目次

略語一覧 5
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 背景 8
2.5.1.1.1 対象疾患 8
2.5.1.1.2 現行の治療及びアンメットメディカルニーズ 8
2.5.1.2 タレトレクチニブの概要 10
2.5.1.3 臨床開発計画 10
2.5.1.4 申請効能・効果に対する臨床的エビデンスの要約 11
2.5.1.5 国内での開発計画 15
2.5.1.5.1 臨床データパッケージ 15
2.5.1.5.2 国内での開発計画の妥当性 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.2.1 製剤 22
2.5.2.2 食事の影響に関する試験 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1 薬物動態 23
2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄 23
2.5.3.2.1 吸収 23
2.5.3.2.2 分布 23
2.5.3.2.3 代謝 23
2.5.3.2.4 消失 24
2.5.3.3 母集団薬物動態解析 24
2.5.3.4 内因性要因の影響 24
2.5.3.4.1 年齢、人種、性別、体重の影響 24
2.5.3.4.2 腎障害 24
2.5.3.4.3 肝障害 24
2.5.3.5 薬物相互作用 25
2.5.3.5.1 タレトレクチニブの PK に対する他の薬剤の影響 25
2.5.3.5.2 他の薬剤の PK に対する本剤の影響 25
2.5.3.5.3 生理学的薬物速度論解析 25
2.5.3.6 薬力学 26
2.5.3.6.1 QT 間隔の評価 26
2.5.3.7 曝露－反応解析 26
2.5.3.7.1 曝露量と有効性の関係 26
2.5.3.7.2 曝露量と安全性の関係 26
2.5.3.8 臨床薬理の全般的結論 27
2.5.4 有効性の概括評価 27

2.5.4.1 AB-106-G208 試験....28
2.5.4.1.1 試験デザイン....28
2.5.4.1.2 被験者の内訳及び被験者背景....28
2.5.4.1.3 有効性の結果....28
2.5.4.1.4 日本人集団の結果....37
2.5.4.2 AB-106-C203 試験....40
2.5.4.2.1 試験デザイン....40
2.5.4.2.2 被験者の内訳及び被験者背景....40
2.5.4.2.3 有効性の結果....41
2.5.4.2.4 有効性の結果（ステージ 2 のパート 2）....46
2.5.4.3 統合解析....50
2.5.4.3.1 解析対象集団....50
2.5.4.3.1.1 主要な有効性解析対象集団....50
2.5.4.3.1.2 その他の解析対象集団....51
2.5.4.3.2 被験者の内訳及び被験者背景....51
2.5.4.3.3 有効性の結果....52
2.5.4.3.3.1 IRC 判定による結果....52
2.5.4.3.3.2 医師判定による結果....57
2.5.4.3.3.3 追跡期間が 14 か月以上の被験者の結果....57
2.5.4.3.3.4 頭蓋内腫瘍縮小効果....57
2.5.4.3.3.5 G2032R 変異に対する有効性....60
2.5.4.3.4 特定の集団又は状況下での有効性....60
2.5.4.4 有効性の全般的結論....60
2.5.5 安全性の概括評価....61
2.5.5.1 全体的な曝露状況....61
2.5.5.1.1 被験者の内訳....61
2.5.5.1.2 曝露状況....61
2.5.5.1.3 人口統計学的及びその他のベースライン特性....62
2.5.5.2 安全性の結果....62
2.5.5.2.1 試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）....62
2.5.5.2.1.1 TEAE の要約....62
2.5.5.2.1.2 比較的よくみられる有害事象....63
2.5.5.2.1.3 死亡....64
2.5.5.2.1.4 重篤な有害事象....64
2.5.5.2.1.5 休薬、減量、投与中止に至った有害事象....65
2.5.5.2.1.6 注目すべき有害事象....65
2.5.5.2.1.7 その他の注目すべき安全性事象....65
2.5.5.2.2 臨床検査値の評価....67
2.5.5.2.3 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....68
2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性....68

2.5.5.4 日本人集団の結果 68
2.5.5.5 安全性の全般的結論 70
2.5.6 推奨用法・用量 70
2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論 71
2.5.7.1 治療の背景 71
2.5.7.1.1 疾患又は症状 71
2.5.7.1.2 現行の治療とアンメットメディカルニーズ 71
2.5.7.2 ベネフィット 72
2.5.7.3 リスク 75
2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価 77
2.5.8 参考文献 80

表

表 2.5-1 *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して承認されている ROS1 TKI の概要 9
表 2.5-2 臨床データパッケージ（固形腫瘍被験者を対象とした試験） 16
表 2.5-3 臨床データパッケージ（健康被験者を対象とした第 I 相試験） 19
表 2.5-4 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（G208 試験） 31
表 2.5-5 日本人集団の RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（G208 試験） 38
表 2.5-6 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（C203 試験） 43
表 2.5-7 IRC 判定による有効性の結果／REP（統合解析） 53
表 2.5-8 頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果／IAP（統合解析） 57
表 2.5-9 TEAE の要約 62
表 2.5-10 本剤及び既承認 ROS1 TKI の有効性の要約 74
表 2.5-11 既承認 ROS1 TKI の安全性プロファイル 76

図

図 2.5-1 *ROS1* 融合遺伝子陽性の IV 期 NSCLC の治療 9
図 2.5-2 本剤の有効性と安全性対象集団 13
図 2.5-3 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（G208 試験） 32
図 2.5-4 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（G208 試験） 33
図 2.5-5 IRC 判定による各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot／REP（G208 試験） 34
図 2.5-6 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験） 36
図 2.5-7 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験） 37
図 2.5-8 日本人集団の IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（G208 試験） 39

図 2.5-9 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（C203 試験）.....44
図 2.5-10 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）.....45
図 2.5-11 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）.....46
図 2.5-12 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（C203 試験、パート 2）.....48
図 2.5-13 IRC 判定による各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot／REP（C203 試験、パート 2）.....49
図 2.5-14 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）.....56
図 2.5-15 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）.....56
図 2.5-16 頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／IAP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）.....59
図 2.5-17 頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／IAP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）.....60

略語一覧

略語	英名	和名
AESI	adverse event of special interest	注目すべき有害事象
ALK	anaplastic lymphoma kinase	－
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 concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	投与直後から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the final measurement time	投与直後から最終観測時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC_{τ}	area under the concentration-time curve over the dosing interval	反復投与時の 1 投与間隔の濃度－時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
$C_{avg,ss}$	average concentration at steady state	定常状態における平均濃度
cCR	confirmed complete response	確定された完全奏効
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum concentration	最高濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定された客観的奏効割合
cPR	confirmed partial response	確定された部分奏効
c-QTc	concentration-corrected QT interval	濃度－補正 QT
C_{trough}	trough concentration	トラフ濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール割合
DDI	drug-drug interaction	薬物相互作用
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	米国東海岸がん臨床試験グループによるパフォーマンス ステータス

略語	英名	和名
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
E-R	exposure-response	曝露－反応
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
IAP	intracranial-metastasis analysis population	－
IC	intracranial	頭蓋内
IC_{90}	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
ISS	integrated summary of safety	安全性統合解析
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	H＋/有機カチオン逆輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mRECIST	modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定（改訂版）
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK(1,2,3)	neurotrophic tyrosine kinase, receptor(1,2,3)	－
ORR	objective response rate	客観的奏効割合
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	－
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	p-glycoprotein	P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetics or pharmacokinetic	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected by Fridericia’s	Fridericia の式で補正した QT 間隔

略語	英名	和名
	formula	
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
REP	Response Evaluable Population	抗腫瘍効果評価可能集団
REP2	Response Evaluable Population per Investigator Assessment	医師判定による抗腫瘍効果評価可能集団
REP3	Response Evaluable Population with ≥14 Months of Follow-up	追跡期間が 14 か月以上の抗腫瘍効果評価可能集団
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	－
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SMQ	standardized MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	terminal-phase half-life	終末相の半減期
TEAE	treatment-emergent adverse event	試験薬投与下で発現した有害事象
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{max}	time to reach the maximum concentration	最高濃度到達時間
TRAE	treatment-related adverse event	治療関連有害事象
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
V_c/F	apparent central volume of distribution	見かけの中心コンパートメント分布容積
V_{ss}/F	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

タレトレクチニブ（以下、臨床で用いられた製剤を「本剤」、有効成分を「タレトレクチニブ」と区別して表記する）は、ROS1／TRK の新規阻害薬であり、最初に第一三共株式会社により経口抗悪性腫瘍薬として発見・開発された。2019 年、AnHeart Therapeutics 社（以下、AHT）は第一三共株式会社からグローバルでの研究開発の権利を取得した。2023 年、日本化薬株式会社は、国内における本剤の独占的販売権に関するライセンス契約を AHT と締結し、国内での製造販売業者として医薬品製造販売承認申請を行うこととした。なお、2024 年上半期、AHT は Nuvation Bio 社により買収されている。

本剤の予定効能・効果は「*ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」であり、予定用法・用量は「通常、成人にはタレトレクチニブとして 1 日 1 回 600 mg を空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する」である。

2.5.1.1 背景

2.5.1.1.1 対象疾患

肺癌は、米国の癌死因の第 1 位であり、2021 年の全ての癌死因の約 25%を占める（Siegel et al. 2021）。NSCLC は肺癌の中で最も頻度が高く、全肺癌患者の約 85%を占めており、さらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌などの組織型に分類される。NSCLC 患者の約 70～80%では、初回診断時に局所進行又は遠隔転移が認められる。進行した NSCLC は依然として致死率が高く、5 年生存率は 10%未満と推定されている（American Cancer Society 2024, NATIONAL CANCER INSTITUTE 2024）。日本国内においても、2020 年の肺癌の罹患者数は全ての癌の中で男性及び女性ともに 3 番目に多く、男性の癌死因の第 1 位、女性の癌死因の第 2 位である（がん情報サービス）。

受容体型チロシンキナーゼは、癌の増殖や発生に関与する多くの細胞内シグナル伝達過程で重要な役割を担っている（Pacenta et al. 2018）。腫瘍形成を促進するドライバー遺伝子である *ROS1* 遺伝子の再構成又は融合は、NSCLC を含む様々なヒト悪性腫瘍で広く認められている（Zhu et al. 2015）。*ROS1* はヒト 6 番染色体（6q22.1）上に位置しており、*ROS1* 遺伝子が複数のパートナー遺伝子と再構成されることで、キナーゼ活性が恒常的に活性化する膜貫通型チロシンキナーゼ受容体をコードする。

ROS1 融合遺伝子の発現率は NSCLC 患者の約 1～2%であり、稀な分子サブタイプである。臨床的には、NSCLC の *ROS1* 再構成は、特に進行期では脳転移と関連しており、予後不良である（Bergethon et al. 2012, Yuan et al. 2022）。他の一般的なドライバー遺伝子変異と同様に、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC は腺癌が多く、また、若年者、女性、非喫煙者であることが多い（Chevallier et al. 2021）。

2.5.1.1.2 現行の治療及びアンメットメディカルニーズ

ROS1 遺伝子変異に対する分子標的薬（ROS1 TKI）が開発・承認されるまでは、白金製剤併用化学療法が *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の標準治療であった。現在、米国では ROS1 TKI としてクリゾチニブ（2016 年承認）、エヌトレクチニブ（2019 年承認）及びレポトレクチニブ（2023 年承認）の 3 剤が承認されており、国内でも、クリゾチニブ（2017 年 5 月承認）、エヌトレクチニブ

（2020 年 2 月承認）及びレポトレクチニブ（2024 年 9 月承認）の 3 剤が承認されている。日本の肺癌診療ガイドライン 2024 年版では、*ROS1* 融合遺伝子陽性の IV 期 NSCLC の一次治療にはクリゾチニブ、エヌトレクチニブ又はレポトレクチニブの単独療法が推奨されている（肺癌診療ガイドライン. 2024）。一方で、一次治療増悪後は、全身状態に応じて化学療法及び／又は免疫チェックポイント阻害薬が推奨されている（図 2.5-1）。

図 2.5-1 *ROS1* 融合遺伝子陽性の IV 期 NSCLC の治療



略語：TKI：チロシンキナーゼ阻害薬
引用元：肺癌診療ガイドライン. 2024

米国及び国内で承認されている *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する ROS1 TKI 3 剤の概要を表 2.5-1 に示した。

表 2.5-1 *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して承認されている ROS1 TKI の概要

カテゴリー	クリゾチニブ [a]	エヌトレクチニブ [b]	レポトレクチニブ [c]	
対象	ROS1 TKI 未治療（n=50）化学療法歴有：80%	ROS1 TKI 未治療（n=92）化学療法歴有：65%	ROS1 TKI 未治療（n=71）化学療法歴有：28%	ROS1 TKI 既治療かつ化学療法歴無（n=56）
ORR	72%（95%CI: 58, 83）	74%（95%CI: 64, 83）	79%（95%CI: 68, 88）	38%（95%CI: 25, 52）
DOR	中央値：24.7 か月（95%CI: 15.2, 45.3）	最小 2.4 か月、最大 55.2+か月（打ち切り例）	中央値：34.1 か月（95%CI: 25.6, 推定不可）	中央値：14.8 か月（95%CI: 7.6, 推定不可）

略語：CI：信頼区間、DOR：奏効期間、ORR：客観的奏効割合、TKI：チロシンキナーゼ阻害薬
a：(XALKORI® (crizotinib) USPI. 2022))
b：(ROZLYTREK™ (entrectinib) USPI. 2024)
c：(AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024)

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC には治療選択肢があるものの、ROS1 TKI 未治療患者及び ROS1 TKI 既治療患者のいずれに対しても、依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。

- クリゾチニブは血液脳関門の透過性が低いため、CNS 内の活性が限定され、CNS 病変の再発がよくみられる。
- エヌトレクチニブはクリゾチニブと比較して CNS への移行性及び CNS 内の活性が改善している。しかしながら、回転性めまい等を含む浮動性めまい（38%）や味覚不全（44%）などの神経学的副作用が多く認められた（ROZLYTREK™ (entrectinib) USPI. 2024）。
- ROS1 TKI に対する耐性が発現するため、ROS1 TKI の臨床的ベネフィットが制限され、再

発につながる（Waliany et al. 2024）。クリゾチニブ及びエヌトレクチニブに対する ROS1 TKI 耐性変異として、G2032R 変異等が知られている（Awad et al. 2013）。クリゾチニブ及びエヌトレクチニブの DOR 及び PFS の中央値はいずれも 2 年未満である。

- レポトレクチニブは良好な有効性を示したが、レポトレクチニブを投与した被験者（N=426）の 75%超に、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：65%）、歩行障害や平衡障害等を含む運動失調（全 Grade：28%）、味覚消失等を含む味覚不全（全 Grade：54%）、神経痛等を含む末梢性ニューロパチー（全 Grade：49%）など様々な神経学的副作用が認められた（AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024）。

以上のように、既存の ROS1 TKI には有効性及び安全性の観点でいくつかの課題がある。そのため、臨床的に重要な神経学的有害事象の発現が少なく、良好な安全性プロファイルを維持しつつ、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異の両方に対して有効であり、かつ脳転移に対しても有効な、新たな ROS1 TKI の開発が必要である。

本剤は、このアンメットメディカルニーズを満たし、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の新たな治療選択肢になることが期待される。

2.5.1.2 タレトレクチニブの概要

本剤（試験薬コード：AB-106 又は DS-6051b）は、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異の両方に対して活性を有する、選択性の高い、CNS 移行性の次世代 ROS1 TKI である。非臨床試験では、タレトレクチニブは *ROS1* 融合遺伝子を発現した腫瘍及び G2032R 変異を含む二次変異を発現した腫瘍に対して腫瘍増殖阻害作用を示した。タレトレクチニブは、他の ROS1 TKI と異なり神経学的有害事象に関連する TRKB に対して ROS1 への選択性が約 11～20 倍高かった（Nagasaka et al. 2024，Katayama et al. 2019，Liu et al. 2020）。さらに、in vivo 試験では、タレトレクチニブは BALB/c ヌードマウスの LU-01-0414 頭蓋内異種移植モデルで生存期間の中央値を有意に延長させ、脳転移を有する肺癌患者の新たな治療選択肢としての可能性が示された。

現在までに、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした 2 つの主要な臨床試験（AB-106-G208 試験及び AB-106-C203 試験）を含む合計 10 試験の第 I 相試験及び第 II 相試験を実施している。これらの試験で、本剤は *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して臨床的に意義のある、かつ持続的な効果を示し、また、忍容性が高く良好な安全性プロファイルを示した。さらに、本剤は、ROS1 TKI 耐性変異や脳転移を有する肺癌患者を含む、ROS1 TKI 未治療患者及び ROS1 TKI 既治療患者の両方に対して有効性が認められている。

2.5.1.3 臨床開発計画

成人に対する本剤の臨床開発プログラムには以下の臨床試験が含まれる。全ての試験は、ICH E6 の医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）に従って実施した。

（1）完了した健康成人被験者を対象とした第 I 相試験（5 試験）

- DDI 試験：AB-106-C110 試験（以下、C110 試験）、AB-106-C111 試験（以下、C111 試験）、AB-106-C114 試験（以下、C114 試験）
- マスバランス試験：AB-106-U112 試験（以下、U112 試験）

