アレセンサカプセル 150 mg
（アレクチニブ塩酸塩）

[*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法]

第2部　（モジュール2）：CTD の概要（サマリー）

2.7 臨床概要

中外製薬株式会社

目次

2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤開発過程 3
2.7.1.1.2 分析法 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.1.2.1 食事がアレクチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響（NP28991 試験） 4
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

表一覧

表 2.7.1.1.2-1 [redacted] 社におけるアレクチニブ濃度及び M4濃度分析法バリデーションの概要 3
表 2.7.1.2.1-1 外国人健康被験者に本剤600 mg を絶食下又は食後に単回投与したときの PK パラメータ 5

図一覧

図 2.7.1.2.1-1 外国人健康被験者に本剤600 mg を絶食下又は食後に単回投与したときのアレクチニブ（左）及び M4（右）の血漿中濃度推移 4

略語一覧

略語	英名	和名
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
PK	pharmacokinetics	薬物動態

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

今回一変申請するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の効能・効果への「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」の追加は，BO40336試験及び NP28991試験の成績に基づいて評価した。

2.7.1.1.1 製剤開発過程

BO40336試験及び NP28991試験では既承認のアレセンサカプセル150 mg 製剤を使用した。

2.7.1.1.2 分析法

BO40336試験及び NP28991試験における薬物動態特性を評価するために被験者の血漿中アレクチニブ濃度及び主要代謝物である M4濃度を分析した。分析にはバリデートされた高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を使用した。

ヒト血漿試料中のアレクチニブ濃度及び M4濃度分析は[redacted]社で実施した。ただし，BO40336試験において中国で採取された血漿試料の分析は[redacted]社で実施した。

[redacted]社での分析法は「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能・効果追加の承認事項一部変更承認申請から変更していない。また，−70°C において1362日間の長期保存安定性が確認された (5.3.1.4-1)。

中国で採取された血漿試料のアレクチニブ濃度及び M4濃度分析を実施するため[redacted]社において実施された分析法バリデーションの概要を表 2.7.1.1.2-1に示す(5.3.1.4-2)。

表 2.7.1.1.2-1 [redacted]社におけるアレクチニブ濃度及び M4濃度分析法バリデーションの概要

分析対象物質	アレクチニブ及び M4
内標準物質	重水素標識アレクチニブ及び M4
分析法	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析
分析対象マトリックス	ヒト血漿
定量下限	1.5 ng/mL
定量範囲	1.5 ng/mL – 1500 ng/mL
分析単位内の真度及び精度 (アレクチニブ)	相対誤差: -4.9% to 10.0% 精度: ≤10.3%
分析単位間の真度及び精度 (アレクチニブ)	相対誤差: -1.2% to 4.2% 精度: ≤7.7%
分析単位内の真度及び精度 (M4)	相対誤差: -4.9% to 10.7% 精度: ≤14.2%
分析単位間の真度及び精度 (M4)	相対誤差: -0.2% to 4.7% 精度: ≤10.8%

[redacted]社と[redacted]社との間でアレクチニブ濃度及び M4濃度分析法のクロスバリデーションを実施した。[redacted]社で得られたアレクチニブ濃度及び M4濃度と[redacted]社で得られたアレクチニブ濃度及び M4濃度はクロスバリデーションの基準を満たした (5.3.1.4-3)。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　食事がアレクチニブのバイオアベイラビリティに及ぼす影響（NP28991試験）

NP28991試験は，外国人健康被験者を対象に本剤600 mg を単回経口投与したときのアレクチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響（Group 1），及びエソメプラゾールの影響（Group 2）を評価した非盲検第1相試験である。エソメプラゾールの影響（Group 2）に関する評価結果については，既に本剤の添付文書に記載済みであるため，省略する。

食事の影響試験（Group 1）は，外国人被験者18例を対象とし，Treatment A（絶食条件）及び Treatment B（食後条件）にて本剤600 mg を単回投与後のアレクチニブ及び主代謝物であるM4の薬物動態を比較評価した2群2期のクロスオーバー試験である。各食事条件における本剤の用法・用量を以下に示す。

Treatment A（絶食条件）：10 時間以上絶食後に本剤600 mg を水240 mL とともに経口投与し，4 時間後まで絶食した。

Treatment B（食後条件）：10 時間以上絶食後に食事（高脂肪・高カロリー食）をとり，食事を開始してから30分後に本剤600 mg を水240 mL とともに経口投与し，4 時間後まで絶食した。

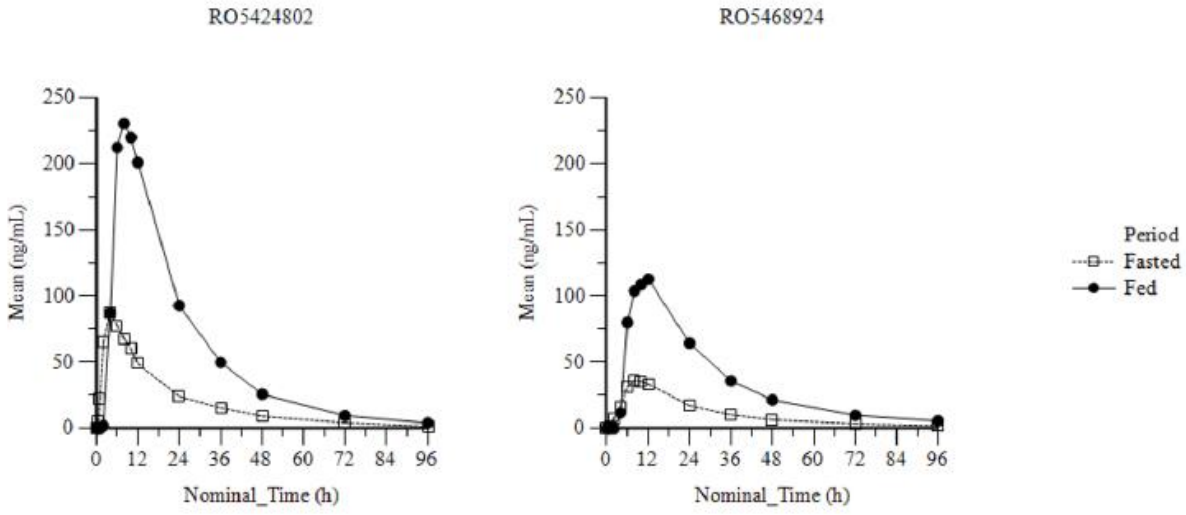
各投与期の washout 期間は10日間とした。

各投与期のアレクチニブ及び M4の薬物動態（PK）を評価するために，本剤投与前及び投与後96時間まで経時的に血液を採取し，血漿中アレクチニブ及び M4濃度を測定した。

本剤600 mg を絶食時（Fasted）又は食後（Fed）に単回投与後の血漿中アレクチニブ（RO5424802）及び M4（RO5468924）濃度推移を図 2.7.1.2.1-1に示す。

本剤600 mg を食後に投与したときのアレクチニブ及び M4の血漿中濃度は，絶食時に投与したときに比べいずれも高く推移した。

図 2.7.1.2.1-1　外国人健康被験者に本剤600 mg を絶食下又は食後に単回投与したときのアレクチニブ（左）及び M4（右）の血漿中濃度推移



Fasted, single 600-mg oral dose of RO5424802 given under fasted condition; Fed, single 600-mg dose following ingestion of a high-fat, high-calorie meal

RO5424802: アレクチニブ，RO5468924: M4

[5.3.1.1-1 Figure 11-1]

表 2.7.1.2.1-1にアレクチニブ及び M4の PK パラメータを示す。

絶食及び食後投与時におけるアレクチニブの C_{max} の幾何平均値は，それぞれ95.1 ng/mL 及び257 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ1790 ng*hr/mL 及び5230 ng*hr/mL であった。また，M4については，絶食及び食後投与時における C_{max} の幾何平均値は，それぞれ32.4 ng/mL 及び122 ng/mL，$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値はそれぞれ1030 ng*hr/mL 及び3390 ng*hr/mL であった。

表 2.7.1.2.1-1　外国人健康被験者に本剤600 mg を絶食下又は食後に単回投与したときの PK パラメータ

Analyte	Parameter	Fasted	Fed	Ratio (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
RO5424802	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	1790	5230	292	258	329
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	1670	5110	306	269	348
	C_{max} (ng/mL)	95.1	257	270	228	320
RO5468924	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	1030	3390	328	276	389
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	920	3210	349	288	422
	C_{max} (ng/mL)	32.4	122	377	303	468
Geometric means are presented in table						
Fasted: Single 600mg RO5424802 dose given under fasted conditions						
Fed: Single 600mg dose following ingestion of a high fat, high calorie meal						

Abbreviation: CI, confidence interval.

[5.3.1.1-1 Table 11-1]

絶食下投与時に対する食後投与時におけるアレクチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比率（食後投与/絶食投与）は，それぞれ270%（90%CI：228%-320%）及び292%（90%CI：258%-329%）であった。また，M4においても同様の傾向を示し，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比率（食後投与/絶食投与）は，それぞれ377%（90%CI：303%-468%）及び328%（90%CI：276%-389%）であった。

以上の結果から，食後に本剤600 mg を単回経口投与したときのアレクチニブの曝露量は絶食下投与時に比べ約3倍上昇し，M4においても約3～4倍上昇することが示唆された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項目に該当する試験は実施されていない。

2.7.1.4　付録

該当なし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.1.1 要約 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 5
2.7.2.2.2 臨床試験 5
2.7.2.2.2.1 IB～IIIA 期の ALK 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象とした第 III 相非盲検ランダム化試験（BO40336 試験） 5
2.7.2.2.2.1.1 試験デザインの概要 5
2.7.2.2.2.1.2 薬物動態の検討内容 5
2.7.2.2.2.1.3 試験結果の概要 6
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1 薬物動態学的特性（用量と曝露量の関係） 15
2.7.2.3.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（人種差） 17
2.7.2.3.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響（食事の影響） 19
2.7.2.3.4 本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響 21
2.7.2.3.5 用法用量の設定根拠 21
2.7.2.3.6 母集団薬物動態解析モデルの詳細 22
2.7.2.4 特別な試験 23
2.7.2.5 付録 23
2.7.2.6 参考文献 23

表一覧

表 2.7.2.2.2.1-1 本剤群にランダム化された被験者の PK 評価スケジュール 5
表 2.7.2.2.2.1-2 日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ及び M4の PK パラメータ 8
表 2.7.2.2.2.1-3 本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの C_{trough} の要約統計量 9
表 2.7.2.2.2.1-4 本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの M4の C_{trough} の要約統計量 10
表 2.7.2.2.2.1-5 PK の共変量解析で検討した因子 11
表 2.7.2.2.2.1-6 曝露量と有効性の関係における共変量解析で検討した因子 12
表 2.7.2.3.1-1 日本人患者に本剤300 mg BID 又は600 mg BID を反復投与したときのアレクチニブの定常状態における PK パラメータ 16
表 2.7.2.3.1-2 日本人患者に本剤300 mg BID 又は600 mg BID を反復投与したときの M4の定常状態における PK パラメータ 16
表 2.7.2.3.1-3 外国人患者に本剤を食後に単回及び反復投与したときの Power model による PK パラメータの線形性解析結果（用量範囲460～900 mg） 17
表 2.7.2.3.2-1 日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータ 17

表 2.7.2.3.2-2　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータ 18
表 2.7.2.3.3-1　本剤600 mg 絶食下投与時に対する食後投与時の PK パラメータの比率 20
表 2.7.2.3.3-2　食後からの投与間隔を変えて本剤を単回及び1日2回反復投与したときのアレクチニブの予測 PK パラメータ 20
表 2.7.2.3.6-1　アレセンサの最終 PopPK モデルの NONMEM パラメータ推定値 22
表 2.7.2.3.6-2　M4の最終 PopPK モデルの NONMEM パラメータ推定値 23

図一覧

図 2.7.2.2.2.1-1　日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ（上段）及び M4（下段）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差） 7
図 2.7.2.2.2.1-2　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの C_{trough} 推移 .. 8
図 2.7.2.2.2.1-3　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの M4の C_{trough} 推移 9
図 2.7.2.2.2.1-4　BO40336試験のトラフ濃度データに対する PopPK モデルの予測性能評価 10
図 2.7.2.2.2.1-5　体重と $AUC_{0\text{-}12,ss}$ の関係 12
図 2.7.2.2.2.1-6　DFS と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係 13
図 2.7.2.2.2.1-7　SAE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係 14
図 2.7.2.2.2.1-8　Grade 3以上の AE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）の関係 15
図 2.7.2.3.2-1　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータの boxplot 比較 18
図 2.7.2.3.2-2　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータの boxplot 比較 19
図 2.7.2.3.3-1　食後からの投与間隔を変えて本剤600 mg を単回投与（左図）及び1日2回反復投与（右図）したときにシミュレートされたアレクチニブの血漿中濃度推移 21

略語一覧

略語	英名	和名
AE	adverse event	有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine transaminase	-
AST	aspartate transaminase	-
AUC	area under the plasma concentration–time curve	血漿中濃度–時間曲線下面積
BID	twice daily (bis in die)	1日2回
$C_{ave,ss}$	mean plasma concentration at steady state	定常状態における平均血漿中濃度
90%CI	90% confidence interval	90%信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRCL	creatinine clearance	-
C_{trough}	trough plasma concentration before dosing	トラフ濃度（投与前の最低血漿中濃度）
CV(%)	coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
Geometric CV(%)	coefficient of variation of the geometric mean	幾何平均値の変動係数
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCA	non-compartment analysis	ノンコンパートメントモデルに基づいた解析
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PopPK	population pharmacokinetic	母集団薬物動態
QTc	corrected QT	補正 QT
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCRT	serum creatine	-
SD	standard deviation	標準偏差
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

今回一変申請するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の効能・効果への「*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法」の追加に伴う臨床薬理学的評価は，BO40336試験及び NP28991試験の成績に基づいて行った。

2.7.2.1.1　要約

今回の臨床薬理学的検討で得られた主な知見を以下に示す。

(1) 薬物動態学的特性

- 日本人患者6例に本剤をアレクチニブとして1回600 mg を1日2回（600 mg BID）食後に反復投与したとき，アレクチニブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は中央値として7.69時間であり，最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度–時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}10}$）は，それぞれ 739 ± 148 ng/mL 及び6250 ± 1570 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。（2.7.2.2.2.1.3.1）
- 本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの曝露量（C_{max}, $AUC_{0\text{-}10}$）は，本邦の進行・再発の NSCLC に対する承認用量（300 mg BID）に対して，ほぼ用量に比例して増加した。（2.7.2.3.1）
- 日本人に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ及び主活性代謝物である M4のトラフ濃度（C_{trough}）推移は，外国人に投与した場合といずれにおいてもほぼ同様であった。M4はアレクチニブとほぼ同様の ALK チロシンキナーゼ阻害活性を有している主代謝物である。（2.7.2.2.2.1.3.2）

(2) 内因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

母集団薬物動態（PopPK）モデルを用いて本剤の薬物動態（PK）に及ぼす影響因子を解析した結果，体重が共変量であることが特定されたが，人種差は PK に有意な影響を及ぼさなかった。（2.7.2.2.2.1.3.3）

(3) 外因性要因が本剤の薬物動態に及ぼす影響

BO40336試験において，本剤は食後に投与された。本剤600 mg 投与時における食事の影響については，健康成人（外国人）を対象とした臨床薬理試験（NP28991試験）において検討された。健康成人18例を対象に，投与前10時間絶食後及び食後（高カロリー高脂肪食の摂取を開始してから30分後）に本剤600 mg を単回投与したときのアレクチニブの PK を比較した結果，食後投与時におけるアレクチニブの曝露量（C_{max}, $AUC_{0\text{-}\infty}$）は絶食下投与時に比べ約3倍上昇した。（2.7.2.3.3）

(4) 曝露量と有効性との関係

本剤600 mg BID を食後に投与したときのアレクチニブと M4を合算した定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss,total}$）と無病生存期間（DFS）を指標とした有効性との関係を解析した。$C_{ave,ss,total}$ を3分位に分け，分位ごとに DFS の Kaplan Meier 曲線を描いた結果，曝露量依存的な差異は認められなかった。また，体重及び人種差は DFS と $C_{ave,ss,total}$ との関係に影響を及ぼす因子ではなかった。（2.7.2.2.2.1.3.4）

(5) 曝露量と安全性との関係

本剤600 mg BID を食後に投与したときのアレクチニブと M4を合算した $C_{ave,ss,total}$ と有害事象（AE）との関係を解析した。その結果，$C_{ave,ss,total}$ と重篤な AE（SAE）及び Grade 3以上の AE との間に有意な関連性は認められなかった。また，体重及び人種差は曝露量と安全性との関係に影響を及ぼす共変量ではなかった。（2.7.2.2.2.1.3.5）

(6) 曝露量と補正 QT（QTc）間隔との関係

本剤600 mg BID 投与時におけるアレクチニブの血漿中濃度が QTc 間隔に及ぼす影響については，海外第 I/II 相臨床試験（NP28761試験：北米，NP28673試験：グローバル）において検討され，アレクチニブは QTc 間隔を延長させないことが明らかにされている。このため，

BO40336試験では曝露量と QTc 間隔の関係に関する検討は行っていないが，QTc 間隔を含む心電図が評価され，本剤群で QT 延長の有害事象は報告されなかった（2.7.2.2.2.1.3.6）。

(7) 用法用量の設定根拠

本剤600 mg BID 食後投与を用法用量とした場合，曝露量依存的な有効性及び安全性の明確な変化は認められなかった。また，日本人患者と外国人患者の PK に明確な差異はなく，本剤の術後補助療法に対する有効性及び安全性と曝露量との関係に人種差の影響は認められなかった。したがって，日本人患者においても外国人と同様の有効性及び安全性が期待され，当該用法用量を術後補助療法に適用することは可能と考えられる。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

新たな知見は得られていない。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 IB～IIIA 期の ALK 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象とした第 III 相非盲検ランダム化試験（BO40336試験）

2.7.2.2.2.1.1 試験デザインの概要

BO40336試験（ALINA 試験）は，本邦を含む世界26カ国（113実施医療機関）から，*ALK* 融合遺伝子陽性の IB 期（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者を対象として，計257例の被験者が登録され，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較するランダム化実薬対照多施設共同非盲検第 III 相試験である。被験者は，1:1の割付比で本剤群又はプラチナ製剤併用化学療法群に登録され，本剤群の128例に本剤が投与（アレクチニブとして600 mg BID 食後投与）され，このうち本邦の医療機関から登録された被験者（以下，日本人とする）は15例であった。

2.7.2.2.2.1.2 薬物動態の検討内容

本試験では，アレクチニブとその主活性代謝物である M4について，血漿中濃度測定及び PK パラメータを算出し，それぞれの PK を評価した。M4は，アレクチニブとほぼ同様の ALK チロシンキナーゼ阻害活性を有している主代謝物である[1)]。

PK 評価用試料は，表 2.7.2.2.2.1-1に示す規定した時点で，約2 mL の静脈血を採取した。本剤群の全被験者を対象に，経時的な血漿中トラフ濃度推移を評価するための採血ポイントを設定した。また，本剤群に登録された日本人患者のうち，登録順で6例目までの被験者に対して，反復投与時における血漿中濃度推移及び PK パラメータを算出するための採血ポイントを設定した。

表 2.7.2.2.2.1-1　本剤群にランダム化された被験者の PK 評価スケジュール

来院	時点	検体の種類
ベースライン	投与前（アレクチニブの初回投与前2時間以内）	血漿
Week 3，6，9，12，24，36，48，60，72，84，96	投与前（アレクチニブの投与前2時間以内）	血漿
Week 3 [a]	投与前（アレクチニブの投与前2時間以内），投与から0.5，1，2，4，6，8，10時間後及び12時間後（任意）	血漿

PK＝薬物動態

[a] 日本のみ（本治験に日本が参加した場合）：連続的／集中的な PK 用検体採取に参加する日本人患者のみ。

［5.3.5.1-1: 16.1.1 Appendix 3を改変］

アレクチニブと M4の血漿中薬物濃度は，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）により測定した。

PK 解析対象集団は，アレクチニブを1回以上投与され，ベースライン後の測定可能な PK 評価用試料が1つ以上得られた124名の被験者とした。

PK パラメータは，血漿中濃度データから WinNonlin / Phoenix ソフトウェア（Certara，Princeton NJ，USA）を用いて，ノンコンパートメントモデルに基づいた解析（NCA）により求めた。アレクチニブ及び M4の血漿中濃度及び PK パラメータの要約統計量（平均値，標準偏差，幾何平均値，幾何 CV%，中央値，最小値，最大値等）を算出するとともに，それらのプロット図及び一覧表を作成した。

また，非線形混合効果モデル法（ソフトウェア NONMEM）を用いた PopPK 解析を行い，アレクチニブの PK パラメータに対する様々な共変量（年齢，性別，体重等）の影響について検討した。更に，アレクチニブの曝露量と有効性／安全性パラメータとの関係を検討する探索的解析についても実施した。

2.7.2.2.2.1.3　試験結果の概要

2.7.2.2.2.1.3.1　日本人患者における intensive PK 評価

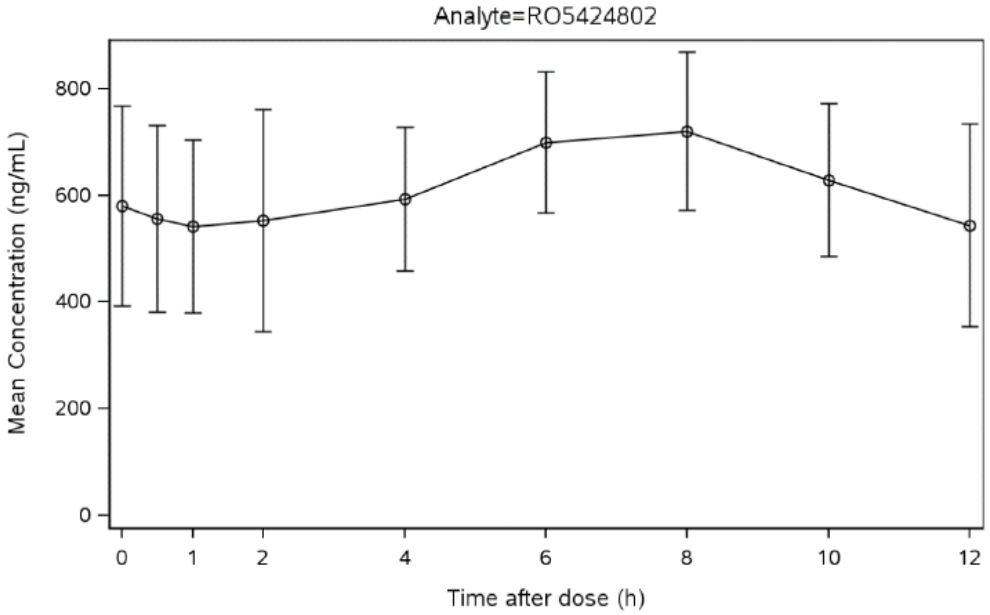
本剤群の日本人患者6例に対して，本剤600 mg BID を食後に反復投与後（投与開始から3週間目）のアレクチニブ及び M4の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.1-1に，PK パラメータを表 2.7.2.2.2.1-2に示す。

アレクチニブの T_{max} の中央値は7.69時間（範囲：2.0-8.1時間）であり，C_{max} 及び AUC_{0-10}のそれぞれ739 ± 148 ng/mL 及び6250 ± 1570 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

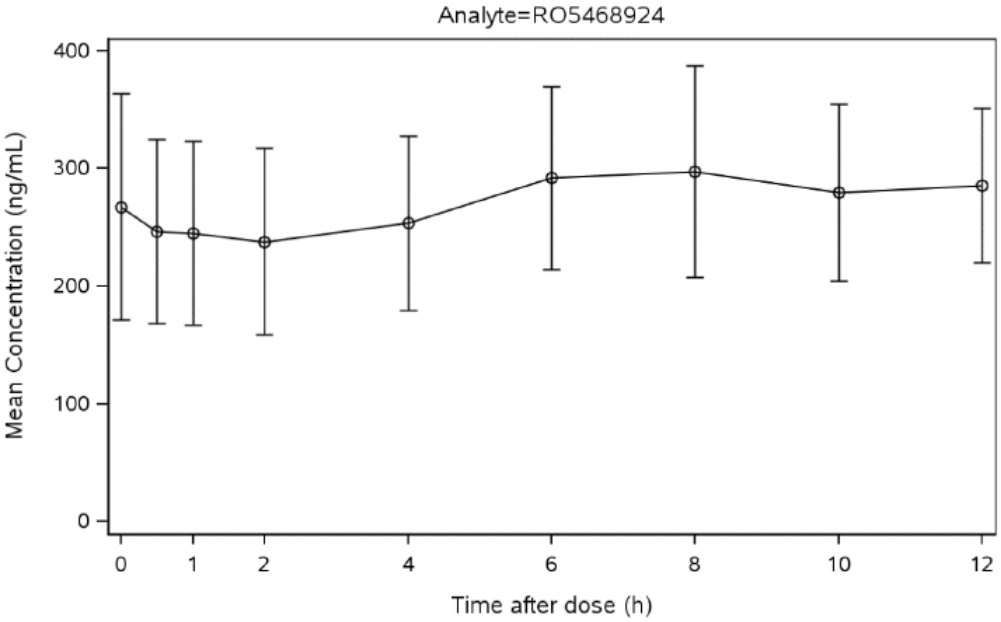
M4の T_{max} の中央値は6.82時間（範囲：0-9.6時間）であり，C_{max} 及び AUC_{0-10}はそれぞれ317 ± 91.5 ng/mL 及び2670 ± 836 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。

図 2.7.2.2.2.1-1　日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ（上段）及び M4（下段）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

（アレクチニブ）



（M4）



Upper: analyte = alectinib (RO5424802), Lower: analyte = M4 (RO5468924)

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-1]

表 2.7.2.2.2.1-2　日本人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブ及び M4の PK パラメータ

Alectinib (N = 6)				M4 (N = 6)			
T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng*hr/mL)	AUC_{0-10} (ng*hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng*hr/mL)	AUC_{0-10} (ng*hr/mL)
6.83 ± 2.39	739	4850	6250	5.87 ± 3.45	317	2070	2670
7.69 (2.0–8.1)	± 148	± 1200	± 1570	6.82 (0.0–9.6)	± 91.5	± 606	± 836

Descriptive statistics are presented as arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum) on the bottom line.

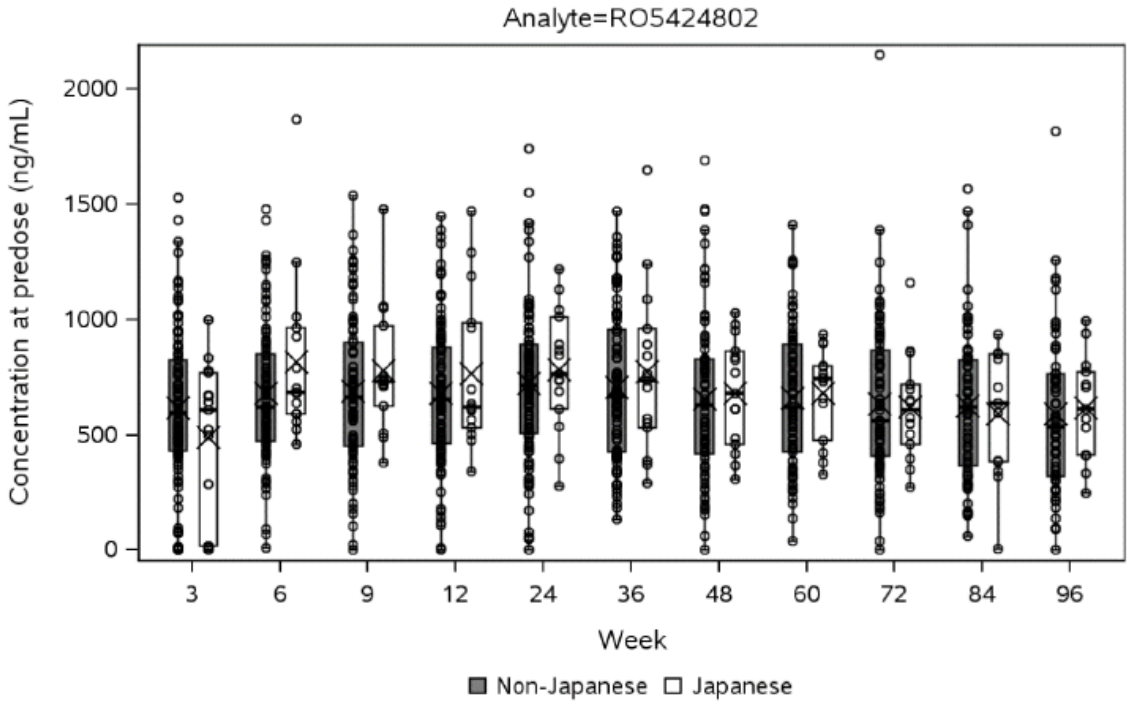
N = number of patients, T_{max} = time to maximum concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; AUC_{0-8} = AUC from 0 to time 8 hr; AUC_{0-10} = AUC from 0 to time 10 hr.

[5.3.5.1-1 t_pkp_ppalc, t_pkp_ppm4を改変]

2.7.2.2.2.1.3.2　血漿中トラフ濃度（C_{trough}）推移

本剤群に登録された被験者に対して，本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの日本人及び外国人患者におけるアレクチニブの C_{trough} 推移を図 2.7.2.2.2.1-2，被験者ごとの各 Visit の C_{trough} の要約統計量を表 2.7.2.2.2.1-3に示す。外国人患者におけるアレクチニブの C_{trough} は，individual median の中央値（範囲）が652 ng/mL（60.3～1330 ng/mL）であった。一方，日本人患者においては，700 ng/mL（368～1030 ng/mL）であり，外国人患者の場合とほぼ同様であった。

図 2.7.2.2.2.1-2　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの C_{trough} 推移



Analyte = alectinib (RO5424802), Circle: observed value

Boxplot: cross mark = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-2]

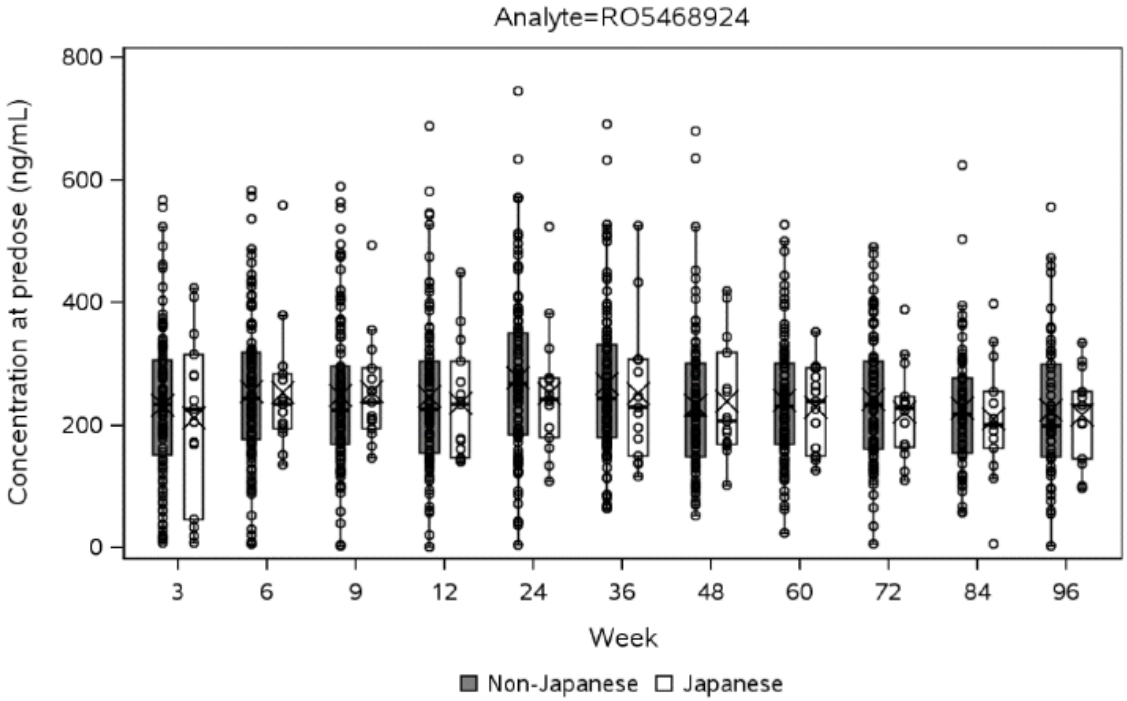
表 2.7.2.2.2.1-3　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの C_{trough} の要約統計量

Analyte	Population	N	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geometric mean	Geometric CV(%)
RO5424802	Non-Japanese	109	657	250	38.1	60.3	652	1330	597	53.1
	Japanese	15	691	193	28.0	368	700	1030	664	30.9

UNIT: ng/mL
[5.3.5.3-2 Table 6.1-1を改変]

図 2.7.2.2.2.1-3に M4の C_{trough} 推移，表 2.7.2.2.2.1-4に C_{trough} の要約統計量を示す。M4についても，アレクチニブと同様に，日本人患者の C_{trough} は外国人患者の場合とほぼ同様に推移していた。

図 2.7.2.2.2.1-3　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの M4の C_{trough} 推移



Analyte = M4 (RO5468924), Circle: observed value
Boxplot: cross mark = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.
[5.3.5.3-2 Figure 6.2-2]

表 2.7.2.2.2.1-4　本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの M4の C_{trough} の要約統計量

Analyte	Population	N	Mean	SD	CV(%)	Min	Median	Max	Geometric mean	Geometric CV(%)
RO5468924	Non-Japanese	109	241	93.0	38.5	12.3	236	511	219	55.1
	Japanese	15	232	77.8	33.6	116	240	419	220	34.9

UNIT: ng/mL

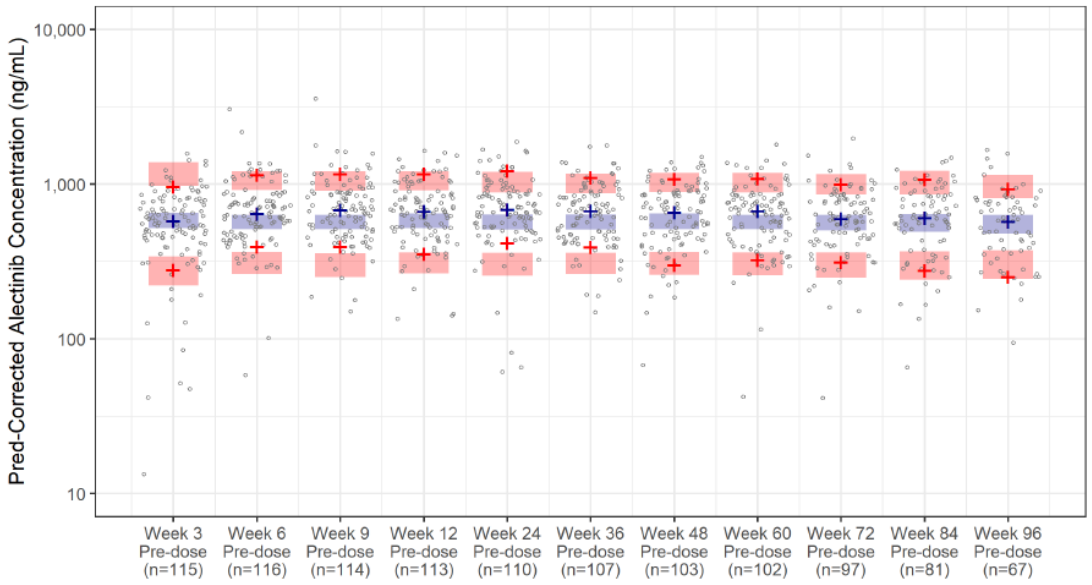
[5.3.5.3-2 Table 6.1-1を改変]

2.7.2.2.2.1.3.3　母集団薬物動態解析

アレクチニブ及び M4の PopPK 解析に用いたモデルは，ALK 陽性 NSCLC 患者を対象とした2つの単群非盲検多施設共同第 I/II 相臨床試験（NP28761試験：北米，NP28673試験：グローバル）の PK データに基づき構築されたモデルを用いた（2.7.2.3.6）。モデル構築時の共変量解析の結果から，体重がアレクチニブ及び M4の PK に影響を及ぼす因子であることが判明していた[2)]。

BO40336試験の PK データに対するこの PopPK モデルの予測性能を評価した結果，アレクチニブ及び M4のトラフ濃度データを良好に再現可能であることが確認された（図 2.7.2.2.2.1-4）。

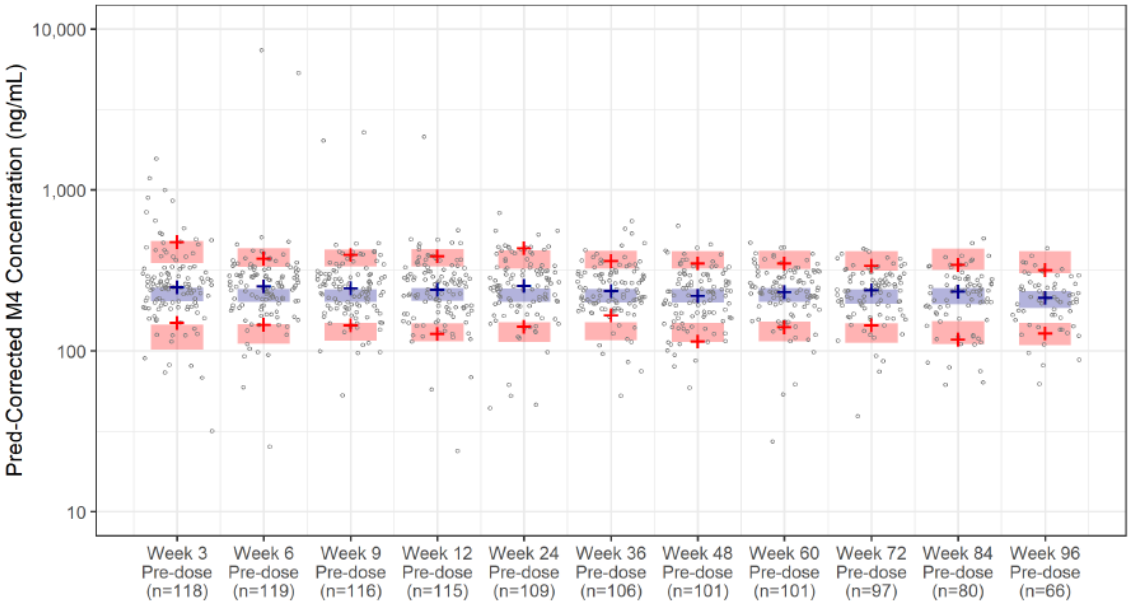
図 2.7.2.2.2.1-4　BO40336試験のトラフ濃度データに対する PopPK モデルの予測性能評価（アレクチニブ）



Circles = observed data, red crosses = observed 10th & 90th percentiles, blue crosses = observed median, red shaded areas = 95% confidence intervals for 10th & 90th percentiles of the simulated data, blue shaded areas = 95% confidence intervals for 50th percentiles of the simulated data. Log-y axis. Note: y-axis truncated between 10 - 10,000 ng/mL to allow for visualization. Non-truncated pcVPC displayed in Appendix H.

[5.3.3.5-1 Figure 10]

（M4）



Circles = observed data, red crosses = observed 10th & 90th percentiles, blue crosses = observed median, red shaded areas = 95% confidence intervals for 10th & 90th percentiles of the simulated data, blue shaded areas = 95% confidence intervals for 50th percentiles of the simulated data. Log-y axis. Note: y-axis truncated between 10 - 10,000 ng/mL to allow for visualization. Non-truncated pcVPC displayed in Appendix O.

[5.3.3.5-1 Figure 18]

BO40336試験の PK データに対しても，この PopPK モデルを用いて人種や民族差等の因子（表 2.7.2.2.2.1-5）の影響を評価した。

表 2.7.2.2.2.1-5　PK の共変量解析で検討した因子

	Age (years)	Weight (kg)	SCRT (umol/L)	CRCL (ml/min)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (umol/L)
N	124	124	124	124	124	124	124
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Mean	53.3	68.8	68.9	99.5	23.7	22.7	11.2
SD	12.3	15.9	14.8	30.7	17	9.6	6.4
CV %	23	23.1	21.5	30.8	72	42.4	57
Median	54	65.6	68	94.4	20	20.2	9.8
Min	26	40.5	43.3	48.4	6	11	3.4
Max	80	120	115	264	128	78	39.1

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation, Min = minimum, Max = maximum, SCRT = serum creatinine, CRCL = creatinine clearance, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, TBIL = total bilirubin.

