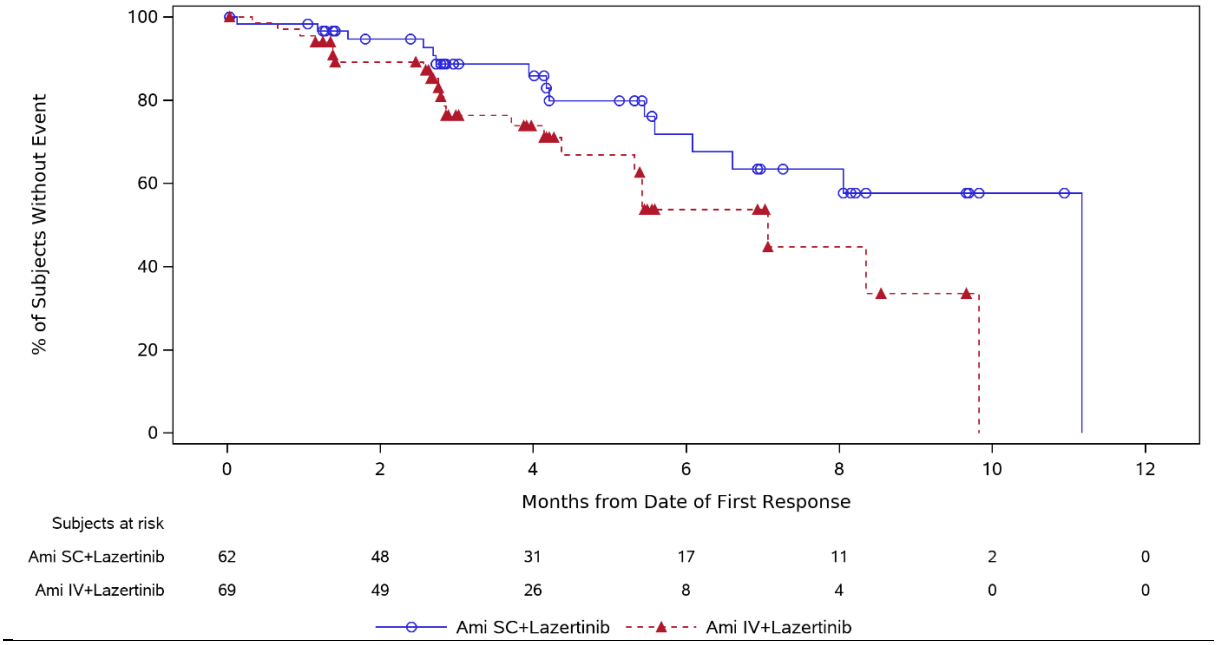
FAS（AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 212 例）の治験担当医師判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-7 に示す。

治験担当医師判定により CR 又は PR と評価された奏効例は AmiSC/Laz 群 62 例，AmiIV/Laz 群 69 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 24.2%（15 例），AmiIV/Laz 群 31.9%（22 例）であった。治験担当医師判定による DOR の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 11.17（6.08，NE）カ月，AmiIV/Laz 群 7.06（5.32，NE）カ月で，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で延長傾向が認められた。治験担当医師判定による DOR が 6 カ月以上であった奏効例の割合は，AmiSC/Laz 群 27.4%（17 例），AmiIV/Laz 群 11.6%（8 例）で AmiSC/Laz 群の方が高かった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 26）。DOR の Kaplan-Meier 曲線は，試験早期から AmiSC/Laz 群が AmiIV/Laz 群を上回り，その後もその差は持続した。

治験担当医師判定により CR 又は PR が確定した奏効例は AmiSC/Laz 群 55 例，AmiIV/Laz 群 57 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 21.8%（12 例），AmiIV/Laz 群 24.6%（14 例）であった。治験担当医師判定による DOR の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 11.17（6.08，NE）カ月，AmiIV/Laz 群 8.34（5.42，NE）カ月で，DOR が 6 カ月以上であった確定奏効例の割合は，AmiSC/Laz 群 29.1%（16 例），AmiIV/Laz 群 14.0%（8 例）であった。確定奏効例でも同様に，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群の DOR は延長傾向を示した（M5.3.5.1.1_CSR_Table 27）。

日本人集団

日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）で治験担当医師判定により CR 又は PR と評価された奏効例は AmiSC/Laz 群 10 例，AmiIV/Laz 群 9 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者はいずれの投与群でもいなかった。治験担当医師判定による DOR が 6 カ月以上であった被験者は，AmiSC/Laz 群 2 例，AmiIV/Laz 群 1 例であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tefdor01jpn, gefdor01jpn, tefdor01acjpn）。



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[gefdor01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/gefdor01.sas] 28FEB2024, 17:05

図 2.7.3-7 治験担当医師判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線
（PALOMA-3，全体集団，FAS）

d) 奏効までの期間（TTR）

全体集団

治験担当医師判定による奏効例（AmiSC/Laz 群 62 例，AmiIV/Laz 群 69 例）の奏効までの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 1.49（1.2～6.9）カ月，AmiIV/Laz 群 1.48（1.2～9.9）カ月で，両群で同様であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 28）。

日本人集団

治験担当医師判定による日本人奏効例（AmiSC/Laz 群 10 例，AmiIV/Laz 群 9 例）の奏効までの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 1.53（1.4～5.3）カ月，AmiIV/Laz 群 1.45（1.4～4.2）カ月であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tefttr01jpn）。

e) 患者報告アウトカム（PROs）

全体集団

PALOMA-3 では癌治療の満足度評価を副次及び探索的目的に設定した。PGIS は規定した時点の検査又は処置前に実施し，修正版 TASQ は治験治療薬投与後に実施し，PGIC は修正版 TASQ の後に実施した。修正版 TASQ の評価スコア及びベースラインからの経時的変化の概要を表 2.7.3-7 に示す。PGIS 及び PGIC の結果はそれぞれ M5.3.5.1.1_CSR_TPRO01，GPRO13 及び TPRO02，GPRO14 参照。

修正版 TASQ の結果から，AmiIV/Laz 群の被験者と比較して，AmiSC/Laz 群の被験者は治療に対する満足度が高く，癌治療に肯定的な認識を持つことが示された。

表 2.7.3-7 修正版 TASQ 評価及びベースラインからの経時的変化の要約（PALOMA-3，全体集団，FAS）

	Measured Value								Change From Baseline						
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Analysis set: Full															
Amivantamab SC + Lazertinib	206														
Amivantamab IV + Lazertinib	212														
Convenience Domain Score															
Amivantamab SC + Lazertinib															
Baseline	193	84.65	15.040	1.083	87.50	25.0	100.0								
Cycle 3 Day 1	146	85.10	14.704	1.217	87.50	25.0	100.0	84.16	146	0.94	15.612	1.292	0.00	-75.0	37.5
End Of Treatment	61	82.58	16.968	2.173	87.50	25.0	100.0	82.58	61	0.00	20.412	2.614	0.00	-62.5	50.0
Amivantamab IV + Lazertinib															
Baseline	195	65.58	23.577	1.688	62.50	0.0	100.0								
Cycle 3 Day 1	125	71.70	19.710	1.763	75.00	0.0	100.0	65.00	125	6.70	19.478	1.742	0.00	-37.5	50.0
End Of Treatment	56	62.50	23.955	3.201	62.50	0.0	100.0	62.72	56	-0.22	26.596	3.554	0.00	-62.5	50.0
Impact on Activities of Daily Living Domain Score															
Amivantamab SC + Lazertinib															
Baseline	193	58.5	24.30	1.75	50.0	0	100								
Cycle 3 Day 1	146	56.0	23.36	1.93	50.0	0	100	57.5	146	-1.5	28.95	2.40	0.0	-75	75
End Of Treatment	61	55.7	22.54	2.89	50.0	0	100	57.0	61	-1.2	29.02	3.72	0.0	-75	75
Amivantamab IV + Lazertinib															
Baseline	195	38.8	20.48	1.47	50.0	0	100								
Cycle 3 Day 1	125	38.4	20.22	1.81	50.0	0	100	41.6	125	-3.2	26.94	2.41	0.0	-100	50
End Of Treatment	56	36.6	22.34	2.99	25.0	0	100	39.3	56	-2.7	25.53	3.41	0.0	-75	50
Physical Impact Domain Score															
Amivantamab SC + Lazertinib															
Baseline	193	86.9171	11.30429	0.81370	91.6667	41.667	100.000								
Cycle 3 Day 1	146	85.5023	12.18687	1.00859	87.5000	50.000	100.000	86.8151	146	-1.3128	11.77244	0.97429	0.0000	-50.000	33.333
End Of Treatment	61	83.0601	15.13574	1.93793	83.3333	41.667	100.000	90.3005	61	-7.2404	14.22988	1.82195	-8.3333	-50.000	25.000
Amivantamab IV + Lazertinib															
Baseline	195	93.5470	10.01273	0.71703	100.0000	50.000	100.000								
Cycle 3 Day 1	125	92.6000	11.31062	1.01165	100.0000	50.000	100.000	93.8000	125	-1.2000	11.67550	1.04429	0.0000	-41.667	33.333
End Of Treatment	56	91.3690	12.20245	1.63062	91.6667	50.000	100.000	92.5595	56	-1.1905	13.24102	1.76941	0.0000	-33.333	50.000

	Measured Value								Change From Baseline						
	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max	Base Mean	N	Mean	SD	SE	Med	Min	Max
Psychological Impact Domain Score															
Amivantamab SC + Lazertinib															
Baseline	193	88.9	18.37	1.32	100.0	0	100								
Cycle 3 Day 1	146	87.0	19.08	1.58	100.0	0	100	88.5	146	-1.5	17.67	1.46	0.0	-50	75
End Of Treatment	61	84.8	21.05	2.70	100.0	0	100	88.5	61	-3.7	21.81	2.79	0.0	-75	25
Amivantamab IV + Lazertinib															
Baseline	195	71.2	25.85	1.85	75.0	0	100								
Cycle 3 Day 1	125	79.2	22.39	2.00	75.0	0	100	69.6	125	9.6	29.58	2.65	0.0	-50	100
End Of Treatment	56	75.4	25.00	3.34	75.0	0	100	69.2	56	6.3	29.87	3.99	0.0	-100	75
Treatment Satisfaction Domain Score															
Amivantamab SC + Lazertinib															
Baseline	193	79.92	16.488	1.187	87.50	25.0	100.0								
Cycle 3 Day 1	146	80.48	15.810	1.308	87.50	12.5	100.0	78.85	146	1.63	16.032	1.327	0.00	-62.5	50.0
End Of Treatment	61	72.54	20.003	2.561	75.00	25.0	100.0	79.10	61	-6.56	21.843	2.797	0.00	-75.0	50.0
Amivantamab IV + Lazertinib															
Baseline	195	70.51	20.005	1.433	75.00	12.5	100.0								
Cycle 3 Day 1	125	74.80	18.307	1.637	75.00	25.0	100.0	72.20	125	2.60	17.339	1.551	0.00	-37.5	50.0
End Of Treatment	56	60.71	20.702	2.766	62.50	12.5	100.0	64.96	56	-4.24	15.499	2.071	0.00	-37.5	25.0

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; SD=standard deviation; SE=standard error
Note: N for measured value is the number of subjects with a non-missing value for the Questionnaire at the specified timepoint. N for Change from baseline is the number of subjects with non-missing values at both baseline and the postbaseline timepoint.
Change from “baseline” would be change from Cycle 1 Day 1. For Amivantamab IV subjects who received split dose, Cycle1 Day 2 will be the baseline if the questionnaires were completed on that visit.

Confidential

2) 探索的評価項目

a) 全生存期間（OS）

全体集団

FAS の観察期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 7.26（0.1+～13.4）カ月，AmiIV/Laz 群 6.54（0.4+～14.4）カ月であった（2.7.3.3.2.1(1)1)b)）。

カットオフ時点の OS（層別解析）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-8 に示す。

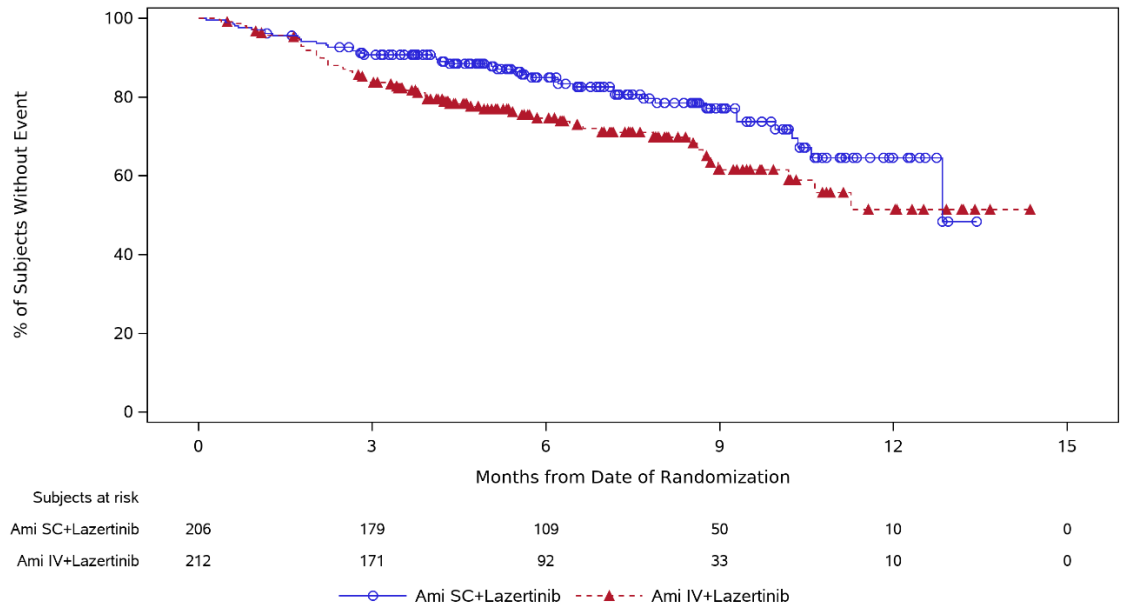
カットオフ時点までに死亡した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 20.9%（43 例），AmiIV/Laz 群 29.2%（62 例）であった。死亡リスクは AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で改善傾向が認められた［層別 HR（95% CI）：0.62（0.42，0.92）］。6，9 及び 12 カ月時点の全生存率は，AmiSC/Laz 群でそれぞれ 85%，77%及び 65%，AmiIV/Laz 群でそれぞれ 75%，62%及び 51%であった（M5.3.5.1.1_CSR_Table 29）。OS の非層別解析の結果も層別解析の結果と同様に，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群と比較して OS の改善傾向が示された［HR（95% CI）：0.62（0.42，0.92）］（M5.3.5.1.1_CSR_TEFOS02）。

日本人集団

日本人集団（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）のカットオフ時点の観察期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 5.39（1.2～13.4）カ月，AmiIV/Laz 群 5.85（0.5～13.2）カ月であった（2.7.3.3.2.1(1)1)b)）。

カットオフ時点の OS（非層別解析）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-9 に示す。

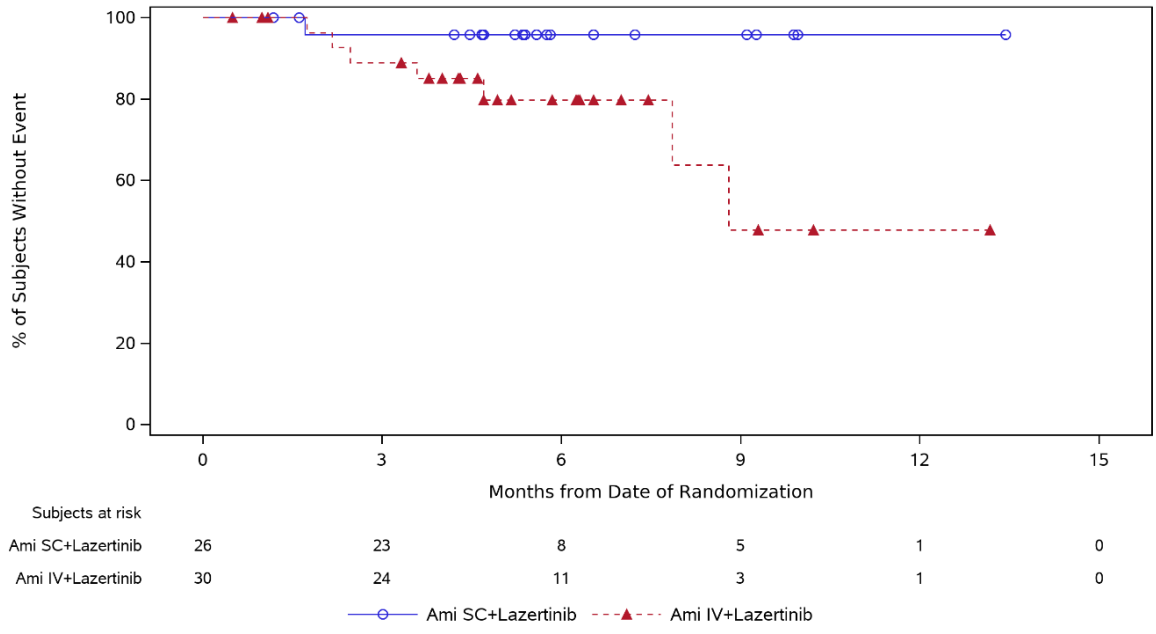
カットオフ時点までに死亡した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 3.8%（1 例），AmiIV/Laz 群 23.3%（7 例）であった［HR（95% CI）：0.14（0.02，1.17）］。6 及び 12 カ月時点の全生存率は，AmiSC/Laz 群でそれぞれ 96%及び 96%，AmiIV/Laz 群でそれぞれ 80%及び 48%であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_tefos02jpn）。



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[gefos01.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/gefos01.sas] 28FEB2024, 17:05

図 2.7.3-8 OS の Kaplan-Meier 曲線（PALOMA-3，全体集団，FAS）



Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[gefos01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/gefos01jpn.sas] 20MAY2024, 21:30

図 2.7.3-9 OS の Kaplan-Meier 曲線（PALOMA-3，日本人集団，FAS）

b) 時間動作分析（Time and Motion Analysis）

全体集団

アミバンタマブの投与時間の中央値は，アミバンタマブ SC で 5 分以下（0.08 時間），アミバンタマブ IV で Cycle 1 Day 1 が 4.95 時間，Cycle 3 Day 1 が 2.25 時間であり，アミバンタマブ SC で意義のある投与時間の短縮が認められた。Cycle 1 Day 1 及び Cycle 3 Day 1 で収集されたその他の全ての指標（医療従事者の活動時間，被験者の座位時間及び治療室滞在時間）でも AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で時間の短縮が認められた（M5.3.5.1.1_CSR_Table 49）。治験実施計画書では，AmiSC/Laz 群の被験者は Cycle 1 Day 1 のアミバンタマブの SC 投与後少なくとも 4 時間は治験実施医療機関に滞在して観察を受けるよう規定した。AmiIV/Laz 群の被験者では，点滴時間の 4 時間は観察時間として十分であると判断され，追加の観察時間は設定しなかった。

(2) PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）

1) 主要評価項目

a) 治験担当医師判定による客観的奏効率（ORR）

最大の有効性解析対象集団（Cohort 1：68 例，Cohort 6：45 例，Cohort 1 + 6：113 例）の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR（層別解析）を表 2.7.3-8 に示す。

- Cohort 1（68 例）の主要解析では，68 例中 46 例で PR が確定し，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 67.6%（55.2%，78.5%）であった。ORR の 95% CI の下限が事前に規定した 50%を超えたため，Cohort 1 では主目的を達成した。
- Cohort 6 は中間集計であるため仮説検定は実施していない。45 例中 29 例で PR が確定し，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 64.4%（48.8%，78.1%）であった。
- Cohort 1 + 6 では 113 例中 75 例で PR が確定し，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 66.4%（56.9%，75.0%）であった。

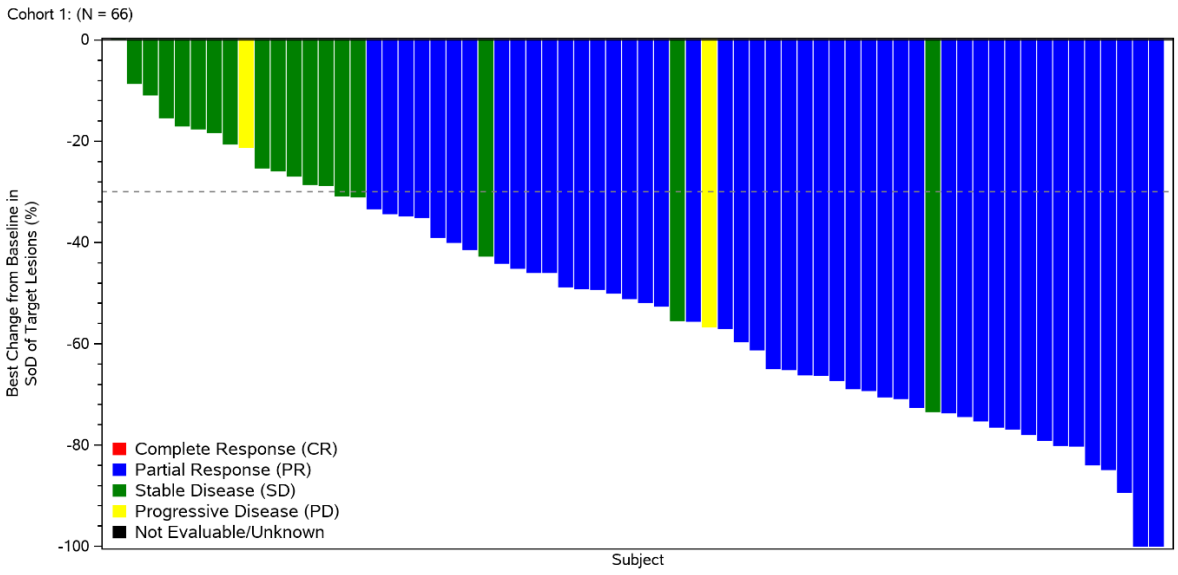
表 2.7.3-8 治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR［PALOMA-2（Cohort 1，Cohort 6，Cohort 1 + 6），全体集団，最大の有効性解析対象集団］

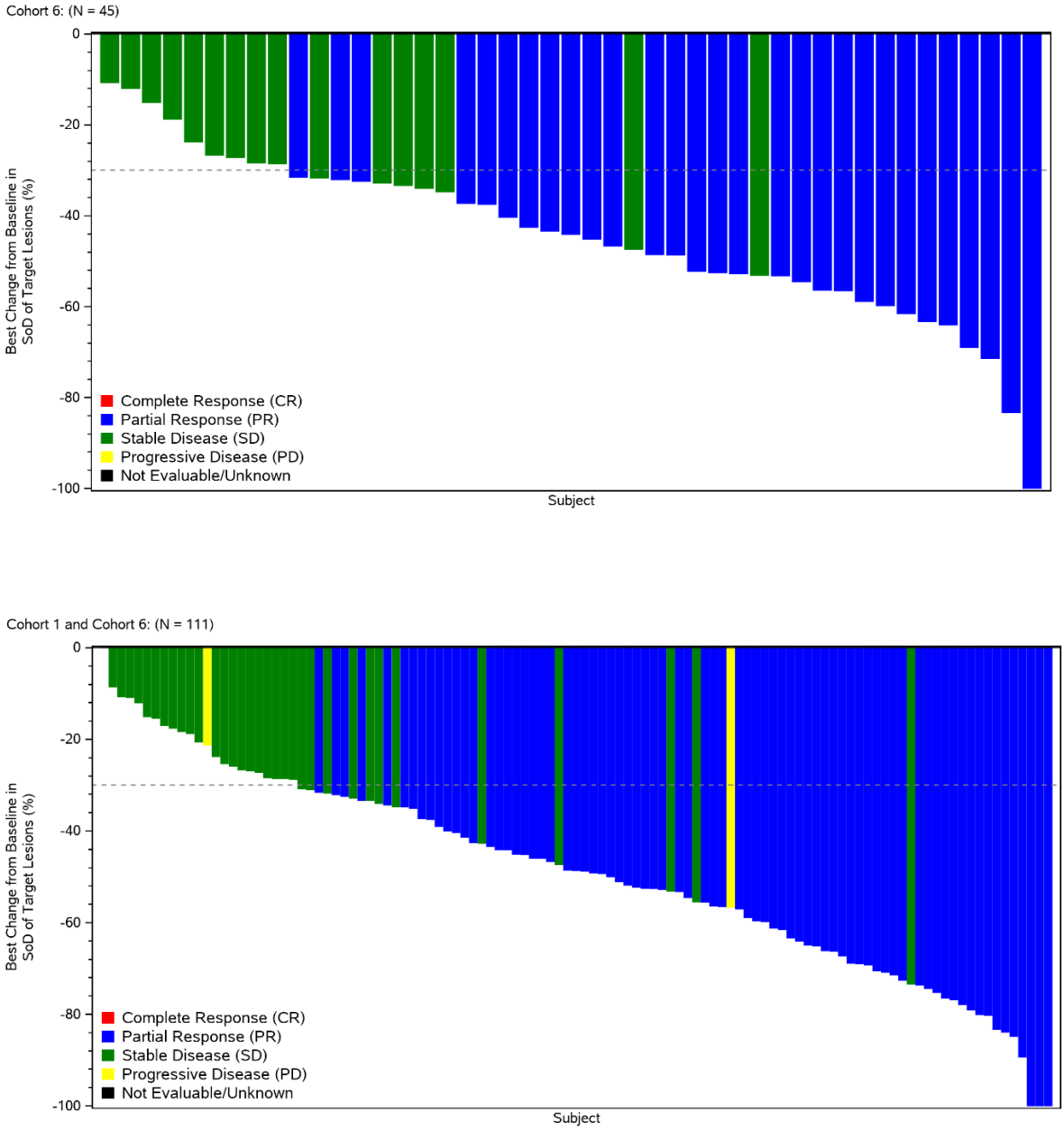
	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
Analysis set: Full efficacy	68	45	113
Best overall responses			
Complete response (CR)	0	0	0
Partial response (PR)	46 (67.6%)	29 (64.4%)	75 (66.4%)
Stable disease (SD)	18 (26.5%)	16 (35.6%)	34 (30.1%)
Progressive disease (PD)	2 (2.9%)	0	2 (1.8%)
Not evaluable/unknown	2 (2.9%)	0	2 (1.8%)
Objective response rate (confirmed CR + confirmed PR)	46 (67.6%)	29 (64.4%)	75 (66.4%)
95% CI	(55.2%, 78.5%)	(48.8%, 78.1%)	(56.9%, 75.0%)
Clinical Benefit Rate[a] (confirmed CR + confirmed PR + SD)	59 (86.8%)	42 (93.3%)	101 (89.4%)
95% CI	(76.4%, 93.8%)	(81.7%, 98.6%)	(82.2%, 94.4%)

Key: CI = confidence interval
[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).
Efficacy analyses in Cohort 6 are performed on subjects who enrolled on or before 20 July 2023.

[teforr01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_csr_ch16/teforr01.sas] 20FEB2024, 10:09

治験担当医師判定による標的病変の径和のベースラインからの最大変化率をコホート別に図 2.7.3-10 に示す。





Subjects without post-baseline tumor assessment were not included in this plot.
Efficacy analyses in Cohort 6 are performed on subjects who enrolled on or before 20 July 2023.
[gefrswf01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_csr_ch16/gefrswf01.sas] 20FEB2024, 10:09

図 2.7.3-10 治験担当医師判定による被験者ごとの標的病変の径和のベースラインからの最大変化率［PALOMA-2（Cohort 1，Cohort 6，Cohort 1 + 6），全体集団，最大の有効性解析対象集団）

事後感度解析

最良総合効果が未確定奏効も含めた ORR（以下，未確定 ORR）の追加解析結果をコホート別に表 2.7.3-9 に示す。

・ Cohort 1（68 例）では，CR が 1 例，PR が 50 例で，治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は 75.0%（63.0%，84.7%）であった。

・ Cohort 6（45 例）では，CR が 1 例，PR が 35 例で，治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は 80.0%（65.4%，90.4%）であった。

・ Cohort 1 + 6（113 例）では，CR が 2 例，PR が 85 例で，治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は 77.0%（68.1%，84.4%）であった。

表 2.7.3-9 治験担当医師判定による最良総合効果及び未確定 ORR［PALOMA-2（Cohort 1，Cohort 6，Cohort 1 + 6），全体集団，最大の有効性解析対象集団］

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
Analysis set: Full efficacy	68	45	113
Best overall responses			
Complete response (CR)	1 (1.5%)	1 (2.2%)	2 (1.8%)
Partial response (PR)	50 (73.5%)	35 (77.8%)	85 (75.2%)
Stable disease (SD)	13 (19.1%)	9 (20.0%)	22 (19.5%)
Progressive disease (PD)	2 (2.9%)	0	2 (1.8%)
Not evaluable/unknown	2 (2.9%)	0	2 (1.8%)
Objective response rate (CR + PR)	51 (75.0%)	36 (80.0%)	87 (77.0%)
95% CI	(63.0%, 84.7%)	(65.4%, 90.4%)	(68.1%, 84.4%)

Key: CI = confidence interval
Efficacy analyses in Cohort 6 are performed on subjects who enrolled on or before 20 July 2023.
Note: CR and PR do not have to be confirmed.

[teforr01u.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_publication/teforr01u.sas] 24APR2024, 14:04

2) 副次評価項目

a) ICR 判定による客観的奏効率（ORR）

コホート別の ICR 判定による確定 ORR の結果は以下のとおりで，治験担当医師判定による結果と同様であった（表 2.7.3-8，M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 13）。

・ Cohort 1（68 例）では，CR が 1 例，PR が 48 例確定し，確定 ORR（95% CI）は 72.1%（59.9%，82.3%）であった。

・ Cohort 6（45 例）では，CR が 1 例，PR が 32 例確定し，確定 ORR（95% CI）は 73.3%（58.1%，85.4%）であった。

・ Cohort 1 + 6（113 例）では，CR が 2 例，PR が 80 例確定し，確定 ORR（95% CI）は 72.6%（63.4%，80.5%）であった。

治験担当医師と ICR による ORR 判定の一致率は，Cohort 1 で 86.76%，Cohort 6 で 73.33%，Cohort 1 + 6 で 81.42%であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TEFRSIRIV01）。

コホート別の ICR 判定による未確定 ORR の追加解析結果を以下に示す（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 14）。

・ Cohort 1（68 例）では，CR が 1 例，PR が 54 例で，未確定 ORR（95% CI）は 80.9%（69.5%，89.4%）であった。

・ Cohort 6（45 例）では，CR が 2 例，PR が 32 例で，未確定 ORR（95% CI）は 75.6%（60.5%，87.1%）であった。

・ Cohort 1 + 6（113 例）では，CR が 3 例，PR が 86 例で，未確定 ORR（95% CI）は 78.8%（70.1%，85.9%）であった。

b) 奏効期間（DOR）

コホート別の治験担当医師判定による DOR を以下に示す（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 15, Figure 5，2.7.3.3.1.2(3)）。

・ Cohort 1 では，観察期間の中央値は 10.02 カ月で，CR 又は PR が確定した奏効例は 46 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は 13.0%（6 例）で，観察期間が短かったため，DOR の中央値（95% CI）は 9.36（7.52，NE）カ月で，完全には推定できなかった。40 例（87.0%）は奏効が持続しており，6 カ月以上の奏効が認められた被験者の割合は 65.2%（30 例）であった。

・ Cohort 6 では，観察期間の中央値は 6.11 カ月で，CR 又は PR が確定した奏効例は 29 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者はおらず，全例で奏効が持続しており，DOR の中央値は推定できなかった。

・ Cohort 1 + 6 では，観察期間の中央値は 8.64 カ月で，CR 又は PR が確定した奏効例は 75 例であった。このうちカットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者の割合は 8.0%（6 例）で，観察期間が短かったため，DOR の中央値（95% CI）は 9.36（7.52，NE）カ月であり，完全には推定できなかった。奏効が持続していた被験者の割合は 92.0%（69 例）であった。

c) 奏効までの期間（TTR）

治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）は，Cohort 1 で 1.87（1.4～5.3）カ月，Cohort 6 で 1.87（1.6～3.8）カ月，Cohort 1 + 6 で 1.87（1.4～5.3）カ月であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 16）。

d) 臨床的有用率（CBR）

コホート別の治験担当医師判定による CBR を以下に示す（表 2.7.3-8）。CBR は，CR 若しくは PR が確定又は安定が 11 週間以上継続した被験者の割合と定義した。

・ Cohort 1（68 例）では，確定 PR 又は安定が 59 例に認められ，CBR（95% CI）は 86.8%（76.4%，93.8%）であった。

・ Cohort 6（45 例）では，確定 PR 又は安定が 42 例に認められ，CBR（95% CI）は 93.3%（81.7%，98.6%）であった。

・ Cohort 1 + 6（113 例）では，確定 PR 又は安定が 101 例に認められ，CBR（95% CI）は 89.4%（82.2%，94.4%）であった。

e) 無増悪生存期間（PFS）

治験担当医師判定による PFS は，観察期間が短かったため，Cohort 1，Cohort 6 及び Cohort 1 + 6 のいずれも中央値を推定できなかった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 17）。

f) 全生存期間（OS）

観察期間が短かったため，Cohort 1，Cohort 6 及び Cohort 1 + 6 のいずれも OS の中央値を推定できなかった（M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 18）。

2.7.3.3.2.2 アミバンタマブ・カルボプラチン・ペメトレキセド併用投与（Q3W レジメン）

(1) PALOMA-2（Cohort 2 及び 3）

1) Cohort 2

a) 主要評価項目

全体集団

FAS（65 例）の観察期間の中央値（範囲）は 3.483（0.03～8.61）カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)1)）。

最大の有効性解析対象集団 24 例の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR を表 2.7.3-10 に示す。

治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は，62.5%（40.6%，81.2%）であった。

日本人集団

日本人集団（7 例）の観察期間の中央値（範囲）は 2.793（1.58～5.16）カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)1)）。

最大の有効性解析対象集団の日本人 2 例の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR を表 2.7.3-11 に示す。

最良総合効果は 2 例中，1 例が PR，もう 1 例が安定であった。治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は，50.0%（1.3%，98.7%）であった。

表 2.7.3-10 治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR
［PALOMA-2（Cohort 2 及び 3），全体集団，最大の有効性解析対象集団］

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Full efficacy	24	-	55
Best overall responses			
Complete response (CR)	0	-	1 (1.8%)
Partial response (PR)	15 (62.5%)	-	19 (34.5%)
Stable disease (SD)	8 (33.3%)	-	28 (50.9%)
Progressive disease (PD)	0	-	6 (10.9%)
Not evaluable/unknown	1 (4.2%)	-	1 (1.8%)
Objective response rate (confirmed CR + confirmed PR)	15 (62.5%)	-	20 (36.4%)
95% CI	(40.6%, 81.2%)		(23.8%, 50.4%)
Clinical Benefit Rate[a] (confirmed CR + confirmed PR + SD)	23 (95.8%)	-	45 (81.8%)
95% CI	(78.9%, 99.9%)		(69.1%, 90.9%)

Key: CI = confidence interval
[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).
Efficacy analyses are performed on subjects who enrolled on or before 30 October 2023.
Note: No subjects in Cohort 3b had undergone 3 post-baseline disease assessments by the CCO date.

[teforr01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/teforr01.sas] 18APR2024, 07:18

表 2.7.3-11 治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR
［PALOMA-2（Cohort 2），日本人集団，最大の有効性解析対象集団］

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Full efficacy	2	-	-
Best overall responses			
Complete response (CR)	0	-	-
Partial response (PR)	1 (50.0%)	-	-
Stable disease (SD)	1 (50.0%)	-	-
Progressive disease (PD)	0	-	-
Not evaluable/unknown	0	-	-
Objective response rate (confirmed CR + confirmed PR)	1 (50.0%)	-	-
95% CI	(1.3%, 98.7%)		
Clinical Benefit Rate[a] (confirmed CR + confirmed PR + SD)	2 (100.0%)	-	-
95% CI	(15.8%, 100.0%)		

Key: CI = confidence interval
[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).
Efficacy analyses are performed on subjects who enrolled on or before 30 October 2023.
Note: No subjects in Cohort 3b had undergone 3 post-baseline disease assessments by the CCO date.

[teforr01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3_jpn/teforr01jpn.sas] 29APR2024, 22:10

b) 副次評価項目

① ICR 判定による確定 ORR

最大の有効性解析対象集団 24 例の RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果及び確定 ORR を表 2.7.3-12 に示す。

ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 54.2%（32.8%，74.4%）で，治験担当医師判定による確定 ORR と同程度であった。

表 2.7.3-12 ICR 判定による最良総合効果及び確定 ORR

［PALOMA-2（Cohort 2 及び 3），全体集団，最大の有効性解析対象集団］

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Full efficacy	24	-	55
Best overall responses			
Complete response (CR)	0	-	3 (5.5%)
Partial response (PR)	13 (54.2%)	-	22 (40.0%)
Stable disease (SD)[b]	9 (37.5%)	-	26 (47.3%)
Progressive disease (PD)	1 (4.2%)	-	1 (1.8%)
Not evaluable/unknown	1 (4.2%)	-	3 (5.5%)
Objective response rate (confirmed CR + confirmed PR)	13 (54.2%)	-	25 (45.5%)
95% CI	(32.8%, 74.4%)		(32.0%, 59.4%)
Clinical Benefit Rate[a] (confirmed CR + confirmed PR + SD)	22 (91.7%)	-	46 (83.6%)
95% CI	(73.0%, 99.0%)		(71.2%, 92.2%)

Key: CI = confidence interval
[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).
[b]Includes non-CR/non-PD in subjects with non-target lesions at baseline.
Efficacy analyses are performed on subjects who enrolled on or before 30 October 2023.
Note: No subjects in Cohort 3b had undergone 3 post-baseline disease assessments by the CCO date.
[teforr02.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/teforr02.sas] 18APR2024, 07:18

② その他の副次評価項目

全体集団

確定奏効例 15 例のうち，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 2 例であった。DOR の中央値（95% CI）は，4.40（4.40，NE）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 5）。

治験担当医師判定による確定奏効例 15 例の TTR の中央値（範囲）は，1.41（1.2～4.2）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 6）。

治験担当医師判定による CBR は 95.8%，ICR 判定による CBR は 91.7%であった（表 2.7.3-10，表 2.7.3-12）。

最大の有効性解析対象集団 24 例中，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 5 例（20.8%）で，PFS の中央値（95% CI）は 7.13（6.64，NE）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 7）。

24 例中カットオフ時点までに死亡した被験者は 2 例（8.3%）で，OS の中央値（95% CI）は推定できなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 9）。

日本人集団

治験担当医師判定による確定奏効例の日本人 1 例の TTR は 1.41 カ月で，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡は認められなかった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TEFTTR01JPN, TEFDOR01JPN, TEFPFS01JPN, TEFOS01JPN）。

2) Cohort 3（全体集団）

a) 主要評価項目

FAS（70 例）の観察期間の中央値（範囲）は 5.388（1.25+～7.16）カ月であった（2.7.3.3.1.3(3)2)）。

最大の有効性解析対象集団 55 例の RECIST v1.1 に基づく治験担当医師判定による最良総合効果及び確定 ORR を表 2.7.3-10 に示す。

治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 36.4%（23.8%，50.4%）であった。

b) 副次評価項目

① ICR 判定による確定 ORR

最大の有効性解析対象集団 55 例の RECIST v1.1 に基づく ICR 判定による最良総合効果及び確定 ORR を表 2.7.3-12 に示す。

ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 45.5%（32.0%，59.4%）で，治験担当医師判定による確定 ORR と同程度であった（表 2.7.3-10）。

② その他の副次評価項目

確定奏効例 20 例のうち，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 3 例であった。DOR の中央値（95% CI）は，5.62（4.34，NE）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 5）。

確定奏効例 20 例の TTR の中央値（範囲）は，1.45（1.2～2.9）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 6）。

治験担当医師判定による CBR は 81.8%，ICR 判定による CBR は 83.6%であった（表 2.7.3-10, 表 2.7.3-12）。

最大の有効性解析対象集団 55 例中カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 18 例（32.7%）で，PFS の中央値（95% CI）は 6.93（5.55，NE）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 7）。

55 例中カットオフ時点までに死亡した被験者は 6 例（10.9%）で，OS の中央値（95% CI）は推定できなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 9）。

2.7.3.3.2.3 PALOMA-2 とアミバンタマブ IV 試験結果の比較

(1) Q2W レジメン：PALOMA-2（Cohort 1 + 6）と MARIPOSA の比較

EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象としたラゼルチニブ併用で，アミバンタマブを Q2W レジメンで SC 投与

された PALOMA-2（Cohort 1 + 6）とアミバンタマブを Q2W レジメンで IV 投与された MARIPOSA（Ami/Laz 群）の ORR の結果を表 2.7.3-13 に示す。

試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要であるが，PALOMA-2 の Cohort 1 + 6 の ORR の結果（治験担当医師判定及び ICR 判定）は，アミバンタマブ IV を投与した MARIPOSA の Ami/Laz 群の結果と同様であった。

表 2.7.3-13 Q2W レジメンの ORR の概要－アミバンタマブ SC（PALOMA-2 Cohort 1 + 6）とアミバンタマブ IV（MARIPOSA Ami/Laz 群）の比較

	Q2W Dosing Regimen** **First-line treatment**	
Study	PALOMA-2 Cohorts 1 + 6	MARIPOSA
Treatment	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib
N	113	429
Follow-up (months),	8.64 (N=126)	22.21
ORR ([B]ICR)* Confirmed responses** (95% CI)	**72.6%** (63.4%, 80.5%)	**79.8%** (75.7%, 83.5%)
Complete response (CR)	*1.8%*	*5.5%*
Partial response (PR)	*70.8%*	*74.3%*
Stable disease (SD)	*23.9%*	*13.3%*
ORR ([B]ICR)* Unconfirmed responses*** (95% CI)	**78.8%** (70.1%, 85.9%)	**86.2%** (82.6%, 89.4%)
Complete response (CR)	*2.7%*	*6.9%*
Partial response (PR)	*76.1%*	*79.3%*
Stable disease (SD)	*17.7%*	*7.1%*
ORR (INV) Confirmed responses** (95% CI)	**66.4%** (56.9%, 75.0%)	**72.3%** (67.8%, 76.4%)
Complete response (CR)	*0*	*0.5%*
Partial response (PR)	*66.4%*	*71.8%*
Stable disease (SD)	*30.1%*	*19.3%*
ORR (INV) Unconfirmed responses*** (95% CI)	**77.0%** (68.1%, 84.4%)	**78.1%** (73.9%, 81.9%)
Complete response (CR)	*1.8%*	*0.5%*
Partial response (PR)	*75.2%*	*77.6%*
Stable disease (SD)	*19.5%*	*13.5%*

BICR=blinded independent central review; ICR=independent central review; INV=investigator; IV=intravenous; ORR=overall response rate; Q2W=every 2 weeks; SC=subcutaneous
* ICR applies to PALOMA-2; BICR applies to MARIPOSA.
** Confirmed CR + confirmed PR.
*** CR and PR do not have to be confirmed.
**** Due to differences in study designs, sample sizes, and follow-up time, caution should be exercised when comparing results across studies.
Sources: 表 2.7.3-8，表 2.7.3-9， M5.3.5.2.2-1_CSR_Table 13, Table 14, TSIFU01, and M5.3.5.1.2_CSR_Table 14, TEFORRC01irc, TEFORR01inv, TEFORRC01inv, TSIFU01.

(2) Q3W レジメン：PALOMA-2（Cohort 2）と PAPILLON，PALOMA-2（Cohort 3）と MARIPOSA-2 の比較

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした CP 併用で，アミバンタマブを Q3W レジメンで SC 投与された PALOMA-2（Cohort 2）とアミバンタマブを Q3W レジメンで IV 投与された PAPILLON（ACP 群）の ORR の結果を表 2.7.3-14 に示す。

試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要であるが，PALOMA-2 の Cohort 2 の ORR の結果（治験担当医師判定及び ICR 判定）は，アミバンタマブを IV 投与した PAPILLON の ACP 群の結果と同様であった。

表 2.7.3-14 Q3W（CP 併用）レジメンの ORR の概要－アミバンタマブ SC 投与（PALOMA-2 Cohort 2）とアミバンタマブ IV 投与（PAPILLON ACP 群）の比較

	Q3W Dosing Regimen** First-line treatment**	
Study	PALOMA-2 Cohort 2	PAPILLON
Treatment	Amivantamab SC + CP	Amivantamab IV + CP
N	24	153
Follow-up (months)	3.483 (N=65)	14.59
ORR ([B]ICR)* Confirmed responses** (95% CI)	**54.2%** (32.8%, 74.4%)	**67.1%** (59.0%, 74.5%)
Complete response (CR)	*0*	*3.9%*
Partial response (PR)	*54.2%*	*63.2%*
Stable disease (SD)	*37.5%*	*25.0%*
ORR ([B]ICR)* Unconfirmed responses*** (95% CI)	**66.7%** (44.7%, 84.4%)	**73.0%** (65.2%, 79.9%)
Complete response (CR)	*0*	*3.9%*
Partial response (PR)	*66.7%*	*69.1%*
Stable disease (SD)	*25.0%*	*19.1%*
ORR (INV) Confirmed responses** (95% CI)	**62.5%** (40.6%, 81.2%)	**62.1%** (53.9%, 69.8%)
Complete response (CR)	*0%*	*0.7%*
Partial response (PR)	*62.5%*	*61.4%*
Stable disease (SD)	*33.3%*	*29.4%*
ORR (INV) Unconfirmed responses*** (95% CI)	**66.7%** (44.7%, 84.4%)	**66.0%** (57.9%, 73.5%)
Complete response (CR)	*0*	*0.7%*
Partial response (PR)	*66.7%*	*65.4%*
Stable disease (SD)	*29.2%*	*25.5%*

BICR=blinded independent central review; CP=carboplatin+pemetrexed; ICR=independent central review; INV=investigator; IV=intravenous; ORR=overall response rate; Q3W= every 3 weeks; SC=subcutaneous
* ICR applies to PALOMA-2; BICR applies to PAPILLON.
** Confirmed CR + confirmed PR.
*** CR and PR do not have to be confirmed.
**** Due to differences in study designs, sample sizes, and follow-up time, caution should be exercised when comparing results across studies.
Sources: 表 2.7.3-10， M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 2-4, Attachment 11, and M5.3.5.1.4_CSR_Table 16, Table 17, TEFORR01ra, TEFORR01va, TSIFU01.

オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした CP 併用で，アミバンタマブを Q3W レジメンで SC 投与された PALOMA-2（Cohort 3b）は有効性評価の対象となる被験者がいなかったため，Cohort 3b と同じ試験対象集団であり，CP 及びラゼルチニブ併用で，アミバンタマブを Q3W レジメンで SC 投与された PALOMA-2（Cohort 3）とアミバンタマブを Q3W レジメンで IV 投与された MARIPOSA-2（ACP-L 投与集団）の ORR の結果を表 2.7.3-15 に示す。

試験間で試験デザイン，被験者数及び観察期間が異なるため，比較には注意が必要であるが，PALOMA-2 の Cohort 3 の ORR の結果（治験担当医師判定及び ICR 判定）は，アミバンタマブを IV 投与した MARIPOSA-2 の ACP-L 投与集団の結果と同様であった。

表 2.7.3-15 Q3W（CP 及びラゼルチニブ併用）レジメンの ORR の概要－アミバンタマブ SC 投与（PALOMA-2 Cohort 3）とアミバンタマブ IV 投与（MARIPOSA-2 ACP-L 投与集団）の比較

	Q3W Dosing Regimen**** Second-line treatment	
Study	PALOMA-2 Cohort 3	MARIPOSA-2
Treatment	Amivantamab SC + Lazertinib + CP (ACP-L)	Amivantamab IV + Lazertinib + CP (ACP-L)
N	55	97
Follow-up (months)	5.388 (N=70)	[redacted]
ORR ([B]ICR)* Confirmed responses** (95% CI)	**45.5%** (32.0%, 59.4%)	[redacted]% ([redacted]%, [redacted]%)
Complete response (CR)	*5.5%*	[redacted]%
Partial response (PR)	*40.0%*	[redacted]%
Stable disease (SD)	*47.3%*	[redacted]%
ORR ([B]ICR)* Unconfirmed responses*** (95% CI)	**52.7%** (38.8%, 66.3%)	[redacted]% ([redacted]%, [redacted]%)
Complete response (CR)	*7.3%*	[redacted]%
Partial response (PR)	*45.5%*	[redacted]%
Stable disease (SD)	*38.2%*	[redacted]%
ORR (INV) Confirmed responses** (95% CI)	**36.4%** (23.8%, 50.4%)	[redacted]% ([redacted]%, [redacted]%)
Complete response (CR)	*1.8%*	[redacted]%
Partial response (PR)	*34.5%*	[redacted]%
Stable disease (SD)	*50.9%*	[redacted]%
ORR (INV) Unconfirmed responses*** (95% CI)	**40.0%** (27.0%, 54.1%)	[redacted]% ([redacted]%, [redacted]%)
Complete response (CR)	*1.8%*	[redacted]%
Partial response (PR)	*38.2%*	[redacted]%
Stable disease (SD)	*49.1%*	[redacted]%

ACP-L= amivantamab in combination with carboplatin and pemetrexed, followed by initiation of lazertinib once treatment with carboplatin is completed; BICR=blinded independent central review; CP=carboplatin+pemetrexed; ICR=independent central review; INV=investigator; IV=intravenous; ORR=overall response rate; Q3W= every 3 weeks; SC=subcutaneous
* ICR applies to PALOMA-2; BICR applies to MARIPOSA-2.
** Confirmed CR + confirmed PR.
*** CR and PR do not have to be confirmed.
**** Due to differences in study designs, sample sizes, and follow-up time, caution should be exercised when comparing results across studies.
Sources: 表 2.7.3-10，表 2.7.3-付録-1～表 2.7.3-付録-5，M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Table 2-4, Attachment 11

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

アミバンタマブ SC 投与の Q2W 及び Q3W の RP2D は PALOMA の結果に基づき下記のとおり設定した（M2.7.2.3.5）。

- PALOMA Cohort 2a では，アミバンタマブ IV の Q2W 投与と同一の用量［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］を投与した。Cohort 2a で得られた曝露量

（AUC）に基づくバイオアベイラビリティ（65%）から，アミバンタマブ IV の Q2W 投与と同等の曝露量（AUC）となるアミバンタマブ SC の用量は 1615 mg（体重 80 kg 未満）又は 2154 mg（体重 80 kg 以上）と推定された。投与ボリュームの利便性を考慮し，アミバンタマブ SC の Q2W 投与の RP2D は 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）とし，IV 製剤と同様に 1 サイクル 28 日間，Cycle 1 で QW，Cycle 2 以降は Q2W 投与することとした。

- PALOMA Cohort 5a では，アミバンタマブ SC［2560 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）］を Q3W 投与したときの C_{trough} 及び AUC は，アミバンタマブ IV を Q3W 投与した場合より 26%～47%高いことが示された（M2.7.2.2.1.2）。このため，全身曝露量がアミバンタマブ IV の Q3W 投与に劣らない，かつ必要以上に高くならないように，アミバンタマブ SC の Q3W 投与の RP2D を 7%低い 2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）とした。また，「IRR」の発現割合が Q2W 投与（PALOMA Cohort 3a）と比較して高かったことから IRR の軽減のため，Q3W の SC 投与の Cycle 1 Day 1 の RP2D を Q2W 投与と同じ 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）とし，2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，並びに Cycle 2 以降に Q3W 投与とした。

アミバンタマブ SC の Q2W 投与の RP2D は，オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群でラゼルチニブ併用で投与され，PK 評価項目（C_{trough} 及び AUC）及び有効性評価項目（ORR）で AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の非劣性が示された（M2.7.2.2.3.2 及び 2.7.3.3.2.1(1)1)a)）。また，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ IV を Q2W 投与した MARIPOSA と同じ NSCLC 患者［EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］を対象とした PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 で，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC の Q2W の RP2D を投与したときに MARIPOSA と同様の有効性（ORR）が得られ，安全性プロファイルも「IRR」の発現割合がアミバンタマブ SC で低下したことを除き同様であった（2.7.3.3.2.3(1)及び M2.7.4.2.1.9）。さらに，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 のアミバンタマブの曝露量は PALOMA-3 と同程度であったことに基づき，PALOMA-3 で AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の非劣性を示した結果を MARIPOSA の試験対象集団へ外挿することが支持された（M2.7.2.3.4.6）。

アミバンタマブ SC の Q3W 投与の RP2D は，CP 併用又は CP とラゼルチニブ併用でアミバンタマブ IV を Q3W 投与した PAPILLON（EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者）及び MARIPOSA-2［オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者］に対応する試験対象集団である PALOMA-2 Cohort 2，3 及び 3b において，CP 併用又は CP 及びラゼルチニブ併用で投与された。中間集計のため観察期間は短いものの各コホートで以下に示す有効性及び安全性の結果が得られ，アミバンタマブ SC Q3W 投与の用量設定の適切性が裏付けられた。

- PALOMA-2 Cohort 2 では，PAPILLON での CP 併用の IV 投与と同程度の有効性（ORR）が得られ（2.7.3.3.2.3(2)），安全性プロファイルも「IRR」の発現割合がアミバンタマブ SC 投与で低下したことを除き同様であった（M2.7.4.2.2.8）。
- PALOMA-2 Cohort 3b では，MARIPOSA-2 での CP 併用の IV 投与時と比べた安全性プロファイルは，「IRR」の発現割合がアミバンタマブ SC 投与で低下したことを除き同様であった（M2.7.4.2.2.8）。有効性は評価対象となる被験者がいなかったため比較できなかった（2.7.3.3.2.3(2)）。
- PALOMA-2 Cohort 3 では，MARIPOSA-2 での CP 及びラゼルチニブ併用の IV 投与と同程度の有効性（ORR）が得られ（2.7.3.3.2.3(2)），安全性プロファイルも「IRR」の発現割合がアミバンタマブ SC 投与で低下したことを除き同様であった（M2.7.4.2.2.8）。Cohort 3 で投与されたアミバンタマブ SC と CP 及びラゼルチニブ併用の ACP-L レジメンは申請用法・用量ではないが，この ACP-L レジメンの有効性の結果から，同じ試験対象集団で類似の ACP レジメンである Cohort 3b のアミバンタマブ SC の Q3W 投与の有効性も同様となることが期待できる。

また，PALOMA-2 Cohort 2，3 及び 3b で，アミバンタマブ SC を Q3W 投与したときのアミバンタマブの曝露量（Cycle 2 Day 1 の C_{trough} の平均値）は PAPILLON 及び MARIPOSA-2 でアミバンタマブ IV を Q3W 投与したときの曝露量（Cycle 2 Day 1 の C_{trough} の平均値）を上回った（M2.7.2.3.7）。アミバンタマブ SC の Q3W 投与はアミバンタマブ IV の Q3W 投与時を下回らない曝露量を達成することで，PAPILLON 及び MARIPOSA-2 と同じ試験対象集団でアミバンタマブ IV の Q3W 投与と同程度の有効性を維持することができると考えられた。

以上により，PALOMA-2 及び PALOMA-3 で投与したアミバンタマブ SC の Q2W 及び Q3W の RP2D を申請用法・用量とした。

日本では，アミバンタマブ IV 投与では日本人と非日本人の PK 及び薬力学に違いがないこと，安全性に国内外差が認められていないこと（「ライブリバント点滴静注 350 mg」令和 5 年 11 月 17 日承認申請 CTD 2.7.2 及び 2.5.5）に基づき，PALOMA-3（AmiSC/Laz 群：26 例，AmiIV/Laz 群：30 例）及び PALOMA-2（Cohort 2：7 例，Cohort 3b：3 例）に参加し，アミバンタマブ SC を Q2W 及び Q3W 投与した。PALOMA-3 及び PALOMA-2 の結果から，アミバンタマブ SC の RP2D を Q2W 又は Q3W 投与したときの PK に日本人と非日本人で違いがなく（M2.7.2.3.4.2），有効性も日本人集団と全体集団で同様であり（2.7.3.3.2.1(1)及び 2.7.3.3.2.2(1)1)），安全性に関して日本人に特有と考えられる懸念は認められなかった（M2.7.4.2.1 及び M2.7.4.2.2）。以上のことから，PALOMA-3 及び PALOMA-2 で設定したアミバンタマブ SC 投与の Q2W 及び Q3W の RP2D は，日本人でも適切と考えられる。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

アミバンタマブ SC 投与の効果の持続性は，オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした PALOMA-3 で，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与の PFS，DOR 及び OS をアミバンタマブ IV 投与と比較し評価した。

PALOMA-3 の観察期間の中央値は，AmiSC/Laz 群 7.26 カ月，AmiIV/Laz 群 6.54 カ月であった。治験担当医師判定による PFS の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 6.11（4.30，8.11）カ月，AmiIV/Laz 群 4.30（4.14，5.72）カ月で，AmiSC/Laz 群の PFS は AmiIV/Laz 群と比較して延長傾向が認められた［層別 HR（95% CI）：0.84（0.64，1.10），層別 log-lank 検定，p=0.2006］。12 カ月無増悪生存率は AmiSC/Laz 群 37%，AmiIV/Laz 群 20%であった（2.7.3.3.2.1(1)1)b)）。

確定奏効例（AmiSC/Laz 群 55 例，AmiIV/Laz 群 57 例）の治験担当医師判定による DOR の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 11.17（6.08，NE）カ月，AmiIV/Laz 群 8.34（5.42，NE）カ月であり，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群の DOR は延長傾向を示した。また，DOR が 6 カ月以上であった確定奏効例の割合は，AmiSC/Laz 群 29.1%（16 例），AmiIV/Laz 群 14.0%（8 例）で，AmiSC/Laz 群で奏効が持続した被験者が多かった（2.7.3.3.2.1(1)1)c)）。

さらに，OS は AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群で延長傾向が認められた［層別 HR（95% CI）：0.62（0.42，0.92）］。6，9 及び 12 カ月時点の全生存率では，AmiSC/Laz 群でそれぞれ 85%，77%及び 65%，AmiIV/Laz 群でそれぞれ 75%，62%及び 51%であった（2.7.3.3.2.1(1)2)a)）。

日本人集団でも同様に，PFS の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群で未到達（4.24 カ月，NE），AmiIV/Laz 群 4.50（2.66，NE）カ月で，AmiSC/Laz 群の PFS は AmiIV/Laz 群と比較して延長傾向が認められた［非層別 HR（95% CI）：0.44（0.18，1.10）］。6 カ月無増悪生存率は AmiSC/Laz 群 69%，AmiIV/Laz 群 39%であった（2.7.3.3.2.1(1)1)b)）。カットオフ時点までに死亡した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 3.8%（1 例），AmiIV/Laz 群 23.3%（7 例）であった（2.7.3.3.2.1(1)2)a)）。日本人奏効例（AmiSC/Laz 群 10 例，AmiIV/Laz 群 9 例）のうち，カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者はいずれの投与群でもいなかった（2.7.3.3.2.1(1)1)c)）。

以上より，PALOMA-3 では，AmiSC/Laz 群の DOR，PFS 及び OS の良好な結果からアミバンタマブ SC 投与の奏効が持続することが示された。さらに，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブの曝露量（C_{trough} 及び AUC）及び有効性（ORR）からアミバンタマブ IV 投与に対するアミバンタマブ SC 投与の非劣性が示された（M2.7.2.2.3.2，2.7.3.3.2.1(1)1)a)）ことから，アミバンタマブ IV 投与で得られる奏効及びその持続性と同程度の奏効及び持続性がアミバンタマブ SC 投与でも期待できる。したがって，これまでにアミバンタマブ IV 投与で奏効の持続性が示されている「*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「*EGFR* 遺伝子エクソン 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」患者に対するアミバンタマブ SC とラゼルチニブ併用療法又はアミバンタマブ SC と CP 併用療法の治療効果は同様に持続的であると考える。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3-付録-1 Summary of Study Duration of Follow-up by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (MARIPOSA-2)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)	Total
Analysis set: Full	263	131	166	97	657
Duration of follow-up (months)					
N	263	131	[redacted]	[redacted]	657
Mean (SD)	7.30 (3.983)	8.22 (3.650)	[redacted]	[redacted]	7.80 (3.968)
Median [a]	8.34	8.97	[redacted]	[redacted]	8.74
Range	(0.0, 16.7+)	(0.5+, 15.5)	[redacted]	[redacted]	(0.0, 18.3)

[a] Based-on Kaplan-Meier product limit estimate.
Note: Duration of follow-up is relative to the date of randomization.

[tsifu01sa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsifu01sa.sas] 27SEP2023, 04:24

表 2.7.3-付録-2 Summary of Confirmed Objective Response Rate Based on RECIST [Version 1.1] Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline – BICR – by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (MARIPOSA-2)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)
Analysis set: Full	263	131	166	97
Number of subjects with measurable disease at baseline	260	130	[redacted]	[redacted]
Objective response rate (CR+PR)	75 (28.8%)	69 (53.1%)	[redacted]	[redacted]
95% CI	(23.4%, 34.8%)	(44.1%, 61.9%)	[redacted]	[redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs CP)			[redacted]	
Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs CP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs CP)				[redacted]
Odds ratio (95% CI)[b] (A-S2 vs B)				[redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs ACP)			[redacted]	
Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs ACP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs ACP)				[redacted]
Odds ratio (95% CI)[b] (ACP-L (S2) vs ACP)				[redacted]
Best Overall Response				
Confirmed Complete Response (CR)	0	1 (0.8%)	[redacted]	
Confirmed Partial Response (PR)	75 (28.8%)	68 (52.3%)	[redacted]	[redacted]
Stable Disease (SD)	94 (36.2%)	44 (33.8%)	[redacted]	[redacted]
Progressive Disease (PD)	57 (21.9%)	10 (7.7%)	[redacted]	[redacted]
Not Evaluable (NE)	34 (13.1%)	7 (5.4%)	[redacted]	[redacted]

[a] p-value is from a logistic regression stratified by osimertinib line of therapy (first-line vs second-line), history of brain metastases (yes or no), and Asian race (yes vs no).
[b] Odds ratio >1 favors experimental treatment.
Note: Confirmed CR and PR . Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01sa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/teforr01sa.sas] 24AUG2023, 19:08

表 2.7.3-付録-3 Summary of Objective Response Rate Based on RECIST [Version 1.1] Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline – BICR – by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (MARIPOSA-2)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)
Analysis set: Full	263	131	166	97
Number of subjects with measurable disease at baseline	260	130	[redacted]	[redacted]
Objective response rate (CR+PR) 95% CI	94 (36.2%) (30.3%, 42.3%)	83 (63.8%) (55.0%, 72.1%)	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs CP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (A-S2 vs B)				[redacted]
Best Overall Response				
Complete Response (CR)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	[redacted]	[redacted]
Partial Response (PR)	93 (35.8%)	81 (62.3%)	[redacted]	[redacted]
Stable Disease (SD)	82 (31.5%)	30 (23.1%)	[redacted]	[redacted]
Progressive Disease (PD)	52 (20.0%)	10 (7.7%)	[redacted]	[redacted]
Not Evaluable (NE)	32 (12.3%)	7 (5.4%)	[redacted]	[redacted]

[a] p-value is from a logistic regression stratified by osimertinib line of therapy (first-line vs second-line), history of brain metastases (yes or no), and Asian race (yes vs no).
[b] Odds ratio >1 favors experimental treatment.
Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01bsa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/teforr01sa.sas] 15SEP2023, 11:14

表 2.7.3-付録-4 Summary of Confirmed Objective Response Rate Based on RECIST [Version 1.1] Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline – Investigator Assessment – by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); FAS (MARIPOSA-2)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)
Analysis set: Full	263	131	166	97
Number of subjects with measurable disease at baseline	263	131	[redacted]	[redacted]
Objective response rate (CR+PR) 95% CI	53 (20.2%) (15.5%, 25.5%)	58 (44.3%) (35.6%, 53.2%)	[redacted] [redacted]	39 ([redacted]%) [redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs CP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (A-S2 vs B)				[redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs ACP) Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs ACP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs ACP) Odds ratio (95% CI)[b] (ACP-L (S2) vs ACP)				[redacted]
Best Overall Response				
Confirmed Complete Response (CR)	0	1 (0.8%)		
Confirmed Partial Response (PR)	53 (20.2%)	57 (43.5%)	[redacted]	[redacted]
Stable Disease (SD)	113 (43.0%)	55 (42.0%)	[redacted]	[redacted]
Progressive Disease (PD)	64 (24.3%)	11 (8.4%)	[redacted]	[redacted]
Not Evaluable (NE)	33 (12.5%)	7 (5.3%)	[redacted]	[redacted]

[a] p-value is from a logistic regression stratified by osimertinib line of therapy (first-line vs second-line), history of brain metastases (yes or no), and Asian race (yes vs no).
[b] Odds ratio >1 favors experimental treatment.
Note: Confirmed CR and PR . Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01asa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/teforr01sa.sas] 15SEP2023, 11:14

表 2.7.3-付録-5 Summary of Objective Response Rate Based on RECIST [Version 1.1] Criteria in Subjects With Measurable Disease at Baseline – Investigator Assessment – by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (MARIPOSA-2)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)
Analysis set: Full	263	131	166	97
Number of subjects with measurable disease at baseline	263	131	[redacted]	[redacted]
Objective response rate (CR+PR) 95% CI	73 (27.8%) (22.4%, 33.6%)	68 (51.9%) (43.0%, 60.7%)	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs CP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs CP) Odds ratio (95% CI)[b] (A-S2 vs B)				[redacted]
p-value[a] (LACP (S1) vs ACP) Odds ratio (95% CI)[b] (LACP (S1) vs ACP)			[redacted]	
p-value[a] (ACP-L (S2) vs ACP) Odds ratio (95% CI)[b] (ACP-L (S2) vs ACP)				[redacted]
Best Overall Response				
Complete Response (CR)	0	1 (0.8%)		
Partial Response (PR)	73 (27.8%)	67 (51.1%)	[redacted]	[redacted]
Stable Disease (SD)	94 (35.7%)	45 (34.4%)	[redacted]	[redacted]
Progressive Disease (PD)	63 (24.0%)	11 (8.4%)	[redacted]	[redacted]
Not Evaluable (NE)	33 (12.5%)	7 (5.3%)	[redacted]	[redacted]

[a] p-value is from a logistic regression stratified by osimertinib line of therapy (first-line vs second-line), history of brain metastases (yes or no), and Asian race (yes vs no).
[b] Odds ratio >1 favors experimental treatment.
Note: CR and PR do not have to be confirmed. Percent of Responder is based on the number of subjects with measurable disease at baseline.

[teforr01a2sa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/teforr01sa.sas] 15SEP2023, 11:14

参考文献

該当なし

目次

2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 4
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 4
2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法 11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況（Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6） 14
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 14
2.7.4.1.2.2 投与状況 15
2.7.4.1.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性 18
2.7.4.1.3 全般的な曝露状況（Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3） 21
2.7.4.2 有害事象 22
2.7.4.2.1 Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 22
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 22
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 25
2.7.4.2.1.3 Grade 3 以上の有害事象 27
2.7.4.2.1.4 死亡 28
2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象 30
2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象 32
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 34
2.7.4.2.1.8 個別有害事象の文章による説明 43
2.7.4.2.1.9 SC 投与と IV 投与の試験間比較（PALOMA-2 Cohort 1 + 6 vs MARIPOSA） 43
2.7.4.2.2 Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3 44
2.7.4.2.2.1 有害事象の概要 44
2.7.4.2.2.2 比較的よくみられる有害事象 45
2.7.4.2.2.3 Grade 3 以上の有害事象 47
2.7.4.2.2.4 死亡 48
2.7.4.2.2.5 その他の重篤な有害事象 50
2.7.4.2.2.6 その他の重要な有害事象 51
2.7.4.2.2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 52
2.7.4.2.2.8 SC 投与と IV 投与の試験間比較（PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3 vs PAPILLON 及び MARIPOSA-2） 53
2.7.4.2.2.9 日本人集団 54
2.7.4.3 臨床検査値の評価 56
2.7.4.3.1 Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 56
2.7.4.3.1.1 血液学的検査 56

2.7.4.3.1.2 血液生化学検査 56
2.7.4.3.2 Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3 57
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目 57
2.7.4.4.1 Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6 57
2.7.4.4.1.1 バイタルサイン，心電図及び左室駆出率 57
2.7.4.4.1.2 曝露量－安全性解析 57
2.7.4.4.1.3 免疫原性 57
2.7.4.4.2 Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3 58
2.7.4.4.2.1 バイタルサイン及び心電図 58
2.7.4.4.2.2 曝露量－安全性解析 58
2.7.4.4.2.3 免疫原性 58
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 58
2.7.4.5.1 部分集団解析 58
2.7.4.5.1.1 内因性要因 58
2.7.4.5.1.2 外因性要因 62
2.7.4.5.2 薬物相互作用 62
2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用 62
2.7.4.5.4 過量投与 63
2.7.4.5.5 薬物乱用 63
2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象 64
2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 64
2.7.4.6 市販後データ 64
2.7.4.7 補足的な安全性データ 65
2.7.4.7.1 単独投与レジメン（PALOMA） 65
2.7.4.7.1.1 全般的な曝露状況 65
2.7.4.7.1.2 安全性の概要 66
2.7.4.8 付録 68

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ACP-L	－［アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ（カルボプラチン投与完了後にラゼルチニブを開始）］
AE	adverse event（有害事象）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ARR	administration related reaction（－）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
EGFR	epidermal growth factor receptor（上皮成長因子受容体）
EGFR-TKI	EGFR tyrosine kinase inhibitor（EGFR チロシンキナーゼ阻害薬）
E-R	exposure-response（曝露量－反応）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
ICU	intensive care unit（集中治療室）
IgG	immunoglobulin G（免疫グロブリン G）
ILD	interstitial lung disease（間質性肺疾患）
IND	Investigational New Drug Application（－）
IRR	infusion related reaction（－）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LACP	－［ラゼルチニブ，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド（全ての薬剤を Cycle 1 Day 1 に開始）］
LARR	local administration related reaction（－）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MET	mesenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PT	preferred term（基本語）
Q2W	every 2 weeks（2 週に 1 回）
Q3W	every 3 weeks（3 週に 1 回）
QTcB	QT interval corrected using Bazett’s formula（Bazett の補正式により補正した QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected using Fridericia’s formula（Fridericia の補正式により補正した QT 間隔）
QW	週 1 回
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
VTE	venous thromboembolic（静脈血栓塞栓症）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

rHuPH20 を配合したアミバンタマブ皮下注製剤（以下，アミバンタマブ SC 製剤）の EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する安全性は，ラゼルチニブとの併用療法（Q2W レジメン）又は CP との併用療法（Q3W レジメン）でそれぞれ評価した。また，アミバンタマブ SC 製剤の単独投与の安全性の結果を併せて提示した。

ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC の Q2W レジメンの安全性は，61186372NSC3004 試験（以下，PALOMA-3）並びに 61186372NSC2002 試験（以下，PALOMA-2）の Cohort 1 及び 6 の併合データを中心に評価した。

- PALOMA-3（カットオフ日：2024 年 1 月 3 日）

  オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC のアミバンタマブ IV に対する PK 及び有効性の非劣性を評価する非盲検，ランダム化，国際共同第 3 相試験であり，試験対象集団は本申請の適応と異なる（M2.7.3.1.1.1(1)）。被験者は，アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与群（AmiSC/Laz 群）又はアミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの併用投与群（AmiIV/Laz 群）に割り付けられ，AmiSC/Laz 群では 206 例，AmiIV/Laz 群では 210 例に治験治療薬が投与された。日本からは AmiSC/Laz 群に 26 例，AmiIV/Laz 群に 30 例が参加した。

- PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6（カットオフ日：2024 年 1 月 6 日）

  EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性の NSCLC 患者を対象に，アミバンタマブ SC の複数のレジメンを評価する非盲検，並行コホート，第 2 相試験である。Cohort 1 及び 6 の対象患者は，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者とした。被験者はアミバンタマブ SC 及びラゼルチニブを併用投与された（計 125 例）。Cohort 1 及び 6 には日本からの参加はなかった。

- PALOMA-3 並びに PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 の被験者（計 541 例）のデータの併合解析を実施した。

PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 は，アミバンタマブ静注製剤（以下，アミバンタマブ IV 製剤）の第 3 相試験である 73841937NSC3003 試験（以下，MARIPOSA。カットオフ日：2023 年 8 月 11 日）と試験対象集団が同じであるため，MARIPOSA におけるアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与群（Ami/Laz 群）との比較を示した。

CP 併用でのアミバンタマブ SC の Q3W レジメンの安全性は，PALOMA-2 の以下のコホート（カットオフ日：2024 年 3 月 6 日）の中間集計時点でのデータを評価した。

・ Cohort 2

EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした。被験者はアミバンタマブ SC 及び CP を併用投与された（65 例）。日本からは 7 例が参加した。

・ Cohort 3b

オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした。被験者はアミバンタマブ SC 及び CP を併用投与された（31 例）。日本からは 3 例が参加した。

・ Cohort 3

オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象とした。被験者はアミバンタマブ SC，CP 及びラゼルチニブを併用投与された（70 例）。日本からの参加はなかった。

PALOMA-2 の Cohort 2 は，アミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験である 61186372NSC3001 試験（以下，PAPILLON。カットオフ日：2023 年 5 月 3 日）と，Cohort 3b 及び 3 は 61186372NSC3002 試験（以下，MARIPOSA-2。カットオフ日：2023 年 7 月 10 日）と試験対象集団が同じであるため，それぞれの結果の比較を示した。

アミバンタマブ SC 製剤の臨床試験及び対応するアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験を表 2.7.4-1 に示す。

表 2.7.4-1 アミバンタマブ SC 製剤の臨床試験及び対応するアミバンタマブ IV 製剤の第 3 相試験

アミバンタマブ SC 製剤試験	対応するアミバンタマブ IV 製剤試験	投与レジメン	治験治療薬	試験対象集団
PALOMA-3	—	Q2W	アミバンタマブ＋ラゼルチニブ	・ EGFR Exon19 欠失変異又は Exon21 L858R 変異陽性 ・ オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法後（3 次治療）
PALOMA-2 Cohort 1 及び 6	MARIPOSA	Q2W	アミバンタマブ＋ラゼルチニブ	・ EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 ・ 未治療（1 次治療）
PALOMA-2 Cohort 2	PAPILLON	Q3W	アミバンタマブ＋CP	・ EGFR Exon 20 挿入変異陽性 ・ 未治療（1 次治療）
PALOMA-2 Cohort 3b	MARIPOSA-2	Q3W	アミバンタマブ＋CP	・ EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 ・ オシメルチニブ投与後（2 次治療）
PALOMA-2 Cohort 3†	MARIPOSA-2	Q3W	アミバンタマブ＋CP＋ラゼルチニブ*	・ EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性 ・ オシメルチニブ投与後（2 次治療）

CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，Q2(3)W：2（3）週ごと
† アミバンタマブ SC，CP 及びラゼルチニブの併用投与は本申請の対象外。
* アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドで治療を開始し，カルボプラチンの投与完了後にラゼルチニブの投与を開始。

PALOMA-3 並びに PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b に組み入れられた日本人被験者の安全性の結果は，本 2.7.4 項でレジメンごとに示した。

また，アミバンタマブ SC 単独投与の安全性として，61186372NSC1003 試験（以下，PALOMA。カットオフ日：2023 年 10 月 30 日）の結果を示した。PALOMA は，転移性又は切除不能の進行固形癌患者を対象に，アミバンタマブ SC の PK 及び安全性を評価する非盲検，非ランダム化，海外第 1b 相試験である。Q2W レジメン及び Q3W レジメンの第 2 相試験推奨用量を検討した Cohort 3a 及び 4a（Q2W レジメン）並びに Cohort 5a（Q3W レジメン）の被験者 72 例の安全性の結果を使用した（2.7.4.7 項）。

アミバンタマブ SC 製剤は，開発途中で [redacted] を用いた製造工程に変更したため，PALOMA にて変更前の製剤（GEN1 製剤）及び変更後の製剤（GEN2 製剤）の PK 及び安全性を検討し，製剤変更が及ぼす影響を評価した。GEN2 製剤は Cohort 4a で使用し，そのほかのコホートでは GEN1 製剤を使用した。

安全性評価に用いた各臨床試験の概要を表 2.7.4-2 に示す。

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団（日本人）
PALOMA-3 61186372NSC3004 評価資料 国際共同 第 3 相 2024 年 1 月 3 日 試験継続中	非盲検，ランダム化，並行群間比較（AmiSC/Laz 群 vs AmiIV/Laz 群），多施設共同 オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：28 日間 AmiSC/Laz 群：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与 ・ アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）で SC 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ IV（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与 ・ アミバンタマブ IV 製剤［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1/2[a]，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）で IV 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	AmiSC/Laz 群：206 例（26 例） AmiIV/Laz 群：210 例（30 例）
PALOMA-2 61186372NSC2002 評価資料 国際共同 第 2 相 2024 年 1 月 6 日（Cohort 1 及び 6） 試験継続中	非盲検，並行コホート，多施設共同 Cohort 1（ラゼルチニブ併用）： EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者。予防的抗凝固療法を推奨した。 Cohort 6（ラゼルチニブ併用）： EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者。予防的抗凝固療法を必須とした。	1 サイクル：28 日間（Cohort 1 及び 6） Cohort 1：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与 ・ アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）で SC 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 Cohort 6：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与 ・ Cohort 1 と同じ用法・用量でアミバンタマブ SC 及びラゼルチニブを投与 ・ Day 1～120 に直接作用型経口抗凝固薬又は低分子量ヘパリンによる予防的抗凝固療法を実施	Cohort 1：68 例（0 例） Cohort 6：57 例（0 例）

Confidential

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団（日本人）
2024 年 3 月 6 日 （Cohort 2，3b 及び 3） 試験継続中	Cohort 2（CP 併用）：EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間（Cohort 2，3b 及び 3） Cohort 2：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）及び CP の併用投与 ・ アミバンタマブ SC 製剤として，アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 1 に，アミバンタマブ 2400 mg 及び rHuPH20 30000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 42000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，Cycle 2 以降は Q3W（各サイクルの Day 1）で SC 投与 ・ カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，各サイクルの Day 1 に，最大 4 サイクルまで IV 投与 ・ ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与	Cohort 2：65 例（7 例）
	Cohort 3b（CP 併用）及び 3（CP 及びラゼルチニブ併用）：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性で，オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した局所進行又は転移性 NSCLC 患者	Cohort 3b：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）及び CP の併用投与 ・ Cohort 2 と同じ用法・用量でアミバンタマブ SC 及び CP を投与 Cohort 3：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン），CP 及びラゼルチニブの併用投与 ・ Cohort 2 と同じ用法・用量でアミバンタマブ SC 及び CP を投与 ・ ラゼルチニブは 240 mg を 1 日 1 回経口投与。カルボプラチンの投与が完了した後の Cycle 5 Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 よりも前）より開始。 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	Cohort 3b：31 例（3 例） Cohort 3：70 例（0 例）
PALOMA 61186372NSC1003 評価資料 国際共同 第 1b 相 2023 年 10 月 30 日 試験継続中	非盲検，非ランダム化，多施設共同 転移性又は切除不能の進行固形癌患者	1 サイクル：28 日間（Cohort 3a 及び 4a） Cohort 3a：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）（単独投与） ・ アミバンタマブ SC 製剤[a]［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day1 及び 15）で SC 投与 Cohort 4a：アミバンタマブ SC（Q2W レジメン）（単独投与） ・ Cohort 3a と同じ用法・用量で SC 投与[a]	Cohort 3a：25 例（0 例） Cohort 4a：22 例（0 例）

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団（日本人）
		1 サイクル：21 日間（Cohort 5a） <u>Cohort 5a：アミバンタマブ SC（Q3W レジメン）（単独投与）</u> ・ アミバンタマブ SC 製剤[a]［アミバンタマブ 2560 mg 及び rHuPH20 32000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 42000 U（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1，8 及び 15），Cycle 2 以降は Q3W（各サイクルの Day 1）で SC 投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	Cohort 5a：25 例（0 例）
MARIPOSA 73841937NSC3003 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 8 月 11 日 試験継続中	ランダム化，実薬対照，多施設共同，並行群間比較（Ami/Laz 群 vs オシメルチニブ群，Ami/Laz 群 vs ラゼルチニブ群） EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：28 日間 <u>Ami/Laz 群（非盲検）：アミバンタマブ IV（Q2W レジメン）及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ アミバンタマブ IV 製剤［1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 m（体重 80 kg 以上）］を，Cycle 1 は QW（Day 1/2[b]，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）で IV 投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	Ami/Laz 群：421 例（29 例）
MARIPOSA-2 61186372NSC3002 評価資料 国際共同 第 3 相 2023 年 7 月 10 日 試験継続中	ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同，多施設共同，並行群間比較（ACP 群 vs CP 群，LACP/ACP-L 群 vs CP 群） オシメルチニブの投与中又は投与後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 <u>ACP 群：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン）及び CP の併用投与</u> ・ アミバンタマブ IV 製剤として，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは QW（Cycle 1 Day 1/2[c]，8，15 及び Cycle 2 Day 1），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W（各サイクルの Day 1）で IV 投与 ・ カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に IV 投与 ・ ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与 <u>LACP/ACP-L 群[d]：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン），CP 及びラゼルチニブの併用投与</u> ・ ACP 群と同じ用法・用量でアミバンタマブ及び CP を投与 ・ ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	ACP 群：130 例（9 例） LACP/ACP-L 群：263 例（17 例）

試験名 試験番号 資料区分 実施地域 開発の相 カットオフ日 試験の状況	試験デザイン 対象患者	用法・用量 投与期間	安全性解析対象集団（日本人）
PAPILLON 61186372NSC3001 参考資料 国際共同 第 3 相 2023 年 5 月 3 日 試験継続中	ランダム化，非盲検，実薬対照，国際共同，多施設共同，並行群間比較（ACP 群 vs CP 群） EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	1 サイクル：21 日間 ACP 群：アミバンタマブ IV（Q3W レジメン）及び CP の併用投与 ・ アミバンタマブ IV 製剤として，1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 2 Day 1 までは QW（Cycle 1 Day 1/2[c]，8，15 及び Cycle 2 Day 1），Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W（各サイクルの Day 1）で IV 投与 ・ カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで各サイクルの Day 1 に IV 投与 ・ ペメトレキセドは 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補給を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与 疾患進行を含む，治験実施計画書で規定した投与中止基準のいずれかに該当するまで	ACP 群：151 例（19 例）

ACP：アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド，AUC 5：濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分，CP：カルボプラチン及びペメトレキセド，EGFR：上皮成長因子受容体，EGFR-TKI：EGFR チロシンキナーゼ阻害剤，IV：静脈内，LACP/ACP-L：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，NSCLC：非小細胞肺癌，QW：週に 1 回，Q2W：2 週に 1 回，Q3W：3 週に 1 回，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え），SC：皮下

a Cohort 3a 及び 5a では GEN1 製剤を，Cohort 4a では GEN2 製剤を使用した。

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

c アミバンタマブの初回投与は Day 1 及び Day 2 に分割投与し，Cycle 1 Day 1 は体重を問わず 350 mg，Cycle 1 Day 2 は 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とした。

d LACP 群では，ラゼルチニブ，アミバンタマブ IV，カルボプラチン及びペメトレキセドを Cycle 1 Day 1 に投与開始した。ACP-L 群では，アミバンタマブ IV，カルボプラチン及びペメトレキセドを Cycle 1 Day 1 に投与開始し，ラゼルチニブ投与は，カルボプラチンの投与が完了した後の Cycle 5 Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 よりも前）より開始した。

Confidential

2.7.4.1.1.2 安全性の評価項目及び解析方法

有害事象，臨床検査及びその他の安全性評価項目の解析方法の概要を以下の項に示す。

連続変数は，平均値，標準偏差，中央値及び範囲を用いて要約した。カテゴリー変数は頻度及び割合を用いて要約した。

(1) 解析対象集団

全ての安全性解析は，いずれかの治験治療薬を 1 回以上投与された被験者を含む安全性解析対象集団（実際に投与された治験治療薬に基づく）を対象とした。

Q2W レジメンの安全性併合解析を実施した。安全性併合解析対象集団には，PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 及び 6）の以下 541 例を含めた。

- AmiIV/Laz 群：210 例（PALOMA-3）
- AmiSC/Laz 投与集団：331 例（PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群 206 例並びに PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 の 125 例）

<u>部分集団解析</u>

安全性併合解析対象集団での有害事象を，以下の部分集団別に解析した。

- 年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上，75 歳未満 vs. 75 歳以上）
- 性別（男性 vs. 女性）
- 人種（アジア人 vs. 非アジア人）
- 体重（80 kg 未満 vs. 80 kg 以上）
- EGFR 遺伝子変異型（Exon 19 欠失変異 vs. Exon 21 L858R 変異）
- 脳転移の既往（あり vs. なし）
- ベースラインの ECOG PS（0 vs. 1）
- 喫煙歴（あり vs. なし）

(2) 有害事象

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

有害事象のうち，治験治療薬の初回投与から最終投与後 30 日以内又は後治療のための抗癌剤治療の開始まで（いずれか早い方）に発現した全ての有害事象を解析対象とした。疾患進行は有害事象として報告しないが，PALOMA-2 では基礎疾患よりも治験治療薬と関連する可能性が高いと治験担当医師が判断した場合，PALOMA-3 では基礎疾患よりも治験治療薬，治験実施計画書のデザイン又は手順に関連する可能性が高いと治験担当医師が判断した場合は，治験治療薬の投与により引き起こされた疾患進行の徴候／症状を通常の報告要件に従って報告することとし

た。PALOMA では重篤な有害事象の定義に合致する場合は，疾患進行／効果欠如の結果による後遺症の徴候や症状を報告することとした。

全ての有害事象，いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象，Grade 3 以上の有害事象，死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，及びいずれかの治験治療薬の投与中断，減量又は投与中止に至った有害事象を，MedDRA（PALOMA-2 及び PALOMA-3 は Version 25.1，PALOMA は Version 26.0）の SOC 及び PT 別に集計した。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象には，投与のスキップ（埋め合わせなし）又はサイクル内の投与延期に至った有害事象を含めた。PALOMA-3 では「IRR」及び「LARR」を，PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 では「ARR」を，投与中断に至った有害事象から除外した（「IRR」「LARR」及び「ARR」の定義は 2.7.4.1.1.2(4) 参照）。

有害事象と治験治療薬との因果関係は，関連なし（Not Related）又は関連あり（Related）の 2 段階で治験担当医師が評価した。

有害事象の重症度は NCI CTCAE Version 5.0 に従い治験担当医師が評価した。

(3) 死亡

死亡：試験期間中及びいずれかの治験治療薬の最終投与後 30 日以内の死亡並びに死因を集計した。

死亡に至った有害事象：いずれかの治験治療薬の最終投与後 30 日以内又は後治療のための抗癌剤治療を開始するまで（いずれか早い方）に発現し，カットオフ日までの転帰が死亡又は重症度が Grade 5 と症例報告書に記録された有害事象を集計した。

PALOMA-2 及び PALOMA-3 では，明らかに疾患進行に起因すると治験担当医師が判断した被験者の死亡は，有害事象（又は重篤な有害事象）として報告しないこととした。

(4) 注目すべき有害事象

アミバンタマブ IV の試験から認められた既知の有害事象プロファイルに基づき，「IRR/ARR」，「静脈血栓塞栓症」，「発疹」及び「肺臓炎／間質性肺炎」を注目すべき有害事象に特定した。注目すべき有害事象の各カテゴリーに該当する PT 又は SMQ の一覧を以下に示す。

カテゴリー	集計した PT 又は SMQ
IRR/ARR	PT：注入に伴う反応（PALOMA-3，PALOMA） PT：投与に伴う反応（PALOMA-2）
LARR	PT：投与に伴う反応（PALOMA-3 のみで集計）
静脈血栓塞栓症	PT：血栓症，塞栓症 SMQ：静脈の塞栓および血栓
発疹	PT：ざ瘡，集簇性ざ瘡，嚢胞性ざ瘡，電撃性ざ瘡，膿疱性ざ瘡，痘瘡状ざ瘡，急性汎発性発疹性膿疱症，皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎，剥脱性皮膚炎，感染性皮膚炎，薬疹，表皮融解，紅斑，多形紅斑，剥脱性発疹，毛包炎，妊娠ヘルペス，疱疹状膿痂疹，斑，皮膚粘膜発疹，結節性発疹，手掌紅斑，丘疹，会陰発疹，PRIDE 症候群，膿疱，発疹，紅斑性皮疹，毛孔性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，斑水疱性皮疹，麻疹様発疹，丘疹性皮疹，そう痒性皮疹，膿疱性皮疹，小水疱性皮疹，SJS-TEN オーバーラップ，皮膚剥脱，皮膚病変，スティーヴンス・ジョンソン症候群，中毒性表皮壊死融解症，中毒性皮疹

カテゴリー	集計した PT 又は SMQ
肺臓炎／間質性肺疾患	PT：急性間質性肺臓炎，間質性肺疾患，肺臓炎

「IRR/ARR」は，悪寒，呼吸困難，胸部不快感，発熱，潮紅等，アミバンタマブの注入又は投与に反応して発現し得る様々な全身症状若しくは反応，又は局所反応である。「IRR/ARR」は注入に伴う反応（PT）又は投与に伴う反応（PT）として集計し，注入又は投与に伴う個別の症状は有害事象の集計に含めなかった。PALOMA では「IRR」，PALOMA-2 では「ARR」として収集した。PALOMA-3 では，AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群いずれも「IRR」として収集した。PALOMA-3 では，全身反応と局所反応を区別し，投与部位に関連する局所反応は「LARR」として収集した。PALOMA 及び PALOMA-2 では全身反応と局所反応を区別しなかった。

「静脈血栓塞栓症」は，MARIPOSA のアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与群において，「静脈血栓塞栓症」の早期での発現割合がほかの投与群よりも高かったことから緊急安全対策が発出されたことを受け，PALOMA-2 及び PALOMA-3 では注目すべき有害事象に追加された。緊急安全対策発出時には，アミバンタマブ又はラゼルチニブの単剤療法と「静脈血栓塞栓症」の発現割合の増加との関連を示すエビデンスはなく，「静脈血栓塞栓症」はアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与時に増加が認められたため，ラゼルチニブを併用投与しない PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b では「静脈血栓塞栓症」は注目すべき有害事象に含めなかった。PALOMA-3 及び PALOMA-2 の Cohort 1 では投与開始後 4 カ月間の予防的抗凝固療法を推奨し，Cohort 6 では必須とした。予防的抗凝固薬は，以下の基準により「全投与」「一部投与」「無投与」に分類した。

- ラゼルチニブの投与開始前又は開始（+3 日間の許容期間）から予防的抗凝固薬を投与され，アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始から 4 カ月間（又は疾患進行，死亡，試験中止，「静脈血栓塞栓症」の発現まで），予防的抗凝固薬を中断せずに継続した場合，「全投与」とした。
- アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始から 4 カ月間に予防的抗凝固薬を中断した時期もあった場合，「一部投与」とした。
- アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与の開始後 4 カ月間に予防的抗凝固薬を一度も投与されなかった場合，「無投与」とした。

(5) 臨床検査

NCI CTCAE Version 5.0 を用いて臨床検査値の毒性を評価した。ベースラインから最悪 Grade までのシフトテーブルを示した。投与期間中の臨床検査値の最悪 Grade を要約した。

(6) その他の安全性評価項目

PALOMA 及び PALOMA-2 では，バイタルサイン［脈拍／心拍数，体温及び血圧（収縮期及び拡張期）］及び身体所見（体重及び酸素飽和度，PALOMA では BMI も含む）の各測定値及びベースラインからの変化量を記述統計量で要約した。

PALOMA 及び PALOMA-2 では，ECG パラメータとして，心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，QTcF を算出し，PALOMA では QTcB も算出した。

PALOMA-2 では，スクリーニング時に心エコー又はマルチゲートスキャンにより左室駆出率を評価し，Cycle 1 Day 1 以降は臨床的に必要な場合に再度評価することとした。

PALOMA，PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 並びに PALOMA-3 では，アミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価した。PALOMA-3 では曝露量－安全性解析（E-R 解析）を実施した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況（Q2W レジメン：PALOMA-3，PALOMA-2 Cohort 1 及び 6）

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団の試験実施状況を M5.3.5.3.2_ISS_TSIDS01 に，治験治療薬の投与状況及び投与中止理由を表 2.7.4-3 に示す。

PALOMA-3 では，治験治療薬（アミバンタマブ SC，アミバンタマブ IV 及びラゼルチニブ）を投与された AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 210 例（以下同順）のうち，カットオフ時点（2024 年 1 月 3 日）で全ての治験治療薬を中止していた被験者の割合は 55.3%（114 例）及び 54.3%（114 例）であった。投与中止理由はいずれの群でも疾患進行が最も多かった。有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は 10.2%（21 例）及び 12.9%（27 例），ラゼルチニブの投与を中止した被験者は 11.2%（23 例）及び 11.9%（25 例）であった。カットオフ時点で，試験継続中の被験者の割合は 75.7%（156 例）及び 66.7%（140 例）であり，試験を中止していたのは 3.4%（7 例）及び 4.3%（9 例）であった。試験中止理由は同意撤回［3.4%（7 例），3.8%（8 例）］及び追跡不能［0%，0.2%（1 例）］であった。

PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 を合計した集団（以下，Cohort 1 + 6）では，治験治療薬（アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブ）を投与された 125 例のうち，カットオフ時点（2024 年 1 月 6 日）で全ての治験治療薬を中止していた被験者の割合は 16.8%（21 例）であった。投与中止理由は有害事象が最も多く，次いで疾患進行であった。有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は 12.0%（15 例），ラゼルチニブの投与を中止した被験者は 8.8%（11 例）であった。カットオフ時点で，試験継続中の被験者の割合は 94.4%（118 例）であり，試験を中止していたのは 2.4%（3 例）であった。試験中止理由はいずれも同意撤回であった。

表 2.7.4-3 投与状況及び投与中止理由（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects ongoing any study agent	96 (45.7%)	92 (44.7%)	104 (83.2%)	196 (59.2%)
Discontinued all study agents	114 (54.3%)	114 (55.3%)	21 (16.8%)	135 (40.8%)
Discontinued any study agents	118 (56.2%)	114 (55.3%)	25 (20.0%)	139 (42.0%)
Reason for discontinuation of Amivantamab				
Progressive Disease	84 (40.0%)	87 (42.2%)	7 (5.6%)	94 (28.4%)
Adverse Event	27 (12.9%)	21 (10.2%)	15 (12.0%)	36 (10.9%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Subject Refused Further Study Treatment	5 (2.4%)	4 (1.9%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)
Physician Decision	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (0.6%)
Reason for discontinuation of Lazertinib				
Progressive Disease	83 (39.5%)	85 (41.3%)	7 (5.6%)	92 (27.8%)
Adverse Event	25 (11.9%)	23 (11.2%)	11 (8.8%)	34 (10.3%)
Subject Refused Further Study Treatment	5 (2.4%)	4 (1.9%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)
Physician Decision	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (0.6%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[tsids02.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsids02.sas] 30APR2024, 10:40

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団における試験実施状況を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSIDS01JPN に，投与状況及び投与中止理由を表 2.7.4-付録-1 に示す。

PALOMA-3 で治験治療薬を投与された日本人被験者は AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例（以下同順）であり，カットオフ時点で全ての治験治療薬を中止していた被験者の割合は 34.6%（9 例）及び 60.0%（18 例）であった。投与中止理由は疾患進行が最も多かった。有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は 7.7%（2 例）及び 20.0%（6 例），ラゼルチニブの投与を中止した被験者は 7.7%（2 例）及び 16.7%（5 例）であった。カットオフ時点で，試験継続中の被験者の割合は 88.5%（23 例）及び 66.7%（20 例）であり，試験を中止していたのは 7.7%（2 例）及び 10.0%（3 例）であった。試験中止理由はいずれも同意撤回であった。

2.7.4.1.2.2 投与状況

(1) 全体集団

安全性併合解析集団の治験治療薬の投与期間及び曝露状況の概要を表 2.7.4-4 に，投与回数及びサイクル数の概要を M5.3.5.3.2_ISS_TSIEX02 に示す。

PALOMA-3 では，投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 4.12（0.0～12.5）カ月，ラゼルチニブが 4.60（0.1～13.2）カ月，AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 3.68（0.0～12.9）カ月，ラゼルチニブが 3.75（0.0～13.2）カ月であった。両群とも，投与サイクル数の中央値は 5.0 サイクルであり，6 サイクル以上投与された被験者は，AmiSC/Laz 群 42.2%，AmiIV/Laz 群 34.8%であった。相対用量強度の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 98.63%（25.0%～100.5%），ラゼルチニブが 90.43%（15.8%～100.0%），AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 98.94%（1.2%～100.4%），ラゼルチニブが 91.75%（11.3%～100.0%）であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，投与期間の中央値（範囲）は，アミバンタマブ SC が 6.47（0.0～12.5）カ月，ラゼルチニブが 6.80（0.5～12.9）カ月であった。投与サイクル数の中央値は 7.0 サイクルであった。相対用量強度の中央値（範囲）は，アミバンタマブが 100.0%（87.6%～100.5%），ラゼルチニブが 97.77%（59.9%～100.0%）であった。

表 2.7.4-4 治験治療薬の投与期間及び曝露状況（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Any[a]	Amivantamab IV	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib
Analysis Set: Safety	210	210	210	206	206	206	125	125	125	331	331	331
Duration of treatment (months)												
N	210	210	210	206	206	206	125	125	125	331	331	331
Mean (SD)	4.44 (3.046)	4.03 (3.029)	4.29 (2.969)	5.12 (3.345)	4.66 (3.262)	5.04 (3.303)	7.13 (2.920)	6.66 (2.909)	7.10 (2.907)	5.88 (3.332)	5.42 (3.276)	5.82 (3.309)
Median	4.12	3.68	3.75	4.65	4.12	4.60	6.80	6.47	6.80	5.72	5.32	5.59
Range	(0.0; 13.2)	(0.0; 12.9)	(0.0; 13.2)	(0.1; 13.2)	(0.0; 12.5)	(0.1; 13.2)	(0.5; 12.9)	(0.0; 12.5)	(0.5; 12.9)	(0.1; 13.2)	(0.0; 12.5)	(0.1; 13.2)
Cumulative duration of treatment (months)												
>=3	132 (62.9%)	120 (57.1%)	127 (60.5%)	140 (68.0%)	129 (62.6%)	140 (68.0%)	109 (87.2%)	106 (84.8%)	109 (87.2%)	249 (75.2%)	235 (71.0%)	249 (75.2%)
>=6	56 (26.7%)	52 (24.8%)	52 (24.8%)	68 (33.0%)	64 (31.1%)	64 (31.1%)	88 (70.4%)	82 (65.6%)	86 (68.8%)	156 (47.1%)	146 (44.1%)	150 (45.3%)
>=9	19 (9.0%)	18 (8.6%)	18 (8.6%)	34 (16.5%)	28 (13.6%)	32 (15.5%)	45 (36.0%)	34 (27.2%)	45 (36.0%)	79 (23.9%)	62 (18.7%)	77 (23.3%)
>=12	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	7 (3.4%)	4 (1.9%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)	5 (1.5%)	9 (2.7%)
Cumulative dose (mg)												
N		210	210		206	206		125	125		331	331
Mean (SD)		11696.24 (7331.392)	26815.24 (18833.767)		19117.25 (10862.364)	29094.76 (18594.382)		24665.60 (9556.546)	45047.68 (19870.145)		21212.55 (10717.814)	35119.27 (20570.305)
Median		11200.00	23640.00		17600.00	25560.00		25472.00	44640.00		20768.00	32640.00
Range		(16.8; 43400.0)	(240.0; 94800.0)		(1600.0; 67200.0)	(720.0; 87360.0)		(1600.0; 44800.0)	(3360.0; 86400.0)		(1600.0; 67200.0)	(720.0; 87360.0)
Total dose days												
N			210			206			125			331
Mean (SD)			119.4 (84.19)			138.2 (90.20)			201.6 (85.49)			162.1 (93.55)
Median			107.5			120.5			201.0			155.0
Range			(1; 395)			(3; 385)			(14; 367)			(3; 385)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Any[a]	Amivantamab IV	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib
Relative dose intensity (%)												
N		210	210		206	206		125	125		331	331
Mean (SD)		89.25 (18.490)	83.94 (20.054)		91.94 (12.173)	85.58 (16.040)		99.96 (1.121)	92.85 (9.728)		94.97 (10.378)	88.32 (14.417)
Median		98.94	91.75		98.63	90.43		100.00	97.77		100.00	93.88
Range		(1.2; 100.4)	(11.3; 100.0)		(25.0; 100.5)	(15.8; 100.0)		(87.6; 100.5)	(59.9; 100.0)		(25.0; 100.5)	(15.8; 100.0)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] Duration of treatment for subjects who received 'any' study drug in combination arm is the maximum duration of amivantamab IV + lazertinib or amivantamab SC+ lazertinib received.