- 食事の影響試験：AB-106-U113 試験（以下、U113 試験）

（2）完了した局所進行又は転移性の固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験（2 試験）

- DS6051-A-U101 試験（以下、U101 試験）：米国で実施した、転移性又は切除不能固形腫瘍を有し、標準治療がない又は標準治療に抵抗性を示す、*ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 遺伝子再構成を有する被験者を対象とした第 I 相試験
- DS6051-A-J102 試験（以下、J102 試験）：国内で実施した、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験

（3）実施中の局所進行又は転移性の固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相試験（3 試験）

- AB-106-G208 試験（以下、G208 試験）：局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象とした国際共同第 II 相試験
- AB-106-C203 試験（以下、C203 試験）：中国で実施中の局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象とした第 II 相試験
- AB-106-C205 試験（以下、C205 試験）：中国で実施中の局所進行の *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相試験

（4）計画中の第 I 相臨床薬理試験（1 試験）

- AB-106-U117 試験：様々な程度の肝機能を有する成人被験者を対象に、タレトレクチニブの PK、安全性及び忍容性を評価する第 I 相試験

（5）計画中の第 III 相試験（2 試験）

- AB-106-G318 試験：TKI 未治療の局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象に、タレトレクチニブとクリゾチニブを比較する第 III 相試験
- AB-106-[redacted] 試験：[redacted]第 III 相試験

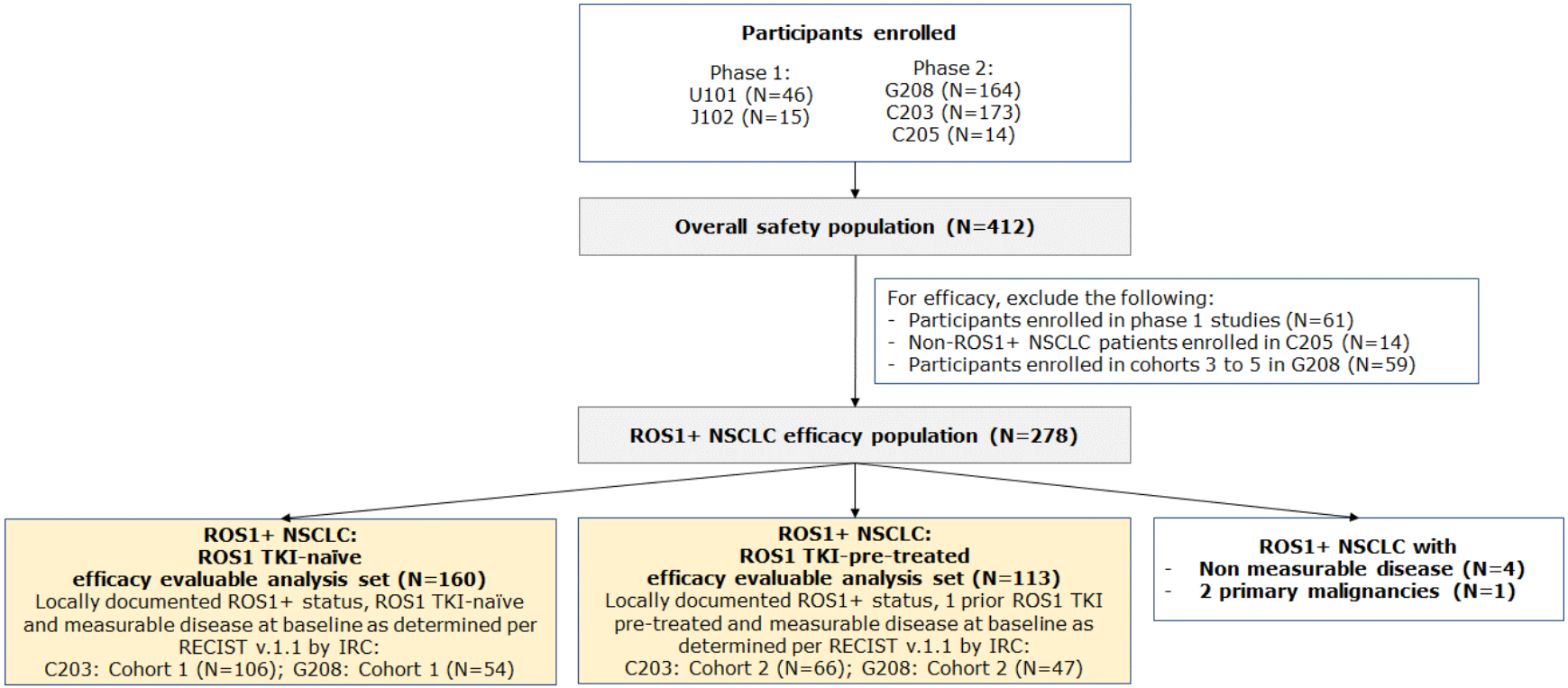
本剤は、2022 年 3 月に中国で、2022 年 8 月に米国で画期的治療薬指定（Breakthrough Therapy Designation）を受け、2024 年 7 月に米国と韓国で、2024 年 11 月 27 日に国内で希少疾病用医薬品（優先審査該当）の指定を受けた。中国では、ROS1 TKI 既治療及び ROS1 TKI 未治療の局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する医薬品製造販売承認申請をそれぞれ 2023 年 11 月及び 2024 年 3 月に行い、それぞれ 2024 年 12 月及び 2025 年 1 月に承認された。米国では、2024 年 10 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2024 年 12 月 23 日に Priority review に指定された。

2.5.1.4 申請効能・効果に対する臨床的エビデンスの要約

G208 試験及び C203 試験はいずれも、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する試験であり、試験デザイン及び対象集団は類似している。

本承認申請の根拠となる主要なデータは、2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータに基づく。有効性評価では、G208 試験及び C203 試験の有効性データを主要な根拠とした。安全性評価では、固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験及び実施中の第 II 相試験の計 5 試験で得られた安全性データを根拠とした。本剤の有効性と安全性対象集団を図 2.5-2 に示した。

図 2.5-2 本剤の有効性と安全性対象集団



Abbreviations: IRC, Independent Review Committee; NSCLC, non-small cell lung cancer; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 1.1, 5.3.5.3.1-4 ISS Table 1.1.1, Table 1.1.2.

G208 試験では、データカットオフ時点で、追跡期間の中央値はコホート 1（ROS1 TKI 未治療群）で 15.82 か月（範囲 : 3.6～29.8 か月）、コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）で 15.74 か月（範囲 : 3.9～29.8 か月）であった。コホート 1 では奏効した被験者の 73.9%が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、コホート 2 では奏効した被験者の 82.8%が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。IRC 判定による cORR は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 85.2%及び 61.7%であった。コホート 1 では DOR の中央値が 20.6 か月、コホート 2 では DOR の中央値は未到達であり、いずれのコホートでも奏効が持続していた。ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者では、IC-ORR はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 66.7%及び 56.3%であった。

C203 試験では、データカットオフ時点で、追跡期間の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 36.40 か月（範囲 : 17.3～46.6 か月）、ROS1 TKI 既治療群で 30.37 か月（範囲 : 16.8～45.4 か月）であった。ROS1 TKI 未治療群では奏効した全ての被験者が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、ROS1 TKI 既治療群では奏効した全ての被験者が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 90.6%及び 51.5%であった。DOR の中央値は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 44.2 か月及び 13.2 か月であり、いずれの群でも奏効が持続していた。ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者では、IC-ORR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 87.5%及び 75.0%であった。

データカットオフ時点で、G208 試験及び C203 試験の cORR はいずれも事前に設定した閾値を上回る奏効が得られたことから、本剤 600 mg QD の強力かつ持続的な効果が示された。

G208 試験及び C203 試験を統合解析した結果では、追跡期間の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 21.16 か月、ROS1 TKI 既治療群で 21.03 か月であった。ROS1 TKI 未治療群では奏効した被験者の 91.5%が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、ROS1 TKI 既治療群では奏効した被験者の 92.1%が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する ROS1 TKI 治療歴の有無にかかわらず、本剤の効果は高く、持続的であり、臨床的に意義のある有効性を示した。IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 88.8%及び 55.8%であった。いずれの群でも TTR の中央値は 1.4 か月であり、奏効までの期間は短かった。また、ROS1 TKI 未治療群では、DOR の中央値が 44.2 か月、Kaplan-Meier 推定による 36 か月時点の奏効が持続している被験者の割合（DOR 割合）が 57.7%、ROS1 TKI 既治療群では、DOR の中央値が 16.6 か月、24 か月時点の DOR 割合が 43.7%であり、本剤の効果は持続的であった。

ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者では、IC-ORR は ROS1 TKI 未治療群で 76.5%、ROS1 TKI 既治療群で 65.6%であった。また、G2032R 変異を有する 13 名のうち 8 名で奏効が認められた。

地域（欧米、アジア）、人種（アジア、白人、その他）及び化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団でも、有効性の結果は一貫していた。有効性の結果の詳細は 2.5.4 に示した。

データカットオフ時点の安全性データでは、統合した 3 つの安全性解析対象集団（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群［本剤 600 mg QD を投与した *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者］、600 mg QD 群［本剤 600 mg QD を投与した固形腫瘍を有する全ての被験者］、全用量群［本剤を投与した固形腫瘍を有する全ての被験者］）のいずれでも、本剤の忍容性は高く、多くの被験者で投与を中止す

ることなく管理可能な安全性プロファイルが示された。本剤の安全性プロファイルは、3 つの安全性解析対象集団でおおむね同様であった。600 mg QD は局所進行及び転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する推奨用量である。本剤投与時に認められた有害事象は管理可能であり、ほとんどが可逆的であった。最もよくみられた TEAE は、Grade 1 又は 2 の肝酵素上昇及び消化器系 TEAE であった。本剤の安全性の概要は 2.5.5 に示した。

2.5.1.5 国内での開発計画

2.5.1.5.1 臨床データパッケージ

国内申請の臨床データパッケージを表 2.5-2（固形腫瘍被験者を対象とした試験）及び表 2.5-3（健康被験者を対象とした第 I 相試験）に示す。

本承認申請では、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 又はその他の固形腫瘍被験者を対象とした国際共同第 II 相試験（G208 試験）、中国第 II 相試験（C203 試験）、国内第 I 相試験（J102 試験）及び米国第 I 相試験（U101 試験）の 4 試験を評価資料とし、健康成人被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験（C110 試験、C111 試験、C114 試験、U112 試験、U113 試験）及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相試験（C205 試験）の 6 試験を参考資料とした。

本剤の有効性は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした国際共同第 II 相試験（G208 試験）及び中国第 II 相試験（C203 試験）に基づき評価した。

本剤の安全性は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 又はその他の固形腫瘍を対象とした第 I 相試験 2 試験（J102 試験、U101 試験）及び第 II 相試験 2 試験（G208 試験、C203 試験）、並びに *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍を対象とした第 II 相試験（C205 試験）の 5 試験を統合解析した結果に基づき評価した。

表 2.5-2 臨床データパッケージ（固形腫瘍被験者を対象とした試験）

試験番号 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	用法・用量	対象疾患／被験者数／試験開始日／データカットオフ日	投与期間
実施中の第 II 相試験				
AB-106-G208 国際共同：アジア、欧州、北米 （評価資料）	*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍に対する本剤の単剤療法又は化学療法との併用療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験	コホート 1～4： 600 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与 コホート 5： 400 mg QD 又は 600 mg QD を経口投与（1：1 の比で割付） コホート 6： カルボプラチン＋ペメトレキセドとの併用で 400 mg QD 又は 600 mg QD を経口投与	*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍被験者 合計約 224 名 コホート 1： 計画時：約 53 名、登録被験者数：55 名（うち日本人 14 名） コホート 2： 計画時：46 名、登録被験者数：50 名（うち日本人 11 名） コホート 3： 計画時：最大 35 名、登録被験者数：35 名（うち日本人 6 名） コホート 4： 計画時：20 名、登録被験者数：13 名（うち日本人 3 名） コホート 5： 計画時：約 40 名、登録被験者数：11 名（うち日本人 4 名） コホート 6： 計画時：最大 30 名 [a] 試験実施中 データカットオフ時点の登録被験者数：164 名 試験開始日：2021 年 9 月 10 日 データカットオフ日：2024 年 6 月 7 日	中止基準に該当するまで投与を継続

試験番号 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	用法・用量	対象疾患／被験者数／試験開始日／データカットオフ日	投与期間
AB-106-C203 中国 （評価資料）	*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした本剤の多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験	ステージ 1： 400 mg QD 又は 600 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与 ステージ 2： 600 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与	*ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC で、ROS1 TKI による治療歴がない又はクリゾチニブによる治療が奏効しなかった被験者 ステージ 1： 計画時：6 名、登録被験者数：6 名 ステージ 2： 計画時：167 名、登録被験者数：167 名 試験実施中 試験開始日：2020 年 7 月 21 日 データカットオフ日：2024 年 6 月 7 日	中止基準に該当するまで投与を継続
AB-106-C205 中国 （参考資料）	*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍被験者を対象とした本剤の多施設共同、非盲検、第 II 相、バスケット試験	600 mg QD を経口投与	*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍の中国人被験者 試験実施中 計画時：40 名 データカットオフ時点の登録被験者数：14 名 試験開始日：2021 年 3 月 19 日 データカットオフ日：2024 年 6 月 7 日	中止基準に該当するまで投与を継続

試験番号 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	用法・用量	対象疾患／被験者数／試験開始日／データカットオフ日	投与期間
完了した第 I 相試験				
DS6051-A-U101 米国 （評価資料）	第 I/Ib 相、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、ヒト初回投与試験 第 I 相パート：用量漸増期及び食事の影響 第 Ib 相パート（実施せず）：3 つのコホートからなる用量拡大期	用量漸増期（コホート 1～6）： 50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD、800 mg QD 又は 1200 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与 探索的拡大コホート（コホート 8～9）： 400 mg BID 又は 800 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与 食事の影響（コホート 7）： サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前に 400 mg を空腹時又は食後に単回投与し、サイクル 1 の Day 1 以降は 800 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与	*ROS1*、*NTRK1*、*NTRK2* 又は *NTRK3* 遺伝子再構成を有する転移性又は切除不能な固形腫瘍で、標準治療がない又は標準治療に抵抗性を示す被験者 用量漸増期（計画時及び登録被験者数）： 50 mg：1 名、100 mg：1 名、200 mg：3 名、400 mg：3 名、800 mg：11 名、1200 mg：3 名 探索的拡大コホート（計画時及び登録被験者数）： 合計 13 名（400 mg：6 名、800 mg：7 名） 食事の影響（計画時及び登録被験者数）： 11 名 試験開始日：2014 年 9 月 22 日 データカットオフ日：2021 年 9 月 16 日	用量漸増期： 21 日間サイクル 探索的拡大コホート： 21 日間サイクル 食事の影響： サイクル 1 の Day 1 の 7 日前及び 1 日前、その後 21 日間サイクル
DS6051-A-J102[b] 国内 （評価資料）	用量レベル 1（400 mg QD）、用量レベル 2（800 mg QD）及び追加用量レベル（600 mg QD）で構成する、*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍を対象とした、多施設共同、非盲検、第 I 相試験	400 mg QD、600 mg QD 又は 800 mg QD を 21 日間サイクルで経口投与	日本人被験者 計画時：12～21 名 登録被験者数：15 名（400 mg：6 名、600 mg：6 名、800 mg：3 名） 試験開始日：2016 年 2 月 10 日 データカットオフ日：2021 年 12 月 28 日	中止基準に該当するまで投与を継続

略語：BID：1 日 2 回、NSCLC：非小細胞肺癌、QD：1 日 1 回、TKI：チロシンキナーゼ阻害薬

a：コホート 6（本剤とカルボプラチン＋ペメトレキセドとの併用）は、2024 年後半に登録が開始される予定であるため、本承認申請には含まれない。

b：J102 試験の被験者 4 名は J102 試験終了後に J102-EXT 試験（J102 試験の延長試験）に移行した。被験者数が少なく（n=4）、収集した情報が限られていることを考慮し、J102-EXT 試験は本承認申請に含めなかった。