Sex	Race	Chinese Race	Ethnicity	Smoking History	Cancer Stage	ECOG Score	Hepatic Impairment	Renal Impairment
Female: 72 (58.1%)	White: 53 (42.7%)	Non-Chinese: 99 (79.8%)	Non-Hispanic or Latino: 121 (97.6%)	Never: 82 (66.1%)	Stage IB: 13 (10.5%)	0: 71 (57.3%)	Normal: 106 (85.5%)	Normal: 69 (55.6%)
Male: 52 (41.9%)	Black or African American: 1 (0.8%)	Chinese: 25 (20.2%)	Hispanic or Latino: 1 (0.8%)	Previous: 38 (30.6%)	Stage II: 44 (35.5%)	1: 53 (42.7%)	Mild: 15 (12.1%)	Mild: 53 (42.7%)
	Asian: 68 (54.8%)		Not-Reported: 2 (1.6%)	Current: 4 (3.2%)	Stage IIIA: 67 (54%)		Moderate: 3 (2.4%)	Moderate: 2 (1.6%)
	Unknown: 2 (1.6%)							

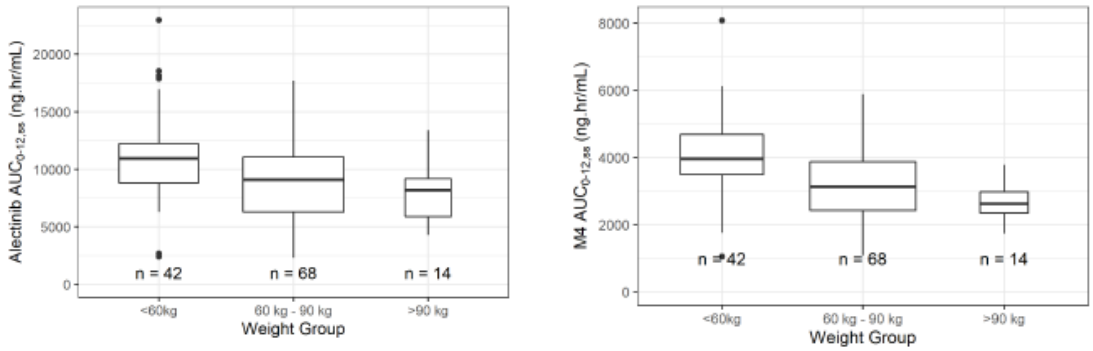
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, See Appendix C for definitions of hepatic and renal impairment groups. Chinese race defined by country code including China (n=22 subjects), Taiwan (n=3 subjects) and Hong Kong (n=0 subjects).

[5.3.3.5-1 Table 2, Table 3]

その結果，以前の試験と同様に，体重のみがアレクチニブ及びM4のPKに影響を及ぼす共変量であることが特定され，体重が重いほど曝露量が低くなる傾向が認められた（図 2.7.2.2.2.1-5）。

図 2.7.2.2.2.1-5　体重と $AUC_{0\text{-}12,ss}$ の関係

(アレクチニブ)　　(M4)



The thick solid black lines represent the median of the data, the hinges (top and bottom of the boxes) represent the 25th and 75th percentiles (i.e. IQR), the top and bottom whiskers extend to the largest and smallest values that are within 1.5 * IQR of the hinges respectively, and values outside the whiskers are represented with dots, n represents the number of participants for each demographic.

$AUC_{0\text{-}12,ss}$ derived as Dose/CL/F, where dose is 600 mg, and CL/F is the individual estimate of CL/F for alectinib or M4 from the population PK analysis. Data from ALINA study (n=124).

[5.3.3.5-1 Appendix F, Appendix M]

2.7.2.2.2.1.3.4　曝露量と有効性の関係

BO40336 試験の本剤群に登録された IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除例における本剤の有効性と曝露量の関係を解析し，本剤 600 mg BID を食後に反復投与したときの曝露量のばらつきが有効性に及ぼす影響を検討した。有効性のエンドポイントは DFS，曝露量の指標は定常状態におけるアレクチニブと M4 を合算した平均血漿中濃度（$C_{ave,ss,total}$）とした。$C_{ave,ss,total}$ は 600 mg BID nominal dose で投与したときの濃度として，PopPK モデルにより求めた。また，表 2.7.2.2.2.1-6 に示す因子を対象に，DFS と $C_{ave,ss,total}$ との関係に影響を及ぼす共変量を Cox-proportional hazard model により探索した。

表 2.7.2.2.2.1-6　曝露量と有効性の関係における共変量解析で検討した因子

	Age (years)	Weight (kg)	SCRT (umol/L)	CRCL (ml/min)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TBIL (umol/L)
N	124	124	124	124	124	124	124
Missing	0	0	0	0	0	0	0
Mean	53.3	68.8	68.9	99.4	23.7	22.7	11.2
SD	12.3	15.9	14.8	30.7	17	9.6	6.4
CV %	23	23.1	21.4	30.9	72	42.4	57
Median	54	65.6	68	94	20	20.2	9.8
Min	26	40.5	43.3	48.2	6	11	3.4
Max	80	120	115	264.7	128	78	39.1

N = number of subjects, SD = standard deviation, CV = coefficient of variation, Min = minimum, Max = maximum, SCRT = serum creatinine, CRCL = creatinine clearance, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, TBIL = total bilirubin.

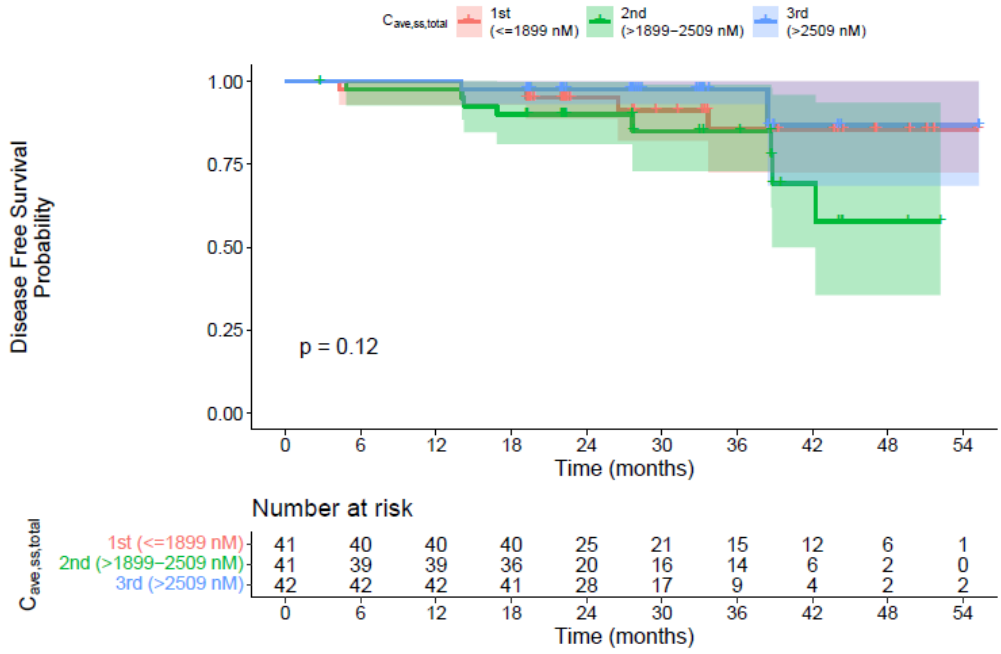
Sex	Race	Ethicity	Smoking History	Cancer Stage	ECOG Score	Hepatic Impairment	Renal Impairment
Female: 72 (58.1%)	White: 53 (42.7%)	Non-Hisp: 121 (97.6%)	Never: 82 (66.1%)	IB: 13 (10.5%)	0: 71 (57.3%)	Normal: 106 (85.5%)	Normal: 69 (55.6%)
Male: 52 (41.9%)	Black: 1 (0.8%)	Hisp: 1 (0.8%)	Past: 38 (30.6%)	II: 44 (35.5%)	1: 53 (42.7%)	Mild: 15 (12.1%)	Mild: 53 (42.7%)
	Asian: 68 (54.8%)	Unknown: 2 (1.6%)	Active: 4 (3.2%)	IIIA: 67 (54%)		Moderate: 3 (2.4%)	Moderate: 2 (1.6%)
	Unknown: 2 (1.6%)						

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, Hisp = Hispanic. There were 25 Chinese subjects (defined by country code) in the analysis dataset. See Appendix A for definitions of hepatic and renal impairment groups.

[5.3.3.5-2 Table 1, Table 2]

$C_{ave,ss,total}$ を3分位に分け，分位ごとに DFS の Kaplan Meier 曲線を描いた結果，曝露量依存的な差異は認められなかった。また，DFS と $C_{ave,ss,total}$ との関係に影響を及ぼす共変量は検出されなかった（図 2.7.2.2.2.1-6）。したがって，本剤600 mg BID 投与時の曝露量のばらつきは，有効性に影響を及ぼすほどのものではなく，体重及び人種差を含むいずれの因子においても曝露量-有効性の関係性に影響を及ぼさないことが示唆された。

図 2.7.2.2.2.1-6　DFS と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係



Solid lines and shaded areas represent Kaplan-Meier estimates and 95% CI, respectively, plus symbol (+) represents censored data, p-value from Log-rank test.

[5.3.3.5-2 Figure 3]

2.7.2.2.2.1.3.5　曝露量と安全性の関係

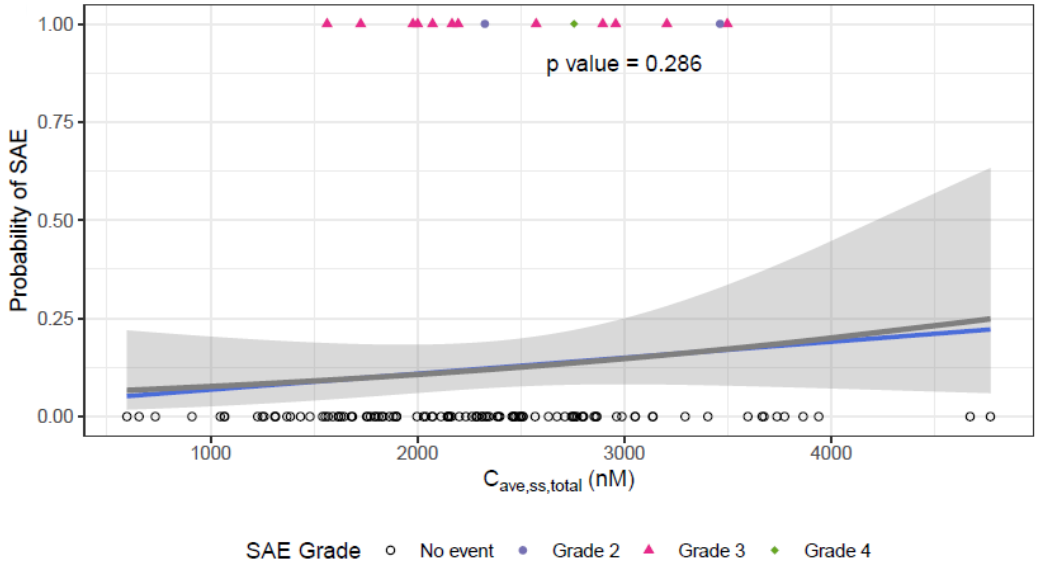
BO40336試験の本剤群に登録された被験者における本剤の安全性と曝露量の関係を解析し，本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの曝露量が安全性に及ぼす影響を検討した。

安全性の指標は，SAE 及び Grade 3以上の AE とした。曝露量の指標は，PopPK モデルより求めた定常状態におけるアレクチニブと M4を合算した平均血漿中濃度である $C_{ave,ss,total}$ とした。

解析法はロジスティック回帰分析とし，Baseline Age, Sex, Baseline weight, Race, Asian Race, Ethnicity, Disease Stage, Renal impairment, Hepatic impairment, Smoking history, Baseline ECOG Score, Baseline AST, Baseline ALT, Baseline Total Bilirubin, Baseline Serum Creatinine, Baseline CRCL,について共変量探索を実施した。

その結果，SAE と曝露量との関係，及び Grade 3以上の AE と曝露量の関係については，いずれも有意な関連性は認められず（図 2.7.2.2.2.1-7，図 2.7.2.2.2.1-8），共変量として検討した体重及び人種差を含むすべての因子との関連性も認められなかった。

図 2.7.2.2.2.1-7　SAE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）との関係

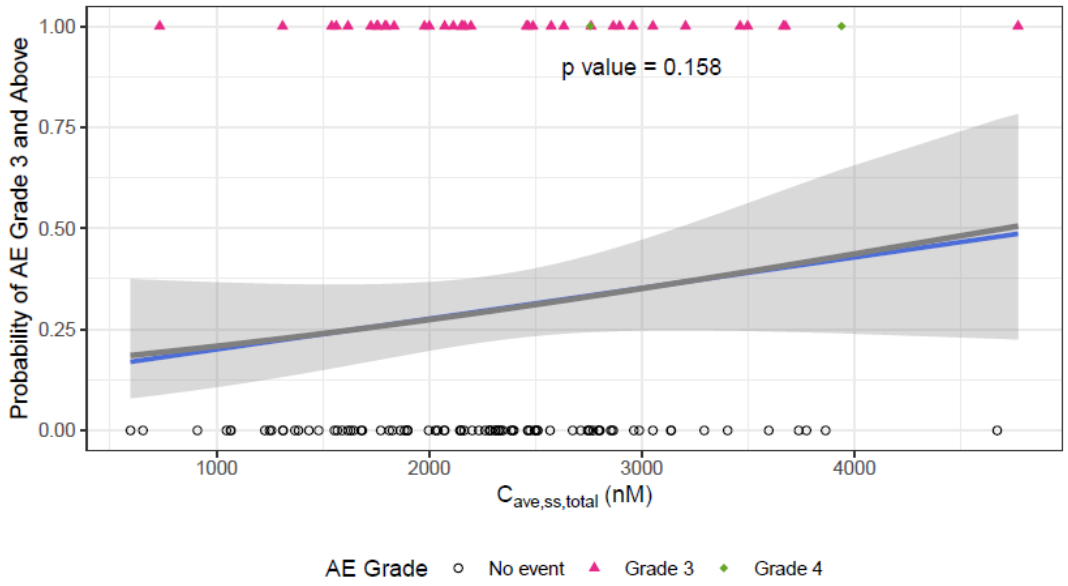


SAE = serious adverse event

Logistic regression on probability of SAEs: grey solid line and shaded area represent prediction and 95% CI from the logistic regression analysis, p-value from logistic regression model, blue line represents linear trend.

[5.3.3.5-2 Figure 4]

図 2.7.2.2.2.1-8　Grade 3以上の AE と曝露量（$C_{ave,ss,total}$）の関係



AE = adverse event

Logistic regression on probability of AEs grade 3 or above: grey solid line and shaded area represent prediction and 95% CI from the logistic regression analysis, p-value from logistic regression model, blue line represents linear trend.

[5.3.3.5-2 Figure 5]

2.7.2.2.2.1.3.6　曝露量と QTc 間隔の関係

本剤600 mg BID 投与時におけるアレクチニブの血漿中濃度が QTc 間隔に及ぼす影響については，海外第 I/II 相臨床試験（NP28761試験：北米，NP28673試験：グローバル）において検討され，アレクチニブは QTc 間隔を延長させないことが明らかにされている[3)]。このため，BO40336試験では曝露量と QTc 間隔の関係に関する検討は行っていないが，QTc 間隔を含む心電図が評価され，本剤群で QT 延長の有害事象は報告されなかった（2.7.4.4.2）。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　薬物動態学的特性（用量と曝露量の関係）

本剤は，「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」及び「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の効能・効果で承認されているが，その用量は本剤300 mg BID（食事制限なし）[1)]であるのに対し，BO40336試験における用量は2倍の600 mg BID（食後投与）となっている。そこで，それぞれの用量における PK を比較した。本剤300 mg BID 投与時の PK データは，「CH5424802の150 mg カプセル剤の臨床薬理試験（JP28927試験）」において，根治的放射線治療が不可能な臨床病期 IIIB 期，IV 期又は術後再発の NSCLC である日本人患者を対象に，本剤300 mg BID を空腹又は食後に10日間反復投与したときのデータを用いた。本剤600 mg BID 投与時の PK データは，BO40336試験の2.7.2.2.2.1.3.1で示した日本人患者のデータを用いた。なお，本剤の PK に及ぼす食事の影響については，2.7.2.3.3項で概説する。

その結果，本剤300 mg BID を食後に反復投与時のアレクチニブの $AUC_{0\text{-}10}$は，3800 ± 1040 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であるのに対し，本剤600 mg BID を食後に反復投与時では6250 ± 1570 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）と，ほぼ用量に比例した増加傾向を示した。C_{max}についても同様の傾向が認められた（表 2.7.2.3.1-1）。

表 2.7.2.3.1-1　日本人患者に本剤300 mg BID 又は600 mg BID を反復投与したときのアレクチニブの定常状態における PK パラメータ

Dose	Food condition	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng*h/mL)
300 mg BID JP28927	Fasted (n=31)	4.00 (1.90-8.17)	389 ± 105	3210 ± 944
	Fed (n=31)	4.02 (0.00-9.88)	467 ± 118	3800 ± 1040
600 mg BID BO40336	Fed (n=6)	7.69 (2.0-8.1)	739 ± 148	6250 ± 1570

Arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum).

[5.3.5.3-2 Table 6.1-2を改変]

M4についてもアレクチニブと同様の傾向が認められ，ほぼ用量に比例した曝露量（C_{max}, AUC_{0-10}）の増加が認められた（表 2.7.2.3.1-2）。

表 2.7.2.3.1-2　日本人患者に本剤300 mg BID 又は600 mg BID を反復投与したときの M4の定常状態における PK パラメータ

Dose	Food condition	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-10} (ng*h/mL)
300 mg BID JP28927	Fasted (n=34)	5.92 (0.00-9.83)	138 ± 40.8	1190 ± 341
	Fed (n=31)	6.00 (0.00-9.75)	164 ± 48.5	1410 ± 427
600 mg BID BO40336	Fed (n=6)	6.82 (0.0-9.6)	317 ± 91.5	2670 ± 836

Arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum).

[5.3.5.3-2 Table 6.1-2を改変]

アレクチニブの線形性については，海外 Phase I/II 試験である NP28761試験において，アレクチニブの用量として460 mg から900 mg の範囲で power model を用いて検討された[4)]。アレクチニブを食後に単回及び1日2回反復投与したときの C_{max} 及び AUC は，ともに回帰直線の傾きの90%信頼区間（90%CI）が1を挟んでいたことから，460 mg から900 mg の用量範囲での線形性は否定されていない（表 2.7.2.3.1-3）。

表 2.7.2.3.1-3　外国人患者に本剤を食後に単回及び反復投与したときの Power model による PK パラメータの線形性解析結果（用量範囲460～900 mg）

Parameter	N	Slope Estimate	90% CIs
Single Dose			
C_{max}	39	0.750	0.188 – 1.31
AUC_{inf}	39	0.752	0.060 – 1.45
Multiple Dose			
C_{max}	34	0.908	0.526 – 1.29
$AUC_{0\text{-last}}$	34	1.11	0.652 – 1.57

$AUC_{0\text{-last}}$ = area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration.
Note: $AUC_{0\text{-last}}$ (T_{last} was approximately 10 hours) was used for multiple doses.

これらの結果を踏まえると，アレクチニブとして300 mg から900 mg の用量範囲で本剤を食後に投与したときのアレクチニブの曝露量（C_{max}, AUC）は線形と考えられる。

2.7.2.3.2　薬物動態に及ぼす内因性要因の影響（人種差）

人種差を含む内因性要因が本剤の PK に及ぼす影響については，PopPK モデルを用いた検討を行ったが（2.7.2.2.2.1.3.3），BO40336試験では，外国人に対して full PK 評価を行っていないため，日本人 full PK との直接比較はできない。

そこで，海外第 III 相臨床試験（治療歴のない *ALK* 陽性進行・再発 NSCLC 患者を対象としてアレクチニブとクリゾチニブの有効性及び安全性を比較した BO28984試験／ALEX 試験）において得られた定常状態における外国人患者の full PK データを用いて，BO40336試験での日本人 full PK と比較した。

外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときのアレクチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$ は，それぞれ792 ± 428 ng/mL 及び5560 ± 2990 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。一方，日本人患者における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}8}$は，それぞれ739 ± 148 ng/mL 及び4850 ± 1200 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であり，外国人患者とほぼ同様であった（表 2.7.2.3.2-1，図 2.7.2.3.2-1）。

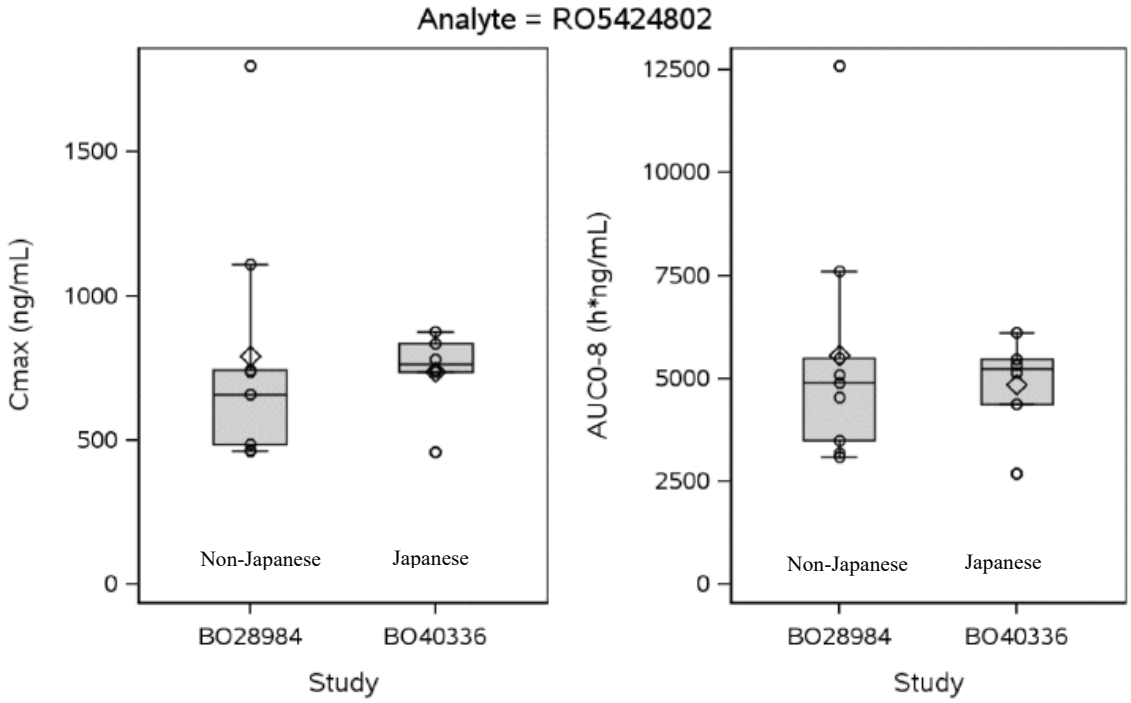
表 2.7.2.3.2-1　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータ

Race	Study	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8}$ (ng*h/mL)
Japanese (n=6)	ALINA (BO40336)	7.69 (2.0-8.1)	739 ± 148	4850 ± 1200
Non-Japanese (n=9)	ALEX (BO28984)	4.02 (2.00-8.00)	792 ± 428	5560 ± 2990

Arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum).

[5.3.5.3-2 Table 6.1-3を改変]

図 2.7.2.3.2-1　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態におけるアレクチニブの PK パラメータの boxplot 比較



Analyte = alectinib (RO5424802)

BO28984: ALEX study (non-Japanese patients), BO40336: ALINA study (Japanese patients)

Circle: observed value

Boxplot: diamond = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-3]

M4についても同様の比較を行った（表 2.7.2.3.2-2，図 2.7.2.3.2-2）。

外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの M4の C_{max} 及び AUC_{0-8}は，それぞれ334 ± 96.9 ng/mL 及び2350 ± 786 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であった。一方，日本人患者における C_{max} 及び AUC_{0-8}は，それぞれ317 ± 91.5 ng/mL 及び2070 ± 606 ng*h/mL（平均値 ± 標準偏差）であり，外国人患者とほぼ同様であった。

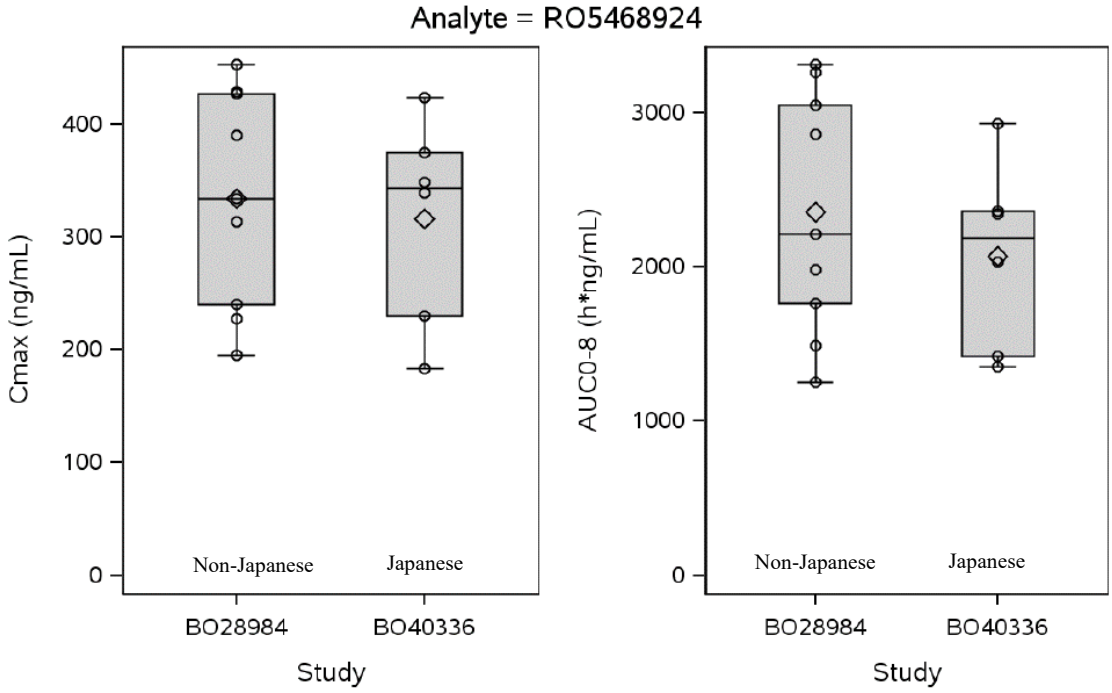
表 2.7.2.3.2-2　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータ

Race	Study	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-8} (ng*h/mL)
Japanese (n=6)	ALINA (BO40336)	6.82 (0.0-9.6)	317 ± 91.5	2070 ± 606
Non-Japanese (n=9)	ALEX (BO28984)	6.00 (2.00-10.00)	334 ± 96.9	2350 ± 786

Arithmetic mean ± SD for all parameters except T_{max} where it is presented as median (minimum-maximum).

[5.3.5.3-2 Table 6.1-3を改変]

図 2.7.2.3.2-2　日本人及び外国人患者に本剤600 mg BID を食後に反復投与したときの定常状態における M4の PK パラメータの boxplot 比較



Analyte = M4 (RO5468924)

BO28984: ALEX study (non-Japanese patients), BO40336: ALINA study (Japanese patients)

Circle: observed value

Boxplot: diamond = mean, box = inter-quartile range (IQR; 75th percentile (Q3) – 25th percentile (Q1)), solid line in box = median, whisker = minimum value ≥ Q1 − 1.5*IQR or maximum value ≤ Q3 + 1.5*IQR.

[5.3.5.3-2 Figure 6.2-3]

2.7.2.3.3　薬物動態に及ぼす外因性要因の影響（食事の影響）

BO40336試験における本剤の用法・用量（本剤600 mg BID を食後に投与）は，海外の *ALK* 陽性進行・再発 NSCLC を適応とした承認用法・用量と同一であり，本剤を食後に投与することになっている。

本剤600 mg 投与時における食事の影響は，海外において健康成人を対象とした臨床薬理試験（NP28991試験）において検討された[5)]。食事の影響は，外国人健康被験者18例を対象に，絶食下（投与前10時間及び投与後4時間以上絶食）及び食後（高カロリー高脂肪食の摂取を開始してから30分後）に本剤600 mg を単回投与したときのアレクチニブ及び M4の PK を2群2期のクロスオーバーにより比較した。

その結果，食後に本剤600 mg を単回投与したときのアレクチニブの曝露量（C_{max}, AUC）は絶食下投与時に比べ約3倍上昇した。M4においても食後投与時において，約3～4倍の曝露量の上昇が認められた（表 2.7.2.3.3-1）。

表 2.7.2.3.3-1　本剤600 mg 絶食下投与時に対する食後投与時の PK パラメータの比率

Analyte	Parameter	Geometric mean ratio (%)	(90%CI)
Alectinib	C_{max} (ng/mL)	270	(228-320)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	292	(258-329)
M4	C_{max} (ng/mL)	377	(303-468)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	328	(276-389)

[5.3.1.1-1 Table 11–1を改変]

本剤を反復投与したときの食事の影響については，NP28991試験では検討されていないが，生理学的薬物動態（PBPK）モデル（GastroPlus™）を用いたシミュレーションにより検討された[6)]。

食事を開始してから本剤を投与するまでの間隔を，Fed-early (0-70 min)，Fed-middle (70-160 min)，Fed-late (160-240 min)及び Fasted (>600 min)の4つのカテゴリーに分けて，それぞれの投与間隔におけるアレクチニブの PK をシミュレートした。

その結果，投与間隔が短くなるほど，アレクチニブの血漿中濃度は増加し（図 2.7.2.3.3-1），曝露量は Fed-early (0-70 min)が最も高かった（図 2.7.2.3.3-1）。

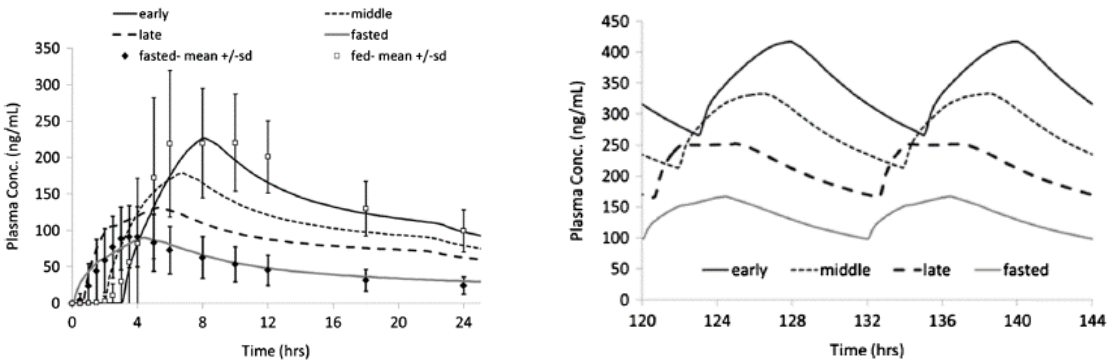
本剤600 mg BID 反復投与時において，投与間隔が Fasted (>600 min)のときにシミュレートされた AUC は3100 ng*h/mL であったのに対し，Fed-early (0-70 min)のときは6700 ng*h/mL と約2倍の高値を示した。投与間隔が Fed-middle (70-160 min)のときの AUC は5300 ng*h/mL であった（表 2.7.2.3.3-2）。本剤は1日朝夕の2回投与であり，実臨床では投与間隔を600分以上とすることは，その間は昼食が摂れないので困難と考えられる。このため，実臨床において想定し得る投与間隔が Fed-middle (70-160 min)のときを空腹時，Fed-early (0-70 min)のときを食直後としたとき，食直後のアレクチニブの AUC は空腹時に比べ約1.3倍の上昇に留まると予測された。

したがって，実臨床で本剤を反復投与時した場合，単回投与時ほどの食事の影響は受けないと考えられる。

表 2.7.2.3.3-2　食後からの投与間隔を変えて本剤を単回及び1日2回反復投与したときのアレクチニブの予測 PK パラメータ

Food status	Time dosed after meal	Single 600-mg dose		600 mg two times per day	
		C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{24\ h}$ (ng h/mL)
Fed—early	0–70 min	230	5400	420	6700
Fed—middle	70–160 min	180	4600	330	5300
Fed—late	160–240 min	130	3800	250	3900
Fasted	>600 min	90	2100	160	3100

図 2.7.2.3.3-1　食後からの投与間隔を変えて本剤600 mg を単回投与（左図）及び1日2回反復投与（右図）したときにシミュレートされたアレクチニブの血漿中濃度推移



2.7.2.3.4　本剤が他の薬剤の薬物動態に及ぼす影響

新たな知見は得られていない。

2.7.2.3.5　用法用量の設定根拠

BO40336試験における本剤の用量は，海外における *ALK* 融合遺伝子陽性の進行・転移性 NSCLC の承認用量（600 mg BID 食後投与）に基づき設定されているため，日本人患者の術後補助療法に対する用量の適切性について考察する。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する術後補助療法は，手術療法と組み合わせて疾患の治癒を目的としている。また，病勢増悪まで治療を継続する切除不能な進行・再発の病態と異なり，一般に術後補助療法は治療期間が限定される（NSCLC の化学療法は4サイクル，本試験を含めて術後補助療法で開発中のチロシンキナーゼ阻害剤は2年若しくは3年）ことから，より確実に治癒を達成するために治療期間中に十分な治療強度を保つことが重要である。

そこで，日本人患者に対する至適用量が不明な術後補助療法において，本邦の進行・転移性 NSCLC に対する承認用量（300 mg BID）よりも2倍量である600 mg BID（海外 Phase I/II 試験（NP28761）で決定した臨床推奨用量）を術後補助療法として日本人患者に投与したときの適切性を確認することは妥当と考え，グローバル試験である BO40336試験に参画した。

その結果，日本人患者の PK は外国人患者と明確な差異は認められず，さらに PopPK による共変量探索の結果，体重のみが PK に影響を及ぼす共変量であり，人種差は共変量ではないことが示唆された（2.7.2.2.2.1.3.3）。

また，本剤600 mg BID を食後に投与したときのアレクチニブと M4を合算した $C_{ave,ss,total}$ と DFS を指標とした有効性との関係を解析した結果，体重及び人種差の影響は認められず，且つ曝露量依存的な DFS の差異も認められなかった。（2.7.2.2.2.1.3.4）。

本剤600 mg BID を食後に投与したときの $C_{ave,ss,total}$ と有害事象（SAE, Grade 3以上の AE）との関係性についても検討した。その結果，SAE 及び Grade 3以上の AE の発現に関して，いずれも $C_{ave,ss,total}$ との関連性は認められず，且つ体重及び人種差の影響も認められなかった（2.7.2.2.2.1.3.5）。

以上の結果から，本剤600 mg BID 食後投与を用法用量とした場合，日本人においても外国人と同様の有効性及び安全性が期待され，当該用法用量を術後補助療法に適用することは可能と考えられる。

2.7.2.3.6　母集団薬物動態解析モデルの詳細

本剤及び M4の PopPK モデルの構築には，Phase I/II 試験（NP28973）で本剤600 mg BID を食後投与された138例の合計1859点の血漿中アレクチニブ濃度データ及び合計1797点の血漿中 M4 濃度データ，並びに NP28761試験で本剤460～900 mg BID を食後投与された128例の合計1346点の血漿中アレクチニブ濃度データ及び合計1346点の血漿中 M4濃度データを用いた。NP28973試験と NP28761試験ではアレクチニブと M4の分析法が異なるため，NP28973試験のデータを用いて，モデル構造の検討と PopPK パラメータの推定を行った。なお，NP28973試験と NP28761試験を統合したデータセットを用いて PopPK パラメータを推定した場合でも，パラメータ推定値は以下に示す最終的な PopPK モデルと非常に近い値であった。

アレクチニブの最終的な PopPK モデルは1次消失過程と0+1次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルで表された。同様に，M4の最終的な PopPK モデルは1次消失過程と0+1次生成過程を伴う1-コンパートメントモデルで表された。各 PopPK パラメータの推定値は表 2.7.2.3.6-1及び表 2.7.2.3.6-2のとおりであった。

また，PopPK パラメータの共変量として年齢，性別，人種，Ethnicity（Hispanic-Latino／not Hispanic-Latino），BMI，体表面積，体重，ALT，AST，ビリルビン，γGTP，ALP，血清クレアチニン，クレアチニンクリアランス，喫煙，ECOG スコア，前治療有無，CNS 転移有無，腫瘍サイズを検討した。その結果，アレセンサ及び M4の CL/F 及び V/F に対して体重の有意な影響が認められ，その他の因子については有意な影響はなかった。

表 2.7.2.3.6-1　アレセンサの最終 PopPK モデルの NONMEM パラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)
Fixed Effects			
CL/F	L/day (L/hr)	1965 (81.9)	3.50
V/F	L	4016	4.30
KA	1/day (1/hr)	31.2 (1.30)	18.1
D1	day (hr)	0.143 (3.44)	8.50
Random Effects BPV			
CL/F	CV%	40.2	6.10[b]
V/F	CV%	40.1	11.2[b]
KA	CV%	63.1	28.5[b]
D1	CV%	42.2	17.9[b]
Correlation CL-V	–	0.487	11.0[c]
Covariate Effects			
Effect of WT on CL/F	–	0.75[a]	–
Effect of WT on V/F	–	1[a]	–
Error Model			
σ_1 (additive)	ng/mL	41.9	17.3
σ_2 (proportional)	%	19.0	5.80
RUNID: RUN822, OFV: 19645.878			

BPV = between-patient variability; σ = residual error; RSE = relative standard error of estimate; CV = coefficient of variation; OFV = objective function value; WT = body weight.

[a] Allometric coefficients: fixed.

[b] RSE computed for the corresponding variance.

[c] RSE computed for the corresponding covariance.

[5.3.3.5-3 Table 15]

表 2.7.2.3.6-2 M4の最終 PopPK モデルの NONMEM パラメータ推定値

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)
Fixed Effects			
CL/F	L/day (L/hr)	5205 (217)	3.10
V/F	L	10093	6.20
$K_{formation}$	1/day (1/hr)	14.2 (0.592)	13.6
$D1_{formation}$	day (hr)	0.209 (5.02)	4.80
Random Effects BPV			
CL/F	CV%	36.0	7.60[b]
V/F	CV%	58.9	7.40 [b]
$K_{formation}$	CV%	72.7	23.9 [b]
Correlation CL-V	–	0.475	12.3 [c]
Covariate Effects			
Effect of WT on CL/F	–	0.75[a]	–
Effect of WT on V/F	–	1 [a]	–
Error Model			
σ_1 (additive)	ng/mL	10.9	11.1
σ_2 (proportional)	%	15.9	4.40
RUNID: RUN925, OFV: 14844.401			

BPV = between-patient variability; σ = residual error; RSE = relative standard error of estimate; CV = coefficient of variation; OFV = objective function value; WT = body weight.

[a] Allometric coefficients: fixed.

[b] RSE computed for the corresponding variance.

[c] RSE computed for the corresponding covariance.

[5.3.3.5-3 Table 20]

2.7.2.4 特別な試験

該当なし

2.7.2.5 付録

該当なし

2.7.2.6 参考文献

1) アレセンサ®カプセル150mg 添付文書, 2020年 2 月改訂（第 1 版、効能変更）
2) Hsu JC, Jaminion F, Guerini E, Balas B, Bordogna W, Morcos PN, et al. Pharmacometric analyses of alectinib to facilitate approval of the optimal dose for the first-line treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10(11):1357-70.
3) Morcos PN, Bogman K, Hubeaux S, Sturm-Pellanda C, Ruf T, Bordogna W, et al. Effect of alectinib on cardiac electrophysiology: results from intensive electrocardiogram monitoring from the pivotal phase II NP28761 and NP28673 studies. Cancer Chemother Pharmacol 2017; 79(3):559-68.
4) CTD Section 2.7.2 SUMMARY OF CLINICAL PHARMACOLOGY STUDIES. US NDA208434: 85-8.
5) Morcos PN, Guerini E, Parrott N, Dall G, Blotner S, Bogman K, et al. Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Alectinib, a Highly Selective ALK Inhibitor, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6(4):388-97.
6) Parrott NJ, Yu LJ, Takano R, Nakamura M, Morcos PN. Physiologically Based Absorption Modeling to Explore the Impact of Food and Gastric pH Changes on the Pharmacokinetics of

Alectinib. AAPS J 2016;18(6):1464-74.