Note: Relative dose intensity is actual divided by prescribed cumulative doses after that multiply by 100%

Note: The mean value of the treatment duration varies, Amivantamab IV first dosing is split into Cycle 1 Day 1 and Day 2 (duration will be counted two days) whereas Amivantamab SC will be just 1 day for each subject.

Lazertinib is collected on the interval basis, if the start date is before the clinical cut off date, the entire exposure interval will be included even though the end date is beyond clinical cut off.

Confidential

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団における治験治療薬の投与期間及び曝露状況の概要を表 2.7.4-付録-2 に，投与回数及びサイクル数の概要を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSIEX02JPN に示す。

日本人被験者 56 例（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）の投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 4.11（0.3～9.9）カ月，ラゼルチニブが 4.73（0.4～10.2）カ月であり，AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 2.56（0.0～9.9）カ月，ラゼルチニブが 3.25（0.3～10.8）カ月であった。投与サイクル数の中央値は，AmiSC/Laz 群が 5.00 サイクル，AmiIV/Laz 群が 3.50 サイクルであった。相対用量強度の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群ではアミバンタマブ SC が 91.67%（71.4%～100.0%），ラゼルチニブが 80.95%（30.2%～100.0%），AmiIV/Laz 群ではアミバンタマブ IV が 90.83%（6.7%～100.0%），ラゼルチニブが 79.41%（24.6%～100.0%）であった。

2.7.4.1.2.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

(1) 全体集団

1) 人口統計学的特性

安全性併合解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-5 に示す。

PALOMA-3 の人口統計学的特性は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群が 61.0（35～82）歳及び AmiIV/Laz 群が 62.0（29～81）歳（以下同順）で，女性の割合は 67.0%及び 66.2%であった。人種はいずれの群もアジア人の割合が最も高く（61.2%，60.5%），次いで白人（37.9%，36.7%）であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は 89.3%及び 86.7%であった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 71.8%及び 71.0%であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，年齢の中央値（範囲）は 59.0（28～85）歳，女性の割合は 60.0%であった。人種はアジア人の割合が最も高く（67.2%），次いで白人（28.0%）であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は 83.2%であった。ECOG PS が 1 の被験者の割合は 72.8%であった。

表 2.7.4-5 人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Age, years				
N	210	206	125	331
Mean (SD)	61.4 (10.73)	60.8 (9.76)	59.3 (11.71)	60.3 (10.55)
Median	62.0	61.0	59.0	60.0
Range	(29; 81)	(35; 82)	(28; 85)	(28; 85)
<50	29 (13.8%)	28 (13.6%)	25 (20.0%)	53 (16.0%)
50-64	90 (42.9%)	105 (51.0%)	60 (48.0%)	165 (49.8%)
65-74	69 (32.9%)	55 (26.7%)	25 (20.0%)	80 (24.2%)
>=75	22 (10.5%)	18 (8.7%)	15 (12.0%)	33 (10.0%)
<65 years	119 (56.7%)	133 (64.6%)	85 (68.0%)	218 (65.9%)
>=65 years	91 (43.3%)	73 (35.4%)	40 (32.0%)	113 (34.1%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
<75 years	188 (89.5%)	188 (91.3%)	110 (88.0%)	298 (90.0%)
>=75 years	22 (10.5%)	18 (8.7%)	15 (12.0%)	33 (10.0%)
Sex				
N	210	206	125	331
Female	139 (66.2%)	138 (67.0%)	75 (60.0%)	213 (64.4%)
Male	71 (33.8%)	68 (33.0%)	50 (40.0%)	118 (35.6%)
Race[a]				
N	210	206	125	331
American Indian or Alaska Native	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Asian	127 (60.5%)	126 (61.2%)	84 (67.2%)	210 (63.4%)
Black or African American	3 (1.4%)	1 (0.5%)	5 (4.0%)	6 (1.8%)
White	77 (36.7%)	78 (37.9%)	35 (28.0%)	113 (34.1%)
Multiple	1 (0.5%)	0	0	0
Unknown	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Asian	127 (60.5%)	126 (61.2%)	84 (67.2%)	210 (63.4%)
Non-Asian	81 (38.6%)	79 (38.3%)	41 (32.8%)	120 (36.3%)
Ethnicity				
N	210	206	125	331
Hispanic or Latino	19 (9.0%)	12 (5.8%)	20 (16.0%)	32 (9.7%)
Not Hispanic or Latino	189 (90.0%)	191 (92.7%)	104 (83.2%)	295 (89.1%)
Not Reported	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)
Weight, kg				
N	210	206	125	331
Mean (SD)	62.8 (15.97)	63.5 (13.65)	65.4 (16.10)	64.2 (14.62)
Median	60.1	61.8	61.5	61.7
Range	(33; 150)	(35; 130)	(32; 124)	(32; 130)
<80 kg	182 (86.7%)	184 (89.3%)	104 (83.2%)	288 (87.0%)
>=80 kg	28 (13.3%)	22 (10.7%)	21 (16.8%)	43 (13.0%)
Height, cm				
N	210	206	125	331
Mean (SD)	162.5 (9.04)	162.4 (9.00)	163.1 (9.99)	162.6 (9.38)
Median	161.3	162.0	162.0	162.0
Range	(143; 191)	(141; 185)	(138; 188)	(138; 188)
Body mass index, kg/m^2				
N	210	206	125	331
Mean (SD)	23.64 (4.844)	23.96 (3.909)	24.39 (4.540)	24.12 (4.157)
Median	23.00	23.54	23.73	23.63
Range	(13.3; 48.8)	(12.9; 41.0)	(16.3; 43.8)	(12.9; 43.8)
Baseline ECOG score				
N	210	206	125	331
0	61 (29.0%)	58 (28.2%)	34 (27.2%)	92 (27.8%)
1	149 (71.0%)	148 (71.8%)	91 (72.8%)	239 (72.2%)
History of smoking				
N	210	206	125	331
Yes	67 (31.9%)	65 (31.6%)	33 (26.4%)	98 (29.6%)
Current	3 (1.4%)	5 (2.4%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)
Former	64 (30.5%)	60 (29.1%)	30 (24.0%)	90 (27.2%)
No	143 (68.1%)	141 (68.4%)	92 (73.6%)	233 (70.4%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
[a]Based on investigator reported data recorded on eCRF page.

[tsidem01.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsidem01.sas] 30APR2024, 10:40

2) ベースラインの疾患特性

安全性併合解析対象集団のベースラインの疾患特性を M5.3.5.3.2_ISS_TSIDEM02 に示す。

PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 + 6）のベースラインの疾患特性は，試験対象集団を反映していた。

PALOMA-3 には，オシメルチニブ及び化学療法の治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者（3 次治療）を組み入れ，ベースラインの疾患特性は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。被験者のほとんど（98.3%，409/416 例）が腺癌と診断され，スクリーニング時の病期は Stage IV が 99.3%（413 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位（重複集計）は，肺（69.0%，287 例），リンパ節（58.2%，242 例）及び骨（57.5%，239 例）であった。脳転移の既往を有する被験者の割合は 33.7%（140 例）であった。肺癌の初回診断からの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 34.513（2.76～191.34）カ月，AmiIV/Laz 群で 33.725（6.05～156.85）カ月であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 32.723（0.85～168.97）カ月，AmiIV/Laz 群で 29.700（0.56～142.55）カ月であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）には，Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者（1 次治療）を組み入れた（MARIPOSA の試験対象集団と同じ）。被験者のほとんど（96.8%，121/125 例）が腺癌と診断され，スクリーニング時の病期は Stage IV が 96.8%（121 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位は，リンパ節（72.8%，91 例），肺（64.0%，80 例）及び骨（45.6%，57 例）であった。脳転移の既往を有する被験者の割合は 30.4%（38 例）であった。肺癌の初回診断からの期間の中央値（範囲）は 1.413（0.53～156.71）カ月，転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値は 1.281（0.26～3.58）カ月であった。

3）前治療

PALOMA-3 の前治療歴を M5.3.5.1.1_CSR_TSICM02 に，PALOMA-2（Cohort 1 + 6）の前治療歴を M5.3.5.2.2-1_CSR_TSICM01, TSICM02 に示す。

PALOMA-3 では，FAS に含まれた 418 例のうち，全例が全身療法歴及び癌関連の手術歴を有していた。放射線治療歴を有する被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 51.9%（107/206 例），AmiIV/Laz 群 59.0%（125/212 例）であった。3 レジメン以上の前治療を受けた被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 39.8%（82 例），AmiIV/Laz 群 30.2%（64 例）であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，FAS に含まれた 126 例のうち，全身療法歴を有する被験者の割合は 3.2%（4 例）（術後補助療法としてカルボプラチン＋ペメトレキセド，シスプラチン＋ペメトレキセド又はシスプラチン＋ビノレルビンを投与）であった。放射線療法歴を有する被験者の割合は 11.1%（14 例），癌関連の手術歴を有する被験者の割合は 99.2%（125 例）であった。

4）併用薬

PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，被験者は治験実施計画書の規定に従いグルココルチコイド，抗ヒスタミン剤及び解熱剤等の前投与薬及び後投与薬を使用した。

予防的抗凝固薬の併用については，2.7.4.1.1.2(4)及び 2.7.4.2.1.7(1)2)a)を参照。

PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 + 6）の FAS で投与された前投与薬の要約を M5.3.5.1.1_CSR_TSICM05 及び M5.3.5.2.2-1_CSR_TSICM04 に，後投与薬の要約を M5.3.5.1.1_CSR_TSICM06 及び M5.3.5.2.2-1_CSR_TSICM05 に，その他の併用薬の要約を M5.3.5.1.1_CSR_TSICM03 及び M5.3.5.2.2-1_CSR_TSICM03 に示す。

(2) 日本人集団

1) 人口統計学的特性

PALOMA-3 の日本人集団の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-3 に示す。

日本人被験者 56 例（AmiSC/Laz 群 26 例，AmiIV/Laz 群 30 例）の年齢の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 70.0（48～81）歳，AmiIV/Laz 群で 63.0（41～81）歳（以下同順）であった。女性の割合は 61.5%（16 例）及び 76.7%（23 例）で，体重 80 kg 未満の被験者の割合は 96.2%（25 例）及び 96.7%（29 例）であった。ベースラインの ECOG PS が 1 の被験者の割合は 38.5%（10 例）及び 73.3%（22 例）であった。

2) ベースラインの疾患特性

PALOMA-3 の日本人集団のベースラインの疾患特性を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSIDEM02JPN に示す。

日本人被験者のベースラインの疾患特性は，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。56 例全例が腺癌と診断され，スクリーニング時の病期は Stage IV の被験者が 98.2%（55 例）であった。スクリーニング時の主な転移部位（重複集計）は，肺及びリンパ節（各 51.8%，各 29 例）及び骨（50.0%，28 例）であった。脳転移の既往を有する被験者の割合は 33.9%（19 例）であった。肺癌の初回診断からの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 33.084（2.76～191.34）カ月，AmiIV/Laz 群で 35.450（8.05～118.57）カ月であった。転移性 NSCLC の診断からの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 29.503（0.85～168.97）カ月，AmiIV/Laz 群で 31.491（8.05～76.81）カ月であった。

3) 前治療

PALOMA-3 の日本人集団の前治療歴を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSICM02JPN に示す。

日本人被験者 56 例全例が全身療法歴及び癌関連の手術歴を有していた。放射線治療歴を有する被験者は，AmiSC/Laz 群 46.2%（12/26 例），AmiIV/Laz 群 40.0%（12/30 例）であった。3 次治療又はそれ以上の治療を受けた被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 11.5%（3 例），AmiIV/Laz 群 20.0%（6 例）であった。

4) 併用薬

PALOMA-3 の日本人集団の前投与薬の要約を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSICM05JPN に，後投与薬の要約を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSICM06JPN に示す。予防的抗凝固薬の併用については 2.7.4.2.1.7(1)2)b)を参照。

2.7.4.1.3 全般的な曝露状況（Q3W レジメン：PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3）

(1) 全体集団

1) 被験者の内訳

Cohort 2 の全例（65 例）及び Cohort 3b の全例（31 例）が治験治療薬（アミバンタマブ SC，カルボプラチン及びペメトレキセド）を投与された。Cohort 3 では，全例（70 例）がアミバンタマブ SC，カルボプラチン及びペメトレキセドを投与され，62 例がラゼルチニブを投与された。カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で全ての治験治療薬を中止していた被験者の割合は，Cohort 2

で 12.3%（8 例），Cohort 3b で 3.2%（1 例），Cohort 3 で 24.3%（17 例）であった。投与中止理由は有害事象が最も多く（計 13 例），次いで疾患進行（計 10 例）であった。試験継続中の被験者の割合は，Cohort 2 で 93.8%（61 例），Cohort 3b で 96.8%（30 例），Cohort 3 で 88.6%（62 例）であり，試験を中止していた被験者はいなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 1, Attachment 3）。

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び前治療

コホート間での人口統計学的特性はおおむね同様であり，ベースラインの疾患特性は試験対象集団を反映していた（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 4, Attachment 5）。

前治療については，M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 6, Attachment 7 に示した。

3) 投与状況

投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 2 で 2.793（0.03～8.54）カ月，Cohort 3b で 0.263（0.03～1.54）カ月，Cohort 3 で 4.600（0.03～7.16）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 12）。

(2) 日本人集団

1) 被験者の内訳

カットオフ時点（2024 年 3 月 6 日）で，治験治療薬を投与された日本人被験者は Cohort 2 で 7 例，Cohort 3b で 3 例であり，いずれのコホートでも全例が試験を継続していた。全ての治験治療薬を中止した被験者の割合は，Cohort 2 では 28.6%（2 例）であり，投与中止理由は有害事象及び同意撤回（各 1 例）であった。Cohort 3b では全例が治験治療薬を継続していた（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDS04JPN, TSIDS01JPN）。

2) 人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性及び前治療

人口統計学的特性については M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM01JPN に，ベースラインの疾患特性については，M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIDEM04JPN に示した。

前治療については，M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSICM02JPN に示した。

3) 投与状況

投与期間の中央値（範囲）は，Cohort 2 で 1.511（0.76～3.48）カ月，Cohort 3b で 0.263（0.26～0.72）カ月であった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSIEX01JPN）。

2.7.4.2 有害事象

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

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団の有害事象の概要を表 2.7.4-6 に示す。

PALOMA-3 では，有害事象の発現割合は AmiSC/Laz 群 99.0%（204/206 例）及び AmiIV/Laz 群 99.5%（209/210 例）（以下同順）で，いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合は 95.1%（196 例）及び 98.1%（206 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 51.9%

（107 例）及び 56.2%（118 例），重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（59 例）及び 30.5%（64 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 3.4%（7 例）及び 4.8%（10 例）であった。治験治療薬の投与中止，減量，投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群ではそれぞれ 12.6%（26 例），30.6%（63 例），61.7%（127 例）であり，AmiIV/Laz 群ではそれぞれ 13.8%（29 例），24.8%（52 例），60.5%（127 例）であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，有害事象及びいずれかの治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合はいずれも 100.0%（125/125 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 47.2%（59 例），重篤な有害事象の発現割合は 24.8%（31 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 1.6%（2 例）であった。治験治療薬の投与中止，減量，中断に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 12.8%（16 例），47.2%（59 例），62.4%（78 例）であった。

表 2.7.4-6 有害事象の概要（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more:				
AEs	209 (99.5%)	204 (99.0%)	125 (100.0%)	329 (99.4%)
Related AEs[a]	206 (98.1%)	196 (95.1%)	125 (100.0%)	321 (97.0%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	194 (94.2%)	125 (100.0%)	319 (96.4%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	192 (93.2%)	125 (100.0%)	317 (95.8%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	107 (51.9%)	59 (47.2%)	166 (50.2%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	79 (38.3%)	46 (36.8%)	125 (37.8%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	69 (33.5%)	42 (33.6%)	111 (33.5%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	66 (32.0%)	40 (32.0%)	106 (32.0%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	9 (4.3%)	7 (3.4%)	5 (4.0%)	12 (3.6%)
Grade 2	82 (39.0%)	90 (43.7%)	61 (48.8%)	151 (45.6%)
Grade 3	96 (45.7%)	92 (44.7%)	51 (40.8%)	143 (43.2%)
Grade 4	12 (5.7%)	8 (3.9%)	6 (4.8%)	14 (4.2%)
Grade 5	10 (4.8%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Serious AEs	64 (30.5%)	59 (28.6%)	31 (24.8%)	90 (27.2%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	33 (16.0%)	20 (16.0%)	53 (16.0%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	29 (14.1%)	18 (14.4%)	47 (14.2%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	27 (13.1%)	16 (12.8%)	43 (13.0%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	63 (30.6%)	59 (47.2%)	122 (36.9%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	34 (16.5%)	47 (37.6%)	81 (24.5%)
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	55 (26.7%)	43 (34.4%)	98 (29.6%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	127 (61.7%)	78 (62.4%)	205 (61.9%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	105 (51.0%)	71 (56.8%)	176 (53.2%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	113 (54.9%)	58 (46.4%)	171 (51.7%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	26 (12.6%)	16 (12.8%)	42 (12.7%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	23 (11.2%)	16 (12.8%)	39 (11.8%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	25 (12.1%)	12 (9.6%)	37 (11.2%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	18 (8.7%)	6 (4.8%)	24 (7.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined

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

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

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団の有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示す。

有害事象及びいずれかの治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合は，いずれの群でも100.0%であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は AmiSC/Laz 群 42.3%（11/26 例）及び AmiIV/Laz 群 70.0%（21/30 例）（以下同順）で，重篤な有害事象の発現割合は 26.9%（7 例）及び 26.7%（8 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 3.8%（1 例）及び 0%であった。治験治療薬の投与中止，減量，中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群ではそれぞれ 15.4%（4 例），26.9%（7 例），84.6%（22 例）であり，AmiIV/Laz 群ではそれぞれ 20.0%（6 例），20.0%（6 例），63.3%（19 例）であった。

表 2.7.4-7 有害事象の概要（PALOMA-3，安全性解析対象集団，日本人集団）

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	26	30	56
Subjects with 1 or more:			
AEs	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
Related AEs [a]	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
Related to Amivantamab	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
Related to Lazertinib	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Grade 2	15 (57.7%)	8 (26.7%)	23 (41.1%)
Grade 3	9 (34.6%)	16 (53.3%)	25 (44.6%)
Grade 4	1 (3.8%)	5 (16.7%)	6 (10.7%)
Grade 5	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Serious AEs	7 (26.9%)	8 (26.7%)	15 (26.8%)
Related serious AEs [a]	5 (19.2%)	8 (26.7%)	13 (23.2%)
Related to Amivantamab	5 (19.2%)	8 (26.7%)	13 (23.2%)
Related to Lazertinib	5 (19.2%)	6 (20.0%)	11 (19.6%)
AEs leading to dose reduction	7 (26.9%)	6 (20.0%)	13 (23.2%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	4 (15.4%)	4 (13.3%)	8 (14.3%)
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	7 (26.9%)	5 (16.7%)	12 (21.4%)
AEs leading to drug interruption [b]	22 (84.6%)	19 (63.3%)	41 (73.2%)
AEs leading to drug interruption of Amivantamab	17 (65.4%)	14 (46.7%)	31 (55.4%)
AEs leading to drug interruption of Lazertinib	20 (76.9%)	18 (60.0%)	38 (67.9%)
AEs leading to discontinuation of study agent	4 (15.4%)	6 (20.0%)	10 (17.9%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	4 (15.4%)	6 (20.0%)	10 (17.9%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	4 (15.4%)	5 (16.7%)	9 (16.1%)
AEs leading to death [c]	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
AEs related to COVID-19	4 (15.4%)	1 (3.3%)	5 (8.9%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total

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

[tsfae01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsfae01jpn.sas] 13MAR2024, 03:26

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団で発現した全有害事象を M.5.3.5.3.2_ISS_TSFAE02 に，いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-付録-4 に，いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象を M.5.3.5.3.2_ISS_TSFAE04A に示した。

PALOMA-3 では，有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 99.0%（204/206 例），AmiIV/Laz 群 99.5%（209/210 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 25%以上に認められた有害事象は，爪囲炎［53.9%（111 例），51.4%（108 例）］，低アルブミン血症［46.6%（96 例），36.7%（77 例）］，発疹［46.1%（95 例），43.3%（91 例）］，ざ瘡様皮膚炎［31.1%（64 例），32.9%（69 例）］，悪心［29.1%（60 例），24.8%（52 例）］，口内炎［27.7%（57 例），32.9%（69 例）］，末梢性浮腫［25.2%（52 例），27.6%（58 例）］，ALT 増加［22.3%（46 例），26.7%（56 例）］及び注入に伴う反応［13.1%（27 例），65.7%（138 例）］であった。いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合は，95.1%（196/206 例）及び 98.1%（206/210 例）であった。いずれかの群で 25%以上に認められたいずれかの治験治療薬と関連がある有害事象は，爪囲炎［53.4%（110 例），51.4%（108 例）］，発疹［43.7%（90 例），43.3%（91 例）］，低アルブミン血症［38.3%（79 例），31.4%（66 例）］，ざ瘡様皮膚炎［31.1%（64 例），32.9%（69 例）］，口内炎［26.2%（54 例），31.9%（67 例）］及び注入に伴う反応［13.1%（27 例），64.8%（136 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，全例（125/125 例）に有害事象が認められた。被験者の 25%以上に認められた有害事象は，爪囲炎（71.2%，89 例），発疹（60.8%，76 例），低アルブミン血症（48.0%，60 例），口内炎（40.8%，51 例），ざ瘡様皮膚炎（39.2%，49 例），ALT 増加（37.6%，47 例），AST 増加（32.8%，41 例），末梢性浮腫（32.0%，40 例），そう痒症（29.6%，37 例），悪心及び便秘（各 25.6%，各 32 例）であった。いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象も全例で認められ，被験者の 25%以上に認められたいずれかの治験治療薬と関連がある有害事象は，爪囲炎（69.6%，87 例），発疹（60.0%，75 例），低アルブミン血症（43.2%，54 例），口内炎（39.2%，49 例），ざ瘡様皮膚炎（38.4%，48 例），ALT 増加（33.6%，42 例），そう痒症及び末梢性浮腫（各 29.6%，各 37 例）及び AST 増加（28.8%，36 例）であった。

アミバンタマブの抗腫瘍作用は EGFR 及び MET を標的とするため，EGFR 関連有害事象及び MET 関連有害事象について以下にまとめた。

EGFR 関連有害事象

爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎及び口内炎が多く報告された。

PALOMA-3 では，爪囲炎の発現割合は，AmiSC/Laz 群 53.9%（111/206 例），AmiIV/Laz 群 51.4%（108/210 例）（以下同順）であった。発疹（PT）の発現割合は 46.1%（95 例）及び 43.3%（91 例）であり，重症度は Grade 1 又は 2 が多く，ほとんどは非重篤であった（表 2.7.4-8, M.5.3.5.3.2_ISS_TSFAE05A）。注目すべき有害事象としての「発疹」は 2.7.4.2.1.7(1)3)に示した。ざ瘡様皮膚炎の発現割合は 31.1%（64 例）及び 32.9%（69 例）であった。口内炎の発現割合は 27.7%（57 例）及び 32.9%（69 例）であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，爪囲炎の発現割合は 71.2%（89/125 例）であった。発疹（PT）の発現割合は 60.8%（76 例）であり，重症度は Grade 1 又は 2 が多く，ほとんどは非重篤であった。ざ瘡様皮膚炎の発現割合は 39.2%（49 例），口内炎の発現割合は 40.8%（51 例）であった。

MET 関連有害事象

低アルブミン血症及び末梢性浮腫が多く報告された。

PALOMA-3 では，低アルブミン血症の発現割合は，AmiSC/Laz 群 46.6%（96/206 例），AmiIV/Laz 群 36.7%（77/210 例）（以下同順）であった。Grade 3 以上の低アルブミン血症の発現割合は 4.4%（9 例）及び 3.8%（8 例）であり，血清アルブミン値に群間差は認められなかった（表 2.7.4-8，M5.3.5.1.1_CSR_GSFLAB03A）。末梢性浮腫の発現割合は 25.2%（52 例）及び 27.6%（58 例）であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，低アルブミン血症の発現割合は 48.0%（60/125 例），末梢性浮腫の発現割合は 32.0%（40 例）であった。

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で認められた全有害事象を表 2.7.4-付録-5 に，いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE04AJPN に示した。

有害事象の発現割合は，いずれの群でも 100.0%であった。いずれかの群で 25%以上に認められた有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［AmiSC/Laz 群 73.1%（19 例），AmiIV/Laz 群 43.3%（13 例），以下同順］，低アルブミン血症［69.2%（18 例），63.3%（19 例）］，爪囲炎［69.2%（18 例），53.3%（16 例）］，口内炎［53.8%（14 例），40.0%（12 例）］，倦怠感［42.3%（11 例），23.3%（7 例）］，末梢性浮腫［38.5%（10 例），23.3%（7 例）］，発疹［34.6%（9 例），40.0%（12 例）］，下痢［34.6%（9 例），26.7%（8 例）］，悪心［30.8%（8 例），33.3%（10 例）］，皮膚乾燥［30.8%（8 例），6.7%（2 例）］，頭痛［26.9%（7 例），26.7%（8 例）］，食欲減退［23.1%（6 例），33.3%（10 例）］，血小板減少症［19.2%（5 例），26.7%（8 例）］，注入に伴う反応［15.4%（4 例），60.0%（18 例）］及びリンパ球減少症［0%，33.3%（10 例）］であった。

いずれかの群で 25%以上に認められたいずれかの治験治療薬と関連がある有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［73.1%（19 例），43.3%（13 例）］，爪囲炎［69.2%（18 例），53.3%（16 例）］，低アルブミン血症［65.4%（17 例），56.7%（17 例）］，口内炎［50.0%（13 例），40.0%（12 例）］，末梢性浮腫［38.5%（10 例），23.3%（7 例）］，倦怠感［38.5%（10 例），20.0%（6 例）］，発疹［34.6%（9 例），40.0%（12 例）］，下痢［34.6%（9 例），26.7%（8 例）］，皮膚乾燥［26.9%（7 例），6.7%（2 例）］，悪心［23.1%（6 例），30.0%（9 例）］，食欲減退

［19.2%（5 例），30.0%（9 例）］及び注入に伴う反応［15.4%（4 例），60.0%（18 例）］であった。

2.7.4.2.1.3 Grade 3 以上の有害事象

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団のいずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-8 に示す。

PALOMA-3 では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 51.9%（107/206 例），AmiIV/Laz 群 56.2%（118/210 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［8.7%（18 例），5.7%（12 例）］及びリンパ球減少症［0.5%（1 例），8.1%（17 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 47.2%（59/125 例）であった。5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，発疹（9.6%，12 例）及びざ瘡様皮膚炎（8.8%，11 例）であった。

表 2.7.4-8 いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象
（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more grade >=3 AEs	118 (56.2%)	107 (51.9%)	59 (47.2%)	166 (50.2%)
System organ class Preferred term				
皮膚および皮下組織障害	23 (11.0%)	30 (14.6%)	29 (23.2%)	59 (17.8%)
ざ瘡様皮膚炎	12 (5.7%)	18 (8.7%)	11 (8.8%)	29 (8.8%)
発疹	8 (3.8%)	8 (3.9%)	12 (9.6%)	20 (6.0%)
感染症および寄生虫症	22 (10.5%)	19 (9.2%)	13 (10.4%)	32 (9.7%)
爪囲炎	3 (1.4%)	8 (3.9%)	4 (3.2%)	12 (3.6%)
肺炎	7 (3.3%)	3 (1.5%)	4 (3.2%)	7 (2.1%)
代謝および栄養障害	17 (8.1%)	21 (10.2%)	7 (5.6%)	28 (8.5%)
低アルブミン血症	8 (3.8%)	9 (4.4%)	3 (2.4%)	12 (3.6%)
低カリウム血症	2 (1.0%)	5 (2.4%)	2 (1.6%)	7 (2.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (5.7%)	18 (8.7%)	3 (2.4%)	21 (6.3%)
肺臓炎	3 (1.4%)	6 (2.9%)	0	6 (1.8%)
胃腸障害	13 (6.2%)	13 (6.3%)	7 (5.6%)	20 (6.0%)
口内炎	5 (2.4%)	1 (0.5%)	4 (3.2%)	5 (1.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.2%)	14 (6.8%)	4 (3.2%)	18 (5.4%)
末梢性浮腫	1 (0.5%)	6 (2.9%)	2 (1.6%)	8 (2.4%)
疲労	5 (2.4%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)
臨床検査	11 (5.2%)	9 (4.4%)	7 (5.6%)	16 (4.8%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.8%)	6 (2.9%)	3 (2.4%)	9 (2.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	5 (1.5%)
血液およびリンパ系障害	23 (11.0%)	9 (4.4%)	5 (4.0%)	14 (4.2%)
貧血	5 (2.4%)	4 (1.9%)	2 (1.6%)	6 (1.8%)
リンパ球減少症	17 (8.1%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)
傷害，中毒および処置合併症	8 (3.8%)	6 (2.9%)	0	6 (1.8%)
注入に伴う反応 [a]	8 (3.8%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.

[tsfae03p2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae03p2.sas] 30APR2024, 10:40

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-付録-6 に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 42.3%（11/26 例），AmiIV/Laz 群 70.0%（21/30 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［19.2%（5 例），3.3%（1 例）］，低アルブミン血症［15.4%（4 例），10.0%（3 例）］，下痢［7.7%（2 例），3.3%（1 例）］，末梢性浮腫［7.7%（2 例），0%］，低カリウム血症［3.8%（1 例），6.7%（2 例）］，リンパ球減少症［0%，33.3%（10 例）］，発疹［0%，10.0%（3 例）］並びに食欲減退及び悪心［各 0%，各 6.7%（各 2 例）］であった。

2.7.4.2.1.4 死亡

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団の試験期間中の死亡及び死因の概要を表 2.7.4-9 に示す。

PALOMA-3 では，試験期間中に死亡した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 20.9%（43/206 例），AmiIV/Laz 群 29.0%（61/210 例）（以下同順）であった。いずれの群も疾患進行による死亡が最も多く［17.0%（35 例），23.8%（50 例）］，死因が有害事象の被験者の割合は 3.4%（7 例）及び 5.2%（11 例）であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者の割合は 11.2%（23 例）及び 17.6%（37 例）であった。死因は疾患進行が最も多く［7.8%（16 例），12.4%（26 例）］，次いで有害事象［3.4%（7 例），5.2%（11 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 4.0%（5/125 例）であった。疾患進行又は有害事象により死亡した被験者の割合は各 1.6%（各 2 例）であった。治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者の割合は 1.6%（2 例）であり，死因はいずれも有害事象であった。

表 2.7.4-9 試験期間中の死亡及び死因の概要（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Deaths during study	61 (29.0%)	43 (20.9%)	5 (4.0%)	48 (14.5%)
Progressive disease	50 (23.8%)	35 (17.0%)	2 (1.6%)	37 (11.2%)
Adverse event	11 (5.2%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Cause unknown	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Other	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
Deaths within 30 days of last dose[a]	37 (17.6%)	23 (11.2%)	2 (1.6%)	25 (7.6%)
Progressive disease	26 (12.4%)	16 (7.8%)	0	16 (4.8%)
Adverse event	11 (5.2%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
Other	0	0	0	0

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
Note: Cause unknown includes unknown or missing cause of death.
[a] Subjects who died within 30 days of last dose will be counted in both categories.
[tsfdth01.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfdth01.sas] 30APR2024, 10:40

安全性併合解析対象集団における死亡に至った有害事象を表 2.7.4-10 に示す。PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 + 6）で死亡に至った有害事象が認められた被験者の一覧を，表 2.7.4-付録-7 及び表 2.7.4-付録-8 にそれぞれ示す。

PALOMA-3 では，死亡に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 3.4%（7/206 例），AmiIV/Laz 群 4.8%（10/210 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，肺臓炎［1 例（0.5%），3 例（1.4%）］及び脳梗塞［0 例，2 例（1.0%）］であった。治験治療薬と関連がある死亡に至った有害事象は，3 例（1.5%）及び 4 例（1.9%）に認められた。AmiSC/Laz 群の 3 例の内訳は，呼吸不全，突然死及び肺臓炎（各 1 例）で，いずれもアミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの両剤と「関連あり」と判断された。AmiIV/Laz 群の 4 例の内訳は，肺臓炎 3 例及び脳梗塞 1 例であった。膵臓炎の 2 例は，アミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの両剤と「関連あり」，肺臓炎の 1 例はアミバンタマブ IV のみ「関連あり」，脳梗塞の 1 例はラゼルチニブのみ「関連あり」と判断された。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，死亡に至った有害事象の発現割合は 1.6%（2/125 例）であった。当該 2 例の死亡に至った有害事象は，敗血症及び心停止（各 1 例）であり，いずれも治験治療薬と「関連なし」と判断された。

死亡に至った有害事象の叙述は，M5.3.5.1.1_CSR_Appendix_Narratives 及び M5.3.5.2.2-1_CSR_Appendix_Narratives 参照。

表 2.7.4-10 死亡に至った有害事象（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more AEs leading to death	10 (4.8%)	7 (3.4%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)
System organ class				

Preferred term	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
感染症および寄生虫症	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
肺炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性肺炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
敗血症	0	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)
尿路性敗血症	1 (0.5%)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (1.9%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
肺臓炎	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
呼吸障害	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
呼吸不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
心臓障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
心停止	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
突然死	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
無力症	1 (0.5%)	0	0	0
神経系障害	2 (1.0%)	0	0	0
脳梗塞	2 (1.0%)	0	0	0

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.

[tsfae10.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae10.sas] 30APR2024, 10:40

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団における試験期間中の死亡及び死因の概要を M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFDTH01JPN に，死亡に至った有害事象を表 2.7.4-付録-9 に示す。

試験期間中に死亡した被験者の割合は，AmiSC/Laz 群 3.8%（1/26 例），AmiIV/Laz 群 23.3%（7/30 例）であった。AmiSC/Laz 群の 1 例は，治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡が認められ，死因は有害事象であった。AmiIV/Laz 群の 7 例の死因は，疾患進行 6 例及び有害事象 1 例であった。AmiIV/Laz 群では，治験治療薬の最終投与から 30 日以内に死亡した被験者は 3 例（10.0%）であり，死因は疾患進行 2 例及び有害事象 1 例（後治療開始後に発現）であった。

死亡に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 3.8%（1/26 例），AmiIV/Laz 群 0%（0/30 例）であった。AmiSC/Laz 群の 1 例の死亡に至った有害事象は肺臓炎であり，アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの両剤と「関連あり」と判断された。当該死亡例の詳細は 2.7.4.2.1.7(1)4)に示した。

2.7.4.2.1.5 その他の重篤な有害事象

(1) 全体集団

安全性併合解析対象集団のいずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-11 に示す。

全体として，報告された重篤な有害事象は，治療対象の疾患（NSCLC）やアミバンタマブ及びラゼルチニブの作用機序によるもの，及び各薬剤の既知の安全性プロファイルとおおむね一致していた。

PALOMA-3 では，重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 28.6%（59/206 例），AmiIV/Laz 群 30.5%（64/210 例）（以下同順）であり，両群で同程度であった。いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺臓炎［4.4%（9 例），2.9%（6 例）］及び肺炎［1.5%（3 例），3.3%（7 例）］であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は，14.1%（29 例）及び 15.7%（33 例）であり，ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 13.1%（27 例）及び 12.4%（26 例）であった（表 2.7.4-6）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，重篤な有害事象の発現割合は 24.8%（31/125 例）であった。被験者の 2%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（3.2%，4 例）並びに IRR/ARR 及び深部静脈血栓症（各 2.4%，各 3 例）であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 14.4%（18 例），ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 12.8%（16 例）であった。

PALOMA-3 及び PALOMA-2（Cohort 1 + 6）の重篤な有害事象の一覧を，M5.3.5.1.1_Adverse Event Listings_LSFAE01 及び M5.3.5.2.2-1_Adverse Event Listings_LSFAE03 にそれぞれ示した。

表 2.7.4-11 いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象
（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more SAEs	64 (30.5%)	59 (28.6%)	31 (24.8%)	90 (27.2%)
System organ class Preferred term				
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (7.1%)	19 (9.2%)	5 (4.0%)	24 (7.3%)
肺臓炎	6 (2.9%)	9 (4.4%)	1 (0.8%)	10 (3.0%)
感染症および寄生虫症	18 (8.6%)	14 (6.8%)	9 (7.2%)	23 (6.9%)
肺炎	7 (3.3%)	3 (1.5%)	4 (3.2%)	7 (2.1%)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.0%)	5 (2.4%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)
注入に伴う反応 [a]	2 (1.0%)	0	3 (2.4%)	3 (0.9%)
血管障害	9 (4.3%)	3 (1.5%)	4 (3.2%)	7 (2.1%)
深部静脈血栓症	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	5 (1.5%)

Key: SAE = serious adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.
[tsfae05ap2.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae05ap2.sas] 30APR2024, 10:40

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で認められた重篤な有害事象を表 2.7.4-付録-10 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は AmiSC/Laz 群 26.9%（7/26 例），AmiIV/Laz 群 26.7%（8/30 例）（以下同順）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，間質性肺疾患［2 例（7.7%），0 例］並びに悪心及び発疹［各 0 例，各 2 例（各 6.7%）］であった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 19.2%（5 例）及び 26.7%（8 例）であり，ラゼルチニブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 19.2%（5 例）及び 20.0%（6 例）であった（表 2.7.4-7）。

2.7.4.2.1.6 その他の重要な有害事象

(1) 治験治療薬の投与中止に至った有害事象

1) 全体集団

安全性併合解析対象集団で，いずれかの治験治療薬（アミバンタマブ SC，アミバンタマブ IV 及びラゼルチニブ）の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-付録-11 に示す。

PALOMA-3 では，いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 12.6%（26/206 例）［アミバンタマブ SC の投与中止 11.2%（23 例），ラゼルチニブの投与中止 12.1%（25 例）］，AmiIV/Laz 群 13.8%（29/210 例）［アミバンタマブ IV の投与中止 13.3%（28 例），ラゼルチニブの投与中止 12.4%（26 例）］であった（表 2.7.4-6）。いずれかの群で 2%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎［AmiSC/Laz 群 3.4%（7 例），AmiIV/Laz 群 2.9%（6 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 12.8%（16/125 例）［アミバンタマブ SC の投与中止 12.8%（16 例），ラゼルチニブの投与中止 9.6%（12 例）］であった。2%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-付録-12 に示す。

いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 15.4%（4/26 例）［アミバンタマブ SC の投与中止，ラゼルチニブの投与中止とも 15.4%（4 例）］，AmiIV/Laz 群 20.0%（6/30 例）［アミバンタマブ IV の投与中止：20.0%（6 例），ラゼルチニブの投与中止 16.7%（5 例）］であった（表 2.7.4-7）。いずれかの群で 2 例以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，間質性肺疾患［AmiSC/Laz 群 2 例（7.7%），AmiIV/Laz 群 0 例，以下同順］及び食欲減退［0 例，2 例（6.7%）］であった。

(2) 治験治療薬の減量に至った有害事象

1) 全体集団

安全性併合解析対象集団で，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-付録-13 に示す。

PALOMA-3 では，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 30.6%（63/206 例）［アミバンタマブ SC の減量 16.5%（34 例），ラゼルチニブの減量：26.7%（55 例）］，AmiIV/Laz 群 24.8%（52/210 例）［アミバンタマブ IV の減量 11.9%（25 例），ラ

ゼルチニブの減量 21.4%（45 例）］であった（表 2.7.4-6）。いずれかの群で 5%以上に認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は，発疹［AmiSC/Laz 群 7.8%（16 例），AmiIV/Laz 群 3.8%（8 例），以下同順］，爪囲炎［6.8%（14 例），3.8%（8 例）］及びざ瘡様皮膚炎［5.8%（12 例），4.3%（9 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は 47.2%（59/125 例）［アミバンタマブ SC の減量 37.6%（47 例），ラゼルチニブの減量 34.4%（43 例）］であった。5%以上に認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は，発疹（12.8%，16 例），ざ瘡様皮膚炎（9.6%，12 例）及び爪囲炎（8.8%，11 例）であった。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4-付録-14 に示す。

いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 26.9%（7/26 例）［アミバンタマブ SC の減量 15.4%（4 例），ラゼルチニブの減量 26.9%（7 例）］，AmiIV/Laz 群 20.0%（6/30 例）［アミバンタマブ IV の減量 13.3%（4 例），ラゼルチニブの減量 16.7%（5 例）］であった（表 2.7.4-7）。いずれかの群で 2 例以上に認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［AmiSC/Laz 群 3 例（11.5%），AmiIV/Laz 群 2 例（6.7%），以下同順），爪囲炎［2 例（7.7%），2 例（6.7%）］並びに下痢及び低アルブミン血症［各 2 例（各 7.7%），各 0 例］であった。

(3) 治験治療薬の投与中断に至った有害事象

1) 全体集団

安全性併合解析対象集団で，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4-付録-15 に示す。

PALOMA-3 では，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「IRR」及び「LARR」を除く）の発現割合は，AmiSC/Laz 群 61.7%（127/206 例）［アミバンタマブ SC の投与中断 51.0%（105 例），ラゼルチニブの投与中断 54.9%（113 例）］，AmiIV/Laz 群 60.5%（127/210 例）［アミバンタマブ IV の投与中断 48.1%（101 例），ラゼルチニブの投与中断 53.3%（112 例）］であった（表 2.7.4-6）。いずれかの群で 5%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，爪囲炎［AmiSC/Laz 群 13.1%（27 例），AmiIV/Laz 群 4.8%（10 例），以下同順］，ざ瘡様皮膚炎［12.6%（26 例），7.1%（15 例）］，発疹［12.1%（25 例），8.1%（17 例）］及び COVID-19［4.4%（9 例），5.7%（12 例）］であった。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「ARR」を除く）の発現割合は 62.4%（78/125 例）［アミバンタマブ SC の投与中断 56.8%（71 例），ラゼルチニブの投与中断 46.4%（58 例）］であった。5%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，発疹（13.6%，17 例），ざ瘡様皮膚炎（10.4%，13 例）及び爪囲炎（8.8%，11 例）であった。

2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団で，いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象を表 2.7.4-付録-16 に示す。

いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象（「IRR」及び「LARR」を除く）の発現割合は，AmiSC/Laz 群 84.6%（22/26 例）［アミバンタマブ SC の投与中断 65.4%（17 例），ラゼルチニブの投与中断 76.9%（20 例）］，AmiIV/Laz 群 63.3%（19/30 例）［アミバンタマブ IV の投与中断 46.7%（14 例），ラゼルチニブの投与中断 60.0%（18 例）］であった（表 2.7.4-7）。いずれかの群で 10%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，ざ瘡様皮膚炎［AmiSC/Laz 群 34.6%（9 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（1 例），以下同順］，爪囲炎［26.9%（7 例），6.7%（2 例）］，低アルブミン血症［23.1%（6 例），0%］，発疹［15.4%（4 例），16.7%（5 例）］，ALT 増加［11.5%（3 例），0%］，悪心［0%，16.7%（5 例）］であった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

全体集団

安全性併合解析対象集団で発現した注目すべき有害事象（「IRR/ARR」，「静脈血栓塞栓症」，「発疹」，「肺臓炎／間質性肺疾患」）を表 2.7.4-12 に示す。各事象の詳細は 2.7.4.2.1.7(1)1)～4)に示す。

表 2.7.4-12 注目すべき有害事象（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
			PALOMA-2 Cohort	
	PALOMA-3	PALOMA-3	1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more AEs of special interest	197 (93.8%)	178 (86.4%)	116 (92.8%)	294 (88.8%)
Special interest category Preferred term				
Rash	167 (79.5%)	166 (80.6%)	115 (92.0%)	281 (84.9%)
発疹	91 (43.3%)	95 (46.1%)	76 (60.8%)	171 (51.7%)
ざ瘡様皮膚炎	69 (32.9%)	64 (31.1%)	49 (39.2%)	113 (34.1%)
斑状丘疹状皮疹	10 (4.8%)	11 (5.3%)	8 (6.4%)	19 (5.7%)
膿疱性皮疹	5 (2.4%)	7 (3.4%)	10 (8.0%)	17 (5.1%)
毛包炎	6 (2.9%)	4 (1.9%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)
皮膚炎	8 (3.8%)	4 (1.9%)	4 (3.2%)	8 (2.4%)
紅斑	6 (2.9%)	4 (1.9%)	4 (3.2%)	8 (2.4%)
丘疹性皮疹	1 (0.5%)	5 (2.4%)	0	5 (1.5%)
多形紅斑	0	0	4 (3.2%)	4 (1.2%)
皮膚病変	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (2.4%)	4 (1.2%)
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)
紅斑性皮疹	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	3 (0.9%)
斑状皮疹	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)
皮膚剥脱	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
ざ瘡	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
痘瘡状ざ瘡	0	2 (1.0%)	0	2 (0.6%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
会陰発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
毛孔性皮疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
そう痒性皮疹	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
Infusion Related Reaction[a]	138 (65.7%)	27 (13.1%)	19 (15.2%)*	46 (13.9%)*
注入に伴う反応 [a]	138 (65.7%)	27 (13.1%)	19 (15.2%)*	46 (13.9%)*
Venous Thromboembolic Event	30 (14.3%)	19 (9.2%)	16 (12.8%)	35 (10.6%)
深部静脈血栓症	11 (5.2%)	5 (2.4%)	8 (6.4%)	13 (3.9%)
肺塞栓症	9 (4.3%)	6 (2.9%)	3 (2.4%)	9 (2.7%)
四肢静脈血栓症	3 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (2.4%)	6 (1.8%)
塞栓症	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	5 (1.5%)
静脈塞栓症	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)
血栓症	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
鎖骨下静脈血栓症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
表在性静脈血栓症	0	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
肺梗塞	1 (0.5%)	0	0	0
静脈血栓症	3 (1.4%)	0	0	0
Local Administration Related Reaction	0	20 (9.7%)	0	20 (6.0%)
投与に伴う反応 [b]	0	20 (9.7%)	0	20 (6.0%)
Pneumonitis /Interstitial Lung Disease	7 (3.3%)	12 (5.8%)	2 (1.6%)	14 (4.2%)
肺臓炎	6 (2.9%)	9 (4.4%)	1 (0.8%)	10 (3.0%)
間質性肺疾患	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.
[b] Administration related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm is considered as a local reaction related to subcutaneous administration. In PALOMA-2, LARRs were not reported separately from ARRs.
* Including one subject who had only local redness and swelling without any systemic reactions.

[tsfae08.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae08.sas] 30APR2024, 10:40

日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団における Grade 別の注目すべき有害事象を表 2.7.4-付録-17 に示す。各事象の詳細は 2.7.4.2.1.7(1)1)～4)に示す。

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

a) 全体集団

PALOMA-3 では，「IRR」の発現割合は AmiSC/Laz 群 13.1%（27/206 例），AmiIV/Laz 群 65.7%（138/210 例）（以下同順）であった。重症度は大半が Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の「IRR」の発現割合は 0.5%（1 例）及び 3.8%（8 例）であった。Grade 4 以上の「IRR」は認められなかった。重篤な「IRR」の発現割合は 0%及び 1.0%（2 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「IRR」の発現割合は 0%及び 1.9%（4 例），いずれかの治験治療薬の投

与中断に至った「IRR」は 1.0%（2 例）及び 55.2%（116 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った「IRR」はいずれの群でも認められなかった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE01C）。

「IRR」は大半が Cycle 1 に発現した。初回投与から Cycle 1 Day 8 の投与前までに「IRR」が認められた被験者（24 例及び 135 例）において，「IRR」の初回発現までの時間の中央値（範囲）は 110.5（39～2056）分及び 55.0（0～395）分であった。「IRR」の持続時間の中央値（範囲）は 124.0（15～600）分及び 68.0（0～3013）分であった（M5.3.5.1.1_CSR_GSFAE01IRR, M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE04IRRBYINJ, TSFAE08DUR）。

PALOMA-3 では，「LARR」の発現割合は 9.7%（20/206 例）及び 0%であった。「LARR」はいずれも Grade 1 又は 2 であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，「ARR」の発現割合は 15.2%（19/125 例）であった。重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「ARR」は 2.4%（3 例）に認められた。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「ARR」は認められなかった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A, TSFAE08C, TSFAE08F）。「ARR」の初回発現までの時間の中央値（範囲）は 138.0（19～434）分であった。「ARR」の持続時間の中央値（範囲）は 60.0（10～190）分であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08TT, TSFAE08DUR）。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団の「IRR」の発現割合は AmiSC/Laz 群 15.4%（4/26 例），AmiIV/Laz 群 60.0%（18/30 例）（以下同順）であった。重症度は，AmiIV/Laz 群での Grade 3 の 1 例を除き，いずれの群でも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「IRR」はいずれの群でも認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「IRR」の発現割合は 0%及び 3.3%（1 例），いずれかの治験治療薬の投与中断に至った「IRR」は 3.8%（1 例）及び 36.7%（11 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った「IRR」はいずれの群でも認められなかった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE01CJPN）。

初回投与から Cycle 1 Day 8 の投与前までに「IRR」が認められた被験者（2 例及び 18 例）において，「IRR」の初回発現までの時間の中央値（範囲）は 1050.5（45～2056）分及び 50.0（15～277）分であった。「IRR」の持続時間の中央値（範囲）は 139.0（18～381）分及び 90.0（4～3013）分であった（表 2.7.4-付録-18，M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE04DURJPN）。

「LARR」の発現割合は 19.2%（5 例）及び 0%であった。「LARR」はいずれも Grade 1 であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE08JPN）。

2) 「静脈血栓塞栓症」

a) 全体集団

安全性併合解析対象集団で認められた「静脈血栓塞栓症」の概要を表 2.7.4-13 に示す。

PALOMA-3 では，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiSC/Laz 群 9.2%（19/206 例），AmiIV/Laz 群 14.3%（30/210 例）（以下同順）であった。PT 別で最も多く認められた「静脈血栓塞栓症」は深部静脈血栓症［2.4%（5 例），5.2%（11 例）］であり，次いで肺塞栓症［2.9%（6 例），4.3%（9 例）］であった（表 2.7.4-12）。全体として，重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 1.0%（2 例）及び 2.9%（6 例），Grade 4 の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 0%及び 0.5%（1 例）であった。Grade 5 の「静脈血栓塞栓症」はいずれ

の群でも認められなかった。重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 1.9%（4 例）及び 3.3%（7 例）であった。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 0%及び 1.0%（2 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 43.0（17～170）日及び 88.5（12～325）日であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08TT）。

安全性併合解析対象集団における予防的抗凝固薬の使用別の「静脈血栓塞栓症」の発現状況を表 2.7.4-14 に示す。

PALOMA-3 では予防的抗凝固療法が推奨され，予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は AmiSC/Laz 群で 79.6%（164/206 例）［「全投与」52.4%（108 例），「一部投与」27.2%（56 例）］，AmiIV/Laz 群で 81.4%（171/210 例）［「全投与」53.3%（112 例），「一部投与」28.1%（59 例）］であった。両群を合わせた「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者で 21.0%（17/81 例），「全投与」の被験者で 9.5%（21/220 例），「一部投与」の被験者で 9.6%（11/115 例）であった。予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，AmiSC/Laz 群で 16.7%（7/42 例），AmiIV/Laz 群で 25.6%（10/39 例）であり，そのうち，Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」は，AmiIV/Laz 群の被験者の 12.8%（5 例）に認められた（M5.3.5.1.1_CSR_TSFAE01AVTE, TSFAE01BVTE）。

「出血事象」［SMQ：出血関連用語（臨床検査用語を除く）より集計］の発現割合は，両群を合わせて，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者で 12.3%（10/81 例），「全投与」の被験者で 20.9%（46/220 例），「一部投与」の被験者で 40.0%（46/115 例）であり，これは静脈血栓塞栓症発現時の抗凝固薬の投与に関する文献（Raskob 2018）から予想される結果であった。「出血事象」の重症度は Grade 1 又は 2 が多かった。治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」は全体で 1 例（0.2%）であり，「一部投与」の被験者で認められた（M5.3.5.1.1_CSR_TSFAE01AHEM）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，静脈血栓塞栓症の発現割合は 12.8%（16/125 例）であった。PT 別で最も多く認められた「静脈血栓塞栓症」は深部静脈血栓症（6.4%，8 例）であり，次いで肺塞栓症，四肢静脈血栓症及び塞栓症（各 2.4%，各 3 例）であった。「静脈血栓塞栓症」が認められた 16 例のうち，予防的抗凝固薬を「全投与」又は「一部投与」の被験者は各 6 例，「無投与」の被験者は 4 例であった。重症度は，Grade 3 の 1 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「静脈血栓塞栓症」は 4.0%（5 例）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 130.0（4～284）日であった（表 2.7.4-13，表 2.7.4-14，M5.3.5.3.2_ISS_TEFAE08TT）。

PALOMA-2 の Cohort 1 では予防的抗凝固療法が推奨され，予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は 70.6%（48/68 例）［「全投与」32.4%（22 例），「一部投与」38.2%（26 例）］，「無投与」は 29.4%（20 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者で 18.2%（4/22 例），「一部投与」の被験者で 15.4%（4/26 例），「無投与」の被験者で 20.0%（4/20 例）であった。予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者の 1 例に Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」が認められた。重篤な「静脈血栓塞栓症」は，「一部投与」の被験者の 7.7%（2 例）及び「無投与」の被験者の 10.0%（2 例）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」はなかった。「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬

を「全投与」の被験者で 27.3%（6 例），「一部投与」の被験者で 30.8%（8 例），「無投与」の被験者で 20.0%（4 例）であった。「出血事象」の重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であり，重篤な「出血事象」及び治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」は認められなかった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSFAE01BVTE, TSFAE01BHEM）。

PALOMA-2 の Cohort 6 では，予防的抗凝固療法を必須とし，57 例全例が抗凝固薬を投与された［「全投与」84.2%（48 例），「一部投与」15.8%（9 例）］。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，「全投与」の被験者で 4.2%（2/48 例），「一部投与」の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。重篤な「静脈血栓塞栓症」は「全投与」の被験者の 2.1%（1 例）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」はなかった。「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者で 33.3%（16 例），「一部投与」の被験者で 88.9%（8 例）であった。Grade 3 以上の「出血事象」及び重篤な「出血事象」は，予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者の 4.2%（2 例）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「出血事象」は予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者の 2.1%（1 例）で認められた（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSFAE01BVTE, TSFAE01BHEM）。

表 2.7.4-13 「静脈血栓塞栓症」の概要（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more:				
VTEs	30 (14.3%)	19 (9.2%)	16 (12.8%)	35 (10.6%)
Related VTEs [a]	22 (10.5%)	16 (7.8%)	14 (11.2%)	30 (9.1%)
Related to Amivantamab[a]	22 (10.5%)	16 (7.8%)	13 (10.4%)	29 (8.8%)
Related to Lazertinib[a]	21 (10.0%)	16 (7.8%)	12 (9.6%)	28 (8.5%)
Grade 3 or higher VTEs	7 (3.3%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
Related Grade 3 or higher VTEs[a]	6 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
Related to Amivantamab[a]	6 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
Related to Lazertinib[a]	5 (2.4%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	7 (3.3%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)
Grade 2	16 (7.6%)	16 (7.8%)	14 (11.2%)	30 (9.1%)
Grade 3	6 (2.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)
Grade 4	1 (0.5%)	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Serious VTEs	7 (3.3%)	4 (1.9%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)
Related serious VTEs[a]	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)
Related to Amivantamab[a]	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)
Related to Lazertinib[a]	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)
VTEs leading to dose reduction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
VTEs leading to dose reduction of Amivantamab	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.3%)
VTEs leading to dose reduction of Lazertinib	0	0	0	0
VTEs leading to drug interruption	7 (3.3%)	5 (2.4%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)
VTEs leading to interruption of Amivantamab	6 (2.9%)	4 (1.9%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)
VTEs leading to interruption of Lazertinib	6 (2.9%)	4 (1.9%)	1 (0.8%)	5 (1.5%)
VTEs leading to discontinuation of study agent	2 (1.0%)	0	0	0
VTEs leading to discontinuation of Amivantamab	2 (1.0%)	0	0	0

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
VTEs leading to discontinuation of Lazertinib	2 (1.0%)	0	0	0
VTEs leading to death [b]	0	0	0	0
Related VTEs leading to death[a,b]	0	0	0	0
Related to Amivantamab[a,b]	0	0	0	0
Related to Lazertinib[a,b]	0	0	0	0

Key: VTE=Venous Thromboembolic Event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
[a] A VTE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
Note: VTEs include all Embolic and thrombotic events, venous (SMQ), Thrombosis and Embolism events.

[tsfae01vte.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae01vte.sas] 30APR2024, 10:40

表 2.7.4-14 予防的抗凝固薬の使用別の「静脈血栓塞栓症」の発現状況（安全性併合解析対象集団）

	Amivantamab IV + Lazertinib				Amivantamab SC + Lazertinib											
	PALOMA-3				PALOMA-3				PALOMA-2 Cohort 1 and 6				Combined			
	Total	On Anticoagulation	Partial Anticoagulation	No Anticoagulation	Total	On Anticoagulation	Partial Anticoagulation	No Anticoagulation	Total	On Anticoagulation	Partial Anticoagulation	No Anticoagulation	Total	On Anticoagulation	Partial Anticoagulation	No Anticoagulation
Safety Analysis Set	210	112	59	39	206	108	56	42	125	70	35	20	331	178	91	62
Subjects with 1 or more VTEs	30 (14.3%)	14 (12.5%)	6 (10.2%)	10 (25.6%)	19 (9.2%)	7 (6.5%)	5 (8.9%)	7 (16.7%)	16 (12.8%)	6 (8.6%)	6 (17.1%)	4 (20.0%)	35 (10.6%)	13 (7.3%)	11 (12.1%)	11 (17.7%)
Preferred term																
深部静脈血栓症	11 (5.2%)	5 (4.5%)	3 (5.1%)	3 (7.7%)	5 (2.4%)	1 (0.9%)	2 (3.6%)	2 (4.8%)	8 (6.4%)	2 (2.9%)	3 (8.6%)	3 (15.0%)	13 (3.9%)	3 (1.7%)	5 (5.5%)	5 (8.1%)
肺塞栓症	9 (4.3%)	5 (4.5%)	1 (1.7%)	3 (7.7%)	6 (2.9%)	2 (1.9%)	2 (3.6%)	2 (4.8%)	3 (2.4%)	1 (1.4%)	1 (2.9%)	1 (5.0%)	9 (2.7%)	3 (1.7%)	3 (3.3%)	3 (4.8%)
四肢静脈血栓症	3 (1.4%)	1 (0.9%)	0	2 (5.1%)	3 (1.5%)	0	3 (5.4%)	0	3 (2.4%)	1 (1.4%)	2 (5.7%)	0	6 (1.8%)	1 (0.6%)	5 (5.5%)	0
塞栓症	3 (1.4%)	1 (0.9%)	1 (1.7%)	1 (2.6%)	2 (1.0%)	1 (0.9%)	0	1 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (1.4%)	2 (5.7%)	0	5 (1.5%)	2 (1.1%)	2 (2.2%)	1 (1.6%)
静脈塞栓症	3 (1.4%)	0	2 (3.4%)	1 (2.6%)	3 (1.5%)	2 (1.9%)	0	1 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (1.4%)	0	0	4 (1.2%)	3 (1.7%)	0	1 (1.6%)
肺梗塞	1 (0.5%)	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	3 (1.4%)	2 (1.8%)	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鎖骨下静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0	0
表在性静脈血栓症	0	0	0	0	1 (0.5%)	0	0	1 (2.4%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	0	0	1 (1.6%)
血栓症	1 (0.5%)	1 (0.9%)	0	0	2 (1.0%)	0	1 (1.8%)	1 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (1.4%)	0	0	3 (0.9%)	1 (0.6%)	1 (1.1%)	1 (1.6%)

Key: VTE=Venous Thromboembolic Event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
Note: VTEs include all Embolic and thrombotic events, venous (SMQ), Thrombosis and Embolism events.
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 25.1.
On Prophylactic Anticoagulation: Any subject who had anticoagulation prior or at C1D1 plus 3 days window and continue without interruption until progression, death, withdrawn from the study, occurrence of VTE or C5D1.
Partial Prophylactic Anticoagulation: Any subject who was on prophylactic anticoagulant prior to C5D1 and had interruption.
No Prophylactic Anticoagulation: Subjects who never took prophylactic anticoagulation during first 4 months of amivantamab and lazertinib combination treatment.

[tsfae02bvte.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae02bvte.sas] 30APR2024, 10:40

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiSC/Laz 群 11.5%（3/26 例），AmiIV/Laz 群 16.7%（5/30 例）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた「静脈血栓塞栓症」の PT は，塞栓症及び肺塞栓症［各 2 例（各 6.7%），いずれも AmiIV/Laz 群］であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 及び 4 の「静脈血栓塞栓症」は，AmiSC/Laz 群では認められず，AmiIV/Laz 群でそれぞれ 3.3%（1 例）に認められた。いずれの群でも Grade 5 の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。重篤な「静脈血栓塞栓症」は，AmiSC/Laz 群の 3.8%（1 例），AmiIV/Laz 群の 6.7%（2 例）で認められた。治験治療薬の投与中止に至った「静脈血栓塞栓症」は AmiIV/Laz 群の 3.3%（1 例）にのみ認められた。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群で 24.00（22.0～107.0）日，AmiIV/Laz 群で 101.00（25.0～168.0）日であった（表 2.7.4-付録-17，M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE01VTEJPN, TSFAE03BTTVTEJPN）。

予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は，AmiSC/Laz 群では 26.9%（7/26 例）［「全投与」23.1%（6 例），「一部投与」3.8%（1 例）］，AmiIV/Laz 群では 30.0%（9/30 例）［「全投与」16.7%（5 例），「一部投与」13.3%（4 例）］であった。AmiSC/Laz 群では，「静脈血栓塞栓症」は 3 例に認められ，いずれも予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者であった。このうち 1 例に重篤な「静脈血栓塞栓症」が認められた。AmiIV/Laz 群では，「静脈血栓塞栓症」は 5 例に認められ，予防的抗凝固薬を「無投与」の被験者 4 例及び「一部投与」の被験者 1 例であった。Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」及び重篤な「静脈血栓塞栓症」はそれぞれ，予防的抗凝固薬を「無投与」の 2 例で認められた（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE01BVTEJPN）。

両群を合わせた日本人被験者全体で，「出血事象」の発現割合は，予防的抗凝固薬を「全投与」の被験者で 54.5%（6/11 例），「一部投与」の被験者で 20.0%（1/5 例），「無投与」の被験者で 7.5%（3/40 例）であった。重症度が Grade 3 以上の「出血事象」及び重篤な「出血事象」は認められなかった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE01AHEMJPN）。

3) 「発疹」

a) 全体集団

PALOMA-3 では，「発疹」の発現割合は AmiSC/Laz 群 80.6%（166/206 例），AmiIV/Laz 群 79.5%（167/210 例）（以下同順）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は 13.6%（28 例）及び 11.0%（23 例）であった。Grade 4 の「発疹」は各群で 1 例に発現し，Grade 5 の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」の発現割合は 0%及び 1.0%（2 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は 2.9%（6 例）及び 1.0%（2 例）であった。「発疹」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は，16.0（1～218）日及び 15.0（1～232）日であった。「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は，26.5（1～270）日及び 25.0（1～278）日であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A, TSFAE08C, TSFAE08F, TSFAE08TT, TSFAE08DUR）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，「発疹」の発現割合は 92.0%（115/125 例）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は 21.6%（27 例）であった。Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」及びいずれかの治験治療薬の投与中止に至

った「発疹」はそれぞれ 1.6%（2 例）に認められた。「発疹」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0（1～143）日であった。「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 28.0（1～368）日であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A, TSFAE08C, TSFAE08F, TSFAE08TT, TSFAE08DUR）。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団の「発疹」の発現割合は AmiSC/Laz 群 92.3%（24/26 例），AmiIV/Laz 群 83.3%（25/30 例）（以下同順）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は 19.2%（5 例）及び 13.3%（4 例）であった。Grade 4 以上の「発疹」はいずれの群でも認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」の発現割合は 3.8%（1 例）及び 3.3%（1 例）であった。「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 27.0（2～189）日及び 33.0（4～197）日であった（表 2.7.4-付録-17，M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE08FJPN, TSFAE04DURJPN）。

4) 「肺臓炎／間質性肺疾患」

a) 全体集団

PALOMA-3 では，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 5.8%（12/206 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（7/210 例）（以下同順）であった。Grade 3 及び 4 の「肺臓炎／間質性肺疾患」は AmiSC/Laz 群のみで認められ，発現割合は Grade 3 が 1.5%（3 例），Grade 4 が 1.9%（4 例）であった。Grade 5 の「肺臓炎／間質性肺疾患」はいずれの群でも認められ，発現割合は 0.5%（1 例）及び 1.4%（3 例）であった。重篤な「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は 5.8%（12 例）及び 3.3%（7 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は 4.9%（10 例）及び 3.3%（7 例）であった。「肺臓炎／間質性肺疾患」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 73.0（10～166）日及び 83.0（8～251）日であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A, TSFAE08C, TSFAE08F, TSFAE08TT）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は 1.6%（2 例）であり，Grade 2 及び Grade 3 が各 1 例であった。いずれの「肺臓炎／間質性肺疾患」も重篤であり，治験治療薬の投与中止に至った（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE08A, TSFAE08C, TSFAE08F）。

b) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人集団の「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は AmiSC/Laz 群 11.5%（3/26 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（1/30 例）であった。AmiSC/Laz 群の 3 例の重症度はそれぞれ Grade 1，4 及び 5 であり，Grade 5 の「肺臓炎／間質性肺疾患」は肺臓炎（PT）であった。AmiIV/Laz 群の 1 例の重症度は Grade 1 であった。いずれの「肺臓炎／間質性肺疾患」も治験治療薬の投与中止に至った（表 2.7.4-付録-17，M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFAE08FJPN）。

「肺臓炎／間質性肺疾患」は，安全性に関する重要な評価事項であり，特に EGFR 阻害薬において十分な注意が必要である。PALOMA-3 の日本人被験者において認められた上述の Grade 5 の肺臓炎の 1 例及びカットオフ後に間質性肺疾患を認め死亡に至った 1 例について，以下に詳細を記載する。

- 肺臓炎：当該被験者は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群に割り付けられた 65 歳以上の被験者で，Day 22 に Grade 3 の重篤な有害事象である肺臓炎により入院した。画像検査で右肺に

すりガラス陰影が認められ，肺炎又は間質性肺疾患が疑われた。メチルプレドニゾロンの投与を開始し，その後増量したが，低酸素状態が悪化し入院経過は不良であった。治験治療薬の投与は中止された（アミバンタマブ SC の最終投与日：Day 15，ラゼルチニブの最終投与日：Day 21）。Day 24 に Grade 2 の非重篤な血栓症，Day 25 に Grade 3 の非重篤な循環虚脱が発現した。短期間の改善が見られた後，Day 29 に Grade 2 の非重篤な心房細動が発現し，Day 30 に呼吸不全及び呼吸困難の悪化が見られ，挿管が必要となり，ICU へ入室した。Day 31 に，胸腔チューブ挿入を要する Grade 3 の非重篤な気胸，Day 36 に Grade 1 の非重篤な腎梗塞，Day 38 に Grade 2 の非重篤な貧血，Day 39 に Grade 1 の非重篤な皮下気腫，Day 42 に Grade 2 の非重篤なサイトメガロウイルス感染を発現した。Day 51 に，肺臓炎は Grade 5 に悪化し被験者は死亡した。当該被験者の肺臓炎は，いずれの治験治療薬とも「関連あり」と判断された。

- 間質性肺疾患：当該被験者は PALOMA-3 の AmiSC/Laz 群に割り付けられた 65 歳以上の被験者で，Day 107 に自宅で転倒し一時的に意識消失し，救急搬送された。Grade 2 の塞栓症及び Grade 3 の重篤な有害事象である間質性肺疾患が認められ入院となった。間質性肺疾患のため，治験治療薬の投与は中止された（アミバンタマブ SC の最終投与日：Day 99，ラゼルチニブの最終投与日：Day 107）。発熱及び低酸素状態が認められ，胸部 CT 検査の結果，両肺にすりガラス陰影が確認された。メチルプレドニゾロン，抗凝固薬及び広域抗生物質の投与後に解熱したが，酸素レベルの改善は不十分であった。Day 109 に間質性肺疾患は Grade 4 に悪化した。Day 111 に肺の状態は更に悪化し，挿管が必要となった。ICU での入院中に胸腔チューブ挿入を要する気胸が認められ，気管切開し，その後，発熱が再発した。Day 176 に，長期の間質性肺疾患に起因する多臓器不全により被験者は死亡した。当該被験者の間質性肺疾患は，いずれの治験治療薬とも「関連あり」と判断された。

2.7.4.2.1.8 個別有害事象の文章による説明

PALOMA-3 並びに PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 で認められた死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述は各試験の CSR に示した（M5.3.5.1.1_CSR_Appendix_Narratives, M5.3.5.2.2-1_CSR_Appendix_Narratives）。

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

PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 において Q2W レジメンでアミバンタマブ SC とラゼルチニブを併用投与した安全性の結果を，同じ患者集団を対象にアミバンタマブ IV とラゼルチニブを併用投与した MARIPOSA のデータと比較し，表 2.7.4-15 に示した。

各種有害事象の発現割合は，「IRR/ARR」でアミバンタマブ IV よりもアミバンタマブ SC で大幅に低かったことを除き，おおむね同程度であった。PALOMA-2 の Cohort 1 及び 6 と MARIPOSA は，試験対象集団は同じであるものの，試験デザインの違い（PALOMA-2 の非盲検非対照試験に対し，MARIPOSA はランダム化対照試験），被験者数の違い，PALOMA-2 の観察期間の中央値が短いこと，静脈血栓塞栓症の予防のための抗凝固薬の使用等に差異があることから，試験間の比較の解釈には注意を要する。各試験の背景情報は 2.7.4.1.1.1 項に示した。

表 2.7.4-15 ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与（PALOMA-2 Cohort 1 + 6）とアミバンタマブ IV 投与（MARIPOSA）の比較（Q2W レジメン）

	First-line Treatment Q2W Dosing	
Study	**PALOMA-2 (Cohorts 1+6)**	**MARIPOSA**
Treatment	ami SC+ laz	ami IV+ laz
N	125	421
Follow-up (months)	8.64[c]	22.21[c]
IRR/ARR	15.2%	62.9%
VTE	8.6% (F) 17.1% (P) 20.0% (N)*	37.3%
Rash	92.0%	88.6%
Pneumonitis/ILD	1.6%	3.1%
AEs	100.0%	100.0%
Grade 3 or greater AEs	47.2%	75.1%
Serious AEs	24.8%	48.7%
Related to amivantamab	14.4%	21.6%
AEs leading to dose reduction	47.2%	59.1%
Related to amivantamab	40.0%	43.7%
AEs leading to drug interruption[a]	62.4%	83.1%
Related to amivantamab	52.0%	67.0%
AEs leading to discontinuation of study agent	12.8%	34.9%
Related to amivantamab	8.0%	23.8%
AEs leading to death[b]	1.6%	8.1%

F=full prophylactic anticoagulation; P=partial prophylactic anticoagulation; N=no prophylactic anticoagulation
[a] Excludes infusion/administration related reactions.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal
[c] median follow-up time is based on the Full Analysis Set
*Cohort 1 only

Sources: 表 2.7.4-12，表 2.7.4-14
M5.3.5.2.2-1_CSR_TSIFU01, TSFAE01, TSFAE02G3
M5.3.5.1.2_CSR_TSIFU01, TSFAE04, TSFAE01
表 2.7.4-付録-19，表 2.7.4-付録-20，表 2.7.4-付録-21

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

アミバンタマブ SC を Q3W レジメンで投与した PALOMA-2 の Cohort 2 及び 3b（CP と併用）並びに Cohort 3（CP 及びラゼルチニブと併用）の結果を以下に示す。日本人集団の結果については 2.7.4.2.2.9 項にまとめて示した。

2.7.4.2.2.1 有害事象の概要

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 の安全性解析対象集団における有害事象の概要を表 2.7.4-16 に示す。

有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 98.5%（64/65 例），Cohort 3b で 83.9%（26/31 例），Cohort 3 で 100.0%（70/70 例）（以下同順）であった。いずれかの治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合は，96.9%（63 例），80.6%（25 例），100.0%（70 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，60.0%（39 例），38.7%（12 例），85.7%（60 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は 23.1%（15 例），19.4%（6 例），47.1%（33 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 3.1%（2 例），3.2%（1 例），5.7%（4 例）であった。

表 2.7.4-16 有害事象の概要－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3（安全性解析対象集団）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs	64 (98.5%)	26 (83.9%)	70 (100.0%)
Related AEs[a]	63 (96.9%)	25 (80.6%)	70 (100.0%)
Related to Amivantamab	62 (95.4%)	20 (64.5%)	69 (98.6%)
Related to Lazertinib			41 (58.6%)
Related to Carboplatin	60 (92.3%)	24 (77.4%)	68 (97.1%)
Related to Pemetrexed	60 (92.3%)	23 (74.2%)	68 (97.1%)
Maximum toxicity grade			
Grade 1	4 (6.2%)	5 (16.1%)	1 (1.4%)
Grade 2	21 (32.3%)	9 (29.0%)	9 (12.9%)
Grade 3	30 (46.2%)	7 (22.6%)	45 (64.3%)
Grade 4	7 (10.8%)	4 (12.9%)	11 (15.7%)
Grade 5	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
AEs leading to death[b]	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
Related AEs leading to death	0	0	0
Related to Amivantamab	0	0	0
Related to Lazertinib			0
Related to Carboplatin	0	0	0
Related to Pemetrexed	0	0	0
Serious AEs	15 (23.1%)	6 (19.4%)	33 (47.1%)
Related serious AEs	11 (16.9%)	5 (16.1%)	25 (35.7%)
Related to Amivantamab	5 (7.7%)	5 (16.1%)	14 (20.0%)
Related to Lazertinib			4 (5.7%)
Related to Carboplatin	8 (12.3%)	4 (12.9%)	17 (24.3%)
Related to Pemetrexed	9 (13.8%)	4 (12.9%)	18 (25.7%)
AEs leading to dose discontinuation of any study agent	9 (13.8%)	2 (6.5%)	16 (22.9%)
Discontinuation of Amivantamab	5 (7.7%)	1 (3.2%)	7 (10.0%)
Discontinuation of Lazertinib			6 (8.6%)
Discontinuation of Carboplatin	6 (9.2%)	2 (6.5%)	8 (11.4%)
Discontinuation of Pemetrexed	8 (12.3%)	1 (3.2%)	13 (18.6%)
AEs leading to dose reduction of any study agent	26 (40.0%)	7 (22.6%)	38 (54.3%)
Dose reduction of Amivantamab	15 (23.1%)	1 (3.2%)	21 (30.0%)
Dose reduction of Lazertinib			11 (15.7%)
Dose reduction of Carboplatin	16 (24.6%)	4 (12.9%)	18 (25.7%)
Dose reduction of Pemetrexed	17 (26.2%)	6 (19.4%)	23 (32.9%)
AEs leading to dose interruption of any study agent	37 (56.9%)	9 (29.0%)	57 (81.4%)
Interruption of Amivantamab	35 (53.8%)	8 (25.8%)	52 (74.3%)
Interruption of Lazertinib			20 (28.6%)
Interruption of Carboplatin	16 (24.6%)	5 (16.1%)	20 (28.6%)
Interruption of Pemetrexed	24 (36.9%)	5 (16.1%)	40 (57.1%)

Key: AE = adverse event
[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[tsfae01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae01.sas] 18APR2024, 07:18

2.7.4.2.2.2 比較的よくみられる有害事象

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 の安全性解析対象集団で 25%以上に認められた有害事象を表 2.7.4-17 に示す。

発現割合の高かった有害事象は，アミバンタマブ IV，CP 及びラゼルチニブ（Cohort 3 のみ）のそれぞれの既知の毒性プロファイルと一致していた。報告された有害事象の多くは非重篤であり，治験治療薬と関連がある有害事象による治験治療薬の投与中止は少なかった。

アミバンタマブ SC で認められた有害事象の多くは，EGFR 関連有害事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎，爪囲炎，口内炎）及び MET 関連有害事象（低アルブミン血症）であった。これらの多くの重症度は Grade 1 又は 2 でかつ非重篤であり，治験治療薬の投与中止に至るものではなかった。CP 投与時に多く認められる有害事象として，好中球減少症，悪心，血小板減少症及び貧血が報告された。有害事象は支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であった。

表 2.7.4-17 いずれかのコホートで 25%以上に認められた有害事象
－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3（安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs	64 (98.5%)	26 (83.9%)	70 (100.0%)
System organ class Preferred term			
胃腸障害	55 (84.6%)	19 (61.3%)	62 (88.6%)
悪心	30 (46.2%)	9 (29.0%)	40 (57.1%)
口内炎	22 (33.8%)	7 (22.6%)	29 (41.4%)
便秘	20 (30.8%)	6 (19.4%)	23 (32.9%)
皮膚および皮下組織障害	54 (83.1%)	11 (35.5%)	58 (82.9%)
発疹	26 (40.0%)	4 (12.9%)	25 (35.7%)
ざ瘡様皮膚炎	23 (35.4%)	2 (6.5%)	20 (28.6%)
血液およびリンパ系障害	41 (63.1%)	13 (41.9%)	59 (84.3%)
好中球減少症	26 (40.0%)	10 (32.3%)	50 (71.4%)
血小板減少症	23 (35.4%)	7 (22.6%)	28 (40.0%)
貧血	21 (32.3%)	3 (9.7%)	26 (37.1%)
白血球減少症	13 (20.0%)	5 (16.1%)	20 (28.6%)
感染症および寄生虫症	40 (61.5%)	4 (12.9%)	50 (71.4%)
爪囲炎	30 (46.2%)	0	31 (44.3%)
代謝および栄養障害	38 (58.5%)	6 (19.4%)	49 (70.0%)
低アルブミン血症	20 (30.8%)	0	23 (32.9%)
食欲減退	13 (20.0%)	2 (6.5%)	25 (35.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (53.8%)	14 (45.2%)	51 (72.9%)
疲労	9 (13.8%)	5 (16.1%)	21 (30.0%)
無力症	7 (10.8%)	5 (16.1%)	22 (31.4%)
臨床検査	28 (43.1%)	4 (12.9%)	35 (50.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (21.5%)	2 (6.5%)	22 (31.4%)

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3

Key: AE = adverse event
[a] Including one subject who had only local redness and swelling without any systemic reactions.
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 25.1.

[tsfae02p25.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_scs/tafae02p25.sas] 25APR2024, 12:12

2.7.4.2.2.3 Grade 3 以上の有害事象

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 の安全性解析対象集団で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4-18 に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 60.0%（39/65 例），Cohort 3b で 38.7%（12/31 例），Cohort 3 で 85.7%（60/70 例）（以下同順）であった。いずれかのコホートで 10%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症［21.5%（14 例），29.0%（9 例），48.6%（34 例）］，血小板減少症［12.3%（8 例），9.7%（3 例），14.3%（10 例）］，白血球減少症［4.6%（3 例），12.9%（4 例），17.1%（12 例）］，疲労［1.5%（1 例），3.2%（1 例），11.4%（8 例）］並びにリンパ球減少症及び無力症［各 1.5%（各 1 例），各 0%，各 10.0%（各 7 例）］であった。

表 2.7.4-18 いずれかのコホートで 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象
－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3（安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	39 (60.0%)	12 (38.7%)	60 (85.7%)
System organ class Preferred term			
血液およびリンパ系障害	22 (33.8%)	10 (32.3%)	46 (65.7%)
好中球減少症	14 (21.5%)	9 (29.0%)	34 (48.6%)
血小板減少症	8 (12.3%)	3 (9.7%)	10 (14.3%)
貧血	6 (9.2%)	0	3 (4.3%)
白血球減少症	3 (4.6%)	4 (12.9%)	12 (17.1%)
発熱性好中球減少症	2 (3.1%)	0	6 (8.6%)
リンパ球減少症	1 (1.5%)	0	7 (10.0%)
代謝および栄養障害	17 (26.2%)	1 (3.2%)	15 (21.4%)
低カリウム血症	5 (7.7%)	0	5 (7.1%)
低アルブミン血症	4 (6.2%)	0	6 (8.6%)
低カルシウム血症	4 (6.2%)	0	0
低マグネシウム血症	3 (4.6%)	0	0
低ナトリウム血症	3 (4.6%)	0	6 (8.6%)
食欲減退	0	0	3 (4.3%)
高アミラーゼ血症	0	1 (3.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (9.2%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)
発疹	4 (6.2%)	0	1 (1.4%)

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.1%)	0	3 (4.3%)
皮膚炎	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
胃腸障害	5 (7.7%)	3 (9.7%)	13 (18.6%)
口内炎	2 (3.1%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)
下痢	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
悪心	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
嘔吐	1 (1.5%)	0	3 (4.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.7%)	2 (6.5%)	18 (25.7%)
無力症	1 (1.5%)	0	7 (10.0%)
疲労	1 (1.5%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)
浮腫	0	0	2 (2.9%)
末梢性浮腫	0	0	3 (4.3%)
突然死	0	1 (3.2%)	0
感染症および寄生虫症	5 (7.7%)	1 (3.2%)	13 (18.6%)
気道感染	1 (1.5%)	0	3 (4.3%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (3.2%)	0
好中球減少性敗血症	0	0	2 (2.9%)
敗血症	0	0	2 (2.9%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (4.6%)	0	3 (4.3%)
胸水	0	0	2 (2.9%)
臨床検査	2 (3.1%)	2 (6.5%)	2 (2.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (3.2%)	0
リパーゼ増加	0	1 (3.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
背部痛	0	0	2 (2.9%)
筋力低下	0	1 (3.2%)	0
神経系障害	1 (1.5%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)
失神	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (3.2%)	2 (2.9%)
転倒	0	1 (3.2%)	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

[tsfae02g3p2.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_scs/tafae02g3p2.sas] 25APR2024, 12:12

2.7.4.2.2.4 死亡

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 の安全性解析対象集団における死亡の概要を表 2.7.4-19 に，死亡に至った有害事象を表 2.7.4-20 に示す。死亡に至った有害事象が認められた被験者の一覧を表 2.7.4-付録-22 に示す。

Cohort 2 では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 6.2%（4/65 例）であり，いずれも死因は有害事象であった。4 例のうち 2 例は治験治療薬の最終投与後 30 日以内の死亡であり，死亡に至

った有害事象は，気道感染及び遊走性血栓静脈炎（各 1 例）であった。いずれの死亡に至った有害事象も治験治療薬と「関連なし」と判断された。治験治療薬の最終投与後 30 日以降に死亡した 2 例は，いずれも呼吸不全による死亡であり，2 例ともいずれかの治験治療薬と「関連あり」と判断された。

Cohort 3b では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 3.2%（1/31 例）であり，死因は有害事象であった。当該死亡は治験治療薬の最終投与後 30 日以内に認められた。死亡に至った有害事象は突然死であり，治験治療薬と「関連なし」と判断された。

Cohort 3 では，試験期間中に死亡した被験者の割合は 11.4%（8/70 例）であった。死因は有害事象が最も多く（7.1%，5 例），次いで疾患進行（2.9%，2 例）及びその他（1.4%，1 例）であった。このうち，治験治療薬の最終投与後 30 日以内の死亡は，死因が有害事象であった被験者の 4 例に認められ，死亡に至った有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症，全身健康状態悪化及びてんかん（各 1 例）であった。いずれの死亡に至った有害事象も治験治療薬と「関連なし」と判断された。治験治療薬の最終投与後 30 日以降に死亡した 4 例の死因は，疾患進行 2 例，突然死及びその他（各 1 例）であった。

表 2.7.4-19 死亡の概要－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3

（安全性解析対象集団）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Deaths during study	4 (6.2%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)
Adverse Event	4 (6.2%)	1 (3.2%)	5 (7.1%)
Progressive Disease	0	0	2 (2.9%)
Other	0	0	1 (1.4%)
Deaths within 30 days of last dose[a]	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
Adverse Event	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)

[a] Subjects who died within 30 days will be counted in both categories.

[tsfdth01.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfdth01.sas] 18APR2024, 07:18

表 2.7.4-20 死亡に至った有害事象－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3

（安全性解析対象集団）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs leading to death	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
気道感染	1 (1.5%)	0	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.4%)
敗血症	0	0	1 (1.4%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
血管障害	1 (1.5%)	0	0
遊走性血栓静脈炎	1 (1.5%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
全身健康状態悪化	0	0	1 (1.4%)
突然死	0	1 (3.2%)	0
神経系障害	0	0	1 (1.4%)
てんかん	0	0	1 (1.4%)

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 25.1.
Note: AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[tsfae02dth.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae02dth.sas] 18APR2024, 07:18

2.7.4.2.2.5 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 23.1%（15/65 例），Cohort 3b で 19.4%（6/31 例），Cohort 3 で 47.1%（33/70 例）であった。いずれかのコホートで 5%以上に認められた重篤な有害事象は発熱性好中球減少症［Cohort 2：3.1%（2 例），Cohort 3b：0%，Cohort 3：5.7%（4 例）］であった（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-21 いずれかのコホートで 2%以上に認められた重篤な有害事象
－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3（安全性解析対象集団）

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more SAEs	15 (23.1%)	6 (19.4%)	33 (47.1%)
System organ class Preferred term			
感染症および寄生虫症	4 (6.2%)	0	10 (14.3%)
気道感染	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (2.9%)
敗血症	0	0	2 (2.9%)
血液およびリンパ系障害	3 (4.6%)	0	8 (11.4%)
発熱性好中球減少症	2 (3.1%)	0	4 (5.7%)
好中球減少症	0	0	2 (2.9%)
血小板減少症	0	0	2 (2.9%)
胃腸障害	2 (3.1%)	3 (9.7%)	8 (11.4%)
下痢	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)
嘔吐	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
悪心	0	1 (3.2%)	2 (2.9%)
口内炎	0	1 (3.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.1%)	2 (6.5%)	5 (7.1%)
疲労	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)

	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
全身健康状態悪化	0	0	2 (2.9%)
突然死	0	1 (3.2%)	0
代謝および栄養障害	2 (3.1%)	0	5 (7.1%)
脱水	0	0	2 (2.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)
背部痛	0	0	2 (2.9%)
筋力低下	0	1 (3.2%)	0
神経系障害	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
失神	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
転倒	0	1 (3.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
皮膚炎	0	1 (3.2%)	0

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 25.1.

[tsfae03p2.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_scs/tafae03p2.sas] 25APR2024, 12:12

2.7.4.2.2.6 その他の重要な有害事象

(1) 治験治療薬の投与中止に至った有害事象

いずれかの治験治療薬（Cohort 2 及び 3b：アミバンタマブ SC，カルボプラチン及びペメトレキセド，Cohort 3：アミバンタマブ SC，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ）の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 13.8%（9/65 例），Cohort 3b で 6.5%（2/31 例），Cohort 3 で 22.9%（16/70 例）であった。いずれかのコホートで 5%以上に認められた治験治療薬の投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-23）。

(2) 治験治療薬の減量に至った有害事象

いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 40.0%（26/65 例），Cohort 3b で 22.6%（7/31 例），Cohort 3 で 54.3%（38/70 例）（以下同順）であった。いずれかのコホートで 5%以上に認められたいずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は，好中球減少症［9.2%（6 例），9.7%（3 例），8.6%（6 例）］，血小板減少症［6.2%（4 例），6.5%（2 例），7.1%（5 例）］，発疹［7.7%（5 例），0%，7.1%（5 例）］，疲労［3.1%（2 例），6.5%（2 例），8.6%（6 例）］，爪囲炎［1.5%（1 例），0%，5.7%（4 例）］，無力症［0%，0%，5.7%（4 例）］であった（表 2.7.4-付録-24）。

(3) 治験治療薬の投与中断に至った有害事象

いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 56.9%（37/65 例），Cohort 3b で 29.0%（9/31 例），Cohort 3 で 81.4%（57/70 例）（以下同順）であった。いずれかのコホートで 10%以上に認められたいずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，好中球減少症［16.9%（11 例），12.9%（4 例），27.1%（19 例）］，血小板減少症［7.7%（5

例），0%，12.9%（9 例）］，無力症［1.5%（1 例），3.2%（1 例），12.9%（9 例）］及び疲労［0%，3.2%（1 例），10.0%（7 例）］であった（表 2.7.4-付録-25）。

2.7.4.2.2.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 注目すべき有害事象

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 で認められた注目すべき有害事象［「ARR」，「静脈血栓塞栓症」（ラゼルチニブを併用投与した Cohort 3 のみ），「発疹」，「肺臓炎／間質性肺疾患」］の発現割合を表 2.7.4-22 に示す。各事象の詳細は 2.7.4.2.2.7(1)1)～4)に示す。

表 2.7.4-22 注目すべき有害事象－PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3
（安全性解析対象集団）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs of special interest	59 (90.8%)	10 (32.3%)	53 (75.7%)
Special interest category Preferred term			
Rash	54 (83.1%)	9 (29.0%)	50 (71.4%)
発疹	26 (40.0%)	4 (12.9%)	25 (35.7%)
ざ瘡様皮膚炎	23 (35.4%)	2 (6.5%)	20 (28.6%)
斑状丘疹状皮疹	6 (9.2%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
毛包炎	5 (7.7%)	0	4 (5.7%)
ざ瘡	2 (3.1%)	0	0
皮膚炎	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
丘疹	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
そう痒性皮疹	1 (1.5%)	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
皮膚剥脱	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0
皮膚病変	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
紅斑	0	0	1 (1.4%)
丘疹性皮疹	0	1 (3.2%)	2 (2.9%)
Venous Thromboembolic Event	10 (15.4%)	0	8 (11.4%)
深部静脈血栓症	5 (7.7%)	0	1 (1.4%)
静脈塞栓症	2 (3.1%)	0	1 (1.4%)
塞栓症	1 (1.5%)	0	0
肺塞栓症	1 (1.5%)	0	4 (5.7%)
表在性静脈血栓症	1 (1.5%)	0	0
遊走性血栓静脈炎	1 (1.5%)	0	0
腎静脈血栓症	0	0	1 (1.4%)
血栓症	0	0	1 (1.4%)
Administration Related Reaction	5 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (4.3%)
投与に伴う反応	5 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (4.3%)
Pneumonitis / Interstitial Lung Disease	1 (1.5%)	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	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 25.1.