表 2.5-3 臨床データパッケージ（健康被験者を対象とした第 I 相試験）

試験番号 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	用法・用量	被験者数
AB-106-C110 中国 （参考資料）	空腹時のタレトレクチニブの PK に対するイトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）及びリファンピン（強力な CYP3A4 誘導剤）の影響を評価する、非盲検、非無作為化、投与順序固定、2 群間試験	コホート 1： 第 1 期：Day 1 に本剤 200 mg を経口投与 第 2 期：イトラコナゾール 200 mg を Day 1 から Day 15 まで QD 経口投与し、Day 4 に本剤 200 mg を経口投与 コホート 2： 第 1 期：Day 1 に本剤 200 mg を経口投与 第 2 期：リファンピン 600 mg を Day 1 から Day 19 まで QD 経口投与し、Day 8 に本剤 200 mg を経口投与	中国人の健康成人男性 計画時：56 名（本剤+イトラコナゾール：28 名、本剤+リファンピン：28 名） 登録被験者数：59 名（3 名は本剤初回投与前に中止）
AB-106-C111 中国 （参考資料）	空腹時の P-gp 基質の PK に対する本剤の影響を評価する、単施設、非盲検、投与順序固定試験	第 1 期：ジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与 第 2 期：本剤 600 mg を単回経口投与し、1 時間後にジゴキシン 0.25 mg を単回経口投与	中国人の健康成人男性 計画時：16 名、登録被験者数：18 名（うち 2 名は本剤初回投与前に中止）
AB-106-C114 中国 （参考資料）	タレトレクチニブの PK に対する制酸剤の影響を評価する、単施設、非盲検、投与順序固定試験	第 1 期：Day 1 に本剤 400 mg を経口投与 第 2 期：Day 1 から Day 5 までオメプラゾール 40 mg QD を経口投与し、Day 5 に本剤 400 mg を経口投与	中国人の健康成人男性 計画時：22 名、登録被験者数：24 名（うち 2 名は本剤初回投与前に中止）
AB-106-U112 米国 （参考資料）	健康成人男性に[^{14}C]で標識した本剤を経口投与し、本剤の吸収、代謝及び消失を検討する、非盲検、マスバランス試験	[^{14}C]で標識した本剤 200 mg/5 μCi を経口投与	健康成人男性 計画時：10 名、登録被験者数：8 名

試験番号 実施国 （評価／参考）	試験デザイン	用法・用量	被験者数
AB-106-U113 米国 （参考資料）	食後又は空腹時に本剤を経口投与したときのタレトレクチニブのPK及び安全性を評価する、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験	空腹時又は食後に本剤400 mg（200 mgカプセル×2）を単回経口投与	健康成人男性 計画時：32名、登録被験者数：32名

略語：CYP：チトクローム P450、PK：薬物動態、QD：1日1回、P-pg：P-糖タンパク質

2.5.1.5.2 国内での開発計画の妥当性

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者又は *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を対象とした米国第 I 相試験（U101 試験）では、50～1200 mg QD（最大用量）を投与した結果、タレトレクチニブの血漿中曝露量（C_{max}、AUC）はほぼ用量に比例して増加した。また 800 mg QD までの用量の忍容性は良好であり、MTD は 800 mg QD に決定した。*ROS1* 又は *NTRK* 融合遺伝子のいずれかを有する日本人固形腫瘍被験者を対象（実際には全被験者が *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 被験者であった）に国内で実施した第 I 相試験（J102 試験）では、15 名に本剤 400 mg QD、600 mg QD 及び 800 mg QD を投与した結果、800 mg QD で 2 件の DLT（いずれも Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加）が認められ、400 mg QD 及び 600 mg QD では DLT は認められなかったことから、MTD は 600 mg QD に決定した。U101 試験と J102 試験で異なる MTD が得られ、また、U101 試験では 600 mg QD の検討は行わなかったが、J102 試験の結果を踏まえ、安全性プロファイルがより良好であった 600 mg QD を RP2D として選択した。U101 試験では 50～1200 mg の広い用量範囲で安全性及び PK を検討していることと、J102 試験では日本人を対象に本剤の安全性及び PK を検討していることから、U101 試験及び J102 試験を用法・用量の設定根拠とした。

本剤の有効性及び安全性を評価する目的で実施した 2 つの第 II 相試験のうち、国際共同試験である G208 試験には日本も参加し、主要コホートであるコホート 1（ROS1 TKI 未治療）及びコホート 2（ROS1 TKI 既治療）にそれぞれ 55 名（うち日本人は 14 名）及び 50 名（うち日本人は 11 名）を登録した。また、中国で実施した C203 試験には、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群にそれぞれ、中国人 106 名及び 67 名を登録した。

G208 試験及び C203 試験はいずれも、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する試験であり、試験デザイン及び対象集団は類似している。両試験の選択除外基準で異なる点は、前治療で許容された化学療法のライン数であった。具体的には、G208 試験のコホート 1 及びコホート 2 では、前治療で 1 ラインの化学療法を許容し、C203 試験の ROS1 TKI 未治療群では前治療で 2 ライン、ROS1 TKI 既治療群では前治療で 1 ラインの化学療法を許容した。また、中国ではクリゾチニブのみが承認されていたことから、C203 試験の ROS1 TKI 既治療群では、前治療の ROS1 TKI はクリゾチニブに限定した。G208 試験及び C203 試験の有効性の主要な評価項目である cORR の評価方法（RECIST Version 1.1 に準拠、撮像間隔）は同様であった。G208 試験は国際共同試験、C203 試験は中国国内の試験として、ICH E6 に準拠して実施した。

本承認申請の有効性の評価では、日本人を含む G208 試験を主要な試験とし、G208 試験と試験デザイン及び被験者背景が類似している C203 試験についても、重要な試験として有効性の評価に用いることとした。

申請用法・用量である 600 mg QD 経口投与での PK データの国内外差について、日本人を含む G208 試験及び複数試験を含む母集団 PK 解析で本剤反復投与後のタレトレクチニブの血漿中 PK パラメータを比較した結果、日本人と日本人以外、日本人と白人及び日本人とアジア人（日本人以外）の間の PK パラメータの違いはおおむねばらつきの範囲内であり、明確な人種差は認められなかった。また、G208 試験の部分集団解析の結果、本剤の高い有効性（cORR）は日本人、アジア人及び欧米人で同様であり、J102 試験及び G208 試験から得られた日本人の安全性データより、日本人での本剤の安全性プロファイルは良好であった。

[redacted]に先立って、[redacted]は PMDA と[redacted]

[redacted]相談[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を実施し、[redacted]助言を受けた。その結果、[redacted]ため、[redacted]を計画し、[redacted]面談（20[redacted] 年[redacted]月[redacted] 日）にて PMDA と[redacted]した。

日本化薬株式会社は、[redacted]、PMDA と[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、[redacted]した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

タレトレクチニブの製剤、溶出試験及び生体試料中定量法を含む生物薬剤学的データの要約を 2.7.1 に記載した。

タレトレクチニブに対する絶対的又は相対的バイオアベイラビリティに関する試験は実施しなかった。食事の影響を評価した試験の詳細は 2.7.1.2.1 に記載した。

2.5.2.1 製剤

本剤は、ヒプロメロースカプセル中にタレトレクチニブアジピン酸塩を含む硬カプセル剤である。

本剤は、タレトレクチニブアジピン酸塩 272.10 mg（タレトレクチニブ遊離塩基 200 mg に相当）を含有する。遊離塩基はタレトレクチニブ（又は DS-6051a）である。アジピン酸塩は、タレトレクチニブアジピン酸塩（又は AB-106、DS-6051b）である。

本剤は、タレトレクチニブアジピン酸塩、D-マンニトール、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムの混合粉末をヒプロメロースカプセルに充填している。本剤の包装形態及び保存条件は 3.2.P.8.1 に記載した。

臨床開発プログラムで使用した本剤の製剤処方の詳細については表 2.7.1-1 に示した。臨床試験に用いる製剤と市販製剤は類似しており、包装形態にわずかな違いがあるものの、同一の製造工程に従う。

2.5.2.2 食事の影響に関する試験

食事の影響は、低脂肪食を用いた予備的な食事の影響試験（U101 試験）及び高脂肪食を用いた食事の影響試験（U113 試験）により評価した。試験デザイン及び詳細な結果は 2.7.2.2.4.1 及び 2.7.2.2.4.2 に記載した。

U101 試験及び U113 試験の結果、空腹時と比較して、高脂肪食（総カロリーの約 50%の脂肪分を含む計 800～1000 キロカロリー）は、タレトレクチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）を約 50%増加させた。低脂肪・低カロリー標準食（80 キロカロリーの脂肪を含む 340 キロカロリー）は、高脂肪食と同程度に C_{max} を増加させたが、AUC への影響は高脂肪食の約半分であった。

タレトレクチニブの吸収に対する食事の影響は臨床的に重要であり、食事内容に依存する。したがって、本剤は空腹時に服用することを推奨する（食事摂取前後 2 時間以内は避ける）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤の臨床薬理について、DDI、マスバランス及び食事の影響を検討するための健康被験者を対象とした第 I 相試験 5 試験、局所進行又は転移性の固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験 2 試

験、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者及び *NTRK* 融合遺伝子陽性固形腫瘍被験者を対象とした第 II 相試験 3 試験を用いて評価した。申請効能・効果に対する推奨用法・用量の適切性を裏付けるため、c-QTc、母集団 PK、PBPK 及び E-R 解析も実施した。詳細は 2.7.2 に記載した。

2.5.3.1 薬物動態

本剤の曝露量は、単回投与又は反復投与後の定常状態のいずれでも、50～1200 mg QD の範囲で用量に比例して増加した。固形腫瘍被験者を対象とした反復投与試験では、反復投与後の t_{max} の中央値は 2～7 時間以内であった。単回投与と反復投与の結果は類似しており、反復投与によりタレトレクチニブの吸収が変化しないことが示された。曝露量の個体間変動は低度から中程度であり、反復投与により減少した。反復投与 1 週間後に定常状態に達し、600 mg QD 投与後の AUC_{τ} の累積比は約 3.3～4.5 であった。健康被験者及び固形腫瘍被験者の間で、タレトレクチニブの PK に明らかな差は認められなかった。詳細は 2.7.2.3.1 に記載した。

2.5.3.2 吸収、分布、代謝、排泄

2.5.3.2.1 吸収

本剤経口投与後の t_{max} の中央値は 2～7 時間であった。t_{max} の中央値は、健康被験者と固形腫瘍被験者、単回投与と反復投与及び異なる用量間で同様であり、異なる被験者集団、異なる投与回数、異なる用量間で、タレトレクチニブの吸収速度に臨床的に意味のある差はないことが示された。

タレトレクチニブの吸収は胃内 pH の上昇により減少し、食事により増加することが示された。

詳細は 2.7.2.3.2.1 に記載した。

2.5.3.2.2 分布

タレトレクチニブのヒト血漿タンパク結合率は高く（93～97%）、100～10,000 ng/mL の濃度範囲で濃度依存的であることが示された。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の血漿中総放射能に対する全血中総放射能の比（全血／血漿）はそれぞれ 0.861 及び 0.614 であり、総放射能の赤血球への移行は高くなかった。in vitro でのヒト赤血球へのタレトレクチニブの移行は中程度であり、全血／血漿中濃度比は検討した濃度範囲（100～1000 ng/mL）で 1.29～1.44 であった。タレトレクチニブはヒトの体内に広く分布した。V_{ss}/F の推定値は 9820 L であった。

詳細は 2.7.2.3.2.2 に記載した。

2.5.3.2.3 代謝

in vitro 試験では、CYP3A がタレトレクチニブの代謝に関与する主要な酵素であることが示された。マスバランス試験では、血漿中放射能の 80%以上が代謝物に由来することが明らかにされた。血漿中の 2 つの主要代謝物は、いずれも抱合体であり、薬理活性を有しないと考えられた。タレトレクチニブの主な代謝経路は水酸化である。水酸化代謝物は主に糞便中に認められ、血漿中にはごくわずかな量が検出された。

詳細は 2.7.2.3.2.3 に記載した。

2.5.3.2.4 消失

主な排泄経路は糞便であり、投与放射能の糞便中排泄率は 75.1%、尿中排泄率は 11.1%であった。総放射能回収率の平均値は 86.2%であった。タレトレクチニブは緩徐に消失し、$t_{1/2}$ は約 80～100 時間であった。健康成人被験者及び固形腫瘍被験者のいずれでも、タレトレクチニブの尿中排泄量はわずか（投与量の 5%未満）であった。

詳細は 2.7.2.3.2.4 に記載した。

2.5.3.3 母集団薬物動態解析

経口投与後のタレトレクチニブの PK は、ラグタイムを伴う一次吸収及び一次消失の線形 3 コンパートメントモデルにより記述された。母集団 PK では、腎機能、肝機能、年齢、性別、人種、体重などの内因性要因を共変量として解析した。これらの共変量に基づく用量の調整は不要と考えられた。

詳細は 2.7.2.3.3 に記載した。

2.5.3.4 内因性要因の影響

2.5.3.4.1 年齢、人種、性別、体重の影響

母集団 PK 解析では、体重はタレトレクチニブの CL/F 及び V_c/F に統計学的に有意な影響を及ぼす因子であった。しかしながら、体重が Q1（quartile 1）及び Q4（quartile 4）の被験者はいずれも、四分位範囲の被験者との $C_{avg.ss}$ の差が約 10%であり、体重の影響はわずかであった。人種は CL に統計学的に有意な影響を及ぼすことが確認されたもう 1 つの因子であり、アジア人では白人に比べて CL が約 16.5%低下したが、曝露への影響はわずかであった。さらに、本剤 600 mg QD 投与で比較的平坦な E-R 相関が認められたことから、体重及び人種による曝露量のわずかな差は臨床的に重要ではない可能性が高い。その他の共変量は、タレトレクチニブの CL に有意な影響を及ぼさなかった。18 歳未満でのタレトレクチニブの PK は評価していない。

日本人の曝露量は、G208 試験では日本人以外と比較して約 11～19%、母集団 PK 解析では白人と比較して 26%高かったが、これらの差は、日本人以外及び白人のばらつきの範囲内であった。

2.5.3.4.2 腎障害

健康成人被験者に対して、[^{14}C]タレトレクチニブ 200 mg の単回経口投与後、投与後 72 日以内に、投与量の約 11.1%が尿中に排泄された。未変化体は投与量の 5%未満であった。そのため、腎機能障害のある被験者を対象とした特定の臨床試験は実施しない予定である。腎機能障害のない被験者 352 名、中等度の腎機能障害のある被験者 16 名及び軽度の腎機能障害のある被験者 97 名を含めた母集団 PK 解析の結果、腎機能はタレトレクチニブの CL に影響を及ぼす重要な共変量ではなく、推算糸球体濾過量が 30～90 mL/分である軽度又は中等度の腎機能障害のある患者では用量調節を必要としないことが示された。重度の腎機能障害のある患者や透析患者に対する推奨用量は決定していない。

2.5.3.4.3 肝障害

肝機能障害のある被験者を対象とした臨床試験は実施していない。軽度の肝機能障害のある被験者 86 名及び肝機能障害のない被験者 319 名を含めた母集団 PK 解析の結果、タレトレクチニブ

の曝露量は、軽度の肝機能障害のある被験者と肝機能障害のない被験者で同様であった。中等度及び重度の肝機能障害のある被験者を対象としたタレトレクチニブの PK は検討していないため、海外で肝機能障害の程度が異なる被験者を対象とした試験を計画している。中等度及び重度の肝機能障害のある患者に対する推奨用量は決定していない。

2.5.3.5 薬物相互作用

2.5.3.5.1 タレトレクチニブの PK に対する他の薬剤の影響

CYP3A4 はタレトレクチニブの主要代謝酵素である。C110 試験では、健康被験者を対象に、タレトレクチニブの PK に対する強力な CYP3A4 阻害剤であるイトラコナゾール及び強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピンの影響を評価した。タレトレクチニブとイトラコナゾールの併用により、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 76%、228%及び 228%増加した。また、タレトレクチニブとリファンピンの併用により、タレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 42%、87%及び 86%減少した。本剤と強力な CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用は避けることが望ましい。C110 試験の試験デザインの要約及び PK の詳細な結果を 2.7.2.2.5.1.1 に記載した。

C114 試験では、健康成人被験者を対象に、本剤単回経口投与後の PK パラメータに対するオメプラゾール反復投与の影響を評価した。オメプラゾールの併用によりタレトレクチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 65%、41%及び 40%減少したことから、オメプラゾールの併用によりタレトレクチニブの曝露量が著しく減少することが示唆された。また、t_{max} は若干遅延した。胃内 pH を上昇させる薬物と本剤の併用は避けることが望ましい。避けられない場合は、PPI やヒスタミン H_2 受容体拮抗薬の代わりに短時間作用型制酸薬を選択し、本剤と短時間作用型制酸薬の投与時間は 2 時間以上空けることが望ましい。C114 試験の試験デザインの要約及び PK の詳細な結果を 2.7.2.2.5.1.2 に記載した。

2.5.3.5.2 他の薬剤の PK に対する本剤の影響

P-gp 基質であるジゴキシンの PK に対する本剤の影響を C111 試験で検討し、本剤及びジゴキシンの DDI の可能性を評価した。本剤はジゴキシンの PK に対して臨床的に意義のある影響を示さなかった。本剤と併用する場合は、P-gp 基質の用量の調整は必要ない。C111 試験の試験デザインの要約及び PK の詳細な結果を 2.7.2.2.5.2.1 に記載した。

2.5.3.5.3 生理学的薬物速度論解析

これまでに得られた in vitro データ及び臨床データを統合し、他剤併用時の推奨用量を裏付けるため、PBPK モデル解析を実施した。詳細は 2.7.2.3.4.3 に記載した。

PBPK シミュレーションの結果、本剤と中等度の CYP3A 阻害剤との併用によりタレトレクチニブの AUC が約 2 倍になると予測された。本剤と中等度の CYP3A 誘導剤との併用により、タレトレクチニブの AUC が 66%減少すると予測された。これらの有意な DDI を考慮すると、本剤と中等度の CYP3A 阻害剤又は誘導剤の併用は避けることが望ましい。