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 有効性評価に用いた臨床試験の概要 4
2.7.3.1.1.1 BO40336 試験 4
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.3.2.1 BO40336 試験 7
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.3.3.1 試験対象集団 8
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性 8
2.7.3.3.1.2 被験者の内訳・投与状況 17
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 18
2.7.3.3.2.1 DFS 18
2.7.3.3.2.2 OS 20
2.7.3.3.2.3 初回再発部位及び新規原発性 NSCLC 21
2.7.3.3.2.4 CNS-DFS 22
2.7.3.3.2.5 PRO 23
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 24
2.7.3.3.3.1 日本部分集団以外の部分集団の結果 24
2.7.3.3.3.1.1 DFS 24
2.7.3.3.3.1.2 OS 27
2.7.3.3.3.2 日本部分集団の結果 27
2.7.3.3.3.2.1 人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性 27
2.7.3.3.3.2.2 DFS 31
2.7.3.3.3.2.3 OS 32
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 33
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 34
2.7.3.6 付録 34

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 4
表 2.7.3.1.1.1-1 有効性の評価項目（BO40336試験） 5
表 2.7.3.2.1-1 有効性成績の要約（BO40336試験） 8
表 2.7.3.3.1.1-1 人口統計学的特性（BO40336試験，ITT 集団） 10
表 2.7.3.3.1.1-2 人口統計学的特性（BO40336試験，II～IIIA 期集団） 12
表 2.7.3.3.1.1-3 ベースライン時疾患特性（BO40336試験，ITT 集団） 14
表 2.7.3.3.1.1-4 ベースライン時疾患特性（BO40336試験，II～IIIA 期集団） 16
表 2.7.3.3.1.2-1 被験者の内訳（BO40336試験，ITT 集団） 17
表 2.7.3.3.1.2-2 投与中止理由の要約（BO40336試験，安全性解析対象集団） 18
表 2.7.3.3.2.1-1 DFS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団） 19
表 2.7.3.3.2.1-2 DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団） 20

表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（BO40336試験，ITT 集団）.....21
表 2.7.3.3.2.3-1　初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の要約（BO40336試験，ITT 集団）22
表 2.7.3.3.2.4-1　CNS-DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団）.....22
表 2.7.3.3.2.5-1　SF-36v2の結果の概要（BO40336試験，ITT 集団）.....24
表 2.7.3.3.3.1.2-1　OS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団）.....27
表 2.7.3.3.3.2.1-1　人口統計学的特性（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）.....29
表 2.7.3.3.3.2.1-2　ベースライン時疾患特性（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）...31
表 2.7.3.3.3.2.2-1　DFS の要約（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）.....32
表 2.7.3.3.3.2.3-1　OS の要約（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）.....33

図一覧

図 2.7.3.1.1.1-1　BO40336試験の概要.....4
図 2.7.3.3.2.1-1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）.....19
図 2.7.3.3.2.1-2　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）.....20
図 2.7.3.3.2.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）.....21
図 2.7.3.3.2.4-1　CNS-DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）.....23
図 2.7.3.3.3.1.1-1　DFS の患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析結果（BO40336試験，II～IIIA 期集団）.....25
図 2.7.3.3.3.1.1-2　DFS の患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析結果（BO40336試験，ITT 集団）.....26
図 2.7.3.3.3.1.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）.....27
図 2.7.3.3.3.2.2-1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）..32
図 2.7.3.3.3.2.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）....33

略語一覧

略語	英名	和名
AJCC	American Joint Committee on Cancer	－
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央審査
BID	twice daily	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CNS-DFS	central nervous system disease-free survival	中枢神経系再発又は死亡までの期間
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	electronic Case Report Form	電子症例報告書
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HR	hazard ratio	ハザード比
HRQoL	health related quality of life	健康関連の生活の質
ITT	intent-to-treat	－
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PORT	post-operative radiotherapy treatment	術後放射線療法
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	全身状態
SD	standard deviation	標準偏差
SF-36v2	Short Form item health survey, version 2	－
UICC	Union Internationale Contre le Cancer	国際対がん連合

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

今回，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法］に対するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の有効性は，IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）完全切除例を対象に術後補助療法として，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較する BO40336試験の成績に基づいて評価した。

表 2.7.3.1-1　有効性評価に用いた臨床試験の一覧

地域	試験番号(略名)	相(依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号<資料区分>
国内及び海外	BO40336 (ALINA)	III (Roche/中外)	非盲検 ランダム化	IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除患者	257例 本剤群 130例 プラチナ製剤併用化学療法群 127例	本剤群 本剤600 mg を BID 食後に経口投与 最大2年間 プラチナ製剤併用化学療法群 以下のいずれかを1サイクル21日として4サイクル施行 a) シスプラチン 75 mg/m^2 + ビノレルビン25 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ゲムシタビン1250 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ペメトレキセド500 mg/m^2	DFS	5.3.5.1-1 <評価>

BID：1 日 2 回，DFS：無病生存期間

a)シスプラチンに忍容性が無い場合，カルボプラチンで代用可能。

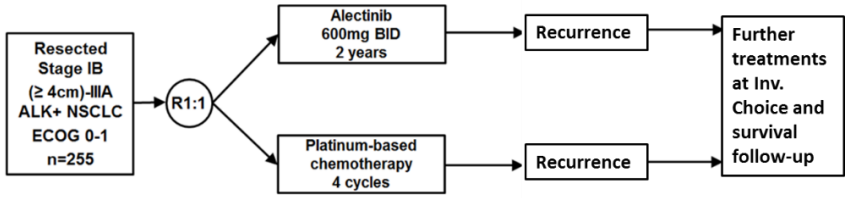
2.7.3.1.1　有効性評価に用いた臨床試験の概要

2.7.3.1.1.1　BO40336試験

1)　試験デザインの概要

BO40336試験は，国際対がん連合（UICC）/American Joint Committee on Cancer（AJCC）第7版に従い，*ALK* 融合遺伝子陽性の IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者を対象として，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較するランダム化実薬対照多施設共同非盲検第 III 相試験である。試験の概要を図 2.7.3.1.1.1-1に示す。

図 2.7.3.1.1.1-1　BO40336試験の概要



ALK +：未分化リンパ腫キナーゼ融合遺伝子陽性，ECOG：Eastern Cooperative Oncology Group（Performance Status），Inv.：主治医，　R1:1：1:1 の割付比

［5.3.5.1-1 Figure 1 を改変］

BO40336試験では，本邦を含む世界26カ国（113施設）から，UICC/AJCC 第7版に従い IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の NSCLC であることが組織学的に確認され，米国食品医薬品局（FDA）承認及び Conformité Européenne マークのある検査法による評価で ALK 陽性が確認され，完全切除（断端陰性）され，必要なすべての適格基準を満たす約255例の患者を登録し，1:1の割付比で本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にランダム化することとした。ランダム化の層別因子として，病期分類（IB 期［腫瘍径4 cm 以上］vs. II 期 vs. IIIA 期）及び人種（アジア人 vs. 非アジア人）を用いた。

用法・用量は，本剤群では，24カ月にわたり本剤600 mg を BID 食後に経口投与した。プラチナ製剤併用化学療法群では，1サイクルを21日として4サイクルにわたり以下のいずれかのレジメンを施行した。なお，シスプラチンに忍容性が無い場合はカルボプラチンで代用可能とした。

- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1及び8のビノレルビン25 mg/m^2
- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1及び8のゲムシタビン1,250 mg/m^2
- Day 1のシスプラチン75 mg/m^{2}と Day 1のペメトレキセド500 mg/m^2

2)　有効性解析対象集団，有効性の評価項目及び解析手法

有効性の主要解析及び副次的解析は，ランダム化したすべての被験者（intent-to-treat［ITT］集団）及び ITT 集団の内 II～IIIA 期の集団（II～IIIA 期集団）を対象に実施した。有効性解析は被験者がランダム化された群に基づき実施した。

主な有効性の評価項目は表 2.7.3.1.1.1-1に示す項目とした。また，初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の情報，中枢神経系（CNS）再発又は死亡までの期間（CNS-DFS）及び患者報告アウトカム（PRO）を探索的評価項目として評価した。

表 2.7.3.1.1.1-1　有効性の評価項目（BO40336試験）

主要／副次	項目名	定義	評価者
主要評価項目	DFS	ランダム化から，画像データの統合評価，生検検体（臨床的に実施可能な場合）の結果，及び臨床状態を踏まえた再発又は新たな原発性 NSCLC が最初に確認された時点，又は原因を問わない死亡のいずれか早い方の時点までの期間	主治医
副次評価項目	OS	ランダム化からあらゆる原因による死亡までの期間	－

OS：全生存期間

主要解析時の主要有効性評価項目である DFS を指標として有効性を実証するために必要となる症例数及びイベント数は，以下の仮定に基づいて推定された。

- II～IIIA 期集団及び ITT 集団で全体の両側有意水準を 0.05 とする。
- II～IIIA 期集団において，ハザード比（HR）0.55（プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群で，DFS 中央値が 30 カ月から 55 カ月に改善することに相当）とした場合に，検出力は 80%担保される。
- ITT 集団において，HR 0.58（プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群で，DFS 中央値が 36 カ月から 62 カ月に改善することに相当）とした場合に，検出力は 80%担保される。
- DFS イベント総数の約 67%に達した時点で，O'Brien-Fleming 法の棄却限界値に近似する Lan-DeMets の α 消費関数を用いて，DFS の中間解析を 1 回実施する。

これらの仮定に基づき，DFS の主要解析は，II～IIIA 期集団で約89例の DFS イベントが観察された後に実施することとした。その時期は255例のサンプルサイズのもとで最初の被験者の

ランダム化から約60カ月（5年）後になると予想された。

II～IIIA 期集団における DFS の HR は，95%信頼区間（CI）を含め，人種を層別因子とした層別 Cox 回帰モデルを用いて推定することとした。ITT 集団での層別 Cox 回帰モデルには，ランダム化で規定したすべての層別因子（人種及び病期）を用いることとした。層別しない HR の推定値も算出することとした。Kaplan-Meier 法を用いて両群の DFS の分布及び中央値を推定することとした。Brookmeyer-Crowley 法を用いて，両群の DFS 中央値の95%CI を算出することとした。

両側有意水準で第一種の過誤が生じる確率を全体で0.05に制御するため，DFS に関する II～IIIA 期集団及び ITT 集団内での本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群間の比較は，以下のように階層的に実施することとした。

- II～IIIA 期集団における DFS に関する優越性仮説を，全体の両側有意水準 α を 0.05 として最初に検定する。層別 log-rank 検定の両側 P 値が主要解析時点で 0.0464 未満であれば，帰無仮説が棄却され，II～IIIA 期集団において本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する DFS の優越性が結論づけられる。なお，実際の DFS イベント数に応じて解析時点の両側有意水準を調整する。
- II～IIIA 期集団において本剤群で DFS に関する優越性が検証された場合は，ITT 集団における DFS を検定する。層別 log-rank 検定の両側 P 値が主要解析時点で 0.0463 未満であれば，帰無仮説が棄却され，ITT 集団において本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する DFS の優越性が結論づけられる。
- II～IIIA 期集団において本剤群で DFS に対する優越性が検証されない場合は，ITT 集団における DFS の優越性仮説の検定は実施しない。

感度解析として，非層別解析，電子症例報告書（eCRF）の層別因子に基づく層別解析，フォローアップからの脱落が DFS に及ぼす影響を，脱落した被験者の数に応じて評価するため，loss to follow-up 例を最終画像評価日で再発イベントとみなす「Worst-case」解析（DFS についての loss to follow-up 例がいずれかの群で5%を超えて観察された場合），評価欠測の影響を評価するための区間打ち切り解析，独立評価委員会評価に基づく DFS 解析，2022年2月24日時点でロシア及び／又はウクライナの実施医療機関から得られたデータを打ち切りとする解析を必要に応じて実施することとした。

副次評価項目の OS も DFS と同じ方法で解析することとした。

3)　主な治験実施計画書の改訂

本一変申請に関わる主な治験実施計画書の改訂を以下に記載する。なお，治験実施計画書改訂の詳細は5.3.5.1-1 16.1.1の治験実施計画書に示した。

- 第 3 版（2018 年 4 月 23 日）：治療選択肢としての術後放射線療法（PORT）を治験実施計画書から削除し，主治医が PORT を実施すべきと判断した IIIA 期の N2 病変を有する患者を除外するための除外基準を追加した。治験実施計画書第 1 版では，IIIA 期の N2 病変を有する患者に対するランダム化治療（4 サイクルのプラチナ製剤併用化学療法又は 2 年間の本剤治療）の完了後の PORT が許可された。切除 2 年後に PORT を適用することの臨床的重要性に関する FDA の懸念に対処するため，本剤の安全性及び有効性プロファイルを損なうことなく 2 群間の治療バランスを確実に維持するために治療選択肢として PORT を削除することとした。

- 第 7 版（2021 年 12 月 16 日）：中間解析の前に独立審査施設が画像及びその他の臨床データを収集，保管し，評価する可能性がある旨の記載を追加した。盲検下独立中央審査（BICR）の構成員及び手順については，BICR 手順書に詳述する。
-

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 BO40336試験

BO40336試験には257例の *ALK* 融合遺伝子陽性の IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者が登録され，1:1の割付比で本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にそれぞれ130例及び127例がランダム化され，全例が有効性の解析対象として取り扱われた。また，これらの内，II～IIIA 期 NSCLC の完全切除患者は本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群にそれぞれ116例及び115例がランダム化された。2023年6月26日のデータカットオフ時点の生存フォローアップ期間中央値は，II～IIIA 期集団で本剤群27.9カ月，プラチナ製剤併用化学療法群27.8カ月，ITT 集団で本剤群27.8カ月，プラチナ製剤併用化学療法群28.4カ月であった（5.3.5.1-1 Table 15及び t_fup_DURSUFUP_IT_ST23A_26JUN2023_40336）。

BO40336試験の有効性成績の要約を表 2.7.3.2.1-1に示す。

表 2.7.3.2.1-1　有効性成績の要約（BO40336試験）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
主要評価項目		
DFS（II～IIIA 期集団）		
N	116	115
イベントが認められた被験者数, n (%)	14 (12.1%)	45 (39.1%)
死亡	0	1
再発	14	44
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.45)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
非層別 HR (95%CI)	0.25 (0.13, 0.45)	
DFS（ITT 集団）		
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	15 (11.5%)	50 (39.4%)
死亡	0	1
再発	15	49
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.43)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
非層別 HR (95%CI)	0.24 (0.14, 0.43)	
副次評価項目		
OS（II～IIIA 期集団）		
N	116	115
イベントが認められた被験者数, n (%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
OS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.96 (0.14, 6.82)	
非層別 HR (95%CI)	0.94 (0.13, 6.64)	
OS（ITT 集団）		
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
OS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.46 (0.08, 2.52)	
非層別 HR (95%CI)	0.47 (0.09, 2.54)	

NE：推定不能

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336，t_ef_tte_IT_DFS_26JUN2023_40336，t_ef_tte_IT_ST23A_OS_26JUN2023_40336，t_ef_tte_IT_OS_26JUN2023_40336 を改変］

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　人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性

BO40336試験の ITT 集団及び II～IIIA 期集団の人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.1-1及び表 2.7.3.3.1.1-2に，ベースライン時疾患特性を表 2.7.3.3.1.1-3及び表 2.7.3.3.1.1-4に示す。

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較して，本剤群では女性被験者の割合（本剤群57.7%，プラチナ製剤併用化学療法群46.5%，以下同順）及び喫煙歴がない被験者の割合（64.6%，55.1%）が高かった。

標本特性として集団全体では，性別は男性（47.9%）と女性（52.1%）で均衡が取れており，被験者の年齢の中央値は56.0歳（範囲：26～87歳）であった。ほとんどの被験者（76.3%）が65歳未満であった。ベースライン時の ECOG performance status（PS）はすべての被験者で0

（53.3%）又は1（46.7%）であり，多くの被験者は喫煙歴がなかった（59.9%）。女性被験者の内，閉経後の被験者が57.5%，妊娠可能な被験者が36.6%であった。eCRF で報告された人種分布は，被験者の大半がアジア人（55.6%），次いで白人（41.6%）であった。被験者の大半（全体で96.9%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

ITT 集団の大部分が IIIA 期（eCRF で54.9%，IxRS で54.1%）及び非扁平上皮型（96.5%）であった。非扁平上皮型の被験者のうち，最も多く認められたサブタイプは腺癌（96.0%）であった。ITT 集団全体での最大腫瘍径の中央値は2.8 cm（範囲：0.6～17.0 cm）であった。最も多く報告された T 因子は T2a（41.2%），N 因子は N2（50.6%）であり，eCRF（AJCC 第7版）に基づく初回診断で最も多く報告された病期は IIIA（54.9%）であった。

BO40336試験における ITT 集団の全被験者の NSCLC 診断からランダム化までの期間の中央値は2.0カ月（範囲：0.4～13.1カ月）であった。

II～IIIA 期集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性も，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であり，ITT 集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性と大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1.1-1　人口統計学的特性（BO40336試験，ITT 集団）

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)
Age (yr)			
n	130	127	257
Mean (SD)	53.4 (12.5)	56.6 (11.3)	54.9 (12.0)
Median	54.0	57.0	56.0
Min - Max	26 - 80	33 - 87	26 - 87
Age group 1 (yr)			
n	130	127	257
<65	103 (79.2%)	93 (73.2%)	196 (76.3%)
>=65	27 (20.8%)	34 (26.8%)	61 (23.7%)
Age group 2 (yr)			
n	130	127	257
18-40	25 (19.2%)	13 (10.2%)	38 (14.8%)
41-60	64 (49.2%)	62 (48.8%)	126 (49.0%)
>60	41 (31.5%)	52 (40.9%)	93 (36.2%)
Sex			
n	130	127	257
Male	55 (42.3%)	68 (53.5%)	123 (47.9%)
Female	75 (57.7%)	59 (46.5%)	134 (52.1%)
Ethnicity			
n	130	127	257
Hispanic or Latino	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
Not Hispanic or Latino	127 (97.7%)	122 (96.1%)	249 (96.9%)
Not Stated	2 (1.5%)	2 (1.6%)	4 (1.6%)
Unknown	0	3 (2.4%)	3 (1.2%)
Race (eCRF)			
n	130	127	257
Asian	72 (55.4%)	71 (55.9%)	143 (55.6%)
Black or African American	1 (0.8%)	0	1 (0.4%)
White	55 (42.3%)	52 (40.9%)	107 (41.6%)
Unknown	2 (1.5%)	4 (3.1%)	6 (2.3%)
Race (IxRS)			
n	130	127	257
Asian	72 (55.4%)	71 (55.9%)	143 (55.6%)
Non-Asian	58 (44.6%)	56 (44.1%)	114 (44.4%)
Weight (kg) at baseline			
n	130	127	257
Mean (SD)	68.33 (16.05)	70.96 (16.30)	69.63 (16.20)
Median	65.25	70.00	67.50
Min - Max	40.5 - 120.0	40.5 - 118.0	40.5 - 120.0

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dm_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:08

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)
ECOG performance status at baseline			
n	130	127	257
0	72 (55.4%)	65 (51.2%)	137 (53.3%)
1	58 (44.6%)	62 (48.8%)	120 (46.7%)
Tobacco use history			
n	130	127	257
Never	84 (64.6%)	70 (55.1%)	154 (59.9%)
Current	5 (3.8%)	3 (2.4%)	8 (3.1%)
Previous	41 (31.5%)	54 (42.5%)	95 (37.0%)
Female fertility status			
n	75	59	134
Childbearing Potential	31 (41.3%)	18 (30.5%)	49 (36.6%)
Surgically Sterile	3 (4.0%)	5 (8.5%)	8 (6.0%)
Post-Menopausal	41 (54.7%)	36 (61.0%)	77 (57.5%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dm_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:08 Page 2 of 2

［5.3.5.1-1 t_dm_IT_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1-2 人口統計学的特性（BO40336試験，II～IIIA 期集団）

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients, Stage II-IIIA Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=116)	Chemotherapy (N=115)	All Patients (N=231)
Age (yr)			
n	116	115	231
Mean (SD)	52.9 (12.3)	56.5 (11.5)	54.7 (12.0)
Median	54.0	57.0	56.0
Min - Max	26 - 80	33 - 87	26 - 87
Age group 1 (yr)			
n	116	115	231
<65	93 (80.2%)	84 (73.0%)	177 (76.6%)
>=65	23 (19.8%)	31 (27.0%)	54 (23.4%)
Age group 2 (yr)			
n	116	115	231
18-40	21 (18.1%)	12 (10.4%)	33 (14.3%)
41-60	62 (53.4%)	56 (48.7%)	118 (51.1%)
>60	33 (28.4%)	47 (40.9%)	80 (34.6%)
Sex			
n	116	115	231
Male	50 (43.1%)	62 (53.9%)	112 (48.5%)
Female	66 (56.9%)	53 (46.1%)	119 (51.5%)
Ethnicity			
n	116	115	231
Hispanic or Latino	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)
Not Hispanic or Latino	113 (97.4%)	110 (95.7%)	223 (96.5%)
Not Stated	2 (1.7%)	2 (1.7%)	4 (1.7%)
Unknown	0	3 (2.6%)	3 (1.3%)
Race (eCRF)			
n	116	115	231
Asian	68 (58.6%)	68 (59.1%)	136 (58.9%)
Black or African American	1 (0.9%)	0	1 (0.4%)
White	45 (38.8%)	43 (37.4%)	88 (38.1%)
Unknown	2 (1.7%)	4 (3.5%)	6 (2.6%)
Race (IxRS)			
n	116	115	231
Asian	68 (58.6%)	68 (59.1%)	136 (58.9%)
Non-Asian	48 (41.4%)	47 (40.9%)	95 (41.1%)
Weight (kg) at baseline			
n	116	115	231
Mean (SD)	68.01 (16.32)	70.64 (16.14)	69.32 (16.25)
Median	65.25	70.00	67.30
Min - Max	40.5 - 120.0	40.5 - 118.0	40.5 - 120.0

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dm_IT_ST23A_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:09

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients, Stage II-IIIA Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=116)	Chemotherapy (N=115)	All Patients (N=231)
ECOG performance status at baseline			
n	116	115	231
0	63 (54.3%)	61 (53.0%)	124 (53.7%)
1	53 (45.7%)	54 (47.0%)	107 (46.3%)
Tobacco use history			
n	116	115	231
Never	76 (65.5%)	63 (54.8%)	139 (60.2%)
Current	5 (4.3%)	3 (2.6%)	8 (3.5%)
Previous	35 (30.2%)	49 (42.6%)	84 (36.4%)
Female fertility status			
n	66	53	119
Childbearing Potential	28 (42.4%)	18 (34.0%)	46 (38.7%)
Surgically Sterile	2 (3.0%)	5 (9.4%)	7 (5.9%)
Post-Menopausal	36 (54.5%)	30 (56.6%)	66 (55.5%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dm_IT_ST23A_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:09 Page 2 of 2

［5.3.5.1-1 t_dm_IT_ST23A_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1-3 ベースライン時疾患特性（BO40336試験，ITT 集団）

Lung Cancer History, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
n	129	123	252
Mean (SD)	2.21 (0.93)	2.18 (1.28)	2.19 (1.11)
Median	2.04	1.94	1.99
Min - Max	0.6 - 7.0	0.4 - 13.1	0.4 - 13.1
Site of primary tumor			
n	130	127	257
LEFT	59 (45.4%)	56 (44.1%)	115 (44.7%)
RIGHT	71 (54.6%)	71 (55.9%)	142 (55.3%)
Largest tumor diameter (cm)			
n	129	127	256
Mean (SD)	3.25 (2.24)	3.08 (1.70)	3.17 (1.99)
Median	3.00	2.70	2.80
Min - Max	0.8 - 17.0	0.6 - 10.0	0.6 - 17.0
Histology			
n	130	127	257
Squamous	6 (4.6%)	3 (2.4%)	9 (3.5%)
Non-Squamous	124 (95.4%)	124 (97.6%)	248 (96.5%)
Subtype histology in non-squamous			
n	124	124	248
Adenocarcinoma	119 (96.0%)	119 (96.0%)	238 (96.0%)
Mixed (Not Including Small Cell)	2 (1.6%)	0	2 (0.8%)
NSCLC/NOS	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Other	1 (0.8%)	4 (3.2%)	5 (2.0%)
Primary tumor stage per AJCC 7th edition			
n	130	127	257
T1a	30 (23.1%)	37 (29.1%)	67 (26.1%)
T1b	21 (16.2%)	22 (17.3%)	43 (16.7%)
T2a	59 (45.4%)	47 (37.0%)	106 (41.2%)
T2b	4 (3.1%)	10 (7.9%)	14 (5.4%)
T3	15 (11.5%)	8 (6.3%)	23 (8.9%)
T4	1 (0.8%)	3 (2.4%)	4 (1.6%)
Regional lymph node stage			
n	130	127	257
N0	21 (16.2%)	18 (14.2%)	39 (15.2%)
N1	45 (34.6%)	43 (33.9%)	88 (34.2%)
N2	64 (49.2%)	66 (52.0%)	130 (50.6%)
Distant metastasis stage			
n	130	127	257
M0	130 (100%)	127 (100%)	257 (100%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_mh_lung.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_mh_lung_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:35

Lung Cancer History, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (eCRF)			
n	130	127	257
Stage IB	17 (13.1%)	9 (7.1%)	26 (10.1%)
Stage IIA	38 (29.2%)	42 (33.1%)	80 (31.1%)
Stage IIB	5 (3.8%)	5 (3.9%)	10 (3.9%)
Stage IIIA	70 (53.8%)	71 (55.9%)	141 (54.9%)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (IxRS)			
n	130	127	257
Stage IB	14 (10.8%)	12 (9.4%)	26 (10.1%)
Stage II	47 (36.2%)	45 (35.4%)	92 (35.8%)
Stage IIIA	69 (53.1%)	70 (55.1%)	139 (54.1%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_mh_lung.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_mh_lung_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:35 Page 2 of 2

［5.3.5.1-1 t_mh_lung_IT_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.7.3.3.1.1-4　ベースライン時疾患特性（BO40336試験，II～IIIA 期集団）

Lung Cancer History, Intent-to-Treat Patients, Stage II-IIIA Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=116)	Chemotherapy (N=115)	All Patients (N=231)
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
n	115	112	227
Mean (SD)	2.15 (0.85)	2.23 (1.31)	2.19 (1.10)
Median	2.04	1.97	2.00
Min - Max	0.6 - 6.0	0.4 - 13.1	0.4 - 13.1
Site of primary tumor			
n	116	115	231
LEFT	52 (44.8%)	53 (46.1%)	105 (45.5%)
RIGHT	64 (55.2%)	62 (53.9%)	126 (54.5%)
Largest tumor diameter (cm)			
n	115	115	230
Mean (SD)	3.14 (2.34)	2.94 (1.69)	3.04 (2.04)
Median	2.60	2.50	2.50
Min - Max	0.8 - 17.0	0.6 - 10.0	0.6 - 17.0
Histology			
n	116	115	231
Squamous	5 (4.3%)	2 (1.7%)	7 (3.0%)
Non-Squamous	111 (95.7%)	113 (98.3%)	224 (97.0%)
Subtype histology in non-squamous			
n	111	113	224
Adenocarcinoma	106 (95.5%)	109 (96.5%)	215 (96.0%)
Mixed (Not Including Small Cell)	2 (1.8%)	0	2 (0.9%)
NSCLC/NOS	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (1.3%)
Other	1 (0.9%)	3 (2.7%)	4 (1.8%)
Primary tumor stage per AJCC 7th edition			
n	116	115	231
T1a	30 (25.9%)	36 (31.3%)	66 (28.6%)
T1b	21 (18.1%)	22 (19.1%)	43 (18.6%)
T2a	46 (39.7%)	38 (33.0%)	84 (36.4%)
T2b	4 (3.4%)	8 (7.0%)	12 (5.2%)
T3	14 (12.1%)	8 (7.0%)	22 (9.5%)
T4	1 (0.9%)	3 (2.6%)	4 (1.7%)
Regional lymph node stage			
n	116	115	231
N0	8 (6.9%)	10 (8.7%)	18 (7.8%)
N1	44 (37.9%)	40 (34.8%)	84 (36.4%)
N2	64 (55.2%)	65 (56.5%)	129 (55.8%)
Distant metastasis stage			
n	116	115	231
M0	116 (100%)	115 (100%)	231 (100%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_mh_lung.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_mh_lung_IT_ST23A_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:36

Lung Cancer History, Intent-to-Treat Patients, Stage II-IIIA Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=116)	Chemotherapy (N=115)	All Patients (N=231)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (eCRF)			
n	116	115	231
Stage IB	4 (3.4%)	2 (1.7%)	6 (2.6%)
Stage IIA	38 (32.8%)	38 (33.0%)	76 (32.9%)
Stage IIB	5 (4.3%)	5 (4.3%)	10 (4.3%)
Stage IIIA	69 (59.5%)	70 (60.9%)	139 (60.2%)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (IxRS)			
n	116	115	231
Stage II	47 (40.5%)	45 (39.1%)	92 (39.8%)
Stage IIIA	69 (59.5%)	70 (60.9%)	139 (60.2%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_mh_lung.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_mh_lung_IT_ST23A_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:36　　Page 2 of 2

［5.3.5.1-1 t_mh_lung_IT_ST23A_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.1.2　被験者の内訳・投与状況

BO40336試験の被験者の内訳を表 2.7.3.3.1.2-1に，投与中止理由の要約を表 2.7.3.3.1.2-2に示す。

BO40336試験では登録された257例が1:1の割付比で本剤群に130例，プラチナ製剤併用化学療法群に127例ランダム化された。この内，本剤群128例，プラチナ製剤併用化学療法群120例に治験薬が投与された。データカットオフ時点で治験薬投与を継続していたのは本剤群の26例（20.3%）であり，プラチナ製剤併用化学療法群は0例であった。予定された治験薬投与を完了したのは本剤群84例（65.6%），プラチナ製剤併用化学療法群108例（90.0%）であった。最も多い投与中止理由は，本剤群が再発8例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群が有害事象6例（5.0%）であった。

表 2.7.3.3.1.2-1　被験者の内訳（BO40336試験，ITT 集団）

Patient Study Disposition, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)	All Patients (N=257)
Received treatment	128 (98.5%)	120 (94.5%)	248 (96.5%)
Study ongoing	123 (94.6%)	111 (87.4%)	234 (91.1%)
Discontinued study	7 (5.4%)	16 (12.6%)	23 (8.9%)
Death	2 (1.5%)	5 (3.9%)	7 (2.7%)
Lost To Follow-Up	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Protocol Deviation	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Withdrawal By Subject	5 (3.8%)	9 (7.1%)	14 (5.4%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ds.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ds_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:11　　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ds_IT_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.7.3.3.1.2-2　投与中止理由の要約（BO40336試験，安全性解析対象集団）

Patient Treatment Disposition, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	All Patients (N=248)
Completed treatment	84 (65.6%)	108 (90.0%)	192 (77.4%)
Treatment ongoing	26 (20.3%)	0	26 (10.5%)
Discontinued treatment	18 (14.1%)	12 (10.0%)	30 (12.1%)
Adverse Event	7 (5.5%)	6 (5.0%)	13 (5.2%)
Disease Recurrence	8 (6.3%)	0	8 (3.2%)
Other	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Physician Decision	0	1 (0.8%)	1 (0.4%)
Protocol Deviation	2 (1.6%)	1 (0.8%)	3 (1.2%)
Withdrawal By Subject	1 (0.8%)	3 (2.5%)	4 (1.6%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ds_tx.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ds_tx_SE_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:12　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ds_tx_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

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　DFS

BO40336試験では，2.7.3.1.1.1項に示すように，主要評価項目である DFS について，II～IIIA 期集団で優越性が検証された場合のみ ITT 集団を対象とした優越性仮説の検定を行うこととしていることから，DFS の II～IIIA 期集団の結果は本項に記載する。

1)　II～IIIA 期集団

DFS（II～IIIA 期集団）の要約を表 2.7.3.3.2.1-1に，DFS（II～IIIA 期集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-1に示す。

主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.45）であり，両側有意水準0.0118の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群12.1%（再発14例），プラチナ製剤併用化学療法群39.1%（死亡1例，再発44例）であり，DFS（II～IIIA 期集団）中央値は本剤群が NE（95%CI：NE, NE），プラチナ製剤併用化学療法群が44.4カ月（95%CI：27.8カ月, NE）であった。

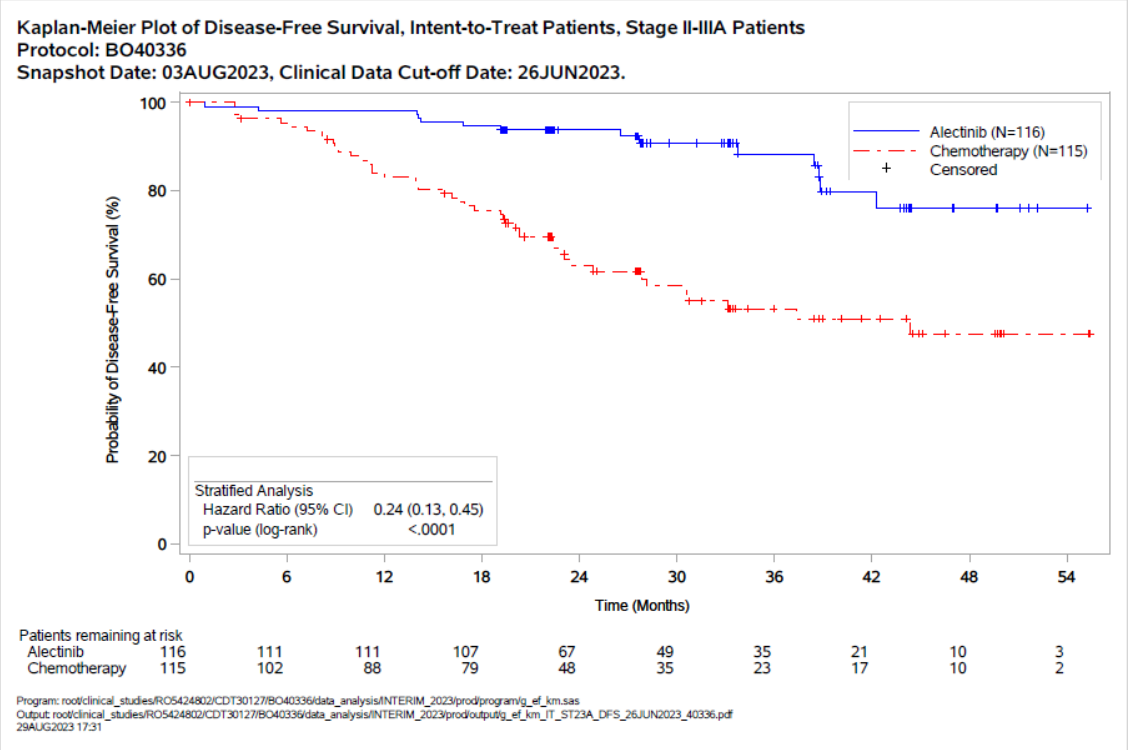
主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）の主解析の頑健性を確認するため，あらかじめ規定した3種の感度解析（腫瘍評価欠測による影響，eCRF の層別因子に基づく層別解析，2022年2月24日時点でロシア及び／又はウクライナの実施医療機関から得られたデータを打ち切りとする解析）を実施したところ，いずれの感度解析でも一貫して本剤群で DFS の優越性を示す結論は変わらず，主解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1 5.1.2.3.1項参照）。

表 2.7.3.3.2.1-1　DFS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	116	115
イベントが認められた被験者数, n (%)	14 (12.1%)	45 (39.1%)
死亡	0	1
再発	14	44
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.45)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
非層別 HR (95%CI)	0.25 (0.13, 0.45)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.7.3.3.2.1-1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336 を再掲］

2)　ITT 集団

II～IIIA 期集団において DFS に関してプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の優越性が検証されたことから，ITT 集団における DFS も優越性仮説の検定を行った。

DFS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.2.1-2に，DFS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1-2に示す。

主要評価項目である DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13, 0.43）であり，両側有意水準0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が臨床的に意義のある差をもって検証された（層別 log-rank 検定，P ＜ 0.0001）。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群11.5%（再発15例），プラチナ製剤併用化学療法群39.4%（死亡1例，再発49例）であり，DFS（ITT 集団）中央値は本剤群が NE（95%CI：NE, NE），プラチナ製剤併用化学療法群が41.3カ月（95%CI：28.5, NE）であった。

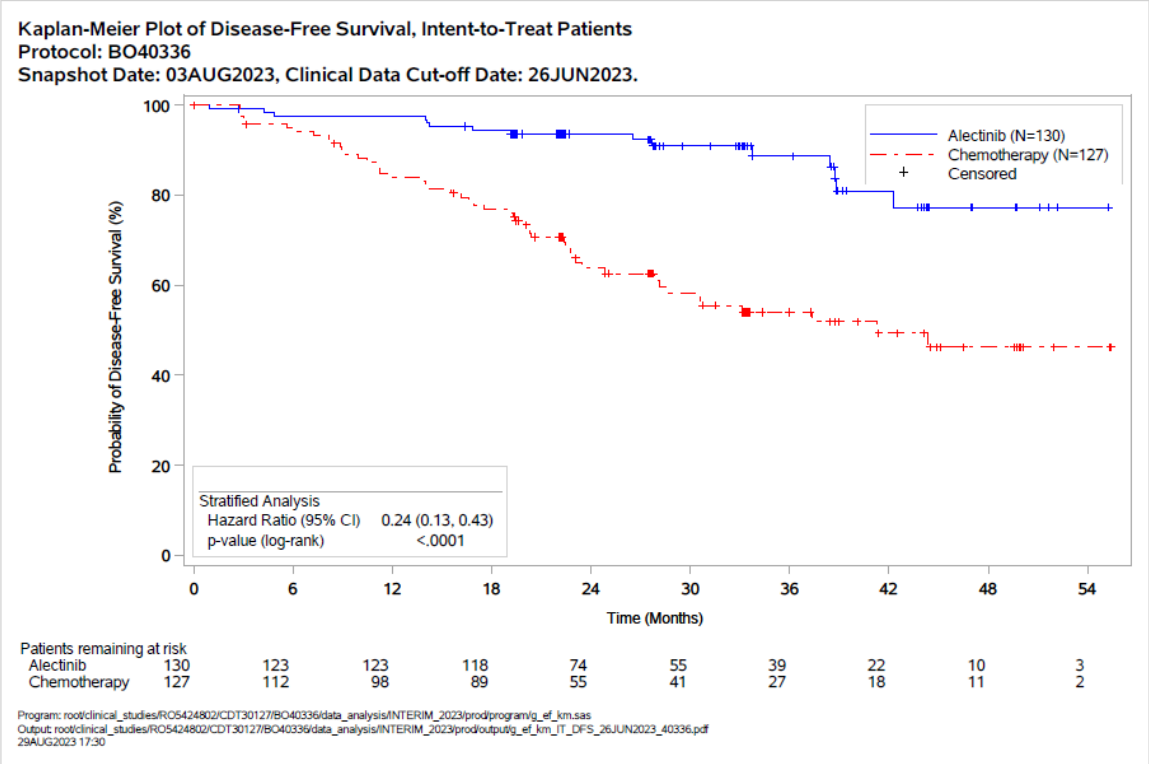
主要評価項目である DFS（ITT 集団）の主解析の頑健性を確認するため，II～IIIA 期集団と同じ3種の感度解析を実施したところ，いずれの感度解析でも一貫して本剤群で DFS の優越性を示す結論は変わらず，主解析の頑健性が確認された（5.3.5.1-1 5.1.2.3.2項参照）。

表 2.7.3.3.2.1-2　DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	15 (11.5%)	50 (39.4%)
死亡	0	1
再発	15	49
DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
層別 HR (95%CI)	0.24 (0.13, 0.43)	
P 値 (層別 log-rank 検定)	< 0.0001	
非層別 HR (95%CI)	0.24 (0.14, 0.43)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_DFS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.7.3.3.2.1-2　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_DFS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.2.2　OS

1)　ITT 集団

OS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.2.2-1に，OS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2-1に示す。

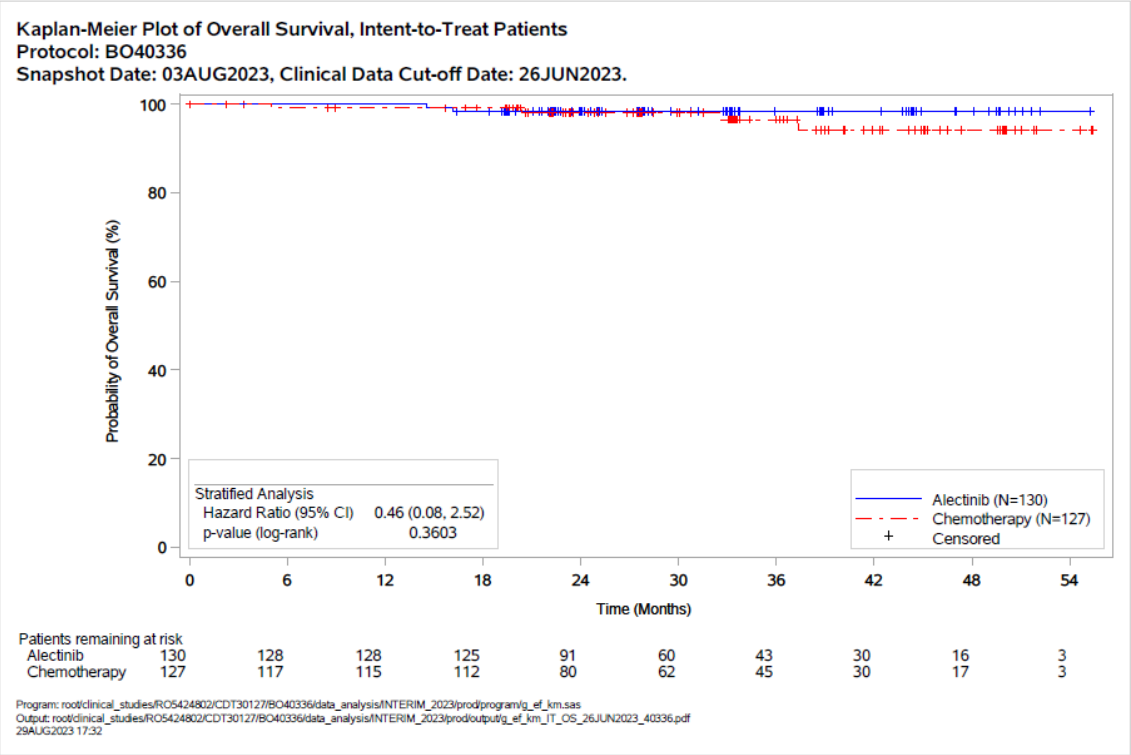
データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者数は，本剤群で2例（1.5%），プラチナ製剤併用化学療法群で4例（3.1%）と少なく，両群の比較は困難であった。

表 2.7.3.3.2.2-1　OS の要約（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
OS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.46 (0.08, 2.52)	
非層別 HR (95%CI)	0.47 (0.09, 2.54)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_OS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.7.3.3.2.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_OS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.2.3　初回再発部位及び新規原発性 NSCLC

ITT 集団の初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の要約を表 2.7.3.3.2.3-1に示す。

NSCLC の遠隔部位再発が認められた被験者の割合は，本剤群（3.8%［5例］）の方がプラチナ製剤併用化学療法群（21.3%［27例］）よりも低く，特に脳（本剤群3.1%［4例］，プラチナ製剤併用化学療法群11%［14例］，以下同順）及び骨（0.8%［1例］，6.3%［8例］）での遠隔部位再発が認められた被験者の割合は低かった。本剤群の1例に新たな原発性肺癌が発現した。