[tsfae04.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae04.sas] 18APR2024, 07:18

1) 「Administration related reaction（ARR）」

「ARR」の発現割合は，Cohort 2 で 7.7%（5/65 例），Cohort 3b で 9.7%（3/31 例），Cohort 3 で 4.3%（3/70 例）であった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 で，非重篤であり，いずれの治験治療薬の投与中止にも至らなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 41）。

2) 「静脈血栓塞栓症」

Cohort 3（ラゼルチニブ併用）における「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 11.4%（8/70 例）であった。重症度は，Grade 1 及び 3 が各 1 例（各 1.4%），Grade 2 が 6 例（8.6%）で，Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。Cohort 3 では予防的抗凝固療法が推奨され，予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は 72.9%（51/70 例）［「全投与」62.9%（44 例），「一部投与」10.0%（7 例）］であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，抗凝固薬を「全投与」の被験者で 6.8%（3/44 例），「一部投与」の被験者で 0%，「無投与」の被験者で 26.3%（5/19 例）であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は，予防的抗凝固薬の「無投与」の被験者 1 例に認められた。当該事象は重篤と判断されたが，治験治療薬の投与中止又は減量には至らなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 49, Attachment 50）。

3) 「発疹」

「発疹」の発現割合は，Cohort 2 で 83.1%（54/65 例），Cohort 3b で 29.0%（9/31 例），Cohort 3 で 71.4%（50/70 例）（以下同順）であった。重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は，9.2%（6 例），3.2%（1 例），5.7%（4 例）であった。Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。重篤な「発疹」の発現割合は，0%（0 例），3.2%（1 例），1.4%（1 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」は Cohort 3 の 1 例（1.4%）にのみ認められた（ラゼルチニブの投与中止）（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 52, Attachment 51, Attachment 43）。

4) 「肺臓炎／間質性肺疾患」

「肺臓炎／間質性肺疾患」は Cohort 2 の 65 例中 1 例（1.5%）に認められた。当該事象は Grade 4 の重篤な有害事象であり，治験治療薬（アミバンタマブ SC 及びペメトレキセド）の投与中止に至った（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 52, Attachment 51, Attachment 43）。

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

PALOMA-2 の Cohort 2，3b 及び 3 におけるアミバンタマブ SC の Q3W レジメンの安全性の結果について，対象患者と併用薬剤が同じであるアミバンタマブ IV の過去の試験データと比較し，表 2.7.4-23 に示した（Cohort 2 は PAPILLON と比較，Cohort 3b は MARIPOSA-2 のアミバンタマブ IV と CP の併用投与群と比較，Cohort 3 は MARIPOSA-2 のアミバンタマブ IV，CP 及びラゼルチニブの併用投与群と比較）。

いずれの比較においても，各種有害事象の発現割合は，「IRR/ARR」でアミバンタマブ IV よりもアミバンタマブ SC で大幅に低かったことを除き，おおむね同程度であった。Cohort 2 は PAPILLON と，Cohort 3b 及び 3 は MARIPOSA-2 と試験対象集団は同じであるものの，試験デザインの違い（PALOMA-2 の非盲検非対照試験に対し，PAPILLON 及び MARIPOSA-2 はランダム

化対照試験），被験者数の違い，PALOMA-2 の観察期間の中央値が短いこと，ラゼルチニブ併用投与群での静脈血栓塞栓症の予防のための抗凝固薬の使用等に差異があることから，結果の解釈には注意を要する。各試験の背景情報は 2.7.4.1.1.1 項に示した。

表 2.7.4-23 CP 併用又は CP 及びラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC 投与（PALOMA-2 Cohort 2，3b 及び 3）とアミバンタマブ IV 投与（PAPILLON 及び MARIPOSA-2）の比較（Q3W レジメン）

	Q3W Dosing					
	First-line Treatment		Second-line treatment			
Study	**PALOMA-2 Cohort 2**	**PAPILLON**	**PALOMA-2 Cohort 3b**	**MARIPOSA-2**	**PALOMA-2 Cohort 3**	**MARIPOSA-2**
Treatment	ami SC+CP	ami IV+CP	ami SC+CP	ami IV+CP	ami SC+CP +laz (ACP-L)	ami IV+CP +laz[a]
N	65	151	31	130	70	263
Follow-up (months)	3.483	14.59[d]	0.493	8.97[d]	5.388	[redacted] (LACP) [redacted] (ACP-L)[d]
IRR/ARR	7.7%	41.7%	9.7%	58.5%	4.3%	56.3%
VTE	15.4%	15.9%	0	10.0%	6.8% (F) 0% (P) 26.3% (N)	22.1%
Rash	83.1%	89.4%	29.0%	70.8%	71.4%	74.9%
Pneumonitis/ILD	1.5%	2.6%	0	1.5%	0	2.7%
AEs	96.9%	100.0%	80.6%	100.0%	100.0%	100.0%
Grade 3 or greater AEs	60.0%	75.5%	38.7%	72.3%	85.7%	92.0%
Serious AEs	23.1%	37.1%	19.4%	32.3%	47.1%	52.1%
Related to amivantamab	7.7%	17.9%	16.1%	11.5%	20.0%	28.1%
AEs leading to dose reduction	40.0%	48.3%	22.6%	40.8%	54.3%	65.0%
Related to amivantamab	24.6%	35.8%	9.7%	15.4%	41.4%	27.0%
AEs leading to drug interruption[b]	56.9%	68.9%	29.0%	64.6%	81.4%	76.8%
Related to amivantamab	36.9%	41.7%	22.6%	36.9%	52.9%	44.1%
AEs leading to discontinuation of study agent	13.8%	23.8%	6.5%	18.5%	22.9%	34.2%
Related to amivantamab	3.1%	6.6%	3.2%	11.5%	8.6%	14.1%
AEs leading to death[c]	3.1%	4.6%	3.2%	2.3%	5.7%	5.3%

F=full prophylactic anticoagulation; P=partial prophylactic anticoagulation; N=no prophylactic anticoagulation
[a] Amivantamab in combination with carboplatin, pemetrexed, and lazertinib either as LACP or ACP-L
[b] Excludes infusion/administration related reactions
[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal
[d] median follow-up time is based on the Full Analysis Set

Sources: 表 2.7.4-16，表 2.7.4-18
M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 11, Attachment 40, Attachment 50
M5.3.5.1.4_CSR_TSIFU01, TSFAE03, TSFAE01A
M5.3.5.1.3_CSR_TSIFU01, TSFAE03, TSFAE01
表 2.7.4-付録-26，表 2.7.4-付録-27，表 2.7.4-付録-28，表 2.7.4-付録-29，表 2.7.4-付録-30

2.7.4.2.2.9 日本人集団

PALOMA-2（Cohort 2 及び 3b）で治験治療薬を投与された日本人被験者は，Cohort 2 で 7 例，Cohort 3b で 3 例（Cohort 3 は日本からの参加なし）であり，全例で有害事象が認められた。重篤な有害事象は Cohort 2 の被験者の 28.6%（2 例）で認められた。試験期間中の死亡はいずれのコ

ホートでも認められず，死亡に至った有害事象はなかった（表 2.7.4-付録-31，M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSFDTH01JPN）。

Cohort 2 の日本人被験者 7 例で最も多く認められた有害事象は口内炎（85.7%，6 例）であり，次いで，便秘及び爪囲炎（各 71.4%，各 5 例）並びに悪心及び低アルブミン血症（各 57.1%，各 4 例）であった。全例で Grade 3 以上の有害事象が認められ，Grade 3 の有害事象の発現割合は 71.4%（5 例），Grade 4 の有害事象の発現割合は 28.6%（2 例）であった。Grade 4 の有害事象の内訳は，血小板減少症，肺臓炎及び洞性徐脈（各 14.3%，各 1 例）であった。Cohort 3b の日本人被験者 3 例中，2 例以上に認められた有害事象は口内炎及び白血球減少症（各 66.7%，各 2 例）であった。Grade 3 の有害事象は 1 例（33.3%）で認められ，白血球減少症及び好中球減少症であった。Grade 4 の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-32，表 2.7.4-付録-33）。

Cohort 2 では，重篤な有害事象の発現割合は 28.6%（2/7 例）であり，貧血，洞性徐脈及び肺臓炎（各 14.3%，各 1 例）であった。Cohort 3b では重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-34）。

Cohort 2 では，いずれかの治験治療薬（アミバンタマブ SC，カルボプラチン及びペメトレキセド）の投与中止に至った有害事象は被験者の 28.6%（2/7 例）で認められ，貧血及び肺臓炎（各 14.3%，各 1 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量及び投与中断に至った有害事象の発現割合は，それぞれ 71.4%（5 例），85.7%（6 例）であった。Cohort 3b では，いずれかの治験治療薬の投与中止，減量及び投与中断に至った有害事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-35，表 2.7.4-付録-36，表 2.7.4-付録-37）。

注目すべき有害事象として，「ARR」はいずれのコホートでも認められなかった。Cohort 2 では「発疹」の発現割合は 85.7%（6/7 例），「肺臓炎／間質性肺疾患」は 14.3%（1 例）であった。重症度は，発疹（PT）の 1 例が Grade 3，肺臓炎（PT）の 1 例が Grade 4 であったことを除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。Cohort 3b ではいずれの注目すべき有害事象も認められなかった（M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSFAE01ARRJPN，表 2.7.4-付録-38）。

Cohort 2 では，カットオフ後に 1 例が肺臓炎により死亡した。以下に詳細を簡潔に記載する。

- 肺臓炎：当該被験者は年齢 65 歳以上で，Cohort 2 でアミバンタマブ SC（Q3W レジメン），カルボプラチン及びペメトレキセドを投与された。Day 64 に Cycle 4 のカルボプラチン投与を完了した。Day 124 に Grade 4 の重篤な有害事象である肺臓炎により入院した。肺炎に対する気管支肺胞洗浄処置では異常は見られず，X 線検査により急性肺損傷が認められた。酸素吸入を開始し，メチルプレドニゾロン及び広域抗生物質が投与された。下肢静脈への超音波検査により静脈血栓塞栓症（Grade 1）が認められた。Day 127 に Grade 4 の洞性徐脈が発現した。呼吸機能及び血圧低下が認められ，気管挿管を実施し，人工呼吸器を使用した。心臓マッサージ及びエピネフリンの投与により，洞性徐脈は約 30 分後に回復した。Day 129 の胸部 X 線検査では両肺の広範囲にすりガラス陰影，両肺に胸水及び心拡大が認められた。Day 148 に治験治療薬の投与中止が決定された（アミバンタマブ SC 及びペメトレキセドの最終投与：Day 106）。Day 191 に被験者は肺臓炎により死亡した。当該被験者の肺臓炎は，アミバンタマブ SC 及びペメトレキセドと「関連あり」，カルボプラチンと「関連なし」と判断された。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

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

2.7.4.3.1.1 血液学的検査

(1) 全体集団

PALOMA-3 では，血液学的検査値異常の重症度は大半が Grade 1 又は 2 であった。いずれかの投与群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった血液学的検査項目はリンパ球数減少であり，AmiSC/Laz 群で 9.4%（15/159 例），AmiIV/Laz 群で 29.3%（48/164 例）であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSFLAB01）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，血液学的検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であり，5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった血液学的検査項目はリンパ球数減少（8.3%，8/96 例）であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSFLAB05）。

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人被験者で認められた血液学的検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。リンパ球数減少は，投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 となった被験者の割合が高く，AmiSC/Laz 群で 20.0%（2/10 例），AmiIV/Laz 群で 66.7%（10/15 例）であった。そのほかの血液学的検査項目で，いずれかの投与群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった項目は血小板数減少［AmiSC/Laz 群 0%，AmiIV/Laz 群 6.7%（2/30 例）］であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFLAB01JPN）。

2.7.4.3.1.2 血液生化学検査

(1) 全体集団

PALOMA-3 では，血液生化学検査項目の多くで，AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の結果はおおむね同程度であった。投与群間での発現割合の差が 10%であった項目は，アルカリホスファターゼ増加［AmiSC/Laz 群 48.3%（99/205 例），AmiIV/Laz 群 38.0%（79/208 例），以下同順］及び血中ナトリウム減少［42.9%（88 例），53.4%（111 例）］であった。血液生化学検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。いずれかの投与群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった血液生化学検査項目は，血中ナトリウム減少［6.3%（13 例），9.6%（20 例）］，血中カリウム減少［5.4%（11 例），4.8%（10 例）］及び血中アルブミン減少［4.9%（10 例），5.3%（11 例）］であった（M5.3.5.1.1_CSR_TSFLAB01）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，血液生化学検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった検査項目は血中ナトリウム減少（10.4%，13/125 例）であった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSFLAB05）。

(2) 日本人集団

PALOMA-3 の日本人被験者で認められた血液生化学検査値異常の大半は Grade 1 又は 2 であった。いずれかの投与群で 5%以上に認められた投与期間中の最悪 Grade が 3 又は 4 であった血液生化学検査項目は，血中アルブミン減少［AmiSC/Laz 群 15.4%（4/26 例），AmiIV/Laz 群 10.0%（3/30 例），以下同順］，血中カリウム減少［3.8%（1 例），13.3%（4 例）］，血中ナトリウム

減少［0%，16.7%（5 例）］及び血中マグネシウム減少［0%，6.7%（2 例）］であった（M5.3.5.1.1_TLFs for Japanese_TSFLAB01JPN）。

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

(1) 全体集団

血液学的検査値及び血液生化学検査値の変動は，アミバンタマブ IV の確立されている安全性プロファイルとおおむね一致していた（M5.3.5.2.2-2_Executive summarry_Attachment 57, Attachment 58, Attachment 59）。

(2) 日本人集団

血液学的検査値及び血液生化学検査値の結果を M5.3.5.2.2-2_TLFs for Japanese_TSFLAB02JPN に示した。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連するその他の観察項目

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

2.7.4.4.1.1 バイタルサイン，心電図及び左室駆出率

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，バイタルサイン測定値に明らかな経時的変化は認められなかった。治験担当医師により臨床的に重要と判断された QTcF 値はなかった。左室駆出率の異常値は認められなかった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TSFVIT01, LSFECG01, LSFLVEF01）。

2.7.4.4.1.2 曝露量－安全性解析

PALOMA-3 でアミバンタマブ SC を投与され，個々の PK パラメータ及び安全性のデータが得られた 204 例を対象に，曝露量－安全性解析（E-R 解析）を実施した。詳細は M2.7.2.3.2 を参照。なお，本解析では「IRR」を「ARR」と読み替えて解析した。

全体として，アミバンタマブ IV で認められた E-R 関係と一致した傾向が認められた。全 Grade の「ARR」と C_{max} の間に明らかな E-R 関係は認められなかった。$C_{avg,1st\ cycle}$ と低アルブミン血症及び爪囲炎との間にわずかに正の E-R 関係がみられ，その他の事象（発疹，Grade 3 以上の発疹，悪心，便秘，口内炎及び間質性肺疾患）との間に明らかな E-R 関係はみられなかった。これらの安全性評価項目と $C_{max,max}$ 及び $C_{trough,max}$ の解析結果からも同様の傾向が認められた。

全 Grade の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 10%未満であったため，E-R 解析を実施しなかった。また，AmiSC/Laz 群で Grade 3 以上の「ARR」が認められた被験者は 1 例のみであったため，当該項目についても E-R 解析を実施しなかった。

2.7.4.4.1.3 免疫原性

PALOMA-3 では，抗アミバンタマブ抗体に関する免疫原性評価が可能であった被験者のうち，治験治療薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が認められた被験者は AmiSC/Laz 群の 175 例のうち 1 例（0.6%）で，AmiIV/Laz 群（182 例）では認められなかった。抗 rHuPH20 抗体に関する免疫原性評価が可能であった AmiSC/Laz 群の 193 例のうち，抗 rHuPH20 抗体が認められた被験者は 15 例（7.8%）であった。抗 rHuPH20 抗体の有無により，アミバンタマブの PK に対する影響は認められなかった（M5.3.5.1.1_CSR_TABPK24, TABPK28, FIGPK06, FIGPK15）。

PALOMA-2（Cohort 1 + 6）では，抗アミバンタマブ抗体に関する免疫原性評価が可能であった110 例のうち，治験治療薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が認められた被験者はいなかった。抗rHuPH20 抗体に関する免疫原性評価が可能であった 117 例のうち，抗 rHuHP20 抗体が認められた被験者は 13 例（11.1%）であった。抗 rHuPH20 抗体の有無により，アミバンタマブの PK に対する影響は認められなかった（M5.3.5.2.2-1_CSR_TABPK12, TABPK14, FIGPK02, FIGPK05）。

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

2.7.4.4.2.1 バイタルサイン及び心電図

いずれのコホートでも，バイタルサイン測定値に明らかな経時的変化は認められなかった。スクリーニング時及び Cycle 1 Day 1 の投与前に 12 誘導心電図を測定した。治験担当医師により臨床的に重要と判断された QTcF 値はなかった（M5.3.5.2.2-2_Executive summary_Attachment 60, Attachment 61, Attachment 62, Attachment 63）。

2.7.4.4.2.2 曝露量－安全性解析

アミバンタマブ SC の Q3W レジメンのデータに基づく曝露量－安全性解析は実施しなかった。

2.7.4.4.2.3 免疫原性

カットオフ時点ではデータは得られなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 部分集団解析

安全性併合解析集団（AmiSC/Laz 投与集団及び PALOMA-3 の AmiIV/Laz 群）で部分集団解析を実施し，有害事象発現状況を検討した。部分集団解析は，事前に規定した内因性要因（年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，変異型，ECOG PS）及び外因性要因（喫煙歴）別に実施した。

2.7.4.5.1.1 内因性要因

(1) 年齢

1) 65 歳未満，65 歳以上

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の被験者の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，65 歳未満の被験者は 65.9%（218 例），65 歳以上の被験者は 34.1%（113 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，65 歳未満の被験者は 56.7%（119 例），65 歳以上の被験者は 43.3%（91 例）であった（表 2.7.4-5）。

年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の有害事象の概要は，AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。年齢別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 65 歳未満の被験者が 100.0%（218 例）及び 65 歳以上の被験者が 98.2%（111 例）（以下同順），AmiIV/Laz 群で 100.0%（119 例）及び 98.9%（90 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 48.2%（105 例）及び 54.0%（61 例），AmiIV/Laz 群で 47.9%（57 例）及び 67.0%（61 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 25.2%（55

例）及び 31.0%（35 例），AmiIV/Laz 群で 29.4%（35 例）及び 31.9%（29 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 10.6%（23 例）及び 16.8%（19 例），AmiIV/Laz 群で 9.2%（11 例）及び 19.8%（18 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 35.3%（77 例）及び 39.8%（45 例），AmiIV/Laz 群で 18.5%（22 例）及び 33.0%（30 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 58.7%（128 例）及び 68.1%（77 例），AmiIV/Laz 群で 56.3%（67 例）及び 65.9%（60 例）であった（表 2.7.4-付録-39）。

2) 75 歳未満，75 歳以上

全体として，被験者の多くは 75 歳未満であった［AmiSC/Laz 投与集団：90.0%（298/331 例），AmiIV/Laz 群：89.5%（188/210 例）］（表 2.7.4-5）。75 歳以上の被験者が少なかったため，有害事象の発現割合について十分な比較はできなかった（M5.3.5.3.2_ISS_TSFAE01BYSGAGE2）。

(2) 性別

男性被験者と女性被験者の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，男性被験者は 35.6%（118 例），女性被験者は 64.4%（213 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，男性被験者は 33.8%（71 例），女性被験者は 66.2%（139 例）であった（表 2.7.4-5）。

性別の有害事象の概要は，AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。性別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で男性被験者が 99.2%（117 例）及び女性被験者が 99.5%（212 例）（以下同順），AmiIV/Laz 群で 100.0%（71 例）及び 99.3%（138 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 50.0%（59 例）及び 50.2%（107 例），AmiIV/Laz 群で 59.2%（42 例）及び 54.7%（76 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 25.4%（30 例）及び 28.2%（60 例），AmiIV/Laz 群で 29.6%（21 例）及び 30.9%（43 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 11.9%（14 例）及び 13.1%（28 例），AmiIV/Laz 群で 16.9%（12 例）及び 12.2%（17 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 28.0%（33 例）及び 41.8%（89 例），AmiIV/Laz 群で 28.2%（20 例）及び 23.0%（32 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 57.6%（68 例）及び 64.3%（137 例），AmiIV/Laz 群で 69.0%（49 例）及び 56.1%（78 例）であった（表 2.7.4-付録-40）。

(3) 人種

人種別（アジア人，非アジア人）の被験者の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，アジア人被験者は 63.4%（210 例），非アジア人被験者は 36.3%（120 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，アジア人被験者は 60.5%（127 例），非アジア人被験者は 38.6%（81 例）であった（表 2.7.4-5）。

人種別の有害事象の概要は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。人種別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団でアジア人被験者が 99.5%（209 例）及び非

アジア人被験者が 99.2%（119 例）（以下同順），AmiIV/Laz 群で 99.2%（126 例）及び 100.0%（81 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 44.3%（93 例）及び 60.8%（73 例），AmiIV/Laz 群で 52.8%（67 例）及び 61.7%（50 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 24.8%（52 例）及び 31.7%（38 例），AmiIV/Laz 群で 29.9%（38 例）及び 30.9%（25 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 10.5%（22 例）及び 16.7%（20 例），AmiIV/Laz 群で 11.0%（14 例）及び 18.5%（15 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 36.2%（76 例）及び 37.5%（45 例），AmiIV/Laz 群で 25.2%（32 例）及び 24.7%（20 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 58.6%（123 例）及び 67.5%（81 例），AmiIV/Laz 群で 57.5%（73 例）及び 65.4%（53 例）であった（表 2.7.4-付録-41）。

(4) 体重

体重別（80 kg 未満，80 kg 以上）の被験者の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，80 kg 未満の被験者は 87.0%（288 例），80 kg 以上の被験者は 13.0%（43 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，80 kg 未満の被験者は 86.7%（182 例），80 kg 以上の被験者は 13.3%（28 例）であった（表 2.7.4-5）。

いずれの群でも体重 80 kg 以上の被験者が少なかったため，有害事象の発現割合について十分な比較はできなかった（表 2.7.4-付録-42）。

(5) EGFR 遺伝子変異型

EGFR 遺伝子変異型別（EGFR Exon 19 欠失変異，Exon 21 L858R 変異）の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，Exon 19 欠失変異が 64.4%（213 例），Exon 21 L858R 変異が 35.6%（118 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，Exon 19 欠失変異が 64.8%（136 例），Exon 21 L858R 変異が 35.2%（74 例）であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSIDEM02）。

変異型別の有害事象の概要は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。変異型別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で Exon 19 欠失変異が 99.1%（211 例）及び Exon 21 L858R 変異が 99.2%（118 例）（以下同順），AmiIV/Laz 群で 99.3%（135 例）及び 100.0%（74 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 49.3%（105 例）及び 51.3%（61 例），AmiIV/Laz 群で 55.1%（75 例）及び 58.1%（43 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 26.3%（56 例）及び 28.6%（34 例），AmiIV/Laz 群で 25.7%（35 例）及び 39.2%（29 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 14.1%（30 例）及び 10.1%（12 例），AmiIV/Laz 群で 12.5%（17 例）及び 16.2%（12 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 34.3%（73 例）及び 41.2%（49 例），AmiIV/Laz 群で 28.7%（39 例）及び 17.6%（13 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 59.6%（127 例）及び 65.5%（78 例），AmiIV/Laz 群で 62.5%（85 例）及び 56.8%（42 例）であった（表 2.7.4-付録-43）。

(6) 脳転移の既往

スクリーニング時に脳転移が認められた被験者の割合はAmiSC/Laz投与集団とAmiIV/Laz群で類似しており，AmiSC/Laz投与集団331例のうち脳転移が認められた被験者は32.6%（108例），脳転移が認められなかった被験者は67.4%（223例），AmiIV/Laz群210例のうち脳転移が認められた被験者は33.3%（70例），脳転移が認められなかった被験者は66.7%（140例）であった（M5.3.5.3.2_ISS_TSIDEM02）。

有害事象は，スクリーニング時に脳転移が認められた被験者及びスクリーニング時の病変評価で脳転移を特定した被験者を，脳転移が認められた被験者として集計した。有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団では脳転移が認められた被験者で100.0%（109/109例）及び脳転移が認められなかった被験者で99.1%（220/222例）（以下同順），AmiIV/Laz群では100.0%（71/71例）及び99.3%（138/139例）であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で50.5%（55例）及び50.0%（111例），AmiIV/Laz群で54.9%（39例）及び56.8%（79例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で33.0%（36例）及び24.3%（54例），AmiIV/Laz群で26.8%（19例）及び32.4%（45例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で16.5%（18例）及び10.8%（24例），AmiIV/Laz群で5.6%（4例）及び18.0%（25例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で33.9%（37例）及び38.3%（85例），AmiIV/Laz群で18.3%（13例）及び28.1%（39例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で63.3%（69例）及び61.3%（136例），AmiIV/Laz群で56.3%（40例）及び62.6%（87例）であった（表2.7.4-付録-44）。

(7) ECOG PS

ベースラインのECOG PS別（0，1）の被験者の割合はAmiSC/Laz投与集団とAmiIV/Laz群で類似しており，AmiSC/Laz投与集団331例のうち，ECOG PSが0の被験者は27.8%（92例），1の被験者は72.2%（239例）であり，AmiIV/Laz群210例のうち，ECOG PSが0の被験者は29.0%（61例），1の被験者は71.0%（149例）であった（表2.7.4-5）。

ECOG PS別の有害事象の概要はAmiSC/Laz投与集団とAmiIV/Laz群でおおむね同様であった。ECOG PS別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団でECOG PSが0の被験者が100.0%（92例）及び1の被験者が99.2%（237例）（以下同順），AmiIV/Laz群で100.0%（61例）及び99.3%（148例）であった。Grade 3以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で45.7%（42例）及び51.9%（124例），AmiIV/Laz群で52.5%（32例）及び57.7%（86例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で22.8%（21例）及び28.9%（69例），AmiIV/Laz群で26.2%（16例）及び32.2%（48例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で15.2%（14例）及び11.7%（28例），AmiIV/Laz群で9.8%（6例）及び15.4%（23例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で39.1%（36例）及び36.0%（86例），AmiIV/Laz群で21.3%（13例）及び26.2%（39例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz投与集団で64.1%（59例）及び61.1%（146例），AmiIV/Laz群で57.4%（35例）及び61.7%（92例）であった（表2.7.4-付録-45）。

2.7.4.5.1.2 外因性要因

(1) 喫煙歴

喫煙歴別の被験者の割合は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群で類似しており，AmiSC/Laz 投与集団 331 例のうち，喫煙歴がある被験者は 29.6%（98 例），喫煙歴がない被験者は 70.4%（233 例）であり，AmiIV/Laz 群 210 例のうち，喫煙歴がある被験者は 31.9%（67 例），喫煙歴がない被験者は 68.1%（143 例）であった（表 2.7.4-5）。

喫煙歴別の有害事象の概要は AmiSC/Laz 投与集団と AmiIV/Laz 群でおおむね同様であった。喫煙歴別の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で喫煙歴がある被験者が 100.0%（98 例）及び喫煙歴がない被験者が 99.1%（231 例）（以下同順），AmiIV/Laz 群で 100.0%（67 例）及び 99.3%（142 例）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 49.0%（48 例）及び 50.6%（118 例），AmiIV/Laz 群で 61.2%（41 例）及び 53.8%（77 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 32.7%（32 例）及び 24.9%（58 例），AmiIV/Laz 群で 32.8%（22 例）及び 29.4%（42 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 17.3%（17 例）及び 10.7%（25 例），AmiIV/Laz 群で 19.4%（13 例）及び 11.2%（16 例）であった。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 30.6%（30 例）及び 39.5%（92 例），AmiIV/Laz 群で 22.4%（15 例）及び 25.9%（37 例）であった。いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 投与集団で 59.2%（58 例）及び 63.1%（147 例），AmiIV/Laz 群で 65.7%（44 例）及び 58.0%（83 例）であった（表 2.7.4-付録-46）。

2.7.4.5.2 薬物相互作用

アミバンタマブ IV，アミバンタマブ SC とも，薬物相互作用を評価する試験は実施していない。アミバンタマブは IgG1 抗体で，生体内変換は内因性 IgG と同様であり（異化経路を介して小ペプチド及びアミノ酸に分解される），同様の経路により消失すると予想される。したがって，未変化体のアミバンタマブが腎排泄及び肝酵素を介した代謝を主な消失経路とする可能性は低い。腎機能及び肝機能又は薬物代謝酵素の変動は，アミバンタマブの消失に影響を及ぼさないと予想される。また，アミバンタマブは EGFR 及び MET の細胞外ドメインに高い特異性で結合する抗体であるため，薬物代謝酵素の活性を変化させることもないと考えられる。したがって，ラゼルチニブ及び CP を含む併用薬との薬物相互作用は生じないと考えられる（M2.7.2.3.4.7）。

アミバンタマブ SC 製剤に含まれる rHuPH20 は血液循環に移行しないため，rHuPH20 と併用薬の薬物相互作用は検討していない。

2.7.4.5.3 妊娠及び授乳時の使用

アミバンタマブ

<u>妊娠</u>

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

治療上の有益性が胎児に対する潜在的危険性を上回ると判断されない限り，妊婦にアミバンタマブを投与してはならない。アミバンタマブの投与中に患者が妊娠した場合には，胎児への潜在的リスクを患者に説明する必要がある。

授乳

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

避妊

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

妊孕性

アミバンタマブの男性及び女性の生殖能への影響を示すデータは得られていない。

ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）（rHuPH20）

rHuPH20 の SC 投与及び IV 投与の非臨床試験による毒性は，マウス及びカニクイザルを用いた実験により広範に検討されており，一般毒性試験において重要な毒性所見は認められなかった。

サルに対して，用量 220000 U/kg/week の rHuPH20（ヒトに対する用量の 118 倍以上）を 39 週間 SC 投与した結果，生殖組織及び機能に対する影響は認められず，rHuPH20 の全身への曝露は認められなかった。器官形成期の妊娠マウスに用量 330000 U/kg の rHuPH20（ヒトに対する用量の 45 倍以上）を 1 日 1 回 SC 投与した結果，胚・胎児発生に影響は認められなかった。また，着床から授乳までの期間に，用量 990000 U/kg の rHuPH20（ヒトに対する用量の 134 倍以上）を 1 日 1 回 SC 投与したマウスから出生したマウスに，出生後から性成熟まで発育に影響は認められなかった。

ヒト及び動物で，rHuPH20 が乳汁中に移行するか又は乳汁分泌に影響を及ぼすかは不明である。

2.7.4.5.4　過量投与

アミバンタマブ SC 製剤の過量投与の報告はない。アミバンタマブ SC 製剤の過量投与に対する解毒剤は不明である。過量投与が発生した場合は，アミバンタマブ SC 製剤の投与を中止し，臨床毒性が軽減又は回復するまで一般的な支持療法を行う。

2.7.4.5.5　薬物乱用

アミバンタマブ SC 製剤は，医療従事者の管理下で投与される。アミバンタマブによる薬物乱用や薬物依存の可能性を示唆する報告はない。

2.7.4.5.6 離脱症状及び反跳現象

アミバンタマブの離脱症状又は反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

rHuPH20 は血液循環に移行しないため，離脱症状及び反跳現象を考慮する必要性は低いと考えられる。

2.7.4.5.7 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作にアミバンタマブが及ぼす影響を評価する臨床試験は実施していない。

rHuPH20 は血液循環に移行しないため，自動車運転及び機械操作，並びに精神機能の障害に rHuPH20 が影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.4.6 市販後データ

本申請時点では，いずれの国でも，アミバンタマブ SC の単独投与又はラゼルチニブ若しくは CP との併用投与の市販後の投与経験はない。

アミバンタマブ IV 製剤は，海外では 2021 年に承認されており，アミバンタマブ IV 単剤療法の市販後データが蓄積されている。2024 年 7 月に発行された Periodic Benefit-Risk Evaluation Report（調査期間：2023 年 11 月 21 日～2024 年 5 月 20 日）（M5.3.6.1）における市販後の曝露状況及び安全性データの概要から，発売から 2024 年 5 月 31 日までの累積出荷量（52261954 mg）に基づく市販後のアミバンタマブの推定曝露は 4267 コース（12250 mg を 1 コースと換算）であった。

2024 年 5 月 20 日までに報告されたアミバンタマブの市販後の副作用疑いの事象の一覧を M5.3.6.1_Appendix 2.2 に示す。

アミバンタマブ IV 単剤療法の市販後データから特筆すべき安全性に関する重大な懸念は確認されていない。

rHuPH20 は海外市販製剤である HYLENEX® recombinant (hyaluronidase) injection の有効成分である。HYLENEX®は 2005 年 12 月 2 日に米国で承認され，輸液の SC 投与時の補助剤，ほかの注射剤の拡散及び吸収促進のための補助剤，尿路造影時の放射線不透過性物質の吸収を向上させる補助剤として適応を取得している。日本では rHuPH20 を配合した SC 製剤が製造販売されている。

米国での承認から 2023 年 12 月 1 日までの HYLENEX®の累積使用患者数は，流通した総バイアル数からリコール中の返却本数を減じたもの，及び患者当たりの推定単位投与量（150 U）に基づき，約 4637768 例と推定された。さらに，2023 年 12 月 1 日時点で，HYLENEX®の IND 下（IND66888）で実施された臨床試験又は市販後臨床試験において，約 1592 例の被験者に HYLENEX®/rHuPH20 が投与されたことが報告されている。

米国での承認から 2023 年 12 月 1 日までに報告された市販後の重篤な有害事象の一覧を M5.3.6.3 に示す。

2022 年 12 月 2 日から 2023 年 12 月 1 日までの期間に継続中，計画又は完了した臨床試験はなく，本調査期間中に報告された市販後の安全性情報で，HYLENEX/rHuPH20 に関する安全上の新たな懸念は認められなかった（M5.3.6.2）。

2.7.4.7 補足的な安全性データ

2.7.4.7.1 単独投与レジメン（PALOMA）

2.7.4.7.1.1 全般的な曝露状況

PALOMA には転移性又は切除不能の進行固形癌患者 105 例を組み入れ，Cohort 3a，4a 及び 5a の被験者計 72 例に，rHuPH20 を配合したアミバンタマブ SC 製剤を単独投与した。Cohort 4a では GEN2 製剤を使用し，Cohort 3a 及び 5a では GEN1 製剤を使用した（2.7.4.1.1.1）。各コホートの登録開始時期が異なるため，カットオフ時点（2023 年 10 月 30 日）での投与期間が異なる。

各コホートでは以下の用法・用量を使用した。

- Cohort 3a：被験者 25 例にアミバンタマブ 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Q2W レジメン（28 日間サイクル。Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q2W）で SC 投与した。
- Cohort 4a：被験者 22 例にアミバンタマブ 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Q2W レジメン（28 日間サイクル。Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q2W）で SC 投与した。
- Cohort 5a：被験者 25 例にアミバンタマブ 2560 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W レジメン（21 日間サイクル。Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q3W）で SC 投与した。

なお，低用量（体重 80 kg 未満：1050 mg，体重 80 kg 以上：1400 mg）でのアミバンタマブを SC 投与した Cohort 1a，1b，2a 及び 2b の安全性データは本 2.7.4 項には含めず，M5.3.5.2.1_CSR に示した。

(1) 被験者の内訳

カットオフ時点で，Cohort 3a，4a 及び 5a に組み入れられた被験者（計 72 例）のうち，治験治療薬（アミバンタマブ）の投与を中止していた被験者の割合は，Cohort 3a で 96.0%（24/25 例），Cohort 4a で 40.9%（9/22 例），Cohort 5a で 84.0%（21/25 例）（以下同順）であった。最も多かった治験治療薬の投与中止理由は疾患進行であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSIDS03）。

試験を完了（投与終了後 8 週の追跡調査来院の完了又は死亡のいずれか早い方）した被験者の割合は 64.0%（16 例），4.5%（1 例），28.0%（7 例）であった。治験治療薬投与中又は追跡調査期間中の被験者の割合は 4.0%（1 例），72.7%（16 例），20.0%（5 例）であった。試験を中止していた被験者の割合は 32.0%（8 例），22.7%（5 例），52.0%（13 例）であった。最も多かった試験の中止理由は新たな抗癌剤治療の開始であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSIDS02）。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

コホート間での人口統計学的特性はおおむね同様であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSIDEM01）。

被験者 72 例の初回診断時の癌腫は，NSCLC が 63 例（87.5%）と最も多く，組織型は腺癌が多かった（57 例）。スクリーニング時の NSCLC の病期は Stage IV が多かった（62 例）。そのほかの被験者の癌腫は，結腸直腸癌が 6 例，並びに頭頸部扁平上皮癌，胃食道癌及び直腸腺癌が各 1 例であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSIDEM02）。

(3) 投与状況

Cohort 3a では，2 カ月以上治験治療薬を投与された被験者の割合は 68.0%（17/25 例）であった。投与期間の中央値（範囲）は 2.497（0.03～19.38）カ月，投与回数の中央値（範囲）は 8.0（1～44）回であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSIEX01）。

Cohort 4a では，2 カ月以上治験治療薬を投与された被験者の割合は 27.3%（6/22 例）であった。投与期間の中央値（範囲）は 1.429（0.03～2.86）カ月，投与回数の中央値（範囲）は 6.0（1～9）回であった。

Cohort 5a では，2 カ月以上治験治療薬を投与された被験者の割合は 44.0%（11/25 例）であった。投与期間の中央値（範囲）は 1.413（0.26～13.37）カ月，投与回数の中央値（範囲）は 5.0（2～21）回であった。

2.7.4.7.1.2 安全性の概要

(1) 有害事象

有害事象の発現割合は Cohort 3a で 100.0%（25/25 例），Cohort 4a で 95.5%（21/22 例），Cohort 5a で 100.0%（25/25 例）（以下同順）であった。有害事象の発現割合及び内容に，コホート間で大きな違いはなかった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，40.0%（10 例），36.4%（8 例），52.0%（13 例）であった。治験治療薬と関連がある有害事象の発現割合は 84.0%（21 例），81.8%（18 例），92.0%（23 例）であった。最も多く報告された治験治療薬と関連がある有害事象の SOC は「皮膚および皮下組織障害」であった。治験治療薬と関連がある治験治療薬の投与中止に至った有害事象は，Cohort 3a の 2 例（8.0%）で認められ，いずれも肺臓炎（PT）であった。Cohort 3a（GEN1 製剤）及び Cohort 4a（GEN2 製剤）間で，有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いは認められなかった。用量制限毒性は報告されなかった（M5.3.5.2.1_CSR_TSFAE01, TSFAE02, TSFAE02A, TSFAE06A, TSFAE10, TSFAE12）。

アミバンタマブの臍周囲への SC 投与の忍容性は良好であった。有害事象として報告された注入部位反応は，Grade 1 の紅斑又は Grade 1 の投与部位の硬結が多く，いずれも治験治療薬の投与中止，投与中断又は減量には至らなかった（M5.3.5.2.1_CSR_LSFAE11b）。

(2) 死亡

治験治療薬の投与期間中，又は投与中止後の追跡期間中に死亡した被験者の割合は全体で 18.0%（13/72 例）であった［Cohort 3a：32.0%（8/25 例），Cohort 4a：4.5%（1/22 例），Cohort 5a：16.0%（4/25 例），以下同順］。死因の内訳は疾患進行（9 例）及び有害事象（4 例）であった。死亡に至った有害事象は全体で 8 例に認められ，発現割合は 20.0%（5/25 例），4.5%（1/22 例），8.0%（2/25 例）であった。これらの死亡に至った有害事象はいずれも治験治療薬と「関連なし」と判断された（M5.3.5.2.1_CSR_TSFDTH01, TSFAE13, TSFAE13A）。

(3) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は全体で 38.9%（28/72 例）であった［Cohort 3a：44.0%（11/25 例），Cohort 4a：36.4%（8/22 例），Cohort 5a：36.0%（9/25 例）］。治験治療薬と関連がある重篤な有害事象の発現割合は 5.5%［4 例（Cohort 3a：3 例，Cohort 4a：1 例）］であった。Cohort 3a の 3 例に認められた治験治療薬と関連がある重篤な有害事象は，肺臓炎（2 例）並びに

労作性呼吸困難及び注入に伴う反応（各 1 例）であり，Cohort 4a の 1 例に認められた治験治療薬と関連がある重篤な有害事象は脱水であった（M5.3.5.2.1_CSR_TSFAE01, TSFAE05A）。

(4) 注目すべき有害事象

1) 「IRR」

「IRR」の発現割合は，Cohort 3a で 12.0%（3/25 例），Cohort 4a で 18.2%（4/22 例），Cohort 5a で 20.0%（5/25 例）であり，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。多く報告された症状は悪寒及び発熱であった。Cohort 3a の 1 例に認められた注入に伴う反応（PT）は重篤な有害事象であった。「IRR」はいずれも初回投与後 7 時間以内に発現し，その後の投与では認められなかった。治験治療薬の投与中止，減量又は投与中断に至った「IRR」はなかった（M5.3.5.2.1_CSR_TSFAE21, TSFAE18, TSFAE05A, TSFAE16, LSFAE09）。

2) 「発疹」

「発疹」の発現割合は，Cohort 3a で 72.0%（18/25 例），Cohort 4a で 59.1%（13/22 例），Cohort 5a で 72.0%（18/25 例）であった。重症度は，Cohort 4a の 1 例で Grade 3 であったほかは，いずれも Grade 1 又は 2 であった。最も多く報告された「発疹」は，ざ瘡様皮膚炎（59.7%, 43/72 例）であった。「発疹」が認められた 49 例中，治験治療薬と関連がある「発疹」は 48 例に認められた（M5.3.5.2.1_CSR_TSFAE14, TSFAE14A）。

3) 「肺臓炎／間質性肺疾患」

Cohort 3a の 2 例に Grade 1 又は 2 の肺臓炎（PT）が認められた。いずれの被験者の肺臓炎も重篤であり，治験治療薬と「関連あり」と判断され，治験治療薬の投与中止に至った。Cohort 4a 及び 5a では「肺臓炎／間質性肺疾患」は認められなかった（M5.3.5.2.1_CSR_TEFAE21, TSFAE20A, TSFAE06A）。

(5) 安全性に関連するその他の観察項目

治験治療薬投与後，全てのコホートで血清アルブミン値はベースライン値から低下し，Cycle 1 及び Cycle 2 で最も顕著に低下した。Cycle 3 以降はおおむね安定したが，ベースライン値を下回ったままであった。血清アルブミン値の低下は，アミバンタマブ IV の確立された安全性プロファイルとも一致しており，MET 阻害剤に予想される薬理作用である。低アルブミン血症の発現割合は 20.8%（15/72 例）であり，重症度は，Cohort 3a の 1 例で Grade 3 であったことを除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。末梢性浮腫の発現割合は，Cohort 3a で 24.0%（6/25 例），Cohort 4a で 4.5%（1/22 例），Cohort 5a で 12.0%（3/25 例）であった（M5.3.5.2.1_CSR_GSFLAB01, TSFAE07）。

治験治療薬投与後に抗アミバンタマブ抗体が認められた被験者はいなかった（M5.3.5.2.1_CSR_Table 16）。

治験治療薬投与期間中のバイタルサイン又は心電図の結果に，臨床的に意味のある変化は認められなかった（M5.3.5.2.1_CSR_Section 5.1.4, Section 5.1.5）。

参考文献

Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med 2018;378:615-24.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4-付録-1 Treatment Disposition - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-2 Summary of Exposure to Study Agent - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-3 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-4 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-5 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events with Toxicity Grade 3 or Greater by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-7 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-8 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-9 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-10 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-11 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-15 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption (Excluding Infusion/Administration Related Reactions) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class and Preferred Term Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Preferred Term, and Toxicity Grade - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

表 2.7.4-付録-18 Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infusion Related Reactions by Event Onset - Japanese subgroup; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-22 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death – Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-26 Summary of Study Duration of Follow-up by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

表 2.7.4-付録-27 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Venous Thromboembolic Event ; Safety Analysis Set (Study Integrated Summary of Safety - PAPILLON)

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-31 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category, Preferred Term and Toxicity Grade - Cohort 2,

Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

表 2.7.4-付録-39 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Age Group 1); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-40 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Sex); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Race); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-42 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Weight); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Mutation Type); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-44 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (History of Brain Metastasis); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-45 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (ECOG Performance Status Score); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-46 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (History of Smoking); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

表 2.7.4-付録-47 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004, NSC2002)

表 2.7.4-付録-1 Treatment Disposition - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set
(Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	26	30	56
Discontinued all study agents	9 (34.6%)	18 (60.0%)	27 (48.2%)
Discontinued any study agents	9 (34.6%)	19 (63.3%)	28 (50.0%)
Reason for discontinuation of Amivantamab			
Progressive Disease	5 (19.2%)	11 (36.7%)	16 (28.6%)
Adverse Event	2 (7.7%)	6 (20.0%)	8 (14.3%)
Subject Refused Further Study Treatment	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)
Reason for discontinuation of Lazertinib			
Progressive Disease	5 (19.2%)	11 (36.7%)	16 (28.6%)
Adverse Event	2 (7.7%)	5 (16.7%)	7 (12.5%)
Subject Refused Further Study Treatment	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[tsids02jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsids02jpn.sas] 13MAR2024, 03:30

表 2.7.4-付録-2 Summary of Exposure to Study Agent - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Any[a]	Amivantamab SC	Lazertinib	Any[a]	Amivantamab IV	Lazertinib
Analysis Set: Safety	26	26	26	30	30	30
Duration of treatment (months)						
N	26	26	26	30	30	30
Mean (SD)	4.82 (2.618)	4.24 (2.542)	4.79 (2.624)	3.38 (2.487)	2.67 (2.176)	3.38 (2.489)
Median	4.93	4.11	4.73	3.25	2.56	3.25
Range	(0.5; 10.2)	(0.3; 9.9)	(0.4; 10.2)	(0.3; 10.8)	(0.0; 9.9)	(0.3; 10.8)
Cumulative duration of treatment (months)						
>=3		19 (73.1%)	21 (80.8%)		11 (36.7%)	16 (53.3%)
>=6		5 (19.2%)	5 (19.2%)		2 (6.7%)	5 (16.7%)
>=9		2 (7.7%)	3 (11.5%)		1 (3.3%)	1 (3.3%)
Cumulative dose (mg)						
N		26	26		30	30
Mean (SD)		17419.08 (8715.954)	22704.62 (10272.997)		8037.87 (4770.682)	19082.67 (14192.649)
Median		16800.00	23040.00		8400.00	17320.00
Range		(3200.0; 36800.0)	(3120.0; 40800.0)		(70.0; 24150.0)	(1920.0; 69360.0)
Total dose day						
N			26			30
Mean (SD)			119.81 (64.186)			86.93 (62.374)
Median			122.50			97.50
Range			(13.0; 275.0)			(8.0; 289.0)
Relative dose intensity (%)						
N		26	26		30	30
Mean (SD)		89.83 (8.049)	77.18 (16.965)		87.18 (19.571)	76.00 (21.249)
Median		91.67	80.95		90.83	79.41
Range		(71.4; 100.0)	(30.2; 100.0)		(6.7; 100.0)	(24.6; 100.0)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] Duration of treatment for subjects who received 'any' study drug in combination arm is the maximum duration of amivantamab IV + lazertinib or amivantamab SC+ lazertinib received.

Note: Relative dose intensity is actual divided by prescribed cumulative doses after that multiply by 100%

Note: The mean value of the treatment duration varies, Amivantamab IV first dosing is split into Cycle 1 Day 1 and Day 2 (duration will be counted two days) whereas Amivantamab SC will be just 1 day for each subject.

[tsiex01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsiex01jpn.sas] 13MAR2024, 03:30

表 2.7.4-付録-3 Summary of Demographics and Baseline Characteristics - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Full	26	30	56
Age, years			
N	26	30	56
Mean (SD)	67.6 (8.72)	62.8 (11.57)	65.0 (10.54)
Median	70.0	63.0	67.0
Range	(48; 81)	(41; 81)	(41; 81)
<50	1 (3.8%)	5 (16.7%)	6 (10.7%)
50-64	7 (26.9%)	11 (36.7%)	18 (32.1%)
65-74	12 (46.2%)	9 (30.0%)	21 (37.5%)
>=75	6 (23.1%)	5 (16.7%)	11 (19.6%)
Age Group 1, years			
N	26	30	56
<65	8 (30.8%)	16 (53.3%)	24 (42.9%)
>=65	18 (69.2%)	14 (46.7%)	32 (57.1%)
Age Group 2, years			
N	26	30	56
<75	20 (76.9%)	25 (83.3%)	45 (80.4%)
>=75	6 (23.1%)	5 (16.7%)	11 (19.6%)
Sex			
N	26	30	56
Female	16 (61.5%)	23 (76.7%)	39 (69.6%)
Male	10 (38.5%)	7 (23.3%)	17 (30.4%)
Undifferentiated	0	0	0
Unknown	0	0	0
Race [a]			
N	26	30	56
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Asian	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
Black or African American	0	0	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
White	0	0	0
Multiple	0	0	0
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Ethnicity			
N	26	30	56
Hispanic or Latino	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Not Hispanic or Latino	26 (100.0%)	29 (96.7%)	55 (98.2%)
Not Reported	0	0	0
Unknown	0	0	0
Weight, kg			
N	26	30	56
Mean (SD)	58.1 (14.72)	51.5 (10.48)	54.6 (12.94)
Median	56.8	51.7	52.9
Range	(37; 102)	(33; 81)	(33; 102)
[<80 kg]	25 (96.2%)	29 (96.7%)	54 (96.4%)
[>=80 kg]	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Height, cm			
N	26	30	56
Mean (SD)	159.3 (10.55)	157.9 (7.03)	158.5 (8.78)
Median	156.7	158.3	157.9
Range	(141; 183)	(143; 175)	(141; 183)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Body mass index, kg/m^2			
N	26	30	56
Mean (SD)	22.68 (3.812)	20.57 (3.442)	21.55 (3.739)
Median	22.63	20.47	21.28
Range	(15.2; 30.5)	(13.3; 26.3)	(13.3; 30.5)
Baseline ECOG score			
N	26	30	56
0	16 (61.5%)	8 (26.7%)	24 (42.9%)
1	10 (38.5%)	22 (73.3%)	32 (57.1%)
Unknown	0	0	0
History of smoking			
N	26	30	56
Yes	13 (50.0%)	13 (43.3%)	26 (46.4%)
No	13 (50.0%)	17 (56.7%)	30 (53.6%)
Unknown	0	0	0

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
[a] Based on investigator reported data recorded on eCRF page.

[tsidem01jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsidem01jpn.sas] 13MAR2024, 03:28

表 2.7.4-付録-4 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events With Frequency of at Least 10% in Any Treatment Group by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Analysis set: Safety	210	206	125	331
Subjects with 1 or more AEs	209 (99.5%)	204 (99.0%)	125 (100.0%)	329 (99.4%)
System organ class Preferred term				
Skin and subcutaneous tissue disorders	174 (82.9%)	172 (83.5%)	119 (95.2%)	291 (87.9%)
Rash	91 (43.3%)	95 (46.1%)	76 (60.8%)	171 (51.7%)
Dermatitis acneiform	69 (32.9%)	64 (31.1%)	49 (39.2%)	113 (34.1%)
Pruritus	25 (11.9%)	33 (16.0%)	37 (29.6%)	70 (21.1%)
Dry skin	25 (11.9%)	24 (11.7%)	21 (16.8%)	45 (13.6%)
Skin fissures	15 (7.1%)	15 (7.3%)	14 (11.2%)	29 (8.8%)
Gastrointestinal disorders	147 (70.0%)	148 (71.8%)	107 (85.6%)	255 (77.0%)
Stomatitis	69 (32.9%)	57 (27.7%)	51 (40.8%)	108 (32.6%)
Nausea	52 (24.8%)	60 (29.1%)	32 (25.6%)	92 (27.8%)
Constipation	42 (20.0%)	42 (20.4%)	32 (25.6%)	74 (22.4%)
Diarrhoea	39 (18.6%)	43 (20.9%)	28 (22.4%)	71 (21.5%)
Vomiting	41 (19.5%)	44 (21.4%)	17 (13.6%)	61 (18.4%)
Gingival bleeding	13 (6.2%)	16 (7.8%)	13 (10.4%)	29 (8.8%)
Infections and infestations	145 (69.0%)	148 (71.8%)	98 (78.4%)	246 (74.3%)
Paronychia	108 (51.4%)	111 (53.9%)	89 (71.2%)	200 (60.4%)
Upper respiratory tract infection	6 (2.9%)	8 (3.9%)	13 (10.4%)	21 (6.3%)
Metabolism and nutrition disorders	128 (61.0%)	141 (68.4%)	88 (70.4%)	229 (69.2%)
Hypoalbuminaemia	77 (36.7%)	96 (46.6%)	60 (48.0%)	156 (47.1%)
Decreased appetite	52 (24.8%)	45 (21.8%)	31 (24.8%)	76 (23.0%)
Hypocalcaemia	27 (12.9%)	33 (16.0%)	19 (15.2%)	52 (15.7%)
Hypokalaemia	20 (9.5%)	21 (10.2%)	15 (12.0%)	36 (10.9%)
Hyponatraemia	21 (10.0%)	17 (8.3%)	13 (10.4%)	30 (9.1%)
Hypomagnesaemia	15 (7.1%)	21 (10.2%)	4 (3.2%)	25 (7.6%)
General disorders and administration site conditions	135 (64.3%)	135 (65.5%)	77 (61.6%)	212 (64.0%)
Oedema peripheral	58 (27.6%)	52 (25.2%)	40 (32.0%)	92 (27.8%)
Fatigue	43 (20.5%)	44 (21.4%)	10 (8.0%)	54 (16.3%)
Asthenia	23 (11.0%)	31 (15.0%)	12 (9.6%)	43 (13.0%)
Pyrexia	21 (10.0%)	25 (12.1%)	10 (8.0%)	35 (10.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	67 (31.9%)	104 (50.5%)	72 (57.6%)	176 (53.2%)
Myalgia	13 (6.2%)	32 (15.5%)	30 (24.0%)	62 (18.7%)
Pain in extremity	20 (9.5%)	26 (12.6%)	16 (12.8%)	42 (12.7%)
Back pain	22 (10.5%)	18 (8.7%)	13 (10.4%)	31 (9.4%)
Nervous system disorders	101 (48.1%)	99 (48.1%)	63 (50.4%)	162 (48.9%)
Headache	36 (17.1%)	42 (20.4%)	11 (8.8%)	53 (16.0%)
Dizziness	24 (11.4%)	23 (11.2%)	12 (9.6%)	35 (10.6%)
Peripheral sensory neuropathy	19 (9.0%)	16 (7.8%)	14 (11.2%)	30 (9.1%)
Paraesthesia	10 (4.8%)	8 (3.9%)	20 (16.0%)	28 (8.5%)
Investigations	92 (43.8%)	96 (46.6%)	63 (50.4%)	159 (48.0%)

	Amivantamab IV + Lazertinib	Amivantamab SC + Lazertinib		
	PALOMA-3	PALOMA-3	PALOMA-2 Cohort 1 and 6	Combined
Alanine aminotransferase increased	56 (26.7%)	46 (22.3%)	47 (37.6%)	93 (28.1%)
Aspartate aminotransferase increased	45 (21.4%)	42 (20.4%)	41 (32.8%)	83 (25.1%)
Weight decreased	15 (7.1%)	25 (12.1%)	7 (5.6%)	32 (9.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	14 (6.7%)	21 (10.2%)	8 (6.4%)	29 (8.8%)
Blood alkaline phosphatase increased	20 (9.5%)	22 (10.7%)	5 (4.0%)	27 (8.2%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	79 (37.6%)	86 (41.7%)	43 (34.4%)	129 (39.0%)
Cough	17 (8.1%)	16 (7.8%)	16 (12.8%)	32 (9.7%)
Blood and lymphatic system disorders	72 (34.3%)	70 (34.0%)	34 (27.2%)	104 (31.4%)
Anaemia	40 (19.0%)	39 (18.9%)	16 (12.8%)	55 (16.6%)
Thrombocytopenia	33 (15.7%)	29 (14.1%)	11 (8.8%)	40 (12.1%)
Injury, poisoning and procedural complications	146 (69.5%)	59 (28.6%)	27 (21.6%)	86 (26.0%)
Infusion related reaction[a]	138 (65.7%)	27 (13.1%)	19 (15.2%)[*]	46 (13.9%)[*]
Vascular disorders	57 (27.1%)	29 (14.1%)	30 (24.0%)	59 (17.8%)
Hypotension	22 (10.5%)	6 (2.9%)	8 (6.4%)	14 (4.2%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.
[*] Including one subject who had only local redness and swelling without any systemic reactions.

[tsfae02p10.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae02p10.sas] 30APR2024, 10:40

表 2.7.4-付録-5 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	26	30	56
Subjects with 1 or more AEs	26 (100.0%)	30 (100.0%)	56 (100.0%)
System organ class Preferred term			
Skin and subcutaneous tissue disorders	26 (100.0%)	29 (96.7%)	55 (98.2%)
Dermatitis acneiform	19 (73.1%)	13 (43.3%)	32 (57.1%)
Rash	9 (34.6%)	12 (40.0%)	21 (37.5%)
Dry skin	8 (30.8%)	2 (6.7%)	10 (17.9%)
Alopecia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Decubitus ulcer	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Erythema	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Haemorrhage subcutaneous	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pruritus	1 (3.8%)	3 (10.0%)	4 (7.1%)
Rash erythematous	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Rash maculo-papular	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Seborrhoeic dermatitis	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Skin fissures	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Skin ulcer	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Subcutaneous emphysema	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Vitiligo	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Dermatitis	0	2 (6.7%)	2 (3.6%)
Dermatitis contact	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Gastrointestinal disorders	24 (92.3%)	23 (76.7%)	47 (83.9%)
Stomatitis	14 (53.8%)	12 (40.0%)	26 (46.4%)
Diarrhoea	9 (34.6%)	8 (26.7%)	17 (30.4%)
Nausea	8 (30.8%)	10 (33.3%)	18 (32.1%)
Constipation	5 (19.2%)	5 (16.7%)	10 (17.9%)
Vomiting	4 (15.4%)	5 (16.7%)	9 (16.1%)
Abdominal pain upper	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Anal fissure	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Cheilitis	1 (3.8%)	3 (10.0%)	4 (7.1%)
Dry mouth	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Dyspepsia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Enterocolitis	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Glossitis	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Chapped lips	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Gastritis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Melaena	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Palatal polyp	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Salivary gland enlargement	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Infections and infestations	21 (80.8%)	19 (63.3%)	40 (71.4%)
Paronychia	18 (69.2%)	16 (53.3%)	34 (60.7%)
COVID-19	4 (15.4%)	1 (3.3%)	5 (8.9%)
Conjunctivitis	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Nasopharyngitis	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)
Bacterial infection	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Cytomegalovirus infection	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Cytomegalovirus viraemia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Herpes virus infection	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Hordeolum	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Otitis media	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Otitis media chronic	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pneumonia	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Upper respiratory tract infection	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Conjunctivitis bacterial	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Gingivitis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Nail infection	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Metabolism and nutrition disorders	21 (80.8%)	23 (76.7%)	44 (78.6%)
Hypoalbuminaemia	18 (69.2%)	19 (63.3%)	37 (66.1%)
Decreased appetite	6 (23.1%)	10 (33.3%)	16 (28.6%)
Hyperamylasaemia	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)
Diabetes mellitus inadequate control	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Hypokalaemia	1 (3.8%)	4 (13.3%)	5 (8.9%)
Hypomagnesaemia	1 (3.8%)	3 (10.0%)	4 (7.1%)
Hyponatraemia	1 (3.8%)	4 (13.3%)	5 (8.9%)
Malnutrition	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Type 2 diabetes mellitus	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Zinc deficiency	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Dehydration	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Hyperkalaemia	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Hypocalcaemia	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
General disorders and administration site conditions	19 (73.1%)	17 (56.7%)	36 (64.3%)
Malaise	11 (42.3%)	7 (23.3%)	18 (32.1%)
Oedema peripheral	10 (38.5%)	7 (23.3%)	17 (30.4%)
Pyrexia	6 (23.1%)	2 (6.7%)	8 (14.3%)
Mucosal disorder	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pain	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Discharge	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Fatigue	0	2 (6.7%)	2 (3.6%)
Infusion site swelling	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Oedema	0	2 (6.7%)	2 (3.6%)
Nervous system disorders	13 (50.0%)	13 (43.3%)	26 (46.4%)
Headache	7 (26.9%)	8 (26.7%)	15 (26.8%)
Dysgeusia	3 (11.5%)	1 (3.3%)	4 (7.1%)
Dizziness	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Peripheral motor neuropathy	2 (7.7%)	0	2 (3.6%)
Peripheral sensory neuropathy	2 (7.7%)	4 (13.3%)	6 (10.7%)
Akathisia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Somnolence	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Vagus nerve disorder	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Hypoaesthesia	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Syncope	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (42.3%)	20 (66.7%)	31 (55.4%)
Administration related reaction	5 (19.2%)	0	5 (8.9%)
Infusion related reaction	4 (15.4%)	18 (60.0%)	22 (39.3%)
Fall	3 (11.5%)	2 (6.7%)	5 (8.9%)
Compression fracture	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Skin abrasion	1 (3.8%)	3 (10.0%)	4 (7.1%)
Spinal compression fracture	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Buttock injury	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Investigations	11 (42.3%)	9 (30.0%)	20 (35.7%)
Alanine aminotransferase increased	5 (19.2%)	4 (13.3%)	9 (16.1%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (19.2%)	4 (13.3%)	9 (16.1%)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (11.5%)	2 (6.7%)	5 (8.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Blood creatinine increased	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Weight decreased	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Weight increased	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (38.5%)	6 (20.0%)	16 (28.6%)
Myalgia	4 (15.4%)	2 (6.7%)	6 (10.7%)
Back pain	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)
Muscle spasms	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Arthralgia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Musculoskeletal pain	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Muscular weakness	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Musculoskeletal stiffness	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10 (38.5%)	7 (23.3%)	17 (30.4%)
Cough	2 (7.7%)	0	2 (3.6%)
Epistaxis	2 (7.7%)	2 (6.7%)	4 (7.1%)
Interstitial lung disease	2 (7.7%)	0	2 (3.6%)
Nasal mucosal disorder	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pleural effusion	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pneumonitis	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Pneumothorax	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pulmonary embolism	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Upper respiratory tract inflammation	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Haemoptysis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Hiccups	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Pulmonary infarction	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Blood and lymphatic system disorders	8 (30.8%)	16 (53.3%)	24 (42.9%)
Thrombocytopenia	5 (19.2%)	8 (26.7%)	13 (23.2%)
Anaemia	3 (11.5%)	5 (16.7%)	8 (14.3%)
Leukopenia	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Neutropenia	1 (3.8%)	3 (10.0%)	4 (7.1%)
Haemorrhagic diathesis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Lymphopenia	0	10 (33.3%)	10 (17.9%)
Eye disorders	4 (15.4%)	2 (6.7%)	6 (10.7%)
Dry eye	3 (11.5%)	0	3 (5.4%)
Ocular hyperaemia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Conjunctival hyperaemia	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Iritis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Keratitis	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Renal and urinary disorders	4 (15.4%)	2 (6.7%)	6 (10.7%)
Haematuria	2 (7.7%)	1 (3.3%)	3 (5.4%)
Hypertonic bladder	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Renal infarct	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Nocturia	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Vascular disorders	4 (15.4%)	8 (26.7%)	12 (21.4%)
Circulatory collapse	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Deep vein thrombosis	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Embolism	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Hypotension	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Thrombosis	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Orthostatic hypotension	0	3 (10.0%)	3 (5.4%)
Venous thrombosis limb	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Psychiatric disorders	2 (7.7%)	6 (20.0%)	8 (14.3%)
Insomnia	2 (7.7%)	4 (13.3%)	6 (10.7%)
Anxiety	0	2 (6.7%)	2 (3.6%)
Cardiac disorders	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Atrial fibrillation	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Ear and labyrinth disorders	1 (3.8%)	1 (3.3%)	2 (3.6%)
Vertigo	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Otorrhoea	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Immune system disorders	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Hypogammaglobulinaemia	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Reproductive system and breast disorders	1 (3.8%)	2 (6.7%)	3 (5.4%)
Vaginal haemorrhage	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Perineal rash	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Vulval eczema	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)
Cancer pain	0	1 (3.3%)	1 (1.8%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

[tsfae02jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsfae02jpn.sas] 13MAR2024, 03:26

表 2.7.4-付録-6 Number of Subjects with Treatment-emergent Adverse Events with Toxicity Grade 3 or Greater by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib
Analysis set: Safety	26	30
Subjects with 1 or more grade >=3 AEs	11 (42.3%)	21 (70.0%)
System organ class Preferred term		
Metabolism and nutrition disorders	6 (23.1%)	6 (20.0%)
Hypoalbuminaemia	4 (15.4%)	3 (10.0%)
Hyperamylasaemia	1 (3.8%)	1 (3.3%)
Hypokalaemia	1 (3.8%)	2 (6.7%)
Malnutrition	1 (3.8%)	0
Decreased appetite	0	2 (6.7%)
Hyponatraemia	0	1 (3.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (19.2%)	4 (13.3%)
Dermatitis acneiform	5 (19.2%)	1 (3.3%)
Rash	0	3 (10.0%)
Gastrointestinal disorders	2 (7.7%)	3 (10.0%)
Diarrhoea	2 (7.7%)	1 (3.3%)
Nausea	0	2 (6.7%)
General disorders and administration site conditions	2 (7.7%)	0
Oedema peripheral	2 (7.7%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (7.7%)	2 (6.7%)
Interstitial lung disease	1 (3.8%)	0
Pneumonitis	1 (3.8%)	0
Pneumothorax	1 (3.8%)	0
Pulmonary embolism	0	1 (3.3%)
Pulmonary infarction	0	1 (3.3%)
Infections and infestations	1 (3.8%)	0
Paronychia	1 (3.8%)	0
Investigations	1 (3.8%)	1 (3.3%)
Alanine aminotransferase increased	1 (3.8%)	1 (3.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (3.8%)	0
Vascular disorders	1 (3.8%)	1 (3.3%)
Circulatory collapse	1 (3.8%)	0
Venous thrombosis limb	0	1 (3.3%)
Blood and lymphatic system disorders	0	12 (40.0%)
Anaemia	0	1 (3.3%)
Lymphopenia	0	10 (33.3%)
Thrombocytopenia	0	1 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	1 (3.3%)
Infusion related reaction	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	0	1 (3.3%)
Syncope	0	1 (3.3%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; AE = adverse event
Note: 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 worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity 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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

[tsfae03jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsfae03jpn.sas] 13MAR2024, 03:27

表 2.7.4-付録-7 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
Amivantamab SC-CF + Lazertinib	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Lazertinib:240 mg/ 97 Amivantamab SC-CF:1600 mg/ 91	Respiratory failure/ RESPIRATORY FAILURE	122	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Lazertinib:80 mg/ 256 Amivantamab SC-CF:1056 mg/ 239	Respiratory disorder/ SEVERE VENTILATORY DYSFUNCTION	266	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 71 Amivantamab SC-CF:1600 mg/ 57	Pneumonia/ PNEUMONIA	81	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
		[redacted]	5[redacted]/ M/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 35 Amivantamab SC-CF:1600 mg/ 29	Cardiac arrest/ CARDIAC ARREST	35	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 13 Amivantamab SC-CF:1600 mg/ 8	Sudden death/ SUDDEN DEATH (NO MORE INFO)	13	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ F/ White	Lazertinib:160 mg/ 44 Amivantamab SC-CF:1056 mg/ 34	Pneumonia viral/ VIRAL PNEUMONIA	61	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 21 Amivantamab SC-CF:1600 mg/ 15	Pneumonitis/ DRUG INDUCED PNEUMONITIS	51	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:RELATED Amivantamab IV:NOT APPLICABLE	Fatal/ 5/ Yes
Amivantamab IV + Lazertinib	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Lazertinib:240 mg/ 252 Amivantamab IV:1400 mg/ 228	Pneumonitis/ PNEUMONITIS	262	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Lazertinib:240 mg/ 43 Amivantamab IV:1050 mg/ 43	Acute myocardial infarction/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	56	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 70 Amivantamab IV:1050 mg/ 29	Cerebral infarction/ CEREBRAL INFARCTION	75	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 128 Amivantamab IV:1050 mg/ 127	Cerebral infarction/ CEREBRAL INFARCTION	129	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/ Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Day of AE Onset[b]	Start Date	Death Date	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade/ Serious
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 11 Amivantamab IV:1050 mg/ 8	Sudden death/ SUDDEN DEATH (NO MORE INFORMATION)	11	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	5[redacted]/ M/ White	Lazertinib:160 mg/ 78 Amivantamab IV:1400 mg/ 64	Respiratory failure/ RESPIRATORY INSUFFICIENCY	89	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Multiple	Lazertinib:240 mg/ 43 Amivantamab IV:1050 mg/ 29	Urosepsis/ UROSEPSIS	62	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Lazertinib:240 mg/ 78 Amivantamab IV:1050 mg/ 70	Pneumonitis/ PNEUMONITIS	105	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	8[redacted]/ F/ Asian	Lazertinib:240 mg/ 31 Amivantamab IV:1050 mg/ 29	Asthenia/ GENERAL WEAKNESS	53	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:NOT RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:NOT RELATED	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Lazertinib:240 mg/ 7 Amivantamab IV:700 mg/ 2	Pneumonitis/ PNEUMONITIS	25	20[redacted]	20[redacted]	Lazertinib:RELATED Amivantamab SC-CF:NOT APPLICABLE Amivantamab IV:RELATED	Fatal/ 5/ Yes

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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: * = imputed date or day
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.1.

Confidential

表 2.7.4-付録-8 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set

(Study JnJ-61186372NSC2002)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Start Date/Day of AE Onset[b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade/Serious
COHORT 1-AMIVANTAMAB SC-CF PLUS LAZERTINIB	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ Asian	Ami:1600 mg/ 72 Laz:240 mg/ 86	Cardiac arrest/ CARDIAC ARREST	20[redacted]/ 115	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5/ Yes
COHORT 6-AMIVANTAMAB SC-CF PLUS LAZERTINIB AND PROPHYLACTIC-DOSE ANTICOAGULATION	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ Asian	Ami:1056 mg/ 100 Laz:80 mg/ 100	Sepsis/ SEPSIS	20[redacted]/ 116	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5/ Yes

Key: AE = adverse event; SC=Subcutaneous; Ami = Amivantamab; Laz = Lazertinib; * = imputed date, day, or duration.
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.1.

Confidential

表 2.7.4-付録-9 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	26	30	56
Subjects with 1 or more AEs leading to death	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
System organ class Preferred term			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)
Pneumonitis	1 (3.8%)	0	1 (1.8%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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 25.1.

[tsfae10jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsfae10jpn.sas] 13MAR2024, 03:27

表 2.7.4-付録-10 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term, and Toxicity Grade - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib						Amivantamab IV + Lazertinib					
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Safety	26						30					
Subjects with 1 or more SAEs	7 (26.9%)						8 (26.7%)					
System organ class Preferred term												
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (11.5%)	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	3 (10.0%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Interstitial lung disease	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	0
Pulmonary infarction	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (3.3%)	0
Infections and infestations	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bacterial infection	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
COVID-19	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0
Deep vein thrombosis	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	0	0
Nausea	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0
Fatigue	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib						Amivantamab IV + Lazertinib					
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Hypokalaemia	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (3.3%)	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	0
Syncope	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	0
Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Anxiety	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	0	0
Rash	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	0	2 (6.7%)	0	0

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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. The event experienced by the subject with the worst toxicity is used. If a subject has missing toxicity 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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

Confidential

表 2.7.4-付録-11 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 IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab IV	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib
Analysis set: Safety	210			206			125			331		
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation	29 (13.8%)	28 (13.3%)	26 (12.4%)	26 (12.6%)	23 (11.2%)	25 (12.1%)	16 (12.8%)	16 (12.8%)	12 (9.6%)	42 (12.7%)	39 (11.8%)	37 (11.2%)
System organ class Preferred term												
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (4.3%)	9 (4.3%)	9 (4.3%)	13 (6.3%)	13 (6.3%)	12 (5.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	15 (4.5%)	15 (4.5%)	14 (4.2%)
Pneumonitis	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	7 (3.4%)	7 (3.4%)	6 (2.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	8 (2.4%)	8 (2.4%)	7 (2.1%)
Interstitial lung disease	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)
Epistaxis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Respiratory disorder	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Respiratory failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pulmonary embolism	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	6 (2.9%)	3 (1.5%)	6 (2.9%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)
Dermatitis acneiform	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	4 (1.9%)	0	0	0	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Rash	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Dermatitis bullous	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Erythema multiforme	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nail bed bleeding	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Onychomadesis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab IV	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib
Scab	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin ulcer	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Infections and infestations	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	8 (2.4%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)
Paronychia	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
Pneumonia	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Oral infection	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Pneumonia viral	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Rash pustular	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Sepsis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Urosepsis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)	5 (1.5%)
Stomatitis	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Anal fissure	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gingival bleeding	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pancreatitis acute	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Nausea	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	6 (2.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Ischaemic stroke	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Neuropathy peripheral	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Seizure	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Subarachnoid haemorrhage	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cerebral infarction	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ischaemic cerebral infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sensory disturbance	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab IV	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib
General disorders and administration site conditions	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)
Malaise	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Oedema peripheral	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Sudden death	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Asthenia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)
Decreased appetite	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dehydration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypoalbuminaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Cardiac disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Cardiac arrest	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Acute myocardial infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (1.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Radiation pneumonitis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Infusion related reaction[a]	4 (1.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab IV	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib
Vascular disorders	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Capillary leak syndrome	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Venous thrombosis limb	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.

[tsfae06e.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae06e.sas] 30APR2024, 10:40

表 2.7.4-付録-12 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab SC	Discontinue Lazertinib	Discontinue any	Discontinue Amivantamab IV	Discontinue Lazertinib
Analysis set: Safety	26			30		
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	6 (20.0%)	6 (20.0%)	5 (16.7%)
System organ class Preferred term						
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (11.5%)	3 (11.5%)	3 (11.5%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Interstitial lung disease	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	0	0	0
Pneumonitis	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Pulmonary infarction	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Dermatitis acneiform	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Rash	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Nausea	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Infections and infestations	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Pneumonia	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Infusion related reaction	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Investigations	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Weight decreased	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Decreased appetite	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Nervous system disorders	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Syncope	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Vascular disorders	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Venous thrombosis limb	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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 25.1.
Note: Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

Confidential

表 2.7.4-付録-13 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Analysis set: Safety	210			206			125			331		
Subjects with 1 or more AEs leading to drug reduction	52 (24.8%)	25 (11.9%)	45 (21.4%)	63 (30.6%)	34 (16.5%)	55 (26.7%)	59 (47.2%)	47 (37.6%)	43 (34.4%)	122 (36.9%)	81 (24.5%)	98 (29.6%)
System organ class Preferred term												
Skin and subcutaneous tissue disorders	19 (9.0%)	10 (4.8%)	17 (8.1%)	29 (14.1%)	15 (7.3%)	23 (11.2%)	33 (26.4%)	29 (23.2%)	19 (15.2%)	62 (18.7%)	44 (13.3%)	42 (12.7%)
Rash	8 (3.8%)	4 (1.9%)	8 (3.8%)	16 (7.8%)	8 (3.9%)	13 (6.3%)	16 (12.8%)	12 (9.6%)	7 (5.6%)	32 (9.7%)	20 (6.0%)	20 (6.0%)
Dermatitis acneiform	9 (4.3%)	4 (1.9%)	8 (3.8%)	12 (5.8%)	8 (3.9%)	8 (3.9%)	12 (9.6%)	11 (8.8%)	9 (7.2%)	24 (7.3%)	19 (5.7%)	17 (5.1%)
Rash maculo-papular	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Skin fissures	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)
Skin lesion	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Dermatitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nail disorder	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pruritus	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Scab	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Skin toxicity	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin ulcer	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Vasculitic rash	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Acne	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin plaque	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	9 (4.3%)	4 (1.9%)	7 (3.3%)	18 (8.7%)	13 (6.3%)	14 (6.8%)	17 (13.6%)	12 (9.6%)	10 (8.0%)	35 (10.6%)	25 (7.6%)	24 (7.3%)
Paronychia	8 (3.8%)	3 (1.4%)	6 (2.9%)	14 (6.8%)	10 (4.9%)	12 (5.8%)	11 (8.8%)	7 (5.6%)	5 (4.0%)	25 (7.6%)	17 (5.1%)	17 (5.1%)
Conjunctivitis	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Rash pustular	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)
Cellulitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ear infection	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Erysipelas	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nail infection	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Oral pustule	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Otitis media	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Folliculitis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	12 (5.7%)	6 (2.9%)	9 (4.3%)	8 (3.9%)	4 (1.9%)	6 (2.9%)	8 (6.4%)	6 (4.8%)	4 (3.2%)	16 (4.8%)	10 (3.0%)	10 (3.0%)
Oedema peripheral	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	6 (4.8%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)
Asthenia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
Fatigue	5 (2.4%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)
Oedema	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Peripheral swelling	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Face oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	4 (1.9%)	0	4 (1.9%)	12 (5.8%)	4 (1.9%)	8 (3.9%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	15 (4.5%)	5 (1.5%)	10 (3.0%)
Stomatitis	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Diarrhoea	0	0	0	4 (1.9%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	0	4 (1.2%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
Vomiting	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Haemorrhoids	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Nausea	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Rectal lesion	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Investigations	4 (1.9%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	8 (3.9%)	3 (1.5%)	8 (3.9%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	4 (3.2%)	12 (3.6%)	5 (1.5%)	12 (3.6%)
Alanine aminotransferase increased	4 (1.9%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	4 (3.2%)	9 (2.7%)	3 (0.9%)	9 (2.7%)
Aspartate aminotransferase increased	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	4 (1.2%)
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Lipase increased	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Weight decreased	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Nervous system disorders	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	8 (3.9%)	1 (0.5%)	7 (3.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	11 (3.3%)	3 (0.9%)	10 (3.0%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Paraesthesia	3 (1.4%)	0	3 (1.4%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
Hypoaesthesia	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Akathisia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Headache	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Lethargy	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Peripheral sensorimotor neuropathy	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Metabolism and nutrition disorders	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)	4 (1.2%)	7 (2.1%)
Hypoalbuminaemia	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Decreased appetite	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)
Hyperamylasaemia	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypokalaemia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	5 (2.4%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	7 (2.1%)	1 (0.3%)	6 (1.8%)
Myalgia	0	0	0	3 (1.5%)	0	3 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.2%)	0	4 (1.2%)
Back pain	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Muscular weakness	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)
Anaemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Lymphopenia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Eye disorders	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Conjunctival hyperaemia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Ocular toxicity	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Nasal mucosal disorder	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Pulmonary embolism	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hepatobiliary disorders	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hepatic failure	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pyogenic granuloma	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Vaginal haemorrhage	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib
Vascular disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Capillary leak syndrome	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.

[tsfae06c.rtf] [xcp_oncology/z61186372_73841937/dbr_dwh_paloma/re_iss_paloma/tsfae06c.sas] 30APR2024, 10:40

表 2.7.4-付録-14 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class and Preferred Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Reduce Any	Reduce Amivantamab SC	Reduce Lazertinib	Reduce Any	Reduce Amivantamab IV	Reduce Lazertinib
Analysis set: Safety	26			30		
Subjects with 1 or more AEs leading to drug reduction	7 (26.9%)	4 (15.4%)	7 (26.9%)	6 (20.0%)	4 (13.3%)	5 (16.7%)
System organ class Preferred term						
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (19.2%)	2 (7.7%)	4 (15.4%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
Dermatitis acneiform	3 (11.5%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Rash	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Seborrhoeic dermatitis	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	3 (11.5%)	0	3 (11.5%)	0	0	0
Diarrhoea	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	0	0	0
Vomiting	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Infections and infestations	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Paronychia	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (7.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Hypoalbuminaemia	2 (7.7%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Myalgia	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Nervous system disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Akathisia	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Vaginal haemorrhage	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Nasal mucosal disorder	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	0	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Malaise	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Oedema peripheral	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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 25.1.

Confidential

表 2.7.4-付録-15 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption (Excluding Infusion/Administration Related Reactions) by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Analysis set: Safety	210			206			125			331		
Subjects with 1 or more AEs leading to drug interruption	127 (60.5%)	101 (48.1%)	112 (53.3%)	127 (61.7%)	105 (51.0%)	113 (54.9%)	78 (62.4%)	71 (56.8%)	58 (46.4%)	205 (61.9%)	176 (53.2%)	171 (51.7%)
System organ class Preferred term												
Skin and subcutaneous tissue disorders	39 (18.6%)	30 (14.3%)	36 (17.1%)	56 (27.2%)	39 (18.9%)	49 (23.8%)	39 (31.2%)	36 (28.8%)	25 (20.0%)	95 (28.7%)	75 (22.7%)	74 (22.4%)
Rash	17 (8.1%)	12 (5.7%)	15 (7.1%)	25 (12.1%)	18 (8.7%)	22 (10.7%)	17 (13.6%)	15 (12.0%)	9 (7.2%)	42 (12.7%)	33 (10.0%)	31 (9.4%)
Dermatitis acneiform	15 (7.1%)	12 (5.7%)	14 (6.7%)	26 (12.6%)	15 (7.3%)	23 (11.2%)	13 (10.4%)	13 (10.4%)	8 (6.4%)	39 (11.8%)	28 (8.5%)	31 (9.4%)
Rash maculo-papular	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.2%)	2 (0.6%)	3 (0.9%)
Skin fissures	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	4 (1.2%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)
Skin toxicity	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Erythema multiforme	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Nail toxicity	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Pruritus	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Rash papular	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Skin lesion	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Skin ulcer	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
Chronic pigmented purpura	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dermatitis	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dermatitis bullous	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Dry skin	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Eczema	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Erythema	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Papule	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Penile ulceration	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Rash macular	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Scab	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Seborrhoeic dermatitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Skin discolouration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Skin erosion	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Skin exfoliation	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Skin plaque	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Vasculitic rash	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Acne	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nail disorder	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pain of skin	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash erythematous	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infections and infestations	38 (18.1%)	33 (15.7%)	30 (14.3%)	50 (24.3%)	42 (20.4%)	42 (20.4%)	26 (20.8%)	25 (20.0%)	17 (13.6%)	76 (23.0%)	67 (20.2%)	59 (17.8%)
Paronychia	10 (4.8%)	6 (2.9%)	7 (3.3%)	27 (13.1%)	19 (9.2%)	22 (10.7%)	11 (8.8%)	11 (8.8%)	5 (4.0%)	38 (11.5%)	30 (9.1%)	27 (8.2%)
COVID-19	12 (5.7%)	9 (4.3%)	9 (4.3%)	9 (4.4%)	8 (3.9%)	6 (2.9%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	13 (3.9%)	12 (3.6%)	10 (3.0%)
Pneumonia	7 (3.3%)	7 (3.3%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)
Conjunctivitis	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Rash pustular	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)
Cellulitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Influenza	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Bacterial infection	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Biliary tract infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dermatitis infected	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ear infection	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Erysipelas	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Folliculitis	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Genital herpes	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Granuloma inguinale	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Herpes simplex	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Herpes zoster	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Nasopharyngitis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Nosocomial infection	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Ophthalmic herpes simplex	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Oral candidiasis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Oral herpes	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Oral infection	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Otitis media	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Pneumonia aspiration	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Pulmonary tuberculosis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Skin infection	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Tracheitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Urinary tract infection	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Wound infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Clostridium difficile infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diverticulitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower respiratory tract infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory tract infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urosepsis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Viral infection	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	28 (13.3%)	18 (8.6%)	24 (11.4%)	22 (10.7%)	12 (5.8%)	19 (9.2%)	14 (11.2%)	11 (8.8%)	13 (10.4%)	36 (10.9%)	23 (6.9%)	32 (9.7%)
Stomatitis	10 (4.8%)	9 (4.3%)	9 (4.3%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	10 (3.0%)	7 (2.1%)	8 (2.4%)
Diarrhoea	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	9 (2.7%)	4 (1.2%)	8 (2.4%)
Vomiting	6 (2.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (1.8%)	3 (0.9%)	5 (1.5%)
Nausea	10 (4.8%)	7 (3.3%)	8 (3.8%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	5 (1.5%)	3 (0.9%)	4 (1.2%)
Abdominal pain	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Constipation	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Anal fissure	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Anorectal discomfort	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gastritis	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gastrointestinal disorder	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gastrooesophageal reflux disease	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Haematemesis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Ileus	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Lip ulceration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Mouth ulceration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Oesophageal stenosis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Pancreatitis acute	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Rectal lesion	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Rectal ulcer	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Anal inflammation	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Dysphagia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal inflammation	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lower gastrointestinal haemorrhage	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	25 (11.9%)	20 (9.5%)	18 (8.6%)	23 (11.2%)	21 (10.2%)	13 (6.3%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)	3 (2.4%)	35 (10.6%)	33 (10.0%)	16 (4.8%)
Oedema peripheral	7 (3.3%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	8 (3.9%)	8 (3.9%)	2 (1.0%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	11 (3.3%)	11 (3.3%)	3 (0.9%)
Pyrexia	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	7 (3.4%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	9 (2.7%)	8 (2.4%)	4 (1.2%)
Asthenia	6 (2.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0	6 (1.8%)	6 (1.8%)	2 (0.6%)
Fatigue	9 (4.3%)	8 (3.8%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	5 (1.5%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Malaise	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Influenza like illness	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0
Face oedema	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Oedema	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pain	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Peripheral swelling	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Chest discomfort	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	14 (6.7%)	11 (5.2%)	12 (5.7%)	18 (8.7%)	16 (7.8%)	14 (6.8%)	8 (6.4%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)	26 (7.9%)	23 (6.9%)	20 (6.0%)
Alanine aminotransferase increased	8 (3.8%)	7 (3.3%)	8 (3.8%)	10 (4.9%)	8 (3.9%)	9 (4.4%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)	16 (4.8%)	13 (3.9%)	13 (3.9%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (2.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	10 (3.0%)	9 (2.7%)	9 (2.7%)
Weight decreased	0	0	0	5 (2.4%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	0	0	0	5 (1.5%)	5 (1.5%)	3 (0.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Blood creatinine increased	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Lipase increased	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Liver function test abnormal	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Troponin increased	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SARS-CoV-2 test positive	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Metabolism and nutrition disorders	12 (5.7%)	11 (5.2%)	9 (4.3%)	13 (6.3%)	9 (4.4%)	7 (3.4%)	9 (7.2%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	22 (6.6%)	15 (4.5%)	12 (3.6%)
Hypoalbuminaemia	6 (2.9%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)	7 (3.4%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	6 (4.8%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	13 (3.9%)	10 (3.0%)	5 (1.5%)
Hypokalaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (1.5%)	0	3 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	4 (1.2%)	0	4 (1.2%)
Decreased appetite	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Hyponatraemia	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Dehydration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hyperamylasaemia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hyperglycaemia	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Hypophosphataemia	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Hyperalbuminaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nervous system disorders	11 (5.2%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	12 (5.8%)	6 (2.9%)	11 (5.3%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	15 (4.5%)	8 (2.4%)	12 (3.6%)
Paraesthesia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	1 (0.3%)
Headache	3 (1.4%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.3%)	3 (0.9%)
Dizziness	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Anaesthesia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Brain oedema	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Epilepsy	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ischaemic stroke	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Lethargy	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Presyncope	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Cerebral infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dysarthria	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoaesthesia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Spinal cord compression	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Syncope	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	15 (7.1%)	14 (6.7%)	10 (4.8%)	12 (5.8%)	9 (4.4%)	10 (4.9%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	14 (4.2%)	10 (3.0%)	11 (3.3%)
Pulmonary embolism	5 (2.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	4 (1.2%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Dyspnoea	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Haemoptysis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	0	2 (0.6%)
Atelectasis	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Lung opacity	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Nasal mucosal erosion	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Oropharyngeal pain	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pleural effusion	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Pneumonitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hypoxia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Organising pneumonia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumothorax	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Productive cough	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	10 (4.8%)	2 (1.0%)	10 (4.8%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)	10 (3.0%)	9 (2.7%)	7 (2.1%)
Anaemia	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	6 (1.8%)	5 (1.5%)	4 (1.2%)
Neutropenia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Thrombocytopenia	5 (2.4%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Leukopenia	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Lymphopenia	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	6 (2.9%)	3 (1.5%)	6 (2.9%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)	10 (3.0%)	4 (1.2%)	9 (2.7%)
Myalgia	0	0	0	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	0	3 (0.9%)
Pain in extremity	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)
Arthralgia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Back pain	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Bone pain	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Muscle spasms	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal pain	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Spinal osteoarthritis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Musculoskeletal stiffness	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	5 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)	5 (1.5%)	8 (2.4%)
Supraventricular tachycardia	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Acute myocardial infarction	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Atrial fibrillation	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Bundle branch block right	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Ischaemic cardiomyopathy	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Sinus tachycardia	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Ventricular arrhythmia	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Ventricular extrasystoles	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Myocardial infarction	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary valve thickening	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Eye disorders	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	2 (1.6%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	4 (1.2%)
Dry eye	0	0	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Blepharitis	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Corneal disorder	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Corneal epithelium defect	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Meibomian gland dysfunction	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Ocular hyperaemia	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Pingueculitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Punctate keratitis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Vision blurred	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	6 (2.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	7 (2.1%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)
Fall	0	0	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Femur fracture	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Ankle fracture	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Contusion	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Injury corneal	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Vascular disorders	12 (5.7%)	11 (5.2%)	6 (2.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	7 (2.1%)	7 (2.1%)	5 (1.5%)
Deep vein thrombosis	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	3 (0.9%)
Venous thrombosis limb	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)
Hypotension	6 (2.9%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Embolism venous	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flushing	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypertension	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)	4 (1.2%)
Acute kidney injury	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Dysuria	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Haematuria	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib
Nephrolithiasis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Urethral syndrome	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hydronephrosis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)	3 (0.9%)
Bile duct stone	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cholecystitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Cholestasis	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hepatic failure	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Hepatitis	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Otorrhoea	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Vertigo	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.6%)
Breast ulceration	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.3%)
Vaginal ulceration	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Congenital, familial and genetic disorders	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Alpha-1 antitrypsin deficiency	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Papilloma	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.3%)	0
Psychiatric disorders	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Anxiety	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
Note: The table excludes infusion/administration related reactions.

Confidential

表 2.7.4-付録-16 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class and Preferred Term Term - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib
Analysis set: Safety	26			30		
Subjects with 1 or more AEs leading to drug interruption	22 (84.6%)	17 (65.4%)	20 (76.9%)	19 (63.3%)	14 (46.7%)	18 (60.0%)
System organ class Preferred term						
Skin and subcutaneous tissue disorders	12 (46.2%)	5 (19.2%)	12 (46.2%)	6 (20.0%)	6 (20.0%)	5 (16.7%)
Dermatitis acneiform	9 (34.6%)	4 (15.4%)	8 (30.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Rash	4 (15.4%)	1 (3.8%)	4 (15.4%)	5 (16.7%)	5 (16.7%)	4 (13.3%)
Infections and infestations	9 (34.6%)	5 (19.2%)	9 (34.6%)	4 (13.3%)	2 (6.7%)	4 (13.3%)
Paronychia	7 (26.9%)	3 (11.5%)	7 (26.9%)	2 (6.7%)	0	2 (6.7%)
Bacterial infection	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
COVID-19	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Nasopharyngitis	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Pneumonia	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Metabolism and nutrition disorders	6 (23.1%)	5 (19.2%)	2 (7.7%)	4 (13.3%)	3 (10.0%)	3 (10.0%)
Hypoalbuminaemia	6 (23.1%)	5 (19.2%)	2 (7.7%)	0	0	0
Hypokalaemia	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Decreased appetite	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Hyperamylasaemia	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
General disorders and administration site conditions	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	3 (10.0%)	2 (6.7%)	3 (10.0%)
Malaise	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Oedema peripheral	2 (7.7%)	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0	0
Pyrexia	2 (7.7%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	0	0	0
Fatigue	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Investigations	4 (15.4%)	3 (11.5%)	4 (15.4%)	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Alanine aminotransferase increased	3 (11.5%)	2 (7.7%)	3 (11.5%)	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Weight decreased	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Blood creatinine increased	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Gastrointestinal disorders	3 (11.5%)	0	3 (11.5%)	7 (23.3%)	5 (16.7%)	6 (20.0%)
Diarrhoea	2 (7.7%)	0	2 (7.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Stomatitis	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)
Nausea	0	0	0	5 (16.7%)	3 (10.0%)	4 (13.3%)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab SC	Interrupt Lazertinib	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab IV	Interrupt Lazertinib
Vomiting	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Fall	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Myalgia	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Pulmonary embolism	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (6.7%)
Vascular disorders	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Deep vein thrombosis	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	3 (10.0%)	1 (3.3%)	3 (10.0%)
Anaemia	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Lymphopenia	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)
Thrombocytopenia	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Nervous system disorders	0	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Headache	0	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	2 (6.7%)
Psychiatric disorders	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)
Anxiety	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; AE = adverse event
Note: The table excludes infusion/administration related reactions.
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 25.1.

表 2.7.4-付録-17 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Preferred Term, and Toxicity Grade - Japanese Sub-population; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004)

	Amivantamab SC + Lazertinib						Amivantamab IV + Lazertinib					
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Analysis set: Safety	26						30					
Subjects with 1 or more AEs of special interest	26 (100.0%)						29 (96.7%)					
Special interest category Preferred term												
Rash	24 (92.3%)	1 (3.8%)	18 (69.2%)	5 (19.2%)	0	0	25 (83.3%)	9 (30.0%)	12 (40.0%)	4 (13.3%)	0	0
Dermatitis acneiform	19 (73.1%)	1 (3.8%)	13 (50.0%)	5 (19.2%)	0	0	13 (43.3%)	8 (26.7%)	4 (13.3%)	1 (3.3%)	0	0
Rash	9 (34.6%)	2 (7.7%)	7 (26.9%)	0	0	0	12 (40.0%)	2 (6.7%)	7 (23.3%)	3 (10.0%)	0	0
Erythema	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash erythematous	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
Dermatitis	0	0	0	0	0	0	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0
Perineal rash	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Local Administration Related Reaction	5 (19.2%)	5 (19.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Administration related reaction	5 (19.2%)	5 (19.2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion Related Reaction[a]	4 (15.4%)	1 (3.8%)	3 (11.5%)	0	0	0	18 (60.0%)	9 (30.0%)	8 (26.7%)	1 (3.3%)	0	0
Infusion related reaction	4 (15.4%)	1 (3.8%)	3 (11.5%)	0	0	0	18 (60.0%)	9 (30.0%)	8 (26.7%)	1 (3.3%)	0	0
Pneumonitis/Interstitial Lung Disease	3 (11.5%)	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Interstitial lung disease	2 (7.7%)	1 (3.8%)	0	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (3.8%)	0	0	0	0	1 (3.8%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0	0	0
Venous Thromboembolic Event	3 (11.5%)	0	3 (11.5%)	0	0	0	5 (16.7%)	2 (6.7%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0
Deep vein thrombosis	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	1 (3.3%)	0	1 (3.3%)	0	0	0
Embolism	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0	0	0	0
Pulmonary embolism	1 (3.8%)	1 (3.8%)	0	0	0	0	2 (6.7%)	0	1 (3.3%)	1 (3.3%)	0	0
Thrombosis	1 (3.8%)	0	1 (3.8%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pulmonary infarction	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	0	1 (3.3%)	0
Venous thrombosis limb	0	0	0	0	0	0	1 (3.3%)	0	0	1 (3.3%)	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib						Amivantamab IV + Lazertinib					
	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous; 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 25.1.
[a] Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

[tsfae08jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr_jpn/tsfae08jpn.sas] 25MAR2024, 05:09

表 2.7.4-付録-18 Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Infusion Related Reactions by Event Onset - Japanese subgroup; Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Event Onset			Event Onset			Event Onset			Event Onset	
	Total	First Infusion [a]	Subsequent Infusions	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections
Analysis set: safety	30			26			-			26		
Subjects with 1 or more IRRs	18 (60.0%)	18 (60.0%)	0	4 (15.4%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)	-	-	-	4 (15.4%)	2 (7.7%)	2 (7.7%)
Number of IRRs	20	20	-	4	2	2	-	-	-	4	2	2
Grade 1 or 2[b]	19 (95.0%)	19 (95.0%)	-	4 (100%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	-	-	-	4 (100%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)
Grade 3 or higher[b]	1 (5.0%)	1 (5.0%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Time to onset of IRRs [c] (minutes)												
N	20	20	0	4	2	2	0	0	0	4	2	2
Mean (SD)	80.1 (72.67)	80.1 (72.67)	-	532.3 (1015.99)	1050.5 (1421.99)	14.0 (16.97)	-	-	-	532.3 (1015.99)	1050.5 (1421.99)	14.0 (16.97)
Median	50.0	50.0	-	35.5	1050.5	14.0	-	-	-	35.5	1050.5	14.0
Range	(15; 277)	(15; 277)	-	(2; 2056)	(45; 2056)	(2; 26)	-	-	-	(2; 2056)	(45; 2056)	(2; 26)
Time to onset of grade 1 or 2 IRRs [c] (minutes)												
N	19	19	0	4	2	2	0	0	0	4	2	2
Mean (SD)	82.7 (73.68)	82.7 (73.68)	-	532.3 (1015.99)	1050.5 (1421.99)	14.0 (16.97)	-	-	-	532.3 (1015.99)	1050.5 (1421.99)	14.0 (16.97)
Median	55.0	55.0	-	35.5	1050.5	14.0	-	-	-	35.5	1050.5	14.0
Range	(15; 277)	(15; 277)	-	(2; 2056)	(45; 2056)	(2; 26)	-	-	-	(2; 2056)	(45; 2056)	(2; 26)
Time to onset of grade 3 or higher IRRs [c] (minutes)												
N	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean (SD)	30.0 (-)	30.0 (-)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Median	30.0	30.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Range	(30; 30)	(30; 30)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Event Onset			Event Onset			Event Onset			Event Onset	
	Total	First Infusion [a]	Subsequent Infusions	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections	Total	First Injection [a]	Subsequent Injections

Key: IRR=Infusion related reaction; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
[a] Event onset is on or after Cycle 1 Day 1 infusion/ injection start but before Cycle 1 Day 8 infusion/ injection start.
[b] Percentages are calculated with the total number of infusion related reactions as denominator.
[c] Time to onset is calculated as the start of the infusion related reaction minus the start of the last infusion/ injection prior to this event.
Note: Percentages are calculated based on the total column as the denominator, unless otherwise noted.
Note: Table includes infusion related reaction from PALOMA-3 and administration related reaction from PALOMA-2.
Note: Infusion related reaction reported in PALOMA-3 Amivantamab SC arm and Administration related reaction reported in the PALOMA-2 are considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration. Administration related reaction from PALOMA-2 is displayed as Infusion related reaction in this table.

Confidential

表 2.7.4-付録-19 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	68	68	68	57	57	57	125	125	125
Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent	39 (57.4%)	33 (48.5%)	35 (51.5%)	18 (31.6%)	17 (29.8%)	16 (28.1%)	57 (45.6%)	50 (40.0%)	51 (40.8%)
System organ class Preferred term									
Skin and subcutaneous tissue disorders	26 (38.2%)	24 (35.3%)	23 (33.8%)	6 (10.5%)	6 (10.5%)	5 (8.8%)	32 (25.6%)	30 (24.0%)	28 (22.4%)
Rash	13 (19.1%)	10 (14.7%)	11 (16.2%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	16 (12.8%)	13 (10.4%)	13 (10.4%)
Dermatitis acneiform	12 (17.6%)	12 (17.6%)	10 (14.7%)	0	0	0	12 (9.6%)	12 (9.6%)	10 (8.0%)
Rash maculo-papular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Scab	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin ulcer	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Vasculitic rash	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin lesion	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Infections and infestations	12 (17.6%)	9 (13.2%)	11 (16.2%)	5 (8.8%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	17 (13.6%)	13 (10.4%)	15 (12.0%)
Paronychia	9 (13.2%)	6 (8.8%)	8 (11.8%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	11 (8.8%)	7 (5.6%)	10 (8.0%)
Cellulitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Conjunctivitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Rash pustular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Erysipelas	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
General disorders and administration site conditions	4 (5.9%)	3 (4.4%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	3 (2.4%)
Oedema peripheral	3 (4.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)
Oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Gastrointestinal disorders	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
Stomatitis	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Nausea	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0
Hypoalbuminaemia	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0
Hepatobiliary disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Hepatic failure	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Investigations	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
Alanine aminotransferase increased	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Muscle spasms	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Myalgia	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Pyogenic granuloma	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Nervous system disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Paraesthesia	0	0	0	2 (3.5%)	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)
Blood and lymphatic system disorders	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Anaemia	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Neutropenia	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Eye disorders	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Ocular toxicity	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

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 25.1.

表 2.7.4-付録-20 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	68	68	68	57	57	57	125	125	125
Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent	46 (67.6%)	42 (61.8%)	41 (60.3%)	24 (42.1%)	23 (40.4%)	21 (36.8%)	70 (56.0%)	65 (52.0%)	62 (49.6%)
System organ class Preferred term									
Skin and subcutaneous tissue disorders	27 (39.7%)	27 (39.7%)	25 (36.8%)	11 (19.3%)	10 (17.5%)	9 (15.8%)	38 (30.4%)	37 (29.6%)	34 (27.2%)
Dermatitis acneiform	11 (16.2%)	11 (16.2%)	9 (13.2%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)	10 (8.0%)
Rash	11 (16.2%)	10 (14.7%)	10 (14.7%)	6 (10.5%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	17 (13.6%)	15 (12.0%)	15 (12.0%)
Erythema multiforme	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Dermatitis bullous	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Dry skin	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rash macular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rash maculo-papular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Scab	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin fissures	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin toxicity	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Vasculitic rash	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Chronic pigmented purpura	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Eczema	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Nail toxicity	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Skin lesion	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Infections and infestations	11 (16.2%)	10 (14.7%)	10 (14.7%)	6 (10.5%)	6 (10.5%)	4 (7.0%)	17 (13.6%)	16 (12.8%)	14 (11.2%)
Paronychia	8 (11.8%)	7 (10.3%)	8 (11.8%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	10 (8.0%)	9 (7.2%)	10 (8.0%)
Cellulitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Conjunctivitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)
Granuloma inguinale	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Erysipelas	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Folliculitis	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rash pustular	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Gastrointestinal disorders	9 (13.2%)	7 (10.3%)	9 (13.2%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	14 (11.2%)	12 (9.6%)	14 (11.2%)
Stomatitis	3 (4.4%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	6 (4.8%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Diarrhoea	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
Anal fissure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Lip ulceration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Mouth ulceration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Nausea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Pancreatitis acute	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Vomiting	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rectal ulcer	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
General disorders and administration site conditions	5 (7.4%)	5 (7.4%)	2 (2.9%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	1 (1.8%)	9 (7.2%)	9 (7.2%)	3 (2.4%)
Oedema peripheral	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	0
Face oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Malaise	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Fatigue	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Peripheral swelling	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Pyrexia	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Metabolism and nutrition disorders	5 (7.4%)	5 (7.4%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	8 (6.4%)	8 (6.4%)	4 (3.2%)
Hypoalbuminaemia	3 (4.4%)	3 (4.4%)	0	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	6 (4.8%)	6 (4.8%)	2 (1.6%)
Decreased appetite	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Dehydration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Investigations	3 (4.4%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)
Alanine aminotransferase increased	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)
Aspartate aminotransferase increased	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
Liver function test abnormal	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Nervous system disorders	3 (4.4%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)	0	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
Paraesthesia	3 (4.4%)	1 (1.5%)	3 (4.4%)	0	0	0	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
Peripheral sensory neuropathy	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Cardiac disorders	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)
Supraventricular tachycardia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Ventricular arrhythmia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Eye disorders	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)
Corneal epithelium defect	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Dry eye	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Corneal disorder	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Pingueculitis	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Punctate keratitis	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	3 (2.4%)	0	3 (2.4%)
Muscle spasms	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Myalgia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Arthralgia	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	3 (5.3%)	2 (3.5%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
Leukopenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Neutropenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Thrombocytopenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Anaemia	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Ear and labyrinth disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Vertigo	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Hepatobiliary disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Cholestasis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Hepatic failure	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Injury corneal	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Reproductive system and breast disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Vaginal ulceration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Pulmonary embolism	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Vascular disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Deep vein thrombosis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Venous thrombosis limb	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

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 25.1.

表 2.7.4-付録-21 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 1 and Cohort 6; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	68	68	68	57	57	57	125	125	125
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent	9 (13.2%)	8 (11.8%)	8 (11.8%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	11 (8.8%)	10 (8.0%)	10 (8.0%)
System organ class Preferred term									
Gastrointestinal disorders	3 (4.4%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	4 (3.2%)
Anal fissure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
Pancreatitis acute	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Stomatitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.4%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
Dermatitis bullous	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Erythema multiforme	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Scab	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Rash	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Infections and infestations	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Paronychia	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
Hypoalbuminaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
Dehydration	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
Pneumonitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Interstitial lung disease	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

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 25.1.