本剤と弱い CYP3A 阻害剤又は誘導剤を併用した場合の本剤の曝露量への影響は顕著ではなかった。弱い CYP3A 阻害剤との併用により本剤の曝露量は最大 20%増加し、弱い CYP3A 誘導剤との併用により本剤の曝露量は最大 36%減少すると予測される。これらの変化は比較的軽微である

ため、本剤と併用する場合には、弱い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の用量を変更する必要はない。

in vitro 試験の結果から、タレトレクチニブは CYP3A4、CYP2D6 及び CYP2C8 を阻害し、CYP1A2 及び CYP3A を誘導し、臨床的に現実的な濃度範囲で P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K トランスポーターを阻害する可能性が示された。

本剤を相互作用薬として DDI をシミュレーションした結果、CYP1A2、CYP2C8、CYP2D6、CYP3A4 を含む CYP の基質及び BCRP、MATE を含むトランスポーターの基質と併用して本剤 600 mg QD を反復投与した場合に、本剤は上述した CYP 及びトランスポーター基質に対して、臨床的に意義のある DDI は予測されなかった。各基質の AUC_{inf} 及び C_{max} 値の幾何平均比の予測値は、いずれも 1.25 倍以下であった。シミュレーション結果に基づくと、本剤が相互作用薬として臨床的に意義のある DDI を引き起こす可能性は低い。

2.5.3.6 薬力学

2.5.3.6.1 QT 間隔の評価

QT 間隔に対する本剤の影響について、米国及び国内で実施した 2 つの用量漸増試験（U101 試験及び J102 試験）で本剤 50～1200 mg を QD 投与し、PK 採血と同時に 1 時点あたり 3 回の ECG を測定した 61 名の固形腫瘍被験者を対象に評価した。評価時点が一致した ECG 及び PK データの組み合わせ 1018 個を用いた c-QTc 解析（評価には QTcF を使用）のほか、中心傾向の解析やカテゴリカル解析を行った。解析の結果、タレトレクチニブの血漿中濃度に依存した QTcF の延長が示唆された。600 mg QD 投与後の定常状態のタレトレクチニブの最高濃度の幾何平均値での ΔQTcF の推定値は約 13 msec（90%CI の上限は約 15 msec）であった。したがって、タレトレクチニブは濃度依存的に QT 間隔を延長したが、治療用量で大きな影響（ΔQTcF が 20 msec を超える）を引き起こす可能性は低い。

詳細は 2.7.2.3.5.1 に記載した。

2.5.3.7 曝露－反応解析

E-R 解析の目的、データセット、方法及び結果の詳細は 2.7.2.3.6 に記載した。

2.5.3.7.1 曝露量と有効性の関係

E-R 解析には、客観的奏効及び腫瘍径の最大縮小率の 2 つの有効性評価項目を用いた。客観的奏効について、多変量ロジスティック回帰モデルを用いてタレトレクチニブの曝露指標の四分位で分類した結果、客観的奏効とタレトレクチニブの曝露量に統計学的に有意な関係は認められなかった。また、腫瘍径の最大縮小率とタレトレクチニブの曝露量について、線形回帰モデルでは臨床的に重要かつ明確な関連性は示されなかった。したがって、評価に用いた本剤の用量範囲でのタレトレクチニブの曝露量の差は、臨床的に重要な有効性の差とは関連していなかった。

2.5.3.7.2 曝露量と安全性の関係

本剤の既知の安全性プロファイルに基づき事前に選択した安全性評価項目のうち、Grade 3 以上の TEAE 及び用量変更（減量、休薬、中止）に至った TEAE のリスクは、Cox 比例ハザードモデルによって決定された定常状態での平均濃度が高いほど高かった。しかしながら、リスク上昇の傾向は軽度であるため、安全上の理由から開始用量を減量する必要はない。重篤な TEAE、Grade 3

以上の ALT／AST 増加、Grade 2 以上の消化器系 TEAE を含むその他の安全性評価項目とタレトレクチニブの曝露量との間に明らかな相関は認められなかった。

2.5.3.8 臨床薬理の全般的結論

本剤の推奨用量は 600 mg QD である。タレトレクチニブの $t_{1/2}$ は 1 日 1 回投与に適している。タレトレクチニブの曝露量の個体間変動は低度から中程度であり、母集団 PK 解析では、年齢、性別、人種、体重、軽度から中等度の腎障害及び軽度の肝障害については、用量の調整を必要としないことが示された。重度の腎障害患者、末期の腎疾患患者、透析患者、中等度又は重度の肝障害患者を対象とした本剤の試験は実施していない。

E-R 解析より、600 mg QD 投与は、許容可能な安全性及び有効性を示し、有効性の観点から曝露量を高くすることによる明らかなベネフィットはなく、また、安全性の理由から用量を減らす必要はない。

DDI の臨床試験では、本剤と強力な CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用は、タレトレクチニブの曝露量に大きく影響を及ぼす可能性があることが示唆された。さらに、PBPK モデルにより、中程度の CYP3A 阻害剤又は誘導剤もタレトレクチニブの曝露量を実質的に変化させる可能性が予測された。したがって、CYP3A の中程度及び強い阻害剤又は誘導剤との併用は避けることが望ましい。弱い CYP3A 阻害剤又は誘導剤との併用は、タレトレクチニブの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼすことはないと予測されるため、本剤と併用する場合には、弱い CYP3A 阻害剤又は誘導剤の用量を変更する必要はない。

タレトレクチニブの吸収は、PPI の併用投与による胃内 pH の上昇によって有意に低下する可能性が示された。したがって、本剤と PPI 又は H_2 受容体拮抗薬との併用は避けることが望ましい。避けられない場合は、短時間作用型制酸薬が推奨される。短時間作用型制酸薬を使用する場合は、本剤投与の 2 時間前又は 2 時間後に投与することが望ましい。

本剤はジゴキシン（P-gp 基質）の PK に臨床的に意義のある影響は示さなかった。本剤とジゴキシンを併用する場合は、用量の調整は必要ない。

本剤 600 mg QD 投与後の定常状態のタレトレクチニブの最高濃度の幾何平均値での ΔQTcF の推定値は約 13 msec（90%CI の上限は約 15 msec）であった。タレトレクチニブは濃度依存的に QT 間隔を延長したが、治療用量で大きな影響（ΔQTcF が 20 msec を超える）を引き起こす可能性は低い。

2.5.4 有効性の概括評価

本剤の有効性は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象とした国際共同第 II 相試験（G208 試験）及び中国で実施された第 II 相臨床試験（C203 試験）の 2 試験の結果に基づき評価した。2 つの試験は実施中であり、有効性の評価には、2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータを用いた。また、G208 試験と C203 試験の統合解析の結果も示した。有効性の結果の詳細は 2.7.3 に記載した。

本申請資料中に示す ORR は全て RECIST Version 1.1 に基づき確定された ORR（cORR）であり、PR 及び CR は全て RECIST Version 1.1 に基づき確定された PR（cPR）及び CR（cCR）である。IC-ORR は mRECIST Version 1.1 に基づき評価した。

2.5.4.1 AB-106-G208 試験

2.5.4.1.1 試験デザイン

G208 試験は、実施中の主要な国際共同、多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験であり、本剤 600 mg QD の有効性及び安全性の評価を目的としている。本試験は 6 つのコホートで構成され、そのうちコホート 1（ROS1 TKI による治療歴がなく化学療法歴が 1 ラインまでの被験者）及びコホート 2（既承認の ROS1 TKI 1 剤［クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ］による治療歴があり、化学療法歴が 1 ラインまでの被験者）を主要コホートとした。コホート 3～6 は探索的コホートであった。

G208 試験のデザインの詳細は 2.7.3.1.5.1 に記載した。

2.5.4.1.2 被験者の内訳及び被験者背景

データカットオフ時点で、全体で 164 名の被験者が登録され、コホート 1 が 55 名、コホート 2 が 50 名であった。

コホート 1 では、81.8%（45/55 名）が試験を継続中で、60.0%（33/55 名）が本剤を投与中であった。コホート 2 では、68.0%（34/50 名）が試験を継続中で、54.0%（27/50 名）が本剤を投与中であった。

コホート 1 及びコホート 2 ともに、女性、65 歳未満、喫煙歴なし及びベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者の割合が高かった。ほとんどの被験者が腺癌で、登録時にステージ IV と診断されていた。人種は、コホート 1 ではアジア人が 65.5%（36/55 名）、白人が 21.8%（12/55 名）、コホート 2 ではアジア人が 46.0%（23/50 名）、白人が 34.0%（17/50 名）であった。

コホート 1 では、化学療法歴のある被験者の割合は 20.0%（11/55 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 34.5%（19/55 名）あった。コホート 2 では、全ての被験者が ROS1 TKI 1 剤による治療歴を有しており、クリゾチニブによる治療歴のある被験者の割合は 80.0%（40/50 名）、エヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の割合は 20.0%（10/50 名）であった。化学療法歴のある被験者の割合は 38.0%（19/50 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 56.0%（28/50 名）であった（表 2.7.3-4）。

被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、並びに曝露状況は 2.7.3.2.1 に記載した。

2.5.4.1.3 有効性の結果

有効性の主要な解析対象集団である REP は、ベースライン時に IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変を少なくとも 1 つ有し、少なくとも 1 回本剤を投与した被験者とした。REP は、コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）が 54 名、コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）が 47 名であった。

REP を対象とした、コホート 1 及びコホート 2 の有効性の結果の要約を表 2.5-4 に、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.5-3 に、spider plot を図 2.5-4 に、swimmer plot を図 2.5-5 に、IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-6 に、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-7 に示した。

データカットオフ時点で、いずれのコホートでも、以下に示すように本剤の高い有効性が示された。コホート 1 では、奏効した被験者の 73.9%（34/46 名）は最初の奏効から 12 か月以上経過しており、コホート 2 では、奏効した被験者の 82.8%（24/29 名）は最初の奏効から 6 か月以上経過していた。

探索的コホートであるコホート 3（ROS1 阻害活性を有する TKI 2 剤以上の前治療歴と 1 ライン以下の化学療法歴がある被験者）及びコホート 4（ROS1 阻害活性を有する TKI 3 剤以下の前治療歴、2 ライン以下の化学療法歴がある被験者）では、2 剤以上の TKI を投与した被験者に対しても、一定の抗腫瘍反応が認められた。

（1）ROS1 TKI 未治療群（コホート 1、54 名）

- 本剤投与により高い cORR が得られた

  IRC 判定による cORR は 85.2%（95%CI: 72.9, 93.4）、IRC 判定による DCR は 94.4%（95%CI: 84.6, 98.8）であった。

  IRC 判定による cORR に化学療法歴のある被験者とない被験者で大きな差はなかった。

- 本剤の効果は持続的であった

  データカットオフ時点で、IRC 判定による DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 20.63, 推定不可）で、Kaplan-Meier 推定による 12 か月時点で奏効が持続している被験者の割合（DOR 割合）は 74.2%（95%CI: 57.0, 85.4）であった。DOR の中央値を適切に評価するために追跡を継続中である。

- 本剤投与により良好な PFS が得られた

  データカットオフ時点で、IRC 判定による PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 13.83, 推定不可）で、Kaplan-Meier 推定による 12 か月時点の無増悪生存割合（PFS 割合）は 71.8%（95%CI: 56.8, 82.4）であった。PFS の中央値を適切に評価するために追跡を継続中である。

- 部分集団別の cORR に大きな違いはなかった

  人種、地域、ベースライン時の脳転移の有無、化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなかった。

- 脳転移に対して抗腫瘍効果がみられた

  ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者（9 名）では、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR は 66.7%（95% CI: 29.9, 92.5）と高く、IC-DCR は 77.8%（95%CI: 40.0, 97.2）であった。

- IRC 判定による結果と治験担当医師判定（以下、医師判定）による結果は類似していた

（2）ROS1 TKI 既治療群（コホート 2、47 名）

- 本剤投与により高い cORR が得られた

  IRC 判定による cORR は 61.7%（95%CI: 46.4, 75.5）、IRC 判定による DCR は 93.6%（95%CI: 82.5, 98.7）であった。

  IRC 判定による cORR は、化学療法歴のある被験者とない被験者で同様であった。

- 本剤の効果は持続的であった

  データカットオフ時点で、DOR の中央値は未到達であった。12 か月時点の DOR 割合は 68.2%（95%CI: 43.7, 83.8）であった。

- 本剤投与により良好な PFS が得られた

  データカットオフ時点で、IRC 判定による PFS の中央値は 11.8 か月（95%CI: 5.8, 推定不可）で、12 か月時点の PFS 割合は 43.3%（95%CI: 27.1, 58.5）であった。

- 部分集団別の cORR に大きな違いはなかった

  人種、地域、ベースライン時の脳転移の有無、化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなかった。

- 脳転移に対して抗腫瘍効果がみられた

  ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者（16 名）では、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR は 56.3%（95% CI: 29.9, 80.3）、IC-DCR は 93.8%（95%CI: 69.8, 99.8）であった。

- IRC 判定による結果と医師判定による結果は類似していた

G208 試験の結果の詳細は 2.7.3.2.1.5 に記載した。

表 2.5-4 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（G208 試験）

	Cohort 1[a] **ROS1 TKI Naïve** **N=54**	**Cohort 2[b]** **ROS1 TKI Pretreated** **N=47**
IRC-assessed Best overall response, n (%)		
Complete response	3 (5.6)	5 (10.6)
Partial response	43 (79.6)	24 (51.1)
Stable disease	5 (9.3)	15 (31. 9)
Progressive disease	2 (3.7)	3 (6.4)
Not evaluable	1 (1.9)	0
IRC-assessed cORR, n (%)	46 (85.2)	29 (61.7)
Two-sided 95% CI[c]	[72.88, 93.38]	[46.38, 75.49]
IRC-assessed Disease control rate, n (%)	51 (94.4)	44 (93.6)
Two-sided 95% CI[c]	[84.61, 98.84]	[82.46, 98.66]
Investigator-assessed cORR, n (%)	45 (81.8)	31 (62.0)
Two-sided 95% CI[c]	[69.10, 90.92]	[47.17, 75.35]
Investigator-assessed Disease control rate, n (%)	52 (94.5)	47 (94.0)
Two-sided 95% CI[c]	[84.88, 98.86]	[83.45, 98.75]
IRC-assessed IC-ORR, n/N (%) per mRECIST v1.1[d]	6/9 (66.7)	9/16 (56.3)
Two-sided 95% CI[c]	[29.93, 92.51]	[29.88, 80.25]

Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed objective response rate; IAP, Intracranial Analysis Population; IC-ORR, intracranial objective response rate; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

a: 55 enrolled in Cohort 1 and 54 participants were efficacy evaluable by IRC with 1 participant excluded due to not having a measurable lesion at baseline per IRC; 55 participants were evaluable by investigator.

b: 50 enrolled in Cohort 2 and 47 participants were efficacy evaluable by IRC with 3 participants excluded due to not having a measurable lesion at baseline per IRC; 50 participants were evaluable by investigator.

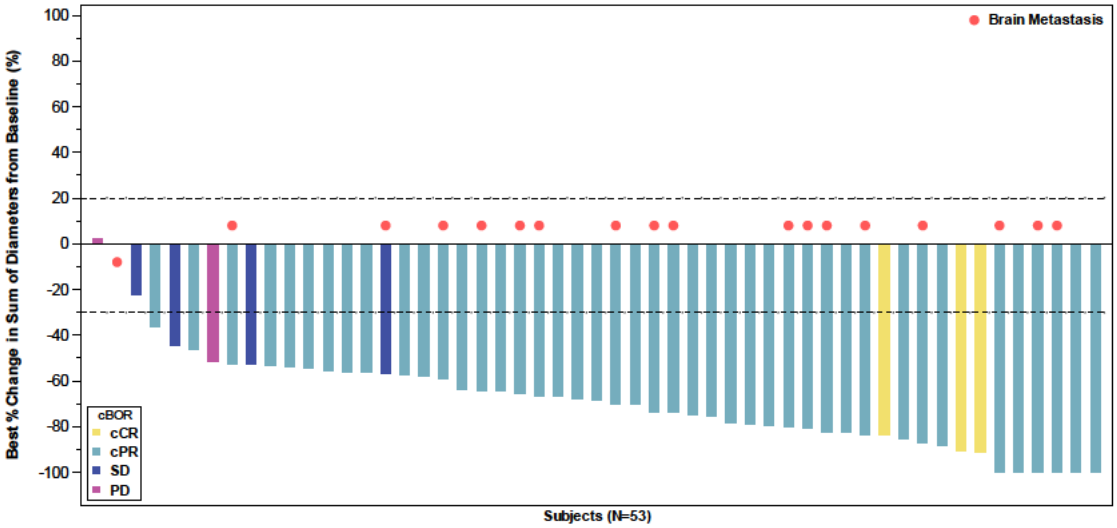
c: Clopper-Pearson method was used to calculate CI.

d: IC-ORR is based on the IAP population, which is a subset of REP and includes all participants who have at least 1 measurable brain metastases at baseline per mRECIST v1.1 by IRC.