表 2.7.3.3.2.3-1　初回再発部位及び新規原発性 NSCLC の要約（BO40336試験，ITT 集団）

Location of First Documented Recurrence or New Primary NSCLC, Intent-to-Treat Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=130)	Chemotherapy (N=127)
Patients with event	15 (11.5%)	49 (38.6%)
Local recurrence of Lung Cancer	8 (6.2%)	20 (15.7%)
Regional recurrence of Lung Cancer	5 (3.8%)	12 (9.4%)
Distant recurrence of Lung Cancer	5 (3.8%)	27 (21.3%)
New Primary Lung Cancer	1 (0.8%)	0
Sites of Distant recurrence		
Adrenal gland	0	3 (2.4%)
Bone	1 (0.8%)	8 (6.3%)
Brain	4 (3.1%)	14 (11.0%)
Kidney	0	1 (0.8%)
Lymph Node	0	2 (1.6%)
Other	1 (0.8%)	0
Peritoneum	0	1 (0.8%)
Site of New Primary Lung Cancer		
Not Applicable	1 (0.8%)	0

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ef_pdloc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ef_pdloc_IT_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:16　　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ef_pdloc_IT_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.2.4　CNS-DFS

CNS-DFS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.2.4-1に，CNS-DFS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.4-1に示す。

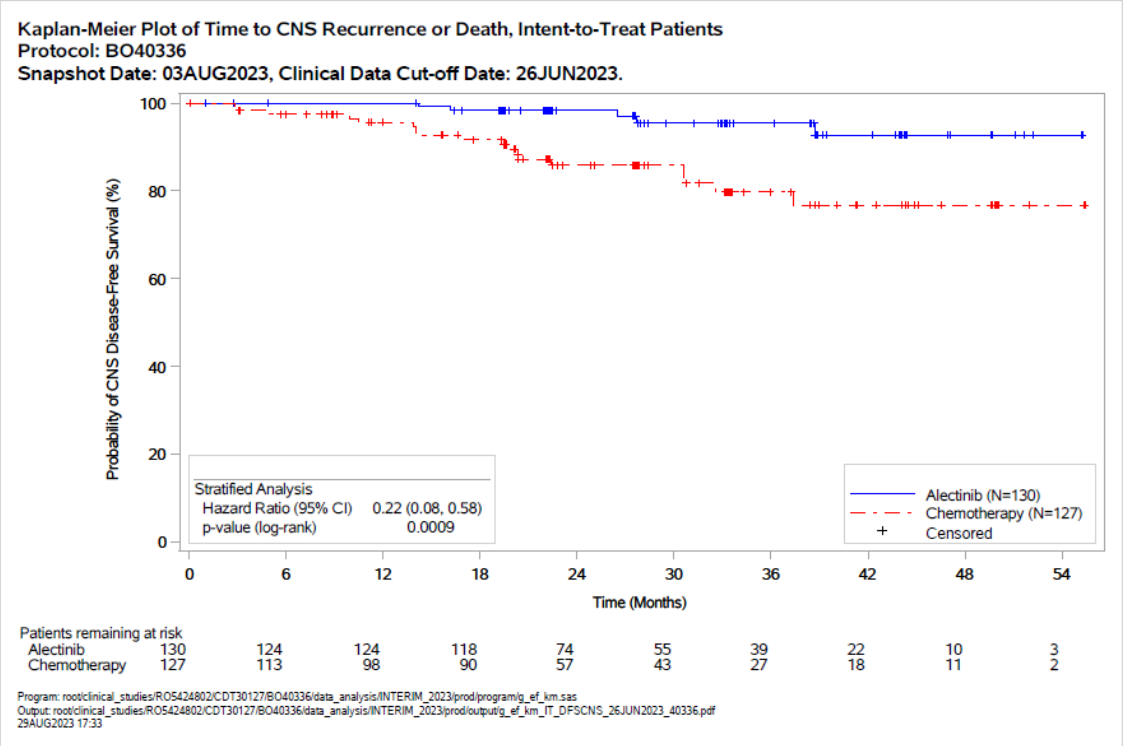
CNS-DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.22（95%CI：0.08, 0.58）であり，本剤群で臨床的に意義のある CNS-DFS の延長が認められた。データカットオフ時点で CNS-DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群3.8%（死亡1例，CNS 再発4例），プラチナ製剤併用化学療法群14.2%（死亡4例，CNS 再発14例）であり，CNS-DFS（ITT 集団）中央値は両群ともに NE（95%CI：NE, NE）であった。

表 2.7.3.3.2.4-1　CNS-DFS の要約（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	130	127
イベントが認められた被験者数, n (%)	5 (3.8%)	18 (14.2%)
死亡	1	4
CNS 再発	4	14
CNS-DFS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.22 (0.08, 0.58)	
非層別 HR (95%CI)	0.22 (0.08, 0.59)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_DFSCNS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.7.3.3.2.4-1　CNS-DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_DFSCNS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.2.5　PRO

BO40336試験では，Short Form item health survey, version 2（SF-36v2）を用いて PRO を評価した。両群で投与スケジュールが異なるため，3週間ごとに評価した12週目までの検査結果に基づき両群の結果を比較した。ITT 集団では両群とも，治験薬投与期間及びその後のフォローアップ期間を通じて概ね90%以上の評価完了率が保たれていた（5.3.5.1-1 5.1.4.4.1項）。

SF-36v2では，8つのドメイン及び2つのコンポーネントサマリースコアに標準に基づくスコアリングを適用し，それぞれのスコアの平均値は50，標準偏差（SD）は10とし（米国の一般成人集団の国内サンプルに基づく），スコアが高いほど健康状態が良好であることを示す。平均スコアが45未満（基準値50を0.5 SD 下回る）の場合は，その領域における健康関連の生活の質（HRQoL）が低いことを示す。

ITT 集団の SF-36v2の結果の概要を表 2.7.3.3.2.5-1に示した。

本剤群，プラチナ製剤併用化学療法群の双方で，日常役割機能（精神），日常役割機能（身体）及び社会生活機能ドメインの各ドメインのベースライン時の平均スコアが45未満と低かった。対照的に，活力ドメインのベースライン時の平均スコアは，両群とも標準値に近かった。全体として，身体的側面の QoL 及び精神的側面の QoL の各コンポーネントサマリースコアのベースライン時の平均スコアから，両群の被験者はベースライン時に一般集団と比較して精神的及び身体的健康状態がやや低いことが示唆された。

本剤群ではその後，12週目では体の痛み，心の健康，日常役割機能（精神），日常役割機能（身体），社会生活機能及び活力の各ドメインのスコア平均は改善され，96週目まで維持された。体の痛み及び心の健康は96週目時点で平均スコアは基準である50.0以上であったことから，本剤群の被験者はこれらのドメインに関して一般集団と同様のレベルまで改善したことが示された。

一方，プラチナ製剤併用化学療法群では12週目に平均スコアが改善したドメインは体の痛みのみであった。治療終了後のフォローアップ来院7では多くのコンポーネントサマリー及びド

メインの平均スコアが改善し，本剤群の96週目と概ね同等の平均スコアとなった。

以上より，本剤では治療期間を通じて HRQoL を悪化させるような傾向はなく，維持又は改善させる傾向にあり，プラチナ製剤併用化学療法では治療期間中に HRQoL が悪化し，治療後に回復する傾向が示された。

表 2.7.3.3.2.5-1　SF-36v2の結果の概要（BO40336試験，ITT 集団）

	本剤群 N = 130			プラチナ製剤併用化学療法群 N = 127		
	ベースライン時	12週目	96週目	ベースライン時	12週目	フォローアップ来院7
コンポーネントサマリースコア Mean (SD)						
身体的側面のQoL	46.65 (7.93)	47.85 (8.08)	48.77 (7.24)	46.21 (7.87)	45.97 (7.32)	49.69 (7.58)
精神的側面のQoL	45.69 (11.47)	48.81 (10.49)	49.88 (10.37)	44.23 (12.82)	42.14 (11.60)	48.90 (11.53)
ドメインスコア Mean (SD)						
体の痛み	47.76 (10.22)	52.23 (9.76)	53.36 (8.60)	48.12 (9.98)	49.25 (9.25)	52.58 (9.42)
全体的健康感	46.74 (9.49)	46.73 (9.48)	47.31 (10.24)	44.90 (10.33)	42.38 (8.91)	46.77 (8.99)
心の健康	46.09 (11.87)	49.43 (10.60)	50.41 (10.44)	45.15 (12.10)	45.00 (10.32)	49.41 (11.37)
身体機能	47.28 (7.88)	46.57 (9.18)	47.07 (8.57)	46.72 (8.67)	46.58 (8.66)	48.91 (8.76)
日常役割機能（精神）	41.95 (12.40)	44.35 (10.97)	46.26 (10.08)	41.66 (12.61)	38.91 (12.56)	45.48 (13.35)
日常役割機能（身体）	40.91 (11.52)	44.22 (9.76)	46.13 (9.83)	40.08 (11.10)	39.25 (10.15)	46.75 (11.12)
社会生活機能	44.08 (10.98)	47.42 (10.15)	48.64 (9.67)	41.85 (12.29)	40.49 (10.94)	48.94 (10.54)
活力	50.97 (10.43)	53.18 (10.58)	54.15 (10.48)	49.57 (11.33)	48.09 (11.26)	54.07 (10.18)

［5.3.5.1-1 t_prot_SF36V2_IT_26JUN2023_40336 を改変］

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

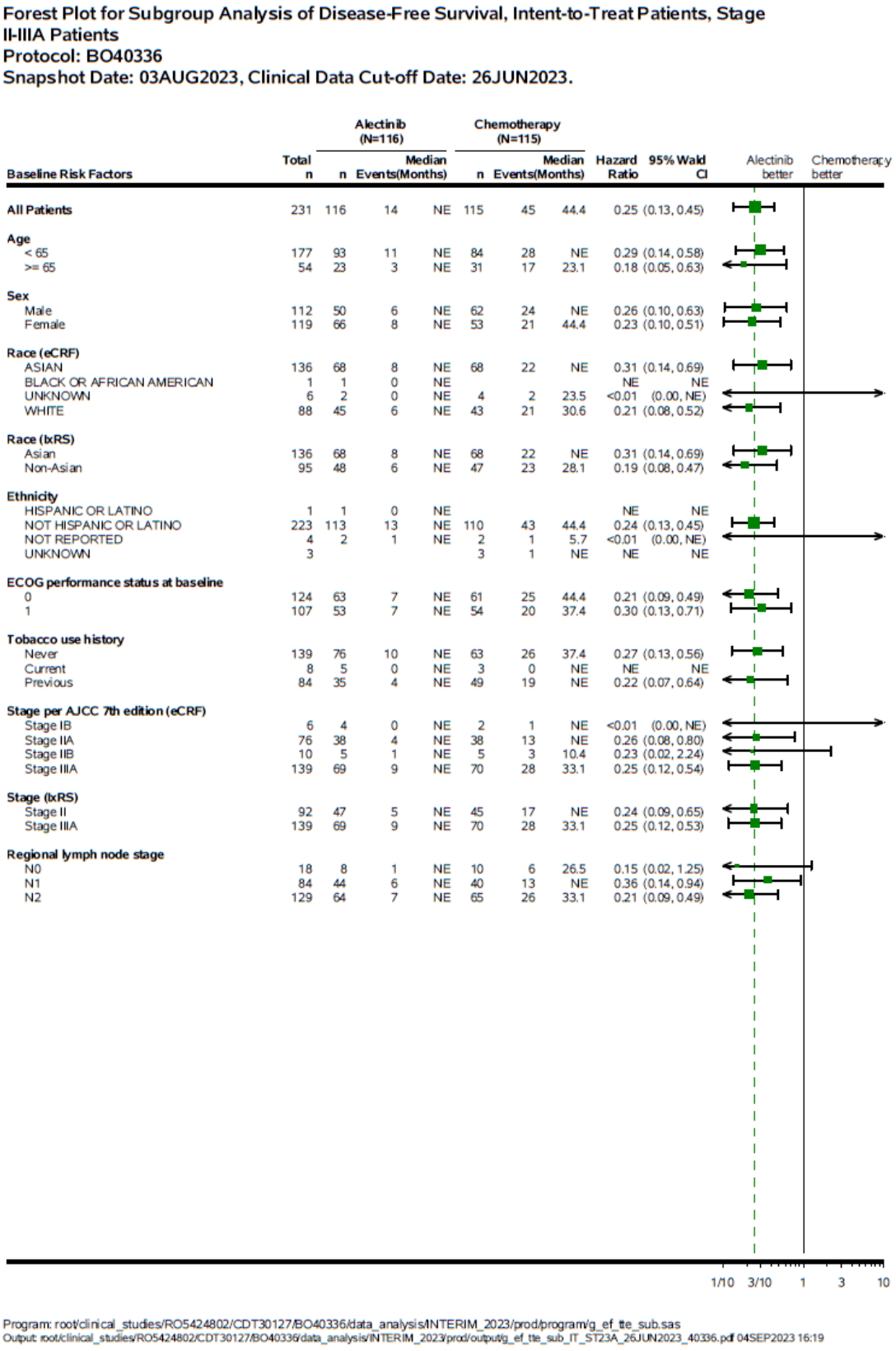
2.7.3.3.3.1　日本部分集団以外の部分集団の結果

2.7.3.3.3.1.1　DFS

BO40336試験の主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団）及び DFS（ITT 集団）について，患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析を実施した。その結果を図 2.7.3.3.3.1.1-1及び図 2.7.3.3.3.1.1-2に示す。

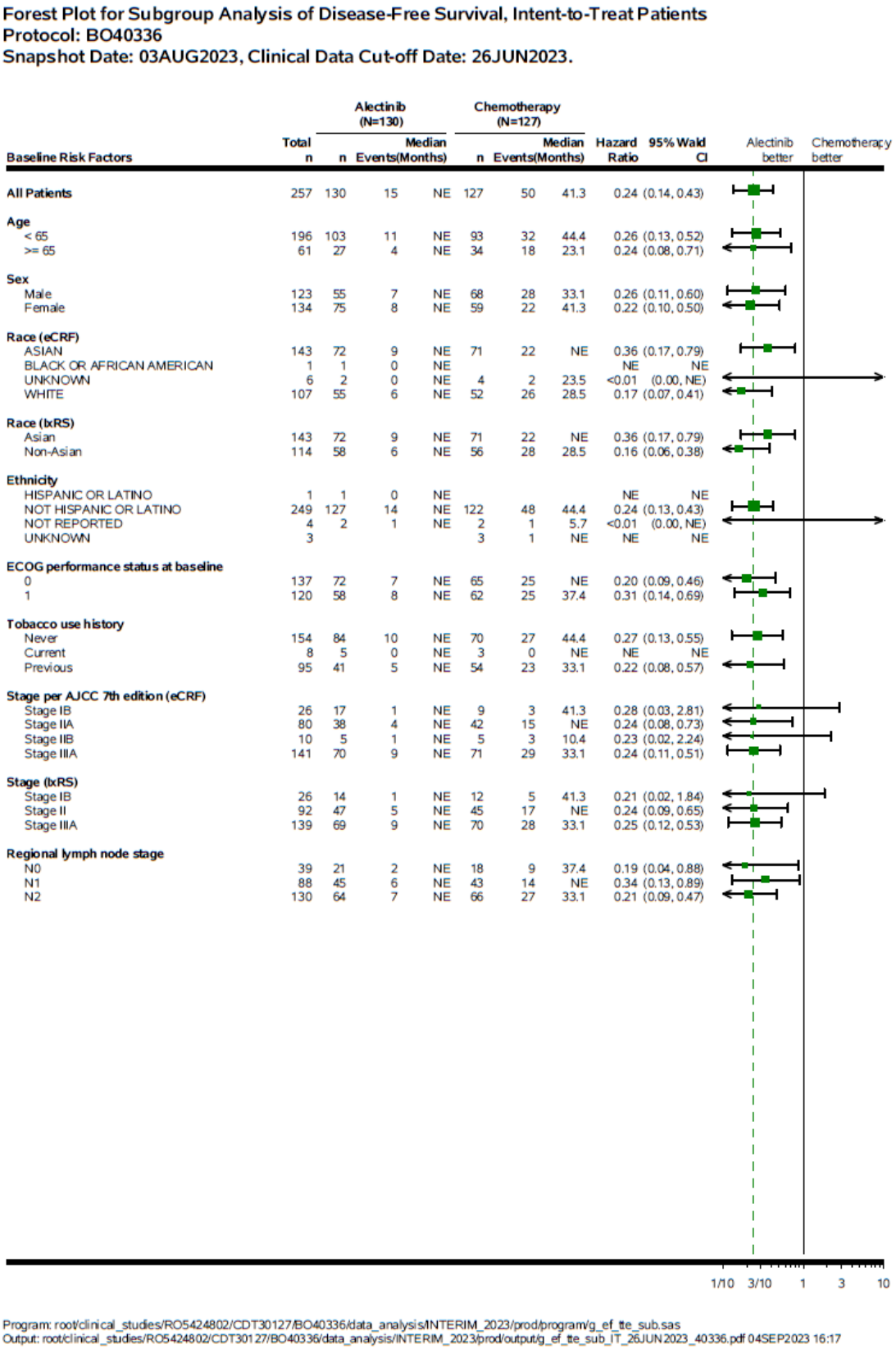
DFS（II～IIIA 期集団）及び DFS（ITT 集団）のいずれも初発診断時の Stage（AJCC 第7版）を含むすべての部分集団で HR の点推定値は1を下回り，また，明らかに異なる傾向を示す部分集団は存在せず，プラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の治療効果の一貫性が示された。

図 2.7.3.3.3.1.1-1　DFS の患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析結果（BO40336試験，II～IIIA 期集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_tte_sub_IT_ST23A_26JUN2023_40336 を再掲］

図 2.7.3.3.3.1.1-2　DFS の患者背景（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）に基づく部分集団解析結果（BO40336試験，ITT 集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_tte_sub_IT_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.3.1.2　OS

OS（II～IIIA 期集団）の要約を表 2.7.3.3.3.1.2-1に，OS（II～IIIA 期集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1.2-1に示す。

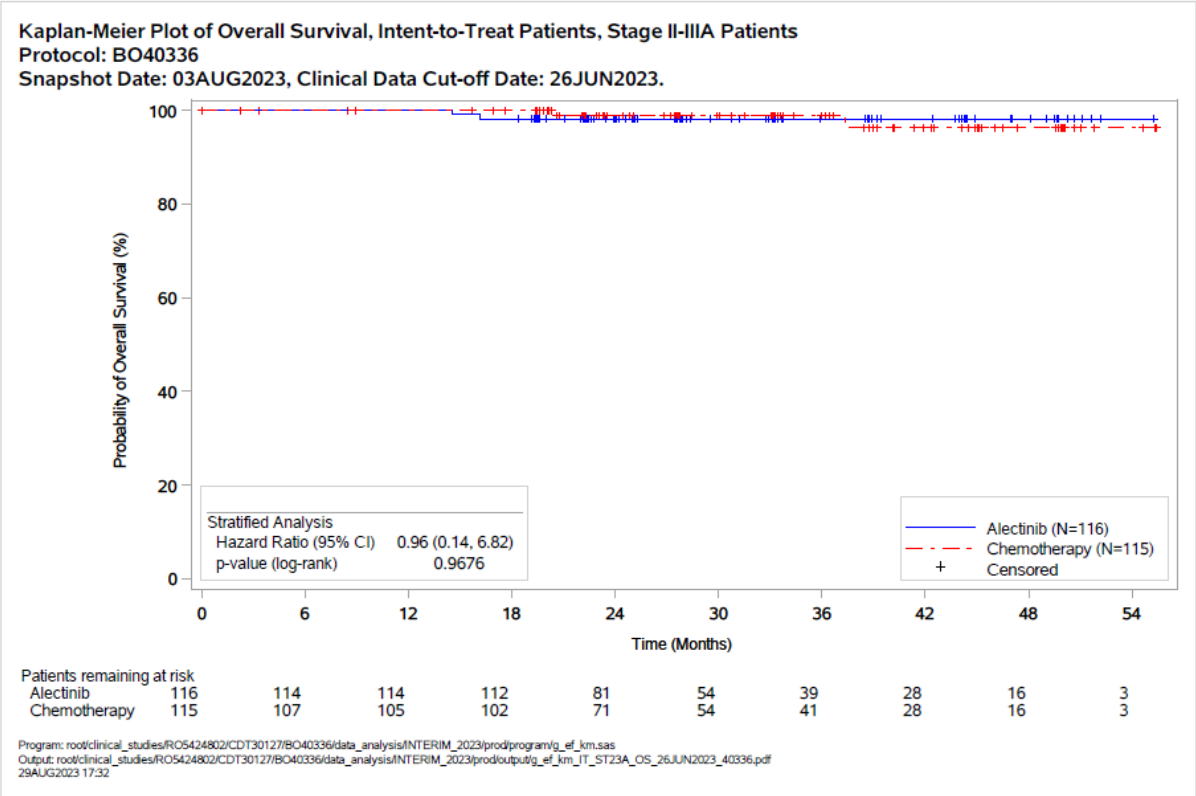
データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者数は，本剤群で2例（1.7%），プラチナ製剤併用化学療法群で2例（1.7%）と少なく，両群の比較は困難であった。

表 2.7.3.3.3.1.2-1　OS の要約（BO40336試験，II～IIIA 期集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	116	115
イベントが認められた被験者数, n (%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
OS 中央値（月）(95%CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95%CI)	0.96 (0.14, 6.82)	
非層別 HR (95%CI)	0.94 (0.13, 6.64)	

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_ST23A_OS_26JUN2023_40336 を改変］

図 2.7.3.3.3.1.2-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，II～IIIA 期集団）



［5.3.5.1-1 g_ef_km_IT_ST23A_OS_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.3.3.3.2　日本部分集団の結果

2.7.3.3.3.2.1　人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性

BO40336試験では，本邦の医療機関から登録された，本剤群15例及びプラチナ製剤併用化学療法群20例の合計35例を日本部分集団として取り扱った。なお，日本部分集団には IB 期の被験者が登録されなかったため，結果的に II～IIIA 期集団と ITT 集団は同一の集団となった。このため，ITT 集団の結果のみを記載する。日本部分集団の生存フォローアップ期間中央値は本

剤群 44.09 カ月，プラチナ製剤併用化学療法群 33.40 カ月であった（5.3.5.3-1 t_fup_DURSUFUP_IT_JP）。

BO40336試験の日本部分集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性を表 2.7.3.3.3.2.1-1及び表 2.7.3.3.3.2.1-2に示す。

1)　両群の比較

日本部分集団の人口統計学的特性およびベースライン時疾患特性は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較して，本剤群では年齢の中央値が低く（本剤群50.0歳，プラチナ製剤併用化学療法群57.5歳，以下同順），女性被験者の割合（73.3%，30.0%）及び喫煙歴がない被験者の割合（73.3%，30.0%）が高かった。また，N 因子が N2の被験者の割合（86.7%，65.0%），病期が IIIA の被験者の割合（eCRF：86.7%，65.0%，IxRS：86.7%，65.0%）も本剤群で高かった。

2)　試験全体の II～IIIA 期集団との比較

日本部分集団と試験全体の II～IIIA 期集団を比較すると，日本部分集団では体重の中央値が軽い傾向が認められ（日本部分集団61.70 kg，試験全体の II～IIIA 期集団67.30 kg，以下同順），ECOG PS が0の被験者の割合が高く（85.7%，53.7%），喫煙歴がない被験者の割合が低く（48.6%，60.2%），N 因子が N0の割合が低く（0%，7.8%），N2の割合が高く（74.3%，55.8%），初回診断の病期が IB の割合が低く（eCRF：0%，2.6%，IxRS：0%，0%），IIIA の被験者の割合が高く（eCRF：74.3%，60.2%，IxRS：74.3%，60.2%），日本部分集団で病期が進行した被験者が多い傾向が認められた。

表 2.7.3.3.3.2.1-1 人口統計学的特性（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	All Patients (N=35)
Age (yr)			
n	15	20	35
Mean (SD)	50.9 (11.8)	58.5 (12.6)	55.2 (12.7)
Median	50.0	57.5	56.0
Min - Max	33 - 74	33 - 74	33 - 74
Age group 1 (yr)			
n	15	20	35
<65	12 (80.0%)	12 (60.0%)	24 (68.6%)
>=65	3 (20.0%)	8 (40.0%)	11 (31.4%)
Age group 2 (yr)			
n	15	20	35
18-40	4 (26.7%)	2 (10.0%)	6 (17.1%)
41-60	8 (53.3%)	9 (45.0%)	17 (48.6%)
>60	3 (20.0%)	9 (45.0%)	12 (34.3%)
Sex			
n	15	20	35
Male	4 (26.7%)	14 (70.0%)	18 (51.4%)
Female	11 (73.3%)	6 (30.0%)	17 (48.6%)
Ethnicity			
n	15	20	35
Not Hispanic or Latino	15 (100%)	20 (100%)	35 (100%)
Race (eCRF)			
n	15	20	35
Asian	15 (100%)	20 (100%)	35 (100%)
Race (IxRS)			
n	15	20	35
Asian	15 (100%)	20 (100%)	35 (100%)
Weight (kg) at baseline			
n	15	20	35
Mean (SD)	58.54 (9.58)	66.62 (14.68)	63.16 (13.22)
Median	58.50	66.90	61.70
Min - Max	43.7 - 78.4	40.5 - 98.4	40.5 - 98.4
ECOG performance status at baseline			
n	15	20	35
0	13 (86.7%)	17 (85.0%)	30 (85.7%)
1	2 (13.3%)	3 (15.0%)	5 (14.3%)
Tobacco use history			
n	15	20	35
Never	11 (73.3%)	6 (30.0%)	17 (48.6%)
Previous	4 (26.7%)	14 (70.0%)	18 (51.4%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_IT_JP.out
20OCT2023 17:07 Page 1 of 2

Demographic and Baseline Characteristics, Intent-to-Treat Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	All Patients (N=35)
Female fertility status			
n	11	6	17
Childbearing Potential	6 (54.5%)	3 (50.0%)	9 (52.9%)
Surgically Sterile	0	1 (16.7%)	1 (5.9%)
Post-Menopausal	5 (45.5%)	2 (33.3%)	7 (41.2%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_dm.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_dm_IT_JP.out
20OCT2023 17:07 Page 2 of 2

［5.3.5.3-1 t_dm_IT_JP を再掲］

表 2.7.3.3.3.2.1-2　ベースライン時疾患特性（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）

Lung Cancer History, Intent-to-Treat Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	All Patients (N=35)
Time from initial diagnosis to randomization (months)			
n	15	20	35
Mean (SD)	2.82 (0.93)	2.17 (0.67)	2.45 (0.85)
Median	2.60	2.20	2.33
Min - Max	1.4 - 5.5	1.1 - 3.4	1.1 - 5.5
Site of primary tumor			
n	15	20	35
LEFT	5 (33.3%)	7 (35.0%)	12 (34.3%)
RIGHT	10 (66.7%)	13 (65.0%)	23 (65.7%)
Largest tumor diameter (cm)			
n	15	20	35
Mean (SD)	3.10 (2.62)	2.04 (1.00)	2.49 (1.92)
Median	2.00	1.70	1.80
Min - Max	0.8 - 11.0	1.1 - 5.5	0.8 - 11.0
Histology			
n	15	20	35
Non-Squamous	15 (100%)	20 (100%)	35 (100%)
Subtype histology in non-squamous			
n	15	20	35
Adenocarcinoma	14 (93.3%)	20 (100%)	34 (97.1%)
Other	1 (6.7%)	0	1 (2.9%)
Primary tumor stage per AJCC 7th edition			
n	15	20	35
T1a	5 (33.3%)	8 (40.0%)	13 (37.1%)
T1b	1 (6.7%)	4 (20.0%)	5 (14.3%)
T2a	5 (33.3%)	6 (30.0%)	11 (31.4%)
T2b	1 (6.7%)	1 (5.0%)	2 (5.7%)
T3	3 (20.0%)	1 (5.0%)	4 (11.4%)
Regional lymph node stage			
n	15	20	35
N1	2 (13.3%)	7 (35.0%)	9 (25.7%)
N2	13 (86.7%)	13 (65.0%)	26 (74.3%)
Distant metastasis stage			
n	15	20	35
M0	15 (100%)	20 (100%)	35 (100%)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (eCRF)			
n	15	20	35
Stage IIA	2 (13.3%)	7 (35.0%)	9 (25.7%)
Stage IIIA	13 (86.7%)	13 (65.0%)	26 (74.3%)
Initial diagnosis staging per AJCC 7th edition (IxRS)			
n	15	20	35
Stage II	2 (13.3%)	7 (35.0%)	9 (25.7%)
Stage IIIA	13 (86.7%)	13 (65.0%)	26 (74.3%)

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_mh_lung.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_mh_lung_IT_JP.out
20OCT2023 17:21　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 t_mh_lung_IT_JP を再掲］

2.7.3.3.3.2.2　DFS

日本部分集団の DFS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.3.2.2-1に，DFS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2.2-1に示す。

主要評価項目である DFS（ITT 集団）のプラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.47（95%CI：0.13, 1.67）であり，試験全体と同様の傾向が認められた。データカットオフ時点で DFS イベントが認められた被験者の割合は，本剤群26.7%（再発4例），プラチナ製剤併用化学療法群35.0%（再発7例）であり，DFS（ITT 集団）中央値は本剤群が NE

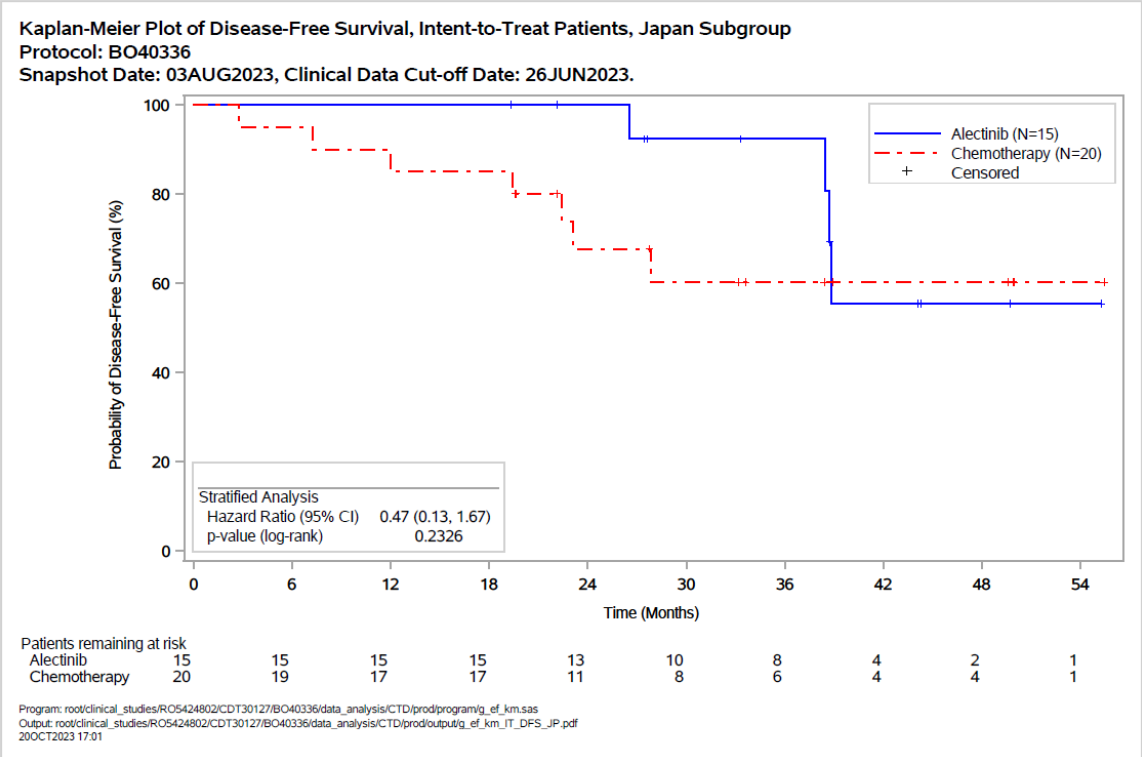
（95%CI：38.7カ月，NE），プラチナ製剤併用化学療法群が NE（95%CI：23.1カ月，NE）であった。

表 2.7.3.3.3.2.2-1　DFS の要約（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	15	20
イベントが認められた被験者数, n (%)	4 (26.7%)	7 (35.0%)
死亡	0	0
再発	4	7
DFS 中央値（月）(95% CI)	NE (38.7, NE)	NE (23.1, NE)
層別 HR (95% CI)	0.47 (0.13, 1.67)	
非層別 HR (95% CI)	0.55 (0.16, 1.91)	

［5.3.5.3-1 t_ef_tte_IT_DFS_JP を改変］

図 2.7.3.3.3.2.2-1　DFS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）



［5.3.5.3-1 g_ef_km_IT_DFS_JP を再掲］

2.7.3.3.3.2.3　OS

日本部分集団の OS（ITT 集団）の要約を表 2.7.3.3.3.2.3-1に，OS（ITT 集団）の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2.3-1に示す。

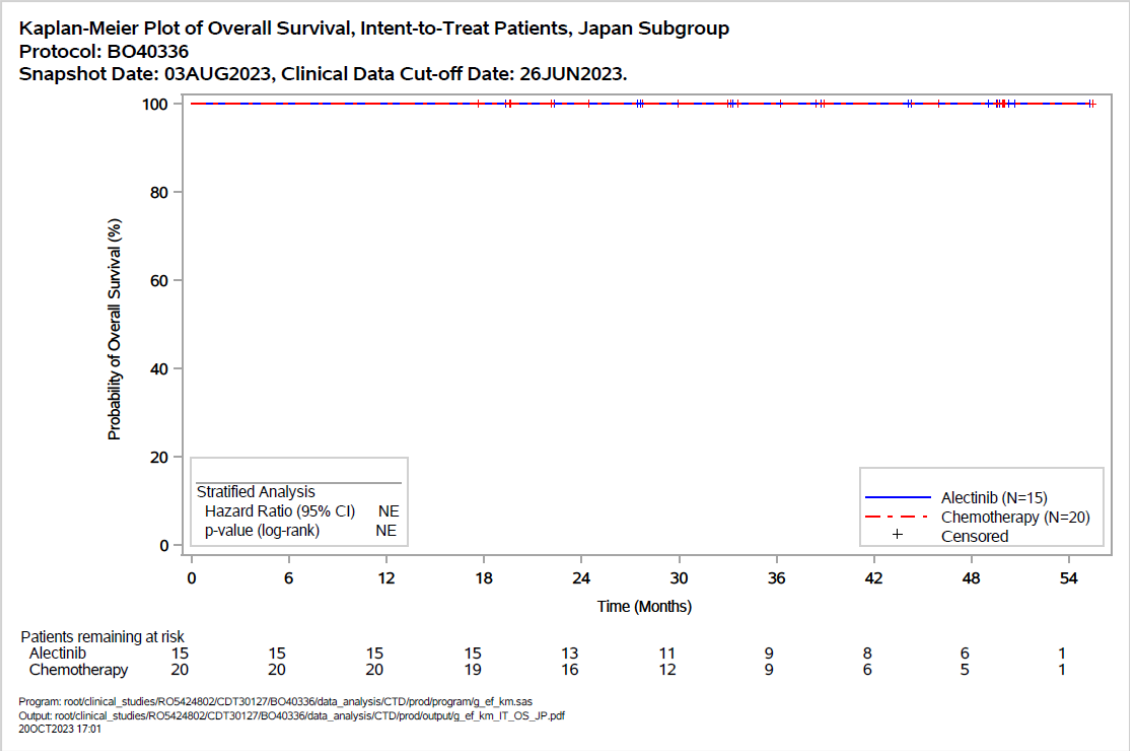
データカットオフ時点で OS イベントが認められた被験者は，本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群の双方で認められず，両群の比較は困難であった。

表 2.7.3.3.3.2.3-1　OS の要約（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）

	本剤群	プラチナ製剤併用化学療法群
N	15	20
イベントが認められた被験者数, n (%)	0	0
OS 中央値（月）(95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
層別 HR (95% CI)	NE (NE, NE)	
非層別 HR (95% CI)	NE (NE, NE)	

［5.3.5.3-1 t_ef_tte_IT_OS_JP を改変］

図 2.7.3.3.3.2.3-1　OS の Kaplan-Meier 曲線（BO40336試験，日本部分集団，ITT 集団）



［5.3.5.3-1 g_ef_km_IT_OS_JP を再掲］

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

今回一変申請する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法］に対する本剤の有効性，安全性及び薬物動態を評価した BO40336試験における本剤の用法・用量は，本剤600 mg を BID 食後に経口投与であった。

有効性評価では，主要評価項目である DFS（II～IIIA 期集団及び ITT 集団）に関して，プラチナ製剤併用化学療法群に対する本剤群の層別 HR は0.24（95%CI：0.13，0.45）及び0.24（95%CI：0.13，0.43）であり，いずれの集団も両側有意水準0.0118及び0.0077の下で本剤群のプラチナ製剤併用化学療法群に対する優越性が検証された（層別 log-rank 検定，P < 0.0001）。

安全性評価では，両群の治験薬投与期間の差（本剤群：24カ月間，プラチナ製剤併用化学療法群：1サイクル21日間として4サイクル）を反映して，安全性フォローアップ期間が本剤群のほうが長かったものの，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で有害事象の発現割合は概ね同等であった（2.7.4.2.1項）。また，本剤群の安全性成績は本剤の既知の安全性成績と一致しており，新たな安全性シグナルは認められなかった。なお，*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発 NSCLC における本剤の国内承認の用法・用量は，300 mg を BID 経口投与であり，

BO40336試験の本剤の用法・用量と本剤の既承認適応症の用法・用量が異なることから，BO40336試験に登録された日本人被験者のうち，本剤群に登録された最初の6例において，初期忍容性の評価を行い，日本人患者における600 mg BID 経口投与の忍容性を確認した（5.3.5.1-1 16.1.13）。前述の初期忍容性の結果も含め，日本部分集団の有効性評価及び安全性評価の結果は試験全体の結果と大きく異なるものではなく，上述の用法・用量での日本人の臨床的有用性が確認された。

薬物動態評価では，本剤を600 mg BID 食後に経口投与した際の定常状態におけるアレクチニブ及びアレクチニブの代謝物の薬物動態パラメータを BO40336試験の日本人被験者6例とBO28948試験の外国人被験者9例で比較したところ明確な差異はないと考えられた（2.7.2.3.2項）。

したがって，今回一変申請する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法］に対する本剤の用法・用量を「通常、成人にはアレクチニブとして1回600mg を1日2回、食後に経口投与する。ただし、投与期間は24カ月間までとする。なお、患者の状態により適宜減量する。」とすることは妥当と考えた。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性を検討する試験は実施されていない。

2.7.3.6 付録

該当なし。

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
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 5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 5
2.7.4.1.1.3 治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準 6
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.4 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響 12
2.7.4.2 有害事象 12
2.7.4.2.1 有害事象の解析 12
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 13
2.7.4.2.1.2 死亡 16
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 17
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 18
2.7.4.2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象 18
2.7.4.2.1.4.2 治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象 19
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 22
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 27
2.7.4.3 臨床検査値の評価 27
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 27
2.7.4.4.1 バイタルサイン 27
2.7.4.4.2 ECG 27
2.7.4.4.3 Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS） 28
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 28
2.7.4.5.1 内因性要因 28
2.7.4.5.1.1 年齢別，人種別，性別，病期別の安全性成績 28
2.7.4.5.1.2 日本部分集団の安全性成績 29
2.7.4.5.1.2.1 日本部分集団の曝露状況 29
2.7.4.5.1.2.2 日本部分集団の安全性成績 31
2.7.4.5.1.2.3 日本人と外国人の安全性プロファイルの比較 37
2.7.4.5.2 外因性要因 42
2.7.4.5.3 薬物相互作用 42
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 42
2.7.4.5.5 過量投与 42
2.7.4.5.6 薬物乱用 42
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 42
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 42

2.7.4.6　市販後データ 42
2.7.4.6.1　国内における市販後の使用経験（使用成績調査） 42
2.7.4.6.2　世界における市販後の使用経験 43
2.7.4.6.2.1　推定使用患者数 43
2.7.4.6.2.2　有害事象 43
2.7.4.6.3　市販後データの結論 44
2.7.4.7　付録 45

表一覧

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧 5
表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の収集範囲 6
表 2.7.4.1.1.3-1　本剤の用法・用量変更及び投与中止の基準 7
表 2.7.4.1.2-1　本剤の曝露状況の要約（BO40336試験） 11
表 2.7.4.1.2-2　プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験） 12
表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（BO40336試験） 13
表 2.7.4.2.1.1-1　発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 15
表 2.7.4.2.1.1-2　発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験） 16
表 2.7.4.2.1.2-1　死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験） 17
表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 18
表 2.7.4.2.1.4.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 19
表 2.7.4.2.1.4.2-1　いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 21
表 2.7.4.2.1.4.2-2　いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験） 22
表 2.7.4.2.1.5-1　本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約 25
表 2.7.4.5.1.2.1-1　本剤の曝露状況の要約（BO40336試験，日本部分集団） 30
表 2.7.4.5.1.2.1-2　プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験，日本部分集団） 31
表 2.7.4.5.1.2.2-1　安全性の概要（BO40336試験，日本部分集団） 32
表 2.7.4.5.1.2.2-2　発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団） 33
表 2.7.4.5.1.2.2-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験，日本部分集団） 34
表 2.7.4.5.1.2.2-4　死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験，日本部分集団） 35
表 2.7.4.5.1.2.2-5　重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団） 35
表 2.7.4.5.1.2.2-6　治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団） 36
表 2.7.4.5.1.2.2-7　治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団） 36
表 2.7.4.5.1.2.2-8　治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団） 37
表 2.7.4.5.1.2.3-1　発現率10%以上の有害事象の日本部分集団と外国人集団の比較（BO40336試験） 39

表 2.7.4.6.2.2-1 市販後情報源からの累積有害事象報告* 44

略語一覧

略語	英名	和名
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BID	twice daily	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DLP	data lock point	データロックポイント
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
HLGT	high level grade term	高位グループ語
IBD	international birth date	国際誕生日
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QTcF	－	Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
ULN	upper limit of normal	正常値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた試験