[tsfae04i.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_csr_ch16/tsfae04i.sas] 29JUL2024, 14:33

表 2.7.4-付録-22 Listing of Treatment-emergent Adverse Events Leading to Death – Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set

(Study JnJ-61186372NSC2002)

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Start Date/Day of AE Onset[b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade/Serious
COHORT 2-AMIVANTAMAB SC-CF PLUS CARBOPLATIN AND PEMETREXED	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami:2400 mg/ 7 Car:450 mg/ 1 Pem:737.5 mg/ 1	Thrombophlebitis migrans/ TROUSSEAU SYNDROME	20[redacted]/ 32	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Car: Drug Withdrawn Pem: Drug Withdrawn Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Na	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ White	Ami:2400 mg/ 22 Car:364.99 mg/ 22 Pem:663.75 mg/ 22	Respiratory tract infection/ RESPIRATORY INFECTION	20[redacted]/ 36	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Car: Not Applicable Pem: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Na	Fatal/ 5/ Yes
COHORT 3B-AMIVANTAMAB SC-CF PLUS CARBOPLATIN AND PEMETREXED POST OSIMERTINIB	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ M/ White	Ami:3360 mg/ 7 Car:505 mg/ 1 Pem:900 mg/ 1	Sudden death/ UNEXPECTED SUDDEN DEATH, NOS	20[redacted]/ 12	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Car: Drug Withdrawn Pem: Drug Withdrawn Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Na	Fatal/ 5/ Yes
COHORT 3-AMIVANTAMAB SC-CF PLUS CARBOPLATIN, PEMETREXED, AND LAZERTINIB	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ F/ Asian	Ami:2400 mg/ 22 Car:420 mg/ 22 Pem:705 mg/ 22	Epilepsy/ ACQUIRED EPILEPSY	20[redacted]/ 40	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Car: Drug Withdrawn Pem: Drug Withdrawn Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Na	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami:2400 mg/ 98 Car:555 mg/ 1 Pem:855 mg/ 1 Laz:240 mg/ 96	Sepsis/ SEPSIS	20[redacted]/ 121	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Car: Not Applicable Pem: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5/ Yes

Treatment Group	Site ID	Subject ID	Age (Years)/ Sex/ Race	Onset Dose (unit)/Day of Last Dose[a,b]	Preferred Term/ Reported Term	Start Date/Day of AE Onset[b]	End Date/ Duration (days)	Action Taken With Study Agent	Relationship to Study Agent[c]	Outcome/ Toxicity Grade/Serious
	[redacted]	[redacted]	7[redacted]/ F/ White	Ami:2400 mg/ 92 Car:300 mg/ 22 Pem:450 mg/ 92 Laz:240 mg/ 92	General physical health deterioration/ GENERAL STATE ALTERATION	20[redacted]/ 110	20[redacted]/ 1	Ami: Not Applicable Car: Not Applicable Pem: Not Applicable Laz: Not Applicable	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5/ Yes
	[redacted]	[redacted]	6[redacted]/ M/ Asian	Ami:2400 mg/ 125 Car:533 mg/ 62 Pem:693.7 mg/ 106 Laz:240 mg/ 125	Pneumocystis jirovecii pneumonia/ PCP PNEUMONIA	20[redacted]/ 156	20[redacted]/ 1	Ami: Drug Withdrawn Car: Not Applicable Pem: Drug Withdrawn Laz: Drug Withdrawn	Ami: Not Related Car: Not Related Pem: Not Related Laz: Not Related	Fatal/ 5/ Yes

Key: AE = adverse event; SC=Subcutaneous; Ami = Amivantamab; Car = Carboplatin; Pem = Pemetrexed; Laz = Lazertinib; * = imputed date, day, or duration.
[a] Day of last administration of study agent prior to AE onset.
[b] Day of last administration of study agent (prior to the AE) and Day of AE Onset are in reference to the start of study agent.
[c] Relationship to study agent is assessed by the investigator.
Note: Adverse events are coded using MedDRA Version 25.1.

表 2.7.4-付録-23 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent	9 (13.8%)	5 (7.7%)	6 (9.2%)	8 (12.3%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	16 (22.9%)	7 (10.0%)	8 (11.4%)	13 (18.6%)	6 (8.6%)
System organ class Preferred term													
General disorders and administration site conditions	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	2 (3.1%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	7 (10.0%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)
Fatigue	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	0	2 (2.9%)	0	0	2 (2.9%)	0
Generalised oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0
General physical health deterioration	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Sudden death	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)	0
Anaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Lazertinib
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Infections and infestations	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)
Respiratory tract infection	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Hyperkalaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Renal failure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Vascular disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thrombophlebitis migrans	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	0
Cerebrovascular accident	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Epilepsy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Syncope	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Psychiatric disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Anxiety	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Lazertinib
Depression	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Dermatitis acneiform	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)

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 25.1.

表 2.7.4-付録-24 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent	26 (40.0%)	15 (23.1%)	16 (24.6%)	17 (26.2%)	7 (22.6%)	1 (3.2%)	4 (12.9%)	6 (19.4%)	38 (54.3%)	21 (30.0%)	18 (25.7%)	23 (32.9%)	11 (15.7%)
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	11 (16.9%)	1 (1.5%)	11 (16.9%)	10 (15.4%)	3 (9.7%)	0	2 (6.5%)	3 (9.7%)	12 (17.1%)	5 (7.1%)	10 (14.3%)	9 (12.9%)	1 (1.4%)
Neutropenia	6 (9.2%)	0	6 (9.2%)	5 (7.7%)	3 (9.7%)	0	2 (6.5%)	3 (9.7%)	6 (8.6%)	3 (4.3%)	6 (8.6%)	5 (7.1%)	0
Thrombocytopenia	4 (6.2%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	0
Lymphopenia	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Anaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Febrile neutropenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Leukopenia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (12.3%)	7 (10.8%)	0	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	9 (12.9%)	6 (8.6%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)
Rash	5 (7.7%)	4 (6.2%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
Dermatitis acneiform	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	2 (2.9%)
Rash maculo-papular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Scab	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Lazertinib
Gastrointestinal disorders	5 (7.7%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	6 (8.6%)	1 (1.4%)
Stomatitis	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
Vomiting	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
Diarrhoea	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Nausea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Colitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Gastrointestinal inflammation	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	2 (6.5%)	0	1 (3.2%)	2 (6.5%)	12 (17.1%)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	7 (10.0%)	2 (2.9%)
Fatigue	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (6.5%)	0	1 (3.2%)	2 (6.5%)	6 (8.6%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)
Mucosal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	0	3 (4.3%)	4 (5.7%)	0
Generalised oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Infections and infestations	3 (4.6%)	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)	4 (5.7%)	0	1 (1.4%)	4 (5.7%)
Cellulitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	0	0	3 (4.3%)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Lazertinib
Pneumonia influenzal	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Herpes virus infection	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Parotid abscess	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Postoperative wound infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)
Hypomagnesaemia	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Renal impairment	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Vascular disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Hypotension	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphoedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Supraventricular tachycardia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Lazertinib
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Paraesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	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 25.1.

Confidential

表 2.7.4-付録-25 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent	37 (56.9%)	35 (53.8%)	16 (24.6%)	24 (36.9%)	9 (29.0%)	8 (25.8%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)	57 (81.4%)	52 (74.3%)	20 (28.6%)	40 (57.1%)	20 (28.6%)
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	16 (24.6%)	15 (23.1%)	9 (13.8%)	11 (16.9%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	28 (40.0%)	24 (34.3%)	8 (11.4%)	13 (18.6%)	3 (4.3%)
Neutropenia	11 (16.9%)	10 (15.4%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	19 (27.1%)	16 (22.9%)	6 (8.6%)	8 (11.4%)	0
Thrombocytopenia	5 (7.7%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	9 (12.9%)	9 (12.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Anaemia	4 (6.2%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Leukopenia	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0	1 (1.4%)	0
Lymphopenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (12.3%)	6 (9.2%)	4 (6.2%)	6 (9.2%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	12 (17.1%)	7 (10.0%)	2 (2.9%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)
Rash	6 (9.2%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)
Dermatitis acneiform	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	3 (4.3%)	0	2 (2.9%)	3 (4.3%)
Dermatitis	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Nail toxicity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Scab	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	7 (10.8%)	7 (10.8%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	8 (11.4%)	8 (11.4%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)	0
Hypoalbuminaemia	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Hyponatraemia	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Decreased appetite	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Dehydration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Hyperkalaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Hyperlactacidaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Hypomagnesaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	5 (7.7%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	10 (14.3%)	10 (14.3%)	5 (7.1%)	7 (10.0%)	2 (2.9%)
Anal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Nausea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Stomatitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Enterocolitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Vomiting	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	5 (7.7%)	5 (7.7%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	17 (24.3%)	15 (21.4%)	4 (5.7%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)
COVID-19	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Conjunctivitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	0	2 (2.9%)
Pneumonia influenzal	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonia mycoplasmal	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash pustular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Encephalitis viral	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Oral candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Parotid abscess	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Pneumocystis jirovecii pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Pneumonia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Pneumonia bacterial	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Skin infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
Upper respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
General disorders and administration site conditions	4 (6.2%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	22 (31.4%)	18 (25.7%)	3 (4.3%)	14 (20.0%)	9 (12.9%)
Malaise	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	9 (12.9%)	7 (10.0%)	1 (1.4%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)
Mucosal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	7 (10.0%)	6 (8.6%)	2 (2.9%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)
General physical health deterioration	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Infusion site erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Infusion site pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Injection site reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Pyrexia	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	3 (4.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
Renal impairment	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Renal failure	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Renal vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Vascular disorders	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	0
Deep vein thrombosis	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Embolism venous	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Cardiac disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Arteriosclerosis coronary artery	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Eye disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pterygium	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Pathological fracture	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Back pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Muscular weakness	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Pulmonary embolism	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Respiratory failure	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Fall	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (8.6%)	6 (8.6%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	0
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (8.6%)	6 (8.6%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	0
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	0
Dizziness	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	0
Epilepsy	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Headache	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Syncope	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Pelvic pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)

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 25.1.

[tsfae02int.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae02int.sas] 18APR2024, 07:18

表 2.7.4-付録-26 Summary of Study Duration of Follow-up by Arm A Dosing Schedule (S1:LACP, S2:ACP-L); Full Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3002)

	CP	ACP	LACP (S1)	ACP-L (S2)	Total
Analysis set: Full	263	131	166	97	657
Duration of follow-up (months)					
N	263	131	166	97	657
Mean (SD)	7.30 (3.983)	8.22 (3.650)	9.88 (3.952)	5.02 (1.792)	7.80 (3.968)
Median [a]	8.34	8.97	11.50	5.42	8.74
Range	(0.0, 16.7+)	(0.5+, 15.5)	(0.2+, 18.3)	(0.3+, 8.0)	(0.0, 18.3)

[a] Based-on Kaplan-Meier product limit estimate.
Note: Duration of follow-up is relative to the date of randomization.

[tsifu01sa.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsifu01sa.sas] 27SEP2023, 04:24

表 2.7.4-付録-27 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events of Venous Thromboembolic Event ; Safety Analysis Set

(Study Integrated Summary of Safety - PAPILLON)

	CP	ACP		
	PAPILLON	PAPILLON	CHRYSALIS	COMBINED
Analysis set: Safety	155	151	20	171
Subjects with 1 or more:				
treatment-emergent VTE	14 (9.0%)	24 (15.9%)	5 (25.0%)	29 (17.0%)
Related TEAEs[a]	1 (0.6%)	12 (7.9%)	2 (10.0%)	14 (8.2%)
Related to Amivantamab[a]	NA	12 (7.9%)	0	12 (7.0%)
Related to Carboplatin[a]	1 (0.6%)	5 (3.3%)	1 (5.0%)	6 (3.5%)
Related to Pemetrexed[a]	1 (0.6%)	7 (4.6%)	2 (10.0%)	9 (5.3%)
Grade 3 or greater TEAEs	6 (3.9%)	5 (3.3%)	1 (5.0%)	6 (3.5%)
Related Grade 3 or greater TEAEs[a]	0	3 (2.0%)	1 (5.0%)	4 (2.3%)
Related to Amivantamab[a]	NA	3 (2.0%)	0	3 (1.8%)
Related to Carboplatin[a]	0	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
Related to Pemetrexed[a]	0	3 (2.0%)	1 (5.0%)	4 (2.3%)
Maximum toxicity grade				
Grade 1	3 (1.9%)	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
Grade 2	5 (3.2%)	17 (11.3%)	4 (20.0%)	21 (12.3%)
Grade 3	6 (3.9%)	5 (3.3%)	1 (5.0%)	6 (3.5%)
Grade 4	0	0	0	0
Grade 5	0	0	0	0
Serious TEAEs	4 (2.6%)	4 (2.6%)	0	4 (2.3%)
Related serious TEAEs[a]	0	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
Related to Amivantamab[a]	NA	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
Related to Carboplatin[a]	0	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Related to Pemetrexed[a]	0	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
TEAEs leading to discontinuation of any study agent	1 (0.6%)	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of Amivantamab	NA	0	0	0
Related to Amivantamab[a]	NA	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of Carboplatin	0	0	0	0
Related to Carboplatin[a]	0	0	0	0
TEAEs leading to discontinuation of Pemetrexed	1 (0.6%)	0	0	0
Related to Pemetrexed[a]	0	0	0	0
TEAEs leading to drug interruption of any study agent[c]	1 (0.6%)	5 (3.3%)	0	5 (2.9%)
TEAEs leading to interruption of Amivantamab[c]	NA	5 (3.3%)	0	5 (2.9%)
Related to Amivantamab[a,c]	NA	2 (1.3%)	0	2 (1.2%)
TEAEs leading to interruption of Carboplatin[c]	1 (0.6%)	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Related to Carboplatin[a,c]	0	0	0	0
TEAEs leading to interruption of Pemetrexed[c]	1 (0.6%)	3 (2.0%)	0	3 (1.8%)
Related to Pemetrexed[a,c]	0	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)

	CP	ACP		
	PAPILLON	PAPILLON	CHRYSALIS	COMBINED
TEAEs leading to dose reduction of any study agent	0	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TEAEs leading to reduction of Amivantamab	NA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Related to Amivantamab[a]	NA	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TEAEs leading to reduction of Carboplatin	0	0	0	0
Related to Carboplatin[a]	0	0	0	0
TEAEs leading to reduction of Pemetrexed	0	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
Related to Pemetrexed[a]	0	1 (0.7%)	0	1 (0.6%)
TEAEs leading to death[b]	0	0	0	0
Related TEAEs leading to death[a,b]	0	0	0	0
Related to Amivantamab[a,b]	NA	0	0	0
Related to Carboplatin[a,b]	0	0	0	0
Related to Pemetrexed[a,b]	0	0	0	0
COVID-19 associated TEAEs[d]	0	0	0	0
COVID-19 associated serious TEAEs[d]	0	0	0	0
COVID-19 associated non-serious TEAEs[d]	0	0	0	0
COVID-19 associated grade 3 or greater TEAEs[d]	0	0	0	0
COVID-19 associated TEAEs[d] leading to death	0	0	0	0

Key: CP = Carboplatin + Pemetrexed; ACP = Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed
Key: VTE = Venous Thromboembolic Event
[a] A TEAE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] TEAEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[c] Excludes infusion related reactions.

Confidential

表 2.7.4-付録-28 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent	26 (40.0%)	16 (24.6%)	19 (29.2%)	19 (29.2%)	5 (16.1%)	3 (9.7%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	38 (54.3%)	29 (41.4%)	21 (30.0%)	25 (35.7%)	12 (17.1%)
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	11 (16.9%)	3 (4.6%)	11 (16.9%)	11 (16.9%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	12 (17.1%)	4 (5.7%)	11 (15.7%)	11 (15.7%)	2 (2.9%)
Neutropenia	6 (9.2%)	1 (1.5%)	6 (9.2%)	6 (9.2%)	3 (9.7%)	0	3 (9.7%)	3 (9.7%)	6 (8.6%)	0	6 (8.6%)	6 (8.6%)	0
Thrombocytopenia	4 (6.2%)	1 (1.5%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	0
Lymphopenia	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Anaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Febrile neutropenia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Leukopenia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (12.3%)	8 (12.3%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	9 (12.9%)	9 (12.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)
Rash	5 (7.7%)	5 (7.7%)	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Dermatitis acneiform	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	3 (4.3%)
Rash maculo-papular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Scab	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Gastrointestinal disorders	5 (7.7%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)	8 (11.4%)	6 (8.6%)	7 (10.0%)	7 (10.0%)	1 (1.4%)
Stomatitis	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Vomiting	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Diarrhoea	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Nausea	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Abdominal distension	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Colitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Gastrointestinal inflammation	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	3 (4.6%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	11 (15.7%)	8 (11.4%)	6 (8.6%)	9 (12.9%)	3 (4.3%)
Fatigue	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)
Mucosal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
Generalised oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Hypomagnesaemia	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Decreased appetite	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Infections and infestations	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	6 (8.6%)	5 (7.1%)	0	0	4 (5.7%)
Cellulitis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	3 (4.3%)	0	0	3 (4.3%)
Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Renal impairment	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Foot deformity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Paraesthesia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Reproductive system and breast disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Vulvovaginal inflammation	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Vascular disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Lymphoedema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)

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 25.1.

[tsfae04h.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae04h.sas] 30JUL2024, 08:52

表 2.7.4-付録-29 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Interruption by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent	32 (49.2%)	24 (36.9%)	23 (35.4%)	25 (38.5%)	9 (29.0%)	7 (22.6%)	8 (25.8%)	8 (25.8%)	49 (70.0%)	37 (52.9%)	37 (52.9%)	42 (60.0%)	17 (24.3%)
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	16 (24.6%)	4 (6.2%)	15 (23.1%)	15 (23.1%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	28 (40.0%)	6 (8.6%)	28 (40.0%)	28 (40.0%)	1 (1.4%)
Neutropenia	11 (16.9%)	2 (3.1%)	11 (16.9%)	11 (16.9%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	18 (25.7%)	1 (1.4%)	18 (25.7%)	18 (25.7%)	0
Thrombocytopenia	5 (7.7%)	0	5 (7.7%)	5 (7.7%)	0	0	0	0	9 (12.9%)	2 (2.9%)	9 (12.9%)	9 (12.9%)	0
Anaemia	4 (6.2%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Leukopenia	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
Lymphopenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	8 (12.3%)	8 (12.3%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	12 (17.1%)	11 (15.7%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	4 (5.7%)
Rash	6 (9.2%)	6 (9.2%)	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Dermatitis acneiform	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	0	0	3 (4.3%)
Dermatitis	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative generalised	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Nail toxicity	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Scab	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Stasis dermatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	6 (9.2%)	5 (7.7%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	6 (8.6%)	6 (8.6%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Hypoalbuminaemia	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0	0	0
Hyponatraemia	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Decreased appetite	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dehydration	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Hyperkalaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypokalaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Hypomagnesaemia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Gastrointestinal disorders	5 (7.7%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	9 (12.9%)	9 (12.9%)	5 (7.1%)	6 (8.6%)	2 (2.9%)
Anal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Constipation	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Diarrhoea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Nausea	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Stomatitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
Abdominal pain	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Enterocolitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Pancreatitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Vomiting	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
General disorders and administration site conditions	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	17 (24.3%)	13 (18.6%)	9 (12.9%)	13 (18.6%)	7 (10.0%)
Malaise	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	7 (10.0%)	3 (4.3%)
Mucosal inflammation	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fatigue	0	0	0	0	0	0	0	0	7 (10.0%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	7 (10.0%)	4 (5.7%)
Infusion site erythema	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Infusion site pruritus	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Injection site reaction	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Oedema	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	1 (1.4%)
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0
Infections and infestations	3 (4.6%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	11 (15.7%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)
Conjunctivitis	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	0	2 (2.9%)
Rash pustular	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Neutropenic sepsis	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
Oral candidiasis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Skin infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Renal and urinary disorders	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Renal impairment	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Renal failure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal vein thrombosis	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Vascular disorders	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Deep vein thrombosis	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Embolism venous	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypotension	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Eye disorders	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pterygium	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cardiac disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Pericardial effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Fall	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Investigations	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
Alanine aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
Aspartate aminotransferase increased	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Muscular weakness	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
Myalgia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
Dizziness	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)
Headache	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Pleural effusion	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	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 25.1.

表 2.7.4-付録-30 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation by System Organ Class, Preferred Term and Related to Study Drug - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent	7 (10.8%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	12 (17.1%)	6 (8.6%)	6 (8.6%)	8 (11.4%)	3 (4.3%)
System organ class Preferred term													
General disorders and administration site conditions	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	0
Fatigue	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Generalised oedema	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
General physical health deterioration	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
Oedema peripheral	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory failure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)
Anaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Neutropenia	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Thrombocytopenia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal and urinary disorders	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Renal failure	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
Gastrointestinal disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Diarrhoea	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
Infections and infestations	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Respiratory tract infection	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
Nervous system disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Cerebrovascular accident	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
Dermatitis acneiform	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)

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 25.1.

表 2.7.4-付録-31 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	7	3	-
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	3 (100.0%)	-
Related AEs[a]	6 (85.7%)	3 (100.0%)	-
Related to Amivantamab	6 (85.7%)	2 (66.7%)	-
Related to Lazertinib			-
Related to Carboplatin	6 (85.7%)	3 (100.0%)	-
Related to Pemetrexed	6 (85.7%)	3 (100.0%)	-
Maximum toxicity grade			
Grade 1	0	0	-
Grade 2	0	2 (66.7%)	-
Grade 3	5 (71.4%)	1 (33.3%)	-
Grade 4	2 (28.6%)	0	-
Grade 5	0	0	-
AEs leading to death[b]	0	0	-
Related AEs leading to death	0	0	-
Related to Amivantamab	0	0	-
Related to Lazertinib			-
Related to Carboplatin	0	0	-
Related to Pemetrexed	0	0	-
Serious AEs	2 (28.6%)	0	-
Related serious AEs	2 (28.6%)	0	-
Related to Amivantamab	1 (14.3%)	0	-
Related to Lazertinib			-
Related to Carboplatin	1 (14.3%)	0	-
Related to Pemetrexed	2 (28.6%)	0	-
AEs leading to dose discontinuation of any study agent	2 (28.6%)	0	-
Discontinuation of Amivantamab	1 (14.3%)	0	-
Discontinuation of Lazertinib			-
Discontinuation of Carboplatin	1 (14.3%)	0	-
Discontinuation of Pemetrexed	2 (28.6%)	0	-

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
AEs leading to dose reduction of any study agent	5 (71.4%)	0	-
Dose reduction of Amivantamab	2 (28.6%)	0	-
Dose reduction of Lazertinib			-
Dose reduction of Carboplatin	4 (57.1%)	0	-
Dose reduction of Pemetrexed	4 (57.1%)	0	-
AEs leading to dose interruption of any study agent	6 (85.7%)	0	-
Interruption of Amivantamab	5 (71.4%)	0	-
Interruption of Lazertinib			-
Interruption of Carboplatin	3 (42.9%)	0	-
Interruption of Pemetrexed	3 (42.9%)	0	-

Key: AE = adverse event
[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
[b] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

表 2.7.4-付録-32 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Toxicity Grade - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2						Cohort 3b					
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed						Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: Safety	7						3					
Subjects with 1 or more AEs	7 (100.0%)	0	0	5 (71.4%)	2 (28.6%)	0	3 (100.0%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0
System organ class Preferred term												
Gastrointestinal disorders	7 (100.0%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	0	0
Stomatitis	6 (85.7%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	0	0	0	2 (66.7%)	0	2 (66.7%)	0	0	0
Constipation	5 (71.4%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nausea	4 (57.1%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0
Anal ulcer	3 (42.9%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Abdominal pain upper	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vomiting	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6 (85.7%)	0	5 (71.4%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pruritus	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Papule	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin erosion	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin fissures	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urticaria	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	5 (71.4%)	0	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
Leukopenia	3 (42.9%)	0	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0
Neutropenia	3 (42.9%)	0	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	0	1 (33.3%)	0	0	1 (33.3%)	0	0
Thrombocytopenia	3 (42.9%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Anaemia	2 (28.6%)	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lymphopenia	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed						Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Infections and infestations	5 (71.4%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Paronychia	5 (71.4%)	1 (14.3%)	4 (57.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Conjunctivitis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Herpes zoster	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Investigations	4 (57.1%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Alanine aminotransferase increased	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Weight decreased	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	4 (57.1%)	0	1 (14.3%)	3 (42.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	4 (57.1%)	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Decreased appetite	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyperkalaemia	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypermagnesaemia	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hyponatraemia	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Vascular disorders	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism venous	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Flushing	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malaise	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Oedema peripheral	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Epistaxis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0

	Cohort 2						Cohort 3b					
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed						Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Cardiac disorders	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Sinus bradycardia	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Liver disorder	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Arthralgia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Psychiatric disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Insomnia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

	Cohort 3					
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib					
		Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: Safety	-					
Subjects with 1 or more AEs	-	0	0	0	0	0
System organ class Preferred term						
Gastrointestinal disorders	-	-	-	0	0	0
Stomatitis	-	-	-	0	0	0
Constipation	-	-	-	0	0	0
Nausea	-	-	-	0	0	0
Anal ulcer	-	-	-	0	0	0
Abdominal pain	-	-	0	0	0	0
Abdominal pain upper	-	-	0	0	0	0
Vomiting	-	0	-	0	0	0

	Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib					
		Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Skin and subcutaneous tissue disorders	-	0	-	-	0	0
Rash	-	-	-	-	0	0
Dermatitis acneiform	-	-	-	0	0	0
Pruritus	-	-	0	0	0	0
Dermatitis	-	0	-	0	0	0
Papule	-	-	0	0	0	0
Rash maculo-papular	-	0	-	0	0	0
Skin erosion	-	0	-	0	0	0
Skin exfoliation	-	-	0	0	0	0
Skin fissures	-	0	-	0	0	0
Urticaria	-	-	0	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	-	0	-	-	-	0
Leukopenia	-	0	-	-	0	0
Neutropenia	-	0	-	-	0	0
Thrombocytopenia	-	0	-	-	-	0
Anaemia	-	0	0	-	0	0
Lymphopenia	-	0	0	-	0	0
Infections and infestations	-	-	-	0	0	0
Paronychia	-	-	-	0	0	0
Conjunctivitis	-	-	0	0	0	0
Folliculitis	-	-	0	0	0	0
Herpes zoster	-	0	-	0	0	0
Investigations	-	-	-	-	0	0
Alanine aminotransferase increased	-	-	0	-	0	0
Aspartate aminotransferase increased	-	0	0	-	0	0
Blood creatine phosphokinase increased	-	0	0	-	0	0
Weight decreased	-	0	-	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	-	0	-	-	0	0
Hypoalbuminaemia	-	0	-	-	0	0
Decreased appetite	-	-	-	0	0	0

	Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib					
		Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Hyperkalaemia	-	0	-	0	0	0
Hypermagnesaemia	-	0	0	-	0	0
Hypocalcaemia	-	0	-	0	0	0
Hyponatraemia	-	0	0	-	0	0
Vascular disorders	-	-	0	0	0	0
Embolism	-	-	0	0	0	0
Embolism venous	-	-	0	0	0	0
Flushing	-	-	0	0	0	0
General disorders and administration site conditions	-	-	0	0	0	0
Malaise	-	-	0	0	0	0
Oedema peripheral	-	-	0	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	-	-	0	0	-	0
Epistaxis	-	-	0	0	0	0
Pneumonitis	-	0	0	0	-	0
Cardiac disorders	-	0	0	0	-	0
Sinus bradycardia	-	0	0	0	-	0
Hepatobiliary disorders	-	-	0	0	0	0
Liver disorder	-	-	0	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	-	-	0	0	0	0
Arthralgia	-	-	0	0	0	0
Psychiatric disorders	-	-	0	0	0	0
Insomnia	-	-	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

表 2.7.4-付録-33 Number of Subjects With Toxicity Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	7	3	-
Subjects with 1 or more toxicity grade 3 or higher AEs	7 (100.0%)	1 (33.3%)	-
System organ class Preferred term			
Blood and lymphatic system disorders	4 (57.1%)	1 (33.3%)	-
Anaemia	2 (28.6%)	0	-
Neutropenia	2 (28.6%)	1 (33.3%)	-
Thrombocytopenia	2 (28.6%)	0	-
Leukopenia	1 (14.3%)	1 (33.3%)	-
Lymphopenia	1 (14.3%)	0	-
Metabolism and nutrition disorders	3 (42.9%)	0	-
Hypoalbuminaemia	2 (28.6%)	0	-
Hypermagnesaemia	1 (14.3%)	0	-
Hyponatraemia	1 (14.3%)	0	-
Investigations	2 (28.6%)	0	-
Alanine aminotransferase increased	1 (14.3%)	0	-
Aspartate aminotransferase increased	1 (14.3%)	0	-
Blood creatine phosphokinase increased	1 (14.3%)	0	-
Cardiac disorders	1 (14.3%)	0	-
Sinus bradycardia	1 (14.3%)	0	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3%)	0	-
Pneumonitis	1 (14.3%)	0	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (14.3%)	0	-
Rash	1 (14.3%)	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

[tsfae02g3jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3_jpn/tsfae02g3jpn.sas] 29APR2024, 22:10

表 2.7.4-付録-34 Number of Subjects With Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	7	3	-
Subjects with 1 or more SAEs	2 (28.6%)	0	-
System organ class Preferred term			
Blood and lymphatic system disorders	1 (14.3%)	0	-
Anaemia	1 (14.3%)	0	-
Cardiac disorders	1 (14.3%)	0	-
Sinus bradycardia	1 (14.3%)	0	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3%)	0	-
Pneumonitis	1 (14.3%)	0	-

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 25.1.

[tsfae03jpn.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3_jpn/tsfae03jpn.sas] 29APR2024, 22:12

表 2.7.4-付録-35 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Discontinuation of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Any	Discontinue Amivantamab	Discontinue Carboplatin	Discontinue Pemetrexed	Discontinue Lazertinib
Analysis set: Safety	7	7	7	7	3	3	3	3	-	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AEs leading to discontinuation of any study agent	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Anaemia	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Pneumonitis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	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 25.1.

[tsfae02dscjpn.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3_jpn/tsfae02dscjpn.sas] 29APR2024, 22:10

表 2.7.4-付録-36 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Dose Reduction of Any Study Agent by Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Any	Reduce Amivantamab	Reduce Carboplatin	Reduce Pemetrexed	Reduce Lazertinib
Analysis set: Safety	7	7	7	7	3	3	3	3	-	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AEs leading to dose reduction of any study agent	5 (71.4%)	2 (28.6%)	4 (57.1%)	4 (57.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	4 (57.1%)	0	4 (57.1%)	4 (57.1%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Thrombocytopenia	2 (28.6%)	0	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Lymphopenia	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Neutropenia	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Gastrointestinal disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Stomatitis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Rash	1 (14.3%)	1 (14.3%)	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 25.1.

[tsfae02dsrjpn.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3_jpn/tsfae02dsrjpn.sas] 29APR2024, 22:12

表 2.7.4-付録-37 Number of Subjects With Treatment-emergent Adverse Events Leading to Interruption of Any Study Agent by System Organ Class and Preferred Term - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Any	Interrupt Amivantamab	Interrupt Carboplatin	Interrupt Pemetrexed	Interrupt Lazertinib
Analysis set: Safety	7	7	7	7	3	3	3	3	-	-	-	-	-
Subjects with 1 or more AEs leading to interruption of any study agent	6 (85.7%)	5 (71.4%)	3 (42.9%)	3 (42.9%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
System organ class Preferred term													
Blood and lymphatic system disorders	4 (57.1%)	4 (57.1%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Thrombocytopenia	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Anaemia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Leukopenia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Lymphopenia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Neutropenia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Metabolism and nutrition disorders	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Hypoalbuminaemia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Hyponatraemia	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	-	-	-	-	-
Rash	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	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 25.1.

表 2.7.4-付録-38 Number of Subjects With Selected Treatment-emergent Adverse Events of Special Interest by Special Interest Category, Preferred Term and Toxicity Grade - Cohort 2, Cohort 3b and Cohort 3 Japan Subgroup; Safety Analysis Set (Study JnJ-61186372NSC2002)

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed						Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed					
		Toxicity Grade						Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: Safety	7						3					
Subjects with 1 or more AEs of special interest	7 (100.0%)	3 (42.9%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Special interest category Preferred term												
Rash	6 (85.7%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash	3 (42.9%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis acneiform	2 (28.6%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Dermatitis	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Folliculitis	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Papule	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Rash maculo-papular	1 (14.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Venous Thromboembolic Event	2 (28.6%)	2 (28.6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Embolism venous	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis / Interstitial Lung Disease	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	0	0	0	0
Pneumonitis	1 (14.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

	Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib					
		Toxicity Grade				
	Total	1	2	3	4	5
Analysis set: Safety	-					
Subjects with 1 or more AEs of special interest	-	0	0	0	0	0
Special interest category Preferred term						
Rash	-	-	-	-	0	0
Rash	-	-	-	-	0	0
Dermatitis acneiform	-	-	-	0	0	0
Dermatitis	-	0	-	0	0	0
Folliculitis	-	-	0	0	0	0
Papule	-	-	0	0	0	0
Rash maculo-papular	-	0	-	0	0	0
Skin exfoliation	-	-	0	0	0	0
Venous Thromboembolic Event	-	-	0	0	0	0
Embolism	-	-	0	0	0	0
Embolism venous	-	-	0	0	0	0
Pneumonitis / Interstitial Lung Disease	-	0	0	0	-	0
Pneumonitis	-	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 25.1.
Note: The event experienced by the subject with the worst toxicity is used.

Confidential

表 2.7.4-付録-39 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Age Group 1); Safety Analysis Set

(Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Age (years)			Age (years)			Age (years)			Age (years)	
	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65
Analysis set: Safety	210	119	91	206	133	73	125	85	40	331	218	113
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	119 (100.0%)	90 (98.9%)	204 (99.0%)	133 (100.0%)	71 (97.3%)	125 (100.0%)	85 (100.0%)	40 (100.0%)	329 (99.4%)	218 (100.0%)	111 (98.2%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	116 (97.5%)	90 (98.9%)	196 (95.1%)	127 (95.5%)	69 (94.5%)	125 (100.0%)	85 (100.0%)	40 (100.0%)	321 (97.0%)	212 (97.2%)	109 (96.5%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	116 (97.5%)	89 (97.8%)	194 (94.2%)	127 (95.5%)	67 (91.8%)	125 (100.0%)	85 (100.0%)	40 (100.0%)	319 (96.4%)	212 (97.2%)	107 (94.7%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	114 (95.8%)	86 (94.5%)	192 (93.2%)	123 (92.5%)	69 (94.5%)	125 (100.0%)	85 (100.0%)	40 (100.0%)	317 (95.8%)	208 (95.4%)	109 (96.5%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	57 (47.9%)	61 (67.0%)	107 (51.9%)	67 (50.4%)	40 (54.8%)	59 (47.2%)	38 (44.7%)	21 (52.5%)	166 (50.2%)	105 (48.2%)	61 (54.0%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	35 (29.4%)	47 (51.6%)	79 (38.3%)	48 (36.1%)	31 (42.5%)	46 (36.8%)	31 (36.5%)	15 (37.5%)	125 (37.8%)	79 (36.2%)	46 (40.7%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	33 (27.7%)	44 (48.4%)	69 (33.5%)	43 (32.3%)	26 (35.6%)	42 (33.6%)	28 (32.9%)	14 (35.0%)	111 (33.5%)	71 (32.6%)	40 (35.4%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	29 (24.4%)	35 (38.5%)	66 (32.0%)	41 (30.8%)	25 (34.2%)	40 (32.0%)	29 (34.1%)	11 (27.5%)	106 (32.0%)	70 (32.1%)	36 (31.9%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	8 (6.7%)	1 (1.1%)	7 (3.4%)	5 (3.8%)	2 (2.7%)	5 (4.0%)	3 (3.5%)	2 (5.0%)	12 (3.6%)	8 (3.7%)	4 (3.5%)
Grade 2	82 (39.0%)	54 (45.4%)	28 (30.8%)	90 (43.7%)	61 (45.9%)	29 (39.7%)	61 (48.8%)	44 (51.8%)	17 (42.5%)	151 (45.6%)	105 (48.2%)	46 (40.7%)
Grade 3	96 (45.7%)	44 (37.0%)	52 (57.1%)	92 (44.7%)	58 (43.6%)	34 (46.6%)	51 (40.8%)	36 (42.4%)	15 (37.5%)	143 (43.2%)	94 (43.1%)	49 (43.4%)
Grade 4	12 (5.7%)	8 (6.7%)	4 (4.4%)	8 (3.9%)	6 (4.5%)	2 (2.7%)	6 (4.8%)	2 (2.4%)	4 (10.0%)	14 (4.2%)	8 (3.7%)	6 (5.3%)
Grade 5	10 (4.8%)	5 (4.2%)	5 (5.5%)	7 (3.4%)	3 (2.3%)	4 (5.5%)	2 (1.6%)	0	2 (5.0%)	9 (2.7%)	3 (1.4%)	6 (5.3%)
Serious AEs	64 (30.5%)	35 (29.4%)	29 (31.9%)	59 (28.6%)	37 (27.8%)	22 (30.1%)	31 (24.8%)	18 (21.2%)	13 (32.5%)	90 (27.2%)	55 (25.2%)	35 (31.0%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	17 (14.3%)	17 (18.7%)	33 (16.0%)	20 (15.0%)	13 (17.8%)	20 (16.0%)	13 (15.3%)	7 (17.5%)	53 (16.0%)	33 (15.1%)	20 (17.7%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	16 (13.4%)	17 (18.7%)	29 (14.1%)	18 (13.5%)	11 (15.1%)	18 (14.4%)	11 (12.9%)	7 (17.5%)	47 (14.2%)	29 (13.3%)	18 (15.9%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	13 (10.9%)	13 (14.3%)	27 (13.1%)	15 (11.3%)	12 (16.4%)	16 (12.8%)	10 (11.8%)	6 (15.0%)	43 (13.0%)	25 (11.5%)	18 (15.9%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	22 (18.5%)	30 (33.0%)	63 (30.6%)	37 (27.8%)	26 (35.6%)	59 (47.2%)	40 (47.1%)	19 (47.5%)	122 (36.9%)	77 (35.3%)	45 (39.8%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	9 (7.6%)	16 (17.6%)	34 (16.5%)	20 (15.0%)	14 (19.2%)	47 (37.6%)	32 (37.6%)	15 (37.5%)	81 (24.5%)	52 (23.9%)	29 (25.7%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Age (years)			Age (years)			Age (years)			Age (years)	
	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65	Total	<65	≥65
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	21 (17.6%)	24 (26.4%)	55 (26.7%)	32 (24.1%)	23 (31.5%)	43 (34.4%)	27 (31.8%)	16 (40.0%)	98 (29.6%)	59 (27.1%)	39 (34.5%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	67 (56.3%)	60 (65.9%)	127 (61.7%)	76 (57.1%)	51 (69.9%)	78 (62.4%)	52 (61.2%)	26 (65.0%)	205 (61.9%)	128 (58.7%)	77 (68.1%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	55 (46.2%)	46 (50.5%)	105 (51.0%)	62 (46.6%)	43 (58.9%)	71 (56.8%)	48 (56.5%)	23 (57.5%)	176 (53.2%)	110 (50.5%)	66 (58.4%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	58 (48.7%)	54 (59.3%)	113 (54.9%)	70 (52.6%)	43 (58.9%)	58 (46.4%)	36 (42.4%)	22 (55.0%)	171 (51.7%)	106 (48.6%)	65 (57.5%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	11 (9.2%)	18 (19.8%)	26 (12.6%)	14 (10.5%)	12 (16.4%)	16 (12.8%)	9 (10.6%)	7 (17.5%)	42 (12.7%)	23 (10.6%)	19 (16.8%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	11 (9.2%)	17 (18.7%)	23 (11.2%)	13 (9.8%)	10 (13.7%)	16 (12.8%)	9 (10.6%)	7 (17.5%)	39 (11.8%)	22 (10.1%)	17 (15.0%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	10 (8.4%)	16 (17.6%)	25 (12.1%)	14 (10.5%)	11 (15.1%)	12 (9.6%)	6 (7.1%)	6 (15.0%)	37 (11.2%)	20 (9.2%)	17 (15.0%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	5 (4.2%)	5 (5.5%)	7 (3.4%)	3 (2.3%)	4 (5.5%)	2 (1.6%)	0	2 (5.0%)	9 (2.7%)	3 (1.4%)	6 (5.3%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	2 (1.7%)	2 (2.2%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (2.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.8%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.7%)	1 (1.1%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (2.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.8%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.7%)	1 (1.1%)	3 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (2.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (0.5%)	2 (1.8%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	11 (9.2%)	12 (13.2%)	18 (8.7%)	13 (9.8%)	5 (6.8%)	6 (4.8%)	4 (4.7%)	2 (5.0%)	24 (7.3%)	17 (7.8%)	7 (6.2%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

表 2.7.4-付録-40 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Sex); Safety Analysis Set

(Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Sex			Sex			Sex			Sex	
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
Analysis set: Safety	210	71	139	206	68	138	125	50	75	331	118	213
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	71 (100.0%)	138 (99.3%)	204 (99.0%)	67 (98.5%)	137 (99.3%)	125 (100.0%)	50 (100.0%)	75 (100.0%)	329 (99.4%)	117 (99.2%)	212 (99.5%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	70 (98.6%)	136 (97.8%)	196 (95.1%)	64 (94.1%)	132 (95.7%)	125 (100.0%)	50 (100.0%)	75 (100.0%)	321 (97.0%)	114 (96.6%)	207 (97.2%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	70 (98.6%)	135 (97.1%)	194 (94.2%)	64 (94.1%)	130 (94.2%)	125 (100.0%)	50 (100.0%)	75 (100.0%)	319 (96.4%)	114 (96.6%)	205 (96.2%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	70 (98.6%)	130 (93.5%)	192 (93.2%)	64 (94.1%)	128 (92.8%)	125 (100.0%)	50 (100.0%)	75 (100.0%)	317 (95.8%)	114 (96.6%)	203 (95.3%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	42 (59.2%)	76 (54.7%)	107 (51.9%)	35 (51.5%)	72 (52.2%)	59 (47.2%)	24 (48.0%)	35 (46.7%)	166 (50.2%)	59 (50.0%)	107 (50.2%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	31 (43.7%)	51 (36.7%)	79 (38.3%)	23 (33.8%)	56 (40.6%)	46 (36.8%)	18 (36.0%)	28 (37.3%)	125 (37.8%)	41 (34.7%)	84 (39.4%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	31 (43.7%)	46 (33.1%)	69 (33.5%)	22 (32.4%)	47 (34.1%)	42 (33.6%)	16 (32.0%)	26 (34.7%)	111 (33.5%)	38 (32.2%)	73 (34.3%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	27 (38.0%)	37 (26.6%)	66 (32.0%)	17 (25.0%)	49 (35.5%)	40 (32.0%)	15 (30.0%)	25 (33.3%)	106 (32.0%)	32 (27.1%)	74 (34.7%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	2 (2.8%)	7 (5.0%)	7 (3.4%)	3 (4.4%)	4 (2.9%)	5 (4.0%)	3 (6.0%)	2 (2.7%)	12 (3.6%)	6 (5.1%)	6 (2.8%)
Grade 2	82 (39.0%)	27 (38.0%)	55 (39.6%)	90 (43.7%)	29 (42.6%)	61 (44.2%)	61 (48.8%)	23 (46.0%)	38 (50.7%)	151 (45.6%)	52 (44.1%)	99 (46.5%)
Grade 3	96 (45.7%)	36 (50.7%)	60 (43.2%)	92 (44.7%)	30 (44.1%)	62 (44.9%)	51 (40.8%)	22 (44.0%)	29 (38.7%)	143 (43.2%)	52 (44.1%)	91 (42.7%)
Grade 4	12 (5.7%)	2 (2.8%)	10 (7.2%)	8 (3.9%)	3 (4.4%)	5 (3.6%)	6 (4.8%)	1 (2.0%)	5 (6.7%)	14 (4.2%)	4 (3.4%)	10 (4.7%)
Grade 5	10 (4.8%)	4 (5.6%)	6 (4.3%)	7 (3.4%)	2 (2.9%)	5 (3.6%)	2 (1.6%)	1 (2.0%)	1 (1.3%)	9 (2.7%)	3 (2.5%)	6 (2.8%)
Serious AEs	64 (30.5%)	21 (29.6%)	43 (30.9%)	59 (28.6%)	19 (27.9%)	40 (29.0%)	31 (24.8%)	11 (22.0%)	20 (26.7%)	90 (27.2%)	30 (25.4%)	60 (28.2%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	12 (16.9%)	22 (15.8%)	33 (16.0%)	8 (11.8%)	25 (18.1%)	20 (16.0%)	6 (12.0%)	14 (18.7%)	53 (16.0%)	14 (11.9%)	39 (18.3%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	12 (16.9%)	21 (15.1%)	29 (14.1%)	8 (11.8%)	21 (15.2%)	18 (14.4%)	5 (10.0%)	13 (17.3%)	47 (14.2%)	13 (11.0%)	34 (16.0%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	11 (15.5%)	15 (10.8%)	27 (13.1%)	7 (10.3%)	20 (14.5%)	16 (12.8%)	5 (10.0%)	11 (14.7%)	43 (13.0%)	12 (10.2%)	31 (14.6%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	20 (28.2%)	32 (23.0%)	63 (30.6%)	11 (16.2%)	52 (37.7%)	59 (47.2%)	22 (44.0%)	37 (49.3%)	122 (36.9%)	33 (28.0%)	89 (41.8%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	10 (14.1%)	15 (10.8%)	34 (16.5%)	3 (4.4%)	31 (22.5%)	47 (37.6%)	16 (32.0%)	31 (41.3%)	81 (24.5%)	19 (16.1%)	62 (29.1%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Sex			Sex			Sex			Sex	
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	18 (25.4%)	27 (19.4%)	55 (26.7%)	11 (16.2%)	44 (31.9%)	43 (34.4%)	17 (34.0%)	26 (34.7%)	98 (29.6%)	28 (23.7%)	70 (32.9%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	49 (69.0%)	78 (56.1%)	127 (61.7%)	38 (55.9%)	89 (64.5%)	78 (62.4%)	30 (60.0%)	48 (64.0%)	205 (61.9%)	68 (57.6%)	137 (64.3%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	43 (60.6%)	58 (41.7%)	105 (51.0%)	32 (47.1%)	73 (52.9%)	71 (56.8%)	26 (52.0%)	45 (60.0%)	176 (53.2%)	58 (49.2%)	118 (55.4%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	43 (60.6%)	69 (49.6%)	113 (54.9%)	31 (45.6%)	82 (59.4%)	58 (46.4%)	20 (40.0%)	38 (50.7%)	171 (51.7%)	51 (43.2%)	120 (56.3%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	12 (16.9%)	17 (12.2%)	26 (12.6%)	10 (14.7%)	16 (11.6%)	16 (12.8%)	4 (8.0%)	12 (16.0%)	42 (12.7%)	14 (11.9%)	28 (13.1%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	11 (15.5%)	17 (12.2%)	23 (11.2%)	9 (13.2%)	14 (10.1%)	16 (12.8%)	4 (8.0%)	12 (16.0%)	39 (11.8%)	13 (11.0%)	26 (12.2%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	11 (15.5%)	15 (10.8%)	25 (12.1%)	9 (13.2%)	16 (11.6%)	12 (9.6%)	2 (4.0%)	10 (13.3%)	37 (11.2%)	11 (9.3%)	26 (12.2%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	4 (5.6%)	6 (4.3%)	7 (3.4%)	2 (2.9%)	5 (3.6%)	2 (1.6%)	1 (2.0%)	1 (1.3%)	9 (2.7%)	3 (2.5%)	6 (2.8%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	3 (4.2%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	3 (1.4%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	2 (2.8%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	3 (1.4%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	3 (4.2%)	0	3 (1.5%)	0	3 (2.2%)	0	0	0	3 (0.9%)	0	3 (1.4%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	11 (15.5%)	12 (8.6%)	18 (8.7%)	5 (7.4%)	13 (9.4%)	6 (4.8%)	2 (4.0%)	4 (5.3%)	24 (7.3%)	7 (5.9%)	17 (8.0%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

表 2.7.4-付録-41 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Race); Safety Analysis Set

(Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Race			Race			Race			Race	
	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian
Analysis set: Safety	208	127	81	205	126	79	125	84	41	330	210	120
Subjects with 1 or more:												
AEs	207 (99.5%)	126 (99.2%)	81 (100.0%)	203 (99.0%)	125 (99.2%)	78 (98.7%)	125 (100.0%)	84 (100.0%)	41 (100.0%)	328 (99.4%)	209 (99.5%)	119 (99.2%)
Related AEs [a]	204 (98.1%)	125 (98.4%)	79 (97.5%)	195 (95.1%)	123 (97.6%)	72 (91.1%)	125 (100.0%)	84 (100.0%)	41 (100.0%)	320 (97.0%)	207 (98.6%)	113 (94.2%)
Related to Amivantamab[a]	203 (97.6%)	124 (97.6%)	79 (97.5%)	193 (94.1%)	123 (97.6%)	70 (88.6%)	125 (100.0%)	84 (100.0%)	41 (100.0%)	318 (96.4%)	207 (98.6%)	111 (92.5%)
Related to Lazertinib[a]	198 (95.2%)	123 (96.9%)	75 (92.6%)	191 (93.2%)	120 (95.2%)	71 (89.9%)	125 (100.0%)	84 (100.0%)	41 (100.0%)	316 (95.8%)	204 (97.1%)	112 (93.3%)
Grade 3 or greater AEs	117 (56.3%)	67 (52.8%)	50 (61.7%)	107 (52.2%)	58 (46.0%)	49 (62.0%)	59 (47.2%)	35 (41.7%)	24 (58.5%)	166 (50.3%)	93 (44.3%)	73 (60.8%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	81 (38.9%)	47 (37.0%)	34 (42.0%)	79 (38.5%)	44 (34.9%)	35 (44.3%)	46 (36.8%)	23 (27.4%)	23 (56.1%)	125 (37.9%)	67 (31.9%)	58 (48.3%)
Related to Amivantamab[a]	76 (36.5%)	44 (34.6%)	32 (39.5%)	69 (33.7%)	42 (33.3%)	27 (34.2%)	42 (33.6%)	23 (27.4%)	19 (46.3%)	111 (33.6%)	65 (31.0%)	46 (38.3%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.8%)	39 (30.7%)	25 (30.9%)	66 (32.2%)	38 (30.2%)	28 (35.4%)	40 (32.0%)	20 (23.8%)	20 (48.8%)	106 (32.1%)	58 (27.6%)	48 (40.0%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	6 (4.7%)	3 (3.7%)	7 (3.4%)	5 (4.0%)	2 (2.5%)	5 (4.0%)	4 (4.8%)	1 (2.4%)	12 (3.6%)	9 (4.3%)	3 (2.5%)
Grade 2	81 (38.9%)	53 (41.7%)	28 (34.6%)	89 (43.4%)	62 (49.2%)	27 (34.2%)	61 (48.8%)	45 (53.6%)	16 (39.0%)	150 (45.5%)	107 (51.0%)	43 (35.8%)
Grade 3	95 (45.7%)	57 (44.9%)	38 (46.9%)	92 (44.9%)	50 (39.7%)	42 (53.2%)	51 (40.8%)	29 (34.5%)	22 (53.7%)	143 (43.3%)	79 (37.6%)	64 (53.3%)
Grade 4	12 (5.8%)	6 (4.7%)	6 (7.4%)	8 (3.9%)	4 (3.2%)	4 (5.1%)	6 (4.8%)	4 (4.8%)	2 (4.9%)	14 (4.2%)	8 (3.8%)	6 (5.0%)
Grade 5	10 (4.8%)	4 (3.1%)	6 (7.4%)	7 (3.4%)	4 (3.2%)	3 (3.8%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	0	9 (2.7%)	6 (2.9%)	3 (2.5%)
Serious AEs	63 (30.3%)	38 (29.9%)	25 (30.9%)	59 (28.8%)	33 (26.2%)	26 (32.9%)	31 (24.8%)	19 (22.6%)	12 (29.3%)	90 (27.3%)	52 (24.8%)	38 (31.7%)
Related serious AEs[a]	33 (15.9%)	21 (16.5%)	12 (14.8%)	33 (16.1%)	19 (15.1%)	14 (17.7%)	20 (16.0%)	9 (10.7%)	11 (26.8%)	53 (16.1%)	28 (13.3%)	25 (20.8%)
Related to Amivantamab[a]	32 (15.4%)	21 (16.5%)	11 (13.6%)	29 (14.1%)	19 (15.1%)	10 (12.7%)	18 (14.4%)	9 (10.7%)	9 (22.0%)	47 (14.2%)	28 (13.3%)	19 (15.8%)
Related to Lazertinib[a]	25 (12.0%)	16 (12.6%)	9 (11.1%)	27 (13.2%)	16 (12.7%)	11 (13.9%)	16 (12.8%)	9 (10.7%)	7 (17.1%)	43 (13.0%)	25 (11.9%)	18 (15.0%)
AEs leading to dose reduction	52 (25.0%)	32 (25.2%)	20 (24.7%)	62 (30.2%)	41 (32.5%)	21 (26.6%)	59 (47.2%)	35 (41.7%)	24 (58.5%)	121 (36.7%)	76 (36.2%)	45 (37.5%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (12.0%)	13 (10.2%)	12 (14.8%)	34 (16.6%)	24 (19.0%)	10 (12.7%)	47 (37.6%)	29 (34.5%)	18 (43.9%)	81 (24.5%)	53 (25.2%)	28 (23.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Race			Race			Race			Race	
	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian	Total	Asian	Non-Asian
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.6%)	28 (22.0%)	17 (21.0%)	54 (26.3%)	34 (27.0%)	20 (25.3%)	43 (34.4%)	24 (28.6%)	19 (46.3%)	97 (29.4%)	58 (27.6%)	39 (32.5%)
AEs leading to drug interruption[b]	126 (60.6%)	73 (57.5%)	53 (65.4%)	126 (61.5%)	76 (60.3%)	50 (63.3%)	78 (62.4%)	47 (56.0%)	31 (75.6%)	204 (61.8%)	123 (58.6%)	81 (67.5%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	100 (48.1%)	57 (44.9%)	43 (53.1%)	105 (51.2%)	61 (48.4%)	44 (55.7%)	71 (56.8%)	44 (52.4%)	27 (65.9%)	176 (53.3%)	105 (50.0%)	71 (59.2%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	111 (53.4%)	64 (50.4%)	47 (58.0%)	112 (54.6%)	68 (54.0%)	44 (55.7%)	58 (46.4%)	33 (39.3%)	25 (61.0%)	170 (51.5%)	101 (48.1%)	69 (57.5%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.9%)	14 (11.0%)	15 (18.5%)	26 (12.7%)	10 (7.9%)	16 (20.3%)	16 (12.8%)	12 (14.3%)	4 (9.8%)	42 (12.7%)	22 (10.5%)	20 (16.7%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.5%)	13 (10.2%)	15 (18.5%)	23 (11.2%)	9 (7.1%)	14 (17.7%)	16 (12.8%)	12 (14.3%)	4 (9.8%)	39 (11.8%)	21 (10.0%)	18 (15.0%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.5%)	13 (10.2%)	13 (16.0%)	25 (12.2%)	10 (7.9%)	15 (19.0%)	12 (9.6%)	9 (10.7%)	3 (7.3%)	37 (11.2%)	19 (9.0%)	18 (15.0%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	4 (3.1%)	6 (7.4%)	7 (3.4%)	4 (3.2%)	3 (3.8%)	2 (1.6%)	2 (2.4%)	0	9 (2.7%)	6 (2.9%)	3 (2.5%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	1 (0.8%)	3 (3.7%)	3 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	0	3 (3.7%)	3 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	1 (0.8%)	2 (2.5%)	3 (1.5%)	2 (1.6%)	1 (1.3%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.0%)	1 (0.8%)
AEs related to COVID-19[d]	22 (10.6%)	13 (10.2%)	9 (11.1%)	18 (8.8%)	10 (7.9%)	8 (10.1%)	6 (4.8%)	5 (6.0%)	1 (2.4%)	24 (7.3%)	15 (7.1%)	9 (7.5%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

Confidential

表 2.7.4-付録-42 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Weight); Safety Analysis Set

(Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Weight (kg)			Weight (kg)			Weight (kg)			Weight (kg)	
	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80
Analysis set: Safety	210	182	28	206	184	22	125	104	21	331	288	43
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	181 (99.5%)	28 (100.0%)	204 (99.0%)	182 (98.9%)	22 (100.0%)	125 (100.0%)	104 (100.0%)	21 (100.0%)	329 (99.4%)	286 (99.3%)	43 (100.0%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	178 (97.8%)	28 (100.0%)	196 (95.1%)	175 (95.1%)	21 (95.5%)	125 (100.0%)	104 (100.0%)	21 (100.0%)	321 (97.0%)	279 (96.9%)	42 (97.7%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	177 (97.3%)	28 (100.0%)	194 (94.2%)	173 (94.0%)	21 (95.5%)	125 (100.0%)	104 (100.0%)	21 (100.0%)	319 (96.4%)	277 (96.2%)	42 (97.7%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	172 (94.5%)	28 (100.0%)	192 (93.2%)	172 (93.5%)	20 (90.9%)	125 (100.0%)	104 (100.0%)	21 (100.0%)	317 (95.8%)	276 (95.8%)	41 (95.3%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	104 (57.1%)	14 (50.0%)	107 (51.9%)	93 (50.5%)	14 (63.6%)	59 (47.2%)	48 (46.2%)	11 (52.4%)	166 (50.2%)	141 (49.0%)	25 (58.1%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	72 (39.6%)	10 (35.7%)	79 (38.3%)	69 (37.5%)	10 (45.5%)	46 (36.8%)	35 (33.7%)	11 (52.4%)	125 (37.8%)	104 (36.1%)	21 (48.8%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	67 (36.8%)	10 (35.7%)	69 (33.5%)	59 (32.1%)	10 (45.5%)	42 (33.6%)	32 (30.8%)	10 (47.6%)	111 (33.5%)	91 (31.6%)	20 (46.5%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	57 (31.3%)	7 (25.0%)	66 (32.0%)	59 (32.1%)	7 (31.8%)	40 (32.0%)	32 (30.8%)	8 (38.1%)	106 (32.0%)	91 (31.6%)	15 (34.9%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	7 (3.8%)	2 (7.1%)	7 (3.4%)	7 (3.8%)	0	5 (4.0%)	4 (3.8%)	1 (4.8%)	12 (3.6%)	11 (3.8%)	1 (2.3%)
Grade 2	82 (39.0%)	70 (38.5%)	12 (42.9%)	90 (43.7%)	82 (44.6%)	8 (36.4%)	61 (48.8%)	52 (50.0%)	9 (42.9%)	151 (45.6%)	134 (46.5%)	17 (39.5%)
Grade 3	96 (45.7%)	87 (47.8%)	9 (32.1%)	92 (44.7%)	79 (42.9%)	13 (59.1%)	51 (40.8%)	42 (40.4%)	9 (42.9%)	143 (43.2%)	121 (42.0%)	22 (51.2%)
Grade 4	12 (5.7%)	9 (4.9%)	3 (10.7%)	8 (3.9%)	7 (3.8%)	1 (4.5%)	6 (4.8%)	4 (3.8%)	2 (9.5%)	14 (4.2%)	11 (3.8%)	3 (7.0%)
Grade 5	10 (4.8%)	8 (4.4%)	2 (7.1%)	7 (3.4%)	7 (3.8%)	0	2 (1.6%)	2 (1.9%)	0	9 (2.7%)	9 (3.1%)	0
Serious AEs	64 (30.5%)	57 (31.3%)	7 (25.0%)	59 (28.6%)	52 (28.3%)	7 (31.8%)	31 (24.8%)	24 (23.1%)	7 (33.3%)	90 (27.2%)	76 (26.4%)	14 (32.6%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	31 (17.0%)	3 (10.7%)	33 (16.0%)	30 (16.3%)	3 (13.6%)	20 (16.0%)	14 (13.5%)	6 (28.6%)	53 (16.0%)	44 (15.3%)	9 (20.9%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	30 (16.5%)	3 (10.7%)	29 (14.1%)	26 (14.1%)	3 (13.6%)	18 (14.4%)	13 (12.5%)	5 (23.8%)	47 (14.2%)	39 (13.5%)	8 (18.6%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	23 (12.6%)	3 (10.7%)	27 (13.1%)	25 (13.6%)	2 (9.1%)	16 (12.8%)	12 (11.5%)	4 (19.0%)	43 (13.0%)	37 (12.8%)	6 (14.0%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	45 (24.7%)	7 (25.0%)	63 (30.6%)	57 (31.0%)	6 (27.3%)	59 (47.2%)	49 (47.1%)	10 (47.6%)	122 (36.9%)	106 (36.8%)	16 (37.2%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	22 (12.1%)	3 (10.7%)	34 (16.5%)	30 (16.3%)	4 (18.2%)	47 (37.6%)	41 (39.4%)	6 (28.6%)	81 (24.5%)	71 (24.7%)	10 (23.3%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Weight (kg)			Weight (kg)			Weight (kg)			Weight (kg)	
	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80	Total	<80	≥80
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	38 (20.9%)	7 (25.0%)	55 (26.7%)	49 (26.6%)	6 (27.3%)	43 (34.4%)	37 (35.6%)	6 (28.6%)	98 (29.6%)	86 (29.9%)	12 (27.9%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	109 (59.9%)	18 (64.3%)	127 (61.7%)	112 (60.9%)	15 (68.2%)	78 (62.4%)	63 (60.6%)	15 (71.4%)	205 (61.9%)	175 (60.8%)	30 (69.8%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	86 (47.3%)	15 (53.6%)	105 (51.0%)	92 (50.0%)	13 (59.1%)	71 (56.8%)	59 (56.7%)	12 (57.1%)	176 (53.2%)	151 (52.4%)	25 (58.1%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	97 (53.3%)	15 (53.6%)	113 (54.9%)	103 (56.0%)	10 (45.5%)	58 (46.4%)	48 (46.2%)	10 (47.6%)	171 (51.7%)	151 (52.4%)	20 (46.5%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	23 (12.6%)	6 (21.4%)	26 (12.6%)	22 (12.0%)	4 (18.2%)	16 (12.8%)	13 (12.5%)	3 (14.3%)	42 (12.7%)	35 (12.2%)	7 (16.3%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	22 (12.1%)	6 (21.4%)	23 (11.2%)	21 (11.4%)	2 (9.1%)	16 (12.8%)	13 (12.5%)	3 (14.3%)	39 (11.8%)	34 (11.8%)	5 (11.6%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	21 (11.5%)	5 (17.9%)	25 (12.1%)	21 (11.4%)	4 (18.2%)	12 (9.6%)	10 (9.6%)	2 (9.5%)	37 (11.2%)	31 (10.8%)	6 (14.0%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	8 (4.4%)	2 (7.1%)	7 (3.4%)	7 (3.8%)	0	2 (1.6%)	2 (1.9%)	0	9 (2.7%)	9 (3.1%)	0
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	3 (1.6%)	1 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.0%)	0
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.1%)	1 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.0%)	0
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.1%)	1 (3.6%)	3 (1.5%)	3 (1.6%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.0%)	0
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	17 (9.3%)	6 (21.4%)	18 (8.7%)	17 (9.2%)	1 (4.5%)	6 (4.8%)	6 (5.8%)	0	24 (7.3%)	23 (8.0%)	1 (2.3%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

Confidential

表 2.7.4-付録-43 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (Mutation Type); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Mutation Type			Mutation Type			Mutation Type			Mutation Type	
	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R
Analysis set: Safety	210	136	74	206	135	71	125	78	48	331	213	119
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	135 (99.3%)	74 (100.0%)	204 (99.0%)	133 (98.5%)	71 (100.0%)	125 (100.0%)	78 (100.0%)	47 (97.9%)	329 (99.4%)	211 (99.1%)	118 (99.2%)
Related AEs[a]	206 (98.1%)	133 (97.8%)	73 (98.6%)	196 (95.1%)	125 (92.6%)	71 (100.0%)	125 (100.0%)	78 (100.0%)	47 (97.9%)	321 (97.0%)	203 (95.3%)	118 (99.2%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	132 (97.1%)	73 (98.6%)	194 (94.2%)	123 (91.1%)	71 (100.0%)	125 (100.0%)	78 (100.0%)	47 (97.9%)	319 (96.4%)	201 (94.4%)	118 (99.2%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	130 (95.6%)	70 (94.6%)	192 (93.2%)	123 (91.1%)	69 (97.2%)	125 (100.0%)	78 (100.0%)	47 (97.9%)	317 (95.8%)	201 (94.4%)	116 (97.5%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	75 (55.1%)	43 (58.1%)	107 (51.9%)	68 (50.4%)	39 (54.9%)	59 (47.2%)	37 (47.4%)	22 (45.8%)	166 (50.2%)	105 (49.3%)	61 (51.3%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	57 (41.9%)	25 (33.8%)	79 (38.3%)	45 (33.3%)	34 (47.9%)	46 (36.8%)	31 (39.7%)	15 (31.3%)	125 (37.8%)	76 (35.7%)	49 (41.2%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	54 (39.7%)	23 (31.1%)	69 (33.5%)	38 (28.1%)	31 (43.7%)	42 (33.6%)	28 (35.9%)	14 (29.2%)	111 (33.5%)	66 (31.0%)	45 (37.8%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	45 (33.1%)	19 (25.7%)	66 (32.0%)	38 (28.1%)	28 (39.4%)	40 (32.0%)	26 (33.3%)	14 (29.2%)	106 (32.0%)	64 (30.0%)	42 (35.3%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	6 (4.4%)	3 (4.1%)	7 (3.4%)	4 (3.0%)	3 (4.2%)	5 (4.0%)	3 (3.8%)	2 (4.2%)	12 (3.6%)	7 (3.3%)	5 (4.2%)
Grade 2	82 (39.0%)	54 (39.7%)	28 (37.8%)	90 (43.7%)	61 (45.2%)	29 (40.8%)	61 (48.8%)	38 (48.7%)	24 (50.0%)	151 (45.6%)	99 (46.5%)	53 (44.5%)
Grade 3	96 (45.7%)	63 (46.3%)	33 (44.6%)	92 (44.7%)	56 (41.5%)	36 (50.7%)	51 (40.8%)	32 (41.0%)	19 (39.6%)	143 (43.2%)	88 (41.3%)	55 (46.2%)
Grade 4	12 (5.7%)	7 (5.1%)	5 (6.8%)	8 (3.9%)	5 (3.7%)	3 (4.2%)	6 (4.8%)	3 (3.8%)	3 (6.3%)	14 (4.2%)	8 (3.8%)	6 (5.0%)
Grade 5	10 (4.8%)	5 (3.7%)	5 (6.8%)	7 (3.4%)	7 (5.2%)	0	2 (1.6%)	2 (2.6%)	0	9 (2.7%)	9 (4.2%)	0
Serious AEs	64 (30.5%)	35 (25.7%)	29 (39.2%)	59 (28.6%)	38 (28.1%)	21 (29.6%)	31 (24.8%)	18 (23.1%)	13 (27.1%)	90 (27.2%)	56 (26.3%)	34 (28.6%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	22 (16.2%)	12 (16.2%)	33 (16.0%)	19 (14.1%)	14 (19.7%)	20 (16.0%)	12 (15.4%)	8 (16.7%)	53 (16.0%)	31 (14.6%)	22 (18.5%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	22 (16.2%)	11 (14.9%)	29 (14.1%)	17 (12.6%)	12 (16.9%)	18 (14.4%)	11 (14.1%)	7 (14.6%)	47 (14.2%)	28 (13.1%)	19 (16.0%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	17 (12.5%)	9 (12.2%)	27 (13.1%)	16 (11.9%)	11 (15.5%)	16 (12.8%)	9 (11.5%)	7 (14.6%)	43 (13.0%)	25 (11.7%)	18 (15.1%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	39 (28.7%)	13 (17.6%)	63 (30.6%)	36 (26.7%)	27 (38.0%)	59 (47.2%)	37 (47.4%)	22 (45.8%)	122 (36.9%)	73 (34.3%)	49 (41.2%)
AEs leading to reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	21 (15.4%)	4 (5.4%)	34 (16.5%)	18 (13.3%)	16 (22.5%)	47 (37.6%)	30 (38.5%)	17 (35.4%)	81 (24.5%)	48 (22.5%)	33 (27.7%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Mutation Type			Mutation Type			Mutation Type			Mutation Type	
	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R	Total	Exon 19del	Exon 21 L858R
AEs leading to reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	34 (25.0%)	11 (14.9%)	55 (26.7%)	34 (25.2%)	21 (29.6%)	43 (34.4%)	24 (30.8%)	19 (39.6%)	98 (29.6%)	58 (27.2%)	40 (33.6%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	85 (62.5%)	42 (56.8%)	127 (61.7%)	78 (57.8%)	49 (69.0%)	78 (62.4%)	49 (62.8%)	29 (60.4%)	205 (61.9%)	127 (59.6%)	78 (65.5%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	66 (48.5%)	35 (47.3%)	105 (51.0%)	64 (47.4%)	41 (57.7%)	71 (56.8%)	43 (55.1%)	28 (58.3%)	176 (53.2%)	107 (50.2%)	69 (58.0%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	77 (56.6%)	35 (47.3%)	113 (54.9%)	69 (51.1%)	44 (62.0%)	58 (46.4%)	38 (48.7%)	20 (41.7%)	171 (51.7%)	107 (50.2%)	64 (53.8%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	17 (12.5%)	12 (16.2%)	26 (12.6%)	19 (14.1%)	7 (9.9%)	16 (12.8%)	11 (14.1%)	5 (10.4%)	42 (12.7%)	30 (14.1%)	12 (10.1%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	17 (12.5%)	11 (14.9%)	23 (11.2%)	16 (11.9%)	7 (9.9%)	16 (12.8%)	11 (14.1%)	5 (10.4%)	39 (11.8%)	27 (12.7%)	12 (10.1%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	14 (10.3%)	12 (16.2%)	25 (12.1%)	19 (14.1%)	6 (8.5%)	12 (9.6%)	8 (10.3%)	4 (8.3%)	37 (11.2%)	27 (12.7%)	10 (8.4%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	5 (3.7%)	5 (6.8%)	7 (3.4%)	7 (5.2%)	0	2 (1.6%)	2 (2.6%)	0	9 (2.7%)	9 (4.2%)	0
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	2 (1.5%)	2 (2.7%)	3 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.4%)	0
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.5%)	1 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.4%)	0
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	2 (1.5%)	1 (1.4%)	3 (1.5%)	3 (2.2%)	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (1.4%)	0
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	17 (12.5%)	6 (8.1%)	18 (8.7%)	10 (7.4%)	8 (11.3%)	6 (4.8%)	5 (6.4%)	1 (2.1%)	24 (7.3%)	15 (7.0%)	9 (7.6%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

表 2.7.4-付録-44 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (History of Brain Metastasis); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis	
	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent
Analysis set: Safety	210	71	139	206	71	135	125	38	87	331	109	222
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	71 (100.0%)	138 (99.3%)	204 (99.0%)	71 (100.0%)	133 (98.5%)	125 (100.0%)	38 (100.0%)	87 (100.0%)	329 (99.4%)	109 (100.0%)	220 (99.1%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	69 (97.2%)	137 (98.6%)	196 (95.1%)	66 (93.0%)	130 (96.3%)	125 (100.0%)	38 (100.0%)	87 (100.0%)	321 (97.0%)	104 (95.4%)	217 (97.7%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	69 (97.2%)	136 (97.8%)	194 (94.2%)	65 (91.5%)	129 (95.6%)	125 (100.0%)	38 (100.0%)	87 (100.0%)	319 (96.4%)	103 (94.5%)	216 (97.3%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	66 (93.0%)	134 (96.4%)	192 (93.2%)	63 (88.7%)	129 (95.6%)	125 (100.0%)	38 (100.0%)	87 (100.0%)	317 (95.8%)	101 (92.7%)	216 (97.3%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	39 (54.9%)	79 (56.8%)	107 (51.9%)	34 (47.9%)	73 (54.1%)	59 (47.2%)	21 (55.3%)	38 (43.7%)	166 (50.2%)	55 (50.5%)	111 (50.0%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	25 (35.2%)	57 (41.0%)	79 (38.3%)	26 (36.6%)	53 (39.3%)	46 (36.8%)	15 (39.5%)	31 (35.6%)	125 (37.8%)	41 (37.6%)	84 (37.8%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	24 (33.8%)	53 (38.1%)	69 (33.5%)	21 (29.6%)	48 (35.6%)	42 (33.6%)	14 (36.8%)	28 (32.2%)	111 (33.5%)	35 (32.1%)	76 (34.2%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	20 (28.2%)	44 (31.7%)	66 (32.0%)	22 (31.0%)	44 (32.6%)	40 (32.0%)	13 (34.2%)	27 (31.0%)	106 (32.0%)	35 (32.1%)	71 (32.0%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	6 (8.5%)	3 (2.2%)	7 (3.4%)	3 (4.2%)	4 (3.0%)	5 (4.0%)	1 (2.6%)	4 (4.6%)	12 (3.6%)	4 (3.7%)	8 (3.6%)
Grade 2	82 (39.0%)	26 (36.6%)	56 (40.3%)	90 (43.7%)	34 (47.9%)	56 (41.5%)	61 (48.8%)	16 (42.1%)	45 (51.7%)	151 (45.6%)	50 (45.9%)	101 (45.5%)
Grade 3	96 (45.7%)	35 (49.3%)	61 (43.9%)	92 (44.7%)	28 (39.4%)	64 (47.4%)	51 (40.8%)	20 (52.6%)	31 (35.6%)	143 (43.2%)	48 (44.0%)	95 (42.8%)
Grade 4	12 (5.7%)	3 (4.2%)	9 (6.5%)	8 (3.9%)	2 (2.8%)	6 (4.4%)	6 (4.8%)	1 (2.6%)	5 (5.7%)	14 (4.2%)	3 (2.8%)	11 (5.0%)
Grade 5	10 (4.8%)	1 (1.4%)	9 (6.5%)	7 (3.4%)	4 (5.6%)	3 (2.2%)	2 (1.6%)	0	2 (2.3%)	9 (2.7%)	4 (3.7%)	5 (2.3%)
Serious AEs	64 (30.5%)	19 (26.8%)	45 (32.4%)	59 (28.6%)	24 (33.8%)	35 (25.9%)	31 (24.8%)	12 (31.6%)	19 (21.8%)	90 (27.2%)	36 (33.0%)	54 (24.3%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	9 (12.7%)	25 (18.0%)	33 (16.0%)	12 (16.9%)	21 (15.6%)	20 (16.0%)	8 (21.1%)	12 (13.8%)	53 (16.0%)	20 (18.3%)	33 (14.9%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	9 (12.7%)	24 (17.3%)	29 (14.1%)	10 (14.1%)	19 (14.1%)	18 (14.4%)	8 (21.1%)	10 (11.5%)	47 (14.2%)	18 (16.5%)	29 (13.1%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	6 (8.5%)	20 (14.4%)	27 (13.1%)	11 (15.5%)	16 (11.9%)	16 (12.8%)	5 (13.2%)	11 (12.6%)	43 (13.0%)	16 (14.7%)	27 (12.2%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	13 (18.3%)	39 (28.1%)	63 (30.6%)	20 (28.2%)	43 (31.9%)	59 (47.2%)	17 (44.7%)	42 (48.3%)	122 (36.9%)	37 (33.9%)	85 (38.3%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	5 (7.0%)	20 (14.4%)	34 (16.5%)	9 (12.7%)	25 (18.5%)	47 (37.6%)	14 (36.8%)	33 (37.9%)	81 (24.5%)	23 (21.1%)	58 (26.1%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis			History of Brain Metastasis	
	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent	Total	Present	Absent
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	12 (16.9%)	33 (23.7%)	55 (26.7%)	18 (25.4%)	37 (27.4%)	43 (34.4%)	12 (31.6%)	31 (35.6%)	98 (29.6%)	30 (27.5%)	68 (30.6%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	40 (56.3%)	87 (62.6%)	127 (61.7%)	43 (60.6%)	84 (62.2%)	78 (62.4%)	26 (68.4%)	52 (59.8%)	205 (61.9%)	69 (63.3%)	136 (61.3%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	33 (46.5%)	68 (48.9%)	105 (51.0%)	36 (50.7%)	69 (51.1%)	71 (56.8%)	26 (68.4%)	45 (51.7%)	176 (53.2%)	62 (56.9%)	114 (51.4%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	34 (47.9%)	78 (56.1%)	113 (54.9%)	38 (53.5%)	75 (55.6%)	58 (46.4%)	17 (44.7%)	41 (47.1%)	171 (51.7%)	55 (50.5%)	116 (52.3%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	4 (5.6%)	25 (18.0%)	26 (12.6%)	11 (15.5%)	15 (11.1%)	16 (12.8%)	7 (18.4%)	9 (10.3%)	42 (12.7%)	18 (16.5%)	24 (10.8%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	4 (5.6%)	24 (17.3%)	23 (11.2%)	10 (14.1%)	13 (9.6%)	16 (12.8%)	7 (18.4%)	9 (10.3%)	39 (11.8%)	17 (15.6%)	22 (9.9%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	4 (5.6%)	22 (15.8%)	25 (12.1%)	11 (15.5%)	14 (10.4%)	12 (9.6%)	5 (13.2%)	7 (8.0%)	37 (11.2%)	16 (14.7%)	21 (9.5%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	1 (1.4%)	9 (6.5%)	7 (3.4%)	4 (5.6%)	3 (2.2%)	2 (1.6%)	0	2 (2.3%)	9 (2.7%)	4 (3.7%)	5 (2.3%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	0	4 (2.9%)	3 (1.5%)	2 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.5%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	0	3 (2.2%)	3 (1.5%)	2 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.5%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	0	3 (2.2%)	3 (1.5%)	2 (2.8%)	1 (0.7%)	0	0	0	3 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.5%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	8 (11.3%)	15 (10.8%)	18 (8.7%)	9 (12.7%)	9 (6.7%)	6 (4.8%)	1 (2.6%)	5 (5.7%)	24 (7.3%)	10 (9.2%)	14 (6.3%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

Confidential

表 2.7.4-付録-45 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (ECOG Performance Status Score); Safety Analysis Set (Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score	
	Total	0	1	Total	0	1	Total	0	1	Total	0	1
Analysis set: Safety	210	61	149	206	58	148	125	34	91	331	92	239
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	61 (100.0%)	148 (99.3%)	204 (99.0%)	58 (100.0%)	146 (98.6%)	125 (100.0%)	34 (100.0%)	91 (100.0%)	329 (99.4%)	92 (100.0%)	237 (99.2%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	61 (100.0%)	145 (97.3%)	196 (95.1%)	57 (98.3%)	139 (93.9%)	125 (100.0%)	34 (100.0%)	91 (100.0%)	321 (97.0%)	91 (98.9%)	230 (96.2%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	61 (100.0%)	144 (96.6%)	194 (94.2%)	57 (98.3%)	137 (92.6%)	125 (100.0%)	34 (100.0%)	91 (100.0%)	319 (96.4%)	91 (98.9%)	228 (95.4%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	61 (100.0%)	139 (93.3%)	192 (93.2%)	56 (96.6%)	136 (91.9%)	125 (100.0%)	34 (100.0%)	91 (100.0%)	317 (95.8%)	90 (97.8%)	227 (95.0%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	32 (52.5%)	86 (57.7%)	107 (51.9%)	26 (44.8%)	81 (54.7%)	59 (47.2%)	16 (47.1%)	43 (47.3%)	166 (50.2%)	42 (45.7%)	124 (51.9%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	23 (37.7%)	59 (39.6%)	79 (38.3%)	22 (37.9%)	57 (38.5%)	46 (36.8%)	14 (41.2%)	32 (35.2%)	125 (37.8%)	36 (39.1%)	89 (37.2%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	22 (36.1%)	55 (36.9%)	69 (33.5%)	20 (34.5%)	49 (33.1%)	42 (33.6%)	12 (35.3%)	30 (33.0%)	111 (33.5%)	32 (34.8%)	79 (33.1%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	16 (26.2%)	48 (32.2%)	66 (32.0%)	21 (36.2%)	45 (30.4%)	40 (32.0%)	11 (32.4%)	29 (31.9%)	106 (32.0%)	32 (34.8%)	74 (31.0%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	3 (4.9%)	6 (4.0%)	7 (3.4%)	1 (1.7%)	6 (4.1%)	5 (4.0%)	0	5 (5.5%)	12 (3.6%)	1 (1.1%)	11 (4.6%)
Grade 2	82 (39.0%)	26 (42.6%)	56 (37.6%)	90 (43.7%)	31 (53.4%)	59 (39.9%)	61 (48.8%)	18 (52.9%)	43 (47.3%)	151 (45.6%)	49 (53.3%)	102 (42.7%)
Grade 3	96 (45.7%)	26 (42.6%)	70 (47.0%)	92 (44.7%)	22 (37.9%)	70 (47.3%)	51 (40.8%)	13 (38.2%)	38 (41.8%)	143 (43.2%)	35 (38.0%)	108 (45.2%)
Grade 4	12 (5.7%)	4 (6.6%)	8 (5.4%)	8 (3.9%)	3 (5.2%)	5 (3.4%)	6 (4.8%)	2 (5.9%)	4 (4.4%)	14 (4.2%)	5 (5.4%)	9 (3.8%)
Grade 5	10 (4.8%)	2 (3.3%)	8 (5.4%)	7 (3.4%)	1 (1.7%)	6 (4.1%)	2 (1.6%)	1 (2.9%)	1 (1.1%)	9 (2.7%)	2 (2.2%)	7 (2.9%)
Serious AEs	64 (30.5%)	16 (26.2%)	48 (32.2%)	59 (28.6%)	13 (22.4%)	46 (31.1%)	31 (24.8%)	8 (23.5%)	23 (25.3%)	90 (27.2%)	21 (22.8%)	69 (28.9%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	11 (18.0%)	23 (15.4%)	33 (16.0%)	9 (15.5%)	24 (16.2%)	20 (16.0%)	6 (17.6%)	14 (15.4%)	53 (16.0%)	15 (16.3%)	38 (15.9%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	10 (16.4%)	23 (15.4%)	29 (14.1%)	9 (15.5%)	20 (13.5%)	18 (14.4%)	5 (14.7%)	13 (14.3%)	47 (14.2%)	14 (15.2%)	33 (13.8%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	9 (14.8%)	17 (11.4%)	27 (13.1%)	8 (13.8%)	19 (12.8%)	16 (12.8%)	5 (14.7%)	11 (12.1%)	43 (13.0%)	13 (14.1%)	30 (12.6%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	13 (21.3%)	39 (26.2%)	63 (30.6%)	19 (32.8%)	44 (29.7%)	59 (47.2%)	17 (50.0%)	42 (46.2%)	122 (36.9%)	36 (39.1%)	86 (36.0%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	8 (13.1%)	17 (11.4%)	34 (16.5%)	9 (15.5%)	25 (16.9%)	47 (37.6%)	12 (35.3%)	35 (38.5%)	81 (24.5%)	21 (22.8%)	60 (25.1%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score			ECOG Performance Status Score	
	Total	0	1	Total	0	1	Total	0	1	Total	0	1
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	13 (21.3%)	32 (21.5%)	55 (26.7%)	18 (31.0%)	37 (25.0%)	43 (34.4%)	15 (44.1%)	28 (30.8%)	98 (29.6%)	33 (35.9%)	65 (27.2%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	35 (57.4%)	92 (61.7%)	127 (61.7%)	37 (63.8%)	90 (60.8%)	78 (62.4%)	22 (64.7%)	56 (61.5%)	205 (61.9%)	59 (64.1%)	146 (61.1%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	26 (42.6%)	75 (50.3%)	105 (51.0%)	28 (48.3%)	77 (52.0%)	71 (56.8%)	18 (52.9%)	53 (58.2%)	176 (53.2%)	46 (50.0%)	130 (54.4%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	33 (54.1%)	79 (53.0%)	113 (54.9%)	33 (56.9%)	80 (54.1%)	58 (46.4%)	17 (50.0%)	41 (45.1%)	171 (51.7%)	50 (54.3%)	121 (50.6%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	6 (9.8%)	23 (15.4%)	26 (12.6%)	8 (13.8%)	18 (12.2%)	16 (12.8%)	6 (17.6%)	10 (11.0%)	42 (12.7%)	14 (15.2%)	28 (11.7%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	6 (9.8%)	22 (14.8%)	23 (11.2%)	7 (12.1%)	16 (10.8%)	16 (12.8%)	6 (17.6%)	10 (11.0%)	39 (11.8%)	13 (14.1%)	26 (10.9%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	4 (6.6%)	22 (14.8%)	25 (12.1%)	8 (13.8%)	17 (11.5%)	12 (9.6%)	4 (11.8%)	8 (8.8%)	37 (11.2%)	12 (13.0%)	25 (10.5%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	2 (3.3%)	8 (5.4%)	7 (3.4%)	1 (1.7%)	6 (4.1%)	2 (1.6%)	1 (2.9%)	1 (1.1%)	9 (2.7%)	2 (2.2%)	7 (2.9%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	0	4 (2.7%)	3 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.1%)	2 (0.8%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	0	3 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.1%)	2 (0.8%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	0	3 (2.0%)	3 (1.5%)	1 (1.7%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.1%)	2 (0.8%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	5 (8.2%)	18 (12.1%)	18 (8.7%)	9 (15.5%)	9 (6.1%)	6 (4.8%)	3 (8.8%)	3 (3.3%)	24 (7.3%)	12 (13.0%)	12 (5.0%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

Confidential

表 2.7.4-付録-46 Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events by Subgroup (History of Smoking); Safety Analysis Set

(Study Integrated Safety Summary)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Smoking History			Smoking History			Smoking History			Smoking History	
	Total	Yes	No	Total	Yes	No	Total	Yes	No	Total	Yes	No
Analysis set: Safety	210	67	143	206	65	141	125	33	92	331	98	233
Subjects with 1 or more:												
AEs	209 (99.5%)	67 (100.0%)	142 (99.3%)	204 (99.0%)	65 (100.0%)	139 (98.6%)	125 (100.0%)	33 (100.0%)	92 (100.0%)	329 (99.4%)	98 (100.0%)	231 (99.1%)
Related AEs [a]	206 (98.1%)	66 (98.5%)	140 (97.9%)	196 (95.1%)	62 (95.4%)	134 (95.0%)	125 (100.0%)	33 (100.0%)	92 (100.0%)	321 (97.0%)	95 (96.9%)	226 (97.0%)
Related to Amivantamab[a]	205 (97.6%)	66 (98.5%)	139 (97.2%)	194 (94.2%)	62 (95.4%)	132 (93.6%)	125 (100.0%)	33 (100.0%)	92 (100.0%)	319 (96.4%)	95 (96.9%)	224 (96.1%)
Related to Lazertinib[a]	200 (95.2%)	65 (97.0%)	135 (94.4%)	192 (93.2%)	62 (95.4%)	130 (92.2%)	125 (100.0%)	33 (100.0%)	92 (100.0%)	317 (95.8%)	95 (96.9%)	222 (95.3%)
Grade 3 or greater AEs	118 (56.2%)	41 (61.2%)	77 (53.8%)	107 (51.9%)	32 (49.2%)	75 (53.2%)	59 (47.2%)	16 (48.5%)	43 (46.7%)	166 (50.2%)	48 (49.0%)	118 (50.6%)
Related Grade 3 or greater AEs[a]	82 (39.0%)	32 (47.8%)	50 (35.0%)	79 (38.3%)	25 (38.5%)	54 (38.3%)	46 (36.8%)	10 (30.3%)	36 (39.1%)	125 (37.8%)	35 (35.7%)	90 (38.6%)
Related to Amivantamab[a]	77 (36.7%)	29 (43.3%)	48 (33.6%)	69 (33.5%)	24 (36.9%)	45 (31.9%)	42 (33.6%)	8 (24.2%)	34 (37.0%)	111 (33.5%)	32 (32.7%)	79 (33.9%)
Related to Lazertinib[a]	64 (30.5%)	24 (35.8%)	40 (28.0%)	66 (32.0%)	19 (29.2%)	47 (33.3%)	40 (32.0%)	10 (30.3%)	30 (32.6%)	106 (32.0%)	29 (29.6%)	77 (33.0%)
Maximum toxicity grade												
Grade 1	9 (4.3%)	1 (1.5%)	8 (5.6%)	7 (3.4%)	4 (6.2%)	3 (2.1%)	5 (4.0%)	2 (6.1%)	3 (3.3%)	12 (3.6%)	6 (6.1%)	6 (2.6%)
Grade 2	82 (39.0%)	25 (37.3%)	57 (39.9%)	90 (43.7%)	29 (44.6%)	61 (43.3%)	61 (48.8%)	15 (45.5%)	46 (50.0%)	151 (45.6%)	44 (44.9%)	107 (45.9%)
Grade 3	96 (45.7%)	31 (46.3%)	65 (45.5%)	92 (44.7%)	27 (41.5%)	65 (46.1%)	51 (40.8%)	14 (42.4%)	37 (40.2%)	143 (43.2%)	41 (41.8%)	102 (43.8%)
Grade 4	12 (5.7%)	6 (9.0%)	6 (4.2%)	8 (3.9%)	4 (6.2%)	4 (2.8%)	6 (4.8%)	1 (3.0%)	5 (5.4%)	14 (4.2%)	5 (5.1%)	9 (3.9%)
Grade 5	10 (4.8%)	4 (6.0%)	6 (4.2%)	7 (3.4%)	1 (1.5%)	6 (4.3%)	2 (1.6%)	1 (3.0%)	1 (1.1%)	9 (2.7%)	2 (2.0%)	7 (3.0%)
Serious AEs	64 (30.5%)	22 (32.8%)	42 (29.4%)	59 (28.6%)	20 (30.8%)	39 (27.7%)	31 (24.8%)	12 (36.4%)	19 (20.7%)	90 (27.2%)	32 (32.7%)	58 (24.9%)
Related serious AEs[a]	34 (16.2%)	13 (19.4%)	21 (14.7%)	33 (16.0%)	10 (15.4%)	23 (16.3%)	20 (16.0%)	8 (24.2%)	12 (13.0%)	53 (16.0%)	18 (18.4%)	35 (15.0%)
Related to Amivantamab[a]	33 (15.7%)	12 (17.9%)	21 (14.7%)	29 (14.1%)	10 (15.4%)	19 (13.5%)	18 (14.4%)	7 (21.2%)	11 (12.0%)	47 (14.2%)	17 (17.3%)	30 (12.9%)
Related to Lazertinib[a]	26 (12.4%)	10 (14.9%)	16 (11.2%)	27 (13.1%)	8 (12.3%)	19 (13.5%)	16 (12.8%)	5 (15.2%)	11 (12.0%)	43 (13.0%)	13 (13.3%)	30 (12.9%)
AEs leading to dose reduction	52 (24.8%)	15 (22.4%)	37 (25.9%)	63 (30.6%)	18 (27.7%)	45 (31.9%)	59 (47.2%)	12 (36.4%)	47 (51.1%)	122 (36.9%)	30 (30.6%)	92 (39.5%)
AEs leading to dose reduction of Amivantamab	25 (11.9%)	7 (10.4%)	18 (12.6%)	34 (16.5%)	6 (9.2%)	28 (19.9%)	47 (37.6%)	10 (30.3%)	37 (40.2%)	81 (24.5%)	16 (16.3%)	65 (27.9%)

	Amivantamab IV + Lazertinib			Amivantamab SC + Lazertinib								
	PALOMA-3			PALOMA-3			PALOMA-2 Cohort 1 and 6			Combined		
		Smoking History			Smoking History			Smoking History			Smoking History	
	Total	Yes	No	Total	Yes	No	Total	Yes	No	Total	Yes	No
AEs leading to dose reduction of Lazertinib	45 (21.4%)	13 (19.4%)	32 (22.4%)	55 (26.7%)	17 (26.2%)	38 (27.0%)	43 (34.4%)	9 (27.3%)	34 (37.0%)	98 (29.6%)	26 (26.5%)	72 (30.9%)
AEs leading to drug interruption[b]	127 (60.5%)	44 (65.7%)	83 (58.0%)	127 (61.7%)	38 (58.5%)	89 (63.1%)	78 (62.4%)	20 (60.6%)	58 (63.0%)	205 (61.9%)	58 (59.2%)	147 (63.1%)
AEs leading to interruption of Amivantamab[b]	101 (48.1%)	37 (55.2%)	64 (44.8%)	105 (51.0%)	32 (49.2%)	73 (51.8%)	71 (56.8%)	16 (48.5%)	55 (59.8%)	176 (53.2%)	48 (49.0%)	128 (54.9%)
AEs leading to interruption of Lazertinib[b]	112 (53.3%)	41 (61.2%)	71 (49.7%)	113 (54.9%)	32 (49.2%)	81 (57.4%)	58 (46.4%)	13 (39.4%)	45 (48.9%)	171 (51.7%)	45 (45.9%)	126 (54.1%)
AEs leading to discontinuation of study agent	29 (13.8%)	13 (19.4%)	16 (11.2%)	26 (12.6%)	13 (20.0%)	13 (9.2%)	16 (12.8%)	4 (12.1%)	12 (13.0%)	42 (12.7%)	17 (17.3%)	25 (10.7%)
AEs leading to discontinuation of Amivantamab	28 (13.3%)	12 (17.9%)	16 (11.2%)	23 (11.2%)	11 (16.9%)	12 (8.5%)	16 (12.8%)	4 (12.1%)	12 (13.0%)	39 (11.8%)	15 (15.3%)	24 (10.3%)
AEs leading to discontinuation of Lazertinib	26 (12.4%)	11 (16.4%)	15 (10.5%)	25 (12.1%)	13 (20.0%)	12 (8.5%)	12 (9.6%)	4 (12.1%)	8 (8.7%)	37 (11.2%)	17 (17.3%)	20 (8.6%)
AEs leading to death[c]	10 (4.8%)	4 (6.0%)	6 (4.2%)	7 (3.4%)	1 (1.5%)	6 (4.3%)	2 (1.6%)	1 (3.0%)	1 (1.1%)	9 (2.7%)	2 (2.0%)	7 (3.0%)
Related AEs leading to death[a,c]	4 (1.9%)	2 (3.0%)	2 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
Related to Amivantamab[a,c]	3 (1.4%)	1 (1.5%)	2 (1.4%)	3 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
Related to Lazertinib[a,c]	3 (1.4%)	2 (3.0%)	1 (0.7%)	3 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (1.4%)	0	0	0	3 (0.9%)	1 (1.0%)	2 (0.9%)
AEs related to COVID-19[d]	23 (11.0%)	9 (13.4%)	14 (9.8%)	18 (8.7%)	7 (10.8%)	11 (7.8%)	6 (4.8%)	0	6 (6.5%)	24 (7.3%)	7 (7.1%)	17 (7.3%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[a] An AE is assessed by the investigator as related to study agent.

[b] Excludes infusion/administration related reactions.

[c] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.

[d]COVID-19 associated AEs are based on events that code to a COVID-19 MedDRA term and events that are identified via the COVID-19 Case of AEs form.