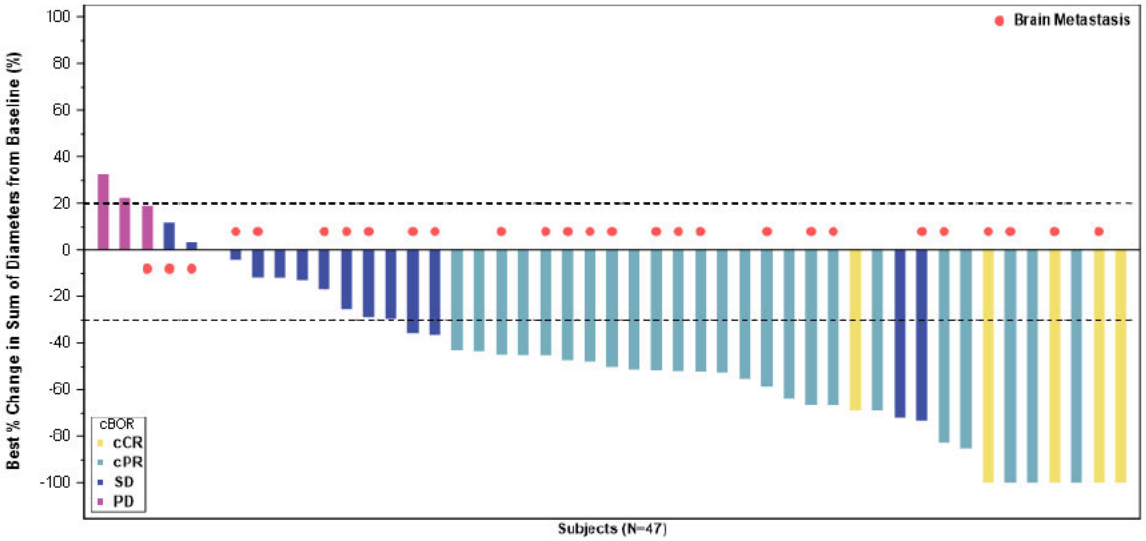
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 18, Table 20, Table 24

図 2.5-3 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（G208 試験）

コホート 1



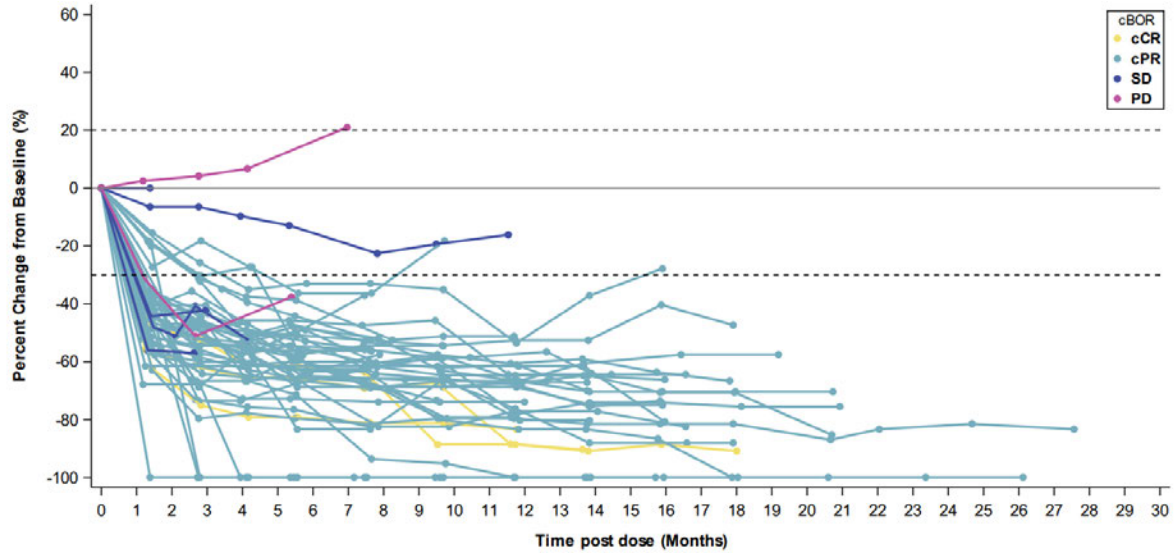
コホート 2



Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Brain metastasis indicated participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1. One participant in Cohort 1 with confirmed best overall response as not evaluable is not displayed.
Note: Cohort 1 and Cohort 2 each had 1 participant with best percentage change as 0 and confirmed best overall response as SD.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 4

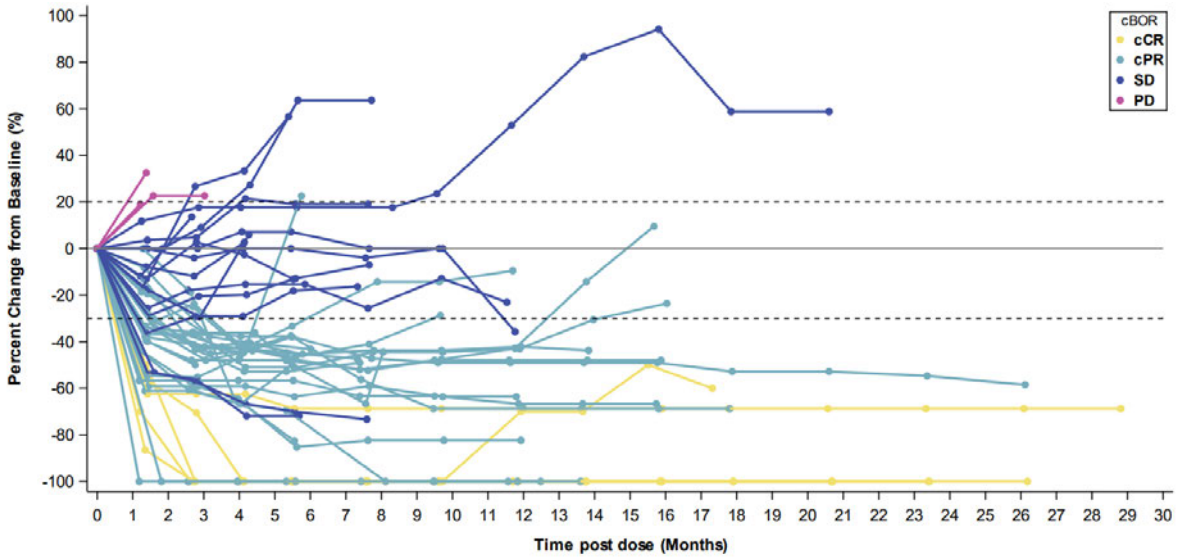
図 2.5-4 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（G208 試験）

コホート 1



[1] 1 subject with confirmed BOR as NE was not displayed in the figure.

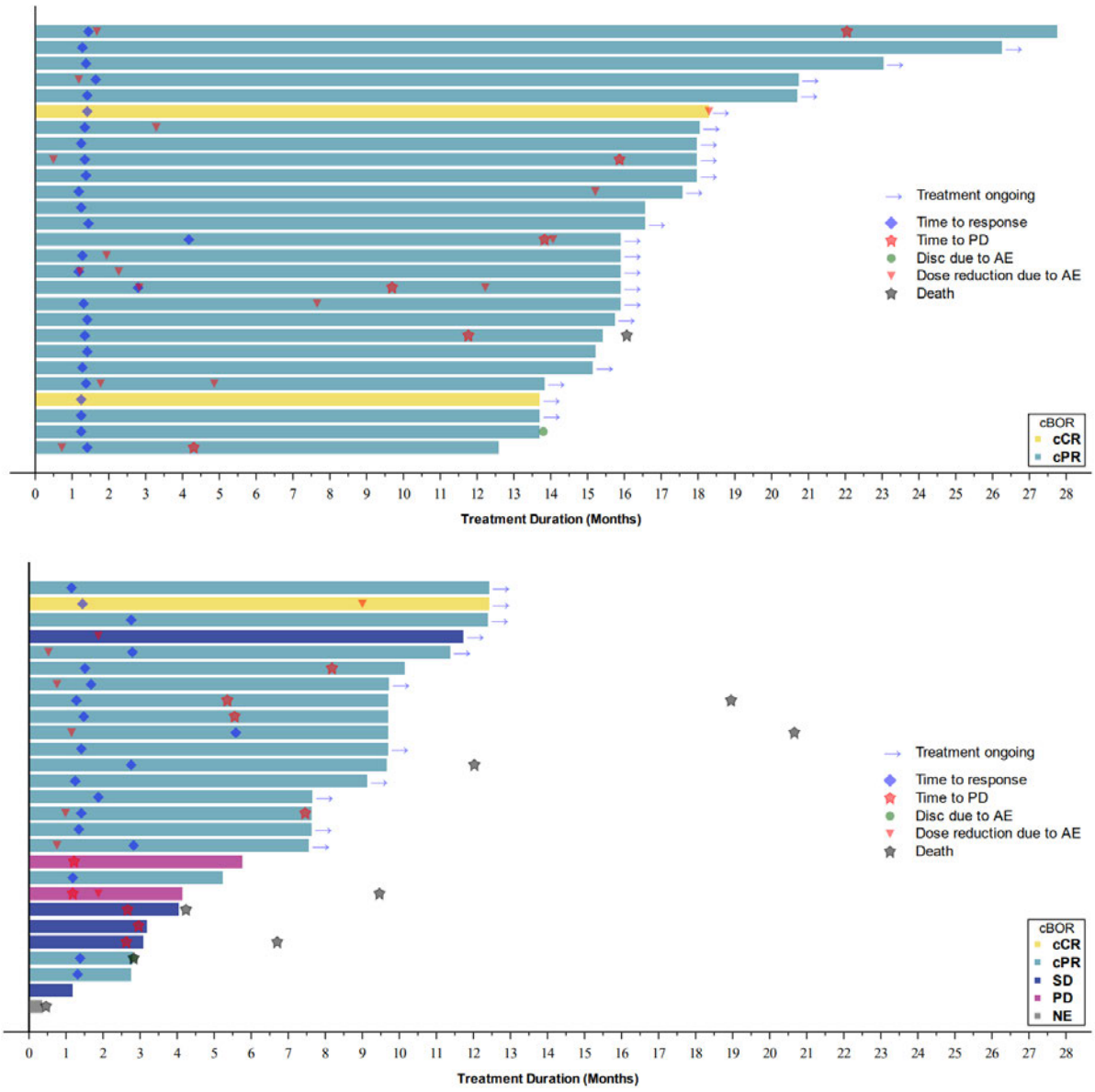
コホート 2



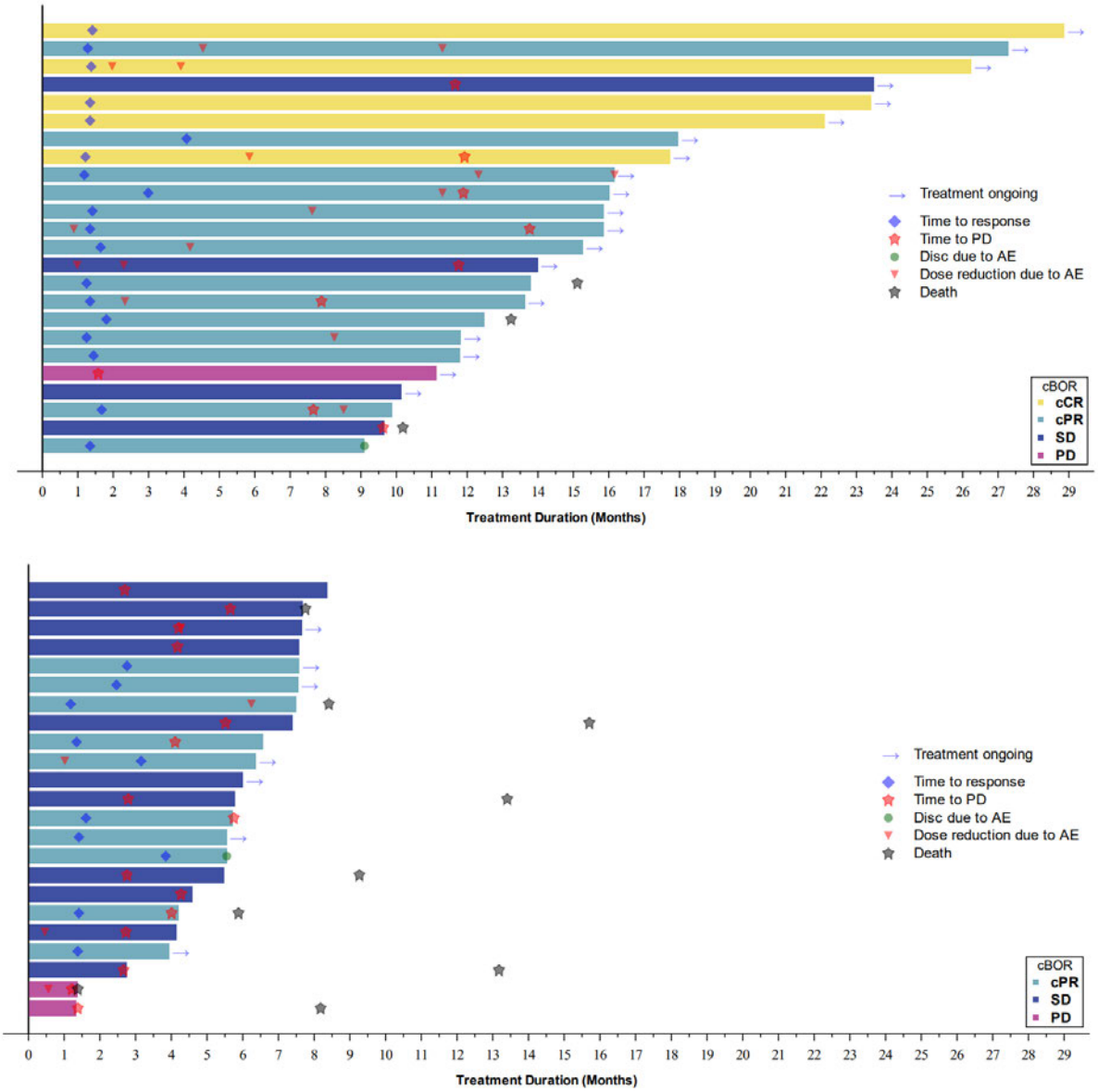
Abbreviation: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Figure 14.2.1.1.2, Figure 14.2.1.2.2

図 2.5-5 IRC 判定による各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot／REP（G208 試験）

コホート 1



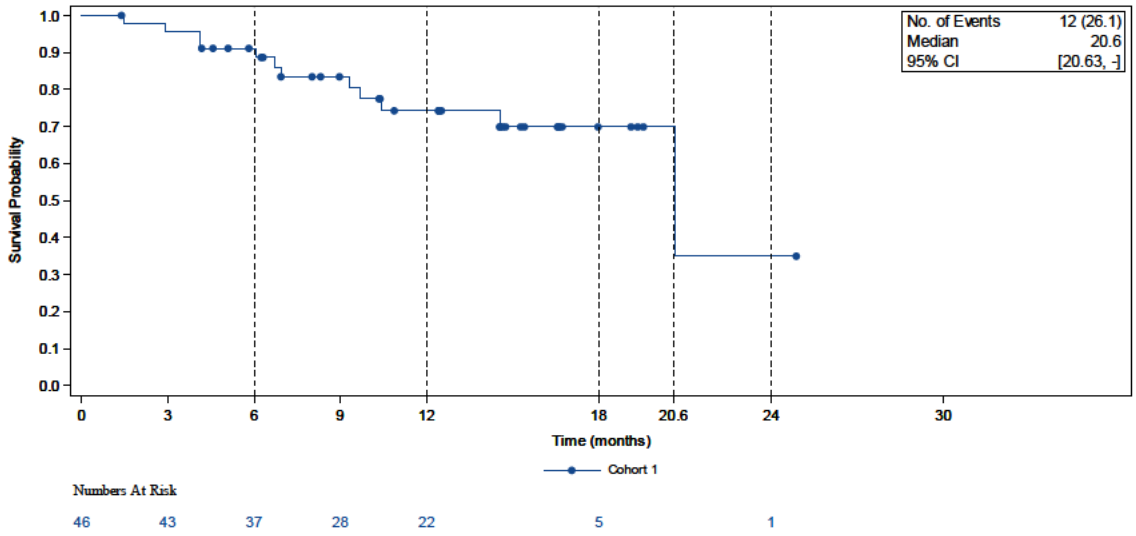
コホート 2



Abbreviation: AE, adverse event; cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Figure 14.2.1.1.3, Figure 14.2.1.2.3