今回，医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請する効能・効果［*ALK* 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌における術後補助療法］に対するアレセンサ®カプセル150 mg（以下，本剤）の安全性は，IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）完全切除例を対象に術後補助療法として，本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較する BO40336試験の成績に基づいて評価した。

表 2.7.4.1.1.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

地域	試験番号 (略名)	相 (依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号 <資料区分>
国内及び海外	BO40336 (ALINA)	III (Roche/中外)	非盲検 ランダム化	IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 完全切除患者	257例 本剤群 130例 プラチナ製剤併用化学療法群 127例	本剤群 本剤600 mg を BID 食後に経口投与 最大2年間 プラチナ製剤併用化学療法群 以下のいずれかを1サイクル21日として4サイクル施行 a) シスプラチン 75 mg/m^2 + ビノレルビン25 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ゲムシタビン1250 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ペメトレキセド500 mg/m^2	無病生存期間	5.3.5.1-1 <評価>

BID：1 日 2 回

a)シスプラチンに忍容性が無い場合，カルボプラチンで代用可能。

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

本項では BO40336試験の安全性評価方法を記載する。

1)　有害事象の定義

a.　有害事象

治験薬との因果関係の有無は問わず，治験薬を投与された被験者に発現したあらゆる好ましくない医学的事象を有害事象と定義した。詳細な定義は以下の通り。

- 医薬品の使用と時間的に関連のある，あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む），症状又は疾病。当該医薬品との因果関係の有無は問わない
- 新規疾患の発症，又は既存疾患の増悪［既知の状態の性質，頻度又は重症度の面からみた悪化；詳細は 5.3.5.1-1 16.1.1 Page.109（5.3.5.9 項及び 5.3.5.10 項）を参照］
- ベースライン時にはみられなかった断続的な医学的状態（頭痛等）の再発
- 臨床検査値やその他の検査［心電図（ECG），X 線等］における悪化で，症状を伴うもの，又は治験薬／併用療法の変更や治験薬の中止に至ったもの
- 治験実施計画書に規定された処置に関連した有害事象で，治験薬の割付け前に発現したもの（スクリーニング時の生検等の侵襲的な処置に伴う事象等）も含む

b.　副作用（因果関係が否定できない有害事象）

主治医が有害事象と治験薬との因果関係の有無を「あり」又は「なし」で評価し，因果関係が「あり」の有害事象を副作用（因果関係が否定できない有害事象）として取り扱った。

c.　重篤な有害事象

有害事象の内，以下の事項のいずれか1つに該当する事象を重篤な有害事象として取り扱った。

- 致死的なもの（実際に死因となる，又は死に至る有害事象）
- 生命を脅かすもの（主治医の判断により，直ちに死亡する危険があると考えられる有害事象）
  もっと重症であったなら，又は放置したなら死亡の原因になったかもしれない有害事象は，含めない。
- 入院又は入院期間の延長を要するもの［5.3.5.1-1 16.1.1 Page.109（5.3.5.11 項）を参照］
- 永続的又は重大な障害・機能不全に至るもの（通常の生活機能を営む能力を著しく損なう有害事象）
- 治験薬に曝露された母親から生まれた新生児・乳児における先天異常・先天性欠損
- 主治医により重要な医学的事象であると判断されるもの（例：被験者を危険にさらす，又は上記のいずれかの転帰を防ぐために内科的又は外科的な処置を必要とする可能性がある事象）

2)　有害事象の評価規準

有害事象の重症度は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 v5.0に基づき評価し，有害事象の読替え用語集には医薬品規制調和国際会議国際医薬用語集（MedDRA）Version 26.0を使用した。

3)　有害事象の収集

有害事象の収集範囲を表 2.7.4.1.1.2-1に示す。

表 2.7.4.1.1.2-1　有害事象の収集範囲

期間	対象
同意取得後かつ治験薬投与開始前	治験実施計画書に規定された処置に関連する重篤な有害事象（侵襲的処置又は薬物療法の中止等）。
治験薬投与開始後，投与期間中及び本剤最終投与から28日後又は化学療法の最終サイクル終了から28日後（最終サイクル Day 1から7週間後）まで	発現したすべての有害事象。
本剤最終投与から28日後又は化学療法の最終サイクル終了から28日後（最終サイクル Day 1から7週間後）以降	原因を問わないすべての死亡，治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象。

2.7.4.1.1.3　治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準

本項では BO40336試験の治験薬の用法・用量の変更及び投与中止の基準について記載する。

1)　本剤群

本剤の用法・用量変更及び投与中止の基準を表 2.7.4.1.1.3-1に示す。

本剤の用量は，薬物関連毒性の管理のために，最大2回まで，150 mg 単位で減量できること

とした（すなわち，600 mg BID から450 mg BID へ，450 mg BID から300 mg BID へ）。2回の減量後に，更に減量が必要になる場合，本剤投与を中止することとした。

また，毒性のために本剤の休薬期間が21日を超える場合は，本剤投与を中止することとした。

表 2.7.4.1.1.3-1　本剤の用法・用量変更及び投与中止の基準

事象	処置
アレクチニブと関連ありの[a]すべての有害事象（本表に特に記載がない場合） ＋ 肝毒性の有害事象（関連性を問わない）	• **Grade 4：** 最長で21日間にわたりアレクチニブを一時的に休薬し，それを超える場合はアレクチニブを永久に中止しなければならない。3週間以内に Grade 1以下又はベースライン値に改善しない場合はアレクチニブを永久に中止する。 初回の発現：21日以内に Grade 1以下に改善した場合は，アレクチニブ用量を150 mg（1カプセル）減量して BID 投与する。 2回目の発現：21日以内に Grade 1以下に改善した場合は，アレクチニブ用量を更に150 mg（1カプセル）減量して BID 投与する。 3回目の発現：アレクチニブを永久に中止する。 300 mg BID を下回る用量まで減量してはならないことに注意すること。 • **Grade 3：** 最長で21日間にわたりアレクチニブを一時的に休薬し，それを超える場合はアレクチニブを永久に中止しなければならない。 初回の発現：10日以内に Grade 1以下に改善した場合は，主治医の判断により，アレクチニブを初回用量で，又は150 mg（1カプセル）減量して再開できる。10日を超えるが21日以内に Grade 1以下又はベースライン値に改善した場合は，アレクチニブを150 mg（1カプセル）減量して BID 投与しなければならない。 2回目の発現：21日以内に Grade 1以下に改善した場合は，アレクチニブ用量を150 mg（1カプセル）減量して BID 投与する。 3回目の発現：アレクチニブを永久に中止する。 • **Grade 2：** 主治医の判断により管理する。アレクチニブは21日を超えて休薬できず，300 mg BID を下回る用量まで減量できないことに注意すること。 • **Grade 1：**処置は不要。
間質性肺疾患／肺臓炎	• 間質性肺疾患／肺臓炎を示す肺症状について被験者をモニターすること。 • アレクチニブとの関連性にかかわらず，Grade を問わず間質性肺疾患／肺臓炎と診断された被験者は，治験薬を永久に中止すること。

事象	処置
肝毒性	5.3.5.1-1 16.1.1 Page.107（5.3.5.5項）及び Page.108（5.3.5.7項）に掲載した基準を満たす場合にのみ，肝機能検査の異常を有害事象として報告すること。 治験薬投与期間中のいかなる時点でも，肝障害に相当する症状が観察された場合は，できるだけ速やかに肝酵素値を測定すること。 アレクチニブとの関連性にかかわらず，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従わなければならない。 更に，以下のいずれかが認められた場合は，治験薬の投与を永久に中止しなければならない。 • ALT 又は AST > 8 × ULN が初めて観察された場合 • ALT 又は AST > 5 × ULN が 2 週間を超える場合 • ALT 又は AST > 3 × ULN かつ総ビリルビン > 2 × ULN が初めて観察された場合 • ALT 又は AST > 3 × ULN が初めて観察され，かつ黄疸の所見又は肝機能障害の徴候や他の症状［疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛又は圧痛，発熱，発疹，又は好酸球増加症（> 5%）等］がある場合 • 治験薬投与中止後，異常値が投与前の水準に戻るまで，かつ／又は異常値の十分な原因解明がなされるまで，週 1 回の臨床検査値モニタリングを継続すること。 • 上記基準のいずれかにより治験薬投与を中止した被験者については，再開は認められない。
消化管有害事象（悪心，嘔吐，下痢，口内炎等）	これらの事象については，治験薬を食事とともに服用することで最小限に抑えることができると予想される。胃腸障害に該当する事象が発現した場合は，各実施医療機関の診療方針に従って適切な処置を行うこと。 アレクチニブと関連ありの有害事象を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。
皮膚障害の有害事象（光毒性，発疹等）	アレクチニブ投与中及び治験薬投与中止から7日以上は，長時間にわたる日光曝露を避けるように被験者に助言すること。更に，本期間中は，日焼け防止のために，SPF 50以上の広域スペクトラム対応のサンスクリーン剤及びリップクリームを使用するよう被験者に助言すること。 アレクチニブと関連ありの有害事象を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。
視覚障害	主治医は，視覚障害が持続又は重症化する場合には各実施医療機関の診療方針に従って眼科での評価への紹介を検討するとともに，視覚障害発現のリスクがあるため自動車の運転や機械の操作を行う際には十分に注意するよう被験者に助言すること。 アレクチニブと関連ありの有害事象を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。
浮腫	臨床試験中は身体検査を定期的に実施する。浮腫が発現した場合は，各実施医療機関の診療方針に従って適切な処置を行うこと。 アレクチニブと関連ありの有害事象を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。

事象	処置
腎機能異常の有害事象	5.3.5.1-1 16.1.1 Page.107（5.3.5.5項）に掲載した基準を満たす場合に，腎機能検査値異常を有害事象として報告する。 治験薬投与期間中のいかなる時点でも，血清クレアチニン値の増加がベースライン来院時の2倍以上となった場合，被験者を注意深くモニターすること。血清クレアチニン値に強い影響を与える可能性のある潜在的な因子をすべて評価して是正する必要がある（脱水，最近の造影剤の曝露，食事に占める肉料理の量の増加，該当する場合は腎機能に影響を及ぼす併用薬等）。 血清クレアチニン値の増加がベースライン来院時の値の2倍以上となった場合，再検査する必要がある。 • アレクチニブと関連ありの Grade 1 及び Grade 2 の有害事象の場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。 • アレクチニブと関連ありの Grade 3 の有害事象の場合は，血清クレアチニンが Grade 1 又はベースライン値に改善するまでアレクチニブを一時的に休薬し，その後減量した用量で再開する。 • アレクチニブと関連ありの Grade 4 の有害事象の場合は，治験薬を永久に中止する。
重度の筋肉痛及び CPK 増加	5.3.5.1-1 16.1.1 Page.107（5.3.5.5項）に掲載した基準を満たす場合に， CPK 検査値異常を有害事象として報告する。 びまん性の筋肉痛，筋圧痛又は筋力低下，及び／又は CPK 値の顕著な増加が認められる場合は，ミオパチーを考慮すること。 原因不明の筋肉痛，筋圧痛又は筋力低下があれば直ちに報告し，特に倦怠感又は発熱を伴う場合は必ず報告するように被験者に指示すること。これらの症状を報告した被験者については，CPK 値をモニターしなければならない。 アレクチニブと関連ありの有害事象を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。
貧血 （溶血性貧血を含む）	Grade 2以上の貧血（臨床的関連を問わない）： Grade 2以上の貧血のルーチンモニタリングでヘモグロビン値を測定する際には，赤血球数，網状赤血球数，ハプトグロビン，ALT，LDH，総ビリルビン，及び直接ビリルビンも測定する。更に，末梢血塗抹検査及び直接 Coombs 試験も実施する。本臨床的精密検査は，アレクチニブを投与された被験者において新規の Grade 2以上の貧血の発現のたびに実施する。 溶血性貧血が疑われる場合は，アレクチニブを休薬する。溶血性貧血が確認された場合は，ヘモグロビンが Grade 1以下又はベースライン値まで改善した時点でアレクチニブを減量して再開するか［5.3.5.1-1 16.1.1 Page.94（5.1.7.1項）の全般的な用量変更表を参照のこと］，又はアレクチニブを永久に中止する。 アレクチニブと関連ありと判定された非溶血性機序の貧血を認めた場合は，本表の最初の項目に記載されている Grade に応じた休薬及び用量変更の規則に従う。

事象	処置
徐脈 [b]	Grade 2又は Grade 3 • Grade 1以下（無症候性）の徐脈又は心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで，最長21日間一時休薬する（21日を超える場合は永久に中止しなければならない）。徐脈を引き起こすことが知られている併用薬，及び降圧薬を評価する。 • 徐脈に関与する併用薬が特定されて投与を中止又は用量変更する場合は，Grade 1以下（無症候性）の徐脈又は心拍数が60 bpm 以上に回復した時点で，前回の用量で再開する。 徐脈に関与する併用薬が特定されない場合，又は徐脈に関与する併用薬が中止又は用量変更されない場合は，Grade 1以下（無症候性）の徐脈又は心拍数が60 bpm 以上に回復した時点で，減量して再開する。 Grade 4 • 徐脈に関与する併用薬が特定されない場合は，永久に中止する。 • 徐脈に関与する併用薬が特定されて投与を中止又は用量変更する場合は，21日以内に Grade 1以下（無症候性）の徐脈又は心拍数が60 bpm 以上に回復した時点で減量して再開し，臨床的に必要な場合には頻回のモニタリングを行う。 再発した場合は，永久に中止する。

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CPK：クレアチンホスホキナーゼ，LDH：乳酸脱水素酵素，SPF：Sun Protection Factor，ULN：正常値上限
注：下痢，悪心，及び嘔吐では，用量変更を検討する前に，まず最善の支持療法で対処すること。既存の胸水は，有害事象とみなさない。
[a] 当該事象を関連あり又は関連なしのいずれに評価すべきか判断するには 5.3.5.1-1 16.1.1 Page.104（5.3.4 項）を参照のこと。
[b] 心拍数 60 bpm 未満。
［5.3.5.1-1 16.1.1 Protocol ver.7 Table 8 を改変］

2)　プラチナ製剤併用化学療法群
プラチナ製剤併用化学療法で用いる各薬剤の投与に伴う用量変更に関する詳細については，各地域の最新の添付文書を参照することとした。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

1)　安全性解析対象例数
BO40336試験ではランダム化した被験者のうち治験薬を1回以上投与したすべての被験者を安全性解析対象集団として取り扱った。安全性解析対象集団は，本剤群128例，プラチナ製剤併用化学療法群120例，合計248例であった（5.3.5.1-1 Table 7）。

2)　曝露状況の要約
BO40336試験の曝露状況の要約を表 2.7.4.1.2-1及び表 2.7.4.1.2-2に示す。
BO40336試験の治験薬投与期間中央値は本剤群23.9カ月（範囲：0～25カ月），プラチナ製剤併用化学療法群では，シスプラチン及びゲムシタビン／ペメトレキセド／ビノレルビンが2.1カ月（範囲：0～4カ月），カルボプラチンが0.7カ月（範囲：0～2カ月）であった。用量強度中央値は，本剤群99.4%，プラチナ製剤併用化学療法群の各薬剤が100.0%であった。

プラチナ製剤併用化学療法群におけるレジメンの内訳はプラチナ製剤／ペメレトレキセドが80%（96例），プラチナ製剤／ビノレルビンが19.1%（23例），プラチナ製剤／ゲムシタビンが0.9%（1例）であった（5.3.5.1-1 t_ex_chemo_SE_26JUN2023_40336）。

表 2.7.4.1.2-1　本剤の曝露状況の要約（BO40336試験）

Alectinib Exposure, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Treatment: ALECTINIB

	Alectinib (N=128)
Treatment duration (months)	
n	128
Mean (SD)	21.3 (6.3)
Median	23.9
Min - Max	0 - 25
Treatment duration (months)	
n	128
0 - <=6	11 (8.6%)
>6 - <=12	1 (0.8%)
>12- <=18	4 (3.1%)
>18 - <=24	84 (65.6%)
>24 - <=30	28 (21.9%)
Dose intensity (%)	
n	128
Mean (SD)	91.1 (14.8)
Median	99.4
Min - Max	47 - 100
Number of doses	
n	128
Mean (SD)	1274.4 (380.7)
Median	1434.0
Min - Max	14 - 1522
Total cumulative dose (mg)	
n	128
Mean (SD)	711029.30 (243018.85)
Median	834300.00
Min - Max	8400.0 - 913200.0

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.
Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_ex_SE_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:51　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ex_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

表 2.7.4.1.2-2　プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験）

	Cisplatin n = 119	Carboplatin n = 14	Gemcitabine/Pemetrexed/Vinorelbine n = 120
Treatment Duration (months)			
Mean (SD)	2.0 (0.7)	1.0 (0.6)	2.2 (0.5)
Median	2.1	0.7	2.1
Min-Max	0-4	0-2	0-4
Dose intensity (%)			
Median	100.0	100.0	100.0
Min-Max	86-101	83-100	91-101
Number of cycles			
Mean (SD)	3.6 (0.9)	2.3 (0.8)	3.8 (0.5)
Median	4.0	2.0	4.0
Min-Max	1-4	1-4	1-4
Cycle 1	8 (6.7%)	2 (14.3%)	3 (2.5%)
Cycle 2	9 (7.6%)	7 (50.0%)	1 (0.8%)
Cycle 3	5 (4.2%)	4 (28.6%)	8 (6.7%)
Cycle 4	97 (81.5%)	1 (7.1%)	108 (90.0%)

SD：標準偏差

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.

Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.

［5.3.5.1-1 t_ex_chemo_SE_26JUN2023_40336 を改変］

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

BO40336試験の intent-to-treat 集団の人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は2.7.3.3.1.1項に詳述した。人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性で，安全性評価に影響を及ぼすような群間の差は認められなかった。

2.7.4.1.4　新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響

BO40336試験では COVID-19パンデミックが臨床試験に与えた影響を評価した。その結果，COVID-19パンデミックが BO40336試験の実施に及ぼした影響は軽微であり，データ解析に影響はなかったと判断された（5.3.5.1-1 Appendix 1）。

2.7.4.2　有害事象

BO40336試験では，5.3.5.1-1 16.1.1 Page.110（治験実施計画書第7版5.3.5.12項）に示したように，「製品投与の欠落の問題」及び「過誤による製品投与欠落」を「特殊状況」として電子症例報告書で報告することが求められた。そのため，有害事象の集計の際に上記も併せて集計されているが，これら自体は治験薬の1回以上の投与欠落を示すものであり，有害事象ではない。

2.7.4.2.1　有害事象の解析

BO40336試験の安全性の概要を表 2.7.4.2.1-1に示す。

安全性解析対象集団のフォローアップ期間の中央値は，本剤群24.84カ月（範囲：1.1～26.2カ月），プラチナ製剤併用化学療法群3.71カ月（範囲：1.6～5.3カ月）と本剤群が長かった（5.3.5.1-1 Table 13）。

両群の治験薬投与期間の差（本剤群：24カ月間，プラチナ製剤併用化学療法群：1サイクル21日間として4サイクル）を反映して，安全性フォローアップ期間は本剤群の方が長かったものの，有害事象が1件以上発現した被験者の割合は本剤群98.4%（126例），プラチナ製剤併用化学療法群93.3%（112例）と同程度であった。

ほとんどの有害事象は Grade 1又は2であり，Grade 3以上の有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，本剤群［29.7%（38例）］とプラチナ製剤併用化学療法群［30.8%（37例）］で同程度であった。Grade 5の有害事象は両群ともに認められなかった。

重篤な有害事象が発現した被験者の割合は，本剤群13.3%（17例），プラチナ製剤併用化学療法群8.3%（10例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，本剤群5.5%（7例）に対しプラチナ製剤併用化学療法群12.5%（15例）であり，本剤はプラチナ製剤併用化学療法と比較して忍容性が高いと考えられた。治験薬の減量又は休薬に至った有害事象を発現した被験者の割合は，本剤群［それぞれ25.8%（33例）及び27.3%（35例）］の方がプラチナ製剤併用化学療法群［それぞれ10.0%（12例）及び18.3%（22例）］よりも高かったが，これは両群の安全性フォローアップ期間が本剤群で長いこと及び投与スケジュールが本剤群で頻回であること（本剤は BID，プラチナ製剤併用化学療法は21日ごと）を反映したものと考えられた。

表 2.7.4.2.1-1　安全性の概要（BO40336試験）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one AE	126 (98.4%)	112 (93.3%)
Total number of AEs	1685	978
Total number of patients with at least one AE with fatal outcome (Grade 5)	0	0
Grade 3-5 AE	38 (29.7%)	37 (30.8%)
Serious AE	17 (13.3%)	10 (8.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.8%)	4 (3.3%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	7 (5.5%)	4 (3.3%)
Related Serious AE	2 (1.6%)	8 (6.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	15 (12.5%)
AE leading to dose modification/interruption	55 (43.0%)	27 (22.5%)
Related AE	120 (93.8%)	107 (89.2%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	14 (11.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	49 (38.3%)	26 (21.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which
multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/
t_ae_oview_SE_26JUN2023_40336.out
04SEP2023　12:00
Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_ae_oview_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

1)　全 Grade の有害事象

BO40336試験の発現率が10%以上の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1.1-1に示す。

有害事象の発現率は本剤群98.4%（126/128例），プラチナ製剤併用化学療法群93.3%（112/120例）であった。

いずれかの群で20%以上に認められた有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［本剤群55例（43.0%），プラチナ製剤併用化学療法群1例（0.8%），以下同順］，便秘［54例（42.2%），30例（25.0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［53例（41.4%），6例（5.0%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［43例（33.6%），11例（9.2%）］，血中ビリルビン増加［43例（33.6%），1例（0.8%）］，COVID-19［37例（28.9%），1例（0.8%）］，筋肉痛［36例（28.1%），2例（1.7%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［32例（25.0%），4例（3.3%）］，貧血［30例（23.4%），31例（25.8%）］，悪心［10例（7.8%），87例（72.5%）］，食欲減退［7例（5.5%），35例（29.2%）］及び嘔吐［9例（7.0%），30例（25.0%）］であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較し，本剤群の発現率が10%以上高かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［55例（43.0%），1例（0.8%）］，便秘［54例（42.2%），30例（25.0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［53例（41.4%），6例（5.0%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［43例（33.6%），11例（9.2%）］，血中ビリルビン増加［43例（33.6%），1例（0.8%）］，COVID-19［37例（28.9%），1例（0.8%）］，筋肉痛［36例（28.1%），2例（1.7%）］，血中アルカリホスファターゼ増加［32例（25.0%），4例（3.3%）］，製品投与の欠落の問題［21例（16.4%），0例（0%）］，咳嗽［19例（14.8%），4例（3.3%）］，体重増加［17例（13.3%），1例（0.8%）］及び過誤による製品投与欠落［16例（12.5%），0例（0%）］であった。本剤群と比較し，プラチナ製剤併用化学療法群の発現率が10%以上高かった有害事象は悪心［10例（7.8%），87例（72.5%）］，食欲減退［7例（5.5%），35例（29.2%）］，嘔吐［9例（7.0%），30例（25.0%）］，白血球数減少［2例（1.6%），23例（19.2%）］，好中球数減少［3例（2.3%），21例（17.5%）］及び好中球減少症［2例（1.6%），19例（15.8%）］であった。

副作用の発現率は本剤群93.8%（120/128例），プラチナ製剤併用化学療法群89.2%（107/120例）であった。

いずれかの群で20%以上に認められた副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［52例（40.6%），0例（0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［50例（39.1%），5例（4.2%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42例（32.8%），7例（5.8%）］，便秘［40例（31.3%），24例（20.0%）］，血中ビリルビン増加［40例（31.3%），1例（0.8%）］，筋肉痛［31例（24.2%），1例（0.8%）］，悪心［7例（5.5%），87例（72.5%）］，食欲減退［4例（3.1%），34例（28.3%）］，貧血［25例（19.5%），30例（25.0%）］及び嘔吐［4例（3.1%），30例（25.0%）］であった。

プラチナ製剤併用化学療法群と比較し，本剤群の発現率が10%以上高かった副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［52例（40.6%），0例（0%）］，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［50例（39.1%），5例（4.2%）］，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42例（32.8%），7例（5.8%）］，便秘［40例（31.3%），24例（20.0%）］，血中ビリルビン増加［40例（31.3%），1例（0.8%）］，筋肉痛［31例（24.2%），1例（0.8%）］及び血中アルカリホスファターゼ増加［25例（19.5%），3例（2.5%）］であった。本剤群と比較し，プラチナ製剤併用化学療法群の発現率が10%以上高かった副作用は悪心［7例（5.5%），87例（72.5%）］，食欲減退［4例（3.1%），34例（28.3%）］，嘔吐［4例（3.1%），30例（25.0%）］，白血球数減少［2例（1.6%），23例（19.2%）］，好中球数減少［3例（2.3%），21例（17.5%）］及び好中球減少症［2例（1.6%），19例（15.8%）］であった。

表 2.7.4.2.1.1-1　発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	126 (98.4%)	112 (93.3%)	120 (93.8%)	107 (89.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	55 (43.0%)	1 (0.8%)	52 (40.6%)	0
便秘	54 (42.2%)	30 (25.0%)	40 (31.3%)	24 (20.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (41.4%)	6 (5.0%)	50 (39.1%)	5 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (33.6%)	11 (9.2%)	42 (32.8%)	7 (5.8%)
血中ビリルビン増加	43 (33.6%)	1 (0.8%)	40 (31.3%)	1 (0.8%)
ＣＯＶＩＤ－１９	37 (28.9%)	1 (0.8%)	0	0
筋肉痛	36 (28.1%)	2 (1.7%)	31 (24.2%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (25.0%)	4 (3.3%)	25 (19.5%)	3 (2.5%)
貧血	30 (23.4%)	31 (25.8%)	25 (19.5%)	30 (25.0%)
製品投与の欠落の問題	21 (16.4%)	0	1 (0.8%)	0
咳嗽	19 (14.8%)	4 (3.3%)	5 (3.9%)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.8%)	6 (5.0%)	18 (14.1%)	6 (5.0%)
発疹	18 (14.1%)	7 (5.8%)	17 (13.3%)	6 (5.0%)
疲労	18 (14.1%)	16 (13.3%)	9 (7.0%)	15 (12.5%)
体重増加	17 (13.3%)	1 (0.8%)	10 (7.8%)	0
下痢	16 (12.5%)	10 (8.3%)	10 (7.8%)	6 (5.0%)
過誤による製品投与欠落	16 (12.5%)	0	0	0
頭痛	14 (10.9%)	8 (6.7%)	6 (4.7%)	3 (2.5%)
無力症	14 (10.9%)	19 (15.8%)	10 (7.8%)	17 (14.2%)
呼吸困難	13 (10.2%)	3 (2.5%)	5 (3.9%)	2 (1.7%)
末梢性浮腫	13 (10.2%)	1 (0.8%)	9 (7.0%)	1 (0.8%)
味覚不全	13 (10.2%)	3 (2.5%)	13 (10.2%)	3 (2.5%)
悪心	10 (7.8%)	87 (72.5%)	7 (5.5%)	87 (72.5%)
嘔吐	9 (7.0%)	30 (25.0%)	4 (3.1%)	30 (25.0%)
食欲減退	7 (5.5%)	35 (29.2%)	4 (3.1%)	34 (28.3%)
倦怠感	6 (4.7%)	16 (13.3%)	4 (3.1%)	15 (12.5%)
好中球数減少	3 (2.3%)	21 (17.5%)	3 (2.3%)	21 (17.5%)
好中球減少症	2 (1.6%)	19 (15.8%)	2 (1.6%)	19 (15.8%)
白血球数減少	2 (1.6%)	23 (19.2%)	2 (1.6%)	23 (19.2%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SE_p10.out
20OCT2023 16:55　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SE_p10 を再掲］

2)　Grade 3 以上の有害事象

BO40336試験のいずれかの群で発現率が10%以上の有害事象を全 Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.2.1.1-2に示す。

Grade 3以上の有害事象の発現率は本剤群29.7%（38/128例），プラチナ製剤併用化学療法群30.8%（37/120例）であった。

いずれかの群で10%以上に認められた Grade 3以上の有害事象は好中球数減少［本剤群0例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群12例（10.0%）］であった。

表 2.7.4.2.1.1-2　発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Alectinib (N=128) All Grade	Alectinib (N=128) Grade3-5	Chemotherapy (N=120) All Grade	Chemotherapy (N=120) Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	126 (98.4%)	38 (29.7%)	112 (93.3%)	37 (30.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	55 (43.0%)	8 (6.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
便秘	54 (42.2%)	1 (0.8%)	30 (25.0%)	1 (0.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (41.4%)	1 (0.8%)	6 (5.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (33.6%)	2 (1.6%)	11 (9.2%)	0
血中ビリルビン増加	43 (33.6%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	37 (28.9%)	0	1 (0.8%)	0
筋肉痛	36 (28.1%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (25.0%)	0	4 (3.3%)	0
貧血	30 (23.4%)	0	31 (25.8%)	1 (0.8%)
製品投与の欠落の問題	21 (16.4%)	0	0	0
咳嗽	19 (14.8%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)	0
血中クレアチニン増加	19 (14.8%)	1 (0.8%)	6 (5.0%)	0
発疹	18 (14.1%)	1 (0.8%)	7 (5.8%)	0
疲労	18 (14.1%)	1 (0.8%)	16 (13.3%)	2 (1.7%)
体重増加	17 (13.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
下痢	16 (12.5%)	1 (0.8%)	10 (8.3%)	1 (0.8%)
過誤による製品投与欠落	16 (12.5%)	0	0	0
頭痛	14 (10.9%)	0	8 (6.7%)	0
無力症	14 (10.9%)	0	19 (15.8%)	3 (2.5%)
呼吸困難	13 (10.2%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0
末梢性浮腫	13 (10.2%)	0	1 (0.8%)	0
味覚不全	13 (10.2%)	0	3 (2.5%)	0
悪心	10 (7.8%)	0	87 (72.5%)	5 (4.2%)
嘔吐	9 (7.0%)	0	30 (25.0%)	2 (1.7%)
食欲減退	7 (5.5%)	0	35 (29.2%)	1 (0.8%)
倦怠感	6 (4.7%)	0	16 (13.3%)	0
好中球数減少	3 (2.3%)	0	21 (17.5%)	12 (10.0%)
好中球減少症	2 (1.6%)	0	19 (15.8%)	10 (8.3%)
白血球数減少	2 (1.6%)	0	23 (19.2%)	4 (3.3%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_SE_p10.out
20OCT2023 16:59　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd_SE_p10 を再掲］

2.7.4.2.1.2　死亡

1)　すべての死亡

BO40336試験の試験期間中に死亡した被験者の死亡理由の要約を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。また，すべての死亡例の一覧は5.3.5.1-1 l_death_SE_26JUN2023_40336に示した。

死亡した被験者数は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群5/120例（4.2%）であり，死亡理由は本剤群が再発2例，プラチナ製剤併用化学療法群が再発2例，両側性肺炎，COVID-19及び不明が各1例であった（再発以外はいずれも有害事象報告期間外の死亡であった）。

表 2.7.4.2.1.2-1　死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験）

Deaths, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of deaths	2 (1.6%)	5 (4.2%)
Primary cause of death		
n	2	5
Disease Recurrence	2 (100%)	2 (40.0%)
Other	0	3 (60.0%)
All other causes	0	3 (60.0%)
BILATERAL PNEUMONIA	0	1 (20.0%)
COVID-19	0	1 (20.0%)
UNKNOWN	0	1 (20.0%)
Days from last study drug administration		
n	2	4
<=30 days	1 (50.0%)	0
>30 days	1 (50.0%)	4 (100%)
Primary cause by days from last study drug administration		
<=30 days		
n	1	0
Disease Recurrence	1 (100%)	0
Other	0	0
>30 days		
n	1	4
Disease Recurrence	1 (100%)	2 (50.0%)
Other	0	2 (50.0%)

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N.
All other percentages are relative to n within each module.
For post-study deaths identified through public records, cause of death is not collected and is displayed as "post-study reporting of death".

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/INTERIM_2023/prod/output/t_dd_SE_26JUN2023_40336.out
29AUG2023 18:07　　Page 1 of 1

［5.3.5.1-1 t_dd_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

2)　有害事象による死亡

BO40336試験では死亡に至った有害事象は認められなかった（5.3.5.3-1 aerel_FATAL_SE）。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

BO40336試験の重篤な有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。また，重篤な有害事象発現例の一覧を5.3.5.1-1 l_ae_ser_SE_26JUN2023_40336に示した。

重篤な有害事象は本剤群17/128例（13.3%），プラチナ製剤併用化学療法群10/120例（8.3%）に認められた。また，重篤な副作用は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群8/120例（6.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められた重篤な有害事象は認められなかった。また，いずれかの群で5%以上に認められた重篤な副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.3-1　重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Serious Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	17 (13.3%)	10 (8.3%)	2 (1.6%)	8 (6.7%)
虫垂炎	4 (3.1%)	0	1 (0.8%)	0
肺炎	3 (2.3%)	1 (0.8%)	0	0
急性心筋梗塞	2 (1.6%)	0	0	0
びらん性胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.8%)	0	0	0
子宮脱	1 (0.8%)	0	0	0
尿路性敗血症	1 (0.8%)	0	0	0
肺臓炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.8%)	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.8%)	0	0	0
膀胱癌	1 (0.8%)	0	0	0
悪心	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
急性膵炎	0	1 (0.8%)	0	0
好中球数減少	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
心窩部不快感	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
大腸炎	0	1 (0.8%)	0	0
吐き戻し	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
尿路感染	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
疲労	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腹痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE.out
20OCT2023 16:56　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE を再掲］

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

BO40336試験のいずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約を表2.7.4.2.1.4.1-1に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本剤群7/128例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群15/120例（12.5%）に認められた。また，治験薬の投与中止に至った副作用は本剤群7/128例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群14/120例（11.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。また，いずれかの群で5%以上に認められた治験薬の投与中止に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4.1-1　いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	7 (5.5%)	15 (12.5%)	7 (5.5%)	14 (11.7%)
肺臓炎	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	2 (1.7%)	1 (0.8%)	2 (1.7%)
高トリグリセリド血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
悪心	0	4 (3.3%)	0	4 (3.3%)
好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
耳鳴	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎機能障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎不全	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
吐き戻し	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
難聴	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺炎	0	1 (0.8%)	0	0
肺塞栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
疲労	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
貧血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腹痛	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
末梢性ニューロパチー	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
無力症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
嘔吐	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSC_SE.out
20OCT2023 16:57　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE を再掲］

2.7.4.2.1.4.2　治験薬の休薬又は用量の変更に至った有害事象

BO40336試験のいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約並びにいずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1.4.2-1及び表 2.7.4.2.1.4.2-2に示す。

いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象は本剤群35/128例（27.3%），プラチナ製剤併用化学療法群22/120例（18.3%）に認められた。また，治験薬の休薬に至った副作用は本剤群25/128例（19.5%），プラチナ製剤併用化学療法群20/120例（16.7%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の休薬に至った有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［本剤群7例（5.5%），プラチナ製剤併用化学療法群0例（0%），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），6例（5.0%）］及び好中球数減少［0例（0%），6例（5.0%）］であった。また，いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の休薬に至った副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［7例（5.5%），0例（0%）］，好中球減少症［0例（0%），6例（5.0%）］及び好中球数減少［0例（0%），6例（5.0%）］であった。

いずれかの治験薬の減量に至った有害事象は本剤群33/128例（25.8%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に認められた。また，いずれかの治験薬の減量に至った副作用は本剤群32/128例（25.0%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に認められた。

いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の減量に至った有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［8例（6.3%），0例（0%）］であった。また，いずれかの群で5%以上に認められたいずれかの治験薬の減量に至った副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加［8例（6.3%），0例（0%）］であった。

表 2.7.4.2.1.4.2-1　いずれかの治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Dose Interruption by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	35 (27.3%)	22 (18.3%)	25 (19.5%)	20 (16.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.5%)	0	7 (5.5%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (5.5%)	0	7 (5.5%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (4.7%)	1 (0.8%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.7%)	0	6 (4.7%)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9%)	0	5 (3.9%)	0
筋肉痛	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
ジルベール症候群	2 (1.6%)	0	0	0
関節痛	2 (1.6%)	0	0	0
腹部不快感	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
びらん性胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
インフルエンザ	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
ウイルス性肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
胃炎	1 (0.8%)	0	0	0
下気道感染	1 (0.8%)	0	0	0
下痢	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0
胸痛	1 (0.8%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8%)	0	0	0
倦怠感	1 (0.8%)	0	0	0
呼吸困難	1 (0.8%)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.8%)	0	0	0
口内炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高クレアチニン血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高ビリルビン血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
子宮脱	1 (0.8%)	0	0	0
歯周炎	1 (0.8%)	0	0	0
上咽頭炎	1 (0.8%)	0	0	0
虫垂炎	1 (0.8%)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
発熱	1 (0.8%)	0	0	0
疲労	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
貧血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
腹痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
麻痺性イレウス	1 (0.8%)	0	0	0
味覚不全	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
薬疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
嗜眠	1 (0.8%)	0	0	0
嘔吐	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
悪心	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
好中球減少症	0	6 (5.0%)	0	6 (5.0%)
好中球数減少	0	6 (5.0%)	0	6 (5.0%)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
静脈血栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
創合併症	0	1 (0.8%)	0	0
白血球減少症	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
白血球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSI_SE.out
20OCT2023 16:59　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSI_SE を再掲］

表 2.7.4.2.1.4.2-2　いずれかの治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験）

Adverse Events Leading to Dose Reduction by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one adverse event	33 (25.8%)	12 (10.0%)	32 (25.0%)	12 (10.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (6.3%)	0	8 (6.3%)	0
血中ビリルビン増加	5 (3.9%)	0	5 (3.9%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
筋肉痛	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
高ビリルビン血症	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
洞性徐脈	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
発疹	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
リンパ浮腫	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
下痢	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
乾癬	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝毒性	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
筋骨格硬直	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
倦怠感	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
高尿酸血症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
湿疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
徐脈	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
頭痛	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肺炎	1 (0.8%)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
疲労	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
便秘	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
無力症	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
悪心	0	4 (3.3%)	0	4 (3.3%)
血管炎	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
好中球減少症	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
好中球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
食欲減退	0	2 (1.7%)	0	2 (1.7%)
白血球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
白血球数減少	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
貧血	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
嘔吐	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSR_SE.out
20OCT2023 16:58　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSR_SE を再掲］

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，本剤の過去の臨床試験等の結果から，本剤のリスクと考えられる間質性肺疾患，肝機能障害，好中球減少及び白血球減少，徐脈，QT 間隔延長，視覚障害，消化管穿孔，血栓塞栓症，溶血性貧血，筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇並びに腎機能異常を本剤の注目すべき有害事象として集計した。集計には以下の MedDRA 基本語（PT），標準検索式（SMQ），器官別大分類（SOC）及び高位グループ語（HLGT）を用いた。

- 間質性肺疾患：MedDRA SMQ「間質性肺疾患（狭域）」
- 肝機能障害：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）」
- 好中球減少及び白血球減少：MedDRA SMQ「造血障害による血球減少症（広域）」
- 徐脈：MedDRA PT「徐脈」，「洞性徐脈」
- QT 間隔延長：MedDRA SMQ「トルサード　ド　ポアント／ＱＴ延長（狭域）」

- 視覚障害：MedDRA SOC「眼障害」
- 消化管穿孔：MedDRA SMQ「消化管の穿孔（狭域）」
- 血栓塞栓症：MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」
- 溶血性貧血：MedDRA SMQ「溶血性障害（広域）」
- 筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇：MedDRA HLGT「筋骨格系および結合組織障害ＮＥＣ」，「酵素検査ＮＥＣ」及び「筋障害」
- 腎機能異常：MedDRA SMQ「急性腎不全（狭域）」，MedDRA SOC「腎および尿路障害」及び MedDRA HLGT「腎尿路系検査および尿検査」

本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.2.1.5-1に示す。また，Grade 3以上の本剤の注目すべき有害事象及び副作用，本剤の注目すべき重篤な有害事象及び副作用，治験薬の投与中止に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用，治験薬の休薬に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用並びに治験薬の減量に至った本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約を5.3.5.3-1 aerel_selectedAE_CTC35_SE，aerel_selectedAE_SER_SE，aerel_selectedAE_DSC_SE，aerel_selectedAE_DSI_SE 及び aerel_selectedAE_DSR_SE に示した。

筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群92/128例（71.9%），プラチナ製剤併用化学療法群12/120例（10.0%）に発現した。また，Grade 3以上の筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%）に発現した。重篤な筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇及び治験薬の投与中止に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は認められなかった。治験薬の休薬に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の減量に至った筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇は本剤群10/128例（7.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

肝機能障害は本剤群78/128例（60.9%），プラチナ製剤併用化学療法群16/120例（13.3%）に発現した。また，Grade 3以上の肝機能障害は本剤群6/128例（4.7%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な肝機能障害は認められなかった。治験薬投与中止に至った肝機能障害は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の休薬に至った肝機能障害は本剤群12/128例（9.4%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の減量に至った肝機能障害は本剤群8/128例（6.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

腎機能異常は本剤群27/128例（21.1%），プラチナ製剤併用化学療法群17/120例（14.2%）に発現した。また，Grade 3以上の腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な腎機能異常は認められなかった。治験薬の投与中止に至った腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群5/120例（4.2%），治験薬の休薬に至った腎機能異常は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%），治験薬の減量に至った腎機能異常は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

徐脈は本剤群15/128例（11.7%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。また，Grade 3以上の徐脈，重篤な徐脈，治験薬の投与中止に至った徐脈及び治験薬の休薬に至った徐脈は認められなかった。治験薬の減量に至った徐脈は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。