表 2.7.4-付録-47 Number of Subjects With Drug-related Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term; Safety Analysis Set (Study JNJ-61186372NSC3004, NSC2002)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
Analysis set: Safety	206	65	31	96	68	57	125	331	427
Subjects with 1 or more related AEs	194 (94.2%)	62 (95.4%)	20 (64.5%)	82 (85.4%)	68 (100.0%)	57 (100.0%)	125 (100.0%)	319 (96.4%)	401 (93.9%)
System organ class Preferred term									
皮膚および皮下組織障害	159 (77.2%)	55 (84.6%)	10 (32.3%)	65 (67.7%)	61 (89.7%)	54 (94.7%)	115 (92.0%)	274 (82.8%)	339 (79.4%)
発疹	107 (51.9%)	36 (55.4%)	5 (16.1%)	41 (42.7%)	49 (72.1%)	37 (64.9%)	86 (68.8%)	193 (58.3%)	234 (54.8%)
ざ瘡様皮膚炎	62 (30.1%)	25 (38.5%)	2 (6.5%)	27 (28.1%)	29 (42.6%)	16 (28.1%)	45 (36.0%)	107 (32.3%)	134 (31.4%)
皮膚乾燥	29 (14.1%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	5 (5.2%)	14 (20.6%)	11 (19.3%)	25 (20.0%)	54 (16.3%)	59 (13.8%)
そう痒症	24 (11.7%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	5 (5.2%)	21 (30.9%)	13 (22.8%)	34 (27.2%)	58 (17.5%)	63 (14.8%)
爪毒性	10 (4.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	12 (3.6%)	13 (3.0%)
脱毛症	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)	8 (1.9%)
皮膚潰瘍	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	5 (1.5%)	6 (1.4%)
多毛症	3 (1.5%)	0	0	0	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	7 (2.1%)	7 (1.6%)
湿疹	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	5 (1.5%)	5 (1.2%)
点状出血	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	2 (1.0%)	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	5 (1.5%)	5 (1.2%)
皮膚剥脱	2 (1.0%)	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	4 (0.9%)
皮膚毒性	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
痘瘡状ざ瘡	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
セルライト	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
男性型多毛症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
爪床出血	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
寝汗	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚疼痛	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
陰茎潰瘍形成	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
酒さ	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚変色	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
皮膚障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚びらん	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
皮膚局面	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
乾皮症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
慢性色素性紫斑	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
水疱性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
接触皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
毛髪成長異常	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
多汗症	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
丘疹	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
痂皮	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚色素過剰	0	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (3.1%)	0	0	0	0	3 (0.7%)
蕁麻疹	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)	6 (1.8%)	7 (1.6%)
血管炎性皮疹	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	116 (56.3%)	22 (33.8%)	7 (22.6%)	29 (30.2%)	34 (50.0%)	27 (47.4%)	61 (48.8%)	177 (53.5%)	206 (48.2%)
末梢性浮腫	47 (22.8%)	11 (16.9%)	1 (3.2%)	12 (12.5%)	23 (33.8%)	13 (22.8%)	36 (28.8%)	83 (25.1%)	95 (22.2%)
疲労	29 (14.1%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)	6 (6.3%)	1 (1.5%)	6 (10.5%)	7 (5.6%)	36 (10.9%)	42 (9.8%)
無力症	23 (11.2%)	3 (4.6%)	2 (6.5%)	5 (5.2%)	3 (4.4%)	3 (5.3%)	6 (4.8%)	29 (8.8%)	34 (8.0%)
注射部位反応	22 (10.7%)	0	2 (6.5%)	2 (2.1%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	25 (7.6%)	27 (6.3%)
倦怠感	15 (7.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	16 (4.8%)	17 (4.0%)
発熱	11 (5.3%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	16 (4.8%)	18 (4.2%)
疼痛	6 (2.9%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	7 (2.1%)	7 (1.6%)
全身性浮腫	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	4 (5.9%)	2 (3.5%)	6 (4.8%)	10 (3.0%)	12 (2.8%)
末梢腫脹	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	9 (2.7%)	10 (2.3%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
悪寒	3 (1.5%)	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	5 (1.5%)	6 (1.4%)
胸部不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胸痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
突然死	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
異常高熱	0	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
治癒不良	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
粘膜色素沈着	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腫脹	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
潰瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	110 (53.4%)	27 (41.5%)	0	27 (28.1%)	42 (61.8%)	35 (61.4%)	77 (61.6%)	187 (56.5%)	214 (50.1%)
爪囲炎	102 (49.5%)	27 (41.5%)	0	27 (28.1%)	41 (60.3%)	33 (57.9%)	74 (59.2%)	176 (53.2%)	203 (47.5%)
結膜炎	9 (4.4%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	4 (5.9%)	3 (5.3%)	7 (5.6%)	16 (4.8%)	17 (4.0%)
皮膚感染	3 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
感染性皮膚炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器毛包炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
せつ	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
帯状疱疹	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
麦粒腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
限局性感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔ヘルペス	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔膿疱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
外陰部炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
創傷感染	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
丹毒	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肛径肉芽腫	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
単純ヘルペス	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
上気道感染	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃腸障害	107 (51.9%)	39 (60.0%)	11 (35.5%)	50 (52.1%)	43 (63.2%)	44 (77.2%)	87 (69.6%)	194 (58.6%)	244 (57.1%)
口内炎	58 (28.2%)	26 (40.0%)	6 (19.4%)	32 (33.3%)	26 (38.2%)	31 (54.4%)	57 (45.6%)	115 (34.7%)	147 (34.4%)
悪心	33 (16.0%)	10 (15.4%)	3 (9.7%)	13 (13.5%)	11 (16.2%)	10 (17.5%)	21 (16.8%)	54 (16.3%)	67 (15.7%)
下痢	24 (11.7%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	5 (5.2%)	8 (11.8%)	12 (21.1%)	20 (16.0%)	44 (13.3%)	49 (11.5%)
嘔吐	21 (10.2%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)	6 (6.3%)	5 (7.4%)	4 (7.0%)	9 (7.2%)	30 (9.1%)	36 (8.4%)
便秘	20 (9.7%)	7 (10.8%)	0	7 (7.3%)	6 (8.8%)	7 (12.3%)	13 (10.4%)	33 (10.0%)	40 (9.4%)
歯肉出血	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	10 (3.0%)	12 (2.8%)
腹痛	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)	8 (1.9%)
口内乾燥	4 (1.9%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.1%)	0	0	0	4 (1.2%)	6 (1.4%)
消化不良	3 (1.5%)	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	3 (0.9%)	4 (0.9%)
胃腸障害	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
裂肛	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	3 (0.9%)	4 (0.9%)
肛門の炎症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
肛門発疹	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腸炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
痔核	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)	5 (1.5%)	6 (1.4%)
イレウス	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
食道潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
食道炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
口腔内不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
直腸病変	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
吐き戻し	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
唾液腺腫大	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腹部膨満	0	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	3 (0.7%)
肛門潰瘍	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
排便困難	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
糞塊	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
硬便	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
胃ポリープ	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
血便排泄	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
腹腔内血腫	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔内出血	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
嚥下痛	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
口腔障害	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
急性膵炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
直腸出血	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
直腸潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
歯痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	106 (51.5%)	28 (43.1%)	1 (3.2%)	29 (30.2%)	43 (63.2%)	28 (49.1%)	71 (56.8%)	177 (53.5%)	206 (48.2%)
低アルブミン血症	79 (38.3%)	17 (26.2%)	0	17 (17.7%)	33 (48.5%)	21 (36.8%)	54 (43.2%)	133 (40.2%)	150 (35.1%)
食欲減退	29 (14.1%)	6 (9.2%)	0	6 (6.3%)	13 (19.1%)	9 (15.8%)	22 (17.6%)	51 (15.4%)	57 (13.3%)
低カルシウム血症	23 (11.2%)	4 (6.2%)	0	4 (4.2%)	7 (10.3%)	5 (8.8%)	12 (9.6%)	35 (10.6%)	39 (9.1%)
低カリウム血症	14 (6.8%)	4 (6.2%)	0	4 (4.2%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	17 (5.1%)	21 (4.9%)
低マグネシウム血症	14 (6.8%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	16 (4.8%)	19 (4.4%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
低ナトリウム血症	8 (3.9%)	4 (6.2%)	0	4 (4.2%)	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)	13 (3.9%)	17 (4.0%)
高血糖	6 (2.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	11 (3.3%)	12 (2.8%)
低蛋白血症	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	9 (2.7%)	11 (2.6%)
低リン血症	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	5 (1.5%)	7 (1.6%)
高トリグリセリド血症	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.7%)
脱水	2 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	4 (1.2%)	5 (1.2%)
高アミラーゼ血症	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
高コレステロール血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高カリウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
高マグネシウム血症	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
低クロール血症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
体液貯留	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
過小食	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
臨床検査	61 (29.6%)	12 (18.5%)	1 (3.2%)	13 (13.5%)	26 (38.2%)	21 (36.8%)	47 (37.6%)	108 (32.6%)	121 (28.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36 (17.5%)	7 (10.8%)	1 (3.2%)	8 (8.3%)	20 (29.4%)	20 (35.1%)	40 (32.0%)	76 (23.0%)	84 (19.7%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (15.0%)	7 (10.8%)	1 (3.2%)	8 (8.3%)	18 (26.5%)	17 (29.8%)	35 (28.0%)	66 (19.9%)	74 (17.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (6.3%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.1%)	5 (7.4%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	20 (6.0%)	22 (5.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	12 (5.8%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	15 (4.5%)	17 (4.0%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (4.4%)	0	0	0	0	3 (5.3%)	3 (2.4%)	12 (3.6%)	12 (2.8%)
体重減少	9 (4.4%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	10 (3.0%)	12 (2.8%)
リパーゼ増加	5 (2.4%)	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	8 (2.4%)	8 (1.9%)
血中クレアチニン増加	4 (1.9%)	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	6 (1.8%)	6 (1.4%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.7%)
グルタチオン還元酵素活性上昇	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.7%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス改善	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
好中球数増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
体重増加	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿蛋白	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
神経系障害	60 (29.1%)	3 (4.6%)	2 (6.5%)	5 (5.2%)	18 (26.5%)	12 (21.1%)	30 (24.0%)	90 (27.2%)	95 (22.2%)
頭痛	26 (12.6%)	0	0	0	0	4 (7.0%)	4 (3.2%)	30 (9.1%)	30 (7.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (5.3%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	5 (7.4%)	1 (1.8%)	6 (4.8%)	17 (5.1%)	18 (4.2%)
浮動性めまい	9 (4.4%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	14 (4.2%)	15 (3.5%)
感覚鈍麻	7 (3.4%)	0	0	0	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)	9 (2.7%)	9 (2.1%)
味覚不全	4 (1.9%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.1%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	7 (2.1%)	9 (2.1%)
錯感覚	3 (1.5%)	0	0	0	6 (8.8%)	1 (1.8%)	7 (5.6%)	10 (3.0%)	10 (2.3%)
振戦	3 (1.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
嗜眠	2 (1.0%)	0	0	0	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)	7 (2.1%)	7 (1.6%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
末梢性運動ニューロパチー	2 (1.0%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
無感覚	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
異常感覚	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
転倒発作	0	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
意識消失	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	50 (24.3%)	13 (20.0%)	2 (6.5%)	15 (15.6%)	30 (44.1%)	20 (35.1%)	50 (40.0%)	100 (30.2%)	115 (26.9%)
筋肉痛	23 (11.2%)	5 (7.7%)	0	5 (5.2%)	15 (22.1%)	8 (14.0%)	23 (18.4%)	46 (13.9%)	51 (11.9%)
四肢痛	12 (5.8%)	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)	6 (8.8%)	5 (8.8%)	11 (8.8%)	23 (6.9%)	26 (6.1%)
筋痙縮	7 (3.4%)	0	0	0	10 (14.7%)	2 (3.5%)	12 (9.6%)	19 (5.7%)	19 (4.4%)
筋力低下	6 (2.9%)	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	8 (2.4%)	9 (2.1%)
関節痛	4 (1.9%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	2 (2.9%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)	10 (3.0%)	12 (2.8%)
背部痛	3 (1.5%)	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	8 (2.4%)	11 (2.6%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
骨痛	2 (1.0%)	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	2 (0.6%)	3 (0.7%)
関節炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	48 (23.3%)	14 (21.5%)	4 (12.9%)	18 (18.8%)	11 (16.2%)	10 (17.5%)	21 (16.8%)	69 (20.8%)	87 (20.4%)
貧血	24 (11.7%)	7 (10.8%)	0	7 (7.3%)	4 (5.9%)	3 (5.3%)	7 (5.6%)	31 (9.4%)	38 (8.9%)
血小板減少症	21 (10.2%)	6 (9.2%)	1 (3.2%)	7 (7.3%)	6 (8.8%)	4 (7.0%)	10 (8.0%)	31 (9.4%)	38 (8.9%)
白血球減少症	10 (4.9%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	5 (5.2%)	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	15 (4.5%)	20 (4.7%)
好中球減少症	9 (4.4%)	7 (10.8%)	2 (6.5%)	9 (9.4%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	14 (4.2%)	23 (5.4%)
リンパ球減少症	5 (2.4%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (3.1%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	9 (2.7%)	12 (2.8%)
凝血異常	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	30 (14.6%)	5 (7.7%)	4 (12.9%)	9 (9.4%)	14 (20.6%)	6 (10.5%)	20 (16.0%)	50 (15.1%)	59 (13.8%)
投与に伴う反応	27 (13.1%)	5 (7.7%)	3 (9.7%)	8 (8.3%)	13 (19.1%)	6 (10.5%)	19 (15.2%)	46 (13.9%)	54 (12.6%)
挫傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
瘢痕	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
皮膚損傷	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
転倒	0	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
角膜損傷	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (14.6%)	4 (6.2%)	0	4 (4.2%)	5 (7.4%)	7 (12.3%)	12 (9.6%)	42 (12.7%)	46 (10.8%)
肺臓炎	7 (3.4%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	8 (2.4%)	9 (2.1%)
鼻出血	5 (2.4%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0	4 (7.0%)	4 (3.2%)	9 (2.7%)	11 (2.6%)
肺塞栓症	5 (2.4%)	0	0	0	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)	8 (2.4%)	8 (1.9%)
間質性肺疾患	3 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
咳嗽	2 (1.0%)	0	0	0	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
呼吸困難	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
鼻乾燥	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
鼻の炎症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻粘膜障害	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
鼻粘膜びらん	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
胸水	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
呼吸不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
喀血	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
しゃっくり	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
鼻漏	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼障害	19 (9.2%)	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)	12 (17.6%)	7 (12.3%)	19 (15.2%)	38 (11.5%)	41 (9.6%)
ドライアイ	4 (1.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	4 (5.9%)	2 (3.5%)	6 (4.8%)	10 (3.0%)	11 (2.6%)
睫毛の成長	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
眼充血	2 (1.0%)	0	0	0	0	0	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)
霧視	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
眼瞼炎	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
結膜出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
結膜充血	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
結膜刺激	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼瞼紅斑	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
睫毛変化	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
マイボーム腺機能不全	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼部不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
点状角膜炎	1 (0.5%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼球乾燥症	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結膜肉芽	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
結膜潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜障害	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
角膜上皮欠損	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼脂	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
眼そう痒症	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
角膜炎	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
流涙増加	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
眼毒性	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
瞼裂斑炎	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
翼状片	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
眼瞼腫脹	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
睫毛乱生	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
視力低下	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
血管障害	19 (9.2%)	7 (10.8%)	0	7 (7.3%)	12 (17.6%)	3 (5.3%)	15 (12.0%)	34 (10.3%)	41 (9.6%)
深部静脈血栓症	5 (2.4%)	3 (4.6%)	0	3 (3.1%)	5 (7.4%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	12 (3.6%)	15 (3.5%)
静脈塞栓症	3 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	4 (1.2%)	5 (1.2%)
四肢静脈血栓症	3 (1.5%)	0	0	0	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)	5 (1.5%)	5 (1.2%)
塞栓症	2 (1.0%)	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
低血圧	2 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	4 (1.2%)	5 (1.2%)
毛細血管漏出症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
高血圧	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
表在性静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.3%)	2 (0.5%)
血栓症	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
潮紅	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
起立性低血圧	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
肝胆道系障害	8 (3.9%)	2 (3.1%)	0	2 (2.1%)	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)	12 (3.6%)	14 (3.3%)
高ビリルビン血症	6 (2.9%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	8 (2.4%)	9 (2.1%)
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
肝機能異常	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
肝不全	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
肝障害	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	0	0	0	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	5 (2.4%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	2 (2.1%)	4 (5.9%)	4 (7.0%)	8 (6.4%)	13 (3.9%)	15 (3.5%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
血精液症	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
不規則月経	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
陰茎不快感	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腟出血	1 (0.5%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
外陰腟乾燥	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器発疹	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
性器潰瘍形成	0	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
骨盤痛	0	0	1 (3.2%)	1 (1.0%)	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	3 (0.7%)
陰嚢潰瘍	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腟潰瘍	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心臓障害	4 (1.9%)	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	5 (1.5%)	5 (1.2%)
洞性頻脈	3 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9%)	3 (0.7%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	3 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)	7 (2.1%)	8 (1.9%)
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿道症候群	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
尿閉	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
排尿困難	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
腎不全	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)
腎機能障害	0	1 (1.5%)	0	1 (1.0%)	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)
精神障害	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
不眠症	2 (1.0%)	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	3 (0.9%)	3 (0.7%)
睡眠障害	0	0	0	0	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	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）	1 (0.5%)	0	0	0	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)	4 (1.2%)	4 (0.9%)
乳頭腫	1 (0.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3%)	1 (0.2%)
癌疼痛	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
化膿性肉芽腫	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)	2 (0.6%)	2 (0.5%)

	NSC3004	NSC2002						NSC3004 + NSC2002	
		Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib	
	Amivantamab SC + Lazertinib	Cohort 2	Cohort 3b	C2 + 3b	Cohort 1	Cohort 6	Cohort 1+6	SC + C1+6	Total
	Related to Amivantamab SC	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	Related to Amivantamab	
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
耳鳴	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
低γグロブリン血症	0	0	0	0	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)

Key: AE = adverse event; SC=Subcutaneous
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 25.1.
Note: Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

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：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 4
全臨床試験一覧表 4
2.7.6.1 国際共同第3相試験［61186372NSC3004（PALOMA-3），評価資料：5.3.5.1.1］ 13
2.7.6.2 国際共同第3相試験（73841937NSC3003試験，評価資料：5.3.5.1.2） 41
2.7.6.3 国際共同第3相試験（61186372NSC3002，評価資料：5.3.5.1.3） 89
2.7.6.4 国際共同第3相試験（61186372NSC3001試験，参考資料：5.3.5.1.4） 142
2.7.6.5 国際共同第1b相試験［61186372NSC1003（PALOMA），評価資料：5.3.5.2.1］ 174
2.7.6.6 国際共同第2相試験（61186372NSC2002，評価資料：5.3.5.2.2-1，5.3.5.2.2-2） 202

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ACP	－（アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド）
ACP-L	－［アミバンタマブ，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ（カルボプラチン投与完了後にラゼルチニブを開始）］
ARR	administration related reactions（－）
AUC_{D1-D15}	area under the concentration-time curve from Day 1 to Day 15（Day 1～15 の濃度－時間曲線下面積）
AUC 5	area under the concentration-time curve 5 mg/mL per minute（濃度－時間曲線下面積 5 mg/mL/分）
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve during a dosing interval ($_{\tau}$)［投与間隔（$_{\tau}$）中の濃度－時間曲線下面積］
AUC_{0-168h}	area under the concentration-time curve during a dosing interval of 168 hours［週 1 回投与時の投与間隔（168 時間）における濃度－時間曲線下面積］
BICR	blinded independent central review（盲検下独立中央評価）
CBR	clinical benefit rate（臨床的有用率）
CI	confidence interval（信頼区間）
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments（－）
C_{max}	maximum observed serum concentration（最高血清中濃度）
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）
CP	－（カルボプラチン及びペメトレキセド）
CR	complete response（完全奏効）
CSR	clinical study report（治験総括報告書）
CT	computerized tomography（コンピュータ断層撮影）
ctDNA	circulating tumor deoxyribonucleic acid（血中循環腫瘍デオキシリボ核酸）
C_{trough}	trough concentration（トラフ濃度）
CV%	coefficient of variation（変動係数）
DLT	dose-limiting toxicity（用量制限毒性）
DOR	duration of response（奏効期間）
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status（－）
eCRF	electronic case report form（電子症例報告書）
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-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（－）
EQ-5D-5L	EuroQol five-dimensional descriptive system (5-level version)（－）
EU	European Union（欧州連合）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	United States Food & Drug Administration（米国食品医薬品局）
GM	geometric mean（幾何平均）
GMR	geometric mean ratio（幾何平均比）
HR	hazard ratio（ハザード比）
ICR	independent central review（独立中央評価）
IDMC	Independent Data Monitoring Committee（独立データモニタリング委員会）
IRR	infusion related reaction（－）
IV	intravenous(ly)（静脈内）
LACP	－［ラゼルチニブ，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド（全ての薬剤を Cycle 1 Day 1 に開始）］
LVEF	left ventricular ejection fraction（左室駆出率）

略号又は略称	名称及び内容
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MET	mesenchymal-epithelial transition（間葉上皮転換因子，別名：肝細胞増殖因子受容体）
MRI	magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
NE	not estimable（推定不能）
NGS	next-generation sequencing（次世代シーケンシング）
NSCLC	non-small cell lung cancer（非小細胞肺癌）
NSCLC-SAQ	Non-Small Cell Lung Cancer-Symptom Assessment Questionnaire（非小細胞肺癌－症状評価質問票）
OR	odds ratio（オッズ比）
ORR	objective response rate（客観的奏効率）
OS	overall survival（全生存期間）
PD	progressive disease（疾患進行）
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）
PGIC	Patient’s Global Impression of Change（変化に対する患者の全般的印象）
PGIS	Patient’s Global Impression of Severity（重症度に対する患者の全般的印象）
PK	pharmacokinetic(s)（薬物動態）
PR	partial response（部分奏効）
PRO	patient-reported outcomes（患者報告アウトカム）
PRO-CTCAE	Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events（－）
PROMIS-PF	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System - Physical Function（－）
PT	preferred term（基本語）
QOL	quality of life（生活の質）
QW	every week（1 週間間隔）
Q2W	every 2 weeks（2 週間間隔）
Q3W	every 3 weeks（3 週間間隔）
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）
rHuPH20	recombinant human hyaluronidase［ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）］
RP2D	recommended Phase 2 dose（第 2 相試験推奨用量）
SAS	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SC	subcutaneous(ly)（皮下）
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）
TASQ	Therapy Administration Satisfaction Questionnaire（治療薬投与の満足度に関する質問票）
t_{max}	time to reach maximum concentration（最高濃度到達時間）
TTR	time to response（奏功までの期間）
TTSP	time to symptomatic progression（症状進行までの期間）
TTST	time to subsequent therapy（後治療に至るまでの期間）

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 投与方法 投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
PK 有効性 安全性 第3相	61186372 NSC3004 （PALOMA-3） カットオフ： 2024年1月3日	M5.3.5.1.1	主要目的 アミバンタマブSC及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiSC/Laz群）のアミバンタマブIV及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiIV/Laz群）に対する非劣性を評価する。 副次目的 ・AmiSC/Laz群及びAmiIV/Laz群の有効性を評価する。 ・AmiSC/Laz群及びAmiIV/Laz群の安全性を評価する。 ・AmiSC/Laz群及びAmiIV/Laz群のアミバンタマブのPK及びアミバンタマブ又はrHuPH20に対する免疫原性を評価する。 ・AmiSC/Laz群及びAmiIV/Laz群の癌治療への満足度を評価する。 ・AmiSC/Laz群及びAmiIV/Laz群の時間動作分析	非盲検，ランダム化，実薬対照，国際共同，多施設共同，並行群間比較（AmiSC/Laz群 vs AmiIV/Laz群）	治験治療薬：アミバンタマブSC製剤，アミバンタマブIV製剤及びラゼルチニブ 1サイクル：28日間 AmiSC/Laz群： アミバンタマブSC製剤［アミバンタマブ1600 mg及びrHuPH20 20000 U（体重80 kg未満）又はアミバンタマブ2240 mg及びrHuPH20 28000 U（体重80 kg以上）］をCycle 1はQW（Day 1，8，15及び22），Cycle 2以降はQ2W（各サイクルのDay 1及び15）SC投与 ラゼルチニブ240 mgを1日1回経口投与 AmiIV/Laz群： アミバンタマブIV製剤1050 mg（体重80 kg未満）又は1400 mg（体重80 kg以上）を，Cycle 1はQW［Day 1/2（分割投与），8，15及び22］，Cycle 2以降はQ2W（各サイクルのDay 1及び15）IV投与 ラゼルチニブ240 mgを1日1回経口投与	有効性評価対象： FAS（ランダム化例） 合計：418例（56例） AmiSC/Laz群：206例（26例） AmiIV/Laz群：212例（30例） 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） 合計：416例（56例） AmiSC/Laz群：206例（26例） AmiIV/Laz群：210例（30例）	オシメルチニブ（又は承認された別の第3世代EGFR-TKI）及び化学療法の治療中又は治療後に進行したEGFR遺伝子変異（Exon 19欠失変異又はExon 21 L858R変異）陽性の局所進行又は転移性NSCLC患者	放射線画像により確認されたRECIST v1.1に基づく疾患進行，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK 第 3 相	73841937 NSC3003 （MARIPOSA） カットオフ： 2023 年 8 月 11 日	M5.3.5.1.2	主要目的 ・EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者においてアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与（以下，Ami/Laz）の有効性をオシメルチニブ（以下，Osi）と比較して評価する。 副次目的 ・以下の臨床的ベネフィットを評価する。 - Ami/Laz vs Osi ・以下の安全性及び忍容性を評価する - Ami/Laz vs Osi ・アミバンタマブの PK 又は免疫原性，ラゼルチニブの PK を評価し，選択した評価項目（有効性，安全性及び／又は患者報告アウトカムを含むがこれらに限定しない）との関連性を評価する。 ・以下の健康関連 QOL 及び疾患関連症状を評価する。 - Ami/Laz vs Osi ・以下の有効性を評価する。 - Ami/Laz vs ラゼルチニブ（以下，Laz）	ランダム化， 実薬対照， 国際共同， 多施設共同， 並行群間比較 （Ami/Laz 群 vs Osi 群， Ami/Laz 群 vs Laz 群）	治験治療薬：アミバンタマブ IV 製剤，ラゼルチニブ及びオシメルチニブ 1 サイクル：28 日間 Ami/Laz 群（非盲検）： アミバンタマブ IV 製剤 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 は QW［Day 1/2（分割投与），8，15 及び 22］，Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）IV 投与 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 Osi 群（二重盲検）： オシメルチニブ 80 mg 及びラゼルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与 Laz 群（二重盲検）： ラゼルチニブ 240 mg 及びオシメルチニブのプラセボを 1 日 1 回経口投与	有効性評価対象： FAS（ランダム化例） 合計：1074 例（78 例） Ami/Laz 群：429 例（29 例） Osi 群：429 例（32 例） Laz 群：216 例（17 例） 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） 合計：1062 例（77 例） Ami/Laz 群：421 例（29 例） Osi 群：428 例（32 例） Laz 群：213 例（16 例）	EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC	放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，安全性又は忍容性の理由，同意撤回，妊娠，新たな全身性抗癌剤治療の開始，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

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 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK 第 3 相	61186372 NSC3002 （MARIPOSA-2） カットオフ： 2023 年 7 月 10 日	M5.3.5.1.3	主要目的 オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において，以下を評価する。 ・ACP の有効性を CP と比較して評価する。 ・LACP/ACP-L の有効性を CP と比較して評価する。 副次目的 ・以下の臨床的ベネフィットを詳細に評価する。 - ACP vs CP - LACP/ACP-L vs CP ・以下の安全性を評価する。 - ACP vs CP - LACP/ACP-L vs CP ・PK 又は免疫原性と，選択した評価項目（有効性，安全性及び／又は患者報告アウトカムを含むが，これらに限定されない）との関連性を評価する。 ・以下の健康関連 QOL 及び疾患関連症状を評価する。 - ACP vs CP - LACP/ACP-L vs CP ・LACP/ACP-L の有効性に対するラゼルチニブの寄与（ACP との比較）を検討する。	ランダム化， 非盲検，実薬対照， 国際共同， 多施設共同， 並行群間比較 （ACP 群 vs CP 群， LACP/ACP-L 群 vs CP 群）	治験治療薬：アミバンタマブ IV 製剤，ラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセド 1 サイクル：21 日間 ACP 群： アミバンタマブ IV 製剤 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 2 Day 1 までは QW［Cycle 1 Day 1/2（分割投与），8，15 及び Cycle 2 Day 1］，Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に IV 投与 カルボプラチン及びペメトレキセドは CP 群と同じ用法・用量で投与 CP 群： カルボプラチン AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に IV 投与 ペメトレキセド 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は単剤維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与 LACP/ACP-L 群： ACP 群にラゼルチニブ 240 mg の 1 日 1 回経口投与を追加［ACP-L レジメンでは Cycle 5 Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 より前）から開始］	有効性評価対象： FAS（ランダム化例） 合計：657 例（50 例） ACP 群：131 例（9 例） CP 群：263 例（24 例） LACP/ACP-L 群：263 例（17 例） 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） 合計：636 例（49 例） ACP 群：130 例（9 例） CP 群：243 例（23 例） LACP/ACP-L 群：263 例（17 例）	オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異（Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC	放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行， Grade 4 の発疹，重度の水疱性又は剥脱性皮膚疾患の発現，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK 第 3 相	61186372 NSC3001 （PAPILLON） カットオフ： 2023 年 5 月 3 日	M5.3.5.1.4	主要目的 EGFR Exon 20 挿入変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において以下を評価する。 ・ACP と CP の有効性を PFS で比較する。 副次目的 ・ACP から得られる臨床的ベネフィットを CP と比較して更に評価する。 ・ACP の安全性を CP と比較して評価する。 ・PK 又は免疫原性と，選択した評価項目（有効性，安全性及び／又は患者報告アウトカムを含むがこれらに限定しない）との関連性を評価する。 ・ACP の健康関連 QOL 及び疾患関連症状を CP と比較して評価する。	ランダム化， 非盲検，実薬対照， 国際共同， 多施設共同， 並行群間比較 （ACP 群 vs CP 群）	治験治療薬：アミバンタマブ IV 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセド 1 サイクル：21 日間 ACP 群： アミバンタマブ IV 製剤 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 2 Day 1 までは QW［Cycle 1 Day 1/2（分割投与），8，15 及び Cycle 2 Day 1］，Cycle 3 以降は，1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を各サイクルの Day 1 に IV 投与 カルボプラチン及びペメトレキセドは CP 群と同じ用法・用量で投与 CP 群： カルボプラチン AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に IV 投与 ペメトレキセド 500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 の補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は単剤維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与	有効性評価対象： FAS（ランダム化例） 合計：308 例（34 例） ACP 群：153 例（19 例） CP 群：155 例（15 例） 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） 合計：306 例（34 例） ACP 群：151 例（19 例） CP 群：155 例（15 例）	EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC	放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく BICR 判定による疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，妊娠，同意撤回，治験実施計画書で許容されていない抗癌剤治療の開始，又は治験治療薬の投与の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

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 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
PK 安全性 第 1b 相	61186372 NSC1003 （PALOMA） カットオフ：2023 年 10 月 30 日（安全性及び有効性評価），2024 年 3 月 5 日（PK 評価）	M5.3.5.2.1	主要目的 Part 1（Cohort 1） ・rHuPH20 含有又は非含有でアミバンタマブ（50 mg/mL）を SC 投与したときの PK 及び安全性を評価する。 Part 2（Cohort 2-5） ・rHuPH20 含有又は非含有でアミバンタマブ（160 mg/mL）を SC 投与したときの PK 及び安全性を評価する。 ・安全性が許容可能であった場合，アミバンタマブ IV 投与の RP2D で得られた曝露量と同程度の曝露量を達成するアミバンタマブ（160 mg/mL）SC 投与の用法・用量及び製剤を決定する。 副次目的 Part 1 及び 2（Cohort 1-5） ・アミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価する。 ・アミバンタマブの薬力学を評価する。 ・抗腫瘍効果を評価する。 Part 2（Cohort 2-5） ・アミバンタマブ SC 投与の最適な投与レジメン（最大の投与間隔）を特定する。	非ランダム化，非盲検，国際共同，多施設共同	Cohort 1a 及び 1b 治験治療薬：Cohort 1a では rHuPH20（約 110000 U/mL）を用時混合した低濃度（50 mg/mL）アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC-MD）（GEN1），Cohort 1b では低濃度アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC）（GEN1） 1 サイクル：28 日間 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 QW（Day 1 又は Day 1/2 の分割投与，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与（シリンジポンプ使用） Cohort 2a 及び 2b 治験治療薬：Cohort 2a では，rHuPH20（2000 U/mL）を配合した高濃度（160 mg/mL）アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC-CF）（GEN1），Cohort 2b では，高濃度アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC）（GEN1） 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブを Cohort 1 と同じ用法・用量で投与	合計 105 例 Cohort 1a：8 例 Cohort 1b：8 例 Cohort 2a：9 例 Cohort 2b：8 例 Cohort 3a：25 例 Cohort 4a：22 例 Cohort 5a：25 例	転移性又は切除不能固形癌患者（癌腫：NSCLC，頭頸部扁平上皮癌，肝細胞癌，結腸直腸癌，腎細胞癌，甲状腺髄様癌，胃食道癌，中皮腫，乳癌及び卵巣癌）	臨床的又は放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，許容できない毒性の発現，投与を継続できない病状変化，手術又は放射線治療のみでは治療できない新たな原発性悪性腫瘍に罹患，妊娠，投与を継続できない疾患の併発，同意撤回，治験実施計画書で規定していない全身性抗癌剤投与，又は治験治療薬の投与の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

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 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
					Cohort 3a 及び 4a 治験治療薬：Ami-HC-CF（Cohort 3a は GEN1，Cohort 4a は GEN2[a]） 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与 Cohort 5a 治験治療薬：Ami-HC-CF（GEN1） 1 サイクル：21 日間 アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 2560 mg 及び rHuPH20 32000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 42000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8 及び 15），Cycle 2 以降は各サイクルの Day 1 に SC 投与				

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK 第 2 相	61186372 NSC2002 （PALOMA-2） Cohort 1 及び 6 カットオフ：2024 年 1 月 6 日（安全性及び有効性評価），2023 年 11 月 15 日（PK 評価）	M5.3.5.2.2-1	主要目的 併用投与でのアミバンタマブ SC の抗腫瘍効果（治験担当医師判定による ORR）を評価する。 副次目的 ・アミバンタマブ SC の安全性を評価する。 ・アミバンタマブ SC の抗腫瘍効果に関するその他の指標を評価する。 ・アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与の静脈血栓塞栓症のリスクを明らかにする。 ・アミバンタマブの PK を評価する。	非盲検，並行コホート，国際共同，多施設共同	Cohort 1 及び 6： 治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤，ラゼルチニブ 1 サイクル：28 日間 アミバンタマブ SC 製剤［アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）］を Cycle 1 は QW（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与 ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与 Cohort 6 は Day 1～120 に直接作用型経口抗凝固薬又は低分子量ヘパリンによる予防的抗凝固療法を必須，Cohort 1 は推奨	Cohort 1 及び 6： FAS（割付け例） Cohort 1 + 6：126 例 Cohort 1：68 例 Cohort 6：58 例 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） Cohort 1 + 6：125 例 Cohort 1：68 例 Cohort 6：57 例 有効性評価対象： 最大の有効性解析対象集団[b] Cohort 1 + 6：113 例 Cohort 1：68 例 Cohort 6：45 例	Cohort 1 及び 6： EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者	放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，Grade 4 の発疹，重度の水疱，水疱形成又は剥脱性皮膚病変の発現，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで	実施中 中間報告書

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 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 PK 第 2 相	Cohort 2，3b 及び 3 カットオフ： 2024 年 3 月 6 日	M5.3.5.2.2-2	M5.3.5.2.2-1 と同様	M5.3.5.2.2-1 と同様	Cohort 2，3b 及び 3： 1 サイクル：21 日間 Cohort 2 及び 3b： 治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン及びペメトレキセド アミバンタマブ SC 製剤として，アミバンタマブ 1600 mg 及び rHuPH20 20000 U（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg 及び rHuPH20 28000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 1 に，アミバンタマブ 2400 mg 及び rHuPH20 30000 U（体重 80 kg 未満）又はアミバンタマブ 3360 mg 及び rHuPH20 42000 U（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，Cycle 2 以降は各サイクルの Day 1 に SC 投与 カルボプラチンは AUC 5（最大 750 mg）を，各サイクルの Day 1 に，最大 4 サイクルまで IV 投与 ペメトレキセドは 500 mg/m²（葉酸及びビタミン B12 の補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として，各サイクルの Day 1 に IV 投与	Cohort 2，3b 及び 3： FAS（割付け例） Cohort 2：65 例（7 例） Cohort 3b：31 例（3 例） Cohort 3：70 例 安全性評価対象： 安全性解析対象集団（治験治療薬投与例） Cohort 2：65 例（7 例） Cohort 3b：31 例（3 例） Cohort 3：70 例 有効性評価対象： 最大の有効性解析対象集団 [b] Cohort 2：24 例（2 例） Cohort 3b：0 例 Cohort 3：55 例	Cohort 2： EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者 Cohort 3b 及び 3：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性で，オシメルチニブによる治療中又は治療後に進行した局所進行又は転移性 NSCLC 患者	M5.3.5.2.2-1 と同様	実施中 Executive summary report

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法　投与経路	被験者数（日本人）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
					Cohort 3： 治験治療薬：アミバンタマブ SC 製剤，カルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブ アミバンタマブ SC，カルボプラチン及びペメトレキセドは Cohort 2 及び 3b と同じ用法・用量で投与 ラゼルチニブは 240 mg を 1 日 1 回経口投与［Cycle 5 Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 より前）から開始］				

分割投与：アミバンタマブの初回投与は 1 回投与量を Day 1 と Day 2 に分割し，Day 1 に 350 mg，Day 2 に 1 回投与量の残りの用量を投与した。

a　アミバンタマブの原薬の製造工程は，開発途中で [redacted] を用いた製造工程に変更した。変更前の製造工程で製造された原薬を用いた製剤を GEN1 製剤，変更後の製造工程で製造された原薬を用いた製剤を GEN2 製剤と称した。PALOMA では，Cohort 4a のみ GEN2 製剤を使用し，そのほかのコホート（Cohort 1a，1b，2a，2b，3a 及び 5a）では GEN1 製剤を使用した。

b　PALOMA-2 の有効性の解析は FAS を対象に実施すると規定したが，Cohort 1 以外の被験者はカットオフまでに 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，Cohort 6 では 2023 年 7 月 20 日までに，Cohort 2，3 及び 3b では 2023 年 10 月 30 日までに割り付けられ，それぞれのカットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）を最大の有効性解析対象集団として有効性の解析を行った。

2.7.6.1 国際共同第 3 相試験［61186372NSC3004（PALOMA-3），評価資料：5.3.5.1.1］

2.7.6.1.1 計画

(1) 治験の標題

オシメルチニブ及び化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性進行又は転移性非小細胞肺癌患者におけるラゼルチニブ併用投与時のアミバンタマブ皮下投与とアミバンタマブ静脈内投与とを比較する，第 3 相，非盲検，ランダム化試験

(2) 治験実施医療機関

本試験はアルゼンチン，オーストラリア，ブラジル，カナダ，中国，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，日本，マレーシア，ポーランド，ポルトガル，韓国，スペイン，台湾，タイ，トルコ，英国及び米国の計 186 施設から被験者が登録された。

(3) 公表文献

Leighl NB, Akamatsu H, Lim SM, et al. Subcutaneous versus Intravenous Amivantamab, both in Combination with Lazertinib, in Refractory EGFR-mutated NSCLC: Primary Results from the Phase 3 PALOMA-3 Study. J Clin Oncol 2024 Jun 10; JCO2401001.

(4) 治験実施期間

2022 年 8 月 5 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2024 年 1 月 3 日（主要解析のカットオフ日）（試験継続中）

(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	
アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiSC/Laz 群）のアミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの併用投与群（以下，AmiIV/Laz 群）に対する非劣性を評価する	・ アミバンタマブの C_{trough} 　o Cycle 2 Day 1 の投与直前（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域） 　o 定常状態（Cycle 4 Day 1）［上記（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域）に該当しない全地域］ ・ Cycle 2 のアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$
副次	
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の有効性を評価する	・ ORR ・ PFS ・ DOR ・ TTR
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の安全性を評価する	・ 有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度 ・ 「IRR」の発現割合及び重症度
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群のアミバンタマブの PK 及びアミバンタマブ又は rHuPH20 に対する免疫原性を評価する	・ アミバンタマブの C_{trough} 　o 定常状態（Cycle 4 Day 1）（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域） 　o Cycle 2 Day 1 の投与直前（上記に該当し

目的	評価項目
	ない全地域） ・ モデル予測による Cycle 4 のアミバンタマブの AUC_{D1-D15} ・ 抗アミバンタマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の癌治療への満足度を評価する	・ 修正版 TASQ によるベースラインからの変化
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の時間動作分析	・ 被験者の座位時間 ・ 被験者の化学療法室滞在時間 ・ アミバンタマブ投与時間 ・ 薬剤調製，投与の実施及び投与後モニタリングのための医療従事者の活動時間
探索的	
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の探索的有効性評価項目を比較する	・ OS
アミバンタマブ及びラゼルチニブに対する潜在的な耐性機序を検討する	・ ctDNA の NGS による腫瘍遺伝学の特性評価
AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の癌治療への満足度を更に評価する	・ PGIS，PGIC
PK 又は免疫原性と選択した評価項目（有効性，安全性及び PRO 等が含まれるがこれらに限らない）の関係を検討する	・ 血清中アミバンタマブ濃度，血漿中ラゼルチニブ濃度及び血清中抗アミバンタマブ抗体

(7) 試験方法

本試験は，オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及びプラチナベースの化学療法中又は化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に，ラゼルチニブとの併用におけるアミバンタマブ SC 投与とアミバンタマブ IV 投与の PK，有効性及び安全性を比較する，ランダム化，非盲検，並行群間比較，多施設共同，第 3 相試験である。層別因子をベースラインの脳転移（有又は無），EGFR 遺伝子の変異型（Exon 21 L858R 変異又は Exon 19 欠失変異），人種（アジア人又は非アジア人），及び直近の治療［オシメルチニブ（若しくは承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）又は化学療法］として，約 400 例の適格な被験者を，AmiSC/Laz 群又は AmiIV/Laz 群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。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。IDMC を設置し，有効性，安全性及び忍容性データの定期的なレビューを行った。カットオフは 2024 年 1 月 3 日に実施した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画被験者数は全体で約 400 例とした。FAS，安全性解析対象集団，その他の PK 評価可能集団並びに PK の主要及び副次評価項目の評価可能集団の被験者数をそれぞれ表 2.7.6.1-1 及び表 2.7.6.1-2 に示す。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（探索的評価項目）の解析には「その他の PK 評価可能集団」を用いた。PK の主要評価項目及び副次評価項目の解析には，PK 主要評価項目評価可能集団を用いた。

表 2.7.6.1-1 各解析対象集団の被験者数（FAS）

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Full	206	212	418
Safety analysis set	206 (100.0%)	210 (99.1%)	416 (99.5%)
Other PK Evaluable	206 (100.0%)	208 (98.1%)	414 (99.0%)

Key: IV=Intravenous; SC=Subcutaneous

[tsidem03.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/tsidem03.sas] 28FEB2024, 17:09

表 2.7.6.1-2 PK の主要評価項目及び副次評価項目の PK 評価可能被験者数
（安全性解析対象集団）

Endpoint	**Amivantamab SC + Lazertinib**	**Amivantamab IV + Lazertinib**
Cycle 2 Day 1 C_{trough}	160 (77.7%)	142 (67.6%)
Cycle 2 $AUC_{D1\text{-}D15}$	140 (68.0%)	132 (62.9%)
Observed Cycle 4 Day 1 C_{trough}	98 (47.6%)	98 (46.7%)
Model-Predicted Cycle 4 $AUC_{D1\text{-}D15}$	150 (72.8%)	132 (62.9%)

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験では，EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を組み入れた。

主な選択基準は以下とした。

- 同意取得時の年齢が 18 歳（又は試験実施国／地域での同意の法定年齢）以上
- 組織学的又は細胞学的に確認された局所進行又は転移性 NSCLC を有し，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異のいずれかが確認されている
- オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及びプラチナベースの化学療法中又は化学療法後に進行が認められる
- RECIST v1.1 に基づく 1 つ以上の測定可能病変を有する
- ECOG PS が 0 又は 1
- 十分な臓器及び骨髄機能を有する

なお，プラチナベースの化学療法及び EGFR-TKI で，それぞれ 2 ライン以上の細胞傷害性療法，治験療法又は標的療法を受けたことのある患者は除外した。

(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法

本試験の治験治療薬は，アミバンタマブ皮下注製剤（以下，アミバンタマブ SC 製剤），アミバンタマブ静注製剤（以下，アミバンタマブ IV 製剤）及びラゼルチニブとした。1 サイクルを 28 日間とし，両群の用法・用量を以下とした。

- AmiSC/Laz 群：手動注入用のアミバンタマブ SC 製剤（アミバンタマブ 160 mg/mL に rHuPH20 2000 U/mL を配合）1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を

Cycle 1 は週 1 回（Day 1，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1 及び 15）SC 投与した。ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。

- AmiIV/Laz 群：アミバンタマブ IV 製剤 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 は週 1 回［Day 1/2（分割投与），8，15 及び 22］，Cycle 2 以降は 2 週に 1 回（各サイクルの Day 1 及び 15）IV 投与した。ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。

(11)投与期間

治験治療薬の投与は，臨床的又は放射線画像により確認された RECIST v1.1 に基づく疾患進行，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬の投与の不遵守又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続することとした。

(12)評価基準

1) 有効性

疾患評価は，RECIST v1.1 に基づき，治験担当医師が行った。画像検査は，スクリーニング時，ランダム化後最初の 18 カ月間は 6 週ごと，その後は疾患進行まで 12 週ごとに実施することとした。また，PRO を評価項目として収集した。

2) 薬物動態

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。

3) 免疫原性

被験者の血液検体を採取し，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及び抗 rHuPH20 抗体を解析した。

4) バイオマーカー

スクリーニング時及び試験期間中に採取した血液試料を用いて，腫瘍の分子生物学的特性，治験治療薬の有効性及び治験治療薬に対する耐性獲得の機序を理解するために，癌に関連するバイオマーカー評価を可とした。必要に応じて，既存の腫瘍標本から試料を追加することを可とした。

5) 安全性

安全性は，身体所見，バイタルサイン，心電図，心エコー，眼科的評価，臨床検査，ECOG PS，有害事象のモニタリング及び併用薬の使用により評価した。本試験では，治験治療薬投与開始後 4 カ月間，国／地域のガイドラインに従って予防的抗凝固療法が推奨された。

(13)統計手法

本試験は，以下の Co-primary PK 評価項目に基づき，AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の非劣性を確立するようデザインされた。

- Cycle 2 Day 1 の投与直前の C_{trough}（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域）
- 定常状態（Cycle 4 Day 1）の C_{trough}［上記（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域）に該当しない全地域］

・ Cycle 2 の $AUC_{D1\text{-}D15}$（全地域）

Cycle 2 Day 1 の投与直前又は定常状態（Cycle 4 Day 1）でのアミバンタマブの C_{trough} 及び Cycle 2 でのアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ で GMR の 90% CI の下限がいずれも 80%以上（非劣性マージン 20%）の場合，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群に対して非劣性であると判断した。

予定被験者数 400 例（AmiSC/Laz 群 200 例，AmiIV/Laz 群 200 例）では，各評価項目について片側有意水準 0.05 で 95%を超える検出力が得られる。この場合，2 つの投与群間での C_{trough} 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$ の真の GMR を 1，両評価項目の CV%を 56%と仮定した。

アミバンタマブの C_{trough} 及び $AUC_{D1\text{-}D15}$ の GMR の 90% CI の下限がいずれも 80%以上（非劣性マージン 20%）で AmiSC/Laz 群の AmiIV/Laz 群に対する非劣性が示された場合，有効性の主な副次評価項目に基づく非劣性を検定した。

主な副次仮説は，ORR（定義：RECIST v1.1 に基づく CR 又は PR と評価された被験者の割合）で，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群に対して非劣性を示すこととした。この仮説は，先行した 73841937NSC1001 試験で得られた ORR の 95% CI の下限（23.3%）の 60%を維持した場合，AmiSC/Laz 群は AmiIV/Laz 群に対して非劣性であると定義した。ORR の評価には，進行又は進行が認められない場合の評価可能な最後の疾患評価までに得られたデータを含めた。ただし，別の抗癌剤治療を受けた後に CR 又は PR と評価された被験者は，ORR の例数に含めなかった。

主な副次評価項目である PFS は，ランダム化日から，RECIST v1.1 に基づく客観的な疾患進行日又は死亡日（死因不問）のいずれか早い時点までの期間と定義した。カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められなかった被験者は，評価可能な最後の疾患評価日で打切りとした。Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の PFS の中央値及びその 95% CI を推定した。PFS の分布を層別 log-rank 検定を用いて投与群間で比較した。PFS に関する HR 及びその両側 95% CI は，投与群を唯一の説明変数とする層別 Cox 回帰モデルを用いて推定した。

2.7.6.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

カットオフ時点（2024 年 1 月 3 日）で，418 例がランダム化され，AmiSC/Laz 群に 206 例，AmiIV/Laz 群に 212 例が割り付けられた（FAS）。このうち AmiIV/Laz 群の 2 例（0.9%）には，同意撤回（1 例）及び投与開始前の入院期間延長後の治験担当医師の判断（1 例）により治験治療薬が投与されなかった。治験治療薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）を 1 回以上投与された被験者は 416 例（AmiSC/Laz 群 206 例，AmiIV/Laz 群 210 例）であった（安全性解析対象集団）。カットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は 71.1%（297 例）であった。試験を中止した被験者の割合は 3.8%（16 例）で，中止理由の内訳は，同意撤回が 3.6%（15 例），追跡不能が 0.2%（1 例）であった。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は AmiSC/Laz 群 55.3%（114 例），AmiIV/Laz 群 54.3%（114 例）であった。投与中止理由は，いずれの投与群も疾患進行が最も多く，有害事象によりアミバンタマブの投与を中止した被験者の割合は全体で 11.5%（48 例）［AmiSC/Laz 群 10.2%（21 例），AmiIV/Laz 群 12.9%（27 例）］，有害事象によりラゼルチニブの投与を中止した被験者の割合は 11.5%（48 例）［AmiSC/Laz 群 11.2%（23 例），AmiIV/Laz 群 11.9%（25 例）］であった。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性は両群でおおむね違いはなかった。FAS の年齢の中央値（範囲）は 61.0（29～82）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 39.5%，75 歳以上の被験者は 9.6%であった。性別では女性の割合が 66.7%，人種別ではアジア人の割合が 61.0%，白人が 37.1%であった。体重 80 kg 未満の被験者の割合は 88.0%であり，喫煙歴のない被験者の割合は 68.4%であった。ベースラインの ECOG PS は 0（28.5%）又は 1（71.5%）であった。

疾患特性では本試験の対象集団が反映された。ほとんどの被験者は腺癌［411 例（98.3%）］と診断され，スクリーニング時の Stage 診断は IV［99.3%（415 例）］であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，肺 68.9%（288 例），リンパ節 58.1%（243 例），骨 57.4%（240 例）であった。脳転移の既往のある被験者の割合は 34.0%であった。転移性疾患の診断からランダム化までの期間の中央値（範囲）は 31.244（0.56～168.97）カ月であった。

(3) 曝露状況

安全性解析対象集団の投与期間の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 4.65（0.1～13.2）カ月［アミバンタマブ SC：4.12（0.0～12.5）カ月，ラゼルチニブ：4.60（0.1～13.2）カ月］，AmiIV/Laz 群 4.12（0.0～13.2）カ月［アミバンタマブ IV：3.68（0.0～12.9）カ月，ラゼルチニブ：3.75（0.0～13.2）カ月］であった。

相対用量強度［予定投与量（事前に計画された投与中断含む）に対する実際の投与量の比として算出］の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群では，アミバンタマブが 98.63%（25.0%～100.5%），ラゼルチニブが 90.43%（15.8%～100.0%），AmiIV/Laz 群では，アミバンタマブが 98.94%（1.2%～100.4%），ラゼルチニブが 91.75%（11.3%～100.0%）であった。

(4) 薬物動態

主要評価項目の解析は，最後の被験者が Cycle 4 Day 1 の投与前の検体提供を完了した後に実施された。カットオフ時点の副次評価項目も解析した。なお，ctDNA の NGS による腫瘍遺伝学的特性の結果は含めていない。

オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及びプラチナベースの化学療法中又は化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の PK の非劣性が示され，本試験は主要評価項目を達成した。

<u>Co-primary PK 評価項目</u>

Cycle 2 Day 1（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域）でのアミバンタマブの C_{trough} の GM 値は，AmiSC/Laz 群 335 μg/mL，AmiIV/Laz 群 293 μg/mL であった（GMR：1.145）。

Cycle 4 Day 1［上記（EU 及び日本を含む Cycle 2 Day 1 を許容する地域）に該当しない全地域］でのアミバンタマブの C_{trough} の GM 値は，AmiSC/Laz 群 206 μg/mL，AmiIV/Laz 群 144 μg/mL であった（GMR：1.427）。

Cycle 2 のアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ の GM 値は，AmiSC/Laz 群 135861 μg.h/mL，AmiIV/Laz 群 131704 μg.h/mL であった（GMR：1.032）。

副次評価項目

母集団 PK モデルで予測した Cycle 4 のアミバンタマブの $AUC_{D1\text{-}D15}$ の GM 値は，AmiSC/Laz 群 97414 µg.h/mL，AmiIV/Laz 群 88280 µg.h/mL であった（GMR：1.104）。

AmiSC/Laz 群及び AmiIV/Laz 群の PK 結果の概要を表 2.7.6.1-3 に示す。

表 2.7.6.1-3 PK 評価項目の結果の概要

	Geometric Mean			
Parameter	**Amivantamab SC + Lazertinib (test)**	**Amivantamab IV + Lazertinib (reference)**	**Geometric Mean Ratio**	**90% CI**
Cycle 2 Day 1 C_{trough}, µg/mL				
n	160	142		
C_{trough}, µg/mL	335	293	1.145	1.040 – 1.261
Cycle 2 $AUC_{D1\text{-}D15}$, µg.h/mL				
n	140	132		
$AUC_{D1\text{-}D15}$, µg.h/mL	135861	131704	1.032	0.976 – 1.090
Observed Cycle 4 Day 1 C_{trough}, µg/mL				
n	98	98		
C_{trough}, µg/mL	206	144	1.427	1.266 – 1.610
Model-Predicted Cycle 4 $AUC_{D1\text{-}D15}$, µg.h/mL				
n	150	132		
$AUC_{D1\text{-}D15}$, µg.h/mL	97414	88280	1.104	1.045 – 1.165

(5) 有効性

主な副次評価項目である ORR では，AmiIV/Laz 群に対する AmiSC/Laz 群の非劣性が示された。さらに，PFS 及び OS では，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で延長傾向が示された。主な有効性評価項目の結果は以下のとおりであった。

ORR では，AmiSC/Laz 群と AmiIV/Laz 群は同程度で（AmiSC/Laz 群 30.1%，AmiIV/Laz 群 32.5%），相対リスクは 0.92（95%CI：0.70，1.23）であった。ORR の 95% CI の下限値は 0.70 で，事前に規定した非劣性マージン（相対リスクの 95% CI の下限が 0.60 以上）を満たした。最良総合効果が安定であった被験者の割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で高かったことから，AmiSC/Laz 群は疾患コントロールにおける臨床的ベネフィットを有することが示唆された。人種，性別，年齢，ECOG PS 等の事前に規定した臨床的に重要な全ての部分集団で，AmiIV/Laz 群と AmiSC/Laz 群の ORR は一貫して同程度であった。

PFS の中央値（95% CI）は，AmiSC/Laz 群 6.11（4.30，8.11）カ月，AmiIV/Laz 群 4.30（4.14，5.72）カ月で，PFS では AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で延長傾向が認められた［HR（95% CI）：0.84（0.64，1.10），p=0.2006］。

DOR の中央値は，AmiSC/Laz 群 11.17 カ月，AmiIV/Laz 群 7.06 カ月であり，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で延長傾向が認められた。奏効が 6 カ月以上持続した被験者は AmiSC/Laz 群 17 例，AmiIV/Laz 群 8 例で AmiSC/Laz 群の方が多かったことから，AmiSC/Laz 群は臨床的に意味のあるベネフィットを有することが示唆された。

TTR の中央値（範囲）は，AmiSC/Laz 群 1.49（1.2～6.9）カ月，AmiIV/Laz 群 1.48（1.2～9.9）カ月で，両群で同様であった。

AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で OS の延長傾向が認められた［HR（95% CI）：0.62（0.42，0.92），名目上の p 値：0.0169］。

修正版 TASQ で，被験者の満足度は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で高く，AmiSC/Laz 群の大多数の被験者は IV 投与より SC 投与を好み（SC 投与が望ましい：76.7%，IV 投与が望ましい：4.7%），SC 投与を推奨した（77.7%）。

有効性評価項目の主な結果を表 2.7.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.1-4 有効性評価項目の結果の概要

	Amivantamab SC + Lazertinib (n=206)	**Amivantamab IV + Lazertinib (n=212)**
ORR		
ORR (95% CI)	30.1% (23.9%, 36.9%)	32.5% (26.3%, 39.3%)
Complete Response (CR)	0.5%	0.5%
Partial Response (PR)	29.6%	32.1%
Stable Disease (SD)	45.1%	38.2%
Relative risk (95% CI) p-value[a] (amivantamab SC + lazertinib vs. amivantamab IV + lazertinib)	0.92 (0.70, 1.23), 0.0014	
PFS		
Number of events (%)	103 (50.0%)	116 (54.7%)
Median, months (95% CI)	6.11 (4.30, 8.11)	4.30 (4.14, 5.72)
HR (95% CI) p-value (amivantamab SC + lazertinib vs. amivantamab IV + lazertinib)	0.84 (0.64, 1.10), 0.2006	
6-month event-free rate (95% CI)	0.50 (0.43, 0.58)	0.42 (0.35, 0.50)
12-month event-free rate (95% CI)	0.37 (0.28, 0.46)	0.20 (0.08, 0.35)
DOR		
Median, months (95% CI)	11.17 (6.08, NE)	7.06 (5.32, NE)
Duration of response >=6 months	17 (27.4%)	8 (11.6%)
TTR		
Median, months (range)	1.49 (1.2; 6.9)	1.48 (1.2; 9.9)
OS		
Number of events (%)	43 (20.9%)	62 (29.2%)
Median, months (95% CI)	12.85 (12.85, NE)	NE (10.18, NE)
HR (95% CI); Nominal p-value (amivantamab SC + lazertinib vs. amivantamab IV + lazertinib)	0.62 (0.42, 0.92); 0.0169	

a P-value is from Farrington-Manning test for the non-inferiority hypothesis that amivantamab SC + lazertinib retains at least 60% of ORR in amivantamab IV + lazertinib.

(6) 安全性

アミバンタマブ SC の安全性プロファイルはアミバンタマブ IV と一致しており，「IRR」の発現割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で大幅に低かった。また，「静脈血栓塞栓症」の発現割合も，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で低かった。全体として，安全性プロファイルは特定され，忍容性が認められた。また，EGFR 及び MET 経路に対するアミバンタマブの標的活性と一致した。主な安全性の結果は以下のとおりであった。

- 「IRR」の発現割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で大幅に低かった（AmiSC/Laz 群 13.1%，AmiIV/Laz 群 65.7%）。ほとんどの「IRR」は Grade 1 又は 2 であり，Grade 3 の

「IRR」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 0.5%（1 例），AmiIV/Laz 群 3.8%（8 例）で，Grade 4 及び 5 の「IRR」はいずれの群でも認められなかった。

・ 予防的抗凝固薬が投与された被験者の割合は両群で同程度（AmiSC/Laz 群 79.6%，AmiIV/Laz 群 81.4%）であったが，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で低かった（AmiSC/Laz 群 9.2%，AmiIV/Laz 群 14.3%）。

- 「静脈血栓塞栓症」の発現割合は全体で 11.8%（49 例）であった。大部分の「静脈血栓塞栓症」は Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 1.0%（2 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（7 例）であった。
- 予防的抗凝固薬の投与の有無にかかわらず「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で低かった。予防的抗凝固薬が投与（全投与[1]又は一部投与[2]）された被験者の割合は両群で同様に高かった（AmiSC/Laz 群 79.6%，AmiIV/Laz 群 81.4%）。全体の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬が投与された被験者（全投与：9.5%，一部投与：9.6%）と比較し，投与されなかった被験者（無投与：21.0%）で高かった。
- 全体で Grade 3 以上及び重篤な「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬の全投与被験者（0.9%及び 0.9%）及び一部投与被験者（1.7%及び 2.6%）と比較し，無投与被験者（6.2%及び 7.4%）で高かった。
- 予防的抗凝固薬の無投与被験者の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，AmiSC/Laz 群と比較し AmiIV/Laz 群で高かった（AmiSC/Laz 群 16.7%，AmiIV/Laz 群 25.6%）。Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」は AmiIV/Laz 群のみ 5 例（12.8%）に認められた。
- 出血事象の発現割合は，予防的抗凝固薬の全投与被験者 20.9%（46/220 例），一部投与被験者 40.0%（46/115 例），無投与被験者 12.3%（10/81 例）であった。大部分の出血事象は Grade 1 又は 2 であった。重篤な出血事象が 4 例（予防的抗凝固薬の全投与被験者 1 例，一部投与被験者 3 例，無投与被験者 0 例）に認められた。

・ アミバンタマブ IV で確立されている安全性プロファイルと同様に，アミバンタマブ SC で多く認められた有害事象は，EGFR 関連有害事象（爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎及び口内炎）及び MET 関連有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）であった。これらの有害事象のほとんどは重症度が低く，非重篤であり，投与中止に至るものではなかった。

・ Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 51.9%，AmiIV/Laz 群 56.2%で，同程度であった。

[1] Cycle 1 Day 1以前又はCycle 1 Day 1（+3日の許容期間）から，疾患進行，死亡，試験中止，「静脈血栓塞栓症」の発現又はCycle 5 Day 1まで予防的抗凝固薬の投与を中断なく継続した被験者

[2] 予防的抗凝固薬を投与されたが，Cycle 5 Day 1までに中断した時期もあった被験者

- 重篤な有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 28.6%，AmiIV/Laz 群 30.5%で，同程度であった。
- 死亡に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 3.4%，AmiIV/Laz 群 4.8%であった。
- いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 30.6%（63 例，アミバンタマブ 16.5%，ラゼルチニブ 26.7%），AmiIV/Laz 群 24.8%（52 例，アミバンタマブ 11.9%，ラゼルチニブ 21.4%）であった。
- いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，AmiSC/Laz 群 61.7%（127 例，アミバンタマブ 51.0%，ラゼルチニブ 54.9%），AmiIV/Laz 群 60.5%（127 例，アミバンタマブ 48.1%，ラゼルチニブ 53.3%）で，両群で同程度であった。
- いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は AmiSC/Laz 群 12.6%（26 例，アミバンタマブ 11.2%，ラゼルチニブ 12.1%），AmiIV/Laz 群 13.8%（29 例，アミバンタマブ 13.3%，ラゼルチニブ 12.4%）で，両群で同程度であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った各有害事象（PT）の発現割合は，いずれの投与群でも 5%未満であった。
- 「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 5.8%（12 例，Grade 1：2 例，Grade 2：2 例，Grade 3：3 例，Grade 4：4 例，Grade 5：1 例），AmiIV/Laz 群 3.3%（7 例，Grade 1：2 例，Grade 2：2 例，Grade 5：3 例）で，両群で同程度であった。
- 「発疹」の発現割合は，AmiSC/Laz 群 80.6%，AmiIV/Laz 群 79.5%で，両群で同程度であった。
- 血液学的検査及び血液生化学的検査で臨床的に意味のある異常所見はいずれの投与群でも認められなかった。

(7) 免疫原性

抗アミバンタマブ抗体に関する免疫原性評価可能例のうち，抗アミバンタマブ抗体が認められたのは AmiSC/Laz 群のみ 1/175 例（0.6%）で，AmiIV/Laz 群（182 例）では認められなかった。

AmiSC/Laz 群の抗 rHuPH20 抗体に関する免疫原性評価可能例のうち，抗 rHuPH20 抗体が認められた被験者の割合は 7.8%（15/193 例）であった。

(8) 医療資源利用状況と医療経済（時間動作分析）

アミバンタマブの投与時間の中央値は，アミバンタマブ SC で 5 分以下（0.08 時間），アミバンタマブ IV で 4.95 時間であり，アミバンタマブ SC で臨床的に意義のある投与時間の短縮が認められた。その他の指標（医療従事者の活動時間，被験者の座位時間及び化学療法室滞在時間）でも，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で短縮が認められた。

2.7.6.1.3　結論

本試験は，オシメルチニブ（又は承認されたその他の第 3 世代 EGFR-TKI）及びプラチナベースの化学療法中又は化学療法後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に実施した。ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC のアミバンタマブ IV に対する PK の非劣性が示され，本試験は主要評価項目を達成した。有効性の主な副次評価項目である

ORR でも非劣性が示された。最良総合効果が安定であった被験者の割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で高かったことから，AmiSC/Laz 群は疾患コントロールにおける臨床的ベネフィットを有することが示唆された。また，PFS の結果から，AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で潜在的な臨床的ベネフィットを有する傾向が認められた。OS 及び DOR でも AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で延長傾向が認められ，奏効が 6 カ月以上持続した被験者は AmiSC/Laz 群の方で多く，臨床的に意味のあるベネフィットが認められた。さらに，時間動作分析の全ての指標（アミバンタマブ投与時間，被験者の座位時間及び化学療法室滞在時間，並びに医療従事者の活動時間）で AmiIV/Laz 群と比較して AmiSC/Laz 群は良好な結果を示した。修正版 TASQ による被験者の満足度スコアは AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で高かった。

AmiSC/Laz 群の安全性プロファイルは，AmiIV/Laz 群の安全性プロファイルと一致しており，「IRR」及び「静脈血栓塞栓症」の発現割合は AmiIV/Laz 群と比較し AmiSC/Laz 群で低かった。全体として，安全性プロファイルは特定され，忍容性が認められ，EGFR 及び MET 経路に対するアミバンタマブの標的活性と一致した。予防的抗凝固薬の投与は，安全かつ有効であると考えられ，投与による重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。

以上より，ラゼルチニブ併用でのアミバンタマブ SC の PK 及び有効性がアミバンタマブ IV に対し非劣性であり，安全性はアミバンタマブ SC と IV が一貫していることが示された。治験依頼者は注目すべき試験の限界を特定しなかった。

2.7.6.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象

2024 年 1 月 3 日（カットオフ）時点の全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示す。

表 2.7.6.1-5 全ての有害事象（61186372NSC3004 試験）

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
Analysis set: Safety	206	210	416
Subjects with 1 or more AEs	204 (99.0%)	209 (99.5%)	413 (99.3%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	172 (83.5%)	174 (82.9%)	346 (83.2%)
発疹	95 (46.1%)	91 (43.3%)	186 (44.7%)
ざ瘡様皮膚炎	64 (31.1%)	69 (32.9%)	133 (32.0%)
そう痒症	33 (16.0%)	25 (11.9%)	58 (13.9%)
皮膚乾燥	24 (11.7%)	25 (11.9%)	49 (11.8%)
皮膚亀裂	15 (7.3%)	15 (7.1%)	30 (7.2%)
斑状丘疹状皮疹	11 (5.3%)	10 (4.8%)	21 (5.0%)
脱毛症	5 (2.4%)	1 (0.5%)	6 (1.4%)
爪の障害	5 (2.4%)	6 (2.9%)	11 (2.6%)
丘疹性皮疹	5 (2.4%)	1 (0.5%)	6 (1.4%)
皮膚潰瘍	5 (2.4%)	5 (2.4%)	10 (2.4%)
皮膚炎	4 (1.9%)	8 (3.8%)	12 (2.9%)
紅斑	4 (1.9%)	6 (2.9%)	10 (2.4%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.9%)	3 (1.4%)	7 (1.7%)
多毛症	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
紅斑性皮疹	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
痘瘡状ざ瘡	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
褥瘡性潰瘍	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
湿疹	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
爪甲剥離症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
爪甲脱落症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
点状出血	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
脂漏性皮膚炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
皮膚剥脱	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
皮膚毒性	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
ざ瘡	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
セルライト	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
冷汗	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮下出血	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
男性型多毛症	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
爪床出血	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
爪毒性	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
神経皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
寝汗	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
爪破損	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
丘疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
陰茎潰瘍形成	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
毛孔性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
斑状皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
酒さ	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚変色	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
皮膚障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚びらん	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
皮膚病変	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
皮膚局面	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
皮下気腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
蕁麻疹	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
尋常性白斑	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
乾皮症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
水疱	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
接触皮膚炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
痂皮	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
臍分泌物	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
臍出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胃腸障害	148 (71.8%)	147 (70.0%)	295 (70.9%)
悪心	60 (29.1%)	52 (24.8%)	112 (26.9%)
口内炎	57 (27.7%)	69 (32.9%)	126 (30.3%)
嘔吐	44 (21.4%)	41 (19.5%)	85 (20.4%)
下痢	43 (20.9%)	39 (18.6%)	82 (19.7%)
便秘	42 (20.4%)	42 (20.0%)	84 (20.2%)
歯肉出血	16 (7.8%)	13 (6.2%)	29 (7.0%)
痔核	12 (5.8%)	6 (2.9%)	18 (4.3%)
口腔内潰瘍形成	9 (4.4%)	8 (3.8%)	17 (4.1%)
腹痛	8 (3.9%)	10 (4.8%)	18 (4.3%)
上腹部痛	7 (3.4%)	6 (2.9%)	13 (3.1%)
口内乾燥	6 (2.9%)	5 (2.4%)	11 (2.6%)
消化不良	5 (2.4%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
胃炎	4 (1.9%)	3 (1.4%)	7 (1.7%)
腹部膨満	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
嚥下障害	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
胃食道逆流性疾患	3 (1.5%)	4 (1.9%)	7 (1.7%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
食道炎	3 (1.5%)	0	3 (0.7%)
下腹部痛	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
裂肛	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
アフタ性潰瘍	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
口唇炎	2 (1.0%)	5 (2.4%)	7 (1.7%)
胃腸障害	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
血便排泄	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
直腸出血	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
歯痛	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
肛門出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
肛門の炎症	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
肛門発疹	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
小腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腸炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
鼓腸	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
舌炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
吐血	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
イレウス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
マロリー・ワイス症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
口腔内出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
食道狭窄	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
食道潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
口腔内不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
直腸病変	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
吐き戻し	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
唾液腺腫大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
舌潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腹部不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口唇のひび割れ	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心窩部不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
硬便	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胃出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胃腸の炎症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腸重積症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口唇水疱	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
下部消化管出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
メレナ	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口腔内痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口蓋ポリープ	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肛門周囲痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	148 (71.8%)	145 (69.0%)	293 (70.4%)
爪囲炎	111 (53.9%)	108 (51.4%)	219 (52.6%)
ＣＯＶＩＤ－１９	17 (8.3%)	19 (9.0%)	36 (8.7%)
結膜炎	14 (6.8%)	10 (4.8%)	24 (5.8%)
上気道感染	8 (3.9%)	6 (2.9%)	14 (3.4%)
膿疱性皮疹	7 (3.4%)	5 (2.4%)	12 (2.9%)
肺炎	6 (2.9%)	15 (7.1%)	21 (5.0%)
毛包炎	4 (1.9%)	6 (2.9%)	10 (2.4%)
帯状疱疹	4 (1.9%)	3 (1.4%)	7 (1.7%)
上咽頭炎	4 (1.9%)	4 (1.9%)	8 (1.9%)
口腔ヘルペス	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
皮膚感染	4 (1.9%)	5 (2.4%)	9 (2.2%)
尿路感染	4 (1.9%)	11 (5.2%)	15 (3.6%)
鼻炎	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.2%)
副鼻腔炎	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
蜂巣炎	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
膀胱炎	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
耳感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
せつ	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
単純ヘルペス	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
インフルエンザ	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
限局性感染	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
爪感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
眼部単純ヘルペス	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
中耳炎	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
歯周炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
ブドウ球菌感染	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
細菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
細菌尿	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
感染性皮膚炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼膿瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
性器毛包炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
陰部ヘルペス	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
歯肉炎	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
麦粒腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
膿痂疹	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
下気道感染	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
ハエウジ症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
臍炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
口腔真菌感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
口腔感染	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
口腔膿疱	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
慢性中耳炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
咽頭炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ウイルス性肺炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
肺結核	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
癜風	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
気管気管支炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
外陰部炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
創傷感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
菌血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
カンジダ感染	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
細菌性結膜炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
医療機器関連感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
憩室炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ヘルペス性状湿疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
性器カンジダ症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
単純ヘルペス再燃	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
口唇感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
爪真菌症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
誤嚥性肺炎	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
気道感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
敗血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尿路性敗血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腟感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
前庭神経炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ウイルス感染	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
代謝および栄養障害	141 (68.4%)	128 (61.0%)	269 (64.7%)
低アルブミン血症	96 (46.6%)	77 (36.7%)	173 (41.6%)
食欲減退	45 (21.8%)	52 (24.8%)	97 (23.3%)
低カルシウム血症	33 (16.0%)	27 (12.9%)	60 (14.4%)
低カリウム血症	21 (10.2%)	20 (9.5%)	41 (9.9%)
低マグネシウム血症	21 (10.2%)	15 (7.1%)	36 (8.7%)
低ナトリウム血症	17 (8.3%)	21 (10.0%)	38 (9.1%)
高血糖	13 (6.3%)	8 (3.8%)	21 (5.0%)
低リン血症	7 (3.4%)	7 (3.3%)	14 (3.4%)
低蛋白血症	6 (2.9%)	8 (3.8%)	14 (3.4%)
高アミラーゼ血症	5 (2.4%)	6 (2.9%)	11 (2.6%)
脱水	4 (1.9%)	4 (1.9%)	8 (1.9%)
高カリウム血症	4 (1.9%)	2 (1.0%)	6 (1.4%)
高トリグリセリド血症	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
高尿酸血症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
コントロール不良の糖尿病	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
高コレステロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
高マグネシウム血症	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
低クロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
低血糖	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
栄養障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
２型糖尿病	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
亜鉛欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
高アルブミン血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
高カルシウム血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
高クレアチニン血症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鉄欠乏	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
代謝性アルカローシス	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	135 (65.5%)	135 (64.3%)	270 (64.9%)
末梢性浮腫	52 (25.2%)	58 (27.6%)	110 (26.4%)
疲労	44 (21.4%)	43 (20.5%)	87 (20.9%)
無力症	31 (15.0%)	23 (11.0%)	54 (13.0%)
発熱	25 (12.1%)	21 (10.0%)	46 (11.1%)
倦怠感	17 (8.3%)	11 (5.2%)	28 (6.7%)
疼痛	9 (4.4%)	2 (1.0%)	11 (2.6%)
非心臓性胸痛	7 (3.4%)	6 (2.9%)	13 (3.1%)
末梢腫脹	6 (2.9%)	4 (1.9%)	10 (2.4%)
悪寒	5 (2.4%)	3 (1.4%)	8 (1.9%)
胸部不快感	4 (1.9%)	5 (2.4%)	9 (2.2%)
顔面浮腫	4 (1.9%)	4 (1.9%)	8 (1.9%)
浮腫	4 (1.9%)	3 (1.4%)	7 (1.7%)
全身性浮腫	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.2%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.2%)
歩行障害	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
注射部位血腫	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
粘膜の炎症	2 (1.0%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)
胸痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
医療機器関連血栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
注射部位出血	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
粘膜障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
突然死	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
恥骨上痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
分泌	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
全身健康状態悪化	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
治癒不良	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注入部位溢出	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
注入部位腫脹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
限局性浮腫	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
医療機器使用部位出血	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
粘膜乾燥	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
顔面腫脹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体温調節障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
乾燥症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	104 (50.5%)	67 (31.9%)	171 (41.1%)
筋肉痛	32 (15.5%)	13 (6.2%)	45 (10.8%)
四肢痛	26 (12.6%)	20 (9.5%)	46 (11.1%)
背部痛	18 (8.7%)	22 (10.5%)	40 (9.6%)
筋痙縮	17 (8.3%)	12 (5.7%)	29 (7.0%)
関節痛	13 (6.3%)	7 (3.3%)	20 (4.8%)
骨痛	7 (3.4%)	0	7 (1.7%)
筋力低下	7 (3.4%)	8 (3.8%)	15 (3.6%)
頚部痛	5 (2.4%)	1 (0.5%)	6 (1.4%)
筋骨格系胸痛	4 (1.9%)	2 (1.0%)	6 (1.4%)
筋骨格痛	4 (1.9%)	1 (0.5%)	5 (1.2%)
側腹部痛	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
関節腫脹	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
関節炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
尾骨痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
恥骨痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脊椎痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
指炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
鼡径部痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋拘縮	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
筋骨格硬直	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
顎骨壊死	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
滑液嚢腫	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
神経系障害	99 (48.1%)	101 (48.1%)	200 (48.1%)
頭痛	42 (20.4%)	36 (17.1%)	78 (18.8%)
浮動性めまい	23 (11.2%)	24 (11.4%)	47 (11.3%)
末梢性感覚ニューロパチー	16 (7.8%)	19 (9.0%)	35 (8.4%)
感覚鈍麻	8 (3.9%)	11 (5.2%)	19 (4.6%)
錯感覚	8 (3.9%)	10 (4.8%)	18 (4.3%)
味覚不全	6 (2.9%)	5 (2.4%)	11 (2.6%)
失神	5 (2.4%)	4 (1.9%)	9 (2.2%)
振戦	5 (2.4%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.5%)	0	3 (0.7%)
脳浮腫	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
異常感覚	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
てんかん	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
嗜眠	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
失神寸前の状態	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
傾眠	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
アカシジア	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
無感覚	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
平衡障害	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
手根管症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
構語障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
頭蓋内圧上昇	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
痙攣発作	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
緊張性頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
三叉神経痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
迷走神経障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
無嗅覚	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
失語症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
脳梗塞	0	3 (1.4%)	3 (0.7%)
脳血管障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
昏睡	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
体位性めまい	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
錐体外路障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
頭部不快感	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
知的能力障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
虚血性脳梗塞	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
坐骨神経痛	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
感覚障害	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
脊髄圧迫	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
味覚障害	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
一過性脳虚血発作	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
臨床検査	96 (46.6%)	92 (43.8%)	188 (45.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	46 (22.3%)	56 (26.7%)	102 (24.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	42 (20.4%)	45 (21.4%)	87 (20.9%)
体重減少	25 (12.1%)	15 (7.1%)	40 (9.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	22 (10.7%)	20 (9.5%)	42 (10.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (10.2%)	14 (6.7%)	35 (8.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	19 (9.2%)	13 (6.2%)	32 (7.7%)
血中クレアチニン増加	15 (7.3%)	14 (6.7%)	29 (7.0%)
リパーゼ増加	6 (2.9%)	6 (2.9%)	12 (2.9%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	4 (1.9%)	8 (3.8%)	12 (2.9%)
体重増加	4 (1.9%)	5 (2.4%)	9 (2.2%)
血中尿素増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
フィブリンＤダイマー増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
グルタチオン還元酵素活性上昇	3 (1.5%)	5 (2.4%)	8 (1.9%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.0%)	6 (2.9%)	8 (1.9%)
心電図ＱＴ延長	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス異常	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス改善	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス悪化	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
好中球数増加	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
好中球百分率増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
総蛋白減少	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
トロポニン増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中コリンエステラーゼ減少	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中コルチコトロピン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
血中鉄減少	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
癌胎児性抗原増加	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
国際標準比減少	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血中ミオグロビン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
プロトロンビン時間短縮	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	4 (1.9%)	4 (1.0%)
尿中ビリルビン増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
白血球数増加	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	86 (41.7%)	79 (37.6%)	165 (39.7%)
鼻出血	20 (9.7%)	15 (7.1%)	35 (8.4%)
咳嗽	16 (7.8%)	17 (8.1%)	33 (7.9%)
呼吸困難	15 (7.3%)	18 (8.6%)	33 (7.9%)
肺臓炎	9 (4.4%)	6 (2.9%)	15 (3.6%)
胸水	8 (3.9%)	7 (3.3%)	15 (3.6%)
喀血	7 (3.4%)	11 (5.2%)	18 (4.3%)
肺塞栓症	6 (2.9%)	9 (4.3%)	15 (3.6%)
口腔咽頭痛	5 (2.4%)	3 (1.4%)	8 (1.9%)
湿性咳嗽	5 (2.4%)	5 (2.4%)	10 (2.4%)
発声障害	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
間質性肺疾患	3 (1.5%)	1 (0.5%)	4 (1.0%)
喉頭出血	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
肺陰影	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
鼻乾燥	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
口腔咽頭不快感	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
気胸	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
呼吸不全	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
喘息	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
無気肺	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
気管支肺症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
咽喉乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
鼻閉	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
鼻部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
鼻の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
鼻粘膜障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
鼻粘膜びらん	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
呼吸障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
鼻漏	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
咽喉刺激感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
上気道の炎症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
喘鳴	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
労作性呼吸困難	0	3 (1.4%)	3 (0.7%)
しゃっくり	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
低酸素症	0	3 (1.4%)	3 (0.7%)
器質化肺炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胸膜痛	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
肺梗塞	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血液およびリンパ系障害	70 (34.0%)	72 (34.3%)	142 (34.1%)
貧血	39 (18.9%)	40 (19.0%)	79 (19.0%)
血小板減少症	29 (14.1%)	33 (15.7%)	62 (14.9%)
白血球減少症	12 (5.8%)	8 (3.8%)	20 (4.8%)
好中球減少症	12 (5.8%)	8 (3.8%)	20 (4.8%)
リンパ球減少症	8 (3.9%)	19 (9.0%)	27 (6.5%)
白血球増加症	3 (1.5%)	5 (2.4%)	8 (1.9%)
凝血異常	2 (1.0%)	5 (2.4%)	7 (1.7%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
出血性素因	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
リンパ節症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
好中球増加症	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	59 (28.6%)	146 (69.5%)	205 (49.3%)
注入に伴う反応	27 (13.1%)	138 (65.7%)	165 (39.7%)
投与に伴う反応	20 (9.7%)	0	20 (4.8%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
転倒	6 (2.9%)	5 (2.4%)	11 (2.6%)
挫傷	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
大腿骨骨折	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
皮膚裂傷	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
足関節部骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
殿部損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
圧迫骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
顔面損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
足骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
関節損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
鼻部損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
陰茎損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
放射線肺臓炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
瘢痕	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
皮膚擦過傷	1 (0.5%)	4 (1.9%)	5 (1.2%)
皮膚損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
熱傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
歯牙破折	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
動物咬傷	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼内異物	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
尾骨骨折	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
神経損傷	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
橈骨骨折	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肋骨骨折	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
創合併症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
眼障害	29 (14.1%)	25 (11.9%)	54 (13.0%)
ドライアイ	6 (2.9%)	3 (1.4%)	9 (2.2%)
眼充血	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (1.2%)
霧視	3 (1.5%)	5 (2.4%)	8 (1.9%)
眼瞼炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
結膜出血	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
睫毛の成長	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.0%)
白内障	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
結膜充血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
結膜刺激	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼瞼紅斑	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼の障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼痛	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
睫毛変化	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
流涙増加	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
マイボーム腺機能不全	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
眼窩周囲痛	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
偽翼状片	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
点状角膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
長睫毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
視力低下	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
視力障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
眼球乾燥症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
眼瞼痙攣	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
片側失明	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
複視	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
眼の炎症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
虹彩炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
眼窩周囲浮腫	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
羞明	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
斜視	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
硝子体剥離	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
血管障害	29 (14.1%)	57 (27.1%)	86 (20.7%)
低血圧	6 (2.9%)	22 (10.5%)	28 (6.7%)
深部静脈血栓症	5 (2.4%)	11 (5.2%)	16 (3.8%)
高血圧	5 (2.4%)	8 (3.8%)	13 (3.1%)
静脈塞栓症	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
四肢静脈血栓症	3 (1.5%)	3 (1.4%)	6 (1.4%)
塞栓症	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
血栓症	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
毛細血管漏出症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
循環虚脱	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
ほてり	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
起立性低血圧	1 (0.5%)	3 (1.4%)	4 (1.0%)
鎖骨下静脈血栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
表在性静脈血栓症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
動脈塞栓症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
潮紅	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
末梢血管塞栓症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
静脈瘤	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
静脈血栓症	0	3 (1.4%)	3 (0.7%)
白衣性高血圧	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
精神障害	20 (9.7%)	28 (13.3%)	48 (11.5%)
不眠症	15 (7.3%)	17 (8.1%)	32 (7.7%)
不安	4 (1.9%)	5 (2.4%)	9 (2.2%)
うつ病	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
失見当識	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
感情的苦悩	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
幻覚	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
肝胆道系障害	19 (9.2%)	8 (3.8%)	27 (6.5%)
高ビリルビン血症	15 (7.3%)	6 (2.9%)	21 (5.0%)
胆嚢炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.7%)
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
肝細胞融解	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
肝機能異常	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
後天性胆管拡張症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
胆石症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
肝炎	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心臓障害	18 (8.7%)	17 (8.1%)	35 (8.4%)
洞性頻脈	10 (4.9%)	9 (4.3%)	19 (4.6%)
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
心房細動	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
右脚ブロック	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
心停止	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
虚血性心筋症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
心膜炎	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
心室性期外収縮	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
急性心不全	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
心筋梗塞	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
動悸	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
肺動脈弁肥厚	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
腎および尿路障害	17 (8.3%)	14 (6.7%)	31 (7.5%)
血尿	5 (2.4%)	2 (1.0%)	7 (1.7%)
排尿困難	2 (1.0%)	4 (1.9%)	6 (1.4%)
腎結石症	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
頻尿	2 (1.0%)	0	2 (0.5%)
尿閉	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
急性腎障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
緊張性膀胱	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
蛋白尿	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腎嚢胞	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腎機能障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腎梗塞	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腎損傷	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
尿道症候群	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
尿失禁	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
アルブミン尿	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
慢性腎臓病	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
水腎症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
夜間頻尿	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
生殖系および乳房障害	8 (3.9%)	6 (2.9%)	14 (3.4%)
無月経	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
乳房潰瘍形成	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
血精液症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
不規則月経	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
陰茎不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
会陰発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
腟出血	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
外陰腟乾燥	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
骨盤痛	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
外陰部湿疹	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
耳および迷路障害	4 (1.9%)	6 (2.9%)	10 (2.4%)
耳鳴	2 (1.0%)	3 (1.4%)	5 (1.2%)
耳漏	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
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 (1.5%)	6 (2.9%)	9 (2.2%)
肝転移	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
乳頭腫	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
腫瘍疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
癌疼痛	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)
骨転移	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
下垂体の良性腫瘍	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
化膿性肉芽腫	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
α１アンチトリプシン欠乏症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
内分泌障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (0.5%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
甲状腺機能低下症	0	1 (0.5%)	1 (0.2%)
免疫系障害	1 (0.5%)	2 (1.0%)	3 (0.7%)
低γグロブリン血症	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
造影剤アレルギー	0	2 (1.0%)	2 (0.5%)

	Amivantamab SC + Lazertinib	Amivantamab IV + Lazertinib	Total
製品の問題	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
医療機器物理的性状の問題	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
Note: Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

[tsfae02.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/tsfae02.sas] 19MAR2024, 11:09

表 2.7.6.1-6 治験治療薬と関連がある有害事象（61186372NSC3004 試験）

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	206			210		
Subjects with 1 or more related AEs	196 (95.1%)	194 (94.2%)	192 (93.2%)	206 (98.1%)	205 (97.6%)	200 (95.2%)
System organ class Preferred term						
皮膚および皮下組織障害	169 (82.0%)	157 (76.2%)	161 (78.2%)	169 (80.5%)	152 (72.4%)	161 (76.7%)
発疹	90 (43.7%)	83 (40.3%)	87 (42.2%)	91 (43.3%)	80 (38.1%)	85 (40.5%)
ざ瘡様皮膚炎	64 (31.1%)	61 (29.6%)	61 (29.6%)	69 (32.9%)	62 (29.5%)	64 (30.5%)
そう痒症	28 (13.6%)	24 (11.7%)	27 (13.1%)	24 (11.4%)	22 (10.5%)	24 (11.4%)
皮膚乾燥	21 (10.2%)	19 (9.2%)	20 (9.7%)	23 (11.0%)	20 (9.5%)	22 (10.5%)
皮膚亀裂	14 (6.8%)	11 (5.3%)	14 (6.8%)	13 (6.2%)	10 (4.8%)	13 (6.2%)
斑状丘疹状皮疹	11 (5.3%)	9 (4.4%)	7 (3.4%)	9 (4.3%)	8 (3.8%)	9 (4.3%)
爪の障害	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)
丘疹性皮疹	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脱毛症	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚炎	4 (1.9%)	4 (1.9%)	1 (0.5%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
皮膚潰瘍	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
紅斑	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
多毛症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
紅斑性皮疹	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
痘瘡状ざ瘡	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0
湿疹	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0
爪甲剥離症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
爪甲脱落症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0
点状出血	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚剥脱	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚毒性	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ざ瘡	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)
セルライト	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
全身性剥脱性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
男性型多毛症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)
爪床出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
爪毒性	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
神経皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
寝汗	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
爪破損	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚疼痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
陰茎潰瘍形成	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
斑状皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
酒さ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚変色	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚びらん	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
皮膚局面	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
乾皮症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
接触皮膚炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
丘疹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
痂皮	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
皮膚病変	0	0	0	4 (1.9%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	124 (60.2%)	113 (54.9%)	120 (58.3%)	118 (56.2%)	107 (51.0%)	114 (54.3%)
爪囲炎	110 (53.4%)	102 (49.5%)	107 (51.9%)	108 (51.4%)	96 (45.7%)	104 (49.5%)
結膜炎	11 (5.3%)	9 (4.4%)	11 (5.3%)	9 (4.3%)	8 (3.8%)	7 (3.3%)
膿疱性皮疹	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)
毛包炎	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)
皮膚感染	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
限局性感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	0	0	0
爪感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
蜂巣炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
感染性皮膚炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
耳感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
性器毛包炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
せつ	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
麦粒腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
膿痂疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔膿疱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
外陰部炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
創傷感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
カンジダ感染	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
陰部ヘルペス	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
下気道感染	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肺炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
副鼻腔炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
尿路感染	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	121 (58.7%)	106 (51.5%)	117 (56.8%)	131 (62.4%)	119 (56.7%)	125 (59.5%)
口内炎	54 (26.2%)	48 (23.3%)	52 (25.2%)	67 (31.9%)	63 (30.0%)	63 (30.0%)
悪心	43 (20.9%)	33 (16.0%)	35 (17.0%)	40 (19.0%)	35 (16.7%)	34 (16.2%)
下痢	36 (17.5%)	24 (11.7%)	36 (17.5%)	31 (14.8%)	23 (11.0%)	30 (14.3%)
嘔吐	33 (16.0%)	21 (10.2%)	29 (14.1%)	29 (13.8%)	22 (10.5%)	23 (11.0%)
便秘	20 (9.7%)	20 (9.7%)	18 (8.7%)	13 (6.2%)	11 (5.2%)	13 (6.2%)
口腔内潰瘍形成	8 (3.9%)	6 (2.9%)	8 (3.9%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
口内乾燥	6 (2.9%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
歯肉出血	5 (2.4%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
上腹部痛	4 (1.9%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)
消化不良	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
腹痛	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	4 (1.9%)
口唇炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
胃炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0
食道炎	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
裂肛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肛門の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
肛門発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肛門直腸不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
腸炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
鼓腸	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
舌炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
痔核	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
イレウス	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
食道潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
直腸病変	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
吐き戻し	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
唾液腺腫大	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口唇のひび割れ	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
嚥下障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心窩部不快感	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
硬便	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸の炎症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腸重積症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口腔内痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
直腸出血	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	112 (54.4%)	109 (52.9%)	79 (38.3%)	102 (48.6%)	96 (45.7%)	66 (31.4%)
末梢性浮腫	46 (22.3%)	46 (22.3%)	12 (5.8%)	43 (20.5%)	43 (20.5%)	12 (5.7%)
疲労	30 (14.6%)	29 (14.1%)	28 (13.6%)	30 (14.3%)	28 (13.3%)	27 (12.9%)
無力症	26 (12.6%)	23 (11.2%)	22 (10.7%)	18 (8.6%)	16 (7.6%)	14 (6.7%)
倦怠感	16 (7.8%)	15 (7.3%)	14 (6.8%)	10 (4.8%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)
発熱	11 (5.3%)	11 (5.3%)	2 (1.0%)	7 (3.3%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)
疼痛	7 (3.4%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
末梢腫脹	5 (2.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
悪寒	3 (1.5%)	3 (1.5%)	0	0	0	0
顔面浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	1 (0.5%)
全身性浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
粘膜の炎症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
浮腫	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)
胸部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
胸痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
注射部位血腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
注射部位出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
粘膜障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
突然死	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
限局性浮腫	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
粘膜乾燥	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
顔面腫脹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
乾燥症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
代謝および栄養障害	110 (53.4%)	106 (51.5%)	72 (35.0%)	111 (52.9%)	109 (51.9%)	72 (34.3%)
低アルブミン血症	79 (38.3%)	79 (38.3%)	24 (11.7%)	66 (31.4%)	66 (31.4%)	10 (4.8%)
食欲減退	37 (18.0%)	29 (14.1%)	35 (17.0%)	44 (21.0%)	40 (19.0%)	40 (19.0%)
低カルシウム血症	23 (11.2%)	23 (11.2%)	18 (8.7%)	24 (11.4%)	23 (11.0%)	21 (10.0%)
低カリウム血症	14 (6.8%)	14 (6.8%)	13 (6.3%)	12 (5.7%)	12 (5.7%)	11 (5.2%)
低マグネシウム血症	14 (6.8%)	14 (6.8%)	8 (3.9%)	10 (4.8%)	10 (4.8%)	8 (3.8%)
低ナトリウム血症	8 (3.9%)	8 (3.9%)	8 (3.9%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)
高血糖	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)
低蛋白血症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	3 (1.5%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)	2 (1.0%)
低リン血症	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
高トリグリセリド血症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
脱水	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
高アミラーゼ血症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)
高コレステロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高カリウム血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高マグネシウム血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
低クロール血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経系障害	71 (34.5%)	59 (28.6%)	58 (28.2%)	64 (30.5%)	52 (24.8%)	56 (26.7%)
頭痛	29 (14.1%)	26 (12.6%)	21 (10.2%)	15 (7.1%)	14 (6.7%)	11 (5.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	14 (6.8%)	11 (5.3%)	10 (4.9%)	16 (7.6%)	12 (5.7%)	14 (6.7%)
浮動性めまい	10 (4.9%)	8 (3.9%)	8 (3.9%)	10 (4.8%)	8 (3.8%)	10 (4.8%)
感覚鈍麻	7 (3.4%)	7 (3.4%)	7 (3.4%)	11 (5.2%)	9 (4.3%)	10 (4.8%)
錯感覚	7 (3.4%)	3 (1.5%)	7 (3.4%)	9 (4.3%)	6 (2.9%)	8 (3.8%)
味覚不全	6 (2.9%)	4 (1.9%)	6 (2.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
末梢性運動ニューロパチー	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	0	0	0
振戦	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
嗜眠	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
末梢性ニューロパチー	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
無感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
異常感覚	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
虚血性脳卒中	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
構語障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
頭部不快感	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
感覚障害	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
失神	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
味覚障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
臨床検査	69 (33.5%)	61 (29.6%)	66 (32.0%)	71 (33.8%)	69 (32.9%)	67 (31.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (19.4%)	36 (17.5%)	39 (18.9%)	49 (23.3%)	48 (22.9%)	45 (21.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	35 (17.0%)	31 (15.0%)	35 (17.0%)	37 (17.6%)	35 (16.7%)	35 (16.7%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (6.8%)	13 (6.3%)	13 (6.3%)	13 (6.2%)	13 (6.2%)	10 (4.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (6.3%)	12 (5.8%)	11 (5.3%)	14 (6.7%)	14 (6.7%)	14 (6.7%)
体重減少	13 (6.3%)	9 (4.4%)	12 (5.8%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)	7 (3.3%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (4.4%)	9 (4.4%)	9 (4.4%)	10 (4.8%)	9 (4.3%)	10 (4.8%)
血中クレアチニン増加	7 (3.4%)	4 (1.9%)	7 (3.4%)	7 (3.3%)	6 (2.9%)	7 (3.3%)
リパーゼ増加	6 (2.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)
グルタチオン還元酵素活性上昇	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
血中尿素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
ＥＣＯＧパフォーマンスステータス改善	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球数増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球百分率増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
体重増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	6 (2.9%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)
血中鉄減少	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中ミオグロビン増加	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	60 (29.1%)	50 (24.3%)	47 (22.8%)	34 (16.2%)	29 (13.8%)	28 (13.3%)
筋肉痛	26 (12.6%)	23 (11.2%)	19 (9.2%)	9 (4.3%)	8 (3.8%)	9 (4.3%)
四肢痛	13 (6.3%)	12 (5.8%)	10 (4.9%)	12 (5.7%)	10 (4.8%)	10 (4.8%)
筋痙縮	9 (4.4%)	7 (3.4%)	8 (3.9%)	9 (4.3%)	6 (2.9%)	9 (4.3%)
背部痛	6 (2.9%)	3 (1.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)
筋力低下	6 (2.9%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
関節痛	5 (2.4%)	4 (1.9%)	3 (1.5%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
骨痛	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	0	0
関節炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
側腹部痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
指炎	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格硬直	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血液およびリンパ系障害	53 (25.7%)	48 (23.3%)	48 (23.3%)	46 (21.9%)	42 (20.0%)	45 (21.4%)
貧血	25 (12.1%)	24 (11.7%)	23 (11.2%)	23 (11.0%)	21 (10.0%)	22 (10.5%)
血小板減少症	24 (11.7%)	21 (10.2%)	21 (10.2%)	27 (12.9%)	24 (11.4%)	25 (11.9%)
白血球減少症	12 (5.8%)	10 (4.9%)	11 (5.3%)	8 (3.8%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
好中球減少症	11 (5.3%)	9 (4.4%)	11 (5.3%)	8 (3.8%)	6 (2.9%)	7 (3.3%)
リンパ球減少症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	4 (1.9%)	8 (3.8%)	8 (3.8%)	6 (2.9%)
凝血異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
白血球増加症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
リンパ節症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球増加症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
傷害、中毒および処置合併症	47 (22.8%)	47 (22.8%)	4 (1.9%)	137 (65.2%)	137 (65.2%)	6 (2.9%)
注入に伴う反応	27 (13.1%)	27 (13.1%)	0	136 (64.8%)	136 (64.8%)	4 (1.9%)
投与に伴う反応	20 (9.7%)	20 (9.7%)	0	0	0	0
挫傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
四肢損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
瘢痕	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
皮膚損傷	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
神経損傷	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35 (17.0%)	30 (14.6%)	28 (13.6%)	36 (17.1%)	33 (15.7%)	31 (14.8%)
肺臓炎	9 (4.4%)	7 (3.4%)	5 (2.4%)	6 (2.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)
鼻出血	6 (2.9%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
肺塞栓症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	6 (2.9%)
間質性肺疾患	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
咳嗽	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
呼吸困難	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	3 (1.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
鼻乾燥	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)
鼻部不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
鼻の炎症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
鼻粘膜障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
鼻粘膜びらん	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
鼻粘膜潰瘍	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
口腔咽頭不快感	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
胸水	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
呼吸不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
発声障害	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
喀血	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
しゃっくり	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胸膜痛	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
肺梗塞	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼障害	21 (10.2%)	19 (9.2%)	16 (7.8%)	16 (7.6%)	13 (6.2%)	13 (6.2%)
ドライアイ	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
睫毛の成長	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼充血	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
霧視	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)
眼瞼炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
結膜出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
結膜充血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
結膜刺激	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼の障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
睫毛変化	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
マイボーム腺機能不全	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
眼部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
長睫毛症	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
視力低下	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
硝子体浮遊物	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼球乾燥症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
眼の炎症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
虹彩炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
角膜炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
眼窩周囲浮腫	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
羞明	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血管障害	20 (9.7%)	19 (9.2%)	18 (8.7%)	33 (15.7%)	31 (14.8%)	30 (14.3%)
深部静脈血栓症	5 (2.4%)	5 (2.4%)	5 (2.4%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)	7 (3.3%)
静脈塞栓症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
低血圧	3 (1.5%)	2 (1.0%)	3 (1.5%)	11 (5.2%)	10 (4.8%)	9 (4.3%)
四肢静脈血栓症	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
塞栓症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
毛細血管漏出症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ほてり	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
高血圧	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	2 (1.0%)
表在性静脈血栓症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
血栓症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
動脈塞栓症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
潮紅	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	0
末梢血管塞栓症	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
静脈血栓症	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
肝胆道系障害	10 (4.9%)	8 (3.9%)	9 (4.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)
高ビリルビン血症	7 (3.4%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)	3 (1.4%)
胆汁うっ滞	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝細胞融解	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
肝機能異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
肝炎	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
生殖系および乳房障害	7 (3.4%)	6 (2.9%)	6 (2.9%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)

	Amivantamab SC + Lazertinib			Amivantamab IV + Lazertinib		
	Related to any	Related to Amivantamab SC	Related to Lazertinib	Related to any	Related to Amivantamab IV	Related to Lazertinib
乳房潰瘍形成	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
血精液症	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
不規則月経	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
陰茎不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
会陰発疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腟出血	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
外陰部湿疹	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
心臓障害	5 (2.4%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	4 (1.9%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)
洞性頻脈	4 (1.9%)	3 (1.5%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)
上室性頻脈	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
心房細動	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0
肺動脈弁肥厚	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
腎および尿路障害	5 (2.4%)	3 (1.5%)	5 (2.4%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
急性腎障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	0	0
尿道症候群	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
尿閉	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0
アルブミン尿	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
精神障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)
不眠症	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
不安	0	0	0	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	3 (1.4%)	2 (1.0%)	3 (1.4%)
回転性めまい	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
耳鳴	0	0	0	2 (1.0%)	2 (1.0%)	2 (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）	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)
乳頭腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	0	0	0	1 (0.5%)	0	1 (0.5%)

Key: AE = adverse event; IV=Intravenous; SC=Subcutaneous
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 25.1.
Note: Infusion related reaction reported in the Amivantamab subcutaneous arm is considered as a systemic reaction related to subcutaneous administration.