図 2.5-6 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）

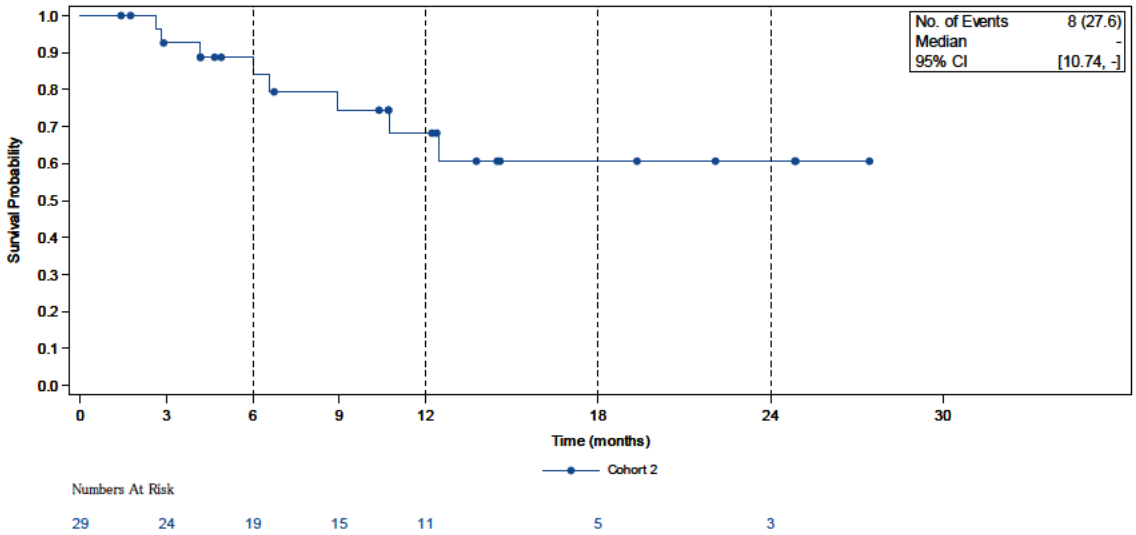
コホート 1



Numbers At Risk

46	43	37	28	22	5	1

コホート 2



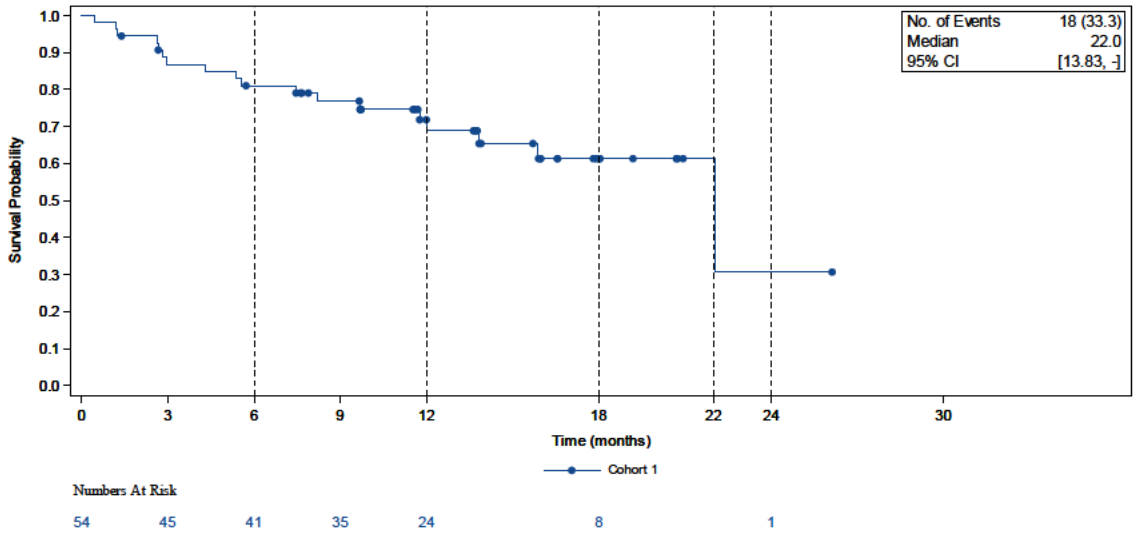
Numbers At Risk

29	24	19	15	11	5	3

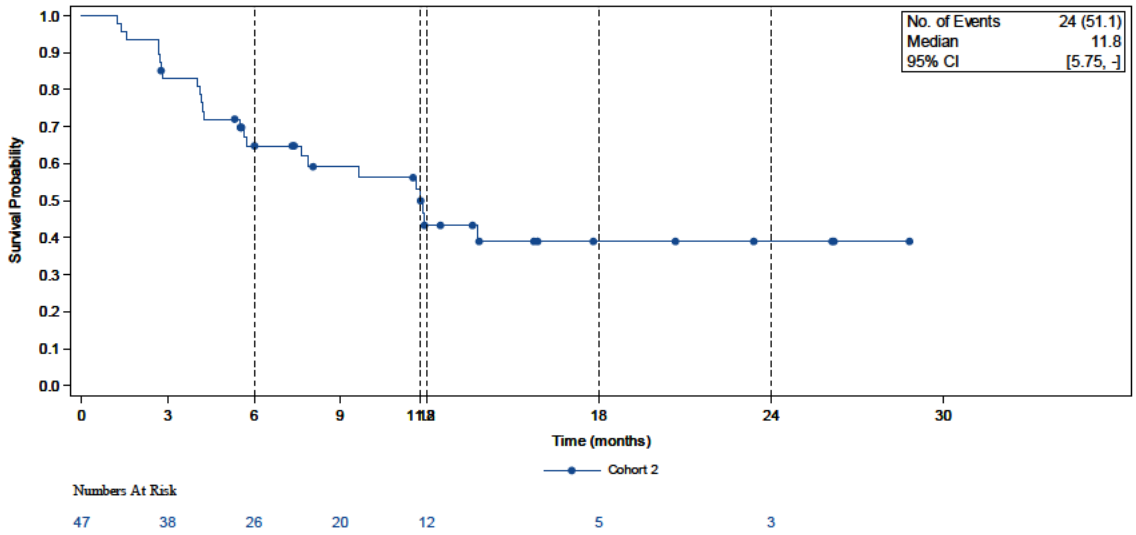
Abbreviations: CI, confidence interval.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 9, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_2_2_1_km_dor_c2nkc

図 2.5-7 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）

コホート 1



コホート 2



Abbreviations: CI, confidence interval.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 11

2.5.4.1.4 日本人集団の結果

日本人被験者は、コホート 1 で 14 名、コホート 2 で 11 名であった。

データカットオフ時点で、コホート 1 では、14 名のうち 11 名が試験を継続中で、8 名が本剤を投与中であった。コホート 2 では、11 名のうち 8 名が試験を継続中で、6 名が本剤を投与中であった。

日本人集団の人口統計学特性及びベースライン特性（人種及び地域は除く）は、G208 試験全体とおおむね同様であった（表 2.7.3-6）。

日本人集団の有効性の結果の要約を表 2.5-5 に、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.5-8 に示した。

IRC 判定による cORR は、コホート 1 で 85.7%（12/14 名、95%CI: 57.19, 98.22）、コホート 2 で 70.0%（7/10 名、95%CI: 34.75, 93.33）であった。IRC 判定による DCR は、コホート 1 で 92.9%、コホート 2 で 90.0%であった。

DOR の中央値は、コホート 1 で 20.6 か月、コホート 2 では未到達であった。

PFS の中央値は、コホート 1 で 22.0 か月、コホート 2 では未到達であった。

IC-ORR は、コホート 1 で 75.0%（3/4 名、95%CI: 19.41, 99.37）、コホート 2 で 100.0%（3/3 名、95%CI: 29.24, 100.00）であった。

コホート 1 及びコホート 2 ともに、化学療法歴の有無にかかわらず、良好な cORR が認められた。

日本人集団の結果は、G208 試験全体の結果と類似していた。

G208 試験の日本人集団の結果の詳細は 2.7.3.2.1.5.8 に記載した。

表 2.5-5 日本人集団の RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（G208 試験）

	Cohort 1[a] ROS1 TKI Naïve N=14	**Cohort 2[b] ROS1 TKI Pretreated N=10**
Best overall response, n (%)		
Complete response	0	2 (20.0)
Partial response	12 (85.7)	5 (50.0)
Stable disease	1 (7.1)	2 (20.0)
Progressive disease	1 (7.1)	1 (10.0)
Not evaluable	0	0
IRC-assessed cORR, n (%)	12 (85.7)	7 (70.0)
Two-sided 95% CI[c]	[57.19, 98.22]	[34.75, 93.33]
IRC-assessed Disease control rate, n (%)	13 (92.9)	9 (90.0)
Two-sided 95% CI[c]	[66.13, 99.82]	[55.50, 99.75]
Investigator-assessed cORR, n (%)	12 (85.7)	6 (54.5)
Two-sided 95% CI[c]	[57.19, 98.22]	[23.38, 83.25]
Investigator-assessed Disease control rate, n (%)	14 (100.0)	10 (90.9)
Two-sided 95% CI[c]	[76.84, 100.00]	[58.72, 99.77]
IRC-assessed IC-ORR, n/N (%) per mRECIST v1.1[d]	3/4 (75.0)	3/3 (100.0)
Two-sided 95% CI[c]	[19.41, 99.37]	[29.24, 100.00]
Duration of response[e] (months)[f]		
Median [95% CI]	20.6 [4.11, NR]	NR [2.79, NR]
Min; Max	4.1; 24.9+	2.8; 27.4+
Progression-free Survival (months)[f]		
Median [95% CI]	22.0 [5.55, NR]	NR [1.38, NR]
Min; Max	1.2; 26.1+	1.4; 28.8+

	Cohort 1[a] ROS1 TKI Naïve N=14	Cohort 2[b] ROS1 TKI Pretreated N=10
Overall survival (months)[f]		
Median [95% CI]	NR [18.96, NR]	NR [8.18, NR]
Min; Max	9.5; 29.5+	4.4; 28.9+

Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed objective response rate; DOR, duration of response; IAP, Intracranial Analysis Population; IC-ORR, intracranial objective response rate; IRC, Independent Review Committee; Max, maximum; Min, minimum; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NR, not reached; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

a: 55 enrolled in Cohort 1 and 54 participants were efficacy evaluable by IRC with 1 participant excluded due to not having a measurable lesion at baseline per IRC; 55 participants were evaluable by investigator.

b: 50 enrolled in Cohort 2 and 47 participants were efficacy evaluable by IRC with 3 participants excluded due to not having a measurable lesion at baseline per IRC; 50 participants were evaluable by investigator.

c: Clopper-Pearson method was used to calculate CI.

d: IC-ORR is based on the IAP population, which is a subset of REP and includes all participants who have at least 1 measurable brain metastases at baseline per mRECIST v1.1 by IRC.

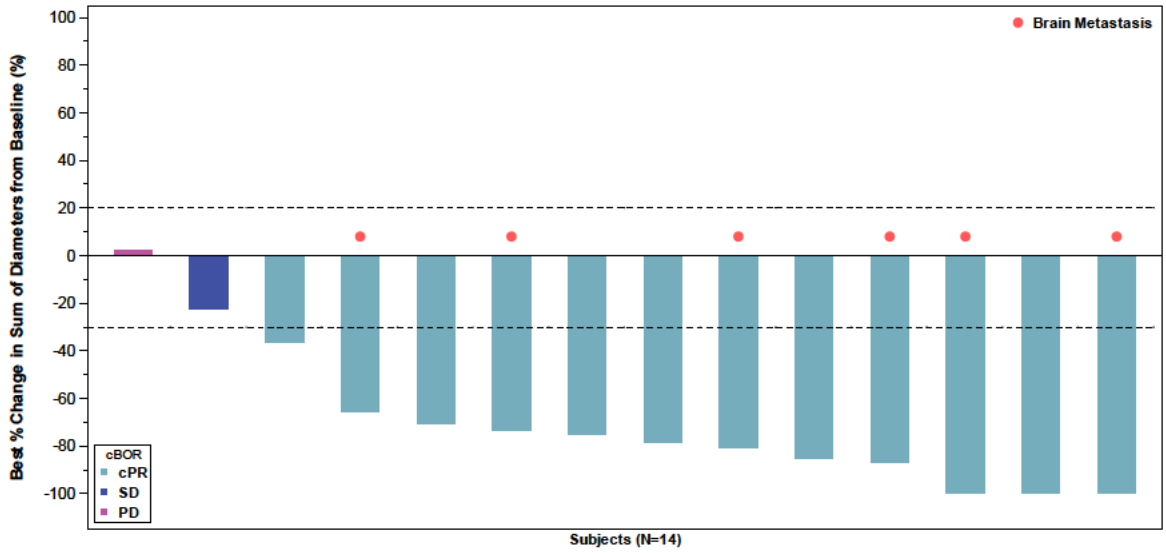
e: DOR was calculated among participants with confirmed response using Kaplan-Meier estimates.

f: Product-limit (Kaplan-Meier estimates) CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.

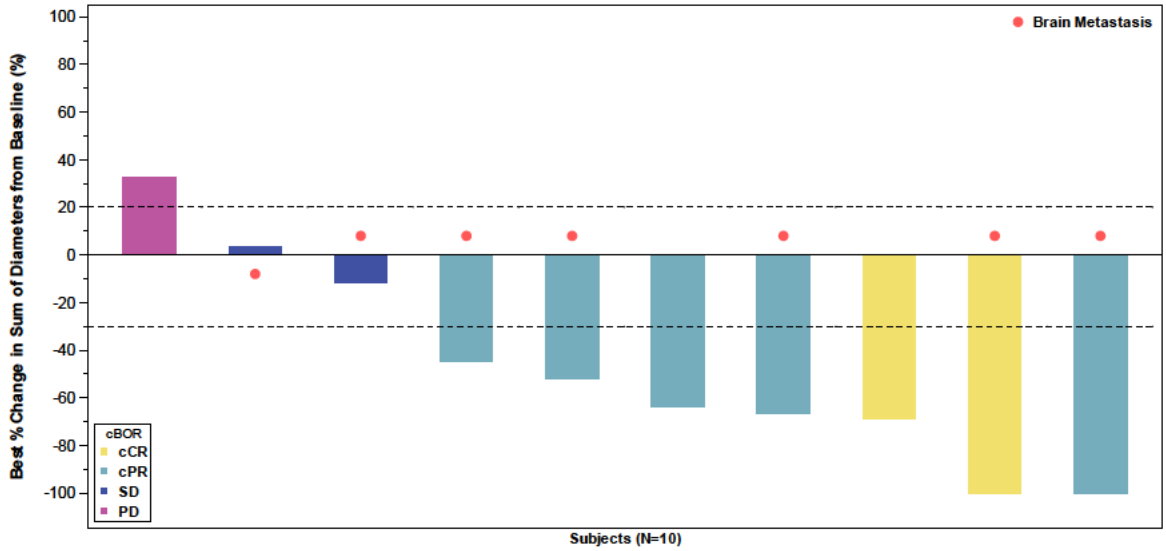
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Table 4j

図 2.5-8 日本人集団の IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（G208 試験）

コホート 1



コホート 2



Abbreviations: cBOR, confirmed Best Overall Response; cCR, confirmed Complete Response; cPR, confirmed Partial Response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease.
[1] Brain Metastasis: Indicating subjects with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 f_14_2_1_1_1_waterfall_c1j, f_14_2_1_2_1_waterfall_c2j

2.5.4.2 AB-106-C203 試験

2.5.4.2.1 試験デザイン

C203 試験は、中国で実施中の主要な多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC で、ROS1 TKI による治療を受けていないか、クリゾチニブによる治療を受けたことのある被験者を組み入れた。

本試験は 2 つのステージで構成され、ステージ 1（リードイン用量漸増期）では RP2D（600 mg QD）を決定し、ステージ 2 では本剤 600 mg QD の有効性及び安全性を評価した。ステージ 2 は 2 つのコホート（ROS1 TKI 未治療群、ROS1 TKI 既治療群）に分けて実施し、それぞれのコホートでは有効性を推定するためのパート 1 及び有効性を検証するためのパート 2 に分けて実施した。コホート 1 は局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者のうち ROS1 TKI 未治療被験者とし、パート 1 に 46 名、パート 2 に 60 名を含めた。コホート 2 は局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者のうち、承認された ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ）による治療歴がある被験者とし、有効性を推定するためのパート 1 に 23 名、有効性を検証するためのパート 2 に 44 名の被験者を含めた。

試験 C203 のデザインの詳細は 2.7.3.1.5.2 に示した。

2.5.4.2.2 被験者の内訳及び被験者背景

データカットオフ時点で、全体で 173 名の被験者が登録され、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 67 名であった。ステージ 1 に登録した 6 名のうち 5 名はステージ 2 のコホート 1 のパート 1 に、1 名はステージ 2 のコホート 2 のパート 1 に含めた。

ROS1 TKI 未治療群では、72.6%（77/106 名）が試験を継続中で、51.9%（55/106 名）が本剤を投与中であった。ROS1 TKI 既治療群では、49.3%（33/67 名）が試験を継続中で、20.9%（14/67 名）

が本剤を投与中であった。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、女性、65 歳未満、喫煙歴なし及びベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者の割合が高かった。ほとんどの被験者が腺癌で、登録時にステージ IV と診断されていた。全ての被験者を中国で登録し、全て中国人であった。

ROS1 TKI 未治療群では、化学療法歴のある被験者の割合は 20.8%（22/106 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 17.0%（18/106 名）であった。