視覚障害は本剤群12/128例（9.4%），プラチナ製剤併用化学療法群3/120例（2.5%）に発現した。Grade 3以上の視覚障害，重篤な視覚障害，治験薬の投与中止に至った視覚障害，治験薬の休薬に至った視覚障害及び治験薬の減量に至った視覚障害は認められなかった。

間質性肺疾患は本剤群4/128例（3.1%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。また，Grade 3以上の間質性肺疾患は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。重篤な間質性肺疾患は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤

併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の投与中止に至った間質性肺疾患は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%），治験薬の休薬に至った間質性肺疾患及び治験薬の減量に至った間質性肺疾患は認められなかった。

血栓塞栓症は本剤群3/128例（2.3%），プラチナ製剤併用化学療法群6/120例（5.0%）に発現した。また，Grade 3以上の血栓塞栓症は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%）に発現した。重篤な血栓塞栓症は本剤群2/128例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%），治験薬の投与中止に至った血栓塞栓症は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%），治験薬の休薬に至った血栓塞栓症は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%）に発現した。治験薬の減量に至った血栓塞栓症は認められなかった。

溶血性貧血は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群0/120例（0%）に発現した。Grade 3以上の溶血性貧血，重篤な溶血性貧血，治験薬の投与中止に至った溶血性貧血，治験薬の休薬に至った溶血性貧血及び治験薬の減量に至った溶血性貧血は認められなかった。

QT 間隔延長は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群1/120例（0.8%）に発現した。Grade 3以上の QT 間隔延長，重篤な QT 間隔延長，治験薬の投与中止に至った QT 間隔延長，治験薬の休薬に至った QT 間隔延長及び治験薬の減量に至った QT 間隔延長は認められなかった。

好中球減少及び白血球減少は本剤群34/128例（26.6%）［MedDRA PT の内訳：貧血30/128例（23.4%），血小板数減少及び好中球数減少各3/128例（2.3%），好中球減少症及び白血球数減少各2/128例（1.6%），リンパ球数減少，正色素性正球性貧血及び白血球減少症各1例（0.8%）］，プラチナ製剤併用化学療法群56/120例（46.7%）［MedDRA PT の内訳：貧血31/120例（25.8%），白血球数減少23/120例（19.2%），好中球数減少21/120例（17.5%），好中球減少症19/120例（15.8%），白血球減少症9/120例（7.5%），血小板数減少6/120例（5.0%），リンパ球数減少3/120例（2.5%），血小板減少症2/120例（1.7%），骨髄抑制及び発熱性好中球減少症各1例（0.8%）］に発現した。Grade 3以上の好中球減少及び白血球減少は本剤群1/128例（0.8%）［MedDRA PT の内訳：リンパ球数減少1/128例（0.8%）］，プラチナ製剤併用化学療法群25/120例（20.8%）［MedDRA PT の内訳：好中球数減少12/120例（10.0%），好中球減少症10/120例（8.3%），白血球数減少4/120例（3.3%），白血球減少症，発熱性好中球減少症及び貧血各1/120例（0.8%）］に発現した。重篤な好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群3/120例（2.5%），治験薬の投与中止に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群2/120例（1.7%），治験薬の休薬に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群1/128例（0.8%），プラチナ製剤併用化学療法群15/120例（12.5%），治験薬の減量に至った好中球減少及び白血球減少は本剤群0/128例（0%），プラチナ製剤併用化学療法群8/120例（6.7%）に発現した。

消化管穿孔は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.5-1　本剤の注目すべき有害事象及び副作用の要約

Selected Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Selected Adverse Event MedDRA Preferred Term	Adverse Events Alectinib (N=128)	Adverse Events Chemotherapy (N=120)	Related Adverse Events Alectinib (N=128)	Related Adverse Events Chemotherapy (N=120)
筋肉関連有害事象及びホスホキナーゼ上昇				
Total number of patients with at least one adverse event	92 (71.9%)	12 (10.0%)	78 (60.9%)	9 (7.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	55 (43.0%)	1 (0.8%)	52 (40.6%)	0
筋肉痛	36 (28.1%)	2 (1.7%)	31 (24.2%)	1 (0.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (25.0%)	4 (3.3%)	25 (19.5%)	3 (2.5%)
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (7.0%)	6 (5.0%)	5 (3.9%)	6 (5.0%)
四肢痛	7 (5.5%)	2 (1.7%)	2 (1.6%)	0
背部痛	7 (5.5%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋力低下	4 (3.1%)	0	3 (2.3%)	0
筋痙縮	4 (3.1%)	0	3 (2.3%)	0
筋骨格系胸痛	3 (2.3%)	0	0	0
筋骨格硬直	2 (1.6%)	0	2 (1.6%)	0
筋肉疲労	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
筋炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
頚部痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
側腹部痛	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
肝機能障害				
Total number of patients with at least one adverse event	78 (60.9%)	16 (13.3%)	73 (57.0%)	10 (8.3%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	53 (41.4%)	6 (5.0%)	50 (39.1%)	5 (4.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	43 (33.6%)	11 (9.2%)	42 (32.8%)	7 (5.8%)
血中ビリルビン増加	43 (33.6%)	1 (0.8%)	40 (31.3%)	1 (0.8%)
抱合ビリルビン増加	11 (8.6%)	0	11 (8.6%)	0
高ビリルビン血症	6 (4.7%)	0	5 (3.9%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (3.1%)	7 (5.8%)	3 (2.3%)	6 (5.0%)
血中非抱合ビリルビン増加	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.6%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
黄疸眼	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
肝毒性	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
国際標準比増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
胆汁酸増加	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
好中球減少及び白血球減少				
Total number of patients with at least one adverse event	34 (26.6%)	56 (46.7%)	29 (22.7%)	56 (46.7%)
貧血	30 (23.4%)	31 (25.8%)	25 (19.5%)	30 (25.0%)
血小板数減少	3 (2.3%)	6 (5.0%)	2 (1.6%)	6 (5.0%)
好中球数減少	3 (2.3%)	21 (17.5%)	3 (2.3%)	21 (17.5%)
好中球減少症	2 (1.6%)	19 (15.8%)	2 (1.6%)	19 (15.8%)
白血球数減少	2 (1.6%)	23 (19.2%)	2 (1.6%)	23 (19.2%)
リンパ球数減少	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	3 (2.5%)
正色素性正球性貧血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
白血球減少症	1 (0.8%)	9 (7.5%)	0	9 (7.5%)
血小板減少症	0	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)
骨髄抑制	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_selectedAE.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_selectedAE_SE.out
20OCT2023 17:03

Selected Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Selected Adverse Event MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
腎機能異常				
Total number of patients with at least one adverse event	27 (21.1%)	17 (14.2%)	23 (18.0%)	14 (11.7%)
血中クレアチニン増加	19 (14.8%)	6 (5.0%)	18 (14.1%)	6 (5.0%)
蛋白尿	6 (4.7%)	2 (1.7%)	4 (3.1%)	2 (1.7%)
血尿	4 (3.1%)	3 (2.5%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)
血中尿素増加	2 (1.6%)	3 (2.5%)	2 (1.6%)	3 (2.5%)
腎結石症	2 (1.6%)	0	1 (0.8%)	0
尿中白血球陽性	2 (1.6%)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)
尿潜血陽性	1 (0.8%)	0	0	0
尿中赤血球陽性	1 (0.8%)	0	0	0
排尿困難	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	0
白血球尿	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
夜間頻尿	1 (0.8%)	0	0	0
高窒素血症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎機能障害	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
腎不全	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
糖尿	0	1 (0.8%)	0	0
徐脈				
Total number of patients with at least one adverse event	15 (11.7%)	0	11 (8.6%)	0
徐脈	10 (7.8%)	0	6 (4.7%)	0
洞性徐脈	6 (4.7%)	0	6 (4.7%)	0
視覚障害				
Total number of patients with at least one adverse event	12 (9.4%)	3 (2.5%)	6 (4.7%)	2 (1.7%)
ドライアイ	5 (3.9%)	0	1 (0.8%)	0
霧視	4 (3.1%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	0
眼刺激	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
光視症	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
視力低下	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
上強膜炎	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
点状角膜炎	1 (0.8%)	0	0	0
網膜出血	1 (0.8%)	0	0	0
網膜剥離	1 (0.8%)	0	0	0
流涙増加	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
羞明	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
間質性肺疾患				
Total number of patients with at least one adverse event	4 (3.1%)	0	3 (2.3%)	0
肺臓炎	3 (2.3%)	0	3 (2.3%)	0
細気管支炎	1 (0.8%)	0	0	0
血栓塞栓症				
Total number of patients with at least one adverse event	3 (2.3%)	6 (5.0%)	0	3 (2.5%)
急性心筋梗塞	2 (1.6%)	0	0	0
脳虚血	1 (0.8%)	0	0	0
塞栓症	0	3 (2.5%)	0	1 (0.8%)
静脈血栓症	0	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)
肺塞栓症	0	2 (1.7%)	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Selected Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Selected Adverse Event MedDRA Preferred Term	Adverse Events Alectinib (N=128)	Adverse Events Chemotherapy (N=120)	Related Adverse Events Alectinib (N=128)	Related Adverse Events Chemotherapy (N=120)
溶血性貧血				
Total number of patients with at least one adverse event	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
溶血	1 (0.8%)	0	1 (0.8%)	0
QT間隔延長				
Total number of patients with at least one adverse event	0	1 (0.8%)	0	0
心電図ＱＴ延長	0	1 (0.8%)	0	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel_selectedAE.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_selectedAE_SE.out
20OCT2023 17:03　Page 3 of 3

［5.3.5.3-1 aerel_selectedAE_SE を再掲］

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

死亡例及び重篤な有害事象の叙述は2.7.6.2.2項に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

BO40336試験では，治験薬投与期間中に臨床検査値のベースラインからの臨床的に重要な変動（ベースラインの Grade 0，1又は2からベースライン後に Grade 3又は4に変化した場合と定義する）が認められた被験者は全体的に少数であった（5.3.5.1-1 Table 33）。

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

BO40336試験のバイタルサイン異常の要約を5.3.5.1-1 Table 34に示す。

収縮期血圧及び呼吸数について，ベースライン後に異常が認められた被験者の割合は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群でおおむね同程度であった。以下のバイタルサインパラメータは，ベースライン時に異常が認められず，ベースライン後の値が正常値範囲よりも低値だった被験者の割合が，本剤群の方がプラチナ製剤併用化学療法群よりも高かった。

- 拡張期血圧［本剤群 37.3%（47 例），プラチナ製剤併用化学療法群 7.6%（9 例），以下同順］
- 脈拍数［47.2%（59 例），0.9%（1 例）］
- 体温［81.7%（49 例），53.0%（35 例）］

2.7.4.4.2　ECG

安全性解析対象例248例全例で QT 間隔を含む ECG が評価された。

ECG 所見が正常［本剤群88.3%（113例），プラチナ製剤併用化学療法群70.0%（84例），以下同順］又は臨床的に重要ではない ECG 異常［53.1%（68例），48.3%（58例）］と報告された被験者の割合は両群で同程度であった（5.3.5.1-1 t_eg_abn_SE_26JUN2023_40336）。

本剤群では，心拍数の中央値でベースライン後の減少が記録されたが，PR，QT，Fridericia 補正法を用いて補正した QT 間隔（QTcF）又は QRS の中央値に臨床的に重要なベースラインからの変化は認められなかった（5.3.5.1-1 t_eg_chg_SE_26JUN2023_40336）。RR 間隔の中央値は，ベースライン時の825 msec から Week 60には999 msec に延長した。一方，プラチナ製剤併用化学療法群では，ECG パラメータの中央値に臨床的に意味のあるベースラインからの変

化は認められなかったが，治験薬投与期間及び ECG の評価頻度が両群間で異なり，本剤群で投与期間が長く，ECG 評価が頻回に行われたことから，両群間での比較は適切ではないと考えられた。

両群とも，ベースライン後の QTcF の最大値はほとんどの被験者で450 msec 以下であり［88.1%（111例），94.8%（109例）］，ベースライン後に500 msec を超える QTcF 延長が認められた被験者は，各投与群で1例（0.8%，0.9%）であった（5.3.5.1-1 Table 36）。本剤群で QT 延長の有害事象は報告されなかった。

各被験者における QTcF のベースラインからの最大変化量は，両群の大部分で30 msec 以下であった［82.4%（103例），91.2%（104例）］。QTcF のベースラインからの最大変化量が60 msec 超の被験者の割合は，本剤群で4.8%（6例），プラチナ製剤併用化学療法群で1.8%（2例）であった（5.3.5.1-1 Table 36）。

2.7.4.4.3 Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）

安全性解析対象例248例全例でベースライン時に ECOG PS が評価された。試験期間中，ECOG PS は概ね変化が認められなかったか1ポイントの変動であった。ベースライン時からベースライン後に ECOG PS が1から3に悪化した被験者及び0から2に悪化した被験者がプラチナ製剤併用化学療法群で各1例認められた（5.3.5.1-1 Table 37）。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢別，人種別，性別，病期別の安全性成績

BO40336試験で発現した有害事象を年齢別（65歳未満 vs 65歳以上），人種別（アジア人 vs 非アジア人），性別（男性 vs 女性），病期別（IB 期 vs II 期 vs IIIA 期）に分析し，それぞれ 5.3.5.1-1 t_ae_byage_SE_26JUN2023_40336 ， t_ae_byrace_SE_26JUN2023_40336 ， t_ae_bysex_SE_26JUN2023_40336及び t_ae_bystage_SE_26JUN2023_40336に示した。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で65歳未満と65歳以上で同程度であった［本剤群で65歳未満98.0%（99/101例），65歳以上100%（27/27例），プラチナ製剤併用化学療法群で65歳未満93.1%（81/87例），65歳以上93.9%（31/33例）］。

本剤群の65歳未満の被験者と65歳以上の被験者で発現率に15%以上の差が認められた有害事象は，血中クレアチニン増加［65歳未満10.9%（11例），65歳以上29.6%（8例），以下同順］，便秘［38.6%（39例），55.6%（15例）］，体重増加［16.8%（17例），0%（0例）］及び血中アルカリホスファターゼ増加［21.8%（22例），37.0%（10例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群でアジア人と非アジア人で同程度であった［本剤群ではアジア人98.6%（69/70例），非アジア人98.3%（57/58例），プラチナ製剤併用化学療法群ではアジア人92.6%（63/68例），非アジア人94.2%（49/52例）］。

本剤群のアジア人と非アジア人との間で発現率に20%以上の差が認められた有害事象は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［アジア人55.7%（39例），非アジア人24.1%（14例），以下同順］，血中ビリルビン増加［44.3%（31例），20.7%（12例）］，体重増加［22.9%（16例），1.7%（1例）］及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加［42.9%（30例），22.4%（13例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で男性と女性で同程度であった［本剤群では男性96.3%（52/54例），女性100%（74/74例），プラチナ製剤併用化学療法群では男性90.6%（58/64例），女性96.4%（54/56例）］。

本剤群の男女間で発現率に15%以上の差が認められた有害事象は，貧血［男性9.3%（5例），女性33.8%（25例），以下同順］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［31.5%

（17例），48.6%（36例）］であった。

有害事象を1件以上発現した被験者の割合は，各群で IB 期，II 期及び IIIA 期で同程度であった［本剤群では IB 期94.1%（16/17例），II 期100%（42/42例）及び IIIA 期98.6%（68/69例），プラチナ製剤併用化学療法群では IB 期88.9%（8/9例），II 期93.3%（42/45例）及び IIIA 期93.9%（62/66例）］。

本剤群でいずれか2つの病期の間で発現率に20%以上の差が認められた有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［IB 期17.6%（3例），II 期47.6%（20例），IIIA 期43.5%（30例），以下同順］，貧血［0%（0例），26.2%（11例），27.5%（19例）］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［23.5%（4例），40.5%（17例），49.3%（34例）］及び COVID-19［11.8%（2例），26.2%（11例），34.8%（24例）］であった。

上記の通り，本剤群の各部分集団間で一部の有害事象の発現率に不均衡が認められたが，被験者数が少なくばらつきがあることを考慮すると，本剤の安全性に特に懸念を要する部分集団はないと考えられた。

2.7.4.5.1.2　日本部分集団の安全性成績

2.7.4.5.1.2.1　日本部分集団の曝露状況

BO40336試験の日本部分集団の曝露状況の要約を表 2.7.4.5.1.2.1-1及び表 2.7.4.5.1.2.1-2に示す。

BO40336試験の日本部分集団の治験薬投与期間中央値は本剤群23.9カ月（範囲：20～24カ月），プラチナ製剤併用化学療法群では，シスプラチンが2.1カ月（範囲：0～3カ月），カルボプラチンが1.4カ月（範囲：1～1カ月），ゲムシタビン/ペメトレキセド/ビノレルビンが2.3カ月（範囲：0～3カ月）であった。用量強度中央値は，本剤群75.0%，プラチナ製剤併用化学療法群の各薬剤が100.0%であった。

試験全体の安全性解析対象集団と比較すると日本部分集団で本剤群の用量強度中央値は低かった（試験全体の安全性解析対象集団99.4%，日本部分集団75.0%）。試験全体の安全性解析対象集団と比較すると日本部分集団で本剤群において認められた治験薬の減量に至った有害事象及び製品投与の欠落の問題の発現率が高かったことが原因として考えられた。

プラチナ製剤併用化学療法群のレジメンの内訳はプラチナ製剤／ビノレルビンが65.0%（13例），プラチナ製剤／ペメトレキセドが35.0%（7例）であり，試験全体集団の安全性解析対象集団と比較するとビノレルビン併用レジメンの割合が高かった（試験全体の安全性解析対象集団19.2%，日本部分集団65.0%）。

表 2.7.4.5.1.2.1-1　本剤の曝露状況の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Alectinib Exposure, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

Treatment: ALECTINIB

	Alectinib (N=15)
Treatment duration (months)	
n	15
Mean (SD)	23.5 (1.0)
Median	23.9
Min - Max	20 - 24
Treatment duration (months)	
n	15
>18 - <=24	15 (100%)
Dose intensity (%)	
n	15
Mean (SD)	78.9 (21.5)
Median	75.0
Min - Max	50 - 100
Number of doses	
n	15
Mean (SD)	1408.7 (67.9)
Median	1435.0
Min - Max	1227 - 1456
Total cumulative dose (mg)	
n	15
Mean (SD)	680190.00 (192561.80)
Median	655200.00
Min - Max	374850.0 - 873600.0

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.
Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ex.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ex_SE_JP.out
20OCT2023 17:14　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 t_ex_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.1-2　プラチナ製剤併用化学療法の曝露状況の要約（BO40336試験，日本部分集団）

	Cisplatin n = 20	Carboplatin n = 2	Gemcitabine/Pemetrexed/Vinorelbine n = 20
Treatment Duration (months)			
Mean (SD)	1.9 (1.0)	1.4 (0.0)	2.3 (0.8)
Median	2.1	1.4	2.3
Min-Max	0-3	1-1	0-3
Dose intensity (%)			
Median	100.0	100.0	100.0
Min-Max	100-100	100-100	97-100
Number of cycles			
Mean (SD)	3.4 (1.2)	3.0 (0.0)	3.7 (0.9)
Median	4.0	3.0	4.0
Min-Max	1-4	3-3	1-4
Cycle 1	4 (20.0%)	0 (0%)	2 (10.0%)
Cycle 2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cycle 3	1 (5.0%)	2 (100%)	1 (5.0%)
Cycle 4	15 (75.0%)	0 (0%)	17 (85.0%)

Treatment duration is the date of the last study drug administration minus the date of the first study drug administration plus one day.
Dose intensity is the amount of study drug actually received divided by the expected amount to the time of the last administered dose.
［5.3.5.3-1 t_ex_chemo_SE_JP を改変］

2.7.4.5.1.2.2　日本部分集団の安全性成績

BO40336試験の日本部分集団の安全性の概要を表 2.7.4.5.1.2.2-1に，日本部分集団で発現率が10%以上の有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-2に，発現率が10%以上の有害事象を全Grade 及び Grade 3以上で集計した結果を表 2.7.4.5.1.2.2-3に，試験期間中の死亡及び死亡理由の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-4に，重篤な有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-5に，治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-6に，治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-7に，治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約を表 2.7.4.5.1.2.2-8に示す。

日本部分集団の安全性フォローアップ期間中央値は本剤群24.84カ月，プラチナ製剤併用化学療法群3.78カ月であった（5.3.5.3-1 t_fup_FUDUR_SE_JP）。日本部分集団の有害事象の発現率，Grade 3以上の有害事象の発現率，重篤な有害事象の発現率，いずれかの治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率，いずれかの治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は両群で同程度であった。

表 2.7.4.5.1.2.2-1　安全性の概要（BO40336試験，日本部分集団）

Overview of Adverse Events, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one AE	15 (100%)	20 (100%)
Total number of AEs	192	197
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome (Grade 5)	0	0
Grade 3-5 AE	5 (33.3%)	8 (40.0%)
Serious AE	1 (6.7%)	2 (10.0%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	0	0
Serious AE leading to dose modification/interruption	1 (6.7%)	1 (5.0%)
Related Serious AE	0	2 (10.0%)
AE leading to withdrawal from treatment	0	2 (10.0%)
AE leading to dose modification/interruption	9 (60.0%)	10 (50.0%)
Related AE	15 (100%)	20 (100%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	0	2 (10.0%)
Related AE leading to dose modification/interruption	8 (53.3%)	10 (50.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of
the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_oview.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_oview_SE_JP.out
20OCT2023　17:04
Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 t_ae_oview_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-2　発現率10%以上の有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Relation, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	15 (100%)	20 (100%)	15 (100%)	20 (100%)
便秘	10 (66.7%)	13 (65.0%)	9 (60.0%)	11 (55.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (60.0%)	0	7 (46.7%)	0
製品投与の欠落の問題	9 (60.0%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	0	6 (40.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	2 (10.0%)	6 (40.0%)	2 (10.0%)
血中ビリルビン増加	6 (40.0%)	0	6 (40.0%)	0
味覚不全	6 (40.0%)	1 (5.0%)	6 (40.0%)	1 (5.0%)
筋肉痛	5 (33.3%)	1 (5.0%)	3 (20.0%)	0
血中クレアチニン増加	4 (26.7%)	1 (5.0%)	4 (26.7%)	1 (5.0%)
倦怠感	4 (26.7%)	10 (50.0%)	3 (20.0%)	10 (50.0%)
皮膚乾燥	4 (26.7%)	1 (5.0%)	2 (13.3%)	1 (5.0%)
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (20.0%)	0	0	0
そう痒症	3 (20.0%)	1 (5.0%)	1 (6.7%)	0
下痢	3 (20.0%)	3 (15.0%)	2 (13.3%)	2 (10.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20.0%)	0	3 (20.0%)	0
上気道感染	3 (20.0%)	1 (5.0%)	0	0
貧血	3 (20.0%)	3 (15.0%)	2 (13.3%)	3 (15.0%)
関節痛	2 (13.3%)	1 (5.0%)	0	0
筋骨格硬直	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)	0
口内炎	2 (13.3%)	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
高尿酸血症	2 (13.3%)	0	1 (6.7%)	0
上咽頭炎	2 (13.3%)	1 (5.0%)	0	0
洞性徐脈	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)	0
上腹部痛	1 (6.7%)	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
頭痛	1 (6.7%)	3 (15.0%)	0	1 (5.0%)
不眠症	1 (6.7%)	2 (10.0%)	0	1 (5.0%)
嘔吐	1 (6.7%)	2 (10.0%)	1 (6.7%)	2 (10.0%)
しゃっくり	0	7 (35.0%)	0	5 (25.0%)
悪心	0	14 (70.0%)	0	14 (70.0%)
血管炎	0	3 (15.0%)	0	3 (15.0%)
好中球減少症	0	5 (25.0%)	0	5 (25.0%)
好中球数減少	0	6 (30.0%)	0	6 (30.0%)
高カリウム血症	0	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
塞栓症	0	2 (10.0%)	0	1 (5.0%)
食欲減退	0	10 (50.0%)	0	10 (50.0%)
注入部位溢出	0	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
白血球減少症	0	4 (20.0%)	0	4 (20.0%)
白血球数減少	0	6 (30.0%)	0	6 (30.0%)
疲労	0	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SE_JP_p10.out
20OCT2023 16:56　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SE_JP_p10 を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-3　発現率10%以上の重症度別の有害事象（BO40336試験，日本部分集団）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Grade, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)		Chemotherapy (N=20)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	15 (100%)	5 (33.3%)	20 (100%)	8 (40.0%)
便秘	10 (66.7%)	1 (6.7%)	13 (65.0%)	1 (5.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (60.0%)	2 (13.3%)	0	0
製品投与の欠落の問題	9 (60.0%)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	0	2 (10.0%)	0
血中ビリルビン増加	6 (40.0%)	0	0	0
味覚不全	6 (40.0%)	0	1 (5.0%)	0
筋肉痛	5 (33.3%)	0	1 (5.0%)	0
血中クレアチニン増加	4 (26.7%)	0	1 (5.0%)	0
倦怠感	4 (26.7%)	0	10 (50.0%)	0
皮膚乾燥	4 (26.7%)	0	1 (5.0%)	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (20.0%)	0	0	0
そう痒症	3 (20.0%)	0	1 (5.0%)	0
下痢	3 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20.0%)	0	0	0
上気道感染	3 (20.0%)	0	1 (5.0%)	0
貧血	3 (20.0%)	0	3 (15.0%)	0
関節痛	2 (13.3%)	0	1 (5.0%)	0
筋骨格硬直	2 (13.3%)	0	0	0
口内炎	2 (13.3%)	0	2 (10.0%)	0
高尿酸血症	2 (13.3%)	0	0	0
上咽頭炎	2 (13.3%)	0	1 (5.0%)	0
洞性徐脈	2 (13.3%)	0	0	0
上腹部痛	1 (6.7%)	0	2 (10.0%)	0
頭痛	1 (6.7%)	0	3 (15.0%)	0
不眠症	1 (6.7%)	0	2 (10.0%)	0
嘔吐	1 (6.7%)	0	2 (10.0%)	0
しゃっくり	0	0	7 (35.0%)	0
悪心	0	0	14 (70.0%)	0
血管炎	0	0	3 (15.0%)	0
好中球減少症	0	0	5 (25.0%)	3 (15.0%)
好中球数減少	0	0	6 (30.0%)	4 (20.0%)
高カリウム血症	0	0	2 (10.0%)	0
塞栓症	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)
食欲減退	0	0	10 (50.0%)	0
注入部位溢出	0	0	2 (10.0%)	0
白血球減少症	0	0	4 (20.0%)	0
白血球数減少	0	0	6 (30.0%)	1 (5.0%)
疲労	0	0	2 (10.0%)	0

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrd_SE_JP_p10.out
20OCT2023 17:00　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aegrd_SE_JP_p10 を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-4　死亡及び死亡理由の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Deaths, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of deaths	0	0

Percentages for Total Number of Deaths are relative to total N.
All other percentages are relative to n within each module.
For post-study deaths identified through public records, cause of death is not collected and is displayed as "post-study reporting of death".

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_dd.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_dd_SE_JP.out
20OCT2023 17:07　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 t_dd_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-5　重篤な有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Serious Adverse Events by Relation, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Adverse Events		Related Adverse Events	
MedDRA Preferred Term	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	1 (6.7%)	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
虫垂炎	1 (6.7%)	0	0	0
塞栓症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_SER_SE_JP.out
20OCT2023 16:57　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_SER_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-6　治験薬の投与中止に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation by Relation, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	0	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)
血中クレアチニン増加	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
腎機能障害	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSC_SE_JP.out
20OCT2023 16:58　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSC_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-7　治験薬の休薬に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Adverse Events Leading to Dose Interruption by Relation, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	3 (20.0%)	8 (40.0%)	1 (6.7%)	7 (35.0%)
胃炎	1 (6.7%)	0	0	0
歯周炎	1 (6.7%)	0	0	0
虫垂炎	1 (6.7%)	0	0	0
味覚不全	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
悪心	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
好中球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
好中球数減少	0	4 (20.0%)	0	4 (20.0%)
創合併症	0	1 (5.0%)	0	0
白血球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
白血球数減少	0	2 (10.0%)	0	2 (10.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSI_SE_JP.out
20OCT2023 17:00　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSI_SE_JP を再掲］

表 2.7.4.5.1.2.2-8　治験薬の減量に至った有害事象及び副作用の要約（BO40336試験，日本部分集団）

Adverse Events Leading to Dose Reduction by Relation, Safety-Evaluable Patients, Japan Subgroup
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA Preferred Term	Adverse Events		Related Adverse Events	
	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)	Alectinib (N=15)	Chemotherapy (N=20)
Total number of patients with at least one adverse event	8 (53.3%)	5 (25.0%)	8 (53.3%)	5 (25.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (13.3%)	0	2 (13.3%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
筋骨格硬直	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
血中ビリルビン増加	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
倦怠感	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
湿疹	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
便秘	1 (6.7%)	0	1 (6.7%)	0
血管炎	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
好中球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
好中球数減少	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
白血球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
白血球数減少	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
発熱性好中球減少症	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)
疲労	0	1 (5.0%)	0	1 (5.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the closest relationship for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aerel.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aerel_DSR_SE_JP.out
20OCT2023 16:59　Page 1 of 1

［5.3.5.3-1 aerel_DSR_SE_JP を再掲］

2.7.4.5.1.2.3　日本人と外国人の安全性プロファイルの比較

BO40336試験で日本人と外国人（日本部分集団を除く全被験者）のいずれかの集団のいずれかの群で全 Grade の発現率が10%以上であった有害事象を表 2.7.4.5.1.2.3-1に示す。

日本部分集団は被験者数が少ないため，1例あたりの発現率に対する影響が大きい点に留意する必要があるが，日本部分集団と外国人集団の本剤群で認められた有害事象の種類及び発現率は概ね同様であった。

本剤群の外国人集団と比較し，本剤群の日本部分集団の発現率が10%以上高かった有害事象は便秘［本剤群の日本部分集団10例（66.7%），本剤群の外国人集団44例（38.9%），以下同順］，血中クレアチンホスホキナーゼ増加［9例（60.0%），46例（40.7%）］，製品投与の欠落の問題［9例（60.0%），12例（10.6%）］，味覚不全［6例（40.0%），7例（6.2%）］，血中クレアチニン増加［4例（26.7%），15例（13.3%）］，倦怠感［4例（26.7%），2例（1.8%）］，皮膚乾燥［4例（26.7%），2例（1.8%）］，そう痒症［3例（20.0%），5例（4.4%）］，上気道感染［3例（20.0%），6例（5.3%）］，筋骨格硬直［2例（13.3%），0例（0%）］，口内炎［2例（13.3%），2例（1.8%）］及び上咽頭炎［2例（13.3%），2例（1.8%）］であった。

一方，本剤群の日本部分集団と比較し，本剤群の外国人集団の発現率が10%以上高かった有害事象は COVID-19［本剤群の日本部分集団3例（20.0%），本剤群の外国人集団34例（30.1%），以下同順］，疲労［0例（0%），18例（15.9%）］，体重増加［0例（0%），17例（15.0%）］及び無力症［0例（0%），14例（12.4%）］であった。

本剤群の外国人集団と比較し，本剤群の日本部分集団の発現率が10%以上高かった有害事象のうち，便秘及び倦怠感は，プラチナ製剤併用化学療法群でも外国人集団と比較して日本部分集団で発現率が10%以上高かった。また，便秘及び倦怠感以外の有害事象についても Grade 3

以上の有害事象はほとんど認められておらず，治験薬の投与中止に至った有害事象も認められなかったことから（表 2.7.4.5.1.2.2-6），日本部分集団に特有の安全性上の懸念はないと考えられた。

表 2.7.4.5.1.2.3-1　発現率10%以上の有害事象の日本部分集団と外国人集団の比較（BO40336試験）

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)				Chemotherapy (N=120)			
	Japanese (N=15)		Non-Japanese (N=113)		Japanese (N=20)		Non-Japanese (N=100)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
Total number of patients with at least one adverse event	15 (100%)	5 (33.3%)	111 (98.2%)	33 (29.2%)	20 (100%)	8 (40.0%)	92 (92.0%)	29 (29.0%)
便秘	10 (66.7%)	1 (6.7%)	44 (38.9%)	0	13 (65.0%)	1 (5.0%)	17 (17.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (60.0%)	2 (13.3%)	46 (40.7%)	6 (5.3%)	0	0	1 (1.0%)	1 (1.0%)
製品投与の欠落の問題	9 (60.0%)	0	12 (10.6%)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	0	47 (41.6%)	1 (0.9%)	0	0	6 (6.0%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (40.0%)	0	37 (32.7%)	2 (1.8%)	2 (10.0%)	0	9 (9.0%)	0
血中ビリルビン増加	6 (40.0%)	0	37 (32.7%)	2 (1.8%)	0	0	1 (1.0%)	0
味覚不全	6 (40.0%)	0	7 (6.2%)	0	1 (5.0%)	0	2 (2.0%)	0
筋肉痛	5 (33.3%)	0	31 (27.4%)	1 (0.9%)	1 (5.0%)	0	1 (1.0%)	0
血中クレアチニン増加	4 (26.7%)	0	15 (13.3%)	1 (0.9%)	1 (5.0%)	0	5 (5.0%)	0
倦怠感	4 (26.7%)	0	2 (1.8%)	0	10 (50.0%)	0	6 (6.0%)	0
皮膚乾燥	4 (26.7%)	0	2 (1.8%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	3 (20.0%)	0	34 (30.1%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
そう痒症	3 (20.0%)	0	5 (4.4%)	0	1 (5.0%)	0	2 (2.0%)	0
下痢	3 (20.0%)	0	13 (11.5%)	1 (0.9%)	3 (15.0%)	0	7 (7.0%)	1 (1.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (20.0%)	0	29 (25.7%)	0	0	0	4 (4.0%)	0
上気道感染	3 (20.0%)	0	6 (5.3%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
貧血	3 (20.0%)	0	27 (23.9%)	0	3 (15.0%)	0	28 (28.0%)	1 (1.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn_SE_p10.out
20OCT2023 16:59

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)				Chemotherapy (N=120)			
	Japanese (N=15)		Non-Japanese (N=113)		Japanese (N=20)		Non-Japanese (N=100)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
関節痛	2 (13.3%)	0	8 (7.1%)	0	1 (5.0%)	0	1 (1.0%)	0
筋骨格硬直	2 (13.3%)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	2 (13.3%)	0	2 (1.8%)	1 (0.9%)	2 (10.0%)	0	1 (1.0%)	0
高尿酸血症	2 (13.3%)	0	10 (8.8%)	0	0	0	2 (2.0%)	0
上咽頭炎	2 (13.3%)	0	2 (1.8%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
洞性徐脈	2 (13.3%)	0	4 (3.5%)	0	0	0	0	0
ワクチン接種合併症	1 (6.7%)	0	0	0	1 (5.0%)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (6.7%)	0	3 (2.7%)	0	1 (5.0%)	0	6 (6.0%)	0
過誤による製品投与欠落	1 (6.7%)	0	15 (13.3%)	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (6.7%)	0	18 (15.9%)	1 (0.9%)	1 (5.0%)	0	3 (3.0%)	0
呼吸困難	1 (6.7%)	0	12 (10.6%)	1 (0.9%)	0	0	3 (3.0%)	0
湿疹	1 (6.7%)	0	3 (2.7%)	0	1 (5.0%)	0	0	0
上腹部痛	1 (6.7%)	0	5 (4.4%)	0	2 (10.0%)	0	3 (3.0%)	0
頭痛	1 (6.7%)	0	13 (11.5%)	0	3 (15.0%)	0	5 (5.0%)	0
発疹	1 (6.7%)	0	17 (15.0%)	1 (0.9%)	0	0	7 (7.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (6.7%)	1 (6.7%)	0	0	1 (5.0%)	0	0	0
不眠症	1 (6.7%)	0	3 (2.7%)	0	2 (10.0%)	0	3 (3.0%)	0
末梢性浮腫	1 (6.7%)	0	12 (10.6%)	0	0	0	1 (1.0%)	0
嘔吐	1 (6.7%)	0	8 (7.1%)	0	2 (10.0%)	0	28 (28.0%)	2 (2.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn_SE_p10.out
20OCT2023 16:59

Adverse Events with an Incidence Rate at Least 10% by Japanese/Non-Japanese and Grade, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

	Alectinib (N=128)				Chemotherapy (N=120)			
	Japanese (N=15)		Non-Japanese (N=113)		Japanese (N=20)		Non-Japanese (N=100)	
MedDRA Preferred Term	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5	All Grade	Grade3-5
しゃっくり	0	0	0	0	7 (35.0%)	0	2 (2.0%)	0
悪心	0	0	10 (8.8%)	0	14 (70.0%)	0	73 (73.0%)	5 (5.0%)
血管炎	0	0	0	0	3 (15.0%)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	9 (8.0%)	0	0	0	6 (6.0%)	0
好中球減少症	0	0	2 (1.8%)	0	5 (25.0%)	3 (15.0%)	14 (14.0%)	7 (7.0%)
好中球数減少	0	0	3 (2.7%)	0	6 (30.0%)	4 (20.0%)	15 (15.0%)	8 (8.0%)
高カリウム血症	0	0	2 (1.8%)	0	2 (10.0%)	0	0	0
塞栓症	0	0	0	0	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1 (1.0%)	0
食欲減退	0	0	7 (6.2%)	0	10 (50.0%)	0	25 (25.0%)	1 (1.0%)
体重増加	0	0	17 (15.0%)	1 (0.9%)	0	0	1 (1.0%)	0
注入部位溢出	0	0	0	0	2 (10.0%)	0	0	0
尿路感染	0	0	11 (9.7%)	1 (0.9%)	0	0	2 (2.0%)	1 (1.0%)
白血球減少症	0	0	1 (0.9%)	0	4 (20.0%)	0	5 (5.0%)	1 (1.0%)
白血球数減少	0	0	2 (1.8%)	0	6 (30.0%)	1 (5.0%)	17 (17.0%)	3 (3.0%)
発熱	0	0	7 (6.2%)	0	0	0	4 (4.0%)	0
疲労	0	0	18 (15.9%)	1 (0.9%)	2 (10.0%)	0	14 (14.0%)	2 (2.0%)
浮動性めまい	0	0	9 (8.0%)	0	0	0	11 (11.0%)	0
無力症	0	0	14 (12.4%)	0	0	0	19 (19.0%)	3 (3.0%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0.
All counts represent subjects. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the greatest intensity for this preferred term.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/aegrdjpn.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/aegrdjpn_SE_p10.out
20OCT2023 16:59

［5.3.5.3-1 aegrdjpn_SE_p10 を再掲］

2.7.4.5.2 外因性要因

BO40336試験では，喫煙や飲酒等の外因性要因に関する部分集団解析は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

BO40336試験では，薬物相互作用の検討は行っておらず，新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦及び授乳中の女性を対象とした臨床試験は実施されておらず，妊婦及び授乳中の女性に対する本剤の安全性に関して新たな情報は得られていない。

BO40336試験では試験期間中に妊娠の報告はなかった（5.3.5.1-1 5.2.3.4項参照）。

2.7.4.5.5 過量投与

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

新たな情報は得られていない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は，本邦では「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で，2014年7月4日に初めて承認され，「再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫」の適応でも2020年2月21日に承認された。米国では2015年12月11日に，欧州連合では2017年2月16日に「*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の適応で承認されており，2023年7月3日現在，二次治療を適応として世界約105カ国，一次治療を適応として世界103カ国で承認されている。

2.7.4.6.1 国内における市販後の使用経験（使用成績調査）

本項の記載内容は，再発又は難治性の *ALK* 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫の申請資料2.7.4.6.1.1項と同様である。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の適応における承認条件及び医薬品リスク管理計画に基づき，2014年9月5日より本剤投与予定症例全例を対象とした使用成績調査を開始し，2017年3月31日まで実施した。登録症例1251例のうち，1229例が調査票回収症例であり，その内，1221例を安全性解析対象症例とした。

安全性解析対象症例の患者背景として，性別は男性が46.10%（563/1221例），女性が53.80%（657/1221例），年齢は中央値が62.0歳で，75歳以上が12.94%（158/1221例）であった。使用理由は *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌が99.59%（1216/1221例）であった。組織型は腺癌が95.74%（1169/1221例），PS は PS2以上が16.13%（197/1221例），PS3以上が7.28%（89/1221例）であった。*ALK* 融合遺伝子検査結果は FISH+かつ IHC+が63.06%（770/1221例）であった。クリゾチニブの前治療歴（有）が62.98%（769/1221例）であった。治療ラインは一次治療が18.26%（223/1221例），二次治療が31.61%（386/1221例），三次治療が22.76%（278/1221例），四次治療以降が26.78%（327/1221例）であった。

実投与期間の中央値が449.0日で，総投与期間の中央値が473.0日であった。また平均1日投与量の平均値±標準偏差は583.4±62.8 mg であり，平均1日投与量が600 mg 投与であった症例は86.65% （1058/1221例）であった。

安全性解析対象症例1221例における副作用等発現症例率は53.56%（654/1221例），発現件数は1512件であり，主な副作用（副作用発現症例率5%以上）は，血中クレアチニン増加8.19%（100/1221例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加7.12%（87/1221例），血中ビリルビン増加6.30%（77/1221例），便秘5.89%（72/1221例）であった。重篤な副作用発現症例率は9.99%（122/1221例），発現件数は158件であった。主な重篤な副作用発現症例率（副作用発現症例5例以上）の内訳は，間質性肺疾患3.11%（38/1221例），貧血0.90%（11/1221例），肺臓炎0.49%（6/1221例），好中球数減少，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各0.40%（5/1221例）であった。

重点調査項目及びその他の安全性検討事項の副作用発現症例率は以下のとおりであった。間質性肺疾患は3.84%（47/1221例）［95%信頼区間（CI）：2.84-5.08］，発現件数は48件であり，その内重篤は46例47件であった。非重篤は1例1件であり，肺線維症であった。肝機能障害は19.81%（242/1221例）（95%CI：17.61-22.16），発現件数は390件であり，その内重篤は4例5件であった。重篤な肝機能障害の転帰は，すべて回復又は軽快であった。好中球減少及び白血球減少は7.61%（93/1221例）（95%CI：6.19-9.24），発現件数は163件であり，その内重篤は5例10件であった。重篤な好中球減少及び白血球減少の転帰は，すべて回復であった。