[tsfae04a.rtf] [jnj-61186372/nsc3004/dbr_csr/re_csr/tsfae04a.sas] 28FEB2024, 17:08

2.7.6.2 国際共同第 3 相試験（73841937NSC3003 試験，評価資料：5.3.5.1.2）

2.7.6.2.1 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 ・ ORR ・ 奏効期間 ・ 最初の後治療後の PFS ・ 症状進行までの期間 ・ 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 ・ 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 ・ 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 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 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。

2.7.6.2.2 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 2.7.6.2-2 に示す。

表 2.7.6.2-2 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。

2.7.6.2.3 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。

2.7.6.2.4　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 2.7.6.2-3 及び表 2.7.6.2-4 に示す。

表 2.7.6.2-3 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 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 2.7.6.2-4 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 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
膣分泌物	1 (0.2%)	0	1 (0.2%)	0	0
膣出血	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
外陰膣の炎症	1 (0.2%)	1 (0.2%)	1 (0.2%)	0	0
外陰膣そう痒症	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

2.7.6.3 国際共同第 3 相試験（61186372NSC3002，評価資料：5.3.5.1.3）

2.7.6.3.1 計画

(1) 治験の標題

オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象としてアミバンタマブ及びラゼルチニブとプラチナ製剤を含む化学療法の併用とプラチナ製剤を含む化学療法を比較するランダム化，非盲検，第 3 相試験

(2) 治験実施医療機関

本試験は 29 の国／地域の 235 施設で実施された。

(3) 公表文献

なし

(4) 治験実施期間

2021 年 11 月 17 日（最初の被験者のスクリーニング日）～2023 年 7 月 10 日（カットオフ日）（試験継続中）

(5) 開発の相

第 3 相

(6) 目的及び評価項目

試験の目的	評価項目
主要目的	
EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者におけるアミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセド（ACP）の併用療法の有効性をカルボプラチン及びペメトレキセド（CP）の併用療法と，ACP にラゼルチニブを追加した（LACP/ACP-L）ときの有効性を CP 併用療法とそれぞれ比較して評価する。	PFS（RECIST v1.1 ガイドラインを用いた BICR 判定）
副次目的	
以下の臨床的ベネフィットを詳細に評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	• ORR（BICR 判定） • OS • DOR（BICR 判定） • 後治療に至るまでの期間 • 最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2） • 症状進行までの期間 • 頭蓋内 PFS（BICR 判定） • 頭蓋内 ORR（BICR 判定）[a] • 頭蓋内 DOR（BICR 判定）[a] • 頭蓋内疾患進行までの期間（BICR 判定）[a]
以下の安全性を評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度
PK 又は免疫原性と特定の評価項目（有効性，安全性及び／又は PRO を含むが，これらに限定されない）との関連性を評価する。	• 血清中アミバンタマブ濃度 • 血漿中ラゼルチニブ濃度 • 血清中抗アミバンタマブ抗体
以下の健康関連の QOL 及び疾患関連症状を評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	• NSCLC-SAQ • EORTC-QLQ-C30 • PROMIS-PF

試験の目的	評価項目
LACP/ACP-L の有効性に対するラゼルチニブの寄与（ACP との比較）を検討する。	• 頭蓋内 PFS（BICR 判定） • ORR（BICR 判定） • DOR（BICR 判定） • PFS（BICR 判定）
探索的目的	
以下の臨床的ベネフィットを詳細に評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	• 病勢コントロール率 • 投与中止までの期間
以下の健康関連 QOL を詳細に評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	• EQ-5D-5L • PRO-CTCAE
以下の転帰の改善を予測するバイオマーカー及び耐性機序を探索的に評価する。 • ACP vs CP • LACP/ACP-L vs CP	ベースライン時の ctDNA の次世代シークェンシングによる腫瘍遺伝学的特性及び進行時の変化

a 統計解析計画書 Section 5.4 に基づき，副次評価項目として含めた。

(7) 試験方法

本試験は，オシメルチニブの投与中又は投与後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，ACP（C 群）と CP（B 群），LACP/ACP-L（A 群）と CP（B 群）の有効性及び安全性をそれぞれ比較する，ランダム化，非盲検，国際共同，第 3 相試験で，現在実施中である。

本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期から構成された。

スクリーニング及び組入れ後，適格な被験者を投与群に 2：2：1 の比でランダムに割り付けた（A 群：B 群：C 群）。ランダム割付けでは，オシメルチニブの治療ライン（1 次治療又は 2 次治療），脳転移の既往（有又は無）及び人種（アジア人又は非アジア人）により層別化した。各被験者の投与期は Cycle 1 Day 1 から開始し，投与終了来院（治験治療薬最終投与の約 30 日後）まで 21 日サイクルで継続した。BICR 判定（RECIST v1.1 を使用）で疾患進行が確認された場合，又は治験治療薬投与中止の別の基準を満たした場合，被験者への投与を中止することとした。何らかの理由で割り付けられた治験治療薬の投与を中止した被験者については，追跡調査期に，その後の抗癌治療，疾患状態，生存状況及び症状の進行を追跡調査した。

本試験では，安全性及び忍容性データを定期的にレビューする IDMC を設置した。

なお，本試験中に A 群の投与スケジュールが変更された。2022 年 11 月 4 日の IDMC による安全性データのレビューで，LACP 群は CP 群と比較して重篤な有害事象，治験治験薬と関連性がある重篤な有害事象及び Grade 4 の有害事象の発現割合がいずれも高かった。これらの有害事象のほとんどは化学療法に伴う一般的な毒性である血液学的有害事象（好中球減少症，血小板減少症，発熱性好中球減少症等）及び化学療法の免疫抑制作用に起因する日和見感染及び胃腸障害（悪心，口内炎等）であり，主に最初の 4 サイクル中に発現した。ACP 群では CP 群と比較して不均衡は認められなかった。したがって，ラゼルチニブとカルボプラチンの併用投与（最初の 4 サイクル中に併用投与する投与スケジュール）がこの有害事象を引き起こしたと考えられた。これらの所見に基づき，緊急安全対策として，新たに LACP 群に割り付けられた被験者には，アミバンタマブ，カルボプラチン及びペメトレキセドで投与を開始し，カルボプラチン投与完了後（Cycle 5 の Day 1 から，又はカルボプラチンを Cycle 4 より前に中止した場合は Cycle 5 の Day 1 よりも早期），ラゼルチニブを投与することとした。2022 年 11 月 7 日時点で，最初の 4 サイクルに LACP を投与していた被験者には，直ちにラゼルチニブの投与を中断し，Cycle 5 の Day 1 又

は Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合はそれ以前に，ラゼルチニブの投与を再開することとした。A 群に対するこの新たな投与スケジュール（ACP-L 投与）は，治験実施計画書の改訂第 5 版に反映された。ACP-L 投与スケジュールの安全性及び有効性を ACP と比較するため，治験実施計画書改訂第 6 版で非盲検ランダム化継続投与コホートを追加した。A 群（LACP/ACP-L）のデータは，今回の解析時点では全ての解析で併合した。主要コホートと継続コホートの ACP-L を CP と比較した解析は，今後の CSR に記載する予定である。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

適格な被験者約 600 例を各投与群にランダムに割り付ける計画とした。解析時の被験者数を表 2.7.6.3-1 に示す。

表 2.7.6.3-1 解析時の被験者数

対象集団	解析	対象被験者数	定義
最大の解析対象集団	被験者背景 有効性	CP 群：263 例 ACP 群：131 例 LACP/ACP-L 群：263 例	実際に投与された治験治療薬にかかわらず，割り付けられた投与群に従って分類されたランダム割付けされた全被験者
安全性解析対象集団	安全性	CP 群：243 例 ACP 群：130 例 LACP/ACP-L 群：263 例	ランダム化され，治験治療薬を 1 回以上投与された被験者
薬物動態解析対象集団	薬物動態	CP 群：該当なし ACP 群：130 例 LACP/ACP-L 群：259 例	ランダム化され，治験治療薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に評価可能な測定値が 1 回以上得られた被験者

(9) 診断及び主な組入れ基準

対象集団は，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性非扁平上皮 NSCLC を有し，RECIST v.1.1 に基づく測定可能病変があり，ECOG PS が 0 又は 1，十分な臓器及び骨髄機能を有する成人患者とした。被験者は，直近の治療ラインでオシメルチニブの単独投与中又は投与後に疾患進行が認められた患者とした。オシメルチニブは，局所進行又は転移性 NSCLC に対する 1 次治療として，又は第 1 世代若しくは第 2 世代 EGFR-TKI 単独投与後の 2 次治療として投与されている必要があるとした。局所進行又は転移性 NSCLC に対する全身抗癌治療を受けた，又は治験対象と同じ非扁平上皮 NSCLC に対する全身抗癌治療を受けた患者は不適格とした。何らかの種類のネオアジュバント療法及び／又はアジュバント療法を受けていた患者は，その治療の最終投与後 12 カ月以降に局所進行又は転移性癌に進行し，局所進行又は転移性癌に対するオシメルチニブの投与中又は投与後に疾患進行した場合は適格とした。

(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法

21 日間を 1 サイクルとし，疾患進行が認められるまで，又は被験者が治験治療薬投与中止の他の基準を満たすまで，非盲検下で治験治療薬を投与した。

A 群投与スケジュール 1（LACP，試験開始から 2022 年 11 月 6 日まで）：

- ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回経口投与した。
- アミバンタマブを 21 日サイクルで点滴静注した。
  - Cycle 1 の Day 1/2［初回投与は Day 1 と Day 2 に分割し，Day 1 に 350 mg，Day 2 に 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）を投与した］，Day 8，Day

15 及び Cycle 2 の Day 1 に 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。

- Cycle 3 以降は 21 日サイクルの Day 1 に 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。

- カルボプラチン及びペメトレキセドを B 群と同じレジメンで投与した。

A 群投与スケジュール 2（ACP-L，2022 年 11 月 7 日に開始）：

- ラゼルチニブ 240 mg を 1 日 1 回，Cycle 5 の Day 1 から経口投与，又はカルボプラチンを Cycle 4 より前に中止した場合はそれより早期に経口投与した。
- アミバンタマブを 21 日サイクルで点滴静注した。
  - Cycle 1 の Day 1/2（初回は上記のように Day 1 と Day 2 に分けて投与した），Day 8, Day 15 及び Cycle 2 の Day 1 に 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。
  - Cycle 3 以降は 21 日サイクルの Day 1 に 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。
- カルボプラチン及びペメトレキセドを B 群と同じレジメンで投与した。

B 群（CP）：

- カルボプラチン AUC 5（最高 750 mg）を 21 日サイクルの Day 1 に 4 サイクル投与した。
- ペメトレキセド 500 mg/m^2 を 21 日サイクルの Day 1 に投与した（葉酸及びビタミン B12 を補充）。最初の 4 サイクルはカルボプラチンと併用し，その後は維持療法として疾患進行まで投与を継続した。

C 群（ACP）：

- アミバンタマブを 21 日サイクルで点滴静注した。
  - Cycle 1 の Day 1/2（初回は上記のように Day 1 と Day 2 に分けて投与した），Day 8, Day 15 及び Cycle 2 の Day 1 に 1400 mg（体重 80 kg 未満）又は 1750 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。
  - Cycle 3 以降は 21 日サイクルの Day 1 に 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）を投与した。
- カルボプラチン及びペメトレキセドを B 群と同じレジメンで投与した。

(11)投与期間

各被験者の投与期は Cycle 1 Day 1 から開始し，BICR 判定で疾患進行（RECIST v1.1 を使用）が確認されて中止するか，被験者が治験治療薬投与の中止に関する別の基準を満たすまで，21 日サイクルで継続した。

(12)評価基準

1) 有効性

抗腫瘍効果は，RECIST v1.1 に従い，BICR にて評価した。ベースラインの疾患評価（脳の MRI を含む）はランダム化前 28 日以内に行った。試験スケジュールに規定のとおり，BICR 判定で確認された疾患進行まで画像検査を定期的に繰り返した。

2) 薬物動態

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するために A 群の被験者から血液試料を採取し，血清中アミバンタマブ濃度を測定するために C 群の被験者から血液試料を採取した。試料採取及び検査は，国・地域の規制を遵守して実施した。

3) 免疫原性

A 群及び C 群でアミバンタマブを投与されている被験者から血液試料を採取し，バリデートされた免疫測定法により抗アミバンタマブ抗体を分析した。血清試料を用いて，アミバンタマブに結合する抗体についてスクリーニングした。また，免疫反応の特性を更に明らかにするために，その他の免疫原性の分析を実施可とした。試料採取及び検査は，国・地域の規制を遵守して実施した。

4) バイオマーカー

スクリーニング時及び試験期間中に採取した血液試料及び腫瘍組織を用いて，腫瘍の分子生物学的特性，治験治療薬の有効性及び治験治療薬に対する耐性獲得の機序を理解するために，癌に関連するバイオマーカー評価を可とした。試料採取及び検査は，国・地域の規制を遵守して実施した。

5) 安全性

安全性は，身体所見，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，ECOG PS，有害事象のモニタリング及び併用薬の使用により評価した。

(13)統計手法

オシメルチニブ投与中又は投与後に進行した EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象に検定した 2 つの主要仮説は以下のとおりであった。

- BICR 判定による PFS に関して，ACP が CP に対する優越性を示す
- BICR 判定による PFS に関して，LACP/ACP-L（2 つの投与方法を併合）が CP に対する優越性を示す

Note：当初の治験実施計画書には，ラゼルチニブ+ACP の有効性を CP と比較するという主要目的のほか，バイオマーカーに基づくサブグループの仮説検定が含まれていた。
61186372EDI1001 試験から新たに得られた有効性データ（ACP レジメンで意味のある有効性が示された）及び 73841937NSC1001 試験からのデータ（本試験での評価を目的としたバイオマーカーの解析は裏付けられなかった）に基づき，本試験の解析計画を変更して，バイオマーカー解析で消費する予定であった α を再利用し，ACP 群と CP 群，及びラゼルチニブ+ACP 群と CP 群の両

方の有効性を独立して評価する 2 つの主要仮説を設定し，2022 年 6 月 27 日に治験実施計画書改訂第 3 版が最終化された。

副次仮説は，上述の対象患者において，ACP 及び LACP/ACP-L を CP とそれぞれ比較して，ORR 及び OS の優越性を示すことであった。

症例数（約 600 例を A 群：B 群：C 群に 2：2：1 にランダム割付け）は，CP の PFS 中央値を 5.5 カ月，LACP/ACP-L 及び ACP の PFS 中央値を 8.5 カ月と仮定し，主要評価項目である PFS を，ACP と CP との比較で有意水準 0.03，LACP/ACP-L と CP との比較で有意水準 0.02 を初めに割り当て，両側有意水準 5%の全体のファミリーワイズの第 1 種過誤率を制御し，計算した。Log-rank 検定を用いて進行又は死亡のいずれかのリスク低下の 35%を検出するための検出力として，3 群全体で合計 350 件の PFS イベントを集積することにより，CP に対する LACP/ACP-L の約 93%の検出力，CP に対する ACP の 83%の検出力が得られるとした（CP に対する LACP/ACP-L の HR=0.65，CP に対する ACP の HR=0.65）。

有効性の主要評価項目である PFS（BICR 判定）は，オシメルチニブの治療ライン（1 次治療又は 2 次治療），脳転移の既往（有又は無）及び人種（アジア人又は非アジア人）で層別化した log-rank 検定を用いて解析した。Log-rank 検定と同じ層別割付因子を用いた層別 Cox モデルから，PFS の HR 及びその 95%信頼区間を算出した。

治験治療薬を 1 回以上投与された全ての被験者の安全性データを要約した。PK 及び免疫原性のデータは，治験治療薬を 1 回以上投与され，ベースライン後に当該評価項目の評価可能な測定値が 1 回以上得られた被験者について要約した。

2.7.6.3.2 結果

LACP/ACP-L 群の結果は本申請の評価資料の範囲に含まれないため，CP 群及び ACP 群の結果を中心に記載した。

(1) 被験者の内訳

主要解析のためのカットオフ時点（2023 年 7 月 10 日）で，ランダム割付けされた被験者は 657 例であった（CP 群 263 例，ACP 群 131 例）。ランダム割付けされた被験者のうち 21 例（CP 群 20 例，ACP 群 1 例）は，主に初回投与前の同意撤回のため，治験治療薬を投与されなかった。

カットオフ時点で，全ての治験治療薬投与を中止していた被験者は，CP 群では 77.4%，ACP 群では 48.5%であった。中止理由として最も多かったものは疾患進行であり，CP 群では 62.6%，ACP 群では 31.5%であった。

治験実施計画書からの重大な逸脱は CP 群 12 例（4.6%），ACP 群 6 例（4.6%）に認められた。これらの治験実施計画書からの重大な逸脱が試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

(2) 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均衡がとれていた。年齢の中央値は CP 群 62.0 歳（範囲：31～85 歳），ACP 群 62.0 歳（36～84 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は CP 群で 36.9%，ACP 群で 39.7%であった。女性の割合は CP 群では 59.7%，ACP 群では 61.8%であり，アジア人の割

合は CP 群では 48.3%，ACP 群では 48.1%，白人の割合は CP 群では 46.8%，ACP 群では 45.8%であった。ベースライン時の ECOG PS は，CP 群では 0 の被験者の割合が 38.4%，1 が 61.6%，ACP 群では 0 の被験者の割合が 42.0%，1 が 58.0%であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は CP 群では 85.9%，ACP 群では 86.3%であり，喫煙歴のない被験者の割合は CP 群では 63.9%，ACP 群では 68.7%であった。

ベースラインの疾患特性は投与群間でおおむね均衡がとれていた。EGFR Exon 19 欠失変異の被験者の割合は CP 群では 69.8%，ACP 群では 67.9%，Exon 21 L858R 変異陽性の被験者の割合は CP 群では 30.2%，ACP 群では 32.1%であった。スクリーニング時の Stage 診断は，CP 群では IVA の被験者の割合が 51 例（19.4%），IVB が 211 例（80.2%）であり，ACP 群では IVA の被験者の割合が 18 例（13.7%），IVB が 113 例（86.3%）であった。転移部位は肺（CP 群 58.6%，ACP 群 67.2%），リンパ節（CP 群 62.4%，ACP 群 64.9%），骨（CP 群 55.9%，ACP 群 52.7%）が多かった。脳転移の既往は CP 群の被験者の 45.6%，ACP 群の 44.3%に認められた。肺癌の初回診断からの期間の中央値は CP 群 22.439 カ月（範囲：4.34～123.40 カ月），ACP 群 25.232 カ月（範囲：4.11～115.29 カ月）であり，転移性疾患の診断からの期間の中央値は CP 群 20.961 カ月（範囲：0.10～99.12 カ月），ACP 群 22.998 カ月（範囲：0.23～115.29 カ月）であった。

(3) 曝露

CP 群の治験治療薬投与期間の中央値は 3.68 カ月（範囲：0.0～15.9 カ月）であった。被験者の投与期間の中央値はカルボプラチン 4 サイクル及びペメトレキセド 6 サイクルであった。

ACP 群では，治験治療薬投与期間の中央値は 6.31 カ月（範囲：0.0～14.7 カ月）であった。被験者の投与期間の中央値は，アミバンタマブが 9 サイクル，カルボプラチンが 4 サイクル，ペメトレキセドが 9 サイクルであった。

(4) 有効性

本申請では，2 つの主要な仮説検定のうち ACP vs CP の結果について記載する。この解析は，3 つの投与群全体で PFS イベント（BICR 判定）が 371 件認められた後に実施した（2023 年 7 月 10 日のカットオフ時）。主な副次評価項目の結果も以下に記載する。

オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行が認められた EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に ACP を投与したところ，治療転帰は CP と比較して臨床的に意味のある改善を示した。

- 主要解析により，ACP 群では CP 群と比較して，PFS（BICR 判定）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された（PFS の中央値は ACP 群及び CP 群でそれぞれ 6.28 カ月及び 4.17 カ月であった。HR=0.48，p<0.0001）。治験担当医師判定による PFS でも同様のベネフィットが認められた（HR=0.41）。ベネフィットは，事前に規定した全ての部分集団（年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往の有無，オシメルチニブの治療ライン，ECOG PS，EGFR 遺伝子変異型及び喫煙歴の有無）で認められた。
- この PFS の改善は，ORR（BICR 判定）の統計学的に有意な改善（ACP 群 63.8%，CP 群 36.2%，オッズ比=3.10，p<0.0001）及び確定 ORR（オッズ比=2.78）によって裏付けられ

た。確定奏効例における DOR（BICR 判定）の中央値は，ACP 群で 6.90 カ月，CP 群で 5.55 カ月であった。

- カットオフ時点で，ACP 群の 27 例（20.6%）及び CP 群の 65 例（24.7%）が死亡していた。OS の 1 回目の中間解析では，ACP 群で生存率の改善傾向が強く示された（HR=0.77，p=0.2531）。
- アミバンタマブは高分子であるため，当初，意味のある頭蓋内活性を示すとは考えられなかったが，ACP 併用療法では CP 併用療法と比べて，脳転移の既往を有する被験者（HR=0.52）及び脳転移の既往を有し，脳転移に対する放射線療法の前治療歴のない被験者（HR=0.36）を含め，頭蓋内 PFS が顕著に改善した（中央値：ACP 群 12.45 カ月，CP 群 8.31 カ月，HR=0.55）。さらに，ACP による治療では，頭蓋内 ORR（ACP 群 26.7%，CP 群 14.8%，オッズ比=2.10）及び頭蓋内 DOR（中央値：ACP 群で未到達，CP 群 3.48 カ月）の数値的増加が示された。
- ACP による治療は，後治療に至るまでの期間及び PFS2 の実質的な改善と同様に，症状進行までの期間も改善傾向が強く認められた。
- いずれの投与群でも，各症状に対してベースライン時に被験者が報告した負荷の程度は低く，投与期間中も低いまま維持した。両投与群の被験者では，投与期間中，ベースライン時の高い機能レベル及び全般的健康状態が維持された。

主要解析時点における有効性評価項目の要約を表 2.7.6.3-2 に示す。

表 2.7.6.3-2 主要解析時点における有効性評価項目の要約

	CP（N=263）	ACP（N=131）
Primary Endpoint		
PFS（BICR）		
Number of events	171（65.0%）	74（56.5%）
Median, months（95% CI）	4.17（4.04，4.44）	6.28（5.55，8.41）
HR（95% CI）; p-value		0.48（0.36，0.64）; P<0.0001
6-month event-free rate（95% CI）	0.30（0.23，0.36）	0.51（0.41，0.60）
9-month event-free rate（95% CI）	0.16（0.11，0.23）	0.38（0.28，0.48）
12-month event-free rate（95% CI）	0.13（0.08，0.20）	0.22（0.12，0.34）
Secondary Endpoints		
ORR（BICR）		
ORR（95% CI）	36.2%（30.3%，42.3%）	63.8%（55.0%，72.1%）
OR（95% CI）; p-value		3.10（2.00，4.80）; P<0.0001
DOR for confirmed responders（BICR）		
Median, months（95% CI）	5.55（4.17，9.56）	6.90（5.52，NE）
Duration of response ≥6 months	15（20.0%）	22（31.9%）
Duration of response ≥12 months	1（1.3%）	1（1.4%）
OS		
Number of events	65（24.7%）	27（20.6%）
HR（95% CI）; p-value		0.77（0.49，1.21）; P=0.2531
6-month event-free rate（95% CI）	0.87（0.81，0.90）	0.90（0.83，0.94）
9-month event-free rate（95% CI）	0.75（0.68，0.81）	0.83（0.74，0.89）
12-month event-free rate（95% CI）	0.65（0.56，0.72）	0.69（0.55，0.79）
Intracranial PFS（BICR）		
Number of events	102（38.8%）	41（31.3%）
Median, months（95% CI）	8.31（7.29，11.27）	12.45（10.84，NE）

	CP（N=263）	ACP（N=131）
HR（95% CI）		0.55（0.38，0.79）
6-month event-free rate（95% CI）	0.66（0.59，0.72）	0.78（0.69，0.85）
9-month event-free rate（95% CI）	0.48（0.39，0.56）	0.66（0.55，0.75）
12-month event-free rate（95% CI）	0.34（0.23，0.45）	0.50（0.35，0.64）
Intracranial ORR[a]（BICR）		
ORR（95% CI）	14.8%（7.0%，26.2%）	26.7%（12.3%，45.9%）
OR（95% CI）		2.10（0.72，6.16）
Intracranial DOR[b]（BICR）		
Median, months（95% CI）	3.48（1.38，NE）	NE（1.41，NE）
Duration of response ≥6 months	1（11.1%）	2（25.0%）
Time to Intracranial PD[c]（BICR）		
Number of events（%）	58（22.1%）	18（13.7%）
Median, months（95% CI）	13.83（11.30，NE）	NE（12.45，NE）
HR（95% CI）		0.42（0.25，0.72）
6-month event-free rate（95% CI）	0.75（0.67，0.81）	0.86（0.77，0.92）
9-month event-free rate（95% CI）	0.62（0.52，0.70）	0.80（0.69，0.88）
12-month event-free rate（95% CI）	0.57（0.43，0.68）	0.77（0.64，0.86）
Time to Subsequent Therapy[d]		
Number of events（%）	138（52.5%）	46（35.1%）
Median, months（95% CI）	6.60（6.24，8.11）	12.06（11.04，14.88）
HR（95% CI）		0.42（0.30，0.59）
6-month event-free rate（95% CI）	0.59（0.53，0.65）	0.81（0.73，0.87）
9-month event-free rate（95% CI）	0.34（0.27，0.42）	0.69（0.59，0.77）
12-month event-free rate（95% CI）	0.26（0.19，0.34）	0.51（0.37，0.63）
Progression-free Survival after First Subsequent Therapy[e]		
Number of events（%）	80（30.4%）	33（25.2%）
Median, months (95% CI)	11.27（9.07，13.83）	13.90（11.40，NE）
HR（95% CI）		0.60（0.40，0.92）
6-month event-free rate（95% CI）	0.83（0.78，0.88）	0.88（0.80，0.93）
12-month event-free rate（95% CI）	0.47（0.37，0.56）	0.59（0.43，0.71）
Time to Symptomatic Progression[f]		
Number of events	98（37.3%）	41（31.3%）
Median, months（95% CI）	13.01（9.20，NE）	14.88（11.30，NE）
HR（95% CI）		0.74（0.51，1.07）

[a] Among subjects with baseline intracranial disease by BICR
[b] Among subjects with intracranial response by BICR
[c] Defined as time from randomization until the date of objective intracranial disease progression, as assessed by BICR
[d] Defined as time from the date of randomization to the start date of the subsequent anticancer therapy following study treatment discontinuation, or death, whichever comes first.
[e] Defined as time from randomization until the date of second objective disease progression, after initiation of subsequent anticancer therapy, based on investigator assessment (after that used for PFS) or death, whichever comes first.
[f] Defined as time from randomization to the onset of new or worsening lung cancer symptoms requiring a change in anticancer therapy or intervention, or to death, whichever comes first.

(5) 安全性

全体として，CP と併用したときのアミバンタマブの安全性プロファイルは，個々の治験治療薬の安全性プロファイルと一致しており，毒性は管理可能であると考えられた。ACP 群で多く認められた有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）は，主に化学療法と関連する可逆的な血液学的有害事象，並びにアミバンタマブ単剤療法と関連する既知の抗 EGFR 及び MET 関連の有害事象によるものであった。ACP レジメンの忍容性は良好で，有害事象は減量及び／又は投与中断により管理可能であり，治験治療薬の投与中止に至る割合は低かった。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。

- 両投与群のほとんどの被験者に有害事象が 1 件以上発現した（ACP 群 100%，CP 群 93.4%）。最も高頻度に報告された有害事象は，個々の治験治療薬の十分に確立された安全性プロファイルとおおむね一致していた。
- Grade 3 以上の有害事象は，ACP 群の 94 例（72.3%）及び CP 群の 117 例（48.1%）で報告された。両投与群で最も高頻度に報告された Grade 3 以上の有害事象は血液学的有害事象であり，一般的には化学療法との関連が考えられる。化学療法に伴う血液学的有害事象に加えて，ACP 群で高頻度に認められた Grade 3 以上の有害事象は，主に，発疹などの EGFR 阻害に伴う有害事象や，アミバンタマブの確立された安全性プロファイルで知られているその他の有害事象によるものであった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，ACP 群 32.3%及び CP 群 20.2%であった。主な重篤な有害事象（ACP 群又は CP 群のいずれかで 3%以上）は，血小板減少症（ACP 群 3.1%，CP 群 2.1%）及び呼吸困難（ACP 群 3.1%，CP 群 0.8%）であった。
- いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象は，ACP 群の 84 例（64.6%）及び CP 群の 81 例（33.3%）で報告された。いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象は，ACP 群の 53 例（40.8%）及び CP 群の 37 例（15.2%）で報告された。ACP 群で高頻度に認められた投与中断／減量に至った有害事象は，主にアミバンタマブの EGFR 阻害活性に関連する既知の有害事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎及び爪囲炎）によるものであった。
- いずれかの治験治療薬投与の投与中止に至った有害事象の発現割合は，ACP 群 18.5%及び CP 群 3.7%であった。投与中止に至った主な有害事象は，ACP 群では注入に伴う反応（7 例，5.4%），CP 群では好中球減少症（3 例，1.2%）であった。
- 死亡に至った有害事象が，ACP 群の 3 例（2.3%）及び CP 群の 3 例（1.2%）で報告された。有害事象の詳細な医学的評価では，報告された有害事象に特定のパターンは示唆されなかった。
- COVID-19 の有害事象の発現割合は，ACP 群（20.8%）の方が CP 群（10.3%）よりも高かった。COVID-19 発現割合の地域差は試験期間中に明らかに認められ，COVID-19 関連事象の多くが東アジアで報告された。COVID-19 の発現割合の投与群間の不均衡は，これらの地域差と，COVID-19 の急増中に治験治療薬の投与を継続している被験者数の差に起因する可能性がある。
- 注目すべき有害事象である「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事前に規定したものである。「静脈血栓塞栓症」は，73841937NSC3003 試験でアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与のリスクとして特定され，本試験の注目すべき有害事象として追加された。
    - 「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は低く，ペメトレキセドとの相乗毒性のエビデンスは認められなかった。「肺臓炎／間質性肺疾患」は，ACP 群で 2 例（1.5%）報告され，CP 群での報告はなかった。
    - 「IRR」は，ACP 群の 76 例（58.5%）及び CP 群の 1 例（0.4%）で報告された。

- 「発疹」は，ACP 群の 92 例（70.8%）及び CP 群の 30 例（12.3%）で報告された。
- 「静脈血栓塞栓症」は，ACP 群の 13 例（10.0%）及び CP 群の 11 例（4.5%）で報告された。ほとんどの「静脈血栓塞栓症」は Grade 2 であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，ACP 群（2.3%）と CP 群（2.5%）で同程度であった。死亡に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。

- Grade 3 及び 4 の好中球数減少の発現割合は，ACP 群（それぞれ 32.3%及び 16.2%）の方が CP 群（それぞれ 18.0%及び 7.3%）よりも高かった。Grade 3 及び 4 の血小板数減少の発現割合は，ACP 群（それぞれ 8.5%及び 8.5%）の方が CP 群（それぞれ 4.7%及び 4.3%）よりも高かった。これらの臨床検査値の減少は，好中球減少症及び血小板減少症の有害事象（Grade 3 以上の有害事象を含む）の発現割合が ACP 群で CP 群よりも高かったことを反映しているが，好中球数及び血小板数の平均値の経時的な解析では，両投与群とも Cycle 1 の Day 8 及び Day 15 に一過性の減少が認められたのみであり，化学療法への曝露後に予想される最低値と一致していた。有害事象として報告された好中球減少症及び血小板減少症の大部分は非重篤であり，投与中止に至ることはまれであったため，臨床的な影響は小さかった。また，発熱性好中球減少症の発現割合は低く，投与群間で同程度であった［ACP 群で 2 例（1.5%），CP 群で 6 例（2.5%）］。

2.7.6.3.3 結論

本試験は，オシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行が認められた EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，ACP 併用療法及び LACP/ACP-L 併用療法のベネフィットを，それぞれ標準治療の CP 併用療法と比較して評価するようデザインされた。本試験では，CP 併用療法と比較した ACP 併用療法及び LACP/ACP-L 併用療法の両方の主要評価項目を達成し，PFS（BICR 判定）で統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善が示された。

- 主要解析により，ACP 群では CP 群（この患者集団における現在の標準治療）と比較して，統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の改善が示された（HR=0.48，p<0.0001）。治験担当医師判定による PFS の評価でも同様のベネフィットが認められた。年齢，性別，人種，体重，脳転移の既往，オシメルチニブの治療ライン，ECOG PS，EGFR 遺伝子変異型，喫煙歴の有無など，事前に規定した臨床的に重要な全ての部分集団で，PFS は一貫して ACP 群で良好であり，臨床的ベネフィットの頑健性が確認された。
- PFS の改善は，ORR の統計学的に有意な改善（オッズ比=3.10，p<0.0001）及び確定 ORR（オッズ比=2.78）に加え，ACP 群の確定奏効例で DOR の中央値が長かったことからも裏付けられた（6.90 カ月 vs 5.55 カ月）。
- カットオフ時点で計画された OS の 1 回目の中間解析では，ACP 群で OS の改善傾向が強く示された（HR=0.77，p=0.2531）。
- ACP 群の頭蓋内 PFS が顕著に改善するとともに，頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR が数値的に増加した。

- ACP 群では，後治療に至るまでの期間及び PFS2 が大幅に改善し，症状進行までの期間にも改善傾向が強く認められた。
- アミバンタマブの安全性プロファイルは十分に明らかにされており，忍容性があり，EGFR 及び MET 経路に対する標的活性と一致していた。ACP の安全性プロファイルは個々の治験治療薬の安全性プロファイルと一致しており，毒性は管理可能と考えられた。
- 本試験で得られたデータ全体を考慮すると，アンメットメディカルニーズを有する集団であるオシメルチニブ投与中又は投与後に疾患進行が認められた EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に使用した場合の ACP 療法のベネフィット・リスクプロファイルは良好であった。

2.7.6.3.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象

2023 年 7 月 10 日（カットオフ）時点の全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.3-3 及び表 2.7.6.3-4 に示す。

表 2.7.6.3-3 全ての有害事象（61186372NSC3002 試験）

	CP	ACP	LACP/ACP-L
Analysis set: Safety	243	130	263
Subjects with 1 or more AEs	227 (93.4%)	130 (100.0%)	263 (100.0%)
System organ class Preferred term			
血液およびリンパ系障害	154 (63.4%)	95 (73.1%)	224 (85.2%)
好中球減少症	101 (41.6%)	74 (56.9%)	181 (68.8%)
貧血	97 (39.9%)	51 (39.2%)	141 (53.6%)
血小板減少症	72 (29.6%)	57 (43.8%)	158 (60.1%)
白血球減少症	68 (28.0%)	37 (28.5%)	106 (40.3%)
リンパ球減少症	20 (8.2%)	12 (9.2%)	36 (13.7%)
発熱性好中球減少症	6 (2.5%)	2 (1.5%)	22 (8.4%)
血小板増加症	3 (1.2%)	0	1 (0.4%)
好中球増加症	2 (0.8%)	0	0
白血球増加症	1 (0.4%)	4 (3.1%)	3 (1.1%)
凝血異常	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
凝固亢進	1 (0.4%)	0	0
正色素性正球性貧血	1 (0.4%)	0	0
汎血球減少症	1 (0.4%)	0	0
骨髄抑制	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
好酸球減少症	0	0	2 (0.8%)
好酸球増加症	0	0	2 (0.8%)
脾臓梗塞	0	0	2 (0.8%)
リンパ節症	0	0	1 (0.4%)
血小板減少性紫斑病	0	0	1 (0.4%)
胃腸障害	147 (60.5%)	112 (86.2%)	226 (85.9%)
悪心	90 (37.0%)	58 (44.6%)	131 (49.8%)
便秘	72 (29.6%)	50 (38.5%)	96 (36.5%)
嘔吐	42 (17.3%)	32 (24.6%)	76 (28.9%)
口内炎	21 (8.6%)	41 (31.5%)	120 (45.6%)
下痢	16 (6.6%)	18 (13.8%)	68 (25.9%)
上腹部痛	8 (3.3%)	4 (3.1%)	8 (3.0%)
腹部膨満	8 (3.3%)	5 (3.8%)	5 (1.9%)
腹痛	6 (2.5%)	7 (5.4%)	14 (5.3%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
口腔内潰瘍形成	5 (2.1%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)
消化不良	3 (1.2%)	6 (4.6%)	8 (3.0%)
歯痛	3 (1.2%)	1 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
嚥下障害	2 (0.8%)	0	6 (2.3%)
腹部不快感	2 (0.8%)	0	5 (1.9%)
小腸炎	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
痔核	1 (0.4%)	7 (5.4%)	22 (8.4%)
口内乾燥	1 (0.4%)	7 (5.4%)	6 (2.3%)
胃炎	1 (0.4%)	0	5 (1.9%)
アフタ性潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
食道炎	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
口角口唇炎	1 (0.4%)	2 (1.5%)	1 (0.4%)
腹水	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
胃腸出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
嚥下痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
鼓腸	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0
胃障害	1 (0.4%)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.4%)	0	0
腸壁気腫症	1 (0.4%)	0	0
レッチング	1 (0.4%)	0	0
歯肉出血	0	6 (4.6%)	9 (3.4%)
裂肛	0	3 (2.3%)	9 (3.4%)
肛門の炎症	0	2 (1.5%)	6 (2.3%)
直腸出血	0	1 (0.8%)	5 (1.9%)
肛門潰瘍	0	0	5 (1.9%)
齲歯	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
口腔内痛	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
肛門出血	0	0	3 (1.1%)
口唇炎	0	0	3 (1.1%)
舌炎	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
大腸炎	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
口腔障害	0	0	2 (0.8%)
歯周病	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
肛門周囲痛	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
上部消化管出血	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肛門紅斑	0	0	1 (0.4%)
肛門脱	0	0	1 (0.4%)
口唇のひび割れ	0	0	1 (0.4%)
おくび	0	0	1 (0.4%)
硬便	0	0	1 (0.4%)
出血性胃潰瘍	0	0	1 (0.4%)
消化器痛	0	0	1 (0.4%)
胃腸毒性	0	0	1 (0.4%)
胃腸潰瘍	0	0	1 (0.4%)
歯肉痛	0	0	1 (0.4%)
吐血	0	0	1 (0.4%)
痔出血	0	0	1 (0.4%)
イレウス	0	0	1 (0.4%)
大腸ポリープ	0	0	1 (0.4%)
口唇乾燥	0	0	1 (0.4%)
口唇浮腫	0	0	1 (0.4%)
メレナ	0	0	1 (0.4%)
口腔内出血	0	0	1 (0.4%)
食道痙攣	0	0	1 (0.4%)
潰瘍性食道炎	0	0	1 (0.4%)
口腔粘膜紅斑	0	0	1 (0.4%)
膵炎	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
直腸炎	0	0	1 (0.4%)
直腸裂	0	0	1 (0.4%)
血便排泄	0	2 (1.5%)	0
歯肉変色	0	1 (0.8%)	0
鼠径ヘルニア	0	1 (0.8%)	0
腸閉塞	0	1 (0.8%)	0
口唇紅斑	0	1 (0.8%)	0
口唇潰瘍	0	1 (0.8%)	0
直腸潰瘍	0	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	122 (50.2%)	95 (73.1%)	194 (73.8%)
疲労	47 (19.3%)	36 (27.7%)	69 (26.2%)
無力症	40 (16.5%)	34 (26.2%)	67 (25.5%)
発熱	25 (10.3%)	15 (11.5%)	31 (11.8%)
末梢性浮腫	15 (6.2%)	42 (32.3%)	85 (32.3%)
倦怠感	10 (4.1%)	5 (3.8%)	19 (7.2%)
非心臓性胸痛	7 (2.9%)	4 (3.1%)	11 (4.2%)
胸部不快感	6 (2.5%)	3 (2.3%)	3 (1.1%)
疼痛	5 (2.1%)	3 (2.3%)	7 (2.7%)
末梢腫脹	4 (1.6%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
インフルエンザ様疾患	3 (1.2%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
顔面浮腫	3 (1.2%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)
浮腫	2 (0.8%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
胸痛	2 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
腋窩痛	2 (0.8%)	0	0
歩行障害	2 (0.8%)	0	0
粘膜の炎症	1 (0.4%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
乾燥症	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)
医療機器関連血栓症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
全身健康状態悪化	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
冷感	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.4%)	0	0
早期満腹	1 (0.4%)	0	0
顔面腫脹	1 (0.4%)	0	0
悪寒	0	5 (3.8%)	4 (1.5%)
全身性浮腫	0	2 (1.5%)	4 (1.5%)
熱感	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
潰瘍	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
注入部位血管外漏出	0	0	2 (0.8%)
限局性浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
粘膜乾燥	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
疾患進行	0	0	1 (0.4%)
顔面痛	0	0	1 (0.4%)
異常感	0	0	1 (0.4%)
肉芽腫	0	0	1 (0.4%)
治癒不良	0	0	1 (0.4%)
炎症	0	0	1 (0.4%)
医療機器使用部位疼痛	0	0	1 (0.4%)
粘膜変色	0	0	1 (0.4%)
粘膜潰瘍	0	0	1 (0.4%)
瘢痕の炎症	0	0	1 (0.4%)
突然死	0	0	1 (0.4%)
カテーテル留置部位紅斑	0	1 (0.8%)	0
離開	0	1 (0.8%)	0
口渇	0	1 (0.8%)	0
臨床検査	99 (40.7%)	53 (40.8%)	122 (46.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	67 (27.6%)	26 (20.0%)	55 (20.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	57 (23.5%)	19 (14.6%)	43 (16.3%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	25 (10.3%)	7 (5.4%)	26 (9.9%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
体重減少	17 (7.0%)	14 (10.8%)	31 (11.8%)
血中クレアチニン増加	14 (5.8%)	4 (3.1%)	32 (12.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (5.3%)	9 (6.9%)	24 (9.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (3.7%)	5 (3.8%)	13 (4.9%)
体重増加	2 (0.8%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
血中尿素増加	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	2 (0.8%)	1 (0.8%)	0
単球数減少	1 (0.4%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
糸球体濾過率減少	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
リパーゼ増加	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.4%)	0	0
血中カルシウム増加	1 (0.4%)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.4%)	0	0
血中尿素減少	1 (0.4%)	0	0
ヘモグロビン増加	1 (0.4%)	0	0
深吸気量減少	1 (0.4%)	0	0
プレアルブミン減少	1 (0.4%)	0	0
トロポニン増加	1 (0.4%)	0	0
フィブリンＤダイマー増加	0	2 (1.5%)	5 (1.9%)
総蛋白減少	0	0	3 (1.1%)
便潜血陽性	0	0	2 (0.8%)
好中球数増加	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
血中フィブリノゲン増加	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
心電図Ｔ波振幅減少	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尿潜血陽性	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	0	1 (0.4%)
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (0.4%)
血中アルブミン減少	0	0	1 (0.4%)
血中クレアチン増加	0	0	1 (0.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	0	0	1 (0.4%)
血圧低下	0	0	1 (0.4%)
血圧上昇	0	0	1 (0.4%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0	0	1 (0.4%)
体温上昇	0	0	1 (0.4%)
心電図ＱＴ延長	0	0	1 (0.4%)
心電図異常Ｔ波	0	0	1 (0.4%)
好酸球数減少	0	0	1 (0.4%)
全身健康状態異常	0	0	1 (0.4%)
尿中ブドウ糖	0	0	1 (0.4%)
グリコアルブミン増加	0	0	1 (0.4%)
グリコヘモグロビン増加	0	0	1 (0.4%)
国際標準比増加	0	0	1 (0.4%)
肺拡散能検査値低下	0	0	1 (0.4%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント増加	0	0	1 (0.4%)
尿蛋白	0	0	1 (0.4%)
プロトロンビン量異常	0	0	1 (0.4%)
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0	0	1 (0.4%)
トランスフェリン減少	0	0	1 (0.4%)
トロポニンＩ増加	0	0	1 (0.4%)
血中重炭酸塩減少	0	1 (0.8%)	0
血中クロール減少	0	1 (0.8%)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (0.8%)	0
血中リン減少	0	1 (0.8%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	1 (0.8%)	0
単球数増加	0	1 (0.8%)	0
末梢脈拍数減少	0	1 (0.8%)	0

	CP	ACP	LACP/ACP-L
血小板数減少	0	1 (0.8%)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害	98 (40.3%)	74 (56.9%)	184 (70.0%)
食欲減退	51 (21.0%)	40 (30.8%)	85 (32.3%)
低アルブミン血症	21 (8.6%)	29 (22.3%)	104 (39.5%)
低ナトリウム血症	16 (6.6%)	13 (10.0%)	42 (16.0%)
低カリウム血症	15 (6.2%)	24 (18.5%)	55 (20.9%)
高血糖	10 (4.1%)	16 (12.3%)	23 (8.7%)
低カルシウム血症	9 (3.7%)	16 (12.3%)	44 (16.7%)
低マグネシウム血症	9 (3.7%)	13 (10.0%)	33 (12.5%)
高カルシウム血症	7 (2.9%)	0	1 (0.4%)
高カリウム血症	6 (2.5%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
高コレステロール血症	5 (2.1%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
鉄欠乏	3 (1.2%)	0	4 (1.5%)
高トリグリセリド血症	2 (0.8%)	3 (2.3%)	2 (0.8%)
高尿酸血症	2 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)
糖尿病	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ビタミンＤ欠乏	2 (0.8%)	0	0
低リン血症	1 (0.4%)	4 (3.1%)	12 (4.6%)
脱水	1 (0.4%)	2 (1.5%)	7 (2.7%)
低蛋白血症	1 (0.4%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
高脂血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
高クレアチニン血症	1 (0.4%)	0	0
高フェリチン血症	1 (0.4%)	0	0
高リン血症	1 (0.4%)	0	0
低クロール血症	0	0	6 (2.3%)
高アミラーゼ血症	0	2 (1.5%)	5 (1.9%)
低血糖	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
悪液質	0	0	3 (1.1%)
電解質失調	0	0	3 (1.1%)
栄養障害	0	0	3 (1.1%)
過小食	0	0	2 (0.8%)
高マグネシウム血症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
細胞死	0	0	1 (0.4%)
高アルブミン血症	0	0	1 (0.4%)
多飲症	0	0	1 (0.4%)
２型糖尿病	0	0	1 (0.4%)
感染症および寄生虫症	81 (33.3%)	92 (70.8%)	194 (73.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	25 (10.3%)	27 (20.8%)	44 (16.7%)
肺炎	11 (4.5%)	6 (4.6%)	15 (5.7%)
尿路感染	6 (2.5%)	3 (2.3%)	23 (8.7%)
帯状疱疹	6 (2.5%)	2 (1.5%)	10 (3.8%)
結膜炎	5 (2.1%)	10 (7.7%)	11 (4.2%)
上気道感染	5 (2.1%)	8 (6.2%)	7 (2.7%)
上咽頭炎	5 (2.1%)	0	2 (0.8%)
気道感染	4 (1.6%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)
副鼻腔炎	3 (1.2%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	2 (1.5%)	6 (2.3%)
インフルエンザ	2 (0.8%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
カンジダ感染	2 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
咽頭炎	2 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
鼻炎	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
口腔真菌感染	2 (0.8%)	1 (0.8%)	0
爪囲炎	1 (0.4%)	48 (36.9%)	133 (50.6%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	3 (2.3%)	11 (4.2%)
敗血症	1 (0.4%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
歯肉炎	1 (0.4%)	0	4 (1.5%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
膀胱炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
丹毒	1 (0.4%)	1 (0.8%)	3 (1.1%)
気管支炎	1 (0.4%)	0	3 (1.1%)
下気道感染	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
菌血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
歯膿瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
粘膜感染	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.4%)	0	0
無症候性細菌尿	1 (0.4%)	0	0
体部白癬	1 (0.4%)	0	0
淋疾	1 (0.4%)	0	0
麦粒腫	1 (0.4%)	0	0
乳様突起炎	1 (0.4%)	0	0
髄膜炎	1 (0.4%)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.4%)	0	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4%)	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	0
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.4%)	0	0
股部白癬	1 (0.4%)	0	0
歯感染	1 (0.4%)	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.4%)	0	0
毛包炎	0	8 (6.2%)	9 (3.4%)
膿疱性皮疹	0	4 (3.1%)	6 (2.3%)
皮膚感染	0	4 (3.1%)	5 (1.9%)
口腔カンジダ症	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
ブドウ球菌感染	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
限局性感染	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
せつ	0	0	3 (1.1%)
ウイルス感染	0	0	3 (1.1%)
ヘルペスウイルス感染	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
胃腸炎	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
外耳炎	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
急性副鼻腔炎	0	0	2 (0.8%)
真菌感染	0	0	2 (0.8%)
ウイルス性胃腸炎	0	0	2 (0.8%)
陰部ヘルペス	0	0	2 (0.8%)
感染	0	0	2 (0.8%)
敗血症性ショック	0	0	2 (0.8%)
皮膚カンジダ	0	0	2 (0.8%)
爪感染	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
爪真菌症	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
細菌感染	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
膿痂疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
軟部組織感染	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
扁桃炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
四肢膿瘍	0	0	1 (0.4%)
コロナウイルス性肺炎	0	0	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	0	0	1 (0.4%)
エンテロバクター感染	0	0	1 (0.4%)
感染性小腸結腸炎	0	0	1 (0.4%)
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	1 (0.4%)
真菌性足感染	0	0	1 (0.4%)
単純ヘルペス再燃	0	0	1 (0.4%)
食道カンジダ症	0	0	1 (0.4%)
眼部単純ヘルペス	0	0	1 (0.4%)
真菌性口腔咽頭炎	0	0	1 (0.4%)
歯周炎	0	0	1 (0.4%)
膿疱	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4%)
ウイルス性気道感染	0	0	1 (0.4%)
唾液腺炎	0	0	1 (0.4%)
皮膚細菌感染	0	0	1 (0.4%)
全身性感染	0	0	1 (0.4%)
白癬感染	0	0	1 (0.4%)
尿路性敗血症	0	0	1 (0.4%)
腟感染	0	0	1 (0.4%)
ウイルス性鼻炎	0	0	1 (0.4%)
外陰部腟カンジダ症	0	0	1 (0.4%)
創傷感染	0	0	1 (0.4%)
耳感染	0	2 (1.5%)	0
中耳炎	0	2 (1.5%)	0
ウイルス性肺炎	0	2 (1.5%)	0
ダニ皮膚炎	0	1 (0.8%)	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.8%)	0
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.8%)	0
医療機器関連感染	0	1 (0.8%)	0
消化管感染	0	1 (0.8%)	0
感染性胸水	0	1 (0.8%)	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (0.8%)	0
足部白癬	0	1 (0.8%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73 (30.0%)	51 (39.2%)	123 (46.8%)
咳嗽	29 (11.9%)	14 (10.8%)	23 (8.7%)
呼吸困難	18 (7.4%)	14 (10.8%)	17 (6.5%)
湿性咳嗽	13 (5.3%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
鼻出血	7 (2.9%)	11 (8.5%)	35 (13.3%)
肺塞栓症	7 (2.9%)	4 (3.1%)	30 (11.4%)
発声障害	5 (2.1%)	0	7 (2.7%)
胸水	4 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (0.4%)
喀血	3 (1.2%)	2 (1.5%)	12 (4.6%)
しゃっくり	3 (1.2%)	2 (1.5%)	8 (3.0%)
鼻漏	2 (0.8%)	4 (3.1%)	4 (1.5%)
呼吸不全	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
咽喉乾燥	2 (0.8%)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
安静時呼吸困難	1 (0.4%)	0	0
過換気	1 (0.4%)	0	0
肺浸潤	1 (0.4%)	0	0
胸膜炎	1 (0.4%)	0	0
胸膜痛	1 (0.4%)	0	0
肺動脈血栓症	1 (0.4%)	0	0
咽喉刺激感	1 (0.4%)	0	0
口腔咽頭痛	0	5 (3.8%)	8 (3.0%)
肺臓炎	0	1 (0.8%)	7 (2.7%)
鼻乾燥	0	1 (0.8%)	6 (2.3%)
鼻の炎症	0	0	2 (0.8%)
萎縮性鼻炎	0	0	2 (0.8%)
労作性呼吸困難	0	4 (3.1%)	1 (0.4%)
低酸素症	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
鼻閉	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
鼻痂皮	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
急性呼吸窮迫症候群	0	0	1 (0.4%)
急性呼吸不全	0	0	1 (0.4%)
喘息	0	0	1 (0.4%)
血胸	0	0	1 (0.4%)
低換気	0	0	1 (0.4%)
肺障害	0	0	1 (0.4%)
咽頭の炎症	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
胸膜線維症	0	0	1 (0.4%)
呼吸性アシドーシス	0	0	1 (0.4%)
頻呼吸	0	0	1 (0.4%)
扁桃肥大	0	0	1 (0.4%)
血管運動性鼻炎	0	0	1 (0.4%)
上気道咳症候群	0	2 (1.5%)	0
無気肺	0	1 (0.8%)	0
胸水症	0	1 (0.8%)	0
間質性肺疾患	0	1 (0.8%)	0
気胸	0	1 (0.8%)	0
神経系障害	70 (28.8%)	35 (26.9%)	118 (44.9%)
頭痛	28 (11.5%)	11 (8.5%)	23 (8.7%)
浮動性めまい	15 (6.2%)	10 (7.7%)	32 (12.2%)
味覚不全	8 (3.3%)	4 (3.1%)	17 (6.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (2.5%)	5 (3.8%)	22 (8.4%)
錯感覚	6 (2.5%)	3 (2.3%)	19 (7.2%)
感覚鈍麻	4 (1.6%)	4 (3.1%)	9 (3.4%)
味覚障害	3 (1.2%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
失神	2 (0.8%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
傾眠	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)
神経痛	2 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	0	7 (2.7%)
脳梗塞	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
痙攣発作	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
振戦	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
運動失調	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脳血管発作	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
片頭痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
意識変容状態	1 (0.4%)	0	0
失語症	1 (0.4%)	0	0
記憶障害	1 (0.4%)	0	0
構語障害	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
注意力障害	0	0	2 (0.8%)
神経毒性	0	0	2 (0.8%)
ヘルペス後神経痛	0	0	2 (0.8%)
坐骨神経痛	0	0	2 (0.8%)
ジスキネジア	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
健忘	0	0	1 (0.4%)
大脳障害	0	0	1 (0.4%)
脳出血	0	0	1 (0.4%)
認知障害	0	0	1 (0.4%)
意識レベルの低下	0	0	1 (0.4%)
てんかん	0	0	1 (0.4%)
錐体外路障害	0	0	1 (0.4%)
顔面麻痺	0	0	1 (0.4%)
頭部不快感	0	0	1 (0.4%)
不全片麻痺	0	0	1 (0.4%)
過眠症	0	0	1 (0.4%)
精神的機能障害	0	0	1 (0.4%)
神経圧迫	0	0	1 (0.4%)
部分発作	0	0	1 (0.4%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	1 (0.4%)
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.4%)
失神寸前の状態	0	0	1 (0.4%)
下肢静止不能症候群	0	0	1 (0.4%)
くも膜下出血	0	0	1 (0.4%)
硬膜下ヒグローマ	0	0	1 (0.4%)
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.4%)
三叉神経痛	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
血管性脳症	0	0	1 (0.4%)
平衡障害	0	1 (0.8%)	0
灼熱感	0	1 (0.8%)	0
意識消失	0	1 (0.8%)	0
運動機能障害	0	1 (0.8%)	0
ミオクローヌス	0	1 (0.8%)	0
視神経炎	0	1 (0.8%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	62 (25.5%)	102 (78.5%)	212 (80.6%)
そう痒症	17 (7.0%)	20 (15.4%)	30 (11.4%)
発疹	12 (4.9%)	56 (43.1%)	126 (47.9%)
脱毛症	8 (3.3%)	8 (6.2%)	10 (3.8%)
ざ瘡様皮膚炎	7 (2.9%)	26 (20.0%)	62 (23.6%)
皮膚乾燥	4 (1.6%)	15 (11.5%)	22 (8.4%)
斑状丘疹状皮疹	4 (1.6%)	3 (2.3%)	16 (6.1%)
紅斑	4 (1.6%)	2 (1.5%)	12 (4.6%)
多汗症	3 (1.2%)	1 (0.8%)	0
皮膚色素過剰	2 (0.8%)	1 (0.8%)	6 (2.3%)
寝汗	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚障害	2 (0.8%)	0	0
ざ瘡	1 (0.4%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
そう痒性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	3 (2.3%)	2 (0.8%)
水疱	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
接触皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
乾皮症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
皮膚変色	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0
血管浮腫	1 (0.4%)	0	0
薬疹	1 (0.4%)	0	0
痒疹	1 (0.4%)	0	0
皮膚潰瘍	0	1 (0.8%)	15 (5.7%)
皮膚亀裂	0	3 (2.3%)	11 (4.2%)
皮膚炎	0	4 (3.1%)	9 (3.4%)
皮膚病変	0	1 (0.8%)	7 (2.7%)
爪甲剥離症	0	1 (0.8%)	6 (2.3%)
爪の障害	0	5 (3.8%)	4 (1.5%)
皮膚毒性	0	3 (2.3%)	4 (1.5%)
湿疹	0	2 (1.5%)	4 (1.5%)
男性型多毛症	0	0	4 (1.5%)
痂皮	0	0	4 (1.5%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
爪ジストロフィー	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
褥瘡性潰瘍	0	0	3 (1.1%)
陥入爪	0	0	3 (1.1%)
丘疹	0	0	3 (1.1%)
皮膚びらん	0	0	3 (1.1%)
爪毒性	0	0	2 (0.8%)
口囲皮膚炎	0	0	2 (0.8%)
間擦疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
爪破損	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
色素沈着障害	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
紫斑	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
毛孔性皮疹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
皮膚出血	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
無菌性膿疱	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
斑状出血	0	0	1 (0.4%)
剥脱性発疹	0	0	1 (0.4%)
環状肉芽腫	0	0	1 (0.4%)
皮下出血	0	0	1 (0.4%)
多毛症	0	0	1 (0.4%)
爪床の炎症	0	0	1 (0.4%)
爪甲脱落症	0	0	1 (0.4%)
脂肪織炎	0	0	1 (0.4%)
丘疹性皮疹	0	0	1 (0.4%)
敏感肌	0	0	1 (0.4%)
皮膚剥脱	0	0	1 (0.4%)
皮膚反応	0	0	1 (0.4%)
線状出血	0	0	1 (0.4%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (0.4%)
蝶形皮疹	0	1 (0.8%)	0
爪床障害	0	1 (0.8%)	0
点状出血	0	1 (0.8%)	0
乾癬	0	1 (0.8%)	0
皮膚局面	0	1 (0.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	58 (23.9%)	47 (36.2%)	71 (27.0%)
背部痛	18 (7.4%)	13 (10.0%)	25 (9.5%)
関節痛	9 (3.7%)	8 (6.2%)	16 (6.1%)
四肢痛	8 (3.3%)	12 (9.2%)	12 (4.6%)
筋肉痛	5 (2.1%)	6 (4.6%)	12 (4.6%)
筋骨格系胸痛	4 (1.6%)	6 (4.6%)	5 (1.9%)
頚部痛	4 (1.6%)	3 (2.3%)	1 (0.4%)
側腹部痛	3 (1.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
筋骨格痛	2 (0.8%)	0	8 (3.0%)
骨痛	2 (0.8%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
筋痙縮	2 (0.8%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
筋力低下	2 (0.8%)	7 (5.4%)	2 (0.8%)
骨減少症	2 (0.8%)	0	0
仙骨痛	2 (0.8%)	0	0
顎痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
脊椎痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
鼡径部痛	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
筋骨格硬直	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
高クレアチン血症	1 (0.4%)	0	0
横紋筋融解症	1 (0.4%)	0	0
脊柱平坦化	1 (0.4%)	0	0
関節腫脹	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尾骨痛	0	0	1 (0.4%)
筋膜炎	0	0	1 (0.4%)
椎間板変性症	0	0	1 (0.4%)
椎間板突出	0	0	1 (0.4%)
筋骨格不快感	0	0	1 (0.4%)
筋炎	0	0	1 (0.4%)
骨炎	0	0	1 (0.4%)
骨壊死	0	0	1 (0.4%)
顎骨壊死	0	0	1 (0.4%)
シェーグレン症候群	0	0	1 (0.4%)
滑液嚢腫	0	0	1 (0.4%)
骨折痛	0	1 (0.8%)	0
関節周囲炎	0	1 (0.8%)	0
眼障害	29 (11.9%)	23 (17.7%)	55 (20.9%)
流涙増加	8 (3.3%)	6 (4.6%)	7 (2.7%)
霧視	5 (2.1%)	4 (3.1%)	5 (1.9%)
眼瞼浮腫	5 (2.1%)	0	2 (0.8%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
ドライアイ	2 (0.8%)	7 (5.4%)	12 (4.6%)
視力障害	2 (0.8%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
眼脂	2 (0.8%)	2 (1.5%)	1 (0.4%)
視力低下	2 (0.8%)	0	0
白内障	1 (0.4%)	3 (2.3%)	2 (0.8%)
複視	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
非感染性結膜炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
角膜炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
霰粒腫	1 (0.4%)	0	0
結膜出血	1 (0.4%)	0	0
眼運動障害	1 (0.4%)	0	0
眼部不快感	1 (0.4%)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.4%)	0	0
眼瞼炎	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
睫毛乱生	0	0	3 (1.1%)
長睫毛症	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
眼充血	0	0	2 (0.8%)
眼球浮腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
眼精疲労	0	0	1 (0.4%)
一過性失明	0	0	1 (0.4%)
結膜欠損	0	0	1 (0.4%)
結膜濾胞	0	0	1 (0.4%)
角膜浸潤	0	0	1 (0.4%)
眼出血	0	0	1 (0.4%)
眼刺激	0	0	1 (0.4%)
眼瞼出血	0	0	1 (0.4%)
眼瞼発疹	0	0	1 (0.4%)
眼瞼皮膚乾燥	0	0	1 (0.4%)
眼窩周囲腫脹	0	0	1 (0.4%)
光視症	0	0	1 (0.4%)
翼状片	0	0	1 (0.4%)
眼瞼腫脹	0	0	1 (0.4%)
ぶどう膜炎	0	0	1 (0.4%)
視野欠損	0	0	1 (0.4%)
硝子体剥離	0	0	1 (0.4%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (0.4%)
眼球乾燥症	0	0	1 (0.4%)
眼痛	0	1 (0.8%)	0
眼そう痒症	0	1 (0.8%)	0
緑内障	0	1 (0.8%)	0
前房狭隅角	0	1 (0.8%)	0
血管障害	21 (8.6%)	23 (17.7%)	66 (25.1%)
高血圧	9 (3.7%)	4 (3.1%)	10 (3.8%)
低血圧	5 (2.1%)	3 (2.3%)	17 (6.5%)
深部静脈血栓症	3 (1.2%)	9 (6.9%)	20 (7.6%)
塞栓症	2 (0.8%)	2 (1.5%)	4 (1.5%)
静脈炎	1 (0.4%)	1 (0.8%)	5 (1.9%)
起立性低血圧	1 (0.4%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.4%)	0	0
静脈穿刺不良	1 (0.4%)	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	5 (1.9%)
静脈血栓症	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
潮紅	0	0	3 (1.1%)
静脈塞栓症	0	0	2 (0.8%)
頚静脈血栓症	0	0	2 (0.8%)
表在性静脈血栓症	0	0	2 (0.8%)
血栓性静脈炎	0	0	2 (0.8%)
動脈血栓症	0	0	1 (0.4%)
ベーチェット症候群	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
クリオグロブリン血症	0	0	1 (0.4%)
出血	0	0	1 (0.4%)
充血	0	0	1 (0.4%)
表在性静脈炎	0	0	1 (0.4%)
血管炎	0	0	1 (0.4%)
ほてり	0	1 (0.8%)	0
血栓症	0	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害	18 (7.4%)	8 (6.2%)	31 (11.8%)
腎機能障害	5 (2.1%)	1 (0.8%)	10 (3.8%)
排尿困難	3 (1.2%)	1 (0.8%)	7 (2.7%)
頻尿	3 (1.2%)	1 (0.8%)	4 (1.5%)
急性腎障害	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)
慢性腎臓病	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
尿失禁	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
腎不全	1 (0.4%)	0	2 (0.8%)
乏尿	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
蛋白尿	1 (0.4%)	0	0
腎静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0
血尿	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
夜間頻尿	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
膀胱拡大	0	0	1 (0.4%)
腎結石症	0	0	1 (0.4%)
多尿	0	0	1 (0.4%)
腎動脈瘤	0	0	1 (0.4%)
尿細管間質性腎炎	0	0	1 (0.4%)
尿閉	0	0	1 (0.4%)
腎塩類喪失症候群	0	1 (0.8%)	0
精神障害	11 (4.5%)	16 (12.3%)	35 (13.3%)
不眠症	7 (2.9%)	10 (7.7%)	15 (5.7%)
不安	1 (0.4%)	3 (2.3%)	8 (3.0%)
うつ病	1 (0.4%)	1 (0.8%)	8 (3.0%)
錯乱状態	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
注意欠如・多動性障害	1 (0.4%)	0	0
睡眠の質低下	1 (0.4%)	0	0
抑うつ気分	0	0	2 (0.8%)
閉所恐怖症	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
適応障害	0	0	1 (0.4%)
不安障害	0	0	1 (0.4%)
譫妄	0	0	1 (0.4%)
振戦譫妄	0	0	1 (0.4%)
失見当識	0	0	1 (0.4%)
パニック発作	0	0	1 (0.4%)
大うつ病	0	1 (0.8%)	0
睡眠障害	0	1 (0.8%)	0
ストレス	0	1 (0.8%)	0
心臓障害	10 (4.1%)	17 (13.1%)	15 (5.7%)
洞性頻脈	4 (1.6%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
動悸	2 (0.8%)	0	3 (1.1%)
心房細動	1 (0.4%)	3 (2.3%)	2 (0.8%)
心不全	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
狭心症	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0
心筋梗塞	1 (0.4%)	0	0
心嚢液貯留	1 (0.4%)	0	0
頻脈	0	6 (4.6%)	2 (0.8%)
上室性頻脈	0	2 (1.5%)	2 (0.8%)
上室性期外収縮	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (0.4%)

	CP	ACP	LACP/ACP-L
心停止	0	0	1 (0.4%)
不整脈	0	1 (0.8%)	0
心室性期外収縮	0	1 (0.8%)	0
心室細動	0	1 (0.8%)	0
肝胆道系障害	8 (3.3%)	5 (3.8%)	28 (10.6%)
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	1 (0.8%)	18 (6.8%)
肝機能異常	2 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)
胆汁うっ滞	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
肝細胞融解	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.4%)
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
慢性胆嚢炎	1 (0.4%)	0	0
脂肪肝	0	0	2 (0.8%)
肝毒性	0	0	2 (0.8%)
胆嚢炎	0	0	1 (0.4%)
薬物性肝障害	0	0	1 (0.4%)
急性胆嚢炎	0	1 (0.8%)	0
肝炎	0	1 (0.8%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (2.5%)	82 (63.1%)	156 (59.3%)
注入に伴う反応	1 (0.4%)	76 (58.5%)	148 (56.3%)
挫傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
熱傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
肉離れ	1 (0.4%)	0	0
処置による疼痛	1 (0.4%)	0	0
転倒	0	2 (1.5%)	9 (3.4%)
皮膚裂傷	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
大腿骨骨折	0	0	3 (1.1%)
四肢損傷	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
創傷	0	1 (0.8%)	2 (0.8%)
肋骨骨折	0	0	2 (0.8%)
靭帯捻挫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
アレルギー性輸血反応	0	0	1 (0.4%)
吻合部潰瘍	0	0	1 (0.4%)
動物咬傷	0	0	1 (0.4%)
足関節部骨折	0	0	1 (0.4%)
頭蓋脳損傷	0	0	1 (0.4%)
大腿骨頚部骨折	0	0	1 (0.4%)
腓骨骨折	0	0	1 (0.4%)
骨折	0	0	1 (0.4%)
消化管損傷	0	0	1 (0.4%)
手骨折	0	0	1 (0.4%)
皮膚擦過傷	0	0	1 (0.4%)
皮膚創傷	0	0	1 (0.4%)
脊椎骨折	0	0	1 (0.4%)
胸椎骨折	0	0	1 (0.4%)
輸血反応	0	0	1 (0.4%)
創合併症	0	0	1 (0.4%)
眼外傷	0	1 (0.8%)	0
頭部損傷	0	1 (0.8%)	0
上腕骨骨折	0	1 (0.8%)	0
口唇損傷	0	1 (0.8%)	0
リコール現象	0	1 (0.8%)	0
歯牙破折	0	1 (0.8%)	0
免疫系障害	4 (1.6%)	1 (0.8%)	0
薬物過敏症	2 (0.8%)	0	0
季節性アレルギー	2 (0.8%)	0	0
過敏症	0	1 (0.8%)	0

	CP	ACP	LACP/ACP-L
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 (1.2%)	3 (2.3%)	3 (1.1%)
腫瘍疼痛	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
異形成母斑	1 (0.4%)	0	0
メラノサイト性母斑	1 (0.4%)	0	0
化膿性肉芽腫	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
血管腫	0	0	1 (0.4%)
表皮内悪性黒色腫	0	0	1 (0.4%)
内分泌障害	2 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)
甲状腺機能亢進症	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.4%)	0	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (0.4%)
甲状腺腫瘤	0	0	1 (0.4%)
副腎機能不全	0	1 (0.8%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	9 (6.9%)	21 (8.0%)
性器発疹	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0
性器潰瘍形成	0	1 (0.8%)	3 (1.1%)
陰嚢潰瘍	0	0	3 (1.1%)
会陰潰瘍	0	0	2 (0.8%)
外陰腟そう痒症	0	0	2 (0.8%)
骨盤痛	0	3 (2.3%)	1 (0.4%)
女性外陰部潰瘍	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
亀頭包皮炎	0	0	1 (0.4%)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (0.4%)
乳房腫瘤	0	0	1 (0.4%)
乳房痛	0	0	1 (0.4%)
性器びらん	0	0	1 (0.4%)
陰茎紅斑	0	0	1 (0.4%)
会陰痛	0	0	1 (0.4%)
陰嚢皮膚炎	0	0	1 (0.4%)
外陰腟乾燥	0	0	1 (0.4%)
外陰腟の炎症	0	0	1 (0.4%)
乳房腫脹	0	1 (0.8%)	0
生殖器痛	0	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	6 (4.6%)	8 (3.0%)
回転性めまい	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (0.8%)
難聴	0	2 (1.5%)	3 (1.1%)
耳鳴	0	2 (1.5%)	1 (0.4%)
耳閉	0	0	1 (0.4%)
耳痛	0	0	1 (0.4%)
聴力低下	0	0	1 (0.4%)
製品の問題	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
医療機器閉塞	0	0	1 (0.4%)
医療機器内血栓	0	1 (0.8%)	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] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsfae02.sas] 24AUG2023, 19:09

表 2.7.6.3-4 治験治療薬と関連性がある有害事象（61186372NSC3002 試験）

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
Analysis set: Safety	243	243	243	130	130	130	130
Subjects with 1 or more related AEs	210 (86.4%)	204 (84.0%)	206 (84.8%)	129 (99.2%)	128 (98.5%)	116 (89.2%)	113 (86.9%)
System organ class Preferred term							
血液およびリンパ系障害	147 (60.5%)	142 (58.4%)	141 (58.0%)	91 (70.0%)	32 (24.6%)	88 (67.7%)	88 (67.7%)
好中球減少症	99 (40.7%)	97 (39.9%)	96 (39.5%)	71 (54.6%)	17 (13.1%)	71 (54.6%)	68 (52.3%)
貧血	89 (36.6%)	82 (33.7%)	87 (35.8%)	45 (34.6%)	10 (7.7%)	39 (30.0%)	45 (34.6%)
白血球減少症	67 (27.6%)	65 (26.7%)	65 (26.7%)	37 (28.5%)	10 (7.7%)	34 (26.2%)	36 (27.7%)
血小板減少症	66 (27.2%)	64 (26.3%)	64 (26.3%)	57 (43.8%)	16 (12.3%)	55 (42.3%)	54 (41.5%)
リンパ球減少症	19 (7.8%)	17 (7.0%)	19 (7.8%)	11 (8.5%)	4 (3.1%)	11 (8.5%)	11 (8.5%)
発熱性好中球減少症	5 (2.1%)	1 (0.4%)	5 (2.1%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)
凝血異常	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
好酸球減少症	0	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	0	0	0	0	0	0	0
骨髄抑制	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)
脾臓梗塞	0	0	0	0	0	0	0
血小板減少性紫斑病	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	119 (49.0%)	113 (46.5%)	114 (46.9%)	99 (76.2%)	75 (57.7%)	84 (64.6%)	82 (63.1%)
悪心	86 (35.4%)	85 (35.0%)	79 (32.5%)	54 (41.5%)	26 (20.0%)	45 (34.6%)	45 (34.6%)
嘔吐	33 (13.6%)	32 (13.2%)	31 (12.8%)	27 (20.8%)	13 (10.0%)	20 (15.4%)	21 (16.2%)
便秘	31 (12.8%)	28 (11.5%)	29 (11.9%)	30 (23.1%)	13 (10.0%)	23 (17.7%)	24 (18.5%)
口内炎	20 (8.2%)	16 (6.6%)	18 (7.4%)	40 (30.8%)	35 (26.9%)	24 (18.5%)	24 (18.5%)
下痢	9 (3.7%)	9 (3.7%)	9 (3.7%)	13 (10.0%)	11 (8.5%)	5 (3.8%)	7 (5.4%)
腹部膨満	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
口腔内潰瘍形成	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
消化不良	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	4 (3.1%)	4 (3.1%)
腹痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)
上腹部痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腹部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
下腹部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
口内乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)
胃腸出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
レッチング	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肛門紅斑	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
肛門の炎症	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肛門潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口唇のひび割れ	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
齲歯	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0
小腸炎	0	0	0	0	0	0	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	0	0	0
胃腸毒性	0	0	0	0	0	0	0
胃腸潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	0	0	5 (3.8%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)
歯肉変色	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
痔核	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
イレウス	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0
口唇紅斑	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
口唇浮腫	0	0	0	0	0	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
メレナ	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
食道痙攣	0	0	0	0	0	0	0
潰瘍性食道炎	0	0	0	0	0	0	0
口腔障害	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
歯周病	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	0
直腸裂	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
上部消化管出血	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	97 (39.9%)	90 (37.0%)	96 (39.5%)	80 (61.5%)	66 (50.8%)	55 (42.3%)	64 (49.2%)
疲労	42 (17.3%)	39 (16.0%)	41 (16.9%)	32 (24.6%)	20 (15.4%)	29 (22.3%)	31 (23.8%)
無力症	35 (14.4%)	33 (13.6%)	35 (14.4%)	28 (21.5%)	22 (16.9%)	21 (16.2%)	25 (19.2%)
末梢性浮腫	11 (4.5%)	3 (1.2%)	11 (4.5%)	29 (22.3%)	25 (19.2%)	3 (2.3%)	10 (7.7%)
倦怠感	9 (3.7%)	9 (3.7%)	9 (3.7%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	4 (3.1%)
発熱	6 (2.5%)	5 (2.1%)	6 (2.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胸部不快感	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
顔面浮腫	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
冷感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
乾燥症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
離開	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
熱感	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	0
全身性浮腫	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	0	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	0	0
注入部位血管外漏出	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
粘膜乾燥	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
粘膜の炎症	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
粘膜潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
疼痛	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
末梢腫脹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
瘢痕の炎症	0	0	0	0	0	0	0
口渇	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
潰瘍	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
臨床検査	78 (32.1%)	63 (25.9%)	77 (31.7%)	44 (33.8%)	30 (23.1%)	32 (24.6%)	35 (26.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	58 (23.9%)	47 (19.3%)	57 (23.5%)	21 (16.2%)	15 (11.5%)	17 (13.1%)	18 (13.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	49 (20.2%)	39 (16.0%)	48 (19.8%)	16 (12.3%)	14 (10.8%)	9 (6.9%)	13 (10.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	21 (8.6%)	17 (7.0%)	20 (8.2%)	6 (4.6%)	6 (4.6%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)
血中クレアチニン増加	10 (4.1%)	5 (2.1%)	10 (4.1%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)
体重減少	10 (4.1%)	10 (4.1%)	10 (4.1%)	9 (6.9%)	2 (1.5%)	8 (6.2%)	7 (5.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (3.3%)	4 (1.6%)	8 (3.3%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
血中尿素減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
糸球体濾過率減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
単球数減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	0	0	0	0	0	0	0
血中重炭酸塩減少	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中クレアチン増加	0	0	0	0	0	0	0
血圧低下	0	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常Ｔ波	0	0	0	0	0	0	0
心電図Ｔ波振幅減少	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
好酸球数減少	0	0	0	0	0	0	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
全身健康状態異常	0	0	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖	0	0	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
国際標準比増加	0	0	0	0	0	0	0
肺拡散能検査値低下	0	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	0	0	0
便潜血陽性	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0
トランスフェリン減少	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)
代謝および栄養障害	60 (24.7%)	55 (22.6%)	55 (22.6%)	58 (44.6%)	41 (31.5%)	44 (33.8%)	47 (36.2%)
食欲減退	39 (16.0%)	37 (15.2%)	37 (15.2%)	35 (26.9%)	21 (16.2%)	30 (23.1%)	31 (23.8%)
低アルブミン血症	11 (4.5%)	6 (2.5%)	11 (4.5%)	23 (17.7%)	21 (16.2%)	7 (5.4%)	9 (6.9%)
低ナトリウム血症	9 (3.7%)	9 (3.7%)	8 (3.3%)	8 (6.2%)	5 (3.8%)	8 (6.2%)	8 (6.2%)
低カルシウム血症	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	7 (5.4%)	4 (3.1%)	5 (3.8%)	6 (4.6%)
低マグネシウム血症	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	10 (7.7%)	6 (4.6%)	9 (6.9%)	9 (6.9%)
低カリウム血症	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	16 (12.3%)	7 (5.4%)	12 (9.2%)	15 (11.5%)
高コレステロール血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
高血糖	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0
脱水	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高カルシウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
低リン血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鉄欠乏	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
悪液質	0	0	0	0	0	0	0
細胞死	0	0	0	0	0	0	0
電解質失調	0	0	0	0	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
高尿酸血症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低クロール血症	0	0	0	0	0	0	0
過小食	0	0	0	0	0	0	0
低蛋白血症	0	0	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	0
多飲症	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	43 (17.7%)	29 (11.9%)	40 (16.5%)	101 (77.7%)	99 (76.2%)	21 (16.2%)	30 (23.1%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
そう痒症	10 (4.1%)	5 (2.1%)	10 (4.1%)	19 (14.6%)	17 (13.1%)	5 (3.8%)	7 (5.4%)
発疹	10 (4.1%)	7 (2.9%)	10 (4.1%)	56 (43.1%)	54 (41.5%)	8 (6.2%)	12 (9.2%)
脱毛症	6 (2.5%)	5 (2.1%)	6 (2.5%)	7 (5.4%)	1 (0.8%)	6 (4.6%)	7 (5.4%)
ざ瘡様皮膚炎	5 (2.1%)	5 (2.1%)	4 (1.6%)	26 (20.0%)	25 (19.2%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)
斑状丘疹状皮疹	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0
紅斑	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
皮膚障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
皮膚色素過剰	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
ざ瘡	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚乾燥	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	13 (10.0%)	13 (10.0%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
痒疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)
斑状皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚変色	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
蕁麻疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
無菌性膿疱	0	0	0	0	0	0	0
水疱	0	0	0	0	0	0	0
蝶形皮疹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
褥瘡性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
斑状出血	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
剥脱性発疹	0	0	0	0	0	0	0
環状肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	0	0	0	0	0
男性型多毛症	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
多毛症	0	0	0	0	0	0	0
陥入爪	0	0	0	0	0	0	0
間擦疹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
爪床障害	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
爪床の炎症	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	0	0	0	4 (3.1%)	4 (3.1%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
寝汗	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
爪破損	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
爪甲剥離症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
爪甲脱落症	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
脂肪織炎	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	0	0	0	0	0	0	0
口囲皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
紫斑	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
毛孔性皮疹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
痂皮	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
敏感肌	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚出血	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
皮膚病変	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
皮膚局面	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
皮膚反応	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
線状出血	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
乾皮症	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	30 (12.3%)	20 (8.2%)	28 (11.5%)	20 (15.4%)	14 (10.8%)	11 (8.5%)	11 (8.5%)
頭痛	7 (2.9%)	5 (2.1%)	7 (2.9%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	6 (2.5%)	5 (2.1%)	5 (2.1%)	4 (3.1%)	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)
味覚不全	5 (2.1%)	3 (1.2%)	5 (2.1%)	4 (3.1%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)	4 (3.1%)
浮動性めまい	4 (1.6%)	3 (1.2%)	4 (1.6%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
錯感覚	4 (1.6%)	4 (1.6%)	3 (1.2%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)
味覚障害	3 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
傾眠	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
感覚鈍麻	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)
記憶障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
痙攣発作	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0
認知障害	0	0	0	0	0	0	0
注意力障害	0	0	0	0	0	0	0
錐体外路障害	0	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	0	0	0	0	0	0	0
神経圧迫	0	0	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	0	0	0
神経毒性	0	0	0	0	0	0	0
視神経炎	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
多発ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0
くも膜下出血	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	19 (7.8%)	13 (5.3%)	19 (7.8%)	70 (53.8%)	66 (50.8%)	16 (12.3%)	23 (17.7%)
肺炎	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)
結膜炎	3 (1.2%)	2 (0.8%)	3 (1.2%)	7 (5.4%)	6 (4.6%)	1 (0.8%)	5 (3.8%)
帯状疱疹	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
口腔真菌感染	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0	0	0
咽頭炎	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
麦粒腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
粘膜感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
敗血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
耳感染	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
丹毒	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	6 (4.6%)	6 (4.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
真菌性足感染	0	0	0	0	0	0	0
真菌感染	0	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
膿痂疹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
感染	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0
爪感染	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
食道カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
眼部単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0
真菌性口腔咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	0	0	0	47 (36.2%)	47 (36.2%)	2 (1.5%)	5 (3.8%)
膿疱	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	0
鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
敗血症性ショック	0	0	0	0	0	0	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	0	0	0	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
軟部組織感染	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
全身性感染	0	0	0	0	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
尿路感染	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
尿路性敗血症	0	0	0	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	16 (6.6%)	5 (2.1%)	16 (6.6%)	17 (13.1%)	16 (12.3%)	3 (2.3%)	5 (3.8%)
流涙増加	7 (2.9%)	2 (0.8%)	7 (2.9%)	5 (3.8%)	5 (3.8%)	0	1 (0.8%)
眼瞼浮腫	4 (1.6%)	0	4 (1.6%)	0	0	0	0
霧視	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
ドライアイ	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	7 (5.4%)	7 (5.4%)	1 (0.8%)	3 (2.3%)
眼脂	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
角膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
非感染性結膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
視力障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
眼瞼炎	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	0	0
結膜欠損	0	0	0	0	0	0	0
結膜濾胞	0	0	0	0	0	0	0
眼出血	0	0	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0
眼球浮腫	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
眼そう痒症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
眼瞼出血	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼発疹	0	0	0	0	0	0	0
緑内障	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
前房狭隅角	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
眼充血	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲腫脹	0	0	0	0	0	0	0
翼状片	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼腫脹	0	0	0	0	0	0	0
睫毛乱生	0	0	0	0	0	0	0
長睫毛症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (4.1%)	10 (4.1%)	10 (4.1%)	28 (21.5%)	21 (16.2%)	11 (8.5%)	15 (11.5%)
呼吸困難	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	5 (3.8%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
鼻出血	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	7 (5.4%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)
しゃっくり	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
咳嗽	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
発声障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺動脈血栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)
呼吸不全	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	2 (1.5%)	0	1 (0.8%)	2 (1.5%)
喀血	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
鼻閉	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
鼻痂皮	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻乾燥	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻の炎症	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
肺臓炎	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
気胸	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
萎縮性鼻炎	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6 (2.5%)	6 (2.5%)	6 (2.5%)	12 (9.2%)	9 (6.9%)	6 (4.6%)	6 (4.6%)
筋肉痛	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (1.6%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)
背部痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
筋骨格硬直	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
骨痛	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
筋痙縮	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋力低下	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	4 (3.1%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
シェーグレン症候群	0	0	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
滑液嚢腫	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	6 (2.5%)	3 (1.2%)	6 (2.5%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.5%)
腎機能障害	4 (1.6%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	1 (0.8%)	0	0	1 (0.8%)
慢性腎臓病	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0	0	0	0
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
腎不全	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
排尿困難	0	0	0	0	0	0	0
乏尿	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	0	0	0	0	0	0	0
腎塩類喪失症候群	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
尿細管間質性腎炎	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	6 (2.5%)	6 (2.5%)	6 (2.5%)	10 (7.7%)	9 (6.9%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
低血圧	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)	0	1 (0.8%)
深部静脈血栓症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	6 (4.6%)	5 (3.8%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)
塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0
動脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0
ベーチェット症候群	0	0	0	0	0	0	0
静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
頚静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	5 (2.1%)	3 (1.2%)	5 (2.1%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
肝機能異常	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高ビリルビン血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肝細胞融解	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	0	0	0	0	0
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	0	0	0	0	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	78 (60.0%)	78 (60.0%)	4 (3.1%)	3 (2.3%)
注入に伴う反応	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	76 (58.5%)	76 (58.5%)	3 (2.3%)	2 (1.5%)
吻合部潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
頭蓋脳損傷	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	0	0	0	0	0	0
四肢損傷	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
口唇損傷	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
リコール現象	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	0	0	0
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
創合併症	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	6 (4.6%)	5 (3.8%)	3 (2.3%)	4 (3.1%)
動悸	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)	2 (1.5%)
頻脈	0	0	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心室細動	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
耳および迷路障害	0	0	0	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	1 (0.8%)
難聴	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
耳鳴	0	0	0	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	1 (0.8%)
回転性めまい	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
過敏症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	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	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	0
化膿性肉芽腫	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
精神障害	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
不安	0	0	0	0	0	0	0
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0
譫妄	0	0	0	0	0	0	0
振戦譫妄	0	0	0	0	0	0	0

	CP			ACP			
	Related to Any	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
不眠症	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	3 (2.3%)	2 (1.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
亀頭包皮炎	0	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
性器びらん	0	0	0	0	0	0	0
性器発疹	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)
性器潰瘍形成	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
会陰痛	0	0	0	0	0	0	0
会陰潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
女性外陰部潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟の炎症	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	0	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
Analysis set: Safety	263	263	263	263	263
Subjects with 1 or more related AEs	262 (99.6%)	204 (77.6%)	257 (97.7%)	252 (95.8%)	250 (95.1%)
System organ class Preferred term					
血液およびリンパ系障害	218 (82.9%)	62 (23.6%)	91 (34.6%)	209 (79.5%)	209 (79.5%)
好中球減少症	179 (68.1%)	31 (11.8%)	46 (17.5%)	173 (65.8%)	171 (65.0%)
貧血	135 (51.3%)	35 (13.3%)	56 (21.3%)	118 (44.9%)	129 (49.0%)
白血球減少症	100 (38.0%)	19 (7.2%)	29 (11.0%)	98 (37.3%)	96 (36.5%)
血小板減少症	154 (58.6%)	30 (11.4%)	43 (16.3%)	150 (57.0%)	148 (56.3%)
リンパ球減少症	29 (11.0%)	8 (3.0%)	9 (3.4%)	24 (9.1%)	27 (10.3%)
発熱性好中球減少症	22 (8.4%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	15 (5.7%)	22 (8.4%)
凝血異常	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
汎血球減少症	0	0	0	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	0
好酸球減少症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)

Confidential

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
白血球増加症	2 (0.8%)	0	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)
骨髄抑制	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
脾臓梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
血小板減少性紫斑病	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃腸障害	214 (81.4%)	127 (48.3%)	169 (64.3%)	179 (68.1%)	178 (67.7%)
悪心	123 (46.8%)	40 (15.2%)	63 (24.0%)	104 (39.5%)	103 (39.2%)
嘔吐	67 (25.5%)	23 (8.7%)	35 (13.3%)	54 (20.5%)	57 (21.7%)
便秘	56 (21.3%)	21 (8.0%)	28 (10.6%)	41 (15.6%)	44 (16.7%)
口内炎	118 (44.9%)	68 (25.9%)	98 (37.3%)	72 (27.4%)	76 (28.9%)
下痢	54 (20.5%)	37 (14.1%)	40 (15.2%)	29 (11.0%)	29 (11.0%)
腹部膨満	5 (1.9%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
口腔内潰瘍形成	10 (3.8%)	7 (2.7%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)
消化不良	6 (2.3%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)
腹痛	6 (2.3%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
上腹部痛	8 (3.0%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)	8 (3.0%)
胃食道逆流性疾患	5 (1.9%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)
腹部不快感	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
下腹部痛	0	0	0	0	0
口内乾燥	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
胃腸出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	0
嚥下痛	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	0
肛門紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
裂肛	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
肛門の炎症	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肛門潰瘍	5 (1.9%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口角口唇炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
アフタ性潰瘍	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
口唇のひび割れ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口唇炎	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)
大腸炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
齲歯	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
嚥下障害	5 (1.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
小腸炎	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
出血性胃潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃炎	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
消化器痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
胃腸毒性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
胃腸潰瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
歯肉出血	6 (2.3%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)
歯肉変色	0	0	0	0	0
歯肉痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
舌炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
痔核	9 (3.4%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)	6 (2.3%)	8 (3.0%)
イレウス	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口唇乾燥	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口唇紅斑	0	0	0	0	0
口唇浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0
メレナ	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔内出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
食道痙攣	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
潰瘍性食道炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔障害	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
口腔粘膜紅斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
口腔内痛	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
歯周病	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
直腸裂	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
直腸出血	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
上部消化管出血	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	168 (63.9%)	96 (36.5%)	130 (49.4%)	125 (47.5%)	138 (52.5%)
疲労	63 (24.0%)	31 (11.8%)	42 (16.0%)	50 (19.0%)	56 (21.3%)
無力症	58 (22.1%)	31 (11.8%)	44 (16.7%)	50 (19.0%)	54 (20.5%)
末梢性浮腫	60 (22.8%)	26 (9.9%)	53 (20.2%)	18 (6.8%)	35 (13.3%)
倦怠感	17 (6.5%)	8 (3.0%)	11 (4.2%)	14 (5.3%)	17 (6.5%)
発熱	12 (4.6%)	5 (1.9%)	10 (3.8%)	8 (3.0%)	9 (3.4%)
胸部不快感	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
顔面浮腫	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
冷感	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0
浮腫	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
乾燥症	4 (1.5%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	0	1 (0.4%)
悪寒	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
離開	0	0	0	0	0
熱感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
全身健康状態悪化	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性浮腫	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肉芽腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
治癒不良	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
注入部位血管外漏出	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
限局性浮腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
粘膜乾燥	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
粘膜の炎症	5 (1.9%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
粘膜潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
末梢腫脹	5 (1.9%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	0	0
瘢痕の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
口渇	0	0	0	0	0
潰瘍	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
臨床検査	102 (38.8%)	53 (20.2%)	72 (27.4%)	74 (28.1%)	86 (32.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	45 (17.1%)	24 (9.1%)	34 (12.9%)	30 (11.4%)	35 (13.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	37 (14.1%)	18 (6.8%)	24 (9.1%)	22 (8.4%)	29 (11.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	20 (7.6%)	10 (3.8%)	16 (6.1%)	15 (5.7%)	17 (6.5%)
血中クレアチニン増加	24 (9.1%)	9 (3.4%)	12 (4.6%)	10 (3.8%)	21 (8.0%)
体重減少	20 (7.6%)	8 (3.0%)	6 (2.3%)	16 (6.1%)	20 (7.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	14 (5.3%)	5 (1.9%)	9 (3.4%)	10 (3.8%)	11 (4.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (3.0%)	2 (0.8%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	8 (3.0%)
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
血中尿素減少	0	0	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
糸球体濾過率減少	0	0	0	0	0
単球数減少	4 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中アルブミン減少	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中重炭酸塩減少	0	0	0	0	0
血中クレアチン増加	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
血圧低下	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血圧上昇	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血中尿素増加	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	0
Ｃ－反応性蛋白増加	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
心電図異常Ｔ波	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
心電図Ｔ波振幅減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
好酸球数減少	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
フィブリンＤダイマー増加	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	0	0
全身健康状態異常	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
尿中ブドウ糖	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
国際標準比増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
肺拡散能検査値低下	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
好中球数増加	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
便潜血陽性	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血小板数減少	0	0	0	0	0
総蛋白減少	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
トランスフェリン減少	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
体重増加	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
代謝および栄養障害	152 (57.8%)	70 (26.6%)	112 (42.6%)	112 (42.6%)	124 (47.1%)
食欲減退	78 (29.7%)	33 (12.5%)	39 (14.8%)	64 (24.3%)	74 (28.1%)
低アルブミン血症	75 (28.5%)	23 (8.7%)	63 (24.0%)	27 (10.3%)	36 (13.7%)
低ナトリウム血症	26 (9.9%)	8 (3.0%)	10 (3.8%)	24 (9.1%)	24 (9.1%)
低カルシウム血症	24 (9.1%)	11 (4.2%)	15 (5.7%)	13 (4.9%)	20 (7.6%)
低マグネシウム血症	25 (9.5%)	7 (2.7%)	12 (4.6%)	19 (7.2%)	17 (6.5%)
低カリウム血症	28 (10.6%)	11 (4.2%)	13 (4.9%)	18 (6.8%)	24 (9.1%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高血糖	7 (2.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)
脱水	6 (2.3%)	3 (1.1%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)
高カルシウム血症	0	0	0	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
高カリウム血症	4 (1.5%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
低リン血症	6 (2.3%)	0	3 (1.1%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
鉄欠乏	0	0	0	0	0
悪液質	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
細胞死	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
電解質失調	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高アミラーゼ血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高ナトリウム血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高尿酸血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
低クロール血症	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
過小食	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
低蛋白血症	4 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
栄養障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
多飲症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
皮膚および皮下組織障害	204 (77.6%)	154 (58.6%)	192 (73.0%)	50 (19.0%)	75 (28.5%)
そう痒症	29 (11.0%)	18 (6.8%)	25 (9.5%)	8 (3.0%)	13 (4.9%)
発疹	123 (46.8%)	88 (33.5%)	115 (43.7%)	18 (6.8%)	35 (13.3%)
脱毛症	10 (3.8%)	5 (1.9%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)
ざ瘡様皮膚炎	60 (22.8%)	46 (17.5%)	57 (21.7%)	10 (3.8%)	15 (5.7%)
斑状丘疹状皮疹	16 (6.1%)	11 (4.2%)	14 (5.3%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)
紅斑	10 (3.8%)	4 (1.5%)	10 (3.8%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)
皮膚障害	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	5 (1.9%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	0
ざ瘡	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚乾燥	21 (8.0%)	16 (6.1%)	17 (6.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
皮膚疼痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
痒疹	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0
無菌性膿疱	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
水疱	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
褥瘡性潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚炎	9 (3.4%)	9 (3.4%)	9 (3.4%)	0	2 (0.8%)
斑状出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
湿疹	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
剥脱性発疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
環状肉芽腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮下出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
男性型多毛症	4 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
多汗症	0	0	0	0	0
多毛症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
陥入爪	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
間擦疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
爪床障害	0	0	0	0	0
爪床の炎症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
爪の障害	4 (1.5%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
爪ジストロフィー	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
爪毒性	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
寝汗	0	0	0	0	0
爪破損	0	0	0	0	0
爪甲剥離症	6 (2.3%)	2 (0.8%)	6 (2.3%)	0	0
爪甲脱落症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
脂肪織炎	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
丘疹	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口囲皮膚炎	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
点状出血	0	0	0	0	0
色素沈着障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
紫斑	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丘疹性皮疹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
そう痒性皮疹	4 (1.5%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
痂皮	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
敏感肌	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
皮膚びらん	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	0	0
皮膚剥脱	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
皮膚亀裂	10 (3.8%)	5 (1.9%)	9 (3.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
皮膚出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚病変	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚局面	0	0	0	0	0
皮膚反応	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚毒性	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
皮膚潰瘍	12 (4.6%)	9 (3.4%)	12 (4.6%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
線状出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
うっ滞性皮膚炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
乾皮症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
神経系障害	83 (31.6%)	44 (16.7%)	47 (17.9%)	48 (18.3%)	63 (24.0%)
頭痛	10 (3.8%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	5 (1.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	22 (8.4%)	11 (4.2%)	6 (2.3%)	10 (3.8%)	12 (4.6%)
味覚不全	17 (6.5%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	11 (4.2%)	14 (5.3%)
浮動性めまい	19 (7.2%)	12 (4.6%)	14 (5.3%)	11 (4.2%)	14 (5.3%)
錯感覚	15 (5.7%)	9 (3.4%)	8 (3.0%)	5 (1.9%)	10 (3.8%)
味覚障害	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	8 (3.0%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)	4 (1.5%)	6 (2.3%)
記憶障害	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (2.3%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)
痙攣発作	0	0	0	0	0
運動失調	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
灼熱感	0	0	0	0	0
脳梗塞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
認知障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
注意力障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
錐体外路障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0
頭部不快感	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
神経圧迫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
神経痛	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)
神経毒性	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
視神経炎	0	0	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
失神寸前の状態	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
下肢静止不能症候群	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
くも膜下出血	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
失神	3 (1.1%)	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
感染症および寄生虫症	157 (59.7%)	103 (39.2%)	137 (52.1%)	40 (15.2%)	53 (20.2%)
肺炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)
結膜炎	7 (2.7%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)	0	5 (1.9%)
帯状疱疹	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
口腔真菌感染	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0
粘膜感染	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
敗血症	3 (1.1%)	0	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)
副鼻腔炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
四肢膿瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	0
細菌感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
蜂巣炎	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	0	1 (0.4%)
膀胱炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪の皮膚糸状菌症	0	0	0	0	0
耳感染	0	0	0	0	0
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
丹毒	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
毛包炎	9 (3.4%)	7 (2.7%)	8 (3.0%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
真菌性足感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
真菌感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
せつ	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
胃腸炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
歯肉炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
膿痂疹	0	0	0	0	0
感染	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
限局性感染	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
爪感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
好中球減少性敗血症	2 (0.8%)	0	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)
食道カンジダ症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪真菌症	0	0	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔カンジダ症	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)
真菌性口腔咽頭炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
爪囲炎	130 (49.4%)	90 (34.2%)	120 (45.6%)	18 (6.8%)	21 (8.0%)
膿疱	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
膿疱性皮疹	6 (2.3%)	5 (1.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
敗血症性ショック	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
皮膚カンジダ	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
皮膚感染	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	0	0
軟部組織感染	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
全身性感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
足部白癬	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (1.1%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
尿路性敗血症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
膣感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
ウイルス感染	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
創傷感染	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼障害	35 (13.3%)	20 (7.6%)	27 (10.3%)	4 (1.5%)	13 (4.9%)
流涙増加	5 (1.9%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)
眼瞼浮腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
霧視	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
ドライアイ	11 (4.2%)	6 (2.3%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)
眼脂	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
非感染性結膜炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
眼窩周囲浮腫	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
眼瞼炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
結膜欠損	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
結膜濾胞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
眼出血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
眼刺激	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼球浮腫	0	0	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0
眼瞼出血	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
眼瞼発疹	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
緑内障	0	0	0	0	0
前房狭隅角	0	0	0	0	0
眼充血	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
眼窩周囲腫脹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
翼状片	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
眼瞼腫脹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
睫毛乱生	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	0	0
長睫毛症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	0	0
ぶどう膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
眼球乾燥症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	68 (25.9%)	40 (15.2%)	50 (19.0%)	42 (16.0%)	45 (17.1%)
呼吸困難	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
鼻出血	23 (8.7%)	9 (3.4%)	11 (4.2%)	18 (6.8%)	19 (7.2%)
しゃっくり	6 (2.3%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)
咳嗽	5 (1.9%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)
発声障害	3 (1.1%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
肺動脈血栓症	0	0	0	0	0
肺塞栓症	18 (6.8%)	17 (6.5%)	17 (6.5%)	6 (2.3%)	7 (2.7%)
呼吸不全	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻漏	0	0	0	0	0
急性呼吸不全	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
労作性呼吸困難	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
喀血	6 (2.3%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
低酸素症	0	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	0
鼻痂皮	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
鼻乾燥	5 (1.9%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
鼻の炎症	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
口腔咽頭痛	4 (1.5%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
咽頭の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
胸水	0	0	0	0	0
肺臓炎	7 (2.7%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)	0	2 (0.8%)
気胸	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
萎縮性鼻炎	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (12.9%)	11 (4.2%)	25 (9.5%)	18 (6.8%)	21 (8.0%)
筋肉痛	10 (3.8%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)	6 (2.3%)	6 (2.3%)
背部痛	8 (3.0%)	3 (1.1%)	6 (2.3%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0
関節痛	5 (1.9%)	2 (0.8%)	5 (1.9%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
骨痛	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
関節腫脹	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
筋痙縮	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
筋力低下	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
筋骨格痛	3 (1.1%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)
四肢痛	7 (2.7%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
シェーグレン症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
滑液嚢腫	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
腎および尿路障害	14 (5.3%)	4 (1.5%)	7 (2.7%)	8 (3.0%)	13 (4.9%)
腎機能障害	8 (3.0%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	8 (3.0%)
慢性腎臓病	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性腎障害	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
蛋白尿	0	0	0	0	0
腎不全	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
排尿困難	4 (1.5%)	2 (0.8%)	4 (1.5%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
乏尿	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頻尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
腎塩類喪失症候群	0	0	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.4%)
血管障害	37 (14.1%)	23 (8.7%)	27 (10.3%)	15 (5.7%)	19 (7.2%)
低血圧	9 (3.4%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	7 (2.7%)	7 (2.7%)
深部静脈血栓症	12 (4.6%)	11 (4.2%)	11 (4.2%)	0	4 (1.5%)
塞栓症	4 (1.5%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
動脈血栓症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
ベーチェット症候群	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
静脈塞栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
潮紅	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高血圧	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)
頚静脈血栓症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
静脈炎	4 (1.5%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)
血栓性静脈炎	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
静脈血栓症	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
四肢静脈血栓症	3 (1.1%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	0
肝胆道系障害	27 (10.3%)	10 (3.8%)	15 (5.7%)	17 (6.5%)	21 (8.0%)
肝機能異常	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	0	1 (0.4%)
高ビリルビン血症	18 (6.8%)	5 (1.9%)	8 (3.0%)	16 (6.1%)	17 (6.5%)
肝細胞融解	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
胆汁うっ滞	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
薬物性肝障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
脂肪肝	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
肝毒性	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
内分泌障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
抗利尿ホルモン不適合分泌	0	0	0	0	0
甲状腺腫瘤	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
傷害、中毒および処置合併症	148 (56.3%)	6 (2.3%)	148 (56.3%)	10 (3.8%)	9 (3.4%)
注入に伴う反応	146 (55.5%)	2 (0.8%)	146 (55.5%)	7 (2.7%)	6 (2.3%)
吻合部潰瘍	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)
頭蓋脳損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
転倒	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
四肢損傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	0
リコール現象	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
皮膚裂傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
皮膚創傷	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
創傷	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
創合併症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
心臓障害	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
動悸	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
洞性頻脈	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	0

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed
頻脈	0	0	0	0	0
心室細動	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	4 (1.5%)	0	2 (0.8%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)
難聴	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
耳鳴	1 (0.4%)	0	0	1 (0.4%)	0
回転性めまい	2 (0.8%)	0	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
免疫系障害	0	0	0	0	0
過敏症	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 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
血管腫	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
化膿性肉芽腫	0	0	0	0	0
精神障害	6 (2.3%)	6 (2.3%)	4 (1.5%)	4 (1.5%)	5 (1.9%)
不安	3 (1.1%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)
錯乱状態	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0	0
譫妄	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
振戦譫妄	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)
不眠症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)
生殖系および乳房障害	15 (5.7%)	9 (3.4%)	14 (5.3%)	5 (1.9%)	5 (1.9%)
亀頭包皮炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
乳房腫脹	0	0	0	0	0
性器びらん	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
性器発疹	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
会陰痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
会陰潰瘍	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	0	0
陰嚢皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
陰嚢潰瘍	3 (1.1%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
女性外陰部潰瘍	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
外陰腟乾燥	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	0
外陰腟の炎症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	0	0
外陰腟そう痒症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)	2 (0.8%)

	LACP/ACP-L				
	Related to Any	Related to Lazertinib	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed

Key: AE = adverse event
Note: An AE is categorized as related if assessed by the investigator as possibly, probably, 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.