ROS1 TKI 既治療群では、全ての被験者が ROS1 TKI 1 剤による治療歴を有しており、全ての被験者がクリゾチニブによる治療を受けていた。化学療法歴のある被験者の割合は 34.3%（23/67 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 41.8%（28/67 名）であった（表 2.7.3-8）。

被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他のベースライン特性、並びに曝露状況は、2.7.3.2.2 に記載した。

2.5.4.2.3 有効性の結果

有効性の主要な解析対象集団は REP とした。REP は以下の要件を満たすステージ 1 及びステージ 2 の全ての被験者を含めた。

- 適切な検査により *ROS1* 融合遺伝子が陽性であると病理学的に診断されている
- 本剤を少なくとも 1 回投与した
- ベースライン時に IRC 判定による測定可能病変を少なくとも 1 つ有する

REP は、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 66 名であった。

REP を対象とした、有効性の結果の要約を表 2.5-6 に、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.5-9 に、IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-10 に、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5-11 に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群のいずれでも、本剤の高い有効性が示された。いずれの群でも、奏効した全ての被験者が最初の奏効から 12 か月以上経過していた。

（1）ROS1 TKI 未治療群（106 名）

- 本剤投与により高い cORR が得られた

  IRC 判定による cORR は 90.6%（95%CI: 83.3, 95.4）、IRC 判定による DCR は 95.3%（95%CI: 89.3, 98.5）であった。CR が認められた被験者は 5 名（4.7%）であった。

- 本剤の効果は持続的であった

  データカットオフ時点で、DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 33.1, 推定不可）で、24 か月時点の DOR 割合は 74.0%（95%CI: 62.6, 82.4）であった。

- 本剤投与により良好な PFS が得られた

  データカットオフ時点で、PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 30.7, 推定不可）で、24

か月時点の PFS 割合は 68.3%（95%CI: 57.3, 77.0）であった。

・ 部分集団別の cORR に大きな違いはなかった

ベースライン時の脳転移の有無、化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなかった。

・ 脳転移に対して抗腫瘍効果がみられた

ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者（8 名）では、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR は 87.5%（95%CI: 47.4, 99.7）と高く、IC-DCR は 100%（95%CI: 63.1, 100）であった。

・ 全生存割合は高かった

OS の中央値は未到達で、Kaplan-Meier 推定による 24 か月時点の全生存割合（OS 割合）は 78.8%（95%CI: 68.9, 85.9）であった。

・ IRC 判定による結果と医師判定による結果は類似していた

（2）ROS1 TKI 既治療群（66 名）

・ 本剤投与により高い cORR が得られた

IRC 判定による cORR は 51.5%（95%CI: 38.9, 64.0）、IRC 判定による DCR は 83.3%（95%CI: 72.1, 91.4）であった。

・ 本剤の効果は持続的であった

データカットオフ時点で、IRC 判定による DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 7.7, 24.9）で、12 か月時点の DOR 割合は 55.9%（95%CI: 36.3, 71.6）であった。

・ 本剤投与により良好な PFS が得られた

データカットオフ時点で、PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 5.5, 12.0）で、12 か月時点の PFS 割合は 37.1%（95%CI: 24.5, 49.7）であった。

・ 部分集団別の cORR に大きな違いはなかった

ベースライン時の脳転移の有無、化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなかった。

・ 脳転移に対して抗腫瘍効果がみられた

ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者（16 名）では、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR は 75.0%（95%CI: 47.6, 92.7）、IC-DCR は 93.8%（95%CI: 69.8, 99.8）であった。

・ OS の中央値は 24 か月超であった

OS の中央値は 26.3 か月（95%CI: 22.3, 推定不可）で、36 か月時点の OS 割合は 41.7%（95%CI: 25.7, 57.0）であった。

- IRC 判定による結果と医師判定による結果は類似していた

- G2032R 変異を含む ROS1 TKI 耐性変異に対して高い効果が認められた
  クリゾチニブによる治療歴がある被験者の 50.0%（14/28 名）で、次世代シーケンシングによる再検査で ROS1 TKI 耐性変異が検出された。G2032R 変異を有する被験者（12 名）の IRC 判定による cORR は 66.7%（8/12 名、95%CI: 34.9, 90.1）であった。

C203 試験の結果の詳細は 2.7.3.2.2.5 に記載した。

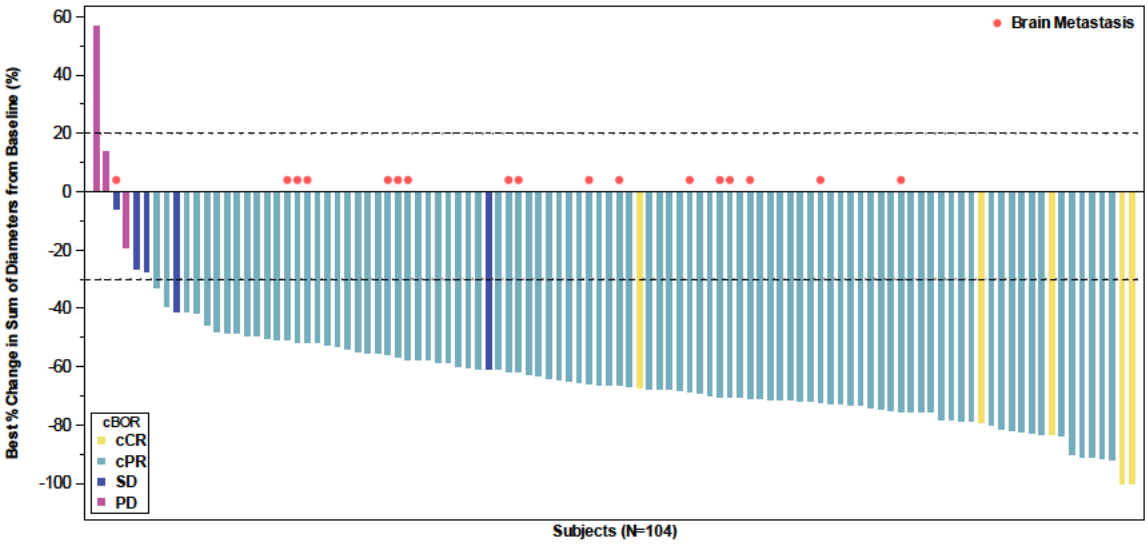
表 2.5-6 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（C203 試験）

	ROS1 TKI Naïve N=106	**ROS1 TKI Pretreated[a] N=66**
Best overall response, n (%)		
Complete response	5 (4.7)	0
Partial response	91 (85.8)	34 (51.5)
Stable disease	5 (4.7)	21 (31.8)
Progressive disease	3 (2.8)	5 (7.6)
Not evaluable	2 (1.9)	6 (9.1)
IRC-assessed cORR, n (%)	96 (90.6)	34 (51.5)
Two-sided 95% CI[b]	[83.33, 95.38]	[38.88, 64.01]
IRC-assessed Disease control rate, n (%)	101 (95.3)	55 (83.3)
Two-sided 95% CI[b]	[89.33, 98.45]	[72.13, 91.38]
Investigator-assessed cORR, n (%)	91 (85.8)	29 (43.9)
Two-sided 95% CI[b]	[77.74, 91.86]	[31.74, 56.70]
Investigator-assessed Disease control rate, n (%)	101 (95.3)	54 (81.8)
Two-sided 95% CI[b]	[89.33, 98.45]	[70.39, 90.24]
IRC-assessed IC-ORR, n/N (%) per mRECIST v1.1[c]	7/8 (87.5)	12/16 (75.0)
Two-sided 95% CI[b]	[47.35, 99.68]	[47.62, 92.73]

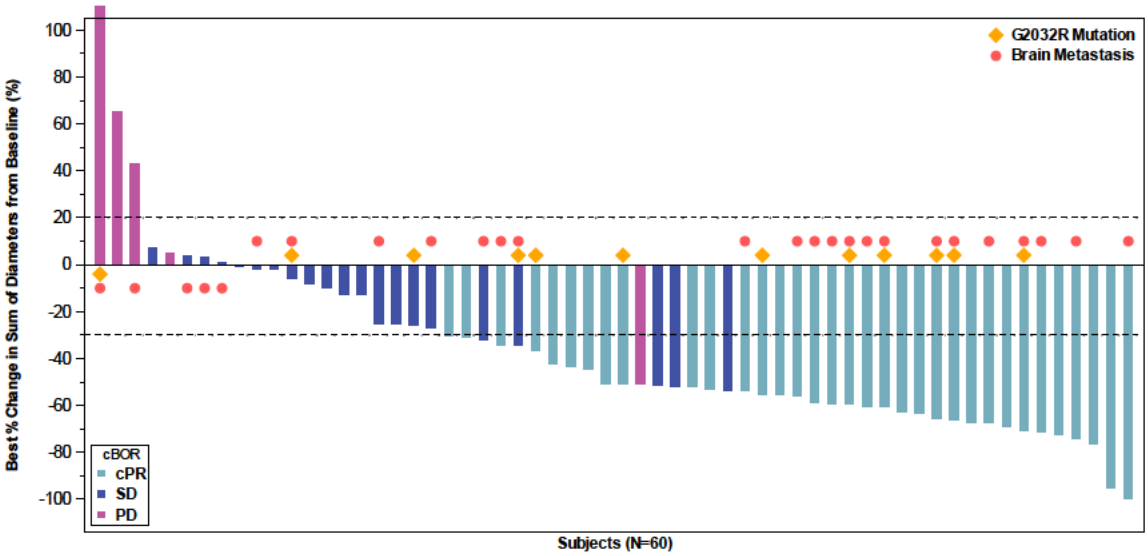
Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed objective response rate; IAP, Intracranial Analysis Population; IC-ORR, intracranial objective response rate; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
a: 67 ROS1 TKI pretreated participants were enrolled, and 66 participants were efficacy evaluable with 1 participant excluded due to dual primary malignancies.
b: Clopper-Pearson method was used to calculate CI.
c: IC-ORR is based on the IAP, which is a subset of REP and includes all participants who have at least 1 measurable brain metastases at baseline per mRECIST v1.1 by IRC.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 20, Table 21, Table 26

図 2.5-9 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（C203 試験）

ROS1 TKI 未治療群



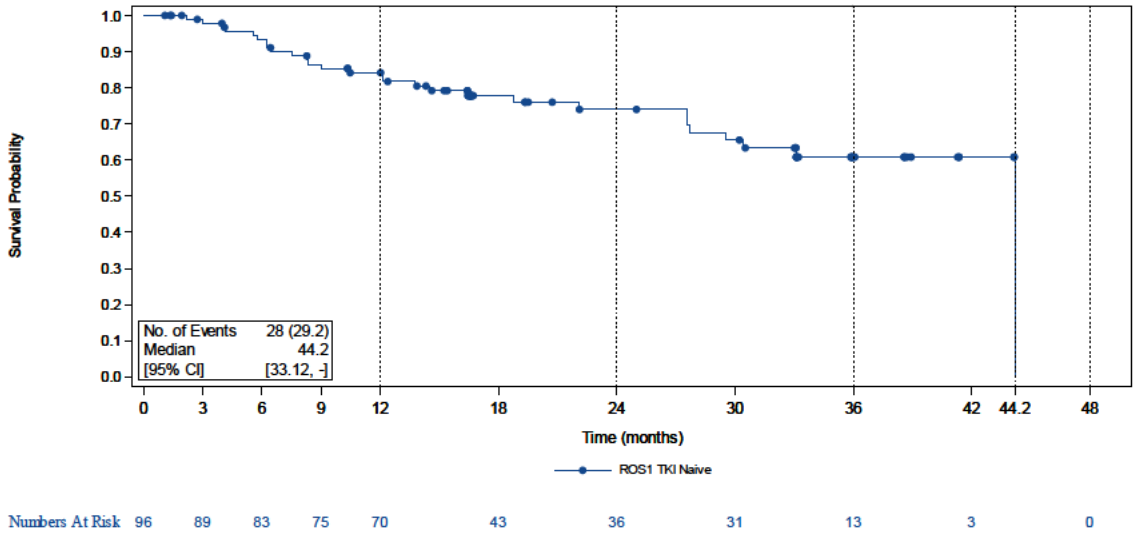
ROS1 TKI 既治療群



Abbreviations: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; PD, progressive disease; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; SOD, sum of diameters; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Analysis was based on the REP.
Note: Brain Metastasis: Indicates participants with brain lesion at baseline assessed by IRC per mRECIST v1.1.
Note: Participants with confirmed best overall response as not evaluable are not displayed in the figure.
Note: In the ROS1 TKI pretreated cohort, the target lesion SOD of one participant had increased 136.5%, which is cut at 100% in the figure due to page size limit.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 2

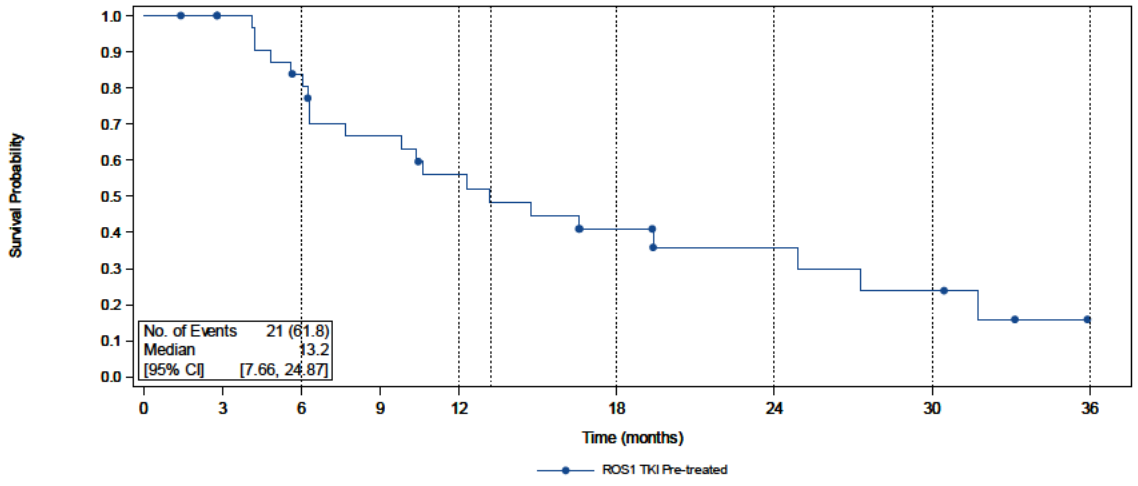
図 2.5-10 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）

ROS1 TKI 未治療群



Numbers At Risk	96	89	83	75	70	43	36	31	13	3	0

ROS1 TKI 既治療群

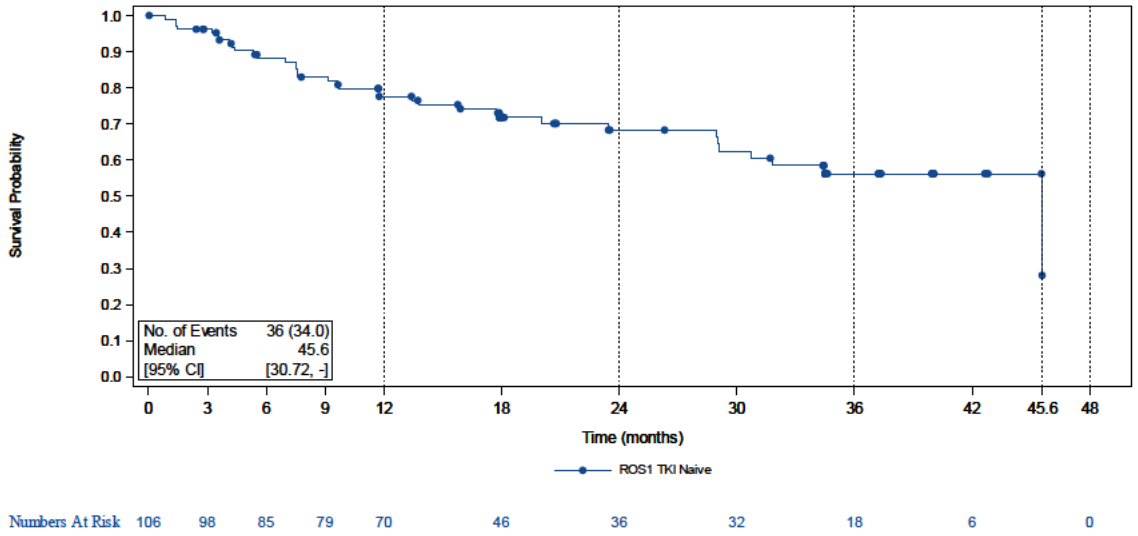


Numbers At Risk	34	31	25	19	15	9	6	4	0

Abbreviations: CI, confidence interval; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 7