QT 間隔延長は0.24%（3/1221例），発現件数は3件であり，すべて非重篤であった。転帰は回復が2件，未回復が1件であった。徐脈は0.65%（8/1221例），発現件数は8件であり，重篤4件，非重篤4件であった。転帰は回復が3件，軽快が3件，未回復が2件であった。視覚障害は0.73%（9/1221例），発現件数は10件であり，すべて非重篤であった。転帰は回復が3件，軽快が4件，未回復が3件であった。消化管穿孔は0.24%（3/1221例），発現件数は3件であり，すべて重篤であった。転帰は回復が1件，軽快が1件，未回復が1件であった。動脈血栓塞栓症は0.08%（1/1221例），発現件数は1件であり，重篤であった。転帰は未回復であった。静脈血栓塞栓症は0.57%（7/1221例），発現件数は7件であり，その内重篤は5例5件であった。転帰は回復が2件，軽快が5件であった。

以上，本集計結果について，特段の対応が必要となるような新たな安全性上の問題点は認められず，更に国内臨床試験と比べた結果，安全性プロファイルに大きな相違はないものと考えられた。本結果に基づき，2018年11月8日に開催された医薬品第二部会で本剤の承認条件の解除が報告されており，本剤の国内市販後における安全性は確保されていると考える。

2.7.4.6.2　世界における市販後の使用経験

本項では，最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査期間：2022年7月4日～2023年7月3日）（5.3.6-1参照）に記載されている安全性情報に基づき，国際誕生日（IBD）である2014年7月4日からデータロックポイント（DLP）である2023年7月3日までの本剤の市販後データを要約した。

2.7.4.6.2.1　推定使用患者数

IBD である2014年7月4日から DLP である2023年7月3日までの本剤の市販後の累積使用患者数は[redacted]例と推定された。

2.7.4.6.2.2　有害事象

IBD から2023年7月3日までの市販後情報源からの累積有害事象報告より，報告数の多かった SOC は，「一般・全身障害および投与部位の状態」，「臨床検査」，「胃腸障害」「傷害、中毒および処置合併症」及び「皮膚および皮下組織障害」であった。これらのデータから，新

たな安全性上の懸念は示唆されなかった。

市販後情報源からの累積有害事象報告を表 2.7.4.6.2.2-1に示す。

表 2.7.4.6.2.2-1　市販後情報源からの累積有害事象報告*

	Spontaneous, including health authority (worldwide) and literature			Non-interventional post-marketing study and reports from other solicited sources**
	serious	non-serious	Total	serious
SOC	cum.	cum.	cum.	cum.
Infections and infestations	276	145	421	474
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	380	55	435	499
Blood and lymphatic system disorders	233	215	448	84
Immune system disorders	9	22	31	7
Endocrine disorders	6	18	24	6
Metabolism and nutrition disorders	111	185	296	68
Psychiatric disorders	74	166	240	56
Nervous system disorders	221	628	849	282
Eye disorders	43	163	206	38
Ear and labyrinth disorders	7	22	29	37
Cardiac disorders	331	74	405	176
Vascular disorders	72	59	131	86
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	679	411	1090	431
Gastrointestinal disorders	275	1278	1553	190
Hepatobiliary disorders	321	192	513	135
Skin and subcutaneous tissue disorders	207	1002	1209	38
Musculoskeletal and connective tissue disorders	123	811	934	91
Renal and urinary disorders	193	93	286	100
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	3	16	19	0
Reproductive system and breast disorders	7	46	53	5
Congenital, familial and genetic disorders	5	19	24	3
General disorders and administration site conditions	717	2813	3530	976
Investigations	428	1527	1955	166
Injury, poisoning and procedural complications	97	1176	1273	137
Surgical and medical procedures	17	18	35	26
Social circumstances	4	10	14	9
Product issues	2	39	41	1
Total	**4841**	**11203**	**16044**	**4121**

*Non-interventional studies (including post-authorisation safety studies), reports from other solicited sources, and spontaneous ICSRs (i.e., reports from healthcare professionals, consumers, health authorities [worldwide], and scientific literature)

**This does not include interventional clinical trials.

［5.3.6-1 Appendix 2B-I を改変］

2.7.4.6.3　市販後データの結論

臨床試験，市販後の使用経験及び公表文献からのデータ並びにその他の安全性リスクマネジ

メントの情報源からのデータを含め，本 PBRER の報告対象期間中に入手した関連データを評価した。これらのデータの評価に基づくと，新たな安全性の懸念事項は特定されず，承認された適応及び進行中の試験における本剤のベネフィット・リスクプロファイルは依然として良好である。

2.7.4.7 付録

該当なし。

目次

2.7.5 参考文献 2

2.7.5 参考文献

1) 2.7.1 で引用した文献
該当なし。

2) 2.7.2 で引用した文献
2.7.2.6項参照。

3) 2.7.3 で引用した文献
該当なし。

4) 2.7.4 で引用した文献
該当なし。

5) 2.7.6 で引用した文献
該当なし。

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 3
2.7.6.1 概要 4
2.7.6.1.1 BO40336 試験 4
2.7.6.1.2 NP28991 試験 12
2.7.6.2 付録 19
2.7.6.2.1 有害事象の集計表（BO40336 試験） 19
2.7.6.2.2 個別症例の詳細 44

表一覧

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表 3
表 2.7.6.1.1-1 有効性の概要 9
表 2.7.6.1.1-2 安全性の概要 11
表 2.7.6.1.2-1 グループ1での RO5424802及び RO5468924の PK パラメータに及ぼす高脂肪食の影響の統計的推定 16
表 2.7.6.1.2-2 グループ2での RO5424802及び RO5468924の PK パラメータに対するエソメプラゾールの影響の統計的推定 16
表 2.7.6.2.1-1 主な有害事象（NCI CTCAE の最高グレード別，器官別大分類及び基本語別） 19

略語一覧

略語	英名	和名
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the blood concentration time curve	薬物血中濃度–時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	-	0時間から最終測定濃度までの AUC
$AUC_{0\text{-}\infty}$	-	0時間から無限大時間までの AUC
BID	twice daily	1日2回
CCOD	clinical cut-off date	臨床カットオフ日
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CNS-DFS	time to CNS recurrence or death	CNS 再発又は死亡までの期間
COVID-19	Coronavirus Disease 2019	新型コロナウイルス感染症
C_{trough}	trough plasma concentration before dosing	投与前の最低血中濃度
CV(%)	Coefficient of variation of the arithmetic mean	算術平均値の変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DFS	disease-free survival	無病生存期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	ー
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
HR	hazard ratio	ハザード比
INV	investigator	治験責任（分担）医師
ITT	intent-to-treat	ー
IxRS	interactive voice or web-based response system	インタラクティブ音声／Web 応答システム
MCS	mental component summary	精神的側面の QoL サマリースコア
M/P	M4 metabolite/parent	M4代謝物/本剤未変化体
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
NE	not estimable	推定不能
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PCS	physical component summary	身体的側面の QoL サマリースコア
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PS	performance status	全身状態
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
TEAE	treatment-emergent adverse event	投与期間中の有害事象
T_{max}	time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間

2.7.6　個々の試験のまとめ

表 2.7.6-1　臨床試験一覧表

地域	試験番号(略名)	相(依頼者)	試験デザイン	対象	被験者数	用法・用量	主要評価項目	CTD 番号<資料区分>
国内及び海外	BO40336 (ALINA)	III (Roche/中外)	非盲検ランダム化	IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 陽性の NSCLC 完全切除患者	257例 アレクチニブ（以下，本剤）群 130例 プラチナ製剤併用化学療法群 127例	本剤群 本剤600 mg BID 食後に経口投与 最大24カ月 プラチナ製剤併用化学療法群 以下のいずれかを1サイクル21日として4サイクル施行 [a] シスプラチン 75 mg/m^2 + ビノレルビン25 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ゲムシタビン1250 mg/m^2 シスプラチン 75 mg/m^2 + ペメトレキセド500 mg/m^2	治験責任（分担）医師評価による DFS	5.3.5.1-1 <評価>
海外	NP28991	I (Roche)	非盲検 2群比較	健康成人	42例 グループ1 18例 グループ2 24例	本剤 [b] 600 mg（150 mg カプセル×4）を単回経口投与 エソメプラゾール [c] 40 mg QD 経口投与（40 mg カプセル）	PK	5.3.1.1-1 <評価>

ALK = 未分化リンパ腫キナーゼ；BID = 1 日 2 回；DFS = 無病生存期間；NSCLC = 非小細胞肺癌；QD = 1 日 1 回；PK = 薬物動態

a) シスプラチンに忍容性がない場合，カルボプラチンで代用可能。

b) グループ 1 では，空腹時投与として一晩（10 時間以上）絶食後に投与，食後投与として一晩（10 時間以上）絶食後，高脂肪・高カロリー食を 30 分以内に摂取し，食事開始 30 分後に投与した。グループ 2 の Day 1 ではグループ 1 の食後投与に準じて投与した。Day 16 では標準食を 30 分以内で摂取し，食事開始 30 分後に投与した。

c) グループ 2 の Day 11～Day 15 は一晩（10 時間以上）絶食後，通常の朝食の 1 時間以上前に投与した。Day 16 では一晩（10 時間以上）絶食後，標準食摂取開始 1.5 時間前に投与した。

2.7.6.1　概要

2.7.6.1.1　BO40336試験

1）　試験の標題

A phase III, open-label, randomized study to evaluate the efficacy and safety of adjuvant alectinib versus adjuvant platinum-based chemotherapy in patients with completely resected Stage IB (tumors ≥ 4 cm) to stage IIIA anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer

IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の *ALK* 陽性非小細胞肺癌の完全切除患者を対象に，術後補助療法におけるアレクチニブとプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較する第 III 相非盲検ランダム化試験

2）　治験依頼者/実施地域

F. Hoffmann-La Roche 社

韓国，中国，日本，イタリア，ロシア連邦，トルコ，ウクライナ，ポーランド，スペイン，オーストラリア，フランス，ドイツ，台湾，オーストリア，ベラルーシ，タイ，米国，デンマーク，英国，ギリシャ，ハンガリー，イスラエル，ルーマニア，ボスニア・ヘルツェゴビナ，エジプト，カザフスタン

3）　公表

該当なし

4）　治験実施期間

最初の被験者の登録：2018年8月16日

データカットオフ日

有効性及び安全性：2023年6月26日

PK：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

最後の被験者の最終来院日：未到達

- 治験薬の投与期間

治験薬（本剤又はプラチナ製剤併用化学療法）の投与期間終了（本剤で24カ月，プラチナ製剤併用化学療法で1サイクル21日として4サイクル），再発，許容できない毒性の発現，同意の撤回，被験者の死亡のいずれか早い時点までの期間

5）　フェーズ

第 III 相

6)　目的及び評価項目

有効性の主要目的	対応する評価項目	統計的手法
• IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象に，本剤の有効性をプラチナ製剤併用化学療法と比較して評価する。	• DFS。ランダム化から，画像データ，生検検体（臨床的に実施可能な場合）の結果，及び臨床状態の統合評価を踏まえた治験責任（分担）医師の評価に基づき再発又は新たな原発性 NSCLC が最初に確認された時点，又は原因を問わない死亡のいずれか早い方の時点までの期間として定義する。	• DFS の群間比較は，治験実施計画書定義の IxRS に入力された層別因子に従い，層別 log-rank 検定に基づいて行われた。 • Cox 比例ハザードモデルを用いて治験実施計画書定義の層別因子に従い，投与群間の HR 及び 95% CI を推定した。 • Kaplan-Meier 法を用いて各投与群の DFS 中央値を推定した。Brookmeyer-Crowley 法を用いて，各投与群の DFS 中央値の 95% CI を算出した。
有効性の副次的目的	**対応する評価項目**	**統計的手法**
• IB（腫瘍径 4 cm 以上）～IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象に，本剤の有効性をプラチナ製剤併用化学療法と比較して評価する。	• OS。ランダム化から原因を問わない死亡までの期間と定義する。	• 主要評価項目と同様
有効性の探索的目的	**対応する評価項目**	**統計的手法**
• プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群における DFS 率を評価する。	• 指標となる 3，4，5 年の時点での DFS 率	• 各投与群で Kaplan-Meier 法を用いて 3，4，5 年の時点での DFS 率を推定し，Greenwood の公式を用いて 95% CI を算出した。
• 人口統計学的特性及びベースライン時の予後因子特性が本剤群の DFS 期間に及ぼす影響を，プラチナ製剤併用化学療法群と比較して評価する。	• 人口統計学的特性（年齢，性別，人種／民族等）及びベースライン時の予後因子特性（病期，喫煙歴，ECOG PS 等）が部分集団解析による DFS 期間に及ぼす影響	• 部分集団別の DFS を Cox 比例ハザードモデルで推定した非層別 HR，及び DFS 中央値の Kaplan-Meier 推定値を含む DFS を部分集団別にフォレストプロットで示した。

有効性の探索的目的	対応する評価項目	統計的手法
• 本剤群で最初に確認された腫瘍の再発又は新たな原発性 NSCLC の部位を，プラチナ製剤併用化学療法群と比較して評価する。	• 最初に確認された腫瘍の再発又は新たな原発性 NSCLC の部位	• 記述統計（頻度及びパーセンテージ）を用いた。
安全性の目的	**対応する評価項目**	**統計的手法**
• IB（腫瘍径 4 cm 以上）～ IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象に，本剤の安全性及び忍容性をプラチナ製剤併用化学療法と比較して評価する。	• 有害事象発現率（重症度は NCI CTCAE v5.0 を用いて判定） • 安全性に関連する臨床検査値 • バイタルサイン • 心電図	• 記述統計（頻度及びパーセンテージ）を用いた。
PK 解析の目的（本剤群のみ）	**対応する評価項目**	**統計的手法**
• IB（腫瘍径 4 cm 以上）～ IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者を対象に，本剤とその主要代謝物の PK を明らかにする。 • 日本の実施医療機関のみ：日本人被験者における本剤とその主要代謝物の PK を明らかにする。	• 特定の時点における本剤とその主要代謝物の血漿中薬物濃度	• AUC，C_{max} 及び T_{max} などの PK パラメータを算出した。 • 記述統計は幾何平均（geo CV%）として示した。T_{max} を除くすべてのパラメータ n は，中央値（最小値-最大値）として示した。
患者報告アウトカムの探索的評価の目的	**対応する評価項目**	**統計的手法**
• プラチナ製剤併用化学療法と比較して被験者の生活の質及び日常生活機能に対する本剤の影響を明らかにする。	• PCS，MCS，PF（SF-36v2®の対応するスコアで測定）におけるベースラインからの変化量の平均値	• SF-36v2®の PCS，MCS 及び各健康領域の要約統計量及びベースラインからの変化量の平均値を来院別及び投与群別に報告した。

AUC =薬物血中濃度-時間曲線下面積；C_{max} =最高血中濃度；CI =信頼区間；CV% = 算術平均値の変動係数
ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group；HR = ハザード比；IxRS = インタラクティブ音声/Web 応答システム；MCS =精神的側面の QoL サマリースコア；NCI CTCAE = 有害事象共通用語規準；OS = 全生存期間；PCS = 身体的側面の QoL サマリースコア；PS = performance status；PF = 身体機能；QoL = 生活の質；SF-36v2 = Short Form item health survey, version 2；T_{max} =最高血漿中濃度到達時間

7） 治験デザイン

BO40336試験は Union Internationale Contre le Cancer（UICC）/American Joint Committee on Cancer（AJCC）に従い，IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の完全切除後の *ALK* 陽性 NSCLC で，必要な適格性基準をすべて満たした患者を対象に，術後補助療法としての本剤とプラチナ製剤併用化学療法の有効性及び安全性を比較するランダム化多施設共同国際非盲検第 III 相試験である。適格患者を1：1の割付比で本剤群及びプラチナ製剤併用化学療法群に層別ランダム化することとした。ランダム化の層別因子として，病期分類（IB 期［腫瘍径4 cm 以上］vs. II 期 vs.

IIIA 期）及び人種（アジア人 vs. 非アジア人）を用いた。本治験の主要評価項目は治験責任（分担）医師の評価による DFS であり，副次評価項目は OS とした。

DFS は，II～IIIA 期の部分集団で約67%のイベントが認められた時点で，中間解析を 1 回実施することとした（約59件の DFS イベントが認められた時点で実施）。

治験依頼者は，独立データモニタリング委員会（iDMC）が評価した，事前に計画された DFS 中間解析の統計学的有意性の境界を超えるまで，割付け情報について盲検化されたままであった。

8） 被験者数

約38カ月間で約255例を登録する予定であった。

本試験には257例が登録され，ランダム化された（本剤群：130例，プラチナ製剤併用化学療法群：127例）。

登録した257例全例を intent-to-treat（ITT）集団とし，治験薬を投与した248例を安全性解析対象集団とした（本剤群：128例，プラチナ製剤併用化学療法群：120例）。

9） 診断及び主な組入基準

IB（腫瘍径4 cm 以上）～IIIA 期の NSCLC であることが組織学的に確認され，米国食品医薬品局（FDA）承認及び Conformité Européenne（CE）マークのある検査法による評価で *ALK* 陽性と確認され，完全切除（断端陰性）され，必要な適格基準をすべて満たした患者。

10）治験薬の投与量，投与方法

本剤群：アレクチニブ600 mg（150 mg カプセルを4カプセル）を朝夕 BID 食後に経口投与した（最大：24カ月）。

プラチナ製剤併用化学療法群：1サイクル21日として4サイクル施行した。治験責任（分担）医師は，以下のプラチナ製剤併用化学療法レジメンの1つを選択することができた。

- Day 1 のシスプラチン 75 mg/m^2 と Day 1 及び 8 のビノレルビン 25 mg/m^2
- Day 1 のシスプラチン 75 mg/m^2 と Day 1 及び 8 のゲムシタビン 1250 mg/m^2
- Day 1 のシスプラチン 75 mg/m^2 と Day 1 のペメトレキセド 500 mg/m^2

シスプラチン併用レジメンに対して忍容性がない場合は，上記の組合せのいずれかで，シスプラチンの代わりにカルボプラチンを使用できた。

<u>結果の要約と結論</u>

11）人口統計学的特性及びその他のベースライン時疾患特性

人口統計学的特性及びベースライン時疾患特性は，ITT 集団の本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で概ね同様であった。プラチナ製剤併用化学療法群と比較して，本剤群では女性の割合（本剤群57.7%，プラチナ製剤併用化学療法群46.5%）及び喫煙歴がない被験者の割合（本剤群64.6%，プラチナ製剤併用化学療法群55.1%）が高かった。

標本特性として集団全体では，性別は男性（47.9%），女性（52.1%）の割合であり，患者の年齢の中央値は56.0歳（範囲：26~87歳）であった。多くの被験者（76.3%）が65歳未満であった。ベースライン時の ECOG PS はすべての被験者で0（53.3%）又は1（46.7%）であり，多くの被験者は喫煙歴がなかった（59.9%）。多くの女性被験者は閉経後であった（57.5%）。電子症例報告書（eCRF）で報告された人種分布は，本剤群とプラチナ製剤併用化学療法群で同様であり，被験者の大半がアジア人（55.6%），次いで白人（41.6%）であった。被験者の大半（96.9%）は非ヒスパニック系又は非ラテン系であった。

ITT 集団の大部分が IIIA 期（eCRF で54.9%，IxRS で54.1%）及び非扁平上皮型（96.5%）であった。非扁平上皮型の被験者のうち，最も多く認められたサブタイプは腺癌（96.0%）であった。ITT 集団全体での最大腫瘍径の中央値は2.8 cm（範囲：0.6 cm~17.0 cm）であった。最も多く報告された T 因子は T2a（41.2%），N 因子は N2（50.6%）であった。

BO40336試験における ITT 集団の NSCLC 診断からランダム化までの期間の中央値は2.0カ月（範囲：0.4カ月~13.1カ月）であった。

12）曝露

2023年6月26日の臨床カットオフ日（CCOD）時点で，本剤曝露期間の中央値は23.9カ月（範囲：0～25カ月）であった。本剤の用量強度の中央値は99.4%（n = 120，範囲：47%～100%）であり，投与回数の中央値は1434回（範囲：14回～1522回）であった。本剤の治療期間は，18カ月超24カ月以下が65.6%と最も多く，次いで24カ月超30カ月以下が21.9%であった。

プラチナ製剤併用化学療法群の患者（n = 120）は，中央値でシスプラチンを4サイクル，ゲムシタビン/ペメトレキセド/ビノレルビンを4サイクル完遂した（範囲：各症例で1～4サイクル）。

最も多かった化学療法レジメンはシスプラチン/ペメトレキセド（120例中95例［79.2%］）であり，そのうち82.1%が4サイクルを完遂した。2番目に多く使用されたレジメンはシスプラチン/ビノレルビン（120例中23例［19.2%］）であり，そのうち78.3%が4サイクルを完遂した。プラチナ製剤化学療法群の1例はシスプラチン/ゲムシタビンの投与を受け，4サイクルを完遂した。

13）有効性の結果

2023年6月26日の CCOD 時点で，II～IIIA 期集団において59件の DFS イベントが発生し，DFS 中間解析の中止境界を越えた。II～IIIA 期集団及び ITT 集団（IB～IIIA 期）における治験責任（分担）医師（INV）判定 DFS，OS 及び中枢神経系の再発又は死亡までの期間（CNS-DFS）に関する主な有効性の結果の概要を表 2.7.6.1.1-1に示す。主な所見は以下のとおりである。

- BO40336 試験は，事前に計画された中間解析時点で主要評価項目である INV 判定 DFS を達成し，II～IIIA 期の部分集団及び ITT 集団のいずれにおいても，本剤はプラチナ製剤併用化学療法と比較して統計学的に有意かつ臨床的に意味のある改善を示した。本剤投与のベネフィットは，事前に規定した部分集団全体で概ね一貫していた。
- 24 カ月 DFS 率は，II～IIIA 期の部分集団（本剤群：93.8%，プラチナ製剤併用化学療法群：63.0%）及び ITT 集団（本剤群：93.6%，プラチナ製剤併用化学療法群：63.7%）ともに本剤群がプラチナ製剤併用化学療法群に比べて高かった。本剤による DFS 率の改善は，II～IIIA 期の部分集団（本剤群：88.3%，プラチナ製剤併用化学療法群：53.3%）及び ITT 集団（本剤群：88.7%，プラチナ製剤併用化学療法群：54.0%）のいずれにおいても，36 カ月時点でプラチナ製剤併用化学療法よりも維持されていた。
- 副次評価項目である ITT 集団の OS（IB～IIIA 期）は immature であり，イベント対患者比が低かった（6 件：本剤群の死亡 2 件，プラチナ製剤併用化学療法群の死亡 4 件［プラチナ製剤併用化学療法群で 1 件が死因不明で報告されたが，イベントとしてカウントされなかった。］）。
- ITT 集団における探索的評価項目の CNS-DFS では，プラチナ製剤併用化学療法群と比較して本剤群で臨床的に意味のある CNS-DFS の延長が示された。

表 2.7.6.1.1-1　有効性の概要

	Alectinib	Chemotherapy
Primary Efficacy Endpoint		
DFS in Stage II–IIIA	N = 116	N = 115
Patients with event (%)	14 (12.1%)	45 (39.1%)
Median DFS (95% CI), months	NE (NE, NE)	44.4 (27.8, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.24 (0.13, 0.45)	
p-value (stratified log-rank)	< 0.0001	
24 Month DFS% (95% CI)	93.8 (89.36, 98.25)	63.0 (53.33, 72.68)
Patients remaining at risk	67	48
36 Month event free rate (%) (95% CI)	88.3 (80.83, 95.83)	53.3 (42.34, 64.16)
Patients remaining at risk	35	23
DFS in ITT (Stage IB–IIIA)	N = 130	N = 127
Patients with event (%)	15 (11.5%)	50 (39.4%)
Median DFS (95% CI), months	NE (NE, NE)	41.3 (28.5, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.24 (0.13, 0.43)	
p-value (stratified log-rank)	< 0.0001	
24 Month DFS% (95% CI)	93.6 (89.38, 97.91)	63.7 (54.59, 72.90)
Patients remaining at risk	74	55
36 Month DFS% (95% CI)	88.7 (81.76, 95.63)	54.0 (43.73, 64.21)
Patients remaining at risk	39	27
Secondary Efficacy Endpoint		
OS in ITT (Stage IB–IIIA)	N = 130	N = 127
Median duration of survival follow-up (months)	27.8	28.4
Patients with event (%)	2 (1.5%)	4 (3.1%)
Median OS (95% CI), months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.46 (0.08, 2.52)	
Key Exploratory Efficacy Endpoint		
CNS–DFS in ITT (Stage IB–IIIA)	N = 130	N = 127
Patients with event (%)	5 (3.8%)	18 (14.2%)
Median time to CNS recurrence (95% CI), months	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Stratified HR (95% CI)	0.22 (0.08, 0.58)	
24 Month CNS-DFS% (95% CI)	98.4 (96.11, 100.00))	85.8 (78.83, 92.82)
Patients remaining at risk	74	57
36 Month CNS-DFS% (95% CI)	95.5 (90.99, 99.99)	79.7 (70.44, 89.03)
Patients remaining at risk	39	27
NE = not estimable		

［5.3.5.1-1 t_ef_tte_IT_ST23A_DFS_26JUN2023_40336, t_ef_tte_IT_DFS_26JUN2023_40336, t_ef_tte_IT_OS_26JUN2023_40336, t_fup_DURSUFUP_IT_26JUN2023_40336, t_ef_tte_IT_DFSCNS_26JUN2023_40336 を改変］

14）安全性の結果

本試験の安全性の結果から，IB～IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者においてアレクチニブ600 mg BID は忍容性が良好であることが示された。

合計248例（本剤群128例，プラチナ製剤併用化学療法群120例）が治験薬の投与を1回以上受け，安全性解析対象集団とされた。安全性の概要を表 2.7.6.1.1-2に示す。

投与期間の中央値は2群間で有意差が認められた（本剤群23.9カ月，プラチナ製剤併用化学療法群2.1カ月）。すべての有害事象は投与期間中から本剤最終投与28日後又はプラチナ製剤併用化学療法の最終サイクル終了28日後（本剤群に割り付けられた被験者では最大25カ月，プラチナ製剤併用化学療法群に割り付けられた被験者では最大4カ月）まで報告されたため，本剤群の有害事象収集期間はプラチナ製剤併用化学療法群よりも大幅に長かった。

本剤群では，有害事象が1件以上発現した被験者の割合は98.4%（126例）であり，プラチナ製剤併用化学療法群93.3%（112例）と同程度であった。本剤群の基本語（PT）別の主な有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（43.0%），便秘（42.2%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（41.4%），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（33.6%），血中ビリルビン増加（33.6%）であった。プラチナ製剤併用化学療法群の PT 別の主な有害事象は，悪心（72.5%），食欲減退（29.2%），貧血（25.8%），便秘（25.0%），嘔吐（25.0%），白血球数減少（19.2%）であった。

多くの有害事象は軽度（Grade 1又は2）であった。Grade 3～4の有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，本剤群（29.7%［38例］）とプラチナ製剤併用化学療法群（30.8%［37例］）で同程度であった。Grade 5の有害事象が発現した被験者はいなかった。最も発現率の高かった Grade 3～4の PT 別の有害事象は，本剤群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.3%［8例］），プラチナ製剤併用化学療法群では好中球数減少（10%［12例］）であった。

本剤群で2例（1.6%），プラチナ製剤併用化学療法群で5例（4.2%）が死亡した。死亡例は追跡調査期間中（投与期間終了後の有害事象報告期間外）に認められた。本剤群で死亡した2例はいずれも再発により死亡した。プラチナ製剤併用化学療法群で死亡した5例の死因は，疾患再発（2例），両側性肺炎（1例），新型コロナウイルス感染症（COVID-19）（1例）及び不明（1例）であった。

重篤な有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，本剤群で13.3%（17例），プラチナ製剤併用化学療法群で8.3%（10例）であった。いずれかの投与群で2例以上に発現した重篤な有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，虫垂炎（本剤群 3.1%），肺炎（本剤群 2.3%，プラチナ製剤併用化学療法群 0.8%），急性心筋梗塞（本剤群 1.6%），悪心（プラチナ製剤併用化学療法群 1.7%），好中球数減少（プラチナ製剤併用化学療法群 1.7%）であった。

有害事象により投与中止に至った被験者の割合は，本剤群（5.5%［7例］）がプラチナ製剤併用化学療法群（12.5%［15例］）よりも低かった。本剤群で治験薬により投与中止に至った有害事象は，肺臓炎（2.3%），AST 増加（0.8% 以降同割合），ALT 増加，肝機能検査値上昇，血中クレアチニン増加，高トリグリセリド血症であった。

治験薬の減量又は休薬に至った有害事象が1件以上発現した被験者の割合は，本剤群（それぞれ25.8%［33例］，27.3%［35例］）の方がプラチナ製剤併用化学療法群（それぞれ10.0%［12例］，18.3%［22例］）よりも高かったが，これは本剤群の方が投与期間が長く，投与スケジュールが異なるためと考えられる（本剤：BID，プラチナ製剤併用化学療法：21日ごと）。

心電図解析では，本剤投与時に知られている心拍数の低下が確認された。臨床検査パラメータの評価から，本剤群はプラチナ製剤併用化学療法群と比較して尿酸上昇の頻度が高いことが示された。その他，心電図，バイタルサイン，臨床検査パラメータの解析から，臨床的に重要な所見や予期せぬ結果は得られなかった。

表 2.7.6.1.1-2　安全性の概要

	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
Total number of patients with at least one AE	126 (98.4%)	112 (93.3%)
Total number of AEs	1685	978
Total number of patients with at least one		
AE with fatal outcome (Grade 5)	0	0
Grade 3-5 AE	38 (29.7%)	37 (30.8%)
Serious AE	17 (13.3%)	10 (8.3%)
Serious AE leading to withdrawal from treatment	1 (0.8%)	4 (3.3%)
Serious AE leading to dose modification/interruption	7 (5.5%)	4 (3.3%)
Related Serious AE	2 (1.6%)	8 (6.7%)
AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	15 (12.5%)
AE leading to dose modification/interruption	55 (43.0%)	27 (22.5%)
Related AE	120 (93.8%)	107 (89.2%)
Related AE leading to withdrawal from treatment	7 (5.5%)	14 (11.7%)
Related AE leading to dose modification/interruption	49 (38.3%)	26 (21.7%)

Investigator text for AEs encoded using MedDRA version 26.0. Percentages are based on N in the column headings.
Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted only once except for "Total number of AEs" row in which multiple occurrences of the same AE are counted separately.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

［5.3.5.1-1 t_ae_oview_SE_26JUN2023_40336 を再掲］

15）PK の結果

Intensive PK（Week 3）

本剤の T_{max} の中央値は7.69時間（範囲：1.97～8.07時間），C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，それぞれ724 ng/mL（23.7%）及び6050 ng*h/mL（30.1%）であった。M4の T_{max} の中央値は6.82時間（範囲：0～10時間），C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}10}$の幾何平均値（幾何平均 CV%）はそれぞれ304 ng/mL（33.1%）及び2560 ng*h/mL（34.1%）であった。

スパース PK 投与前濃度

各来院時の投与前の最低血中濃度（C_{trough}）の本剤及び M4の幾何平均濃度は，それぞれ382～639 ng/mL 及び178～238 ng/mL であった。本剤及び M4の幾何平均 CV%は，来院間で中程度から高度のばらつきが認められた（それぞれ54.1%～276.2%，49.7%～111.7%）。各来院日で観察された C_{trough} の中央値の幾何平均値（幾何平均 CV%）は，本剤が604 ng/mL（50.8%），M4が219 ng/mL（52.8%）であった。M4代謝物/本剤未変化体（M/P）比の幾何平均値は，患者及び来院全体で約38.3であった。

16）結論

- BO40336 試験は，事前に計画された中間解析で主要評価項目である INV 判定 DFS を達成し，II～IIIA 期の部分集団及び ITT 集団（IB～IIIA 期）のいずれにおいても，本剤は術後補助療法として，プラチナ製剤併用化学療法と比較して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。
- 本剤群ではプラチナ製剤併用化学療法群と比較して臨床的に意味のある CNS-DFS の延長が認められた。
- OS は immature であった。
- 本剤の全般的な安全性プロファイルは，本剤の既知のリスクと概ね一致していた。IB~IIIA 期 *ALK* 陽性 NSCLC の完全切除患者における本剤の忍容性は概ね良好であった。
- 日本人被験者 6 例における本剤及び M4 の PK 特性は，過去のデータと同様であった。
- 本試験の定常状態での投与前（C_{trough}）濃度は，来院間で同程度であった。
- COVID-19 パンデミック及びウクライナとロシアの紛争は，試験の実施への影響は小さいと評価された。データ解析に影響はなかった。

17）報告書作成日
2023年11月

2.7.6.1.2　NP28991試験

1）　試験の標題
An Open-Label, Two-Group Study to Investigate the Effect of Food (Group 1) and Esomeprazole (Group 2) on the Single Oral Dose Pharmacokinetics of RO5424802 in Healthy Subjects
健康成人を対象とした RO5424802単回経口投与時の薬物動態に及ぼす食事（グループ1）及びエソメプラゾール（グループ2）の影響を検討する非盲検2群間比較試験

2）　治験依頼者
F. Hoffmann-La Roche 社

3）　公表
Morcos PN, Guerini E, Parrott N, Dall G, Blotner S, Bogman K, et al. Effect of Food and Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Alectinib, a Highly Selective ALK Inhibitor, in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6(4):388-97.

4）　治験実施期間
最初の被験者の初来院日　：2013年12月19日
最後の被験者の最終来院日：2014年3月4日

5）　治験薬の投与期間
本治験の治験期間は，グループ1に組み入れられた各被験者は，スクリーニングから治験終了まで最大54日間とした。試験期間は，グループ2に登録された各被験者は，最大59日間（スクリーニングから試験完了まで）とした。

6）　フェーズ
第 I 相

7）　目的及び評価項目
本試験の主要目的は以下の通りであった。
- 健康成人を対象に，RO5424802 を単回経口投与したときの PK に対する高脂肪・高カロリー食の影響を評価する（グループ 1）。
- 健康成人を対象に，RO5424802 の単回経口投与したときの PK に対するプロトンポンプ阻害剤（PPI）であるエソメプラゾールの反復経口投与の影響を評価する（グループ 2）

本試験の副次目的は以下の通りであった。
- 健康成人を対象に，高脂肪・高カロリー食摂取後に RO5424802 を投与したときの主要代謝物である RO5468924（M4 代謝物）の PK を評価する（グループ 1）。
- 健康成人を対象に，高脂肪・高カロリー食摂取後及び空腹時に RO5424802 を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する（グループ 1）。
- 健康成人を対象に，RO5424802 単回経口投与後の RO5424802 の主要代謝物 RO5468924 の PK に対するエソメプラゾール反復経口投与の影響を評価する（グループ 2）。
- 健康成人を対象に，RO5424802 単回経口投与の安全性及び忍容性を単独投与時及びエソメプラゾール反復経口投与と併用投与時について評価する（グループ 2）。

本試験の評価項目及び統計手法は以下の通りであった。

a. PK

静脈血試料（約3 mL）を事前に規定された時点で採取し，RO5424802及びRO5468924の血漿中濃度を測定した。

主要 PK パラメータ：

- RO5424802 の C_{max}
- RO5424802 の 0 時間から無限大時間までの AUC（$AUC_{0-\infty}$）

副次的 PK パラメータ:

- RO5468924 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$
- M/P の AUC 比：未変化体の AUC 比に対する RO5468924 の AUC の比
- RO5424802 及び RO5468924 の 0 時間から最終測定濃度までの AUC（AUC_{0-last}）
- RO5424802 及び RO5468924 の T_{max}
- RO5424802 及び RO5468924 の消失半減期（$t_{1/2}$）
- RO5424802 の見かけの経口クリアランス（CL/F）
- RO5424802 の見かけの分布容積（Vz/F）

b. 薬物代謝の遺伝子型解析（必須）

すべての被験者から Day 1に追加の血液検体（約3 mL）を1回採取し，チトクローム P450（CYP）2C9，CYP3A4/5，UGT1A1及びトランスポーター（例：OATP1B1）などの薬物代謝酵素の遺伝子多型を評価した。これらの評価のためにこの遺伝物質の採取が懸念される状況においてのみ，この評価は必須でないこととした。本解析の結果は本報告書には記載しない。

c. 安全性

治験期間を通して，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査），バイタルサイン，12誘導心電図，併用薬についてモニタリングした。

d. 統計手法

PK パラメータは，Phoenix WinNonlin® Version 6.2を用いて，標準的なノンコンパートメント解析により算出した。

PK 解析対象集団は，グループ1及びグループ2で規定された RO5424802の投与を受け，適切な PK 評価が行われたすべての被験者から構成された。

RO5424802及び RO5468924の両方について，主要及び副次 PK パラメータの平均値，幾何平均値，標準偏差（SD），変動係数，中央値，最小値及び最大値を報告した。T_{max} は最小値と最大値の中央値を示した。

RO5424802及び RO5468924の C_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} の個々の被験者比（グループ1では高脂肪食の有無，グループ2ではエソメプラゾールの有無），並びに代謝比（AUC［RO5468924］/AUC［RO5424802］比）を一覧表に示し，記述統計量を用いて要約した。

対数変換した C_{max}，$AUC_{0-\infty}$，AUC_{0-last} に対して分散分析を適用し，その後逆変換して幾何最小二乗平均比及び CI を求めた。

安全性解析対象集団は，治験薬を1回以上投与され，投与後の安全性評価を1回以上受けたすべての被験者とした。安全性の解析では，心電図，バイタルサイン，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査及び尿検査）及び有害事象の結果を示した。有害事象は MedDRA Ver.16.1を用いてコード化し，重症度は軽度，中等度又は重度とした。

8） 治験デザイン

本試験は，健康成人を対象として，単回経口投与時の RO5424802及びその代謝物 RO5468924の PK に対する高脂肪・高カロリー食（グループ1）及びエソメプラゾールの反復経口投与（グ

ループ2）の影響を検討する単施設，非盲検2群間比較試験であった。

最長28日間のスクリーニング期間後，被験者は投与前日に治験実施医療機関に入院し，PK評価用の最終血液検体採取日（グループ1 = Day 15，グループ2 = Day 20）に予定されていたすべての評価を完了して退院した。

グループ1に登録された被験者は，2期の投与順序（AB 又は BA）に無作為に割り付けられた。各被験者は，割り当てられた順序に従って，空腹時（投与 A）または高脂肪・高カロリー食の摂取後（投与 B）に600 mg の用量で10日以上の間隔をあけて RO5424802を単回投与された。各投与期の投与後96時間にわたって PK 評価用の血液検体を採取した。

グループ2に組み入れられた被験者は，2期の固定順序のクロスオーバー試験を完了し，2期の間に10日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。

- 第 1 期では，標準食摂取後に RO5424802 600 mg を朝に単回経口投与した後，96 時間（Day 1～5）にわたって血液検体を採取し，RO5424802 及び RO5468924 の PK プロファイルを評価した。
- 第 2 期は 2 つのサブ期間に分けられた。
  - 第2a 期では，エソメプラゾール40 mg を朝に1日1回5日間（Day 11～15）経口投与した。
  - 第2b 期では，10時間以上の夜間絶食後の Day 16にエソメプラゾール40 mg を単回経口投与した。標準食摂取後，RO5424802 600 mg を単回経口投与した。RO5424802及び RO5468924 の PK 評価用の血液検体を96時間（Day 16～20）にわたって採取した。

実施医療機関からの退院後（グループ1 = Day 15，グループ2 = Day 20），治験薬の最終投与から7～10日後に，被験者は追跡評価のために再来院した。

9） 被験者数

本試験は，約42名の被験者を登録する計画であった：PK 解析のために少なくとも15人の評価対象者を得るためにグループ1に18人，PK 解析のために少なくとも20人の評価対象者を得るためにグループ2に24人を登録する予定であった。

本試験には計42例が登録された（グループ1及びグループ2でそれぞれ18例及び24例）。すべての被験者を PK 解析対象集団及び安全性解析対象集団に含めた。

10）診断及び主な組入基準

年齢18歳以上55歳以下，体格指数が18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下の健康な男性又は不妊手術を受けた若しくは閉経後の女性であった。

11）治験薬の投与量，投与方法

RO5424802

治験薬	投与量及び投与方法	バッチ/ロット番号（有効期限）
RO5424802	600 mg（150 mg カプセル ×4）を単回経口投与	1114927（2014年3月31日）

グループ1及びグループ2には，RO5424802 600 mg を以下のように単回経口投与した。

<u>グループ1</u>

投与 A（空腹時投与）：10時間以上の夜間絶食後，RO5424802 600 mg を単回経口投与した。

投与 B（食後投与）：10時間以上の夜間絶食後，治験薬投与の30分前に高脂肪・高カロリー食の摂取を開始し，30分以内に食事を摂取することとした。RO5424802 600 mg を食事開始の30分後に単回経口投与した。

<u>グループ2</u>

第1期（Day 1～Day 10）：10時間以上の夜間絶食後，被験者は同一の標準食を摂取開始し，30分以内に食事を摂取することとした。第1期1日目の食事開始30分後に RO5424802 600 mg を

単回経口投与した。

第2b 期（Day 16）：被験者は RO5424802の投与30分前に標準食の摂取を開始し，30分以内に食事を摂取することとした。食事開始30分後に RO5424802 600 mg を単回経口投与された。

エソメプラゾール

治験薬	投与量及び投与方法	バッチ/ロット番号（有効期限）
エソメプラゾール	40 mg 経口投与（40 mg カプセル）	J012300（2016年6月30日）