[tsfae11part1of2.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsfae11.sas] 15SEP2023, 11:14
[tsfae11part2of2.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc3002/dbr_csr/re_csr1/tsfae11.sas] 15SEP2023, 11:14

2.7.6.4 国際共同第 3 相試験（61186372NSC3001 試験，参考資料：5.3.5.1.4）

2.7.6.4.1 概要

2.7.6.4.1.1 計画

(1) 治験の標題

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

(2) 治験実施医療機関

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

(3) 公表文献（引用文献）

なし

(4) 治験実施期間

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

(5) 開発の相

第 3 相

(6) 目的

主要目的：

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

副次目的：

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

(7) 治験方法

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

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

(8) 被験者数

計画時：約 300 例

解析時：

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

(9) 診断及び主な組入れ基準

本試験の対象は，（1）EGFR Exon 20 挿入変異を 1 次変異で有し，局所進行又は転移性非扁平上皮 NSCLC を有することが組織学的又は細胞学的に確認され，（2）固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）v 1.1 に基づく測定可能病変を有し，（3）ECOG PS が 0 又は 1，（4）十分な臓器機能及び骨髄機能を有する患者とした。なお，局所進行又は転移性疾患に対する全身治療歴がある患者（治験実施計画書に規定した場合を除く*），NSCLC の併発が同時期に確認されている患者又は未治療の脳転移を有する患者は対象から除外した。

* 局所進行又は転移性疾患に対する全身治療歴がある患者は除外されるが，以下の場合は許容される。

- プラチナ製剤を含む 2 剤併用アジュバント又はネオアジュバント化学療法は，本試験の同意取得 12 カ月以上前までに完了した場合。
- 肺に対する局所放射線療法は，ランダム化 6 カ月以上前までに完了，肺以外の部位に対する症状緩和を目的とした放射線療法は，ランダム化 7 日以上前までに完了した場合。
- 局所進行又は転移性疾患治療のための非標準的 1 次治療としての承認済 EGFR-TKI（ゲフィチニブ，エルロチニブ，アファチニブ，ダコミチニブ又はオシメルチニブ）の単剤療法は，1）投与期間が 8 週間

以内，2）腫瘍量の増加により，奏効しなかったことが（放射線学的に）確認され，3）関連する毒性がベースラインまで回復，4）ランダム化 2 週間以上前又は 4 半減期以上前（いずれか長い方）までに投与中止した場合。ただし，EGFR Exon 20 挿入変異を標的とする EGFR-TKI の治験薬（TAK-788，poziotinib 等）の前治療は許容されない。

(10)治験治療薬，用量，投与方法

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

ACP 群：

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

CP 群：

- ペメトレキセド 500 mg/m^2（ビタミン補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用投与し，その後は疾患進行まで単剤維持療法として，各サイクルの Day 1 に投与する。
- カルボプラチン AUC 5 を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に投与する。

(11)投与期間

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

(12)評価基準

以下の評価を実施した。

<u>有効性</u>

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

<u>安全性</u>

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

<u>薬物動態</u>

血清中アミバンタマブ濃度

免疫原性

抗アミバンタマブ抗体

バイオマーカー

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

(13)統計手法

統計学的仮説は，EGFR Exon 20 挿入変異を有する未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において，標準治療である CP 併用療法にアミバンタマブを追加した併用療法が，CP 併用療法と比較して PFS を延長（疾患進行又は死亡のリスクを低下）させることであった。PFS の比較はログランク検定（両側有意水準 0.05）を用い，PFS の中央値が少なくとも 3 カ月改善（CP 群で 5 カ月，ACP 群で 8 カ月）に相当するハザード比（HR）0.625 を約 90%の検出力で検出するために必要な PFS イベント数を 200 例と算出した。年間脱落率を 5%と想定し，本試験で必要な総被験者数を約 300 例（各群 150 例）と設定した。

有効性の主要評価項目（RECIST v 1.1 に基づく BICR 判定による PFS）の解析には，FAS（2.7.6.4.1.1(8) 被験者数参照）を用いた。ECOG PS（0 又は 1）及び脳転移の既往（有又は無）で層別化したログランク検定を，Breslow の手法を用いて行った。なお，過去の EGFR-TKI の使用（有又は無）を層別因子と規定していたが，本試験において EGFR-TKI の使用歴を有する被験者は合計 4 例とごく少数であったため，層別因子とせずに検定することとした。ログランク検定と同じ層別因子を用いた層別 Cox モデルにより，PFS の HR 及びその 95%信頼区間（CI）を算出した。副次評価項目は，奏効率（ORR），奏効期間（DOR），全生存期間（OS），後治療に至るまでの期間（TTST），最初の後治療を受けた後の PFS（PFS2），症状進行までの期間（TTSP）とした。

主要評価項目及び重要な副次評価項目（ORR 及び OS）の仮説検定における全体の第一種の過誤率を 5%に制御するため，階層的な固定順序法を用いた。主要評価項目である PFS の検定結果で統計学的有意差が認められた場合は，ORR，OS の順で，全体の両側有意水準を 0.05 として逐次的に検定することとした。

PFS の最終解析時点（85 例の死亡が推定される時点）で，OS の中間解析を実施することとした。OS の最終解析は，OS データが更に収集された時点（最初の被験者のランダム化から約 48 カ月後の全体で約 210 例の死亡が予想される時点）で実施予定である。

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

2.7.6.4.1.2　結果

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

(1) 被験者の背景及び内訳

1) 被験者の内訳

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

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

2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

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

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

3) 曝露状況

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

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

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

(2) 有効性

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

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

- 主要評価項目である BICR 判定による PFS の主要解析で，ACP 群では CP 群と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある PFS の延長が示されたことから（HR：0.395，p<0.0001），本試験は主要評価項目を達成した。治験担当医師判定による PFS でも CP 群と比較して ACP 群で同程度の延長が認められた（HR：0.383，p<0.0001）。さらに，事前に規定したほとんどの部分集団で CP 群と比較して ACP 群で PFS の延長が認められた。
- PFS の延長は，ORR の統計学的に有意な改善によっても裏付けられた（オッズ比：2.971，p<0.0001）。また，完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確定した奏効例の DOR の中央値は，ACP 群 10.09（95% CI：8.48，13.90）カ月，CP 群 5.55（95% CI：4.44，6.93）カ月で，ACP 群は CP 群の約 2 倍であった。さらに，ACP 群では CP 群と比較して標的病変のベースラインからの腫瘍縮小が認められた。
- 観察期間の中央値は 14.92 カ月で，CP 群の 65 例がアミバンタマブ単剤療法にクロスオーバーしたにもかかわらず，ACP 群は CP 群と比較して OS が延長する傾向が認められた［HR：0.675（95% CI：0.418，1.090），p=0.1056］。
- ACP 群で，TTST，PFS2 及び TTSP の改善が認められた。
- 患者報告アウトカムの解析から，ACP 群は CP 群と比較して，健康関連の生活の質を損なうことなく臨床的ベネフィットが改善したことが示された。

主要評価項目及び主な副次評価項目の有効性の結果の要約を表 2.7.6.4-1 に示す。

表 2.7.6.4-1 PFS の最終解析時の有効性評価項目の要約

（カットオフ日：2023 年 5 月 3 日）

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

[a] BICR による評価。
[b] ランダム化日から，後治療である抗癌剤治療開始日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。
[c] ランダム化日から，後治療である抗癌剤治療開始後，PFS の評価に用いた疾患進行後に発生した，治験担当医師判定に基づく 2 回目の客観的な疾患進行日又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。
[d] ランダム化日から，症状進行日（治験担当医師が肺癌に関連すると判断し，症状管理のための抗癌剤治療の変更及び／若しくは臨床的介入を必要とする，新たな症状の発現若しくは症状悪化）又は死亡日のいずれか早い時点までの期間と定義した。

(3) 安全性

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

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

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

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

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

(4) 薬物動態

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

2.7.6.4.1.3 結論

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

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

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

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

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

2.7.6.4.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象

2023 年 5 月 3 日（カットオフ）時点で認められた全ての有害事象及び治験治療薬と関連性がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.4-2 及び表 2.7.6.4-3 に示す。

表 2.7.6.4-2 全ての有害事象（NSC3001 試験，安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	CP	ACP
右室機能不全	0	1 (0.7%)
洞性徐脈	0	1 (0.7%)
上室性頻脈	0	1 (0.7%)
心室性期外収縮	0	1 (0.7%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)	0
第一度房室ブロック	1 (0.6%)	0
心不全	1 (0.6%)	0
期外収縮	1 (0.6%)	0
心嚢液貯留	1 (0.6%)	0
腎および尿路障害	10 (6.5%)	19 (12.6%)
血尿	1 (0.6%)	5 (3.3%)
腎機能障害	2 (1.3%)	4 (2.6%)
排尿困難	4 (2.6%)	2 (1.3%)
腎結石症	0	2 (1.3%)
蛋白尿	0	2 (1.3%)
腎不全	0	2 (1.3%)
尿失禁	1 (0.6%)	2 (1.3%)
急性腎障害	0	1 (0.7%)
慢性腎臓病	1 (0.6%)	1 (0.7%)
緊張性膀胱	0	1 (0.7%)
排尿異常	0	1 (0.7%)
尿意切迫	0	1 (0.7%)
中毒性腎症	0	1 (0.7%)
尿管結石症	0	1 (0.7%)
尿閉	0	1 (0.7%)
頻尿	1 (0.6%)	0
多尿	1 (0.6%)	0
腹圧性尿失禁	1 (0.6%)	0
生殖系および乳房障害	8 (5.2%)	18 (11.9%)
良性前立腺肥大症	0	4 (2.6%)
性器潰瘍形成	0	3 (2.0%)
亀頭包皮炎	0	2 (1.3%)
子宮内膜肥厚	0	1 (0.7%)
血精液症	0	1 (0.7%)
卵巣腫瘤	0	1 (0.7%)
会陰潰瘍	0	1 (0.7%)
前立腺石灰化	0	1 (0.7%)
前立腺症	0	1 (0.7%)
陰嚢皮膚炎	0	1 (0.7%)
腟分泌物	0	1 (0.7%)
腟潰瘍	0	1 (0.7%)
外陰腟不快感	0	1 (0.7%)
外陰腟痛	0	1 (0.7%)
乳房浮腫	1 (0.6%)	0
勃起不全	1 (0.6%)	0
重度月経出血	1 (0.6%)	0
骨盤不快感	1 (0.6%)	0
骨盤痛	3 (1.9%)	0
腟出血	1 (0.6%)	0
外陰腟そう痒症	1 (0.6%)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (5.8%)	8 (5.3%)
化膿性肉芽腫	0	2 (1.3%)
癌疼痛	4 (2.6%)	1 (0.7%)
悪性黒色腫	0	1 (0.7%)
肝転移	0	1 (0.7%)
前立腺癌	0	1 (0.7%)

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

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

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

表 2.7.6.4-3 治験治療薬と関連性がある有害事象（NSC3001 試験，安全性解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.7.6.5 国際共同第 1b 相試験［61186372NSC1003（PALOMA），評価資料：5.3.5.2.1］

2.7.6.5.1 計画

(1) 治験の表題

進行固形癌患者を対象に，EGFR 及び MET のヒト二重特異性抗体であるアミバンタマブの皮下投与の安全性及び薬物動態を評価する非盲検，多施設共同，用量漸増，第 1b 相試験

(2) 治験実施医療機関

本試験は，カナダ，米国，英国及び韓国の計 12 施設から被験者が登録された。

(3) 公表文献

Krebs MG, Johnson ML, Cho BC, et al. Subcutaneous delivery of amivantamab in patients with advanced solid malignancies: Initial safety and pharmacokinetic results from the PALOMA study (American Association for Cancer Research Annual Meeting 2022, Abstract CT198). Cancer Res 2022;82.

Minchom AR, Krebs MG, Cho BC, et al. Subcutaneous amivantamab in patients with advanced solid malignancies: The PALOMA study - Updated safety and identification of the recommended phase 2 dose (American Society of Clinical Oncology Annual Meeting I 2023, Abstract 9126). J Clin Oncol 2023;41.

(4) 治験実施期間

2020 年 11 月 18 日（最初の被験者の同意取得日）～2023 年 10 月 30 日（安全性及び有効性の中間解析のカットオフ日）及び 2024 年 3 月 5 日（PK 解析のカットオフ日）（試験継続中）

(5) 開発の相

第 1b 相

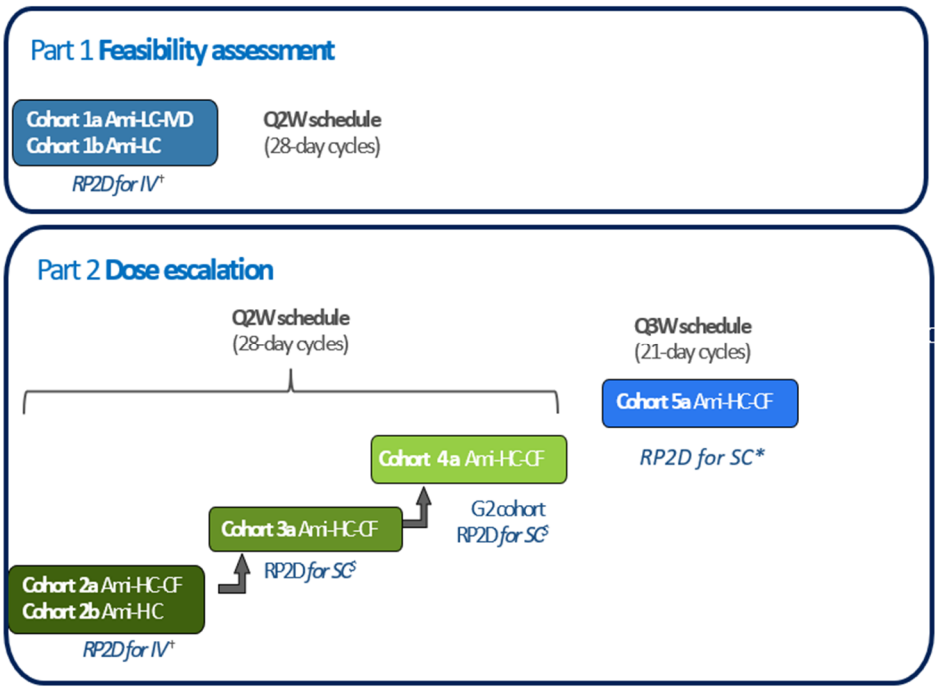
(6) 目的及び評価項目：

目的	評価項目
主要	
• rHuPH20 含有又は非含有でアミバンタマブ（50 mg/mL）を SC 投与したときの PK 及び安全性を評価する（Part 1）	• Cycle 1 の SC 投与終了時（Cycle 2 Day 1 の SC 投与直前）の C_{trough} • アミバンタマブ SC 投与時の安全性プロファイル（有害事象，DLT 及び臨床検査値より評価）
• rHuPH20 含有又は非含有でアミバンタマブ（160 mg/mL）を SC 投与したときの PK 及び安全性を評価する（Part 2）	• Cycle 1 の SC 投与終了時（Cycle 2 Day 1 の SC 投与直前）の C_{trough} • アミバンタマブ SC 投与時の安全性プロファイル（有害事象，DLT 及び臨床検査値より評価）
• 安全性が許容可能であった場合，アミバンタマブ IV 投与の RP2D で得られた曝露量と同程度の曝露量を達成するアミバンタマブ（160 mg/mL）SC 投与の用法・用量及び製剤を決定する（Part 2）	• Cycle 1 の SC 投与終了時（Cycle 2 Day 1 の SC 投与直前）の C_{trough} • アミバンタマブ SC 投与時の安全性プロファイル（有害事象，DLT 及び臨床検査値より評価）

目的	評価項目
副次	
• アミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価する	• 抗アミバンタマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体
• アミバンタマブの薬力学を評価する	• 可溶性 EGFR 及び MET 濃度
• 抗腫瘍効果を評価する	• ORR（PR 以上の奏効が認められた被験者の割合として定義）
• アミバンタマブ SC 投与の最適な投与レジメン（最大の投与間隔）を特定する（Part 2）	• アミバンタマブの定常状態での最大の投与間隔（Part 2）

(7) 試験方法

本試験は，進行固形癌患者を対象に，アミバンタマブを SC 投与したときの安全性，PK 及び有効性を評価する非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 1b 相試験である。本試験は 3 つのパートで構成され，Part 1 では rHuPH20 含有又は非含有の低濃度（50 mg/mL）アミバンタマブ静注製剤（アミバンタマブ IV 製剤）を，Part 2 では rHuPH20 含有又は非含有の高濃度（160 mg/mL）アミバンタマブ皮下注製剤（アミバンタマブ SC 製剤）を SC 投与した。Part 3 では rHuPH20 含有又は非含有の高濃度（160 mg/mL）アミバンタマブ SC 製剤とラゼルチニブ（経口投与）を併用することとしたが，本承認申請時点で未実施である。Part 1 の Cohort 1a 及び 1b 並びに Part 2 の Cohort 2a，2b，3a，4a 及び 5a について，試験方法を図 2.7.6.5-1 に示した。



† 1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）
$ 1600 mg（体重 80 kg 未満）／2240 mg（体重 80 kg 以上）
* 2560 mg（体重 80 kg 未満）／3360 mg（体重 80 kg 以上）
Ami-LC：低濃度アミバンタマブ静注製剤（50 mg/mL），Ami-HC：高濃度アミバンタマブ皮下注製剤（160 mg/mL），CF：rHuPH20 配合，IV：静脈内，MD：rHuPH20 を用時混合，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え），G2：GEN2 製剤，RP2D：第 2 相試験推奨用量，SC：皮下，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔
Cohorts 1a, 1b, 2a, 2b, 3a 及び 5a では GEN1 製剤を使用し，Cohort 4a では GEN2 製剤を使用した。

図 2.7.6.5-1 PALOMA Part 1 及び Part 2 の試験デザイン

Part 1 では，アミバンタマブ IV 製剤を用いて，rHuPH20 含有又は非含有での SC 投与の実現可能性を評価することを目的とし，低濃度（50 mg/mL）アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC，Cohort 1b で使用）及び rHuPH20 を用時混合した低濃度アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC-MD，Cohort 1a で使用）の安全性及び PK を評価した。用量は，アミバンタマブ IV 投与の RP2D である 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とし，Q2W レジメン［28 日間サイクル：Cycle 1 は QW（Day 1 又は Day 1/2 の分割投与，8，15 及び 22），Cycle 2 以降は Q2W（Day 1 及び 15）］で SC 投与した。

Part 2 では，高濃度（160 mg/mL）アミバンタマブの SC 投与の適切な用法・用量及び製剤（rHuPH20 含有又は非含有）を，安全性及び PK の結果に基づいて決定することを目的とし，高濃度アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC，Cohort 2b で使用）及び rHuPH20 を配合した高濃度アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC-CF，Cohort 2a，3a，4a 及び 5a で使用）を評価した。Cohort 2a 及び 2b の用量は，アミバンタマブ IV 投与の RP2D である 1050 mg（体重 80 kg 未満）又は 1400 mg（体重 80 kg 以上）とし，Q2W レジメンで SC 投与した。Cohort 3a 及び 4a では，より高用量の 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Q2W レジメンで SC 投与した。Cohort 5a では，2560 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）を Q3W レジメン［21 日間サイクル：Cycle 1 は QW（Day 1，8 及び 15），Cycle 2 以降は Q3W（Day 1）］で SC 投与した。

アミバンタマブ（rHuPH20 含有又は非含有）は，Part 1 の Cohort 1a 及び 1b 並びに Part 2 の Cohort 2a 及び 2b ではシリンジポンプを使用し，Part 2 の Cohort 3a，4a 及び 5a では手動注入により，臍周囲に SC 投与した。Part 1 の Cohort 1a 及び 1b 並びに Part 2 の Cohort 2a 及び 2b の開始初期の被験者には，アミバンタマブの初回投与は分割投与とし，Cycle 1 Day 1 に 350 mg を，Cycle 1 Day 2 に残りの用量を投与した。分割投与した被験者で Grade 3 以上の「IRR」が認められない場合，各コホートのその後の被験者には Cycle 1 Day 1 に全量投与することとした。これらのコホートで安全性が確認された場合，以降のコホートでは全量投与することとした。

アミバンタマブの原薬の製造工程は，商業生産に向けて臨床需要，工程改善及び目標製品プロファイルを満たすため，開発途中で [redacted] を用いた製造工程に変更した。以後，変更前の製造工程で製造された原薬を用いた製剤を GEN1 製剤，変更後の製造工程で製造された原薬を用いた製剤を GEN2 製剤と称した。Cohort 4a のみ GEN2 製剤を使用し，そのほかの全てのコホート（Cohort 1a，1b，2a，2b，3a 及び 5a）では GEN1 製剤を使用した。製造工程の変更により，糖鎖構造及び電荷不均一性がわずかに変化する可能性があるため，Cohort 3a（GEN1 製剤）及び Cohort 4a（GEN2 製剤）の PK を比較した。

SET が安全性及び PK をレビューし，用量漸増及びコホートの拡大について決定した。SET は，治験責任医師，治験依頼者のメディカルモニター，治験依頼者の安全性担当医師，臨床薬理担当者，統計専門家，及び必要に応じて治験依頼者のその他の担当者により構成された。

Part 1 及び 2 とも，既承認又は未承認を問わず，治験治療薬［アミバンタマブ（Ami-LC，Ami-LC-MD，Ami-HC 及び Ami-HC-CF）］以外の化学療法及び全身抗癌治療を禁止した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

計画被験者数は全体で約 166 例とした。

160 例にスクリーニングを実施し，55 例は不適格とされ，105 例が組み入れられた。

安全性解析対象集団は，治験治療薬を 1 回以上投与された全ての被験者とし，2023 年 10 月 30 日（安全性及び有効性の中間解析のためのカットオフ日）時点で 105 例が含まれた。

有効性解析対象集団は，安全性解析対象集団のうち，ベースライン時及び治験治療薬投与後に測定可能病変を有した被験者とし，104 例が含まれた。

PK 解析対象集団は，治験治療薬を 1 回以上投与され，アミバンタマブ濃度を 1 回以上測定した被験者とし，2024 年 3 月 5 日（PK 解析のカットオフ日）時点で 123 例が含まれた。

免疫原性解析対象集団は，治験治療薬を 1 回以上投与され，投与後の免疫原性評価用検体を 1 回以上採取された被験者とし，85 例が含まれた。

(9) 診断及び主な組入れ基準

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の固形癌を有し，EGFR 又は MET 標的療法からベネフィットが得られる可能性がある患者を対象とした。適格とした癌腫は，NSCLC，頭頸部扁平上皮癌，肝細胞癌，結腸直腸癌，腎細胞癌，甲状腺髄様癌，胃食道癌，中皮腫，乳癌及び卵巣癌であった。転移病変に対する標準治療後に進行した患者，現在利用可能なほかの全ての治療選択肢に不適格である患者，又はそれらを拒否した患者を対象とした。

(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法

Part 1 及び 2 の各コホートで使用した治験治療薬，用量及び投与方法を表 2.7.6.5-1 及び表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-1 Part 1 の治験治療薬

Cohort	**1a**	**1b**
製剤名	Ami-LC-MD	Ami-LC
製剤内容	アミバンタマブ静注製剤（50 mg/mL）及び rHuPH20（約 110000 U/mL）の混合	アミバンタマブ静注製剤（50 mg/mL）
用量	1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上）	
投与頻度	1 サイクル 28 日間 Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q2W	
投与方法	皮下注入[a]（注入部位：1 箇所） 投与量（体重 80 kg 未満／80 kg 以上）： 21 mL／28 mL[b] 注入速度 2～3 mL/分	皮下注入[a]（注入部位：1 又は 2 箇所） 投与量（体重 80 kg 未満／80 kg 以上）： 21 mL／28 mL[b] 注入速度 0.25～0.40 mL/分

Ami-LC：低濃度アミバンタマブ静注製剤（50 mg/mL），MD：rHuPH20 を用時混合，QW：1 週間間隔，Q2W：2 週間間隔，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
a シリンジポンプを用いて皮下注入。
b 投与量が 15 mL を超える場合はシリンジ 2 本を使用。

表 2.7.6.5-2 Part 2 の治験治療薬

Cohort	2a, 3a, 4a, 5a	2b
製剤名	Ami-HC-CF	Ami-HC
製剤内容	rHuPH20（2000 U/mL）を配合したアミバンタマブ皮下注製剤（160 mg/mL）	アミバンタマブ皮下注製剤（160 mg/mL）
用量	Cohort 2a 及び 2b：　1050 mg（体重 80 kg 未満）／1400 mg（体重 80 kg 以上） Cohort 3a：　1600 mg（体重 80 kg 未満）／2240 mg（体重 80 kg 以上） Cohort 4a[a]：　1600 mg（体重 80 kg 未満）／2240 mg（体重 80 kg 以上） Cohort 5a：　2560 mg（体重 80 kg 未満）／3360 mg（体重 80 kg 以上）	
投与頻度	Cohort 2a，2b，3a 及び 4a：1 サイクル 28 日間（Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q2W） Cohort 5a：1 サイクル 21 日間（Cycle 1 は QW，Cycle 2 以降は Q3W）	
投与方法	皮下注入[b]（注入部位：1 又は 2 箇所） 投与量（体重 80 kg 未満／80 kg 以上）： Cohort 2a：6.6 mL／8.8 mL Cohort 3a：10 mL／14 mL Cohort 4a：10 mL／14 mL Cohort 5a：16 mL／21 mL 注入速度 2～3 mL/分	皮下注入[b]（注入部位：1 箇所） 投与量（体重 80 kg 未満／80 kg 以上）： 6.6 mL／8.8 mL 注入速度 0.25～0.40 mL/分

Ami-HC：高濃度アミバンタマブ皮下注製剤（160 mg/mL），CF：rHuPH20 配合，QW：1 週間間隔，Q2W：2 週間間隔，Q3W：3 週間間隔，rHuPH20：ボルヒアルロニダーゼ　アルファ（遺伝子組換え）
a Cohort 4a では GEN2 製剤を使用。
b Cohort 2a 及び 2b ではシリンジポンプを用いて皮下注入。Cohort 3a，4a 及び 5a では手動皮下注入。

(11)投与期間

本試験は，スクリーニング期（28 日間以内），非盲検投与期及び投与後観察期の 3 期で構成され，投与終了後 8 週時の追跡調査来院の完了をもって試験完了とした。アミバンタマブは Q2W レジメン（28 日間サイクル）又は Q3W レジメン（21 日間サイクル）で SC 投与され，許容できない毒性が認められず，臨床的ベネフィットが得られていれば，投与継続可能とした。

(12)評価基準

1) 安全性

安全性は，有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサイン，身体所見，SC 投与部位及び ECOG PS により評価した。有害事象及び臨床検査値で示された毒性の重症度は NCI CTCAE Version 5.0 に従い評価した。

2) 薬物動態

血液検体を採取し，血清中アミバンタマブ濃度を測定した。薬物動態の評価には，C_{max} 及び C_{trough} を主に使用した。PK の主要評価項目は，Cycle 1 の SC 投与終了時（Cycle 2 Day 1 の SC 投与直前）の C_{trough} であった。

3) 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及び抗 rHuPH20 抗体を解析した。

4) 薬力学

アミバンタマブ投与前及び投与後の血液検体より，薬力学的マーカー（可溶性 EGFR 及び MET 濃度）を解析した。

5) 有効性

抗腫瘍効果は，スクリーニング時及びその後は Cycle 1 Day 1 を基点に 6（+1）週ごとに，記録された標的活動病変に対し，CT，MRI 等による画像検査を用いて評価した。CNS 画像検査は，投与期間中，臨床的に必要であれば，繰り返し実施することとした。抗腫瘍効果は，RECIST Version 1.1 に従い，治験担当医師が評価した。

(13)統計手法

正式な仮説検定は実施しなかった。データは記述統計量を用いて要約した。連続変数は，観察数，平均値，標準偏差，CV%，中央値及び範囲を適宜用いて要約した。カテゴリー値は，観察数及び割合を用いて適宜要約した。

被験者数の決定

本試験は，rHuPH20 含有又は非含有のアミバンタマブの SC 投与について予備的なデータを得るためにデザインされた。そのため，仮説検定に基づく被験者数の設定はしていない。Part 1 では，Cohort 1a 及び 1b に各 8 例を組み入れることとした。毒性以外の理由により，安全性及び PK 評価が可能な被験者がコホート内で 6 例に満たない場合，該当コホートへの被験者の補充を可とした。Part 2 の被験者数は，計画したコホート数及び各コホートに含まれた被験者数により設定され，合計被験者数は約 150 例を予定した。各コホートにおけるアミバンタマブ SC 投与の安全性及び PK を更に評価するため，被験者の追加を可とした。

2.7.6.5.2 結果

(1) 被験者の内訳

安全性解析対象集団は 105 例（Part 1：16 例，Part 2：89 例）であり，83 例は GEN1 製剤，22 例は GEN2 製剤を投与された。

カットオフ時点で，アミバンタマブ（Ami-LC，Ami-LC-MD，Ami-HC 及び Ami-HC-CF）を SC 投与された 105 例のうち，84 例（80%）が投与を中止しており，最も多い中止理由は疾患進行（75 例，71.4%）であった。21 例（20.0%）は投与を継続していた。

初回投与時のアミバンタマブの分割投与／全量投与については，Cohort 1a 及び 1b では，各 5 例が分割投与され，各 3 例が全量投与された。Cohort 2a では 5 例が分割投与され，4 例が全量投与された。Cohort 2b では 4 例が分割投与され，4 例が全量投与された。Cohort 3a，4a 及び 5a の被験者はいずれも全量投与された。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

人口統計学的特性はコホート間でおおむね同様であった。年齢の中央値（範囲）は 64（36～84）歳であった。性別では女性が 53.3%で，人種別では白人（51.4%）が最も多く，次いでアジア人（44.8%）であった。体重の中央値（範囲）は 63.70（32.0～139.4）kg で，80 kg 未満の被験者の割合は 83.8%であった。ベースライン時の ECOG PS は 0（15.2%）又は 1（84.8%）であった。被験者の癌腫は NSCLC が多く（91 例，86.7%），病期は Stage IV の被験者がほとんどであった。その他の癌腫を有する被験者は 14 例であり，結腸直腸癌 8 例，頭頸部扁平上皮癌 2 例，胃食道癌，乳癌，直腸腺癌及び十二指腸腺癌が各 1 例であった。

(3) 曝露

2 カ月以上アミバンタマブを投与された被験者は 58 例（55.2%）であった。アミバンタマブの投与期間の中央値（範囲）は 2.300（0.03～30.42）カ月であり，投与回数の中央値（範囲）は 7.0（1～69）回であった。

(4) 安全性

有害事象の概要を表 2.7.6.5-3 に示した。有害事象の発現割合は 99.0%（104/105 例）であり，アミバンタマブと関連がある有害事象の発現割合は 90.5%（95 例）であった。有害事象の発現割合及び種類に，コホート間で大きな違いは認められなかった。重症度は Grade 1 又は 2 が多かった（58.1%）。

全体として，発現割合が高かった有害事象（SOC）は，皮膚および皮下組織障害（81.0%），胃腸障害（67.6%），一般・全身障害および投与部位の状態（61.0%），感染症および寄生虫症（51.4%），筋骨格系および結合組織障害（51.4%），代謝および栄養障害（50.5%），呼吸器，胸郭および縦隔障害（46.7%），神経系障害（35.2%），傷害，中毒および処置合併症（25.7%）並びに臨床検査（25.7%）であった。

最も多く報告されたアミバンタマブと関連がある有害事象（PT）はざ瘡様皮膚炎（58.1%，61 例）であった。被験者の 10%以上に認められたアミバンタマブと関連があるその他の有害事象は，爪囲炎（31.4%），筋肉痛（20.0%），口内炎（19.0%），疲労（19.0%），そう痒症（18.1%），注入に伴う反応（16.2%），低アルブミン血症（14.3%），末梢性浮腫（14.3%）及び皮膚乾燥（10.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 41.0%（43 例）であり，アミバンタマブと関連がある Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 3.8%（4 例）であった。DLT は報告されなかった。

アミバンタマブの投与中止に至った有害事象の発現割合は，全体で 16.2%（17 例）であった。2 例以上で報告された有害事象（SOC）は，呼吸器，胸郭および縦隔障害（5 例，4.8%），一般・全身障害および投与部位の状態（3 例，2.9%），胃腸障害（2 例，1.9%），感染症および寄生虫症（2 例，1.9%），神経系障害（2 例，1.9%）であった。アミバンタマブの投与中止に至ったアミバンタマブと関連がある有害事象の発現割合は 2.9%（3 例）であり，その内訳（PT）は，Grade 1 又は 2 の肺臓炎（1.9%，2 例）及び Grade 2 の無力症（1.0%，1 例）であった。

アミバンタマブの投与中断又は減量に至ったアミバンタマブと関連がある有害事象の発現割合は，それぞれ 10.5%（11 例）及び 9.5%（10 例）であった。

同じ用法・用量［1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上），Q2W レジメン］で投与した Cohort 3a（GEN1 製剤）及び Cohort 4a（GEN2 製剤）間で，有害事象の発現割合及び重症度に大きな違いは認められなかった。

重篤な有害事象の発現割合は 38.1%（40 例）であり，発現割合及び種類にコホート間で大きな違いは認められなかった。アミバンタマブと関連がある重篤な有害事象の発現割合は 3.8%（4 例）であり，その内訳（PT）は，肺臓炎（1.9%，2 例），並びに労作性呼吸困難，注入に伴う反応及び脱水（各 1.0%，各 1 例）であった。死亡に至った有害事象の発現割合は 10.5%（11 例）であり，いずれもアミバンタマブと「関連なし」と判断された。

アミバンタマブ IV 単剤投与の既知の安全性プロファイルに基づき，「発疹」，「IRR」及び「肺臓炎」を注目すべき有害事象とした。試験期間中，アミバンタマブ SC 投与により新たに特定した注目すべき有害事象はなかった。

「IRR」の発現割合は全体で 16.2%（17 例）であり，重症度はいずれも Grade 1（4.8%，5 例）又は Grade 2（11.4%，12 例）であった。多く報告された症状は，悪寒（8.6%），発熱（6.7%）及び頻脈（2.9%）であった。Cohort 5a での「IRR」の発現割合（20.0%，5/25 例）は，ほかのコホートと比べてやや高く，重症度はいずれも Grade 2 であった。Cohort 5a では高用量を投与したため，Cycle 1 Day 1 での「IRR」のリスクが増加したことが示唆された。「IRR」はいずれもアミバンタマブの初回投与後 7 時間以内に認められ，その後の投与では報告されなかった。また，Part 1 の Cohort 1a 及び 1b 並びに Part 2 の Cohort 2a 及び 2b で，分割投与と全量投与の「IRR」リスクについて評価した結果，全量投与による「IRR」のリスク増加は認められなかった（分割投与時の発現割合：20%，全量投与時の発現割合：18%）。したがって，本試験ではほとんどの被験者が Cycle 1 Day 1 に全量投与された。

「発疹」の発現割合は全体で 72.4%（76 例）であり，大半（75 例）が Grade 1 又は 2 であった。アミバンタマブと関連がある「発疹」の発現割合は 71.4%（75 例）であった。最も多く報告されたアミバンタマブと関連がある「発疹」はざ瘡様皮膚炎（58.1%，61 例）であった。

「肺臓炎」の発現割合は全体で 2.9%（3 例）であり，重症度はいずれも Grade 1 又は 2 であった。このうち Cohort 3a の 2 例に発現した肺臓炎はアミバンタマブと「関連あり」と判断され，アミバンタマブの投与中止に至った。

臍周囲へのアミバンタマブ SC 投与（シリンジポンプ使用及び手動注入）の忍容性は良好であり，有害事象として報告された注入部位反応は，Grade 1 の紅斑又は Grade 1 の投与部位の硬結が多く，いずれもアミバンタマブの投与中止，投与中断又は減量には至らなかった。

アミバンタマブの投与開始後，全てのコホートで血清アルブミン値はベースライン値から約 20%低下し，Cycle 1 及び Cycle 2 で最も顕著に低下した。Cycle 3 以降はおおむね安定したが，ほとんどの被験者でベースライン値を下回ったままであった。血清アルブミン値の低下は，MET 阻害剤に予想される薬理作用である。低アルブミン血症の発現割合は 20.0%（21 例）で，重症度は Grade 3 の 1 例を除き，いずれも Grade 1 又は 2 であった。投与期間中，安全性に関する臨床検査値，バイタルサイン又は心電図の結果に，臨床的に意味のある変化は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
Analysis set: Safety	8	8	16	9	8	17	25	22	25	105
Subjects with 1 or more:										
AEs	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	21 (95.5%)	25 (100.0%)	104 (99.0%)
Related AEs	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)	21 (84.0%)	18 (81.8%)	23 (92.0%)	95 (90.5%)
Grade 3 or Higher related AEs	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	2 (9.1%)	0	4 (3.8%)
Maximum toxicity grade										
Grade 1	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	1 (4.5%)	2 (8.0%)	7 (6.7%)
Grade 2	2 (25.0%)	7 (87.5%)	9 (56.3%)	4 (44.4%)	5 (62.5%)	9 (52.9%)	14 (56.0%)	12 (54.5%)	10 (40.0%)	54 (51.4%)
Grade 3	4 (50.0%)	0	4 (25.0%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)	5 (20.0%)	7 (31.8%)	11 (44.0%)	32 (30.5%)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 5	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	5 (20.0%)	1 (4.5%)	2 (8.0%)	11 (10.5%)
AEs leading to death[a]	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	5 (20.0%)	1 (4.5%)	2 (8.0%)	11 (10.5%)
Serious AEs	5 (62.5%)	2 (25.0%)	7 (43.8%)	4 (44.4%)	1 (12.5%)	5 (29.4%)	11 (44.0%)	8 (36.4%)	9 (36.0%)	40 (38.1%)
Related serious AEs	0	0	0	0	0	0	3 (12.0%)	1 (4.5%)	0	4 (3.8%)
Drug related AEs leading to death	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion Related Reactions (IRR)	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	17 (16.2%)
Rash[b]	6 (75.0%)	6 (75.0%)	12 (75.0%)	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)	18 (72.0%)	13 (59.1%)	18 (72.0%)	76 (72.4%)
Related	6 (75.0%)	6 (75.0%)	12 (75.0%)	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)	17 (68.0%)	13 (59.1%)	18 (72.0%)	75 (71.4%)
AEs leading to discontinuation of study agent	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	7 (28.0%)	3 (13.6%)	2 (8.0%)	17 (16.2%)
Related	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	3 (2.9%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total

Key: AE = adverse event, IRR = Infusion Related Reaction, [redacted] = [redacted], DL = dose level, Ami = amivantamab.
[a] AEs leading to death are based on AE outcome of Fatal.
[b] Rash includes: Acne, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Dermatitis infected, Erythema, Folliculitis, Rash, Rash erythematous, Rash macular, Rash maculo-papular, Rash pustular, Skin exfoliation.
Note: Cohort 1A: Ami 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 1B: Ami 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2B: Ami 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 3A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80kg); Cohort 4A: [redacted] Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600mg (2240mg, >=80kg); Cohort 5A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80kg)
Clinical cut-off date: 30OCT2023.

[tsfae01.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc1003/dbr_interim_analysis1/re_interim_analysis1/tsfae01.sas] 12APR2024, 09:39

Confidential

(5) 薬物動態／薬力学

- アミバンタマブ SC 投与後の t_{max} の中央値は，初回投与後は 70.30～96.88 時間，Cycle 2 Day 1 投与後は 46.26～70.39 時間であった（表 2.7.6.5-4）。
- いずれのコホートでも，血清中アミバンタマブの C_{trough} の平均値は Cycle 2 Day 1 まで経時的に上昇し，Cycle 2 Day 1 以降やや低下した後，最終測定時点まで安定した。Cycle 4 Day 1 の C_{trough} の平均値は，Cohort 3a では Cycle 2 Day 1 と同程度であり，それ以外のコホートでは Cycle 2 Day 1 よりも数値的に低かった。
- Cycle 2 Day 1 の投与前の C_{trough} の平均値はおおむね用量依存的に増加し，Cohort 5a の値が最も高く，次いで Cohort 3a 及び 4a であり，Cohort 1a，1b，2a 及び 2b の値が最も低かった。
- 血清中アミバンタマブ濃度の平均値は，Cohort 3a（GEN1 製剤）と Cohort 4a（GEN2 製剤）でおおむね同程度であった。
- アミバンタマブ SC 投与後，血清中 EGFR 及び MET 濃度の平均値は初回投与後に大幅に低下し，投与期間中，いずれのコホートも低値を維持した。

表 2.7.6.5-4 アミバンタマブ SC 投与後の PK（PK 解析対象集団）

Pharmacokinetics of Amivantamab (mean [SD], t_{max}: median [range])	**Cohort 1a Ami-LC-MD**	**Cohort 1b Ami-LC**	**Cohort 2a Ami-HC-CF**	**Cohort 2b Ami-HC**	**Cohort 3a Ami-HC-CF**	**Cohort 4a Ami-HC-CF**	**Cohort 5a Ami-HC-CF**
Cycle 1 Day 1							
n	8	8	8	8	25[a]	35[b]	25[c]
C_{max} (µg/mL)	84.7 (20.0)	67.4 (24.8)	179 (106)	93.9 (68.1)	183 (82.0)	147 (54.1)	271 (89.4)
t_{max} (h)	72.03 (46.78 - 169.85)	73.64 (69.50 - 211.63)	70.86 (67.00 - 165.28)	96.88 (22.40 - 190.70)	70.30 (46.13 - 193.00)	70.88 (46.17 - 197.58)	70.50 (22.25 - 192.13)
$AUC_{0\text{-}168h}$ (µg.h/mL)	10817 (2477)	9322 (4439)	19041 (9497)	9871 (6471)	22753 (9560)	19834 (7345)	34532 (12139)
Cycle 2 Day 1							
n	6	6[d]	8	4[e]	14[f]	28[g]	17[h]
C_{trough} (µg/mL)	200 (44.9)	193 (59.9)	272 (97.3)	233 (133)	390 (145)	407 (104)	505 (125)
C_{max} (µg/mL)	311 (98.3)	255 (67.7)	396 (141)	335 (143)	608 (196)	562 (135)	922 (256)
t_{max} (h)	46.26 (44.05 - 48.15)	69.30 (24.20 - 73.17)	46.47 (22.05 - 70.50)	69.05 (46.72 - 335.42)	48.33 (23.42 - 73.80)	47.92 (45.57 - 73.33)	70.39 (22.93 - 72.18)
AUC_{τ} (µg.h/mL)	78674 (24472)	70246 (22061)	101609 (44036)	74300 (23630)	153578 (45952)	151788 (38619)	314539 (77368)
Cycle 4 Day 1							
n	5	4	5	-	10	14	9
C_{trough} (µg/mL)	119 (66.9)	152 (89.3)	195 (83.1)	-	401 (137)	224 (80.6)	257 (150)

[a] n=22 for $AUC_{0\text{-}168h.}$,[b] n=33 for $AUC_{0\text{-}168h.}$,[c] n=23 for $AUC_{0\text{-}168h,}$ [d] n=5 for $AUC_{\tau.}$[e] n=5 for C_{max} and t_{max},[f] n=13 for C_{max}, and t_{max}, and n=11 for $AUC_{\tau,}$[g] n=29 for C_{max} and t_{max}, and n=26 for $AUC_{\tau,}$ [h] n=16 for C_{max} and t_{max}, and n=15 for AUC_{τ}

Cohort 1a: Ami-LC-MD 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 1b: Ami-LC 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2b: Ami-HC 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 3a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80kg); Cohort 4a: [redacted]GEN2 Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600mg (2240mg, >=80kg); Cohort 5a: Ami-HC-CF 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80kg)
Note: PK data cutoff 5 March 2024, clinical cut off 30 October 2023.

(6) 免疫原性

・ アミバンタマブを SC 投与され，免疫原性評価用の適切な検体が得られた被験者は全体で 85 例であり，いずれの被験者もアミバンタマブ投与後の抗アミバンタマブ抗体は陰性であった。

・ アミバンタマブ及び rHuPH20 を SC 投与され，免疫原性評価用の適切な検体が得られた被験者は全体で 79 例であり，そのうち 9 例（11.4%）は抗 rHuPH20 抗体が陽性であった。抗 rHuPH20 抗体がアミバンタマブの PK に及ぼす影響は認められなかった。

(7) 有効性

臨床的ベネフィット（確定 CR＋確定 PR＋11 週以上の安定）は，アミバンタマブを SC 投与された被験者全体の 35.6%（37/104 例）で認められた。確定奏効例 7 例（いずれも PR）の DOR は，6 カ月以上が 3 例，12 カ月以上が 2 例，18 カ月以上が 1 例であった。

2.7.6.5.3 結論

本試験は，進行固形癌患者を対象に，アミバンタマブを SC 投与したときの安全性，PK 及び有効性を評価する非盲検，非ランダム化，多施設共同，第 1b 相試験であった。本試験では，異なるアミバンタマブ製剤［低濃度及び高濃度（LC 及び HC），異なる製造工程（GEN1 製剤及び GEN2 製剤），rHuPH20 含有及び非含有］を使用した。Part 1 では，低濃度（50 mg/mL）アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC）及び rHuPH20 を用時混合した低濃度アミバンタマブ IV 製剤（Ami-LC-MD）を用いて，アミバンタマブ IV の RP2D にて SC 投与し，アミバンタマブの SC 投与の実現可能性を評価した。Part 2 では，高濃度（160 mg/mL）アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC）及び rHuPH20 を配合した高濃度アミバンタマブ SC 製剤（Ami-HC-CF）を評価した。

製造工程の変更について，Cohort 3a（GEN1 製剤）及び Cohort 4a（GEN2 製剤）で比較した。なお，GEN2 製剤は Cohort 4a のみで使用し，それ以外の Part 1 及び 2 のコホートでは GEN1 製剤を使用した。

全体として，アミバンタマブ SC 投与の安全性プロファイルは，「IRR」のプロファイルが大幅に改善されたことを除き，IV 投与の安全性プロファイルと一致した。有害事象の多くは，抗 EGFR 活性及び抗 MET 活性を反映していた。GEN1 製剤を投与された被験者と GEN2 製剤を投与された被験者の間で，安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。

アミバンタマブ SC 投与時の「IRR」の発現割合は 16.2%であり，IV 投与時（67.2%）と比べて大幅に低下した。「IRR」は初回投与後にのみ認められた。SC 投与部位における忍容性は良好であり，IV 投与と比較して投与時間は大幅に短縮した。Cycle 1 Day 1 に全量投与された被験者と

Cycle 1 Day 1 及び Day 2 に分割投与された被験者の「IRR」の発現に意味のある差は認められず，分割投与の必要性は認められなかった。

アミバンタマブ SC 投与時の t_{max} の中央値は，初回投与後は 70.30～96.88 時間，Cycle 2 Day 1 投与後は 46.26～70.39 時間であった。いずれのコホートでも，血清中アミバンタマブの C_{trough} の平均値は Cycle 2 Day 1 まで経時的に上昇し，Cycle 2 Day 1 以降やや低下した後，最終測定時点まで安定した。Cycle 2 Day 1 の投与前の C_{trough} の平均値はおおむね用量依存的に増加した。

アミバンタマブ投与後の抗アミバンタマブ抗体はいずれの被験者も陰性であった。抗 rHuPH20 抗体が陽性であった被験者の割合は，コホートにより 5.3%～22.2%であり，全体では 11.4%であった。SC 投与後，血清中 EGFR 濃度及び MET 濃度の平均値は初回投与後に大幅に低下し，投与期間中，いずれのコホートも低値が継続した。

本試験の Part 2 では，Ami-HC 及び Ami-HC-CF を用いた安全性及び PK の結果に基づき，アミバンタマブ IV の RP2D で得られた曝露量と同程度の曝露量を達成するアミバンタマブ SC 投与の用量・用量及び製剤を決定することを目的とした。Ami-HC-CF の投与速度（約 3 mL/分）に基づくと，Q2W レジメンの Cohort 3a 及び 4a の用量（アミバンタマブの力価）／製剤の投与量［1600 mg／10 mL（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg／14 mL（体重 80 kg 以上）］は 3.3 又は 4.7 分，Q3W レジメンの Cohort 5a の用量（アミバンタマブの力価）／製剤の投与量［2560 mg／16 mL（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg／21 mL（体重 80 kg 以上）］は 5.3 又は 7 分で投与可能と算出され，Cohort 3a，4a 及び 5a での実際の投与時間はいずれも 7 分以内であった。Ami-HC-CF は，ほかの製剤と安全性は同様であり，曝露量はやや高く，投与時間 7 分以内に手動注入できる利便性から，以降の開発の優先製剤とした。アミバンタマブ SC の Q2W レジメンの RP2D は，Cohort 3a の安全性プロファイル及び PK モデリングで裏付けられた PK 所見に基づき，1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）に決定した。アミバンタマブ SC の Q3W レジメンの RP2D は，Cohort 5a の安全性及び PK モデリングで裏付けられた PK 所見に基づき，Cycle 1 Day 1 に 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上），以降の投与（Cycle 1 Day 8 及び 15 並びに Cycle 2 Day 1 以降 Q3W）で 2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）とした。Cohort 5a では，2560 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）で投与したところ，「IRR」の発現割合（20.0%，いずれも Grade 2）がほかのコホートと比較して高く，初回投与時の「IRR」リスクの増加が示唆された。「IRR」のリスクを低減するため，Cycle 1 Day 1 は 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）とした。Cycle 1 Day 8 以降は，アミバンタマブ IV の Q3W レジメンの RP2D の維持用量である 1750 mg（体重 80 kg 未満）又は 2100 mg（体重 80 kg 以上）で認められた曝露量（C_{trough} 及び AUC）と非劣性であると PK シミュレーションにより推定された 2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）とした。

本試験の主要評価項目は安全性及び PK であり，有効性は主要評価項目としての検出力はない。また，癌腫及び変異型の異なる被験者を対象としていることから，臨床効果にはばらつきが生じる可能性がある。そのため，抗腫瘍効果は副次目的として評価した。約 1/3 の被験者に臨床的ベネフィットが報告され，そのほとんどが NSCLC 患者であった。

GEN1 製剤及び市販製剤とすることを計画している GEN2 製剤の SC 投与時の安全性及び曝露量は同様であることから，決定した SC 投与レジメン（Q2W 及び Q3W レジメン）は GEN2 製剤に対しても適切であることが示唆された。

2.7.6.5.4　全ての有害事象及びアミバンタマブと関連がある有害事象

2023 年 10 月 30 日（安全性及び有効性の中間解析のためのカットオフ日）時点の全ての有害事象及びアミバンタマブと関連がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.5-5 及び表 2.7.6.5-6 に示す。

表 2.7.6.5-5 全ての有害事象（61186372NSC1003 試験）

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
Analysis set: Safety	8	8	16	9	8	17	25	22	25	105
Subjects with 1 or more treatment-emergent AEs	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)	25 (100.0%)	21 (95.5%)	25 (100.0%)	104 (99.0%)
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	7 (87.5%)	8 (100.0%)	15 (93.8%)	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)	22 (88.0%)	15 (68.2%)	18 (72.0%)	85 (81.0%)
ざ瘡様皮膚炎	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)	5 (55.6%)	6 (75.0%)	11 (64.7%)	16 (64.0%)	13 (59.1%)	14 (56.0%)	62 (59.0%)
そう痒症	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (37.5%)	5 (29.4%)	5 (20.0%)	3 (13.6%)	4 (16.0%)	19 (18.1%)
皮膚乾燥	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	12 (11.4%)
発疹	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	2 (8.0%)	0	0	8 (7.6%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	3 (12.0%)	6 (5.7%)
皮膚亀裂	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	3 (12.0%)	0	0	5 (4.8%)
皮膚潰瘍	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	4 (3.8%)
ざ瘡	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	0	2 (1.9%)
爪の障害	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
びらん性膿疱性皮膚症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
多汗症	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
陥入爪	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
爪甲剥離症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
胃腸障害	5 (62.5%)	5 (62.5%)	10 (62.5%)	7 (77.8%)	5 (62.5%)	12 (70.6%)	20 (80.0%)	14 (63.6%)	15 (60.0%)	71 (67.6%)
口内炎	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (33.3%)	3 (37.5%)	6 (35.3%)	6 (24.0%)	4 (18.2%)	3 (12.0%)	22 (21.0%)
悪心	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	7 (28.0%)	3 (13.6%)	6 (24.0%)	20 (19.0%)
便秘	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	6 (24.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	18 (17.1%)
嘔吐	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	3 (12.0%)	1 (4.5%)	4 (16.0%)	11 (10.5%)
下痢	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	2 (8.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	10 (9.5%)
腹痛	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	9 (8.6%)
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	4 (16.0%)	1 (4.5%)	2 (8.0%)	7 (6.7%)
嚥下障害	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	2 (8.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	5 (4.8%)
口内乾燥	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	4 (3.8%)
消化不良	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	1 (4.5%)	2 (8.0%)	4 (3.8%)
腹部不快感	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	3 (2.9%)
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (2.9%)
痔核	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
胃炎	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
肛門出血	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
腹水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
歯肉障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
食道狭窄	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
口の錯感覚	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
直腸出血	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
吐き戻し	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
小腸閉塞	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
上部消化管出血	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (75.0%)	3 (37.5%)	9 (56.3%)	6 (66.7%)	5 (62.5%)	11 (64.7%)	19 (76.0%)	10 (45.5%)	15 (60.0%)	64 (61.0%)
疲労	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	3 (33.3%)	4 (50.0%)	7 (41.2%)	8 (32.0%)	4 (18.2%)	8 (32.0%)	29 (27.6%)
末梢性浮腫	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (25.0%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)	6 (24.0%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	17 (16.2%)
発熱	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	2 (22.2%)	2 (25.0%)	4 (23.5%)	2 (8.0%)	2 (9.1%)	0	9 (8.6%)
悪寒	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	2 (9.1%)	2 (8.0%)	5 (4.8%)
全身健康状態悪化	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	3 (12.0%)	0	0	4 (3.8%)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	4 (3.8%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
無力症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	3 (2.9%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	1 (4.5%)	0	3 (2.9%)
歩行障害	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	2 (1.9%)
硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
注入部位紅斑	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
注入部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
注入部位溢出	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
鎖骨上窩痛	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	7 (87.5%)	4 (50.0%)	11 (68.8%)	3 (33.3%)	5 (62.5%)	8 (47.1%)	14 (56.0%)	8 (36.4%)	13 (52.0%)	54 (51.4%)
爪囲炎	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (43.8%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)	4 (23.5%)	7 (28.0%)	6 (27.3%)	9 (36.0%)	33 (31.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	3 (12.0%)	0	2 (8.0%)	7 (6.7%)
肺炎	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	6 (5.7%)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	3 (12.0%)	0	1 (4.0%)	4 (3.8%)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	3 (2.9%)
上気道感染	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
尿路感染	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	2 (9.1%)	0	3 (2.9%)
皮膚感染	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
丹毒	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
毛包炎	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
性器カンジダ症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
帯状疱疹	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
限局性感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
膿疱性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
細菌性気道感染	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
ストーマ部感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
膣感染	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
創傷感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (25.0%)	5 (62.5%)	7 (43.8%)	5 (55.6%)	7 (87.5%)	12 (70.6%)	14 (56.0%)	10 (45.5%)	11 (44.0%)	54 (51.4%)
筋肉痛	0	3 (37.5%)	3 (18.8%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)	4 (23.5%)	5 (20.0%)	7 (31.8%)	6 (24.0%)	25 (23.8%)
背部痛	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)	5 (20.0%)	3 (13.6%)	3 (12.0%)	17 (16.2%)
関節痛	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)	3 (12.0%)	2 (9.1%)	1 (4.0%)	11 (10.5%)
筋痙縮	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	2 (8.0%)	1 (4.5%)	0	5 (4.8%)
四肢痛	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	2 (8.0%)	1 (4.5%)	0	5 (4.8%)
骨痛	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	4 (3.8%)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
頚部痛	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	3 (2.9%)
関節腫脹	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
筋力低下	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (43.8%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)	15 (60.0%)	11 (50.0%)	15 (60.0%)	53 (50.5%)
低アルブミン血症	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (31.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	5 (20.0%)	5 (22.7%)	5 (20.0%)	21 (20.0%)
食欲減退	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (16.0%)	2 (9.1%)	5 (20.0%)	16 (15.2%)
低マグネシウム血症	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	2 (9.1%)	5 (20.0%)	12 (11.4%)
低カルシウム血症	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	0	0	0	1 (4.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	8 (7.6%)
低リン血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	1 (4.0%)	7 (6.7%)
脱水	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	3 (12.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	6 (5.7%)
低ナトリウム血症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	2 (8.0%)	1 (4.5%)	0	5 (4.8%)
低カリウム血症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
糖尿病	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
高カルシウム血症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
低血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (50.0%)	1 (12.5%)	5 (31.3%)	4 (44.4%)	5 (62.5%)	9 (52.9%)	15 (60.0%)	9 (40.9%)	11 (44.0%)	49 (46.7%)
呼吸困難	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)	5 (20.0%)	2 (9.1%)	7 (28.0%)	19 (18.1%)
肺塞栓症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	2 (8.0%)	2 (9.1%)	3 (12.0%)	10 (9.5%)
咳嗽	0	0	0	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)	4 (16.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	9 (8.6%)
胸水	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	2 (8.0%)	0	3 (12.0%)	7 (6.7%)
鼻出血	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (8.0%)	0	1 (4.0%)	6 (5.7%)
喀血	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	5 (4.8%)
低酸素症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	2 (9.1%)	1 (4.0%)	4 (3.8%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	3 (2.9%)
肺臓炎	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	3 (2.9%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	3 (2.9%)
発声障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
気胸	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
誤嚥	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
喉頭出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
鼻閉	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
肺血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
再膨張性肺水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
呼吸不全	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
神経系障害	3 (37.5%)	3 (37.5%)	6 (37.5%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)	7 (28.0%)	9 (40.9%)	10 (40.0%)	37 (35.2%)
頭痛	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	13 (12.4%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	0	0	0	4 (16.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	11 (10.5%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	4 (3.8%)
錯感覚	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	1 (4.5%)	0	3 (2.9%)
痙攣発作	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	3 (2.9%)
脳嚢胞	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
認知障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
脳神経障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
構語障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
顔面麻痺	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
記憶障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
髄膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
神経痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
ヘルペス後神経痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
坐骨神経痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
傾眠	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
会話障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
脊髄圧迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
失神	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
一過性脳虚血発作	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
血管原性脳浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (50.0%)	2 (25.0%)	6 (37.5%)	3 (33.3%)	2 (25.0%)	5 (29.4%)	7 (28.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	27 (25.7%)
注入に伴う反応	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	17 (16.2%)
転倒	0	0	0	0	0	0	3 (12.0%)	0	0	3 (2.9%)
サンバーン	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
挫傷	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
足骨折	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
前腕骨折	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
靭帯捻挫	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
処置後合併症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
処置による頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
放射線肺臓炎	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚裂傷	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
脊椎骨折	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
硬膜下血腫	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
上肢骨折	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)	8 (32.0%)	1 (4.5%)	12 (48.0%)	27 (25.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)	4 (16.0%)	1 (4.5%)	7 (28.0%)	16 (15.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	2 (8.0%)	1 (4.5%)	5 (20.0%)	11 (10.5%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	3 (12.0%)	4 (3.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	2 (8.0%)	0	1 (4.0%)	4 (3.8%)
体重増加	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	2 (1.9%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
駆出率減少	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
体重減少	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
血管障害	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	4 (16.0%)	3 (13.6%)	5 (20.0%)	16 (15.2%)
低血圧	0	0	0	0	0	0	3 (12.0%)	0	3 (12.0%)	6 (5.7%)
深部静脈血栓症	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	2 (9.1%)	1 (4.0%)	5 (4.8%)
潮紅	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
マイ・トゥルナー症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
起立性高血圧	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
起立性低血圧	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
精神障害	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (25.0%)	1 (11.1%)	2 (25.0%)	3 (17.6%)	2 (8.0%)	1 (4.5%)	5 (20.0%)	15 (14.3%)
不眠症	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	2 (8.0%)	6 (5.7%)
不安	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	0	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
うつ病	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
錯乱状態	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
譫妄	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
激越	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
易刺激性	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
気分変化	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
心臓障害	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	2 (8.0%)	0	5 (20.0%)	12 (11.4%)
洞性頻脈	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
心房細動	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
頻脈	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
急性心筋梗塞	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
第一度房室ブロック	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
心タンポナーデ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
上室性頻脈	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
腎および尿路障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	2 (8.0%)	3 (13.6%)	3 (12.0%)	11 (10.5%)
血尿	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	4 (3.8%)
頻尿	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
慢性腎臓病	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
排尿困難	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
尿意切迫	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
神経因性膀胱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
尿閉	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (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 (11.1%)	0	1 (5.9%)	3 (12.0%)	2 (9.1%)	3 (12.0%)	9 (8.6%)
癌疼痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
腫瘍疼痛	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	1 (4.5%)	0	3 (2.9%)
髄膜転移	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
血液およびリンパ系障害	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	8 (7.6%)
貧血	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)
血小板減少症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
骨髄浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
骨髄浮腫症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
白血球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
リンパ球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
正球性貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
眼障害	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	2 (8.0%)	0	4 (16.0%)	8 (7.6%)
ドライアイ	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	3 (2.9%)
霧視	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	2 (8.0%)	3 (2.9%)
複視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
生殖系および乳房障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	2 (25.0%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	4 (3.8%)
血精液症	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
良性前立腺肥大症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
精巣出血	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
老人性難聴	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total

Key: AE = adverse event, [redacted] = [redacted], DL = dose level, Ami = amivantamab.
Note: Cohort 1A: Ami 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 1B: Ami 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2B: Ami 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 3A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80kg); Cohort 4A: [redacted] Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600mg (2240mg, >=80kg); Cohort 5A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80kg)
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 26.0.
Clinical cut-off date: 30OCT2023.

[tsfae02.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc1003/dbr_interim_analysis1/re_interim_analysis1/tsfae02.sas] 15MAR2024, 16:02

Confidential

表 2.7.6.5-6 アミバンタマブと関連がある有害事象（61186372NSC1003 試験）

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
Analysis set: Safety	8	8	16	9	8	17	25	22	25	105
Subjects with 1 or more related treatment-emergent AEs	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (100.0%)	17 (100.0%)	21 (84.0%)	18 (81.8%)	23 (92.0%)	95 (90.5%)
System organ class										
Preferred term										
皮膚および皮下組織障害	7 (87.5%)	8 (100.0%)	15 (93.8%)	8 (88.9%)	7 (87.5%)	15 (88.2%)	20 (80.0%)	15 (68.2%)	18 (72.0%)	83 (79.0%)
ざ瘡様皮膚炎	4 (50.0%)	4 (50.0%)	8 (50.0%)	5 (55.6%)	6 (75.0%)	11 (64.7%)	15 (60.0%)	13 (59.1%)	14 (56.0%)	61 (58.1%)
そう痒症	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	2 (22.2%)	3 (37.5%)	5 (29.4%)	5 (20.0%)	3 (13.6%)	4 (16.0%)	19 (18.1%)
皮膚乾燥	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	2 (22.2%)	1 (12.5%)	3 (17.6%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	11 (10.5%)
発疹	2 (25.0%)	2 (25.0%)	4 (25.0%)	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	7 (6.7%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	3 (12.0%)	6 (5.7%)
皮膚亀裂	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	3 (12.0%)	0	0	5 (4.8%)
ざ瘡	2 (25.0%)	0	2 (12.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (1.9%)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	0	2 (1.9%)
爪の障害	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
紅斑性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
皮膚潰瘍	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
びらん性膿疱性皮膚症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
過角化	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
皮膚疼痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
光線過敏性反応	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
斑状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
胃腸障害	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (31.3%)	7 (77.8%)	3 (37.5%)	10 (58.8%)	8 (32.0%)	8 (36.4%)	11 (44.0%)	42 (40.0%)
口内炎	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (18.8%)	3 (33.3%)	3 (37.5%)	6 (35.3%)	4 (16.0%)	4 (18.2%)	3 (12.0%)	20 (19.0%)
悪心	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	3 (12.0%)	1 (4.5%)	4 (16.0%)	10 (9.5%)
下痢	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	7 (6.7%)
歯肉出血	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	2 (8.0%)	4 (3.8%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	3 (2.9%)
口内乾燥	0	0	0	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	0	0	3 (2.9%)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (12.0%)	3 (2.9%)
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
腹痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
歯肉障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
口腔粘膜水疱形成	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
吐き戻し	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (37.5%)	2 (25.0%)	5 (31.3%)	2 (22.2%)	4 (50.0%)	6 (35.3%)	12 (48.0%)	7 (31.8%)	11 (44.0%)	41 (39.0%)
疲労	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	4 (50.0%)	5 (29.4%)	6 (24.0%)	3 (13.6%)	5 (20.0%)	20 (19.0%)
末梢性浮腫	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (18.8%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	6 (24.0%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	15 (14.3%)
注射部位紅斑	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	1 (4.5%)	1 (4.0%)	4 (3.8%)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	2 (8.0%)	3 (2.9%)
硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
注入部位紅斑	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	1 (4.0%)	2 (1.9%)
末梢腫脹	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
無力症	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
全身性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
注入部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
発熱	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
感染症および寄生虫症	5 (62.5%)	4 (50.0%)	9 (56.3%)	1 (11.1%)	4 (50.0%)	5 (29.4%)	9 (36.0%)	6 (27.3%)	9 (36.0%)	38 (36.2%)
爪囲炎	4 (50.0%)	3 (37.5%)	7 (43.8%)	1 (11.1%)	3 (37.5%)	4 (23.5%)	7 (28.0%)	6 (27.3%)	9 (36.0%)	33 (31.4%)
感染性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
単純ヘルペス	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
膿疱性皮疹	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
細菌性気道感染	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
皮膚感染	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
代謝および栄養障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	9 (36.0%)	8 (36.4%)	10 (40.0%)	31 (29.5%)
低アルブミン血症	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	5 (20.0%)	4 (18.2%)	4 (16.0%)	15 (14.3%)
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	2 (8.0%)	6 (5.7%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
食欲減退	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	1 (4.5%)	3 (12.0%)	5 (4.8%)
脱水	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
低カルシウム血症	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
低カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
低リン血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
高血糖	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (25.0%)	2 (22.2%)	4 (50.0%)	6 (35.3%)	7 (28.0%)	6 (27.3%)	5 (20.0%)	28 (26.7%)
筋肉痛	0	3 (37.5%)	3 (18.8%)	0	3 (37.5%)	3 (17.6%)	5 (20.0%)	6 (27.3%)	4 (16.0%)	21 (20.0%)
関節痛	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	0	5 (4.8%)
背部痛	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	0	5 (4.8%)
筋痙縮	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
骨痛	0	0	0	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	17 (16.2%)
注入に伴う反応	3 (37.5%)	0	3 (18.8%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	3 (12.0%)	4 (18.2%)	5 (20.0%)	17 (16.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	2 (22.2%)	0	2 (11.8%)	7 (28.0%)	3 (13.6%)	1 (4.0%)	13 (12.4%)
鼻出血	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
肺臓炎	0	0	0	0	0	0	2 (8.0%)	0	0	2 (1.9%)
肺塞栓症	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	1 (4.5%)	0	2 (1.9%)
咳嗽	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
咽喉乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
労作性呼吸困難	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
しゃっくり	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
胸水	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
肺血栓症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.5%)	0	1 (1.0%)
神経系障害	0	2 (25.0%)	2 (12.5%)	1 (11.1%)	1 (12.5%)	2 (11.8%)	1 (4.0%)	2 (9.1%)	5 (20.0%)	12 (11.4%)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	2 (9.1%)	3 (12.0%)	5 (4.8%)
錯感覚	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	1 (12.5%)	1 (5.9%)	0	0	0	2 (1.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	2 (1.9%)
浮動性めまい	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total
髄膜症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
神経痛	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
臨床検査	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	3 (12.0%)	1 (4.5%)	5 (20.0%)	11 (10.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	2 (8.0%)	1 (4.5%)	5 (20.0%)	10 (9.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)	0	0	0	1 (4.0%)	1 (4.5%)	3 (12.0%)	7 (6.7%)
体重増加	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
骨髄浮腫症候群	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
血小板減少症	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
眼障害	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	1 (4.0%)	3 (2.9%)
ドライアイ	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
腎および尿路障害	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
血尿	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
蛋白尿	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	0	0	1 (1.0%)
血管障害	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
潮紅	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	1 (4.0%)	0	0	2 (1.9%)
心臓障害	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
頻脈	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.0%)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0%)	1 (1.0%)
精神障害	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)
不安	0	0	0	1 (11.1%)	0	1 (5.9%)	0	0	0	1 (1.0%)

	Cohort 1A	Cohort 1B	Combined Cohort 1	Cohort 2A	Cohort 2B	Combined Cohort 2	Cohort 3A	Cohort 4A	Cohort 5A	Total

Key: AE = adverse event, [redacted] = [redacted], DL = dose level, Ami = amivantamab.
Note: Cohort 1A: Ami 50 mg/ml admixed with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 1B: Ami 50 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 2B: Ami 160 mg/ml; DL: 1050 mg (1400 mg, >=80kg); Cohort 3A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600 mg (2240 mg, >=80kg); Cohort 4A: [redacted] Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 1600mg (2240mg, >=80kg); Cohort 5A: Ami 160 mg/ml co-formulated with rHuPH20; DL: 2560 mg (3360 mg, >=80kg)
Note: An AE is assessed by the investigator as 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 26.0.
Clinical cut-off date: 30OCT2023.

[tsfae02a.rtf] [PROD/jnj-61186372/nsc1003/dbr_interim_analysis1/re_interim_analysis1/tsfae02a.sas] 15MAR2024, 16:02

Confidential

2.7.6.6 国際共同第 2 相試験（61186372NSC2002，評価資料：5.3.5.2.2-1，5.3.5.2.2-2）

2.7.6.6.1 Cohort 1 及び 6

2.7.6.6.1.1 計画

(1) 治験の標題

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を含む進行固形癌患者を対象にアミバンタマブの皮下投与における複数のレジメンを検討する第 2 相，非盲検，並行コホート試験

(2) 治験実施医療機関

米国，中国，韓国，マレーシア，ブラジル，スペイン，ドイツ，英国及びフランスの計 46 施設から被験者が登録された。

(3) 公表文献

Lim SM, Tan J-L, Dias JM, et al. Subcutaneous amivantamab and lazertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from the phase 2 PALOMA-2 study (2024 ASCO Annual Meeting II, LBA8612). J Clin Oncol. 2024;42.

(4) 治験実施期間

2022 年 11 月 11 日（本試験の最初の被験者のスクリーニング開始日）～試験継続中

Cohort 1 及び 6 の有効性及び安全性評価のカットオフ日：2024 年 1 月 6 日

Cohort 1 及び 6 の PK 及び免疫原性評価のカットオフ日：2023 年 11 月 15 日

(5) 開発の相

第 2 相

(6) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与による抗腫瘍効果を評価する。	ORR（治験担当医師判定）
副次	
アミバンタマブ SC の安全性を評価する。	有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度
アミバンタマブ SC の抗腫瘍効果に関するその他の指標を評価する。	・ ORR（ICR 判定） ・ DOR（治験担当医師判定） ・ TTR（治験担当医師判定） ・ CBR（治験担当医師判定） ・ PFS ・ OS
アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与の静脈血栓塞栓症のリスクを明らかにする。	NCI CTCAE v5.0 で定義された有害事象のうち「静脈血栓塞栓症」の発現割合及び重症度
アミバンタマブの PK を評価する。	Cycle 2 Day 1 の血清中アミバンタマブの C_{trough}
探索的	
PK 又は免疫原性と特定の評価項目（有効性及び安全性を含むがこれらに限定されない）との関連を評価する。	・ 血清中アミバンタマブ濃度及び血清中抗アミバンタマブ抗体 ・ 血漿中ラゼルチニブ濃度
アミバンタマブ SCを投与された被験者を対象に，アミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価する。	抗アミバンタマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無

(7) 試験方法

本試験は，EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に，これまでにアミバンタマブ IV 投与で検討されてきた複数の併用及び治療レジメンにおける手動注入によるアミバンタマブ SC 投与の有効性，安全性及び PK を評価する，非盲検，並行コホート，国際共同第 2 相試験である。本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期で構成された。

- Cohort 1：EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC（Q2W）とラゼルチニブの併用投与を評価した。
- Cohort 6：予防的抗凝固療法を受けた EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC（Q2W）とラゼルチニブの併用投与を評価した。

73841937NSC3003 試験（以下，MARIPOSA）でアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与を受けた被験者で，最初の 4 カ月間に静脈血栓塞栓症の発現割合が増加したため，治験実施計画書を改訂し，Cohort 1 の全被験者に対し，治験治療薬の投与開始後最初の 4 カ月間は各国のガイドラインに従った予防的抗凝固療法を推奨することとした。治験実施計画書改訂第 1 版（2022 年 8 月 23 日付）で推奨する予防的抗凝固療法を導入し，Cohort 1 の最初の被験者の投与は 2022 年 11 月 30 日であった。治験実施計画書改訂第 2 版（2023 年 1 月 31 日付）で，全被験者に予防的抗凝固療法を必須とする Cohort 6 を追加した。Cohort 6 の目的及び評価項目，治験対象集団，治験治療薬及び評価方法は Cohort 1 と同様とした。2 つのコホートの違いは，予防的抗凝固療法を

Cohort 1 では推奨としたことに対し，Cohort 6 では必須としたことである。したがって，両コホートを併合したデータも示した。併合データは，以下「Cohort 1 + 6」で示した。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

本試験全体の予定被験者数は約 520 例であり，8 コホートに約 65 例を組み入れることとした。Cohort 1 及び 6 の FAS，最大の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.6.1-1 に示す。FAS は治験治療薬に割り付けられた全被験者，安全性解析対象集団はいずれかの治験治療薬を 1 回以上投与された被験者，最大の有効性解析対象集団は，2023 年 7 月 20 日までに割り付けられ，カットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）と定義した。有効性の評価には最大の有効性解析対象集団，安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。カットオフの時点で，Cohort 1 では全被験者が 3 回以上の疾患評価を完了したため，主要評価項目及び副次評価項目の主要解析結果を示した。Cohort 6 では被験者登録中で，一部の被験者は 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，主要評価項目及び副次評価項目の中間集計結果を示した。

表 2.7.6.6.1-1 コホート別の各解析対象集団の被験者数（Cohort 1 及び 6）

	Cohort 1 Amivantamab + Lazertinib	Cohort 6 Amivantamab + Lazertinib	Total (Cohort 1 + 6) Amivantamab + Lazertinib
Analysis set: Full	68	58	126
Analysis set: Full efficacy	68	45	113
Safety analysis set	68	57	125

(9) 診断及び主な組入れ基準

Cohort 1 及び 6 の主な選択基準は以下とした。

- 同意取得時の年齢が 18 歳（又は試験実施国／地域での同意の法定年齢）以上
- 組織学的又は細胞学的に確認され，外科的切除又は化学放射線療法を含む根治的治療の適応とならない局所進行又は転移性の NSCLC で，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異のいずれかを有する
- RECIST v1.1 に基づく 1 つ以上の測定可能病変を有する
- ECOG PS が 0 又は 1
- 十分な臓器及び骨髄機能を有する

局所進行又は転移性 NSCLC に対する全身治療歴がある患者，症候性脳転移を有する患者，コントロール不良の疾患を有する患者，間質性肺疾患の既往歴を有する患者，臨床的に重要な心血管疾患の既往歴を有する患者，及びコントロール不良の腫瘍関連疼痛を有する患者は除外した。

(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法

治験治療薬	アミバンタマブ皮下注製剤（手動投与） アミバンタマブ 160 mg/mL に rHuPH20 2000 U/mL を配合	ラゼルチニブ
用法・用量	1 サイクル：28 日間 1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を，Cycle 1 では QW（Day 1，8，15 及び 22）に，Cycle 2 以降では Q2W（各サイクルの Day 1 及び 15）に投与	240 mg を 1 日 1 回投与 Cycle 1 Day 1 に投与を開始
投与経路	SC（手動）	経口

(11)投与期間

いずれの治験治療薬の投与も，RECIST v1.1 に基づく放射線学的疾患進行，Grade 4 の発疹，重度の水疱，水疱形成又は剥脱性皮膚病変の発現，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬投与又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続した。

(12)評価基準

1) 有効性

疾患評価は，RECIST v1.1 に従い，治験担当医師及び ICR が行った。画像検査は，スクリーニング時，治験治療薬投与開始から最初の 18 カ月間は 8 週ごと，その後は疾患進行まで 12 週ごとに実施することとした。

2) 薬物動態

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。

3) 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及び抗 rHuPH20 抗体を解析した。

4) 安全性

安全性は，身体所見，バイタルサイン，心電図，LVEF，眼科的評価，臨床検査，有害事象の発現割合及び重症度のモニタリング，及び併用薬の使用により評価した。

5) バイオマーカー

被験者から採取した血液試料の ctDNA 解析を行い，EGFR，MET，及び他の重要ながん遺伝子の投与前の変異状態を評価して，腫瘍の特性評価を行うこととした。血液試料は，治験治療薬曝露前に採取した試料における血中バイオマーカー解析のためにも採取することとした。腫瘍組織を採取した場合は，EGFR，MET 及び他の重要ながん遺伝子の変異状態を評価し，腫瘍の特性評価を行うこととした。また，がん又は治験治療薬の代謝に関連する追加のバイオマーカーを評価する場合もある。

(13)統計手法

Cohort 1 の仮説は，EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q2W）及びラゼルチニブの併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 50%を超えることとした。

Cohort 6 の仮説は，予防的抗凝固療法を受けた EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q2W）及びラゼルチニブの併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 50%を超えることとした。Cohort 6 では一部の被験者は 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，Cohort 6 の仮説検定は実施しなかった。

目標被験者数は，確定 ORR（治験担当医師判定）が 70%以上であるという対立仮説に対して，確定 ORR（治験担当医師判定）が最大 50%であるという帰無仮説を両側有意水準 0.05 及び検出力 90%以上で検定するため，各コホート 65 例とした。

RECIST v1.1 に基づき，ORR を主要評価項目とする非ランダム化試験では，PR 及び CR の確定が必要である。ORR は治験担当医師判定に加え，ICR 判定も行った。

連続変数は，被験者数（n），平均値，SD，中央値，最小値及び最大値を用いて要約した。離散変数は頻度及び割合を用いて要約した。Time-to-event 型評価項目は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

2.7.6.6.1.2 結果

(1) 被験者の内訳

2024 年 1 月 6 日のカットオフ時点で治験治療薬（アミバンタマブ皮下注製剤及びラゼルチニブ）が投与された 125 例（Cohort 1：68 例，Cohort 6：57 例）のうち，全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は，16.8%［21 例，Cohort 1：25.0%（17 例），Cohort 6：7.0%（4 例）］であった。治験治療薬の投与中止に至った主な理由は有害事象及び疾患進行で，主な有害事象は爪囲炎及び口内炎（各 1.6%）であった。本試験の治験治療薬が割り付けられた 126 例（Cohort 1：68 例，Cohort 6：58 例）（FAS）のうち，カットオフ時点で試験継続中の被験者の割合は，94.4%［119 例，Cohort 1：91.2%（62 例），Cohort 6：98.3%（57 例）］であった。試験を完了した被験者は，Cohort 1 で 4.4%（3 例），Cohort 6 で 1.7%（1 例）であった。試験を中止した被験者は 3 例で，いずれも Cohort 1（3 例，4.4%）であり，中止理由は 3 例とも同意撤回であった。

FAS で重要な治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者の割合は 6.3%［8 例，Cohort 1：4.4%（3 例），Cohort 6：8.6%（5 例）］であった。これらの重要な治験実施計画書からの逸脱は，試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性や被験者の安全性にリスクを及ぼす可能性は低いと判断された。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Cohort 1

FAS（68 例）の女性被験者の割合は 61.8%で，人種別ではアジア人の割合が 66.2%，白人が 27.9%であった。年齢の中央値（範囲）は 58.0（28～85）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 30.9%であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（29.4%）又は 1（70.6%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 92.6%，喫煙歴のない被験者の割合は 77.9%であった。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（95.6%），スクリーニング時の Stage 診断は IV であった（97.1%）。EGFR 遺伝子型の被験者の割合（重複集計）は Exon 19 欠失変異 66.2%，Exon 21

L858R 変異 35.3%であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，リンパ節 82.4%，肺 70.6%，骨 47.1%であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 29.4%であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.45（0.6～80.0）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.30（0.3～3.6）カ月であった。

Cohort 6

FAS（58 例）の女性被験者の割合は 58.6%で，人種別ではアジア人の割合が 69.0%，白人が 27.6%であった。年齢の中央値（範囲）は 61.5（34～83）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 34.5%であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（24.6%）又は 1（75.4%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 71.9%，喫煙歴のない被験者の割合は 69.0%であった。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（98.3%），スクリーニング時の Stage 診断は IV であった（96.6%）。EGFR 遺伝子型の被験者の割合（重複集計）は Exon 19 欠失変異 58.6%，Exon 21 L858R 変異 41.4%であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，肺 72.4%，リンパ節 69.0%，骨 44.8%であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 31.0%であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.35（0.5～156.7）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.25（0.3～3.3）カ月であった。

Cohort 1 + 6

FAS（126 例）の女性被験者の割合は 60.3%で，人種別ではアジア人の割合が 67.5%，白人が 27.8%であった。年齢の中央値（範囲）は 59.0（28～85）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 32.5%であった。ベースライン時の ECOG PS は，0（27.2%）又は 1（72.8%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 83.2%，喫煙歴のない被験者の割合は 73.8%であった。

ほとんどの被験者は腺癌と診断され（96.8%），スクリーニング時の Stage 診断は IV であった（96.8%）。EGFR 遺伝子型の被験者の割合（重複集計）は Exon 19 欠失変異 62.7%，Exon 21 L858R 変異 38.1%であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，リンパ節 76.2%，肺 71.4%，骨 46.0%であった。脳転移の既往があった被験者の割合は 30.2%であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.41（0.5～156.7）カ月，転移性疾患の診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.28（0.3～3.6）カ月であった。

(3) 曝露状況

FAS の観察期間の中央値は，8.64 カ月（Cohort 1：10.02 カ月，Cohort 6：6.11 カ月）で，Cohort 1 は Cohort 6 より長かった。

Cohort 1

Cohort 1（68 例）の投与期間の中央値（範囲）は 9.610（0.46～12.88）カ月であった。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 10.0（1～14）サイクルで，10 サイクル以上投与を受けた被験者の割合は 60.3%であった。ラゼルチニブの投与日数の中央値（範囲）は 270.0（14～367）日であった。相対用量強度の中央値は，アミバンタマブで 100.00%，ラゼルチニブで 94.87%であった。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与での投与時間の中央値はいずれも 5.0 分であった。

Cohort 6

Cohort 6（57 例）の投与期間の中央値（範囲）は 6.045（0.82～7.06）カ月であった。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 7.0（1～8）サイクルで，7 サイクル以上投与を受けた被験者の割合は 68.4%であった。ラゼルチニブの投与日数の中央値（範囲）は 174.0（25～234）日であった。相対用量強度の中央値は，アミバンタマブで 100.00%，ラゼルチニブで 100.00%であった。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与での投与時間の中央値はいずれも 5.0 分であった。

Cohort 1 + 6

Cohort 1 + 6（125 例）の投与期間の中央値（範囲）は 6.801（0.46～12.88）カ月であった。アミバンタマブ投与サイクル数の中央値は 7.0（1～14）サイクルで，7 サイクル以上の投与を受けた被験者の割合は 72.0%であった。ラゼルチニブの投与日数の中央値（範囲）は 201.0（14～367）日であった。相対用量強度の中央値は，アミバンタマブで 100.00%，ラゼルチニブで 97.77%であった。アミバンタマブの初回投与，2 回目の投与及びその後の全ての投与での投与時間の中央値はいずれも 5.0 分であった。

(4) 有効性

Cohort 1

Cohort 1（68 例）の主要解析では，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 67.6%（55.2%，78.5%）であった。ORR の 95% CI の下限は事前に規定した 50%を超えたため，Cohort 1 は主目的を達成した。

治験担当医師判定による，未確定奏効例を含めた ORR（以下，未確定 ORR）（95% CI）は 75.0%（63.0%，84.7%）であった。ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 72.1%（59.9%，82.3%），未確定 ORR（95% CI）は 80.9%（69.5%，89.4%）で，治験担当医師判定による ORR と同程度であった。

確定奏効例 46 例中カットオフ時点で奏効が持続していた被験者は 40 例（87.0%）であった。DOR の中央値（95% CI）は 9.36（7.52，NE）カ月であった。

治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）は 1.87（1.4～5.3）カ月であった。

治験担当医師判定による CBR（95% CI）は 86.8%（76.4%，93.8%）であった。

観察期間が短かったため，PFS 及び OS の中央値は推定できなかった。

Cohort 6（中間集計）

Cohort 6（45 例）で治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 64.4%（48.8%，78.1%）であった。観察が継続中であり，Cohort 6 の組入れ完了後の更なる奏効の可能性を考慮し，ORR 及びその 95% CI は，帰無仮説の範囲内で記述的に解釈することとした。

治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は 80.0%（65.4%，90.4%）であった。ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 73.3%（58.1%，85.4%），未確定 ORR（95% CI）は 75.6%（60.5%，87.1%）で，治験担当医師判定による ORR と同程度であった。

カットオフ時点で確定奏効例 29 例は全例で奏効が持続していた。観察期間が短かったため，DOR の中央値は推定できなかった。

治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）は，1.87（1.6～3.8）カ月であった。

治験担当医師判定による CBR（95% CI）は 93.3%（81.7%，98.6%）であった。

観察期間が短かったため，PFS 及び OS の中央値は推定できなかった。

Cohort 1 + 6

Cohort 1 + 6（113 例）で，治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 66.4%（56.9%，75.0%），未確定 ORR（95% CI）は 77.0%（68.1%，84.4%）であった。ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 72.6%（63.4%，80.5%），未確定 ORR（95% CI）は 78.8%（70.1%，85.9%）で，治験担当医師判定による ORR と同程度であった。

確定奏効例 75 例中カットオフ時点で奏効が持続していた被験者は 69 例（92.0%）であった。DOR の中央値（95% CI）は 9.36（7.52，NE）カ月であった。

治験担当医師判定による TTR の中央値（範囲）は，1.87（1.4～5.3）カ月であった。

治験担当医師判定による CBR（95% CI）は 89.4%（82.2%，94.4%）であった。

観察期間が短かったため，PFS 及び OS の中央値は推定できなかった。

有効性評価項目の主な結果を表 2.7.6.6.1-2 に示す。

表 2.7.6.6.1-2 有効性評価項目の結果の概要（Cohort 1 及び 6）

	Cohort 1 (N=68)	Cohort 6[a] (N=45)	Total (Cohort 1 + 6) (N=113)
Primary Endpoint			
ORR (INV)			
ORR (confirmed CR + confirmed PR) (95% CI)	67.6% (55.2%, 78.5%)	64.4% (48.8%, 78.1%)	66.4% (56.9%, 75.0%)
CR	0	0	0
PR	67.6%	64.4%	66.4%
Sensitivity Analysis (Post Hoc)			
ORR (confirmed and unconfirmed CR + confirmed and unconfirmed PR) (95% CI)	75.0% (63.0%, 84.7%)	80.0% (65.4%, 90.4%)	77.0% (68.1%, 84.4%)
CR	1.5%	2.2%	1.8%
PR	73.5%	77.8%	75.2%
Secondary Endpoints			
ORR (ICR)			
ORR (confirmed CR + confirmed PR) (95% CI)	72.1% (59.9%, 82.3%)	73.3% (58.1%, 85.4%)	72.6% (63.4%, 80.5%)
CR	1.5%	2.2%	1.8%
PR	70.6%	71.1%	70.8%
DOR (INV) for confirmed responders[b]			
Median, months (95% CI)	9.36 (7.52, NE)	NE (NE, NE)	9.36 (7.52, NE)
Duration of response ≥6 months	30 (65.2%)	0	30 (40.0%)
TTR (INV) for confirmed responders[b]			
Median, months (range)	1.87 (1.4; 5.3)	1.87 (1.6; 3.8)	1.87 (1.4; 5.3)
CBR (INV)			
CBR[c] (confirmed CR + confirmed PR + stable disease) (95% CI)	86.8% (76.4%, 93.8%)	93.3% (81.7%, 98.6%)	89.4% (82.2%, 94.4%)
CR	0	0	0
PR	67.6%	64.4%	66.4%
Stable disease	26.5%	35.6%	30.1%
PFS (INV)			
Number of events (%)	14 (20.6%)	2 (4.4%)	16 (14.2%)
Median, months (95% CI)	NE (11.01, NE)	NE (NE, NE)	NE (11.01, NE)
OS			
Number of events (%)	4 (5.9%)	0	4 (3.5%)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)

INV=investigator assessment
[a] Efficacy analyses in Cohort 6 are performed on participants who enrolled on or before 20 July 2023.
[b] Based on subjects with confirmed complete response or partial response by investigator.
[c] CBR is defined as the percentage of subjects achieving confirmed complete or partial response, or durable stable disease (duration of at least 11 weeks).