第2期にエソメプラゾールを以下のように投与した。

第2期（Day 11～Day 20）：

- 第 2a 期（Day 11～Day 15）：エソメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回，10 時間以上の夜間絶食後，通常の朝食の 1 時間前までに経口投与した。
- 第 2b 期（Day 16）：10 時間以上の夜間絶食後，標準食の摂取開始 1.5 時間前にエソメプラゾール 40 mg を単回経口投与した。

結果の要約と結論

12）PK の結果

a.　RO5424802 及び RO5468924 の PK パラメータに対する高脂肪食の影響（グループ 1）

RO5424802を高脂肪・高カロリー食と併用投与した場合の幾何平均比（90% CI）は，空腹時投与と比較して，C_{max} で270%（228%～320%），$AUC_{0-\infty}$で292%（258%～329%），AUC_{0-last} で306%（269%～348%）であった。代謝物 RO5468924の幾何平均比は，C_{max} で377%（303%～468%），$AUC_{0-\infty}$で328%（276%～389%），AUC_{0-last} で349%（288%～422%）であった。RO5424802及び RO5468924の90% CI は，高脂肪食と併用投与した場合，RO5424802のバイオアベイラビリティが有意に増加することを示した。

分子量で補正した C_{max} の M/P 比は，空腹時投与で0.360，食後投与で0.501であった。分子量で補正した $AUC_{0-\infty}$の M/P 比は，空腹時投与で0.610，食後投与で0.686であった。空腹時投与時と食後投与時の $AUC_{0-\infty}$の M/P 比は同程度であったことから，代謝物 RO5468924の生成に至る代謝経路は高脂肪食の影響を受けなかったと考えられ，食後投与時の代謝物の PK 曝露量の増加の程度は未変化体と同程度であることが示された。

RO5424802の T_{max} の中央値は，空腹時投与の4時間（範囲:2～8時間）から食後投与では8時間（範囲:6～12時間）に延長し，高脂肪食により RO5424802の吸収速度が低下することが示唆された。

表 2.7.6.1.2-1　グループ1での RO5424802及び RO5468924の PK パラメータに及ぼす高脂肪食の影響の統計的推定

Analyte	Parameter	Fasted	Fed	Ratio (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
RO5424802	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	1790	5230	292	258	329
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	1670	5110	306	269	348
	C_{max} (ng/mL)	95.1	257	270	228	320
RO5468924	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	1030	3390	328	276	389
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	920	3210	349	288	422
	C_{max} (ng/mL)	32.4	122	377	303	468
Geometric means are presented in table **Fasted: Single 600mg RO5424802 dose given under fasted conditions** **Fed: Single 600mg dose following ingestion of a high fat, high calorie meal**						

b.　RO5424802 及び RO5468924 の PK パラメータに対するエソメプラゾールの影響（グループ 2）

RO5424802単独投与時に対する RO5424802併用エソメプラゾール反復投与時の幾何平均値の比（90% CI）は，RO5424802の C_{max} で116%（103%～132%），$AUC_{0-\infty}$で122%（109%～136%），AUC_{0-last} で122%（110%～136%）であった。代謝物 RO5468924の幾何平均比は C_{max} で102%（87.0%～119%），$AUC_{0-\infty}$で110%（96.3%～126%），AUC_{0-last} で109%（95.3%～126%）であった。

分子量で補正した C_{max} の M/P 比はエソメプラゾール投与で0.379，非投与で0.434であった。分子量で補正した $AUC_{0-\infty}$の M/P 比は，エソメプラゾール投与で0.607，エソメプラゾール非投与で0.548であった。M/P 比は RO5424802単独投与とエソメプラゾール併用投与で同様であった。RO5424802投与時のエソメプラゾール投与及び非投与で，C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の M/P 比は同程度であったことから，代謝物 RO5468924の生成に至る代謝経路はエソメプラゾールの影響を受けず，代謝物の PK 曝露量の増加の程度は未変化体と同程度であることが示唆された。

表 2.7.6.1.2-2　グループ2での RO5424802及び RO5468924の PK パラメータに対するエソメプラゾールの影響の統計的推定

Analyte	Parameter	RO5424802 Alone	RO5424802 + Esomeprazole	Ratio (%)	90% CI Lower	90% CI Upper
RO5424802	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	3060	3730	122	109	136
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	2930	3590	122	110	136
	C_{max} (ng/mL)	162	188	116	103	132
RO5468924	$AUC_{0-\infty}$(h*ng/mL)	1750	1930	110	96.3	126
	AUC_{0-last}(h*ng/mL)	1650	1800	109	95.3	126
	C_{max} (ng/mL)	66.5	67.6	102	87.0	119
Geometric means are presented in table						

13）安全性の結果

全体として，健康成人における RO5424802投与の忍容性は良好であった。試験期間中に死亡，SAE，試験中止に至った投与期間中の有害事象（TEAE）は報告されなかった。

グループ1では，RO5424802の空腹時投与（RO5424802/空腹時投与）中に8例（44.4%）14件，RO5424802の食後投与（RO5424802/食後投与）中に8例（44.4%）12件の TEAE が報告された。

RO5424802/空腹時投与中に最も高頻度に報告された TEAE は口唇乾燥及び頭痛（各2例［11.1%］）であった。RO5424802/食後投与中に最も高頻度に報告されたTEAEは口唇乾燥（2例［11.1%］）であった。その他に2例以上に発現した有害事象はなかった。

グループ2では，第1期（RO5424802）に5例（20.8%）9件，第2a 期（エソメプラゾール）に3例（12.5%）5件，第2b 期（RO5424802＋ エソメプラゾール）に4例（16.7%）6件の TEAE が報告された。グループ2の第1期（RO5424802）で最も多く報告された TEAE は便秘（2例［8.3%］）であった。第2a 期又は第2b 期（エソメプラゾール又は RO5424802 + エソメプラゾール）で2例以上に発現した有害事象はなかった。

全体として，グループ1での TEAE の発現率は空腹時投与と食後投与で同程度であった（RO5424802/空腹時投与中及び RO5424802/食後投与中で各44.4%）。グループ2では，TEAE の発現頻度が最も高かったのは第1期（RO5424802，20.8%），次いで第2b 期（RO5424802 + エソメプラゾール，16.7%）であった。TEAE の発現頻度が最も低かったのは第2a 期（エソメプラゾール，12.5%）であった。

最も高頻度に報告された個々の TEAE は口唇乾燥であり，グループ1で最も発現率が高かった（被験者の11.1%が空腹時及び食後に RO5424802を投与中）。その他の TEAE の発現率に，試験群間及び投与群間で顕著な差は認められなかった。

すべての TEAE は試験期間中に回復した。

重度の有害事象はみられなかった。TEAE の大部分は軽度であった。

グループ1では，悪心・嘔吐の TEAE が RO5424802/空腹時投与中に各1例（5.6%）2件，RO5424802/食後投与中に各1例（5.6%）2件で報告され，強度は中等度と判定された。グループ1では，RO5424802/空腹時投与中の7例（38.9%）12件に報告された TEAE 及び RO5424802/食後投与中の7例（38.9%）10件に報告された TEAE の重症度は軽度と判断された。グループ2では，第1期（RO5424802），第2a 期（エソメプラゾール），第2b 期（RO5424802 + エソメプラゾール）に発現したすべての TEAE の重症度は軽度であった。

治験薬と関連ありと判断された TEAE は少数であり，大部分は治験薬と関連なしと判断された。

いずれの群または投与においても，治験責任医師により治験薬に関連する可能性が高いと判断された TEAE はなかった。治験薬と関連する可能性がある又は関連する可能性が低いと判断された TEAE は少数の被験者で報告された。グループ1では，治験責任医師により治験薬におそらく関連ありと判断された TEAE が RO5424802/空腹時投与中に4件（悪心2例，嘔吐1例，頭痛1例）各1例（5.6%），RO5424802/食後投与中に4件（悪心2例，嘔吐1例，頭痛1例）各1例（5.6%）で報告された。1件の TEAE（鼻閉）が RO5424802空腹時投与中に1例（5.6%）で報告され，治験責任医師により治験薬との関連性は低いと判断された。RO5424802/食後投与中では，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった。

グループ2では，第1期（RO5424802）で1例（4.2%）1件の TEAE（消化不良），第2a 期（エソメプラゾール）で2例（8.3%）3件の TEAE（めまい，頭痛，そう痒症），及び第2b 期（RO5424802＋ エソメプラゾール）で1例（4.2%）1件の TEAE（便秘）が，治験責任医師により治験薬におそらく関連ありと判断された。第1期（RO5424802）で報告された1例（4.2%）1件の TEAE（丘疹性皮疹）は，治験責任医師により治験薬に関連する可能性が低いと判断された。第2a 期（エソメプラゾール）及び第2b 期（RO5424802 + エソメプラゾール）では，治験責任医師により治験薬に関連する可能性が低いと判断された有害事象はなかった。

グループ1では，RO5424802/空腹時投与中に4例（22.2%）に口唇乾燥（2件，2例［11.1%］），便秘（1件，1例［5.6%］），悪心（2件，1例［5.6%］），嘔吐（1件，1例［5.6%］）を含む6件の胃腸障害の TEAE が，RO5424802/食後投与中に5例（27.8%）に口唇乾燥（2件，2例［11.1%］），便秘（1件，1例［5.6%］），口内乾燥（1件，1例［5.6%］），悪心（2件，1例［5.6%］），嘔吐（1件，1例［5.6%］）を含む7件の胃腸障害の TEAE が報告された。臨床検査値，バイタルサイン又は心電図の測定値の異常のうち，治験責任医師又は治験

依頼者により臨床的に重要と判断されたものはなく，有害事象と判断されたものもなかった。

14）結論

- RO5424802 のバイオアベイラビリティ及びその代謝物 RO5468924 への曝露量は，高脂肪・高カロリー食摂取後に RO5424802 600 mg の単回経口投与時に有意に増加した。空腹時の RO5424802 投与時に対する高脂肪・高カロリー食摂取後の RO5424802 投与時の RO5424802 の C_{max} の幾何平均値の比は 270%，$AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 292%，AUC_{0-last} の幾何平均値の比は 306%であった。RO5424802 の臨床投与時には，この食事の影響を考慮すべきである。
- RO5424802 600 mg 単回経口投与とエソメプラゾール併用時，RO5424802 のバイオアベイラビリティ及びその代謝物 RO5468924 の曝露量はわずかに増加した。RO5424802 単独投与時に対する RO5424802 とエソメプラゾール併用投与時の RO5424802 の幾何平均値の比は，C_{max} が 116%，$AUC_{0-\infty}$ が 122%，AUC_{0-last} が 122%であった。これらの結果から，RO5424802 と胃内 pH を上昇させる併用薬（抗分泌薬）との間に臨床的に関連する薬物相互作用はないことが支持されるものであった。
- $AUC_{0-\infty}$ の M/P 比は両群とも時期間で同程度であったことから，RO5424802 を高脂肪食摂取後又はエソメプラゾールとの併用投与時の代謝物 RO5468924 の曝露量増加の程度は未変化体 RO5424802 の曝露量増加の程度と同程度であることが示された。これらの結果は，高脂肪食及びエソメプラゾールが RO5424802 から RO5468924 の生成される代謝経路に影響しないことを示唆する。
- 全体として，健康成人に対する RO5424804 600 mg 単回投与時の忍容性は良好であった。

15）報告書作成日

2014年9月

2.7.6.2　付録

2.7.6.2.1　有害事象の集計表（BO40336試験）

表 2.7.6.2.1-1　主な有害事象（NCI CTCAE の最高グレード別，器官別大分類及び基本語別）

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
- Any adverse events -	- Any Grade -	126 (98.4%)	112 (93.3%)
	Grade 1-2	88 (68.8%)	75 (62.5%)
	1	23 (18.0%)	25 (20.8%)
	2	65 (50.8%)	50 (41.7%)
	Grade 3-4	38 (29.7%)	37 (30.8%)
	3	34 (26.6%)	32 (26.7%)
	4	4 (3.1%)	5 (4.2%)
胃腸障害			
- Overall -	- Any Grade -	87 (68.0%)	95 (79.2%)
	Grade 1-2	83 (64.8%)	86 (71.7%)
	1	56 (43.8%)	52 (43.3%)
	2	27 (21.1%)	34 (28.3%)
	Grade 3-4	4 (3.1%)	9 (7.5%)
	3	4 (3.1%)	9 (7.5%)
悪心	- Any Grade -	10 (7.8%)	87 (72.5%)
	Grade 1-2	10 (7.8%)	82 (68.3%)
	1	9 (7.0%)	50 (41.7%)
	2	1 (0.8%)	32 (26.7%)
	Grade 3-4	0	5 (4.2%)
	3	0	5 (4.2%)
便秘	- Any Grade -	54 (42.2%)	30 (25.0%)
	Grade 1-2	53 (41.4%)	29 (24.2%)
	1	41 (32.0%)	27 (22.5%)
	2	12 (9.4%)	2 (1.7%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	3	1 (0.8%)	1 (0.8%)
嘔吐	- Any Grade -	9 (7.0%)	30 (25.0%)
	Grade 1-2	9 (7.0%)	28 (23.3%)
	1	9 (7.0%)	16 (13.3%)
	2	0	12 (10.0%)
	Grade 3-4	0	2 (1.7%)
	3	0	2 (1.7%)
下痢	- Any Grade -	16 (12.5%)	10 (8.3%)
	Grade 1-2	15 (11.7%)	9 (7.5%)
	1	12 (9.4%)	8 (6.7%)
	2	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	3	1 (0.8%)	1 (0.8%)
上腹部痛	- Any Grade -	6 (4.7%)	5 (4.2%)
	Grade 1-2	6 (4.7%)	5 (4.2%)
	1	4 (3.1%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	2 (1.7%)
消化不良	- Any Grade -	6 (4.7%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	6 (4.7%)	3 (2.5%)
	1	5 (3.9%)	3 (2.5%)
	2	1 (0.8%)	0
腹痛	- Any Grade -	4 (3.1%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	3 (2.5%)
	1	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30　Page 1 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
口内炎	- Any Grade -	4 (3.1%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	1	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
胃食道逆流性疾患	- Any Grade -	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	1	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
心窩部不快感	- Any Grade -	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
胃炎	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	2 (1.6%)	0
口内乾燥	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	2 (1.6%)	0
	2	0	1 (0.8%)
痔核	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腹部不快感	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	2 (1.6%)	0
	2	1 (0.8%)	0
下腹部痛	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
血便排泄	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
口腔内潰瘍形成	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
大腸炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
びらん性胃炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
急性膵炎	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 2 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
硬便	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
歯痛	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
歯肉腫脹	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
歯肉痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
消化器痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
吐き戻し	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
腹部膨満	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
変色便	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
麻痺性イレウス	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
慢性胃炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
肛門の炎症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
肛門出血	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
臍ヘルニア	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
齲歯	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
臨床検査			
- Overall -	- Any Grade -	97 (75.8%)	45 (37.5%)
	Grade 1-2	82 (64.1%)	30 (25.0%)
	1	35 (27.3%)	18 (15.0%)
	2	47 (36.7%)	12 (10.0%)
	Grade 3-4	15 (11.7%)	15 (12.5%)
	3	14 (10.9%)	12 (10.0%)
	4	1 (0.8%)	3 (2.5%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	53 (41.4%)	6 (5.0%)
	Grade 1-2	52 (40.6%)	6 (5.0%)
	1	46 (35.9%)	6 (5.0%)
	2	6 (4.7%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	- Any Grade -	55 (43.0%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	47 (36.7%)	0
	1	27 (21.1%)	0
	2	20 (15.6%)	0
	Grade 3-4	8 (6.3%)	1 (0.8%)
	3	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	4	1 (0.8%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	43 (33.6%)	11 (9.2%)
	Grade 1-2	41 (32.0%)	11 (9.2%)
	1	31 (24.2%)	9 (7.5%)
	2	10 (7.8%)	2 (1.7%)
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	2 (1.6%)	0
血中ビリルビン増加	- Any Grade -	43 (33.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	41 (32.0%)	1 (0.8%)
	1	17 (13.3%)	1 (0.8%)
	2	24 (18.8%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	2 (1.6%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	- Any Grade -	32 (25.0%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	32 (25.0%)	4 (3.3%)
	1	30 (23.4%)	4 (3.3%)
	2	2 (1.6%)	0
血中クレアチニン増加	- Any Grade -	19 (14.8%)	6 (5.0%)
	Grade 1-2	18 (14.1%)	6 (5.0%)
	1	17 (13.3%)	5 (4.2%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
白血球数減少	- Any Grade -	2 (1.6%)	23 (19.2%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	19 (15.8%)
	1	1 (0.8%)	7 (5.8%)
	2	1 (0.8%)	12 (10.0%)
	Grade 3-4	0	4 (3.3%)
	3	0	4 (3.3%)
好中球数減少	- Any Grade -	3 (2.3%)	21 (17.5%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	9 (7.5%)
	1	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	6 (5.0%)
	Grade 3-4	0	12 (10.0%)
	3	0	9 (7.5%)
	4	0	3 (2.5%)
体重増加	- Any Grade -	17 (13.3%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	16 (12.5%)	1 (0.8%)
	1	10 (7.8%)	1 (0.8%)
	2	6 (4.7%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
血中乳酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	9 (7.0%)	6 (5.0%)
	Grade 1-2	9 (7.0%)	6 (5.0%)
	1	9 (7.0%)	6 (5.0%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	- Any Grade -	4 (3.1%)	7 (5.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	7 (5.8%)
	1	4 (3.1%)	7 (5.8%)
抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	11 (8.6%)	0
	Grade 1-2	11 (8.6%)	0
	1	4 (3.1%)	0
	2	7 (5.5%)	0
血小板数減少	- Any Grade -	3 (2.3%)	6 (5.0%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	6 (5.0%)
	1	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	2	1 (0.8%)	3 (2.5%)
血中尿素増加	- Any Grade -	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	1	2 (1.6%)	3 (2.5%)
体重減少	- Any Grade -	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	1	2 (1.6%)	3 (2.5%)
リンパ球数減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	0	3 (2.5%)
	1	0	3 (2.5%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
トランスアミナーゼ上昇	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	- Any Grade -	0	3 (2.5%)
	Grade 1-2	0	3 (2.5%)
	1	0	3 (2.5%)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	2 (1.6%)	0
血中コレステロール増加	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	3 (2.3%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	3 (2.3%)	0
血中非抱合ビリルビン増加	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	3 (2.3%)	0
白血球数増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	1 (0.8%)	2 (1.7%)
血中尿酸増加	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
国際標準比増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
腎クレアチニン・クリアランス減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
尿中白血球陽性	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
ビタミンＢ１２減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
肝機能検査値上昇	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
血中トリグリセリド増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
血中フィブリノゲン増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
好中球数増加	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
細菌検査陽性	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
糸球体濾過率減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
心電図ＱＴ延長	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
心電図異常ＱＲＳ群	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
心電図異常Ｑ波	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
心拍数増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
総蛋白減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
胆汁酸増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
尿潜血陽性	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
尿中ケトン体陽性	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
尿中赤血球陽性	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態			
- Overall -	- Any Grade -	56 (43.8%)	54 (45.0%)
	Grade 1-2	55 (43.0%)	49 (40.8%)
	1	47 (36.7%)	34 (28.3%)
	2	8 (6.3%)	15 (12.5%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	5 (4.2%)
	3	1 (0.8%)	5 (4.2%)
疲労	- Any Grade -	18 (14.1%)	16 (13.3%)
	Grade 1-2	17 (13.3%)	14 (11.7%)
	1	15 (11.7%)	11 (9.2%)
	2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	3	1 (0.8%)	2 (1.7%)
無力症	- Any Grade -	14 (10.9%)	19 (15.8%)
	Grade 1-2	14 (10.9%)	16 (13.3%)
	1	12 (9.4%)	8 (6.7%)
	2	2 (1.6%)	8 (6.7%)
	Grade 3-4	0	3 (2.5%)
	3	0	3 (2.5%)
倦怠感	- Any Grade -	6 (4.7%)	16 (13.3%)
	Grade 1-2	6 (4.7%)	16 (13.3%)
	1	4 (3.1%)	15 (12.5%)
	2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
末梢性浮腫	- Any Grade -	13 (10.2%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	13 (10.2%)	1 (0.8%)
	1	13 (10.2%)	0
	2	0	1 (0.8%)
発熱	- Any Grade -	7 (5.5%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	7 (5.5%)	4 (3.3%)
	1	6 (4.7%)	4 (3.3%)
	2	1 (0.8%)	0
胸痛	- Any Grade -	5 (3.9%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	5 (3.9%)	2 (1.7%)
	1	4 (3.1%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	0
疼痛	- Any Grade -	5 (3.9%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	5 (3.9%)	2 (1.7%)
	1	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
インフルエンザ様疾患	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	4 (3.1%)	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 7 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
胸部不快感	- Any Grade -	1 (0.8%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	4 (3.3%)
	1	1 (0.8%)	4 (3.3%)
末梢腫脹	- Any Grade -	5 (3.9%)	0
	Grade 1-2	5 (3.9%)	0
	1	5 (3.9%)	0
顔面浮腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
注入部位溢出	- Any Grade -	0	2 (1.7%)
	Grade 1-2	0	2 (1.7%)
	2	0	2 (1.7%)
顔面腫脹	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
限局性浮腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
高体温症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
恥骨上痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
注入部位損傷	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
粘膜の炎症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
非心臓性胸痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
不明確な障害	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
浮腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
歩行障害	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
代謝および栄養障害			
- Overall -	- Any Grade -	39 (30.5%)	48 (40.0%)
	Grade 1-2	37 (28.9%)	45 (37.5%)
	1	30 (23.4%)	33 (27.5%)
	2	7 (5.5%)	12 (10.0%)
	Grade 3-4	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	3	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	4	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
食欲減退	- Any Grade -	7 (5.5%)	35 (29.2%)
	Grade 1-2	7 (5.5%)	34 (28.3%)
	1	6 (4.7%)	25 (20.8%)
	2	1 (0.8%)	9 (7.5%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
高尿酸血症	- Any Grade -	12 (9.4%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	12 (9.4%)	2 (1.7%)
	1	12 (9.4%)	2 (1.7%)
高血糖	- Any Grade -	5 (3.9%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	5 (3.9%)	4 (3.3%)
	1	5 (3.9%)	3 (2.5%)
	2	0	1 (0.8%)
低ナトリウム血症	- Any Grade -	3 (2.3%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	4 (3.3%)
	1	3 (2.3%)	4 (3.3%)
低マグネシウム血症	- Any Grade -	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	1	3 (2.3%)	3 (2.5%)
低カリウム血症	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	4 (3.1%)	1 (0.8%)
高カリウム血症	- Any Grade -	2 (1.6%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	2 (1.7%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高トリグリセリド血症	- Any Grade -	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
	4	1 (0.8%)	0
低蛋白血症	- Any Grade -	4 (3.1%)	0
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	4 (3.1%)	0
２型糖尿病	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
低アルブミン血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	1 (0.8%)	2 (1.7%)
高カルシウム血症	- Any Grade -	0	2 (1.7%)
	Grade 1-2	0	2 (1.7%)
	1	0	2 (1.7%)
高クレアチニン血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
高リン血症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30　　Page 9 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
低カルシウム血症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
低リン血症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
ビタミンD欠乏	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
高クロール血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
高ナトリウム血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
高マグネシウム血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
高脂血症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
細胞死	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
多飲症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
低血糖	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
電解質失調	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
感染症および寄生虫症			
- Overall -	- Any Grade -	73 (57.0%)	13 (10.8%)
	Grade 1-2	62 (48.4%)	11 (9.2%)
	1	25 (19.5%)	5 (4.2%)
	2	37 (28.9%)	6 (5.0%)
	Grade 3-4	11 (8.6%)	2 (1.7%)
	3	11 (8.6%)	2 (1.7%)
ＣＯＶＩＤ－１９	- Any Grade -	36 (28.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	36 (28.1%)	1 (0.8%)
	1	19 (14.8%)	1 (0.8%)
	2	17 (13.3%)	0
尿路感染	- Any Grade -	11 (8.6%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	10 (7.8%)	1 (0.8%)
	1	6 (4.7%)	0
	2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	3	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
上気道感染	- Any Grade -	9 (7.0%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	9 (7.0%)	1 (0.8%)
	1	4 (3.1%)	0
	2	5 (3.9%)	1 (0.8%)
肺炎	- Any Grade -	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	3 (2.3%)	0
	Grade 3-4	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	3	3 (2.3%)	1 (0.8%)
インフルエンザ	- Any Grade -	5 (3.9%)	0
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	3 (2.3%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
上咽頭炎	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	4 (3.1%)	0
歯周炎	- Any Grade -	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	2 (1.6%)	0
虫垂炎	- Any Grade -	4 (3.1%)	0
	Grade 3-4	4 (3.1%)	0
	3	4 (3.1%)	0
ウイルス性上気道感染	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	2 (1.6%)	0
咽頭炎	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	2 (1.6%)	0
	2	0	1 (0.8%)
感染	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
気管支炎	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	2 (1.6%)	0
	2	1 (0.8%)	0
帯状疱疹	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
ウイルス性気道感染	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
胃腸炎	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
結膜炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
歯髄炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
鼻炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	0
	2	0	1 (0.8%)
副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
毛包炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
膀胱炎	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
ウイルス性肺炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
咽喉頭炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
下気道感染	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
気道感染	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
急性副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
細気管支炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
中耳炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
爪感染	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
尿道炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
尿路性敗血症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
慢性副鼻腔炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
扁桃炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
血液およびリンパ系障害			
- Overall -	- Any Grade -	36 (28.1%)	46 (38.3%)
	Grade 1-2	36 (28.1%)	34 (28.3%)
	1	19 (14.8%)	16 (13.3%)
	2	17 (13.3%)	18 (15.0%)
	Grade 3-4	0	12 (10.0%)
	3	0	10 (8.3%)
	4	0	2 (1.7%)
貧血	- Any Grade -	30 (23.4%)	31 (25.8%)
	Grade 1-2	30 (23.4%)	30 (25.0%)
	1	16 (12.5%)	16 (13.3%)
	2	14 (10.9%)	14 (11.7%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
好中球減少症	- Any Grade -	2 (1.6%)	19 (15.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	9 (7.5%)
	1	1 (0.8%)	4 (3.3%)
	2	1 (0.8%)	5 (4.2%)
	Grade 3-4	0	10 (8.3%)
	3	0	8 (6.7%)
	4	0	2 (1.7%)
白血球減少症	- Any Grade -	1 (0.8%)	9 (7.5%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	8 (6.7%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	0	7 (5.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
血小板減少症	- Any Grade -	0	2 (1.7%)
	Grade 1-2	0	2 (1.7%)
	1	0	2 (1.7%)
血小板増加症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
好中球増加症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
骨髄抑制	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
正色素性正球性貧血	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
鉄欠乏性貧血	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
発熱性好中球減少症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
溶血	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30　　Page 13 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
筋骨格系および結合組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	65 (50.8%)	9 (7.5%)
	Grade 1-2	64 (50.0%)	8 (6.7%)
	1	54 (42.2%)	6 (5.0%)
	2	10 (7.8%)	2 (1.7%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	3	1 (0.8%)	1 (0.8%)
筋肉痛	- Any Grade -	36 (28.1%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	35 (27.3%)	2 (1.7%)
	1	32 (25.0%)	2 (1.7%)
	2	3 (2.3%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
関節痛	- Any Grade -	10 (7.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	10 (7.8%)	2 (1.7%)
	1	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	2	3 (2.3%)	1 (0.8%)
四肢痛	- Any Grade -	7 (5.5%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	1	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
背部痛	- Any Grade -	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	7 (5.5%)	1 (0.8%)
	1	5 (3.9%)	0
	2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
骨痛	- Any Grade -	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	1	2 (1.6%)	3 (2.5%)
筋力低下	- Any Grade -	4 (3.1%)	0
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	4 (3.1%)	0
筋痙縮	- Any Grade -	4 (3.1%)	0
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	4 (3.1%)	0
筋骨格系胸痛	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	3 (2.3%)	0
筋骨格硬直	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
筋肉疲労	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
頚部痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	0
	2	0	1 (0.8%)
側腹部痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
筋炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
骨粗鬆症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
皮膚および皮下組織障害			
- Overall -	- Any Grade -	50 (39.1%)	22 (18.3%)
	Grade 1-2	48 (37.5%)	22 (18.3%)
	1	36 (28.1%)	13 (10.8%)
	2	12 (9.4%)	9 (7.5%)
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	2 (1.6%)	0
発疹	- Any Grade -	18 (14.1%)	7 (5.8%)
	Grade 1-2	17 (13.3%)	7 (5.8%)
	1	14 (10.9%)	4 (3.3%)
	2	3 (2.3%)	3 (2.5%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
そう痒症	- Any Grade -	8 (6.3%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	8 (6.3%)	3 (2.5%)
	1	7 (5.5%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
脱毛症	- Any Grade -	3 (2.3%)	7 (5.8%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	7 (5.8%)
	1	3 (2.3%)	6 (5.0%)
	2	0	1 (0.8%)
皮膚乾燥	- Any Grade -	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	1	6 (4.7%)	1 (0.8%)
光線過敏性反応	- Any Grade -	5 (3.9%)	0
	Grade 1-2	5 (3.9%)	0
	1	3 (2.3%)	0
	2	2 (1.6%)	0
湿疹	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	0
	2	3 (2.3%)	1 (0.8%)
紅斑	- Any Grade -	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	0	2 (1.7%)
乾癬	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	2 (1.6%)	0
ざ瘡様皮膚炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
斑状丘疹状皮疹	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 15 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
蕁麻疹	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
ざ瘡	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
乾皮症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
丘疹性皮疹	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
紅斑性皮疹	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
脂漏性皮膚炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
色素沈着障害	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
水疱性皮膚炎	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
男性型多毛症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
爪の障害	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
皮膚萎縮	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
皮膚亀裂	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
皮膚色素減少	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
薬疹	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
瘢痕痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
神経系障害			
- Overall -	- Any Grade -	40 (31.3%)	24 (20.0%)
	Grade 1-2	40 (31.3%)	24 (20.0%)
	1	33 (25.8%)	21 (17.5%)
	2	7 (5.5%)	3 (2.5%)
頭痛	- Any Grade -	14 (10.9%)	8 (6.7%)
	Grade 1-2	14 (10.9%)	8 (6.7%)
	1	12 (9.4%)	8 (6.7%)
	2	2 (1.6%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 16 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
浮動性めまい	- Any Grade -	9 (7.0%)	11 (9.2%)
	Grade 1-2	9 (7.0%)	11 (9.2%)
	1	9 (7.0%)	10 (8.3%)
	2	0	1 (0.8%)
味覚不全	- Any Grade -	13 (10.2%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	13 (10.2%)	3 (2.5%)
	1	11 (8.6%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	0
錯感覚	- Any Grade -	1 (0.8%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	4 (3.3%)
	1	1 (0.8%)	3 (2.5%)
	2	0	1 (0.8%)
末梢性ニューロパチー	- Any Grade -	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	1	2 (1.6%)	2 (1.7%)
	2	0	1 (0.8%)
味覚障害	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
傾眠	- Any Grade -	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	1	3 (2.3%)	1 (0.8%)
感覚鈍麻	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
記憶障害	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
無嗅覚	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
運動低下	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
血管性脳症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
健忘	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
認知障害	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
脳虚血	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
嗅覚錯誤	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
嗜眠	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
呼吸器，胸郭および縦隔障害			
- Overall -	- Any Grade -	39 (30.5%)	19 (15.8%)
	Grade 1-2	36 (28.1%)	18 (15.0%)
	1	28 (21.9%)	11 (9.2%)
	2	8 (6.3%)	7 (5.8%)
	Grade 3-4	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	3	3 (2.3%)	0
	4	0	1 (0.8%)
咳嗽	- Any Grade -	19 (14.8%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	18 (14.1%)	4 (3.3%)
	1	17 (13.3%)	4 (3.3%)
	2	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
呼吸困難	- Any Grade -	13 (10.2%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	12 (9.4%)	3 (2.5%)
	1	10 (7.8%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
しゃっくり	- Any Grade -	0	9 (7.5%)
	Grade 1-2	0	9 (7.5%)
	1	0	5 (4.2%)
	2	0	4 (3.3%)
湿性咳嗽	- Any Grade -	7 (5.5%)	0
	Grade 1-2	7 (5.5%)	0
	1	6 (4.7%)	0
	2	1 (0.8%)	0
口腔咽頭痛	- Any Grade -	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	1	3 (2.3%)	2 (1.7%)
鼻出血	- Any Grade -	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	1	3 (2.3%)	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
労作性呼吸困難	- Any Grade -	5 (3.9%)	0
	Grade 1-2	5 (3.9%)	0
	1	4 (3.1%)	0
	2	1 (0.8%)	0
気胸	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
胸水	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
肺臓炎	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30　　Page 18 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
肺塞栓症	- Any Grade -	0	2 (1.7%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	4	0	1 (0.8%)
鼻漏	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
咽喉刺激感	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
胸水症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
鼻乾燥	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
鼻閉	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
喘息	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
血管障害			
- Overall -	- Any Grade -	11 (8.6%)	17 (14.2%)
	Grade 1-2	9 (7.0%)	16 (13.3%)
	1	6 (4.7%)	8 (6.7%)
	2	3 (2.3%)	8 (6.7%)
	Grade 3-4	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	3	2 (1.6%)	1 (0.8%)
高血圧	- Any Grade -	4 (3.1%)	6 (5.0%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	6 (5.0%)
	1	2 (1.6%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	3 (2.5%)
低血圧	- Any Grade -	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	1	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
血管炎	- Any Grade -	0	3 (2.5%)
	Grade 1-2	0	3 (2.5%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	0	2 (1.7%)
塞栓症	- Any Grade -	0	3 (2.5%)
	Grade 1-2	0	2 (1.7%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
潮紅	- Any Grade -	0	3 (2.5%)
	Grade 1-2	0	3 (2.5%)
	1	0	3 (2.5%)
静脈炎	- Any Grade -	0	2 (1.7%)
	Grade 1-2	0	2 (1.7%)
	2	0	2 (1.7%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
リンパ浮腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
血腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
静脈血栓症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
本態性高血圧症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
心臓障害			
- Overall -	- Any Grade -	20 (15.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	18 (14.1%)	2 (1.7%)
	1	13 (10.2%)	2 (1.7%)
	2	5 (3.9%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	3	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	4	1 (0.8%)	0
徐脈	- Any Grade -	10 (7.8%)	0
	Grade 1-2	10 (7.8%)	0
	1	8 (6.3%)	0
	2	2 (1.6%)	0
洞性徐脈	- Any Grade -	6 (4.7%)	0
	Grade 1-2	6 (4.7%)	0
	1	4 (3.1%)	0
	2	2 (1.6%)	0
急性心筋梗塞	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	1 (0.8%)	0
	4	1 (0.8%)	0
動悸	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	2 (1.6%)	0
頻脈	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
冠動脈疾患	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
狭心症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
心室性期外収縮	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
心嚢液貯留	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
心不全	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 20 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
心房細動	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 3-4	0	1 (0.8%)
	3	0	1 (0.8%)
第一度房室ブロック	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
慢性肺性心	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
腎および尿路障害			
- Overall -	- Any Grade -	12 (9.4%)	8 (6.7%)
	Grade 1-2	12 (9.4%)	8 (6.7%)
	1	7 (5.5%)	5 (4.2%)
	2	5 (3.9%)	3 (2.5%)
蛋白尿	- Any Grade -	6 (4.7%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	6 (4.7%)	2 (1.7%)
	1	5 (3.9%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	0
血尿	- Any Grade -	4 (3.1%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	3 (2.5%)
	1	3 (2.3%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
腎結石症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
排尿困難	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
高窒素血症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
腎機能障害	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
腎不全	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
糖尿	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
白血球尿	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
夜間頻尿	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
精神障害			
- Overall -	- Any Grade -	8 (6.3%)	8 (6.7%)
	Grade 1-2	8 (6.3%)	8 (6.7%)
	1	5 (3.9%)	6 (5.0%)
	2	3 (2.3%)	2 (1.7%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
不眠症	- Any Grade -	4 (3.1%)	5 (4.2%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	5 (4.2%)
	1	3 (2.3%)	5 (4.2%)
	2	1 (0.8%)	0
不安	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	2 (1.6%)	0
	2	1 (0.8%)	0
うつ病	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
パニック発作	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
激越	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
抑うつ気分	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
落ち着きのなさ	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
眼障害			
- Overall -	- Any Grade -	12 (9.4%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	12 (9.4%)	3 (2.5%)
	1	10 (7.8%)	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	0
ドライアイ	- Any Grade -	5 (3.9%)	0
	Grade 1-2	5 (3.9%)	0
	1	5 (3.9%)	0
霧視	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	4 (3.1%)	1 (0.8%)
流涙増加	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
眼刺激	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
光視症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
視力低下	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
上強膜炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
点状角膜炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
網膜出血	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
網膜剥離	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
羞明	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
傷害，中毒および処置合併症			
- Overall -	- Any Grade -	11 (8.6%)	3 (2.5%)
	Grade 1-2	11 (8.6%)	3 (2.5%)
	1	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	2	5 (3.9%)	2 (1.7%)
ワクチン接種合併症	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
四肢損傷	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
創合併症	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
転倒	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
過誤による製品投与欠落	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
挫傷	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
節足動物刺傷	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
熱傷	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
麻酔による気道合併症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
免疫反応	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
橈骨骨折	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30 Page 23 of 26

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
生殖系および乳房障害			
- Overall -	- Any Grade -	9 (7.0%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	7 (5.5%)	2 (1.7%)
	1	6 (4.7%)	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	1 (0.8%)	0
	4	1 (0.8%)	0
良性前立腺肥大症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	3	1 (0.8%)	0
萎縮性外陰膣炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
過少月経	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
亀頭包皮炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
子宮頚管ポリープ	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
子宮頚部嚢胞	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
子宮脱	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 3-4	1 (0.8%)	0
	4	1 (0.8%)	0
出血性卵巣嚢胞	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
前立腺炎	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
乳汁漏出症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
不規則月経	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
勃起不全	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
膣出血	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
膣分泌物	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
肝胆道系障害			
- Overall -	- Any Grade -	8 (6.3%)	0
	Grade 1-2	6 (4.7%)	0
	1	3 (2.3%)	0
	2	3 (2.3%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	2 (1.6%)	0
高ビリルビン血症	- Any Grade -	6 (4.7%)	0
	Grade 1-2	4 (3.1%)	0
	1	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
	Grade 3-4	2 (1.6%)	0
	3	2 (1.6%)	0
黄疸眼	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
肝毒性	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
胆石症	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
耳および迷路障害			
- Overall -	- Any Grade -	2 (1.6%)	4 (3.3%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	4 (3.3%)
	1	0	3 (2.5%)
	2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
耳鳴	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	0	2 (1.7%)
	2	1 (0.8%)	0
難聴	- Any Grade -	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	2 (1.7%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
耳痛	- Any Grade -	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	1	0	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
耳管機能障害	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	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）			
- Overall -	- Any Grade -	6 (4.7%)	0
	Grade 1-2	6 (4.7%)	0
	1	3 (2.3%)	0
	2	3 (2.3%)	0
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
脂肪腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30

Adverse Events by Highest NCI CTCAE Grade, by System Organ Class and Preferred Term, Safety-Evaluable Patients
Protocol: BO40336
Snapshot Date: 03AUG2023, Clinical Data Cut-off Date: 26JUN2023.

MedDRA System Organ Class MedDRA Preferred Term	Grade	Alectinib (N=128)	Chemotherapy (N=120)
乳房の良性新生物	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
皮膚乳頭腫	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
副腎新生物	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
膀胱癌	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	2	1 (0.8%)	0
内分泌障害			
- Overall -	- Any Grade -	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	4 (3.1%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	3 (2.3%)	0
甲状腺機能亢進症	- Any Grade -	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	Grade 1-2	2 (1.6%)	1 (0.8%)
	1	1 (0.8%)	1 (0.8%)
	2	1 (0.8%)	0
甲状腺機能低下症	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
先天性, 家族性および遺伝性障害			
- Overall -	- Any Grade -	3 (2.3%)	0
	Grade 1-2	3 (2.3%)	0
	1	1 (0.8%)	0
	2	2 (1.6%)	0
ジルベール症候群	- Any Grade -	2 (1.6%)	0
	Grade 1-2	2 (1.6%)	0
	2	2 (1.6%)	0
出血性脳動静脈奇形	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
外科および内科処置			
- Overall -	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
白内障手術	- Any Grade -	1 (0.8%)	0
	Grade 1-2	1 (0.8%)	0
	1	1 (0.8%)	0
免疫系障害			
- Overall -	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)
過敏症	- Any Grade -	0	1 (0.8%)
	Grade 1-2	0	1 (0.8%)
	2	0	1 (0.8%)

Investigator text for AEs is coded using MedDRA version 26.0. Grading based on NCI CTCAE 5.0.
All counts represent patients. Multiple occurrences of the same AE in one individual are counted once at the highest grade for this preferred term.
To the SOC Overall row counts, a patient contributes once for each grade for which at least one AE with the corresponding highest grade is reported.
Percentages are based on N in the column headings.
Includes AEs with onset from first dose of study drug.

Program: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/program/t_ae_ctc.sas
Output: root/clinical_studies/RO5424802/CDT30127/BO40336/data_analysis/CTD/prod/output/t_ae_ctc_SE.out
20OCT2023 17:30　　Page 26 of 26

［5.3.5.3-1 t_ae_ctc_SE を再掲］

2.7.6.2.2　個別症例の詳細

本剤の安全性評価に用いた BO40336試験の個別症例の詳細は総括報告書に記載した。BO40336試験の死亡例及び重篤な有害事象の叙述は5.3.5.1-1 1. NARRATIVES に記載した。