(5) 安全性

アミバンタマブ SC（Q2W）及びラゼルチニブの併用投与の安全性プロファイルは，これまでのアミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの併用投与の安全性プロファイルと同様であることが示された。注目すべき有害事象として，「IRR/ARR」，「静脈血栓塞栓症」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「発疹」を評価した。本試験では「ARR」として収集し，アミバンタマブ IV 試験では「IRR」として収集した。アミバンタマブ SC 投与の「ARR」の発現割合は 15.2%であり，アミバンタマブ IV 投与でこれまでに認められた「IRR」の発現割合（67.4%）と比較して大幅に低かった。さらに，「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与で 12.8%，アミバンタマブ IV 及びラゼルチニブの併用投与で 19.9%であり，アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与で低かった。予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は，

84.0%（105 例）（全投与[1]：56.0%，一部投与[2]：28.0%），投与されなかった被験者（無投与[3]）は 16.0%（20 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 12.8%（16 例）で，予防的抗凝固薬の全投与被験者 8.6%（6 例），一部投与被験者 17.1%（6 例），無投与被験者 20.0%（4 例）であった。Grade 3 の 1 例（肺塞栓症，無投与）を除き，「静脈血栓塞栓症」の重症度は Grade 1 又は 2 であった。予防的抗凝固薬の投与による重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。

主な安全性の結果は以下のとおりであった。

有害事象全体

- アミバンタマブ IV 投与で確立された安全性プロファイルと同様に，アミバンタマブ SC 投与でも EGFR 関連有害事象（発疹，ざ瘡様皮膚炎，爪囲炎，口内炎及び下痢）及び MET 関連有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）が多く報告された。これらの事象のほとんどは重症度が低く，非重篤であり，大部分はいずれかの治験治療薬の投与中止に至るものではなかった。
- Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，47.2%（Cohort 1：57.4%，Cohort 6：35.1%）であった。
- 重篤な有害事象の発現割合は，24.8%（Cohort 1：26.5%，Cohort 6：22.8%）であった。
- カットオフまでに 5 例（4.0%）が死亡した。死因は疾患進行（いずれも Cohort 1 で 2 例），有害事象（Cohort 1 の 1 例で心停止，Cohort 6 の 1 例で敗血症）及びその他（Cohort 1 の 1 例）であった。有害事象の 2 例は治験治療薬の最終投与後 30 日以内に死亡し，いずれの治験治療薬とも「関連なし」と判断された。
- いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Cohort 1 + 6 で 47.2%（アミバンタマブ：37.6%，ラゼルチニブ：34.4%），Cohort 1 で 58.8%（アミバンタマブ：48.5%，ラゼルチニブ：42.6%），Cohort 6 で 33.3%（アミバンタマブ：24.6%，ラゼルチニブ：24.6%）であった。
- いずれかの治験治療薬の中断に至った有害事象の発現割合は，Cohort 1 + 6 で 62.4%（アミバンタマブ：56.8%，ラゼルチニブ：46.4%），Cohort 1 で 76.5%（アミバンタマブ：69.1%，ラゼルチニブ：60.3%），Cohort 6 で 45.6%（アミバンタマブ：42.1%，ラゼルチニブ：29.8%）であった。
- いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Cohort 1 + 6 で 12.8%（アミバンタマブ：12.8%，ラゼルチニブ：9.6%），Cohort 1 で 17.6%（アミバンタマブ：17.6%，ラゼルチニブ：11.8%），Cohort 6 で 7.0%（アミバンタマブ：7.0%，ラゼルチニ

[1] Cycle 1 Day 1以前又はCycle 1 Day 1（+3日の許容期間）から，疾患進行，死亡，試験中止，「静脈血栓塞栓症」の発現又はCycle 5 Day 1まで予防的抗凝固薬の投与を中断なく継続した被験者

[2] 予防的抗凝固薬を投与されたが，Cycle 5 Day 1以前に中断した時期もあった被験者

[3]予防的抗凝固薬がCycle 5 Day 1以前に1回も投与されなかった被験者

ブ：7.0%）であった。Cohort 1，Cohort 6，及び Cohort 1 + 6 での発現割合が 5%を超える治験治療薬の投与中止に至った有害事象（PT）はなかった。

ARR

・ アミバンタマブ SC 投与の「ARR」の発現割合及び重症度は，アミバンタマブ IV 投与でこれまでに認められた「IRR」の発現割合及び重症度と比較して低かった。

・ Cohort 1（68 例）では，「ARR」の発現割合は 19.1%（13 例）であった。全ての「ARR」は Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の「ARR」及びいずれかの治験治療薬の投与中止に至った「ARR」は認められなかった。「ARR」を発現したほとんど被験者は初回投与時に発現した（17.6%，12 例）。注入完了から「ARR」発現までの時間の中央値（範囲）は 148.0（19～230）分であった。「ARR」の持続期間の中央値（範囲）は 60.0（10～190）分であった。

・ Cohort 6（57 例）では，「ARR」の発現割合は 10.5%（6 例）であった。全ての「ARR」は Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の「ARR」及びいずれかの治験治療薬の投与中止に至った「ARR」は認められなかった。「ARR」を発現した全被験者は初回投与時に発現した（10.5%，6 例）。注入完了から「ARR」発現までの時間の中央値（範囲）は 130.5（80～434）分であった。「ARR」の持続期間の中央値（範囲）は 67.5（25～167）分であった。

・ Cohort 1 + 6（125 例）では，「ARR」の発現割合は 15.2%（19 例）であった。全ての「ARR」は Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の「ARR」及びいずれかの治験治療薬の投与中止に至った「ARR」は認められなかった。「ARR」を発現した被験者のほとんどは初回投与時に発現した（14.4%，18 例）。注入完了から「ARR」発現までの時間の中央値（範囲）は 136.0（19～434）分であった。「ARR」の持続期間の中央値（範囲）は 60.0（10～190）分であった。

静脈血栓塞栓症

・ 予防的抗凝固療法は Cohort 1 では推奨，Cohort 6 では必須と規定した。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，Cohort 1 で 17.6%（12 例），Cohort 6 で 7.0%（4 例），Cohort 1 + 6 で 12.8%（16 例）であった。大部分の「静脈血栓塞栓症」は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は 1 例（Cohort 1）に発現し，当該被験者は予防的抗凝固薬の無投与被験者であった。Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。3 例以上に発現した「静脈血栓塞栓症」は，深部静脈血栓症，塞栓症，肺塞栓症及び四肢静脈血栓症（いずれも PT）であった。

<u>Cohort 1</u>

・ 推奨される予防的抗凝固薬が投与された被験者の割合は 70.6%（48 例）（全投与：32.4%，一部投与：38.2%），無投与被験者は 29.4%（20 例）であった。

・ 「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 17.6%（12 例）で，予防的抗凝固薬の全投与被験者 18.2%（4/22 例），一部投与被験者 15.4%（4/26 例），無投与被験者 20.0%（4/20 例）

であった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 123.5（4～284）日であった。

- 重篤な「静脈血栓塞栓症」を発現した被験者は 4 例（5.9%）で，このうち予防的抗凝固薬の一部投与被験者が 2 例（2.9%），無投与被験者が 2 例（2.9%）であった。
- 「静脈血栓塞栓症」の重症度の大部分は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は 1 例（1.5%，肺塞栓症）に発現し，当該被験者は予防的抗凝固薬の無投与被験者であった。Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。
- いずれかの治験治療薬の投与中断に至った「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 2 例（2.9%）であった。いずれかの治験治療薬の投与中止又は減量に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。
- 推奨される予防的抗凝固薬の投与による重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。出血事象の発現割合は，予防的抗凝固薬の全投与被験者 27.3%（6/22 例），一部投与被験者 30.8%（8/26 例），無投与被験者 20.0%（4/20 例）であった。いずれの出血事象も非重篤であり，重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の出血事象，及びいずれかの治験治療薬の投与中止又は減量に至った出血事象は認められなかった。
- 「静脈血栓塞栓症」が発現した 12 例のうち，入院を要した被験者は 3 例で，入院理由は抗凝固療法の開始（2 例）及び症状管理（1 例）であった。

Cohort 6

- 全被験者に予防的抗凝固薬が投与された（全投与：84.2%，一部投与：15.8%）。
- 「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 7.0%（4 例）で，予防的抗凝固薬の全投与被験者 4.2%（2/48 例），一部投与被験者 22.2%（2/9 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 130.0（43～183）日であった。
- 重篤な「静脈血栓塞栓症」を発現した被験者は 1 例（1.8%）で，予防的抗凝固薬の全投与被験者であった。「静脈血栓塞栓症」の重症度は全て Grade 1 又は 2 で，Grade 3 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。
- いずれかの治験治療薬の投与中断に至った「静脈血栓塞栓症」は 1 例（1.8%）に発現した。いずれかの治験治療薬の投与中止又は減量に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。
- 予防的抗凝固薬療法を全被験者に必須としたことによる重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。出血事象の発現割合は，全投与被験者 33.3%（16/48 例），一部投与被験者 88.9%（8/9 例）であった。出血事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の出血事象は 2 例（3.5%）に発現し，Grade 4 以上の出血事象は認められなかった。重篤な出血事象は 2 例（3.5%）に認められ，いずれの被験者も予防的抗凝固薬の全投与被験者であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った出血事象は 1 例に認められた。

・「静脈血栓塞栓症」が発現した 4 例のうち，入院を要した被験者は 1 例で，入院理由は抗凝固療法の開始であった。

Cohort 1 + 6

・予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は，84.0%（105 例）（全投与：56.0%，一部投与：28.0%），無投与被験者は 16.0%（20 例）であった。

・「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 12.8%（16 例）で，予防的抗凝固薬の全投与被験者 8.6%（6/70 例），一部投与被験者 17.1%（6/35 例），無投与被験者 20.0%（4/20 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の初回発現までの期間の中央値（範囲）は 130.0（4～284）日であった。

・重篤な「静脈血栓塞栓症」を発現した被験者は 5 例（4.0%）で，予防的抗凝固薬の投与の内訳は全投与被験者 1 例（0.8%），一部投与被験者 2 例（1.6%），無投与被験者 2 例（1.6%）であった。

・「静脈血栓塞栓症」の重症度の大部分は Grade 1 又は 2 で，Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は 1 例（肺塞栓症，Cohort 1）に発現し，当該被験者は予防的抗凝固薬の無投与被験者であった。Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。

・いずれかの治験治療薬の投与中止又は減量に至った「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。

・推奨される予防的抗凝固薬の投与による重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。出血事象の発現割合は，全投与被験者 31.4%（22/70 例），一部投与被験者 45.7%（16/35 例），無投与被験者 20.0%（4/20 例）であり，無投与被験者と比較して投与された被験者で高かった。しかしながら，出血事象のほとんどが Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の出血事象は 2 例（1.6%）に発現し，Grade 4 以上の出血事象は認められなかった。重篤な出血事象は 2 例（1.6%）に認められ，いずれの被験者も全投与被験者であった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った出血事象は 1 例に認められた。

・「静脈血栓塞栓症」が発現した 16 例のうち，入院を要した被験者は 4 例で，入院理由は抗凝固療法の開始（3 例）及び症状管理（1 例）であった。

肺臓炎／間質性肺疾患

・Cohort 1 では，1 例（1.5%）に肺臓炎（PT）が発現した。発現までの期間は 221.0 日であった。本事象は Grade 2 で，重篤かつ治験治療薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）と「関連あり」と判断され，アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止に至った。

・Cohort 6 では，1 例（1.8%）に間質性肺疾患（PT）が発現した。発現までの期間は 88.0 日であった。本事象は Grade 3 で，重篤かつ治験治療薬（アミバンタマブ及びラゼルチニブ）と「関連あり」と判断され，アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止に至った。

・ Cohort 1 + 6 では，「肺臓炎／間質性肺疾患」は 2 例（1.6%）に発現した。いずれも治験治療薬の投与中止に至った。そのうち 1 例（0.8%）は Grade 3 で，Grade 4 及以上の「肺臓炎／間質性肺疾患」は認められなかった。

発疹

・ 発疹は EGFR 経路に対するアミバンタマブ及びラゼルチニブの標的活性と一致して，ほとんどの被験者に発現した。

・ Cohort 1 の「発疹」の発現割合は，94.1%（64 例）であった。「発疹」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「発疹」の発現割合は 29.4%で，Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。アミバンタマブの投与中止に至った「発疹」は，多形紅斑（PT）の 1 例（1.5%）に発現した。「発疹」の発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0（1～143）日であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 28.0（1～368）日であった。

・ Cohort 6 の「発疹」の発現割合は 89.5%（51 例）であった。「発疹」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「発疹」の発現割合は 12.3%で，Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。アミバンタマブ及びラゼルチニブの投与中止に至った「発疹」は，発疹（PT）の 1 例（1.8%）発現した。「発疹」の発現までの期間の中央値（範囲）は 15.0（2～141）日であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 28.0（4～190）日であった。

・ Cohort 1 + 6 の「発疹」の発現割合は 92.0%（115 例）であった。「発疹」のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の「発疹」の発現割合は 21.6%で，Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。いずれかの治験治療薬の投与中止に至った「発疹」が 2 例（1.6%）に認められた。「発疹」の発現までの期間の中央値（範囲）は 14.0（1～143）日であり，「発疹」の持続期間の中央値（範囲）は 28.0（1～368）日であった。

臨床検査

・ 血液学的検査及び血液生化学的検査で臨床的に意味のある異常所見はいずれのコホートでも認められなかった。

(6) 薬物動態

アミバンタマブの PK 結果は，Cohort 1 と Cohort 6 で同様であった。

(7) 免疫原性

Cohort 1 及び 6 でアミバンタマブ SC 投与を受け，免疫原性評価可能な 110 例では，抗アミバンタマブ抗体は認められなかった。

アミバンタマブ SC 投与を受け，適切な検体が採取された 117 例のうち，抗 rHuHP20 抗体が陽性の被験者の割合は 11.1%（13 例）であった。

2.7.6.6.1.3　結論

Cohort 1 及び 6 の結果から，EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 成人患者の 1 次治療としてのラゼルチニブと併用したアミバンタマブの SC 投与は，潜在的な臨床的ベネフィットを示し，安全性プ

ロファイルが良好であることが裏付けられた。これまでに MARIPOSA でアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与を Cohort 1 及び 6 と同じ試験対象集団で評価している。Cohort 1 及び 6 のアミバンタマブ SC とラゼルチニブの併用投与で抗腫瘍効果が認められ，治験担当医師判定による ORR（確定 ORR 及び未確定 ORR の両方）は同じ試験対象集団のアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与での ORR と同程度であった。

安全性の結果から，アミバンタマブ SC とラゼルチニブの併用投与の安全性プロファイルは，アミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与の安全性プロファイルと同様であることが示された。これまでのアミバンタマブ IV で認められた「IRR」の発現割合（67.4%）と比較して，アミバンタマブ SC での「ARR」の発現割合（15.2%）は大幅に低かった。

さらに，アミバンタマブ SC とラゼルチニブの併用投与での「静脈血栓塞栓症」の発現割合（12.8%）は，これまでのアミバンタマブ IV とラゼルチニブの併用投与での発現割合（19.9%）と比較して低かった。推奨又は必須とした予防的抗凝固薬の投与による重篤な出血事象の明らかな増加は認められなかった。

アミバンタマブ SC の PK は，これまでのアミバンタマブの PK データと同様であった。アミバンタマブ IV と同様に，アミバンタマブ SC でも免疫原性のリスクが低いことが示された。抗 rHuPH20 抗体の発現割合はこれまでのデータと同様に低かった。

2.7.6.6.1.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象

2024 年 1 月 6 日（カットオフ）時点の全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.6.1-3 及び表 2.7.6.6.1-4 に示す。

表 2.7.6.6.1-3 全ての有害事象（61186372NSC2002 試験，Cohort 1 及び 6）

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
Analysis set: Safety	68	57	125
Subjects with 1 or more AEs	68 (100.0%)	57 (100.0%)	125 (100.0%)
System organ class Preferred term			
皮膚および皮下組織障害	65 (95.6%)	54 (94.7%)	119 (95.2%)
発疹	48 (70.6%)	28 (49.1%)	76 (60.8%)
ざ瘡様皮膚炎	31 (45.6%)	18 (31.6%)	49 (39.2%)
そう痒症	22 (32.4%)	15 (26.3%)	37 (29.6%)
皮膚乾燥	13 (19.1%)	8 (14.0%)	21 (16.8%)
皮膚亀裂	8 (11.8%)	6 (10.5%)	14 (11.2%)
多形紅斑	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	4 (5.9%)	4 (7.0%)	8 (6.4%)
脱毛症	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
多毛症	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)
皮膚炎	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)
紅斑	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)
男性型多毛症	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
脂漏性皮膚炎	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)
蕁麻疹	2 (2.9%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)
アレルギー性皮膚炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
水疱性皮膚炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
接触皮膚炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
湿疹	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)
毛髪成長異常	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
爪甲剥離症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚疼痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
丘疹	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
口囲皮膚炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
斑状皮疹	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
痂皮	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚変色	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚剥脱	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚病変	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)
皮膚毒性	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
皮膚潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
血管炎性皮疹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
乾皮症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
ざ瘡	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
慢性色素性紫斑	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
爪床出血	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
爪毒性	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
爪破損	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
胃腸障害	56 (82.4%)	51 (89.5%)	107 (85.6%)
口内炎	20 (29.4%)	31 (54.4%)	51 (40.8%)
便秘	18 (26.5%)	14 (24.6%)	32 (25.6%)
下痢	16 (23.5%)	12 (21.1%)	28 (22.4%)
悪心	16 (23.5%)	16 (28.1%)	32 (25.6%)
嘔吐	10 (14.7%)	7 (12.3%)	17 (13.6%)
口腔内潰瘍形成	9 (13.2%)	3 (5.3%)	12 (9.6%)
胃炎	5 (7.4%)	1 (1.8%)	6 (4.8%)
痔核	5 (7.4%)	5 (8.8%)	10 (8.0%)
歯肉出血	4 (5.9%)	9 (15.8%)	13 (10.4%)
上腹部痛	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)
裂肛	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
消化不良	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)
血便排泄	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
痔出血	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)
硬便	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
口唇潰瘍	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
直腸出血	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
肛門発疹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
肛門潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腹水	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
口唇のひび割れ	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
糞塊	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胃ポリープ	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胃潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
歯肉痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
口蓋潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
急性膵炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
直腸炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
直腸裂	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
歯痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腹部膨満	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
腹痛	0	5 (8.8%)	5 (4.0%)
口唇炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
排便困難	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
食中毒	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
口腔内出血	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)
口腔知覚不全	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
直腸潰瘍	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	54 (79.4%)	44 (77.2%)	98 (78.4%)
爪囲炎	49 (72.1%)	40 (70.2%)	89 (71.2%)
上気道感染	13 (19.1%)	0	13 (10.4%)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (8.8%)	0	6 (4.8%)
結膜炎	6 (8.8%)	4 (7.0%)	10 (8.0%)
膿疱性皮疹	6 (8.8%)	4 (7.0%)	10 (8.0%)
尿路感染	5 (7.4%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)
上咽頭炎	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)
肺炎	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)
蜂巣炎	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
毛包炎	2 (2.9%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)
胃腸炎	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
帯状疱疹	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
咽頭炎	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
細菌感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胆道感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
体部白癬	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
ウイルス性胃腸炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
陰部ヘルペス	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
肛径肉芽腫	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
ヘリコバクター感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
単純ヘルペス再燃	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
ヘルペスウイルス感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
麦粒腫	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
インフルエンザ	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
下気道感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
口腔カンジダ症	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)
中耳炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
歯冠周囲炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
誤嚥性肺炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
歯髄炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
気道感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚カンジダ	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚感染	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
泌尿生殖器真菌感染	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
耳感染	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
丹毒	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
単純ヘルペス	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
鼓膜炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
院内感染	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
歯周炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
敗血症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
股部白癬	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
気管炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	52 (76.5%)	36 (63.2%)	88 (70.4%)
低アルブミン血症	37 (54.4%)	23 (40.4%)	60 (48.0%)
食欲減退	18 (26.5%)	13 (22.8%)	31 (24.8%)
低カルシウム血症	11 (16.2%)	8 (14.0%)	19 (15.2%)
低ナトリウム血症	11 (16.2%)	2 (3.5%)	13 (10.4%)
低カリウム血症	8 (11.8%)	7 (12.3%)	15 (12.0%)
高血糖	7 (10.3%)	2 (3.5%)	9 (7.2%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
低蛋白血症	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)
高ナトリウム血症	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)
低マグネシウム血症	3 (4.4%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)
高カリウム血症	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
高トリグリセリド血症	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
脱水	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
高マグネシウム血症	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
高尿酸血症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
低クロール血症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
低血糖	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
過小食	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
低リン血症	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
高コレステロール血症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	44 (64.7%)	33 (57.9%)	77 (61.6%)
末梢性浮腫	26 (38.2%)	14 (24.6%)	40 (32.0%)
無力症	8 (11.8%)	4 (7.0%)	12 (9.6%)
発熱	6 (8.8%)	4 (7.0%)	10 (8.0%)
顔面浮腫	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)
末梢腫脹	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
疲労	2 (2.9%)	8 (14.0%)	10 (8.0%)
全身性浮腫	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
限局性浮腫	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
倦怠感	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
粘膜の炎症	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
非心臓性胸痛	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
浮腫	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)
胸痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
悪寒	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
治癒不良	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
注射部位乾燥	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
注射部位蕁麻疹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
粘膜色素沈着	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
疼痛	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)
腫脹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
顔面腫脹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胸部不快感	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
注射部位疼痛	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
乾燥症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	40 (58.8%)	32 (56.1%)	72 (57.6%)
筋肉痛	18 (26.5%)	12 (21.1%)	30 (24.0%)
筋痙縮	10 (14.7%)	2 (3.5%)	12 (9.6%)
四肢痛	9 (13.2%)	7 (12.3%)	16 (12.8%)
背部痛	8 (11.8%)	5 (8.8%)	13 (10.4%)
関節痛	4 (5.9%)	6 (10.5%)	10 (8.0%)
筋力低下	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
筋骨格痛	2 (2.9%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)
変形性脊椎症	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
関節障害	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
滑液包炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
骨折痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
関節周囲炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腱炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
骨肥厚	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
関節不安定	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)

	Cohort 1 Amivantamab + Lazertinib	Cohort 6 Amivantamab + Lazertinib	Total Amivantamab + Lazertinib
脊椎不安定	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
弾発指	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
臨床検査	36 (52.9%)	27 (47.4%)	63 (50.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (38.2%)	21 (36.8%)	47 (37.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (32.4%)	19 (33.3%)	41 (32.8%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (8.8%)	2 (3.5%)	8 (6.4%)
国際標準比増加	6 (8.8%)	0	6 (4.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
血中クレアチニン増加	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
リパーゼ増加	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
心雑音	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
心拍数増加	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
肝機能検査異常	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
単球数増加	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
好中球数増加	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
体重減少	1 (1.5%)	6 (10.5%)	7 (5.6%)
体重増加	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	5 (8.8%)	5 (4.0%)
尿蛋白	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
尿潜血陽性	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
神経系障害	36 (52.9%)	27 (47.4%)	63 (50.4%)
錯感覚	14 (20.6%)	6 (10.5%)	20 (16.0%)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (16.2%)	3 (5.3%)	14 (11.2%)
頭痛	6 (8.8%)	5 (8.8%)	11 (8.8%)
浮動性めまい	4 (5.9%)	8 (14.0%)	12 (9.6%)
嗜眠	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)
味覚不全	2 (2.9%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)
味覚消失	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
運動失調	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
感覚鈍麻	1 (1.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)
意識消失	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
失神寸前の状態	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
痙攣発作	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
会話障害	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
振戦	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
アカシジア	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
片頭痛	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
神経根障害	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
くも膜下出血	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
失神	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (35.3%)	19 (33.3%)	43 (34.4%)
咳嗽	9 (13.2%)	7 (12.3%)	16 (12.8%)
呼吸困難	8 (11.8%)	1 (1.8%)	9 (7.2%)
鼻出血	5 (7.4%)	5 (8.8%)	10 (8.0%)
湿性咳嗽	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)
肺塞栓症	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)
喀血	2 (2.9%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)
口腔咽頭痛	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
喀痰増加	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
発声障害	1 (1.5%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)
しゃっくり	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
鼻閉塞	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
肺臓炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
気胸	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
鼻漏	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
間質性肺疾患	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
鼻粘膜障害	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
頻呼吸	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
血液およびリンパ系障害	23 (33.8%)	11 (19.3%)	34 (27.2%)
貧血	13 (19.1%)	3 (5.3%)	16 (12.8%)
血小板減少症	6 (8.8%)	5 (8.8%)	11 (8.8%)
白血球減少症	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
リンパ球減少症	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
好中球減少症	2 (2.9%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)
鉄欠乏性貧血	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
白血球増加症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
リンパ節炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
赤血球増加症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
凝血異常	0	2 (3.5%)	2 (1.6%)
傷害、中毒および処置合併症	21 (30.9%)	6 (10.5%)	27 (21.6%)
投与に伴う反応 [a]	13 (19.1%)	6 (10.5%)	19 (15.2%)
四肢損傷	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
皮膚擦過傷	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
咬刺傷	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
耳部損傷	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
転倒	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
角膜損傷	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
靭帯捻挫	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
肩甲骨骨折	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
皮膚損傷	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
脊椎圧迫骨折	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
血管障害	21 (30.9%)	9 (15.8%)	30 (24.0%)
深部静脈血栓症	6 (8.8%)	2 (3.5%)	8 (6.4%)
低血圧	5 (7.4%)	3 (5.3%)	8 (6.4%)
塞栓症	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)
高血圧	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
静脈炎	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
静脈塞栓症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
ほてり	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
起立性低血圧	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
血栓症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
動脈硬化症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
四肢静脈血栓症	0	3 (5.3%)	3 (2.4%)
眼障害	17 (25.0%)	10 (17.5%)	27 (21.6%)
ドライアイ	6 (8.8%)	5 (8.8%)	11 (8.8%)
眼瞼炎	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
流涙増加	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
霧視	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
白内障	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
結膜出血	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
角膜上皮欠損	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
眼そう痒症	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
緑内障	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
睫毛の成長	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
角膜炎	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
黄斑変性	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
眼部不快感	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
翼状片	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
眼瞼腫脹	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
睫毛乱生	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
長睫毛症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
結膜肉芽	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
結膜充血	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
結膜潰瘍	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
角膜障害	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
眼毒性	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
瞼裂斑炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
点状角膜炎	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
視力低下	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
精神障害	9 (13.2%)	4 (7.0%)	13 (10.4%)
不眠症	8 (11.8%)	3 (5.3%)	11 (8.8%)
不安	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)
うつ病	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
睡眠障害	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
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 (11.8%)	0	8 (6.4%)
癌疼痛	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
化膿性肉芽腫	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
腫瘍疼痛	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
基底細胞癌	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腫瘍熱	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腎および尿路障害	8 (11.8%)	9 (15.8%)	17 (13.6%)
頻尿	2 (2.9%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)
腎不全	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
腎機能障害	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
排尿困難	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
夜間頻尿	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
尿管結石症	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
血尿	0	3 (5.3%)	3 (2.4%)
腎結石症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
腎臓痛	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
尿道痛	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
尿閉	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	8 (11.8%)	7 (12.3%)	15 (12.0%)
骨盤痛	3 (4.4%)	0	3 (2.4%)
良性前立腺肥大症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
性器潰瘍形成	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
血精液症	1 (1.5%)	3 (5.3%)	4 (3.2%)
陰茎出血	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
陰嚢痛	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腟出血	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
腟潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
性器発疹	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
陰嚢潰瘍	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
精索出血	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	4 (5.9%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)
自声強聴	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
聴力低下	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
耳鳴	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)

	Cohort 1	Cohort 6	Total
	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib	Amivantamab + Lazertinib
回転性めまい	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
肝胆道系障害	4 (5.9%)	0	4 (3.2%)
肝不全	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
高ビリルビン血症	2 (2.9%)	0	2 (1.6%)
胆管結石	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
胆汁うっ滞	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
肝機能異常	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
心臓障害	3 (4.4%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)
心停止	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
上室性頻脈	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
心室性不整脈	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
心房細動	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
心室性期外収縮	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)
免疫系障害	1 (1.5%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)
低ｯグロブリン血症	1 (1.5%)	0	1 (0.8%)
過敏症	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)

Key: AE = adverse event
[a] Including one subject who had only local redness and swelling without any systemic reactions.
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 25.1.

[tsfae02.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_csr_ch16/tsfae02.sas] 28FEB2024, 10:27

表 2.7.6.6.1-4 治験治療薬と関連がある有害事象（61186372NSC2002 試験，Cohort 1 及び 6）

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	68	68	68	57	57	57	125	125	125
Subjects with 1 or more related AEs	68 (100.0%)	68 (100.0%)	68 (100.0%)	57 (100.0%)	57 (100.0%)	57 (100.0%)	125 (100.0%)	125 (100.0%)	125 (100.0%)
System organ class Preferred term									
皮膚および皮下組織障害	65 (95.6%)	61 (89.7%)	63 (92.6%)	53 (93.0%)	52 (91.2%)	50 (87.7%)	118 (94.4%)	113 (90.4%)	113 (90.4%)
発疹	47 (69.1%)	43 (63.2%)	44 (64.7%)	28 (49.1%)	27 (47.4%)	24 (42.1%)	75 (60.0%)	70 (56.0%)	68 (54.4%)
ざ瘡様皮膚炎	31 (45.6%)	29 (42.6%)	29 (42.6%)	17 (29.8%)	15 (26.3%)	17 (29.8%)	48 (38.4%)	44 (35.2%)	46 (36.8%)
そう痒症	22 (32.4%)	21 (30.9%)	19 (27.9%)	15 (26.3%)	13 (22.8%)	15 (26.3%)	37 (29.6%)	34 (27.2%)	34 (27.2%)
皮膚乾燥	13 (19.1%)	8 (11.8%)	13 (19.1%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	20 (16.0%)	15 (12.0%)	20 (16.0%)
皮膚亀裂	8 (11.8%)	7 (10.3%)	8 (11.8%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	13 (10.4%)	12 (9.6%)	13 (10.4%)
多形紅斑	4 (5.9%)	3 (4.4%)	4 (5.9%)	0	0	0	4 (3.2%)	3 (2.4%)	4 (3.2%)
斑状丘疹状皮疹	4 (5.9%)	3 (4.4%)	4 (5.9%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	8 (6.4%)	7 (5.6%)	8 (6.4%)
多毛症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
脱毛症	2 (2.9%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
皮膚炎	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
脂漏性皮膚炎	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
蕁麻疹	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)
水疱性皮膚炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
接触皮膚炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
湿疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
紅斑	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
毛髪成長異常	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
男性型多毛症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
爪甲剥離症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚疼痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
丘疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
口囲皮膚炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
斑状皮疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
痂皮	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚変色	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
皮膚剥脱	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚病変	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
皮膚毒性	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血管炎性皮疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
乾皮症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
ざ瘡	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
慢性色素性紫斑	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
爪毒性	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
爪破損	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症	52 (76.5%)	44 (64.7%)	47 (69.1%)	41 (71.9%)	37 (64.9%)	40 (70.2%)	93 (74.4%)	81 (64.8%)	87 (69.6%)
爪囲炎	49 (72.1%)	41 (60.3%)	44 (64.7%)	38 (66.7%)	33 (57.9%)	37 (64.9%)	87 (69.6%)	74 (59.2%)	81 (64.8%)
膿疱性皮疹	5 (7.4%)	5 (7.4%)	5 (7.4%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	9 (7.2%)	9 (7.2%)	9 (7.2%)
結膜炎	4 (5.9%)	4 (5.9%)	4 (5.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)
蜂巣炎	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
毛包炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
陰部ヘルペス	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
肛径肉芽腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
麦粒腫	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
歯髄炎	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
皮膚カンジダ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
上気道感染	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
丹毒	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
皮膚感染	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃腸障害	50 (73.5%)	42 (61.8%)	46 (67.6%)	44 (77.2%)	44 (77.2%)	43 (75.4%)	94 (75.2%)	86 (68.8%)	89 (71.2%)
口内炎	20 (29.4%)	16 (23.5%)	17 (25.0%)	29 (50.9%)	28 (49.1%)	28 (49.1%)	49 (39.2%)	44 (35.2%)	45 (36.0%)
下痢	14 (20.6%)	8 (11.8%)	13 (19.1%)	12 (21.1%)	12 (21.1%)	11 (19.3%)	26 (20.8%)	20 (16.0%)	24 (19.2%)
悪心	12 (17.6%)	11 (16.2%)	10 (14.7%)	11 (19.3%)	10 (17.5%)	9 (15.8%)	23 (18.4%)	21 (16.8%)	19 (15.2%)
嘔吐	9 (13.2%)	5 (7.4%)	9 (13.2%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	3 (5.3%)	13 (10.4%)	9 (7.2%)	12 (9.6%)
口腔内潰瘍形成	8 (11.8%)	6 (8.8%)	8 (11.8%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	11 (8.8%)	9 (7.2%)	11 (8.8%)
便秘	7 (10.3%)	6 (8.8%)	6 (8.8%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	14 (11.2%)	13 (10.4%)	13 (10.4%)
裂肛	3 (4.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
硬便	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
歯肉出血	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)
血便排泄	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
口唇潰瘍	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
上腹部痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
肛門発疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肛門潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口唇のひび割れ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
口内乾燥	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
消化不良	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
糞塊	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃ポリープ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
痔核	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)
急性膵炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
直腸炎	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
直腸出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
歯痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腹部膨満	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腹痛	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
口唇炎	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
排便困難	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
口腔内出血	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
直腸潰瘍	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
代謝および栄養障害	45 (66.2%)	43 (63.2%)	25 (36.8%)	28 (49.1%)	28 (49.1%)	21 (36.8%)	73 (58.4%)	71 (56.8%)	46 (36.8%)
低アルブミン血症	33 (48.5%)	33 (48.5%)	11 (16.2%)	21 (36.8%)	21 (36.8%)	13 (22.8%)	54 (43.2%)	54 (43.2%)	24 (19.2%)
食欲減退	14 (20.6%)	13 (19.1%)	12 (17.6%)	9 (15.8%)	9 (15.8%)	9 (15.8%)	23 (18.4%)	22 (17.6%)	21 (16.8%)
低カルシウム血症	7 (10.3%)	7 (10.3%)	5 (7.4%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)	10 (8.0%)
低ナトリウム血症	5 (7.4%)	4 (5.9%)	3 (4.4%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)
高血糖	3 (4.4%)	3 (4.4%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	3 (2.4%)
低蛋白血症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	4 (3.2%)	4 (3.2%)	0
脱水	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
低クロール血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
低カリウム血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)
低マグネシウム血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
過小食	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高マグネシウム血症	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低リン血症	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (54.4%)	35 (51.5%)	22 (32.4%)	29 (50.9%)	27 (47.4%)	21 (36.8%)	66 (52.8%)	62 (49.6%)	43 (34.4%)
末梢性浮腫	24 (35.3%)	22 (32.4%)	11 (16.2%)	13 (22.8%)	13 (22.8%)	7 (12.3%)	37 (29.6%)	35 (28.0%)	18 (14.4%)
無力症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	6 (4.8%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)
顔面浮腫	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	0	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)
発熱	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	3 (2.4%)
疲労	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	7 (12.3%)	6 (10.5%)	6 (10.5%)	9 (7.2%)	7 (5.6%)	8 (6.4%)
全身性浮腫	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
限局性浮腫	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
粘膜の炎症	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
浮腫	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	2 (1.6%)
末梢腫脹	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	0	4 (3.2%)	4 (3.2%)	1 (0.8%)
悪寒	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
治癒不良	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注射部位乾燥	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
注射部位蕁麻疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
倦怠感	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
粘膜色素沈着	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
疼痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腫脹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
顔面腫脹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
乾燥症	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	33 (48.5%)	30 (44.1%)	25 (36.8%)	23 (40.4%)	20 (35.1%)	21 (36.8%)	56 (44.8%)	50 (40.0%)	46 (36.8%)
筋肉痛	17 (25.0%)	15 (22.1%)	15 (22.1%)	11 (19.3%)	8 (14.0%)	11 (19.3%)	28 (22.4%)	23 (18.4%)	26 (20.8%)
筋痙縮	10 (14.7%)	10 (14.7%)	8 (11.8%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)	10 (8.0%)
四肢痛	6 (8.8%)	6 (8.8%)	5 (7.4%)	5 (8.8%)	5 (8.8%)	4 (7.0%)	11 (8.8%)	11 (8.8%)	9 (7.2%)
背部痛	3 (4.4%)	3 (4.4%)	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	3 (2.4%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
関節痛	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	5 (8.8%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)	4 (3.2%)
関節障害	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
筋力低下	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
筋骨格痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
神経系障害	31 (45.6%)	18 (26.5%)	30 (44.1%)	18 (31.6%)	12 (21.1%)	18 (31.6%)	49 (39.2%)	30 (24.0%)	48 (38.4%)
錯感覚	14 (20.6%)	6 (8.8%)	13 (19.1%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)	6 (10.5%)	20 (16.0%)	7 (5.6%)	19 (15.2%)
末梢性感覚ニューロパチー	11 (16.2%)	5 (7.4%)	11 (16.2%)	2 (3.5%)	1 (1.8%)	2 (3.5%)	13 (10.4%)	6 (4.8%)	13 (10.4%)
嗜眠	4 (5.9%)	4 (5.9%)	4 (5.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)
浮動性めまい	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)
味覚不全	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	3 (2.4%)	4 (3.2%)
感覚鈍麻	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)
意識消失	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
振戦	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
頭痛	0	0	0	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
末梢性運動ニューロパチー	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
失神寸前の状態	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
臨床検査	27 (39.7%)	26 (38.2%)	27 (39.7%)	22 (38.6%)	21 (36.8%)	21 (36.8%)	49 (39.2%)	47 (37.6%)	48 (38.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	21 (30.9%)	20 (29.4%)	20 (29.4%)	21 (36.8%)	20 (35.1%)	20 (35.1%)	42 (33.6%)	40 (32.0%)	40 (32.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (26.5%)	18 (26.5%)	18 (26.5%)	18 (31.6%)	17 (29.8%)	17 (29.8%)	36 (28.8%)	35 (28.0%)	35 (28.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (7.4%)	5 (7.4%)	4 (5.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
血中クレアチニン増加	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
リパーゼ増加	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
肝機能検査異常	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	3 (5.3%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)
尿蛋白	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
体重減少	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
眼障害	15 (22.1%)	12 (17.6%)	14 (20.6%)	8 (14.0%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	23 (18.4%)	19 (15.2%)	21 (16.8%)
ドライアイ	4 (5.9%)	4 (5.9%)	4 (5.9%)	3 (5.3%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)	6 (4.8%)
流涙増加	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
眼瞼炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	0	1 (1.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
白内障	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
結膜出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
角膜上皮欠損	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
眼そう痒症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
緑内障	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
睫毛の成長	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
角膜炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
黄斑変性	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
眼瞼腫脹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
睫毛乱生	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
長睫毛症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
霧視	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
結膜肉芽	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
結膜充血	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
結膜潰瘍	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
角膜障害	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
眼毒性	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
瞼裂斑炎	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
点状角膜炎	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
視力低下	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
傷害、中毒および処置合併症	14 (20.6%)	14 (20.6%)	3 (4.4%)	6 (10.5%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)	20 (16.0%)	20 (16.0%)	4 (3.2%)
投与に伴う反応	13 (19.1%)	13 (19.1%)	1 (1.5%)	6 (10.5%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)	19 (15.2%)	19 (15.2%)	2 (1.6%)
角膜損傷	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
皮膚損傷	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血管障害	13 (19.1%)	12 (17.6%)	10 (14.7%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	16 (12.8%)	15 (12.0%)	13 (10.4%)
深部静脈血栓症	5 (7.4%)	5 (7.4%)	4 (5.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	7 (5.6%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)
塞栓症	3 (4.4%)	2 (2.9%)	3 (4.4%)	0	0	0	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)
低血圧	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
静脈塞栓症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ほてり	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
起立性低血圧	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血栓症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0

	Cohort 1 Amivantamab + Lazertinib			Cohort 6 Amivantamab + Lazertinib			Total Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
四肢静脈血栓症	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
血液およびリンパ系障害	12 (17.6%)	11 (16.2%)	10 (14.7%)	11 (19.3%)	10 (17.5%)	11 (19.3%)	23 (18.4%)	21 (16.8%)	21 (16.8%)
血小板減少症	6 (8.8%)	6 (8.8%)	4 (5.9%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	10 (8.0%)	10 (8.0%)	8 (6.4%)
貧血	5 (7.4%)	4 (5.9%)	3 (4.4%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	3 (5.3%)	8 (6.4%)	7 (5.6%)	6 (4.8%)
白血球減少症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)	4 (3.2%)
リンパ球減少症	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
好中球減少症	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	4 (7.0%)	3 (5.3%)	4 (7.0%)	6 (4.8%)	5 (4.0%)	5 (4.0%)
凝血異常	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腎および尿路障害	5 (7.4%)	4 (5.9%)	4 (5.9%)	0	0	0	5 (4.0%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
腎不全	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
排尿困難	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
夜間頻尿	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎機能障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (7.4%)	5 (7.4%)	5 (7.4%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	7 (12.3%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)	12 (9.6%)
肺塞栓症	3 (4.4%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	0	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
しゃっくり	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
咳嗽	0	0	0	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (3.5%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
鼻出血	0	0	0	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻粘膜障害	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肝胆道系障害	4 (5.9%)	4 (5.9%)	4 (5.9%)	0	0	0	4 (3.2%)	4 (3.2%)	4 (3.2%)
肝不全	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
高ビリルビン血症	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
胆汁うっ滞	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
肝機能異常	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
生殖系および乳房障害	4 (5.9%)	4 (5.9%)	3 (4.4%)	4 (7.0%)	4 (7.0%)	3 (5.3%)	8 (6.4%)	8 (6.4%)	6 (4.8%)
骨盤痛	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.5%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)
性器潰瘍形成	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)

	Cohort 1			Cohort 6			Total		
	Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib			Amivantamab + Lazertinib		
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Lazertinib
腟出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腟潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
性器発疹	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
血精液症	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
陰嚢潰瘍	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
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 (4.4%)	3 (4.4%)	3 (4.4%)	0	0	0	3 (2.4%)	3 (2.4%)	3 (2.4%)
化膿性肉芽腫	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)
癌疼痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
心臓障害	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	1 (0.8%)	3 (2.4%)
上室性頻脈	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
心室性不整脈	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
耳および迷路障害	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
耳鳴	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
回転性めまい	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
精神障害	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	3 (2.4%)	2 (1.6%)	3 (2.4%)
不眠症	2 (2.9%)	1 (1.5%)	2 (2.9%)	0	0	0	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
睡眠障害	0	0	0	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (1.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
免疫系障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
低γグロブリン血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

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 25.1.
Note: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
Note: Related AEs are those that are assessed as related to any study agent.

[tsfae02rel.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch16/re_csr_ch16/tsfae02rel.sas] 21FEB2024, 04:06

2.7.6.6.2 Cohort 2，3 及び 3b

2.7.6.6.2.1 計画

(1) 治験の標題

EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌を含む進行固形癌患者を対象にアミバンタマブの皮下投与における複数のレジメンを検討する第 2 相，非盲検，並行コホート試験

(2) 治験実施医療機関

－（未収集）

(3) 公表文献

なし

(4) 治験実施期間

2022 年 11 月 11 日（本試験の最初の被験者のスクリーニング開始日）～試験継続中

Cohort 2，3 及び 3b のカットオフ日：2024 年 3 月 6 日

(5) 開発の相

第 2 相

(6) 目的及び評価項目

目的	評価項目
主要	
併用投与[a]によるアミバンタマブ SC の抗腫瘍効果を評価する。	ORR（治験担当医師判定）
副次	
アミバンタマブ SC の安全性を評価する。	有害事象及び臨床検査値異常の発現割合及び重症度
アミバンタマブ SC の抗腫瘍効果に関するその他の指標を評価する。	· ORR（ICR 判定） · DOR（治験担当医師判定） · TTR（治験担当医師判定） · CBR（治験担当医師判定） · PFS · OS
アミバンタマブ SC 及びラゼルチニブの併用投与の静脈血栓塞栓症のリスクを明らかにする。	NCI CTCAE v5.0 で定義された有害事象のうち「静脈血栓塞栓症」の発現割合及び重症度
アミバンタマブの PK を評価する。	Cycle 2 Day 1 の血清中アミバンタマブの C_{trough}
探索的	
PK 又は免疫原性と特定の評価項目（有効性及び安全性を含むがこれらに限定されない）との関連を評価する。	· 血清中アミバンタマブ濃度及び血清中抗アミバンタマブ抗体 · 血漿中ラゼルチニブ濃度（Cohort 3 のみ）
アミバンタマブ SCを投与された被験者を対象に，アミバンタマブ及び rHuPH20 の免疫原性を評価する。	抗アミバンタマブ抗体及び抗 rHuPH20 抗体の有無

a アミバンタマブ SC（Q3W）投与で，Cohort 2 及び 3b ではカルボプラチン及びペメトレキセドとの併用投与，Cohort 3 ではカルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブとの併用投与

(7) 試験方法

本試験は，EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象に，これまでにアミバンタマブ IV 投与で検討されてきた複数の併用及び治療レジメンにおける手動注入によるアミバンタマブ SC 投与の有効性，安全性及び PK を評価する，非盲検，並行コホート，国際共同第 2 相試験である。本試験は，スクリーニング期，投与期及び追跡調査期で構成された。

- Cohort 2：EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC（Q3W）とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用投与を評価した。
- Cohort 3：第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの投与中及び投与後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC（Q3W）とカルボプラチン，ペメトレキセド及びラゼルチニブの併用投与を評価した。
- Cohort 3b：第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの投与中及び投与後に疾患進行した EGFR 遺伝子変異（EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異）陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象として，アミバンタマブ SC（Q3W）とカルボプラチン及びペメトレキセドの併用投与を評価した。

2022 年 11 月 4 日に開催された 61186372NSC3002 試験（以下，MARIPOSA-2）の IDMC による安全性データのレビューで，LACP 群が他の投与群と比較して重篤な有害事象，治験治療薬と関連性がある重篤な有害事象及び Grade 4 の有害事象の発現頻度及び重症度が高いことが認められたことから 2022 年 11 月 7 日に緊急安全策が公表され，MARIPOSA-2 の LACP 群のラゼルチニブの投与方法が変更された。Cohort 3 の投与方法を MARIPOSA-2 と合わせるため，治験実施計画書改訂第 2 版（2023 年 1 月 31 日付）で，LACP レジメン［アミバンタマブ SC（Q3W）とラゼルチニブ，カルボプラチン及びペメトレキセドはいずれも Cycle 1 の Day 1 に開始］から ACP-L レジメン［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併用投与し，カルボプラチンの投与完了後（Cycle 5 Day 1）又はカルボプラチンの投与中止後（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 より前）にラゼルチニブの投与を開始］へ変更した。
Cohort 3 の全被験者は ACP-L レジメンで投与された。

(8) 被験者数（計画時及び解析時）

本試験全体の予定被験者数は約 520 例であり，8 コホートに約 65 例を組み入れることとした。

Cohort 2，3 及び 3b はカットオフ（2024 年 3 月 6 日）の時点で一部の被験者しか 3 回以上の疾患評価を完了していなかったため，有効性の解析は最大の有効性解析対象集団を用いた予備的な中間集計を示した。最大の有効性解析対象集団は，2023 年 10 月 30 日までに割り付けられ，カットオフまでにベースライン後の疾患評価を 3 回以上受ける可能性のある被験者（カットオフ前に同意撤回又は死亡した被験者を除く）と定義した。FAS 及び安全性解析対象集団の定義は Cohort 1 及び 6 と同様とした（2.7.6.6.1.1(8)）。各コホートの FAS，最大の有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.6.2-1 コホート別の各解析対象集団の被験者数（Cohort 2，3 及び 3b）

	Cohort 2 Amivantamab + CP	Cohort 3b Amivantamab + CP	Cohort 3 Amivantamab + CP + Lazertinib
Analysis set: Full	65	31	70
Analysis set: Full efficacy	24	0	55
Safety analysis set	65	31	70

(9) 診断及び主な組入れ基準

3 コホート共通：

- 同意取得時の年齢が 18 歳（又は試験実施国／地域での同意の法定年齢）以上
- 組織学的又は細胞学的に確認され，外科的切除又は化学放射線療法を含む根治的治療の適応とならない局所進行性又は転移性の NSCLC
- RECIST v1.1 に基づく 1 つ以上の測定可能病変を有する
- ECOG PS が 0 又は 1
- 十分な臓器及び骨髄機能を有する

Cohort 2：EGFR Exon 20 挿入変異を有し，例外を除き，局所進行又は転移性 NSCLC に対して過去に全身療法を受けていない患者。

Cohort 3 及び 3b：EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異のいずれかを有し，直近の治療レジメンのオシメルチニブの投与中又は投与後に進行が認められた患者。なお，オシメルチニブは，局所進行又は転移性 NSCLC に対する 1 次治療として，又は第 1 若しくは第 2 世代 EGFR-TKI による前治療後の 2 次治療の単独療法として投与される。

(10)被験薬（対照薬），用量，投与方法

1 サイクルを 21 日間とした。

コホート	Cohort 2，3，3b			Cohort 3 のみ
治験治療薬	アミバンタマブ皮下注製剤（手動投与）（アミバンタマブ 160 mg/mL に rHuPH20 2000 U/mL を配合）	カルボプラチン	ペメトレキセド	ラゼルチニブ
用法・用量	1600 mg（体重 80 kg 未満）又は 2240 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 Day 1 に，2400 mg（体重 80 kg 未満）又は 3360 mg（体重 80 kg 以上）を Cycle 1 の Day 8 及び 15，並びに Cycle 2 以降の各サイクルの Day 1 に投与	AUC 5（最大 750 mg）を，Cycle 4 まで，各サイクルの Day 1 に投与	500 mg/m^2（葉酸及びビタミン B12 補充を伴う）を，Cycle 4 まではカルボプラチンと併用投与し，その後は疾患進行まで維持療法として，各サイクルの Day 1 に投与	240 mg を 1 日 1 回 Cycle 5 Day 1（Cycle 4 より前にカルボプラチンの投与を中止した場合は Cycle 5 Day 1 より前）から開始
投与経路	SC（手動）	IV	IV	経口

(11)投与期間

いずれの治験治療薬の投与も，RECIST v1.1 に基づく放射線学的疾患進行，Grade 4 の発疹，重度の水疱，水疱形成又は剥脱性皮膚病変の発現，安全性上又は忍容性上の理由，妊娠，同意撤回，治験治療薬投与又は手順の不遵守のいずれかに該当するまで継続した。

(12)評価基準

有効性評価のための画像検査は，スクリーニング時，治験治療薬投与開始から最初の 18 カ月間は 6 週ごと，その後は疾患進行まで 12 週ごとに実施することとした。PK では Cohort 3 のみ血漿中ラゼルチニブ濃度を測定した。その他の評価基準は Cohort 1 及び 6 と同様とした（2.7.6.6.1.1(12)）。

(13)統計手法

Cohort 2 の仮説は，EGFR Exon 20 挿入変異陽性の未治療の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W）及び CP の併用投与により確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 3 の仮説は，第 3 世代 EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W）と CP 及びラゼルチニブの併用投与により，確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 3b の仮説は，第 3 世代 EGFR-TKI による治療中又は治療後に進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対し，アミバンタマブ SC（Q3W）と CP の併用投与により，確定 ORR（治験担当医師判定）が 25%を超えることとした。

Cohort 2 及び 3（3b を含む）では，それぞれ治験担当医師判定による確定 ORR は 45%以上であるという対立仮説に対して，治験担当医師判定による確定 ORR が最大 25%であるという帰無仮説を，両側有意水準 0.05 及び検出力 90%以上で検定するため，各コホートの被験者数を 65 例とした。

有効性及び安全性の評価項目の解析手法は Cohort 1 及び 6 と同様とした（2.7.6.6.1.1(13)）。

2.7.6.6.2.2　結果

いずれのコホートも，2024 年 3 月 6 日のカットオフ時点の結果を示した。

(1) 被験者の内訳

Cohort 2

カットオフ時点で 65 例が Cohort 2 の治験治療薬（アミバンタマブ皮下注製剤及び CP）に割り付けられ（FAS），全被験者に治験治療薬が投与された（安全性解析対象集団）。試験を継続中の被験者の割合は 93.8%（61 例）で，残り 4 例（6.2%）はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は 12.3%（8 例）であった。アミバンタマブ SC の投与中止の主な理由は有害事象（7.7%，5 例）及び疾患進行（3.1%，2 例）であった。

Cohort 3

カットオフ時点で 70 例が Cohort 3 の治験治療薬（アミバンタマブ皮下注製剤，CP 及びラゼルチニブ）に割り付けられた（FAS）。全被験者にアミバンタマブ皮下注製剤，カルボプラチン及びペメトレキセドの投与が開始され（安全性解析対象集団），カルボプラチンの投与終了又は中止後にラゼルチニブが 62 例に投与された。試験を継続中の被験者の割合は 88.6%（62 例）で，残り 8 例（11.4%）はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は 24.3%（17 例）であった。アミバンタマブ SC の投与中止の主な理由は疾患進行（14.3%，10 例）及び有害事象（11.4%，8 例）であった。

Cohort 3b

カットオフ時点で 31 例が Cohort 3b に割り付けられ（FAS），全被験者に治験治療薬（アミバンタマブ皮下注製剤及び CP）が投与された（安全性解析対象集団）。試験を継続中の被験者の割合は 96.8%（30 例）で，残り 1 例（3.2%）はカットオフまでに死亡した。全ての治験治療薬の投与を中止した被験者の割合は 3.2%（1 例）で，当該被験者の投与中止理由は有害事象であった。

(2) 人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性

Cohort 2

FAS（65 例）の男性被験者の割合は 52.3%で，人種別の割合ではアジア人が 55.4%，白人が 41.5%であった。年齢の中央値（範囲）は 63.0（31～80）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 46.2%であった。ベースライン時の ECOG PS は，1（63.1%）又は 0（36.9%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 87.7%，喫煙歴のない被験者の割合は 63.1%であった。ほとんどの被験者はスクリーニング時の Stage 診断は IV であった（95.4%）。全被験者が EGFR Exon 20 挿入変異陽性であった。スクリーニング時の主な転移部位別の被験者の割合（64 例，重複集計）は，リンパ節 75.0%，肺 73.4%，骨 56.3%であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 1.94（0.7～100.6）カ月であった。前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，癌関連の手術 96.9%（63 例），放射線療法 30.8%（20 例），全身療法 13.8%（9 例）であった。

Cohort 3

FAS（70 例）の女性被験者の割合は 71.4%で，人種別ではアジア人及び白人の割合はいずれも 47.1%であった。年齢の中央値（範囲）は 63.0（32～82）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 42.9%であった。ベースライン時の ECOG PS は，1（60.0%）又は 0（40.0%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 90.0%，喫煙歴のない被験者の割合は 70.0%であった。スクリーニング時の Stage 診断は全被験者が IV であった。EGFR 遺伝子型の被験者の割合は，Exon 19 欠失変異陽性 61.4%，Exon 21 L858R 変異陽性 38.6%であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，肺 78.6%，リンパ節 62.9%，骨 47.1%であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 20.12（5.7～124.5）カ月であった。前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法と癌関連の手術がいずれも 100.0%（70 例），放射線療法 42.9%（30 例）であった。

Cohort 3b

FAS（31 例）の女性被験者の割合は 58.1%で，人種別の割合では白人が 64.5%，アジア人が 32.3%であった。年齢の中央値（範囲）は 62.0（42～74）歳で，65 歳以上の被験者の割合は 48.4%であった。ベースライン時の ECOG PS は，1（61.3%）又は 0（38.7%）であった。ベースライン時の体重が 80 kg 未満の被験者の割合は 77.4%，喫煙歴のない被験者の割合は 64.5%であった。スクリーニング時の Stage 診断は全被験者が IV であった。EGFR 遺伝子型の被験者の割合は，Exon 19 欠失変異陽性 51.6%，Exon 21 L858R 変異陽性 48.4%であった。スクリーニング時の主な転移部位別の割合（重複集計）は，肺 83.9%（26 例），骨 64.5%（20 例），リンパ節 58.1%（18 例）であった。肺癌の初回診断から割付けまでの期間の中央値（範囲）は 27.83（6.6～96.0）カ月であった。前治療歴別の被験者の割合（重複集計）は，全身療法と癌関連の手術がいずれも 100.0%（31 例），放射線療法 48.4%（15 例）であった。

(3) 曝露状況

Cohort 2

FAS（65 例）の観察期間の中央値（範囲）は，3.483（0.03～8.61）カ月であった。投与期間の中央値（範囲）は 2.793（0.03～8.54）カ月［アミバンタマブ：2.793（0.03～8.54）カ月，カルボプラチン：2.103（0.03～2.66）カ月，ペメトレキセド：2.793（0.03～7.62）カ月］であった。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 4.0（1～12）サイクルであり，4 サイクル以上の被験者の割合は 66.2%であった。

Cohort 3

FAS（70 例）の観察期間の中央値（範囲）は，5.388［1.25+（+は打切り例）～7.16］カ月であった。投与期間の中央値（範囲）は 4.600（0.03～7.16）カ月［アミバンタマブ：4.172（0.03～6.93）カ月，カルボプラチン：2.103（0.03～2.79）カ月，ペメトレキセド：3.680（0.03～6.93）カ月，ラゼルチニブ（62 例）：1.889（0.33～4.24）カ月］であった。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 6.0（1～11）サイクルであり，4 サイクル以上の被験者の割合は 91.4%であった。

Cohort 3b

FAS（31 例）の観察期間の中央値（範囲）は，0.493（0.03～1.91）カ月であった。投与期間の中央値（範囲）は 0.263（0.03～1.54）カ月［アミバンタマブ：0.263（0.03～1.54）カ月，カルボプラチン：0.033（0.03～1.54）カ月，ペメトレキセド：0.033（0.03～1.54）カ月］であった。アミバンタマブの投与サイクル数の中央値（範囲）は 1.0（1～3）サイクルであり，4 サイクル以上投与された被験者はいなかった。

(4) 有効性

Cohort 2

最大の有効性解析対象集団 24 例での主要評価項目である治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は，62.5%（40.6%，81.2%）であった。治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は，66.7%（44.7%，84.4%）であった。ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 54.2%（32.8%，74.4%），未確定 ORR（95% CI）は 66.7%（44.7%，84.4%）であった。

確定奏効例 15 例中カットオフ時点で奏効が持続していた被験者は 13 例（86.7%）であった。DOR の中央値（95% CI）は，4.40（4.40，NE）カ月で，観察期間が短く，意味のある推定ができなかった。

治験担当医師判定による確定奏効例 15 例の TTR の中央値（範囲）は，1.41（1.2～4.2）カ月であった。

治験担当医師判定による CBR は 95.8%，ICR 判定による CBR は 91.7%であった。

最大の有効性解析対象集団 24 例中カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 5 例（20.8%）で，PFS の中央値（95% CI）は 7.13（6.64，NE）カ月であった。

24 例中カットオフ時点までに死亡した被験者は 2 例（8.3%）で，OS の中央値（95% CI）は推定できなかった。

Cohort 3

最大の有効性解析対象集団 55 例での治験担当医師判定による確定 ORR（95% CI）は 36.4%（23.8%，50.4%）であった。治験担当医師判定による未確定 ORR（95% CI）は，40.0%（27.0%，54.1%）であった。ICR 判定による確定 ORR（95% CI）は 45.5%（32.0%，59.4%），未確定 ORR（95% CI）は 52.7%（38.8%，66.3%）であった。

確定奏効例 20 例中カットオフ時点で奏効が持続していた被験者は 17 例（85.0%）であった。DOR の中央値（95% CI）は，5.62（4.34，NE）カ月で，観察期間が短く，意味のある推定ができなかった。

治験担当医師判定による確定奏効例 20 例の TTR の中央値（範囲）は，1.45（1.2～2.9）カ月であった。

治験担当医師判定による CBR は 81.8%，ICR 判定による CBR は 83.6%であった。

最大の有効性解析対象集団 55 例中カットオフ時点までに疾患進行又は死亡が認められた被験者は 18 例（32.7%）で，PFS の中央値（95% CI）は 6.93（5.55，NE）カ月であった。

55 例中カットオフ時点までに死亡した被験者は 6 例（10.9%）で，OS の中央値（95% CI）は推定できなかった。

Cohort 3b

カットオフ時点でベースライン後に 3 回以上の疾患評価を完了した被験者はいなかったため，集計しなかった。

(5) 安全性

全体として，アミバンタマブ SC と CP の併用投与の安全性プロファイルは明らかにされ，忍容性が認められた。また，EGFR 及び MET 経路に対するアミバンタマブの標的活性と一致していることが確認された。注目すべき有害事象として，「IRR/ARR」，「発疹」，「肺臓炎／間質性肺疾患」及び「静脈血栓塞栓症」（「静脈血栓塞栓症」はラゼルチニブを併用投与した Cohort 3 のみ）を評価した。本試験では「ARR」として収集し，アミバンタマブ IV 試験では「IRR」として収集した。アミバンタマブ IV 投与でこれまでに認められた「IRR」と比較して「ARR」の発現割合は低かった。

- CP と併用したアミバンタマブ SC 投与の「ARR」の発現割合は Cohort 2 で 7.7%，Cohort 3 で 4.3%，Cohort 3b で 9.7%であり，アミバンタマブ IV 投与でこれまでに認められた

「IRR」の発現割合［61186372NSC3001 試験（以下，PAPILLON）：41.7%，MARIPOSA-2：58.5%］と比較して大幅に低かった。さらに，「肺臓炎／間質性肺疾患」はCohort 2 で 1 例発現したのみで，発現割合は低かった。

・ Cohort 3（ACP-L レジメン）で予防的抗凝固薬を投与された（全投与[1]又は一部投与[2]）被験者の割合は 72.9%（51 例），無投与[3]被験者は 27.1%（19 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬の全投与被験者 6.8%（3/44 例），一部投与被験者 0%，無投与被験者 26.3%（5/19 例）であり，予防的抗凝固薬を投与することにより「静脈血栓塞栓症」の発現割合は低下した。Grade 3 の 1 例（肺塞栓症，無投与被験者）を除き，「静脈血栓塞栓症」の重症度は Grade 1 又は 2 であった。「静脈血栓塞栓症」関連の死亡は報告されなかった。

・ アミバンタマブ SC 投与で EGFR 関連有害事象（爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎及び口内炎）及び MET 関連有害事象（低アルブミン血症及び末梢性浮腫）が多く報告された。これらの有害事象のほとんどは重症度が低く，非重篤であり，投与中止に至るものではなかった。CP に関連する主な有害事象は，好中球減少症，悪心，血小板減少症及び貧血であった。有害事象は支持療法及び適切な用量調節によりおおむね管理可能であった。

主な安全性の結果は以下のとおりであった。

有害事象全体

・ 有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 98.5%（64/65 例），Cohort 3 で 100%（70/70 例），Cohort 3b で 83.9%（26/31 例）であった。発現割合の高かった有害事象（25%以上）は，個々の治験治療薬［アミバンタマブ，CP 及びラゼルチニブ（Cohort 3 のみ）］の既知の安全性プロファイルと同様であった。これらの有害事象は非重篤が多く，治験治療薬と関連のある有害事象により治験治療薬の投与中止に至った被験者は少なかった。

Cohort 2

・ EGFR 関連有害事象の発現割合は，爪囲炎 46.2%，発疹 40.0%，ざ瘡様皮膚炎 35.4%，口内炎 33.8%であった。MET 関連有害事象である低アルブミン血症の発現割合は 30.8%であった。血液学的有害事象の発現割合は，好中球減少症 40.0%，血小板減少症 35.4%，貧血 32.3%であった。上記以外で 25%以上に認められた有害事象は，悪心（46.2%），便秘（30.8%）であった。

[1] ラゼルチニブの投与開始前又は開始（+3日の許容期間）から，疾患進行、死亡、試験中止、「静脈血栓塞栓症」の発現まで、又はアミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始後4カ月間に予防的抗凝固薬の投与を中断なく継続した被験者

[2] アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始後4カ月間に予防的抗凝固薬の投与を中断した時期もあった被験者

[3] アミバンタマブ及びラゼルチニブの併用投与開始後4カ月間に予防的抗凝固薬の投与を1回も受けなかった被験者

・ カットオフまでに 4 例（6.2%）が死亡した。このうち 2 例（気道感染 1 例，遊走性血栓静脈炎 1 例）は治験治療薬の最終投与後 30 日以内に死亡し，いずれも治験治療薬と「関連なし」と判断された。ほかの 2 例は呼吸不全による死亡であり，2 例ともいずれかの治験治療薬と「関連あり」と判断された。

Cohort 3

・ EGFR 関連有害事象の発現割合は，爪囲炎 44.3%，口内炎 41.4%，発疹 35.7%，ざ瘡様皮膚炎 28.6%であった。MET 関連有害事象である低アルブミン血症の発現割合は 32.9%であった。血液学的有害事象の発現割合は好中球減少症 71.4%，血小板減少症 40.0%，貧血 37.1%，白血球減少症 28.6%であった。上記以外で 25%以上に認められた有害事象は，悪心（57.1%），食欲減退（35.7%），便秘（32.9%），無力症及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（各 31.4%）並びに疲労（30.0%）であった。

・ カットオフまでに 8 例（11.4%）が死亡した。死因は有害事象 5 例，疾患進行 2 例，その他 1 例であった。有害事象のうち 4 例（ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症，全身健康状態悪化及びてんかんの各 1 例）は治験治療薬の最終投与後 30 日以内に死亡し，いずれも治験治療薬と「関連なし」と判断された。ほかの 1 例は突然死であり，治験治療薬と「関連なし」と判断された。

Cohort 3b

・ EGFR 関連有害事象（爪囲炎，発疹，ざ瘡様皮膚炎，口内炎）及び MET 関連有害事象（低アルブミン血症，末梢性浮腫）のうち，発現割合が 25%以上の事象はなかった。25%以上に発現した血液学的有害事象は好中球減少症（32.3%）であった。上記以外で 25%以上に認められた有害事象は悪心（29.0%）であった。

・ カットオフまでに 1 例（3.2%）が死亡した。治験治療薬の最終投与後 30 日以内の突然死であり，治験治療薬と「関連なし」と判断された。

・ Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 60.0%，Cohort 3 で 85.7%，Cohort 3b で 38.7%であった。

・ 重篤な有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 23.1%（アミバンタマブと関連あり 7.7%），Cohort 3 で 47.1%（アミバンタマブと関連あり 20.0%，ラゼルチニブと関連あり 5.7%），Cohort 3b で 19.4%（アミバンタマブと関連あり 16.1%）であった。

・ いずれかの治験治療薬の投与中断に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 56.9%（アミバンタマブ 53.8%），Cohort 3 で 81.4%（アミバンタマブ 74.3%，ラゼルチニブ 28.6%），Cohort 3b で 29.0%（アミバンタマブ 25.8%）であった。

・ いずれかの治験治療薬の減量に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 40.0%（アミバンタマブ 23.1%），Cohort 3 で 54.3%（アミバンタマブ 30.0%，ラゼルチニブ 15.7%），Cohort 3b で 22.6%（アミバンタマブ 3.2%）であった。

・ いずれかの治験治療薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，Cohort 2 で 13.8%（アミバンタマブ 7.7%），Cohort 3 で 22.9%（アミバンタマブ 10.0%，ラゼルチニブ 8.6%），Cohort 3b で 6.5%（アミバンタマブ 3.2%）であった。

注目すべき有害事象

・ 「ARR」の発現割合は Cohort 2 で 7.7%，Cohort 3 で 4.3%，Cohort 3b で 9.7%であった。いずれの重症度も Grade 1 又は 2 で，治験治療薬の投与中止に至るものはなかった。

・ 「発疹」の発現割合は，Cohort 2 で 83.1%，Cohort 3 で 71.4%，Cohort 3b で 29.0%であった。いずれも重症度は Grade 1 又は 2 が多く，Grade 3 の「発疹」の発現割合は，Cohort 2 で 9.2%，Cohort 3 で 5.7%，Cohort 3b で 3.2%であった。Grade 4 以上の「発疹」は認められなかった。

・ 「肺臓炎／間質性肺疾患」は Cohort 2 でのみ 1 例（1.5%）に認められ，当該事象は Grade 4 であり，治験治療薬の投与中止に至った。

・ 「静脈血栓塞栓症」はアミバンタマブとラゼルチニブの併用投与時に発現が多く認められるため，Cohort 3 でのみ注目すべき有害事象とした。Cohort 3（70 例）の「静脈血栓塞栓症」の発現割合は 11.4%（8 例）で，重症度は Grade 2 が多かった（6 例）。予防的抗凝固薬を投与された（全投与又は一部投与）被験者の割合は，72.9%，無投与被験者は 27.1%（19 例）であった。Grade 3 の「静脈血栓塞栓症」は，予防的抗凝固薬の無投与被験者 1 例（1.4%，肺塞栓症）に認められた。当該事象は重篤と判断されたが，治験治療薬の投与中止又は減量には至らなかった。Grade 4 以上の「静脈血栓塞栓症」は認められなかった。「静脈血栓塞栓症」に関連した死亡は認められなかった。

臨床検査

各コホートの血液学的検査及び血液生化学的検査の変化は，アミバンタマブ IV で確立された安全性プロファイルとおおむね同様であった。

(6) 薬物動態

カットオフ時点で，Cycle 2 Day1 のアミバンタマブ SC の C_{trough} が評価可能な被験者は Cohort 2 で 23 例，Cohort 3 で 20 例，Cohort 3b で 4 例であった。アミバンタマブ SC の C_{trough} は Cohort 2，3 及び 3b で同程度であった。

2.7.6.6.2.3　結論

Cohort 2，3 及び 3b のデータから，EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者において，CP 併用でアミバンタマブ SC（Q3W）投与したときの臨床的ベネフィットは，ラゼルチニブ併用の有無にかかわらず同様で，安全性プロファイルは良好であったことが示された。Cohort 2 のデータは，EGFR Exon 20 挿入変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する 1 次治療として，Q3W のアミバンタマブ SC と CP の併用投与を支持した。Cohort 3（ACP-L レジメン）は本申請対象ではないが，Cohort 3 及び 3b の結果は，第 3 世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブの投与中又は投与後に疾患進行した EGFR Exon 19 欠失変異又は Exon 21 L858R 変異

陽性の手術不能又は再発 NSCLC 患者に対する 2 次治療として，Q3W のアミバンタマブ SC と CP の併用投与を支持した。

Cohort 2，3 及び 3b の中間集計から，CP 併用でアミバンタマブ SC（Q3W）投与した Cohort 2 及び 3b，並びに CP 及びラゼルチニブ併用でアミバンタマブ SC（Q3W）投与した Cohort 3 の安全性プロファイルは，「ARR」が改善したことを除き，これまでのアミバンタマブ IV 試験と同様であった。アミバンタマブ IV 投与での「IRR」の発現割合（PAPILLON：41.7%，MARIPOSA-2：58.5%）に対し，アミバンタマブ SC 投与での「ARR」の発現割合は，Cohort 2 で 7.7%，Cohort 3b で 9.7%であった。また，「肺臓炎／間質性肺疾患」の発現割合は低かった。Cohort 3 で予防的抗凝固薬を投与された被験者の割合は 72.9%（51/70 例）であった。「静脈血栓塞栓症」の発現割合は，予防的抗凝固薬の全投与被験者 6.8%（3/44 例），一部投与被験者 0%，無投与被験者 26.3%（5/19 例）であり，予防的抗凝固薬を投与することにより「静脈血栓塞栓症」の発現割合は低下した。

アミバンタマブ SC（Q3W）投与の PK は，これまでのアミバンタマブ SC の PK データ及びアミバンタマブ IV（Q3W）投与の PK データと同様であった。

2.7.6.6.2.4　全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象

2024 年 3 月 6 日（カットオフ）時点の全ての有害事象及び治験治療薬と関連がある有害事象をそれぞれ表 2.7.6.6.2-2 及び表 2.7.6.6.2-3 に示す。

表 2.7.6.6.2-2 全ての有害事象（61186372NSC2002 試験，Cohort 2，3 及び 3b）

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
Analysis set: Safety	65	31	70
Subjects with 1 or more AEs	64 (98.5%)	26 (83.9%)	70 (100.0%)
System organ class Preferred term			
胃腸障害	55 (84.6%)	19 (61.3%)	62 (88.6%)
悪心	30 (46.2%)	9 (29.0%)	40 (57.1%)
口内炎	22 (33.8%)	7 (22.6%)	29 (41.4%)
便秘	20 (30.8%)	6 (19.4%)	23 (32.9%)
嘔吐	12 (18.5%)	4 (12.9%)	17 (24.3%)
下痢	8 (12.3%)	2 (6.5%)	12 (17.1%)
腹痛	6 (9.2%)	0	6 (8.6%)
胃食道逆流性疾患	5 (7.7%)	0	1 (1.4%)
口腔内潰瘍形成	5 (7.7%)	0	5 (7.1%)
肛門潰瘍	4 (6.2%)	0	2 (2.9%)
歯肉出血	3 (4.6%)	0	1 (1.4%)
腹部膨満	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
上腹部痛	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
アフタ性潰瘍	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
口内乾燥	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
胃炎	2 (3.1%)	0	4 (5.7%)
痔核	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
裂肛	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
肛門の炎症	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
消化不良	1 (1.5%)	2 (6.5%)	8 (11.4%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
嚥下障害	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
おくび	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
硬便	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
血便排泄	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
腹腔内血腫	1 (1.5%)	0	0
嚥下痛	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0
口腔障害	1 (1.5%)	0	0
肛門周囲痛	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0
直腸出血	1 (1.5%)	0	0
歯痛	1 (1.5%)	0	0
口角口唇炎	0	0	2 (2.9%)
口唇炎	0	0	1 (1.4%)
大腸炎	0	0	1 (1.4%)
十二指腸炎	0	1 (3.2%)	0
排便困難	0	0	1 (1.4%)
腸炎	0	0	1 (1.4%)
胃潰瘍	0	0	1 (1.4%)
胃腸の炎症	0	1 (3.2%)	0
消化器痛	0	0	1 (1.4%)
歯肉痛	0	0	3 (4.3%)
痔出血	0	0	2 (2.9%)
口唇潰瘍	0	0	1 (1.4%)
口腔内出血	0	0	1 (1.4%)
口腔内不快感	0	0	1 (1.4%)
口腔内痛	0	1 (3.2%)	0
膵炎	0	0	1 (1.4%)
腸壁気腫症	0	0	1 (1.4%)
皮膚および皮下組織障害	54 (83.1%)	11 (35.5%)	58 (82.9%)
発疹	26 (40.0%)	4 (12.9%)	25 (35.7%)
ざ瘡様皮膚炎	23 (35.4%)	2 (6.5%)	20 (28.6%)
そう痒症	7 (10.8%)	2 (6.5%)	3 (4.3%)
斑状丘疹状皮疹	6 (9.2%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
脱毛症	3 (4.6%)	2 (6.5%)	6 (8.6%)
ざ瘡	2 (3.1%)	0	0
皮膚乾燥	2 (3.1%)	1 (3.2%)	10 (14.3%)
皮膚亀裂	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
皮膚色素過剰	2 (3.1%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
蕁麻疹	2 (3.1%)	0	1 (1.4%)
皮膚炎	1 (1.5%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)
多汗症	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
爪の障害	1 (1.5%)	0	5 (7.1%)
丘疹	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
陰茎潰瘍形成	1 (1.5%)	0	0
そう痒性皮疹	1 (1.5%)	0	0
皮膚びらん	1 (1.5%)	0	0
皮膚剥脱	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0
皮膚出血	1 (1.5%)	0	0
皮膚病変	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
皮膚潰瘍	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
接触皮膚炎	0	0	1 (1.4%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	2 (2.9%)
指尖皮膚炎	0	0	1 (1.4%)
湿疹	0	0	2 (2.9%)
紅斑	0	0	1 (1.4%)
多毛症	0	0	2 (2.9%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
陥入爪	0	0	1 (1.4%)
爪ジストロフィー	0	0	1 (1.4%)
爪毒性	0	0	1 (1.4%)
爪甲脱落症	0	0	1 (1.4%)
色素沈着障害	0	0	2 (2.9%)
丘疹性皮疹	0	1 (3.2%)	2 (2.9%)
痂皮	0	0	1 (1.4%)
皮膚萎縮	0	0	1 (1.4%)
皮膚変色	0	0	1 (1.4%)
うっ滞性皮膚炎	0	0	1 (1.4%)
血液およびリンパ系障害	41 (63.1%)	13 (41.9%)	59 (84.3%)
好中球減少症	26 (40.0%)	10 (32.3%)	50 (71.4%)
血小板減少症	23 (35.4%)	7 (22.6%)	28 (40.0%)
貧血	21 (32.3%)	3 (9.7%)	26 (37.1%)
白血球減少症	13 (20.0%)	5 (16.1%)	20 (28.6%)
リンパ球減少症	6 (9.2%)	1 (3.2%)	17 (24.3%)
発熱性好中球減少症	2 (3.1%)	0	6 (8.6%)
感染症および寄生虫症	40 (61.5%)	4 (12.9%)	50 (71.4%)
爪囲炎	30 (46.2%)	0	31 (44.3%)
毛包炎	5 (7.7%)	0	4 (5.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (4.6%)	0	5 (7.1%)
帯状疱疹	3 (4.6%)	0	0
結膜炎	2 (3.1%)	0	5 (7.1%)
上気道感染	2 (3.1%)	0	6 (8.6%)
バクテリアルトランスロケーション	1 (1.5%)	0	0
気管支炎	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
蜂巣炎	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
憩室炎	1 (1.5%)	0	0
せつ	1 (1.5%)	0	0
単純ヘルペス	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
喉頭炎	1 (1.5%)	0	0
マイコバクテリウム・カンサシイ感染	1 (1.5%)	0	0
上咽頭炎	1 (1.5%)	0	0
咽頭炎	1 (1.5%)	0	0
インフルエンザ性肺炎	1 (1.5%)	0	0
マイコプラズマ性肺炎	1 (1.5%)	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
気道感染	1 (1.5%)	0	3 (4.3%)
副鼻腔炎	1 (1.5%)	0	0
皮膚感染	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
レンサ球菌感染	1 (1.5%)	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (1.5%)	0	0
無症候性細菌尿	0	0	1 (1.4%)
カンジダ感染	0	0	1 (1.4%)
耳感染	0	0	1 (1.4%)
ウイルス性脳炎	0	0	1 (1.4%)
単純ヘルペス再燃	0	0	1 (1.4%)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (3.2%)	0
大腸感染	0	0	1 (1.4%)
乳様突起炎	0	0	1 (1.4%)
爪感染	0	0	1 (1.4%)
好中球減少性敗血症	0	0	2 (2.9%)
口腔カンジダ症	0	0	1 (1.4%)
口腔真菌感染	0	0	1 (1.4%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
口腔ヘルペス	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
耳下腺膿瘍	0	0	1 (1.4%)
歯周炎	0	0	1 (1.4%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	0	1 (1.4%)
肺炎	0	0	3 (4.3%)
細菌性肺炎	0	0	1 (1.4%)
術後創感染	0	0	1 (1.4%)
敗血症	0	0	2 (2.9%)
皮膚細菌感染	0	0	1 (1.4%)
皮膚カンジダ	0	0	1 (1.4%)
歯膿瘍	0	0	1 (1.4%)
尿路感染	0	1 (3.2%)	4 (5.7%)
細菌性尿路感染	0	0	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	38 (58.5%)	6 (19.4%)	49 (70.0%)
低アルブミン血症	20 (30.8%)	0	23 (32.9%)
食欲減退	13 (20.0%)	2 (6.5%)	25 (35.7%)
低カリウム血症	10 (15.4%)	2 (6.5%)	15 (21.4%)
低カルシウム血症	8 (12.3%)	0	7 (10.0%)
低ナトリウム血症	8 (12.3%)	2 (6.5%)	16 (22.9%)
低マグネシウム血症	6 (9.2%)	1 (3.2%)	12 (17.1%)
高血糖	3 (4.6%)	0	1 (1.4%)
低クロール血症	3 (4.6%)	0	0
脱水	2 (3.1%)	0	3 (4.3%)
高カリウム血症	2 (3.1%)	0	1 (1.4%)
低リン血症	2 (3.1%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
低蛋白血症	2 (3.1%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)
体液貯留	1 (1.5%)	0	0
高マグネシウム血症	1 (1.5%)	0	0
ビタミンD欠乏	1 (1.5%)	0	0
細胞死	0	0	1 (1.4%)
高アミラーゼ血症	0	1 (3.2%)	5 (7.1%)
高乳酸血症	0	0	1 (1.4%)
栄養障害	0	0	2 (2.9%)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (53.8%)	14 (45.2%)	51 (72.9%)
末梢性浮腫	12 (18.5%)	2 (6.5%)	16 (22.9%)
疲労	9 (13.8%)	5 (16.1%)	21 (30.0%)
無力症	7 (10.8%)	5 (16.1%)	22 (31.4%)
発熱	6 (9.2%)	0	10 (14.3%)
倦怠感	3 (4.6%)	0	3 (4.3%)
粘膜の炎症	3 (4.6%)	0	0
限局性浮腫	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
浮腫	2 (3.1%)	0	4 (5.7%)
全身性浮腫	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
注射部位そう痒感	1 (1.5%)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
疼痛	1 (1.5%)	0	0
末梢腫脹	1 (1.5%)	0	0
潰瘍	1 (1.5%)	0	0
投与部位溢出	0	0	1 (1.4%)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (1.4%)
胸痛	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
悪寒	0	2 (6.5%)	2 (2.9%)
顔面浮腫	0	0	2 (2.9%)
全身健康状態悪化	0	0	2 (2.9%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
異常高熱	0	1 (3.2%)	0
炎症	0	0	1 (1.4%)
インフルエンザ様疾患	0	1 (3.2%)	3 (4.3%)
注入部位紅斑	0	0	1 (1.4%)
注入部位そう痒感	0	0	2 (2.9%)
注射部位不快感	0	0	1 (1.4%)
注射部位紅斑	0	1 (3.2%)	0
注射部位血腫	0	0	1 (1.4%)
注射部位疼痛	0	1 (3.2%)	0
注射部位反応	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
粘膜乾燥	0	0	1 (1.4%)
突然死	0	1 (3.2%)	0
臨床検査	28 (43.1%)	4 (12.9%)	35 (50.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (21.5%)	2 (6.5%)	22 (31.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (18.5%)	2 (6.5%)	16 (22.9%)
体重減少	7 (10.8%)	0	6 (8.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (4.6%)	0	8 (11.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.1%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5%)	0	4 (5.7%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0
体重増加	1 (1.5%)	0	0
血中クレアチニン増加	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
血中乳酸脱水素酵素	0	0	1 (1.4%)
リパーゼ増加	0	1 (3.2%)	2 (2.9%)
総蛋白減少	0	0	1 (1.4%)
プロトロンビン時間延長	0	0	1 (1.4%)
筋骨格系および結合組織障害	23 (35.4%)	10 (32.3%)	22 (31.4%)
背部痛	8 (12.3%)	5 (16.1%)	5 (7.1%)
四肢痛	6 (9.2%)	1 (3.2%)	4 (5.7%)
筋肉痛	5 (7.7%)	4 (12.9%)	6 (8.6%)
関節痛	3 (4.6%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)
筋骨格系胸痛	2 (3.1%)	0	3 (4.3%)
尾骨痛	1 (1.5%)	0	0
結合組織障害	1 (1.5%)	0	0
側腹部痛	1 (1.5%)	0	0
病的骨折	1 (1.5%)	0	0
骨痛	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
足変形	0	0	1 (1.4%)
関節硬直	0	0	1 (1.4%)
四肢不快感	0	0	1 (1.4%)
筋力低下	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
頚部痛	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
骨粗鬆症	0	0	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (24.6%)	4 (12.9%)	26 (37.1%)
湿性咳嗽	4 (6.2%)	1 (3.2%)	0
咳嗽	3 (4.6%)	4 (12.9%)	7 (10.0%)
発声障害	2 (3.1%)	0	7 (10.0%)
呼吸困難	2 (3.1%)	0	5 (7.1%)
鼻出血	2 (3.1%)	0	10 (14.3%)
喀血	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
しゃっくり	2 (3.1%)	0	0

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
胸水	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
低酸素症	1 (1.5%)	0	0
胸膜痛	1 (1.5%)	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	0	0
肺塞栓症	1 (1.5%)	0	4 (5.7%)
呼吸不全	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
鼻漏	1 (1.5%)	0	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (1.4%)
肺障害	0	0	1 (1.4%)
鼻痂皮	0	0	1 (1.4%)
鼻乾燥	0	0	3 (4.3%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.4%)
咽頭の炎症	0	0	1 (1.4%)
気胸	0	0	1 (1.4%)
喘鳴	0	0	1 (1.4%)
神経系障害	12 (18.5%)	8 (25.8%)	29 (41.4%)
浮動性めまい	4 (6.2%)	1 (3.2%)	10 (14.3%)
頭痛	4 (6.2%)	2 (6.5%)	7 (10.0%)
失神	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)
味覚不全	1 (1.5%)	2 (6.5%)	3 (4.3%)
神経痛	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.5%)	0	4 (5.7%)
腓骨神経麻痺	1 (1.5%)	0	0
多発ニューロパチー	1 (1.5%)	0	0
失神寸前の状態	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
錐体路症候群	1 (1.5%)	0	0
脳血管発作	0	0	1 (1.4%)
体位性めまい	0	0	1 (1.4%)
転倒発作	0	1 (3.2%)	0
異常感覚	0	0	1 (1.4%)
てんかん	0	0	1 (1.4%)
嗜眠	0	0	2 (2.9%)
片頭痛	0	0	1 (1.4%)
錯感覚	0	2 (6.5%)	6 (8.6%)
血管障害	11 (16.9%)	3 (9.7%)	12 (17.1%)
深部静脈血栓症	5 (7.7%)	0	1 (1.4%)
静脈塞栓症	2 (3.1%)	0	1 (1.4%)
高血圧	2 (3.1%)	1 (3.2%)	0
塞栓症	1 (1.5%)	0	0
潮紅	1 (1.5%)	0	0
低血圧	1 (1.5%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)
表在性静脈血栓症	1 (1.5%)	0	0
遊走性血栓静脈炎	1 (1.5%)	0	0
ほてり	0	0	1 (1.4%)
充血	0	0	1 (1.4%)
リンパ浮腫	0	0	1 (1.4%)
静脈炎	0	1 (3.2%)	0
血栓症	0	0	1 (1.4%)
精神障害	7 (10.8%)	0	7 (10.0%)
不眠症	4 (6.2%)	0	3 (4.3%)
不安	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
うつ病	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
睡眠障害	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
抑うつ症状	0	0	1 (1.4%)
腎および尿路障害	7 (10.8%)	0	9 (12.9%)
排尿困難	3 (4.6%)	0	4 (5.7%)
腎機能障害	2 (3.1%)	0	2 (2.9%)
夜間頻尿	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
腎不全	1 (1.5%)	0	0
尿閉	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
急性腎障害	0	0	1 (1.4%)
血尿	0	0	1 (1.4%)
腎静脈血栓症	0	0	1 (1.4%)
眼障害	6 (9.2%)	0	13 (18.6%)
眼脂	2 (3.1%)	0	0
結膜出血	1 (1.5%)	0	0
複視	1 (1.5%)	0	0
ドライアイ	1 (1.5%)	0	6 (8.6%)
翼状片	1 (1.5%)	0	0
眼瞼炎	0	0	1 (1.4%)
眼瞼湿疹	0	0	1 (1.4%)
眼そう痒症	0	0	1 (1.4%)
眼部腫脹	0	0	1 (1.4%)
流涙増加	0	0	1 (1.4%)
羞明	0	0	1 (1.4%)
長睫毛症	0	0	1 (1.4%)
霧視	0	0	1 (1.4%)
視力障害	0	0	1 (1.4%)
硝子体浮遊物	0	0	1 (1.4%)
眼球乾燥症	0	0	1 (1.4%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.7%)	4 (12.9%)	11 (15.7%)
投与に伴う反応 [a]	5 (7.7%)	3 (9.7%)	3 (4.3%)
足関節部骨折	0	0	1 (1.4%)
化学的静脈炎	0	0	1 (1.4%)
挫傷	0	0	2 (2.9%)
転倒	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
大腿骨骨折	0	0	1 (1.4%)
手骨折	0	0	1 (1.4%)
注入に伴う反応	0	0	1 (1.4%)
骨盤骨折	0	0	1 (1.4%)
放射線皮膚損傷	0	0	1 (1.4%)
肋骨骨折	0	0	1 (1.4%)
手首関節骨折	0	0	1 (1.4%)
心臓障害	3 (4.6%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)
冠動脈硬化症	1 (1.5%)	0	0
洞性徐脈	1 (1.5%)	0	0
洞性頻脈	1 (1.5%)	1 (3.2%)	5 (7.1%)
動悸	0	0	1 (1.4%)
心嚢液貯留	0	0	1 (1.4%)
上室性頻脈	0	0	1 (1.4%)
耳および迷路障害	2 (3.1%)	0	1 (1.4%)
中耳滲出液	1 (1.5%)	0	0
回転性めまい	1 (1.5%)	0	0
耳鳴	0	0	1 (1.4%)

	Cohort 2	Cohort 3b	Cohort 3
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib
内分泌障害	2 (3.1%)	0	0
甲状腺機能亢進症	2 (3.1%)	0	0
肝胆道系障害	2 (3.1%)	0	3 (4.3%)
高ビリルビン血症	1 (1.5%)	0	2 (2.9%)
肝障害	1 (1.5%)	0	0
黄疸	0	0	1 (1.4%)
生殖系および乳房障害	2 (3.1%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)
亀頭包皮炎	1 (1.5%)	0	0
血精液症	1 (1.5%)	0	0
乳房痛	0	0	1 (1.4%)
性器潰瘍形成	0	0	1 (1.4%)
月経障害	0	0	1 (1.4%)
骨盤痛	0	1 (3.2%)	1 (1.4%)
閉経後出血	0	0	1 (1.4%)
外陰膣の炎症	0	0	2 (2.9%)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (1.5%)	0	0
肥大型心筋症	1 (1.5%)	0	0
免疫系障害	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
薬物過敏症	1 (1.5%)	0	1 (1.4%)
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	2 (2.9%)
化膿性肉芽腫	0	0	1 (1.4%)
小細胞癌	0	0	1 (1.4%)

Key: AE = adverse event
[a] Including one subject who had only local redness and swelling without any systemic reactions.
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 25.1.

[tsfae02.rtf] [jnj-61186372/nsc2002/dbr_csr_ch2_ch3b_ch3/re_csr_ch2_ch3b_ch3/tsfae02.sas] 18APR2024, 07:18

表 2.7.6.6.2-3 治験治療薬と関連がある有害事象（61186372NSC2002 試験，Cohort 2，3 及び 3b）

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
Analysis set: Safety	65	65	65	65	31	31	31	31	70	70	70	70	70
Subjects with 1 or more related AEs	63 (96.9%)	62 (95.4%)	60 (92.3%)	60 (92.3%)	25 (80.6%)	20 (64.5%)	24 (77.4%)	23 (74.2%)	70 (100.0%)	69 (98.6%)	68 (97.1%)	68 (97.1%)	41 (58.6%)
System organ class Preferred term													
皮膚および皮下組織障害	53 (81.5%)	53 (81.5%)	15 (23.1%)	16 (24.6%)	10 (32.3%)	10 (32.3%)	5 (16.1%)	6 (19.4%)	57 (81.4%)	56 (80.0%)	19 (27.1%)	22 (31.4%)	18 (25.7%)
発疹	26 (40.0%)	26 (40.0%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	3 (9.7%)	25 (35.7%)	24 (34.3%)	5 (7.1%)	6 (8.6%)	7 (10.0%)
ざ瘡様皮膚炎	23 (35.4%)	23 (35.4%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	0	0	20 (28.6%)	19 (27.1%)	5 (7.1%)	6 (8.6%)	8 (11.4%)
斑状丘疹状皮疹	5 (7.7%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	0	0
そう痒症	4 (6.2%)	4 (6.2%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0	0	0
脱毛症	3 (4.6%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (6.5%)	0	1 (3.2%)	2 (6.5%)	6 (8.6%)	1 (1.4%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	0
ざ瘡	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	10 (14.3%)	10 (14.3%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)
皮膚亀裂	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)
皮膚色素過剰	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0
多汗症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
爪の障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
丘疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
陰茎潰瘍形成	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚びらん	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
蕁麻疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
全身性剥脱性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
指尖皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
陥入爪	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
爪ジストロフィー	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
爪毒性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
爪甲脱落症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
色素沈着障害	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
皮膚萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
皮膚変色	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
胃腸障害	51 (78.5%)	38 (58.5%)	45 (69.2%)	46 (70.8%)	19 (61.3%)	11 (35.5%)	19 (61.3%)	19 (61.3%)	59 (84.3%)	43 (61.4%)	52 (74.3%)	51 (72.9%)	15 (21.4%)
悪心	28 (43.1%)	10 (15.4%)	27 (41.5%)	27 (41.5%)	9 (29.0%)	3 (9.7%)	9 (29.0%)	9 (29.0%)	36 (51.4%)	15 (21.4%)	31 (44.3%)	31 (44.3%)	5 (7.1%)
口内炎	21 (32.3%)	19 (29.2%)	14 (21.5%)	14 (21.5%)	7 (22.6%)	6 (19.4%)	7 (22.6%)	7 (22.6%)	28 (40.0%)	22 (31.4%)	22 (31.4%)	23 (32.9%)	2 (2.9%)
便秘	15 (23.1%)	7 (10.8%)	13 (20.0%)	13 (20.0%)	3 (9.7%)	0	3 (9.7%)	2 (6.5%)	15 (21.4%)	6 (8.6%)	15 (21.4%)	15 (21.4%)	0
嘔吐	12 (18.5%)	4 (6.2%)	12 (18.5%)	10 (15.4%)	4 (12.9%)	2 (6.5%)	4 (12.9%)	4 (12.9%)	16 (22.9%)	7 (10.0%)	14 (20.0%)	15 (21.4%)	3 (4.3%)
下痢	5 (7.7%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	4 (6.2%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	10 (14.3%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)	6 (8.6%)	3 (4.3%)
口腔内潰瘍形成	5 (7.7%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)
腹痛	3 (4.6%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
腹部膨満	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
アフタ性潰瘍	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
胃炎	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
上腹部痛	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
裂肛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
肛門の炎症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
肛門潰瘍	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
口内乾燥	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
消化不良	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	6 (8.6%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)
硬便	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
痔核	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内血腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
口腔障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
排便困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
嚥下障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
おくび	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	0	1 (1.4%)
胃腸の炎症	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	0	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
消化器痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
歯肉痛	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
痔出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口唇潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔内不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
口腔内痛	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
腸壁気腫症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	41 (63.1%)	14 (21.5%)	40 (61.5%)	37 (56.9%)	12 (38.7%)	4 (12.9%)	11 (35.5%)	11 (35.5%)	59 (84.3%)	20 (28.6%)	58 (82.9%)	56 (80.0%)	9 (12.9%)
好中球減少症	26 (40.0%)	7 (10.8%)	26 (40.0%)	26 (40.0%)	9 (29.0%)	2 (6.5%)	9 (29.0%)	9 (29.0%)	50 (71.4%)	7 (10.0%)	49 (70.0%)	47 (67.1%)	2 (2.9%)
血小板減少症	23 (35.4%)	6 (9.2%)	23 (35.4%)	21 (32.3%)	6 (19.4%)	1 (3.2%)	6 (19.4%)	6 (19.4%)	27 (38.6%)	6 (8.6%)	27 (38.6%)	24 (34.3%)	0
貧血	21 (32.3%)	7 (10.8%)	19 (29.2%)	20 (30.8%)	3 (9.7%)	0	3 (9.7%)	3 (9.7%)	24 (34.3%)	9 (12.9%)	20 (28.6%)	22 (31.4%)	5 (7.1%)

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
白血球減少症	13 (20.0%)	4 (6.2%)	13 (20.0%)	12 (18.5%)	5 (16.1%)	1 (3.2%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)	20 (28.6%)	3 (4.3%)	20 (28.6%)	18 (25.7%)	1 (1.4%)
リンパ球減少症	6 (9.2%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	5 (7.7%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	15 (21.4%)	3 (4.3%)	14 (20.0%)	15 (21.4%)	3 (4.3%)
発熱性好中球減少症	2 (3.1%)	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)
感染症および寄生虫症	33 (50.8%)	31 (47.7%)	10 (15.4%)	11 (16.9%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	43 (61.4%)	34 (48.6%)	16 (22.9%)	16 (22.9%)	12 (17.1%)
爪囲炎	28 (43.1%)	27 (41.5%)	8 (12.3%)	8 (12.3%)	0	0	0	0	31 (44.3%)	28 (40.0%)	7 (10.0%)	8 (11.4%)	11 (15.7%)
毛包炎	4 (6.2%)	4 (6.2%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	0	1 (1.4%)
結膜炎	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
蜂巣炎	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
単純ヘルペス	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
上気道感染	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
大腸感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
爪感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
好中球減少性敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
皮膚細菌感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
代謝および栄養障害	33 (50.8%)	28 (43.1%)	24 (36.9%)	22 (33.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	44 (62.9%)	41 (58.6%)	31 (44.3%)	34 (48.6%)	10 (14.3%)
低アルブミン血症	17 (26.2%)	17 (26.2%)	6 (9.2%)	7 (10.8%)	0	0	0	0	20 (28.6%)	20 (28.6%)	6 (8.6%)	6 (8.6%)	2 (2.9%)
食欲減退	10 (15.4%)	6 (9.2%)	10 (15.4%)	10 (15.4%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	0	22 (31.4%)	14 (20.0%)	19 (27.1%)	19 (27.1%)	4 (5.7%)
低カリウム血症	6 (9.2%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	5 (7.7%)	0	0	0	0	11 (15.7%)	9 (12.9%)	8 (11.4%)	8 (11.4%)	0
低ナトリウム血症	6 (9.2%)	4 (6.2%)	6 (9.2%)	5 (7.7%)	0	0	0	0	6 (8.6%)	4 (5.7%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
低マグネシウム血症	5 (7.7%)	2 (3.1%)	5 (7.7%)	4 (6.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	7 (10.0%)	4 (5.7%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)
低カルシウム血症	4 (6.2%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	4 (6.2%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	5 (7.1%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
低クロール血症	2 (3.1%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低リン血症	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	0	0
低蛋白血症	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
脱水	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
体液貯留	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
細胞死	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
高アミラーゼ血症	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)
栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	32 (49.2%)	23 (35.4%)	21 (32.3%)	25 (38.5%)	10 (32.3%)	7 (22.6%)	8 (25.8%)	8 (25.8%)	48 (68.6%)	40 (57.1%)	36 (51.4%)	38 (54.3%)	13 (18.6%)
末梢性浮腫	11 (16.9%)	9 (13.8%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	13 (18.6%)	12 (17.1%)	0	1 (1.4%)	0
疲労	9 (13.8%)	4 (6.2%)	9 (13.8%)	9 (13.8%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	20 (28.6%)	13 (18.6%)	16 (22.9%)	18 (25.7%)	6 (8.6%)
無力症	6 (9.2%)	3 (4.6%)	5 (7.7%)	6 (9.2%)	5 (16.1%)	2 (6.5%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)	22 (31.4%)	14 (20.0%)	18 (25.7%)	21 (30.0%)	6 (8.6%)
倦怠感	3 (4.6%)	1 (1.5%)	3 (4.6%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)
粘膜の炎症	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
限局性浮腫	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)
浮腫	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	0	0	1 (1.4%)
全身性浮腫	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
末梢腫脹	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
全身健康状態悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
異常高熱	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
注入部位紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
注入部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
注射部位不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位血腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0	0	0
注射部位反応	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
臨床検査	20 (30.8%)	12 (18.5%)	17 (26.2%)	19 (29.2%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	29 (41.4%)	26 (37.1%)	20 (28.6%)	25 (35.7%)	8 (11.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (15.4%)	7 (10.8%)	9 (13.8%)	10 (15.4%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	20 (28.6%)	17 (24.3%)	11 (15.7%)	17 (24.3%)	7 (10.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (12.3%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	15 (21.4%)	13 (18.6%)	11 (15.7%)	13 (18.6%)	4 (5.7%)
体重減少	6 (9.2%)	2 (3.1%)	6 (9.2%)	6 (9.2%)	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	7 (10.0%)	7 (10.0%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	6 (8.6%)	4 (5.7%)	3 (4.3%)	5 (7.1%)	1 (1.4%)
体重増加	1 (1.5%)	0	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
総蛋白減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (21.5%)	13 (20.0%)	7 (10.8%)	7 (10.8%)	5 (16.1%)	2 (6.5%)	5 (16.1%)	5 (16.1%)	9 (12.9%)	6 (8.6%)	7 (10.0%)	7 (10.0%)	0
筋肉痛	5 (7.7%)	5 (7.7%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (6.5%)	0	2 (6.5%)	2 (6.5%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
関節痛	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
背部痛	3 (4.6%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
四肢痛	3 (4.6%)	3 (4.6%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
骨痛	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
足変形	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
血管障害	7 (10.8%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	8 (11.4%)	8 (11.4%)	1 (1.4%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)
深部静脈血栓症	3 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
静脈塞栓症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
潮紅	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低血圧	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)
表在性静脈血栓症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
充血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
リンパ浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
静脈炎	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (9.2%)	4 (6.2%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	18 (25.7%)	16 (22.9%)	11 (15.7%)	10 (14.3%)	0
鼻出血	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	0	0	8 (11.4%)	6 (8.6%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	0
喀血	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
しゃっくり	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
低酸素症	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺臓炎	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸不全	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
発声障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
鼻痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
鼻乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0
胸水	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
肺塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
傷害、中毒および処置合併症	5 (7.7%)	5 (7.7%)	0	0	4 (12.9%)	4 (12.9%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	6 (8.6%)	4 (5.7%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0
投与に伴う反応	5 (7.7%)	5 (7.7%)	0	0	3 (9.7%)	3 (9.7%)	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	0	0	0
化学的静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
転倒	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
注入に伴う反応	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3b Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Cohort 3 Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
眼障害	4 (6.2%)	3 (4.6%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	10 (14.3%)	10 (14.3%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)
眼脂	2 (3.1%)	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	4 (5.7%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
翼状片	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
眼瞼湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
眼そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
眼部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
流涙増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
羞明	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
長睫毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
霧視	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
視力障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
眼球乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
神経系障害	4 (6.2%)	2 (3.1%)	4 (6.2%)	3 (4.6%)	5 (16.1%)	2 (6.5%)	5 (16.1%)	4 (12.9%)	23 (32.9%)	18 (25.7%)	15 (21.4%)	16 (22.9%)	7 (10.0%)
浮動性めまい	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	6 (8.6%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	5 (7.1%)	2 (2.9%)
味覚不全	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (6.5%)	1 (3.2%)	2 (6.5%)	2 (6.5%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	3 (4.3%)	2 (2.9%)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)
多発ニューロパチー	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
体位性めまい	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
転倒発作	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
異常感覚	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
頭痛	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	5 (7.1%)	4 (5.7%)	5 (7.1%)	5 (7.1%)	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	2 (2.9%)	0
錯感覚	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	0	5 (7.1%)	4 (5.7%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
腎および尿路障害	3 (4.6%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	3 (4.6%)	0	0	0	0	3 (4.3%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)	2 (2.9%)	1 (1.4%)
腎機能障害	2 (3.1%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	2 (2.9%)	1 (1.4%)	0	2 (2.9%)	0
腎不全	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
腎静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
肝胆道系障害	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	2 (3.1%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0

	Cohort 2				Cohort 3b				Cohort 3				
	Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed				Amivantamab + Carboplatin + Pemetrexed + Lazertinib				
	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Any	Related to Amivantamab	Related to Carboplatin	Related to Pemetrexed	Related to Lazertinib
高ビリルビン血症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
肝障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
回転性めまい	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	3 (4.3%)	3 (4.3%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)
血精液症	1 (1.5%)	1 (1.5%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	0
月経障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	1 (3.2%)	0	0	0	0	0
外陰腟の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)
心臓障害	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	0	2 (2.9%)	0	1 (1.4%)	2 (2.9%)	0
心嚢液貯留	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	0	0	1 (1.4%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (3.2%)	0	1 (3.2%)	0	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)

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 25.1.
Note: An AE is assessed by the investigator as related to study agent.
Note: Related AEs are those that are assessed as related to any study agent.

Confidential