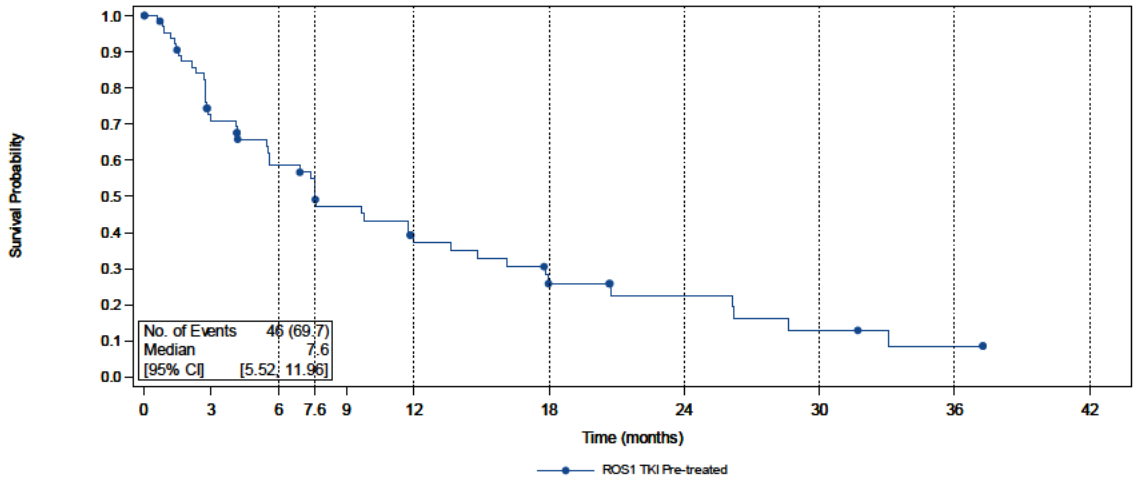
図 2.5-11 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）

ROS1 TKI 未治療群



Numbers At Risk	106	98	85	79	70	46	36	32	18	6	0

ROS1 TKI 既治療群



Numbers At Risk	66	42	32	24	17	10	7	4	2	0

Abbreviations: CI, confidence interval; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Analysis was based on the REP.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 9

2.5.4.2.4 有効性の結果（ステージ 2 のパート 2）

本試験のステージ 2 は、有効性を推定するパート 1（ROS1 TKI 未治療群：46 名、ROS1 TKI 既治療群：23 名）及び有効性を検証するパート 2（ROS1 TKI 未治療群：60 名、ROS1 TKI 既治療群：44 名）で構成した。C203 試験のステージ 2 のパート 2（有効性検証）のみの結果を評価するため、追加解析を行った。

ステージ 2 のパート 2（有効性検証）の結果を以下に示した。また、コホートごとの spider plot を図 2.5-12、swimmer plot を図 2.5-13 に示した。

- IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群で 90.0%（54/60 名、95%CI: 79.49, 96.24）、

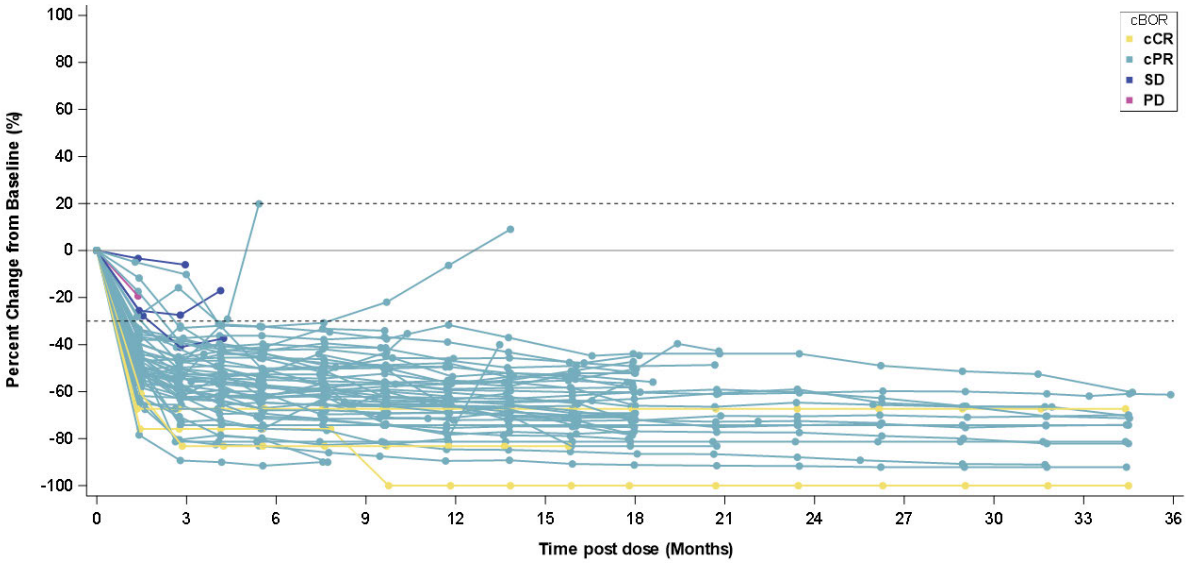
ROS1 TKI 既治療群で 50.0%（22/44 名、95%CI: 34.56, 65.44）であった。いずれの群でも、95%CI の下限は事前に定めた閾値 ORR（ROS1 TKI 未治療群：70%、ROS1 TKI 既治療群：20%）を上回った。

- IRC 判定による DOR の中央値は、ROS1 TKI 未治療群は未到達で、ROS1 TKI 既治療群は 13.2 か月（95%CI: 6.24, 19.38）であった。
- IRC 判定による PFS の中央値は、ROS1 TKI 未治療群は未到達で、ROS1 TKI 既治療群は 7.4 か月（95%CI: 4.14, 13.67）であった。
- IC-ORR は、ROS1 TKI 未治療群で 83.3%（5/6 名、95%CI: 35.88, 99.58）、ROS1 TKI 既治療群で 72.7%（8/11 名、95%CI: 39.03, 93.98）であった。

C203 試験のステージ 2 のパート 2 の結果の詳細は 2.7.3.2.2.6 に記載した。

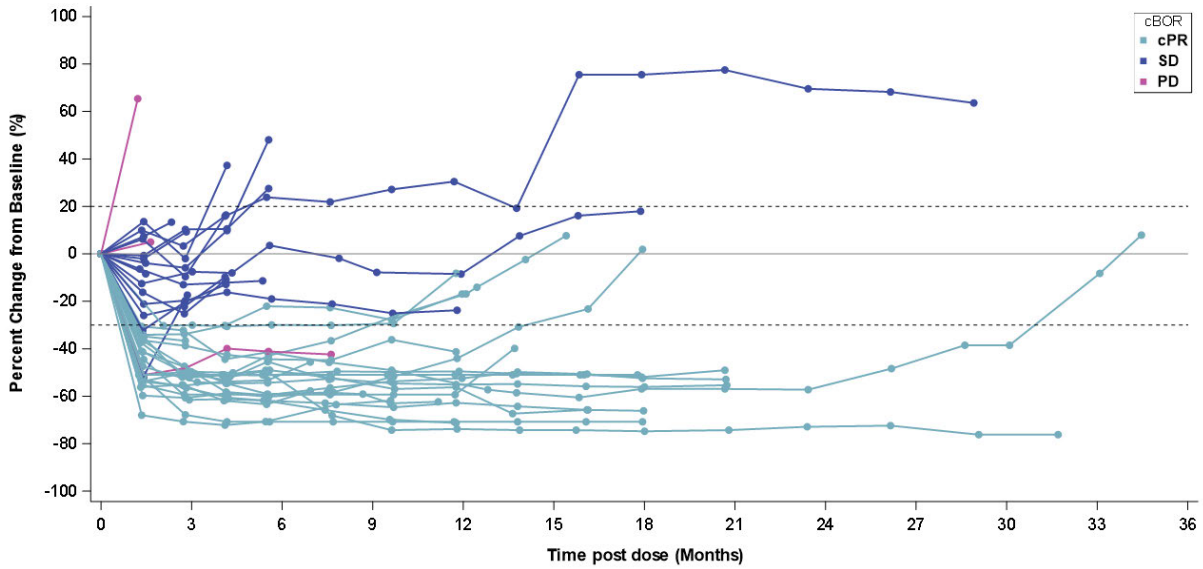
図 2.5-12 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（C203 試験、パート 2）

ROS1 TKI 未治療群



[1] 2 subjects with confirmed BOR as NE were not displayed in the figure.

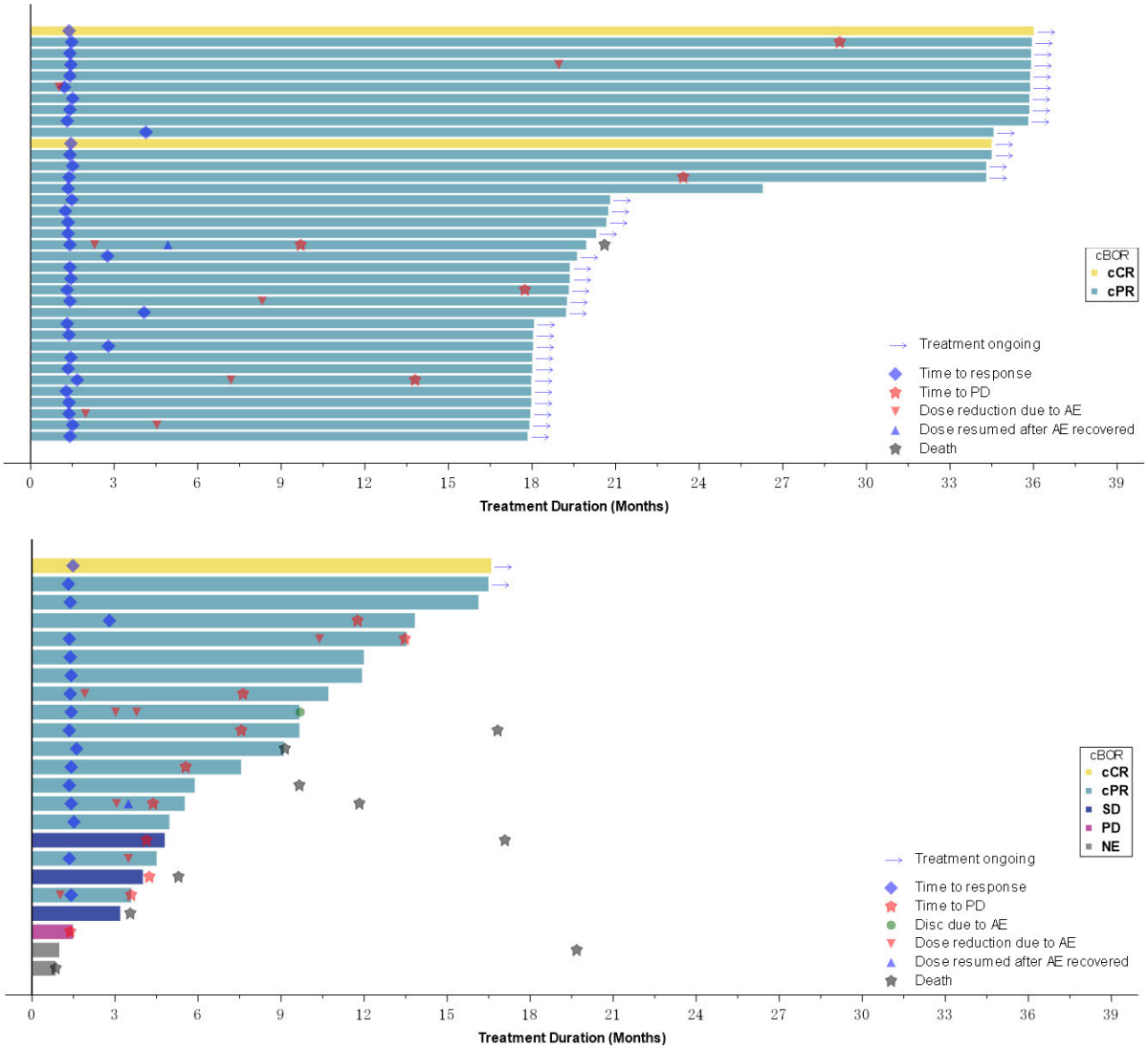
ROS1 TKI 既治療群



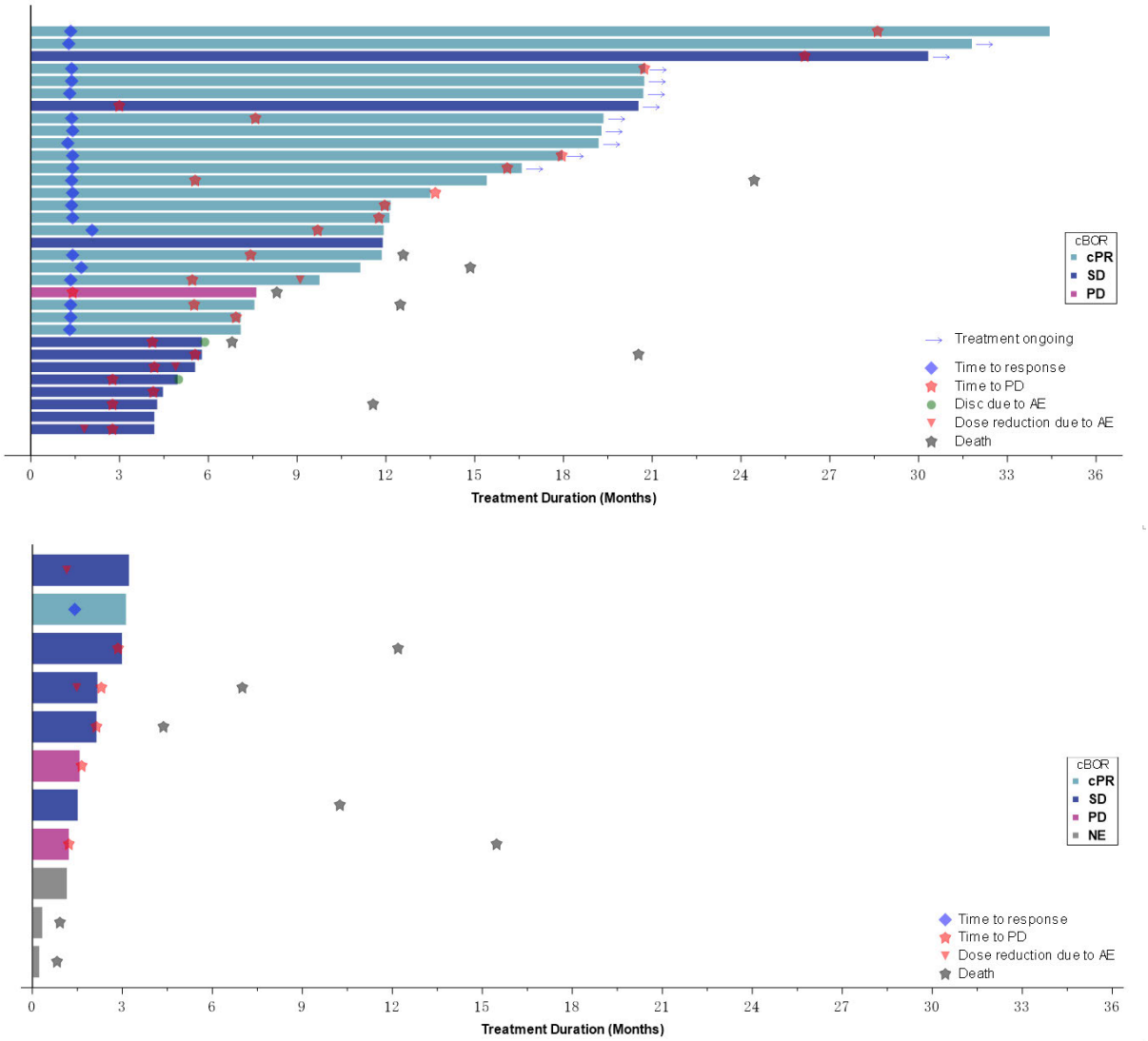
Abbreviation: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
[3] 3 subjects with confirmed BOR as NE were not displayed in the figure.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_1_1_2_spider_naivePart2, f_14_2_1_2_2_spider_trtPart2

図 2.5-13 IRC 判定による各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot／REP（C203 試験、パート 2）

ROS1 TKI 未治療群



ROS1 TKI 既治療群



Abbreviation: AE, adverse event; cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_1_1_3_swim_naivePart2, f_14_2_1_2_3_swim_trtPart2

2.5.4.3 統合解析

G208 試験及び C203 試験は、試験デザイン及び対象集団（人種／民族構成を除く）が類似していることから、G208 試験及び C203 試験の 2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータを用いて統合解析を実施した。

2.5.4.3.1 解析対象集団

2.5.4.3.1.1 主要な有効性解析対象集団

統合解析の主要な有効性解析対象集団は REP とした。

REP は、G208 試験及び C203 試験の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者でベースライン時に IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変を少なくとも 1 つ有し、少なくとも 1 回本剤を投与した全ての被験者とした。

統合解析の REP には合計 273 名を含めた。

- ROS1 TKI 未治療群：160 名（G208 試験のコホート 1：54 名、C203 試験の ROS1 TKI 未治療群：106 名）
- ROS1 TKI 既治療群：113 名（G208 試験のコホート 2：47 名、C203 試験の ROS1 TKI 既治療群：66 名）

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の奏効したほとんどの被験者（91.5%）が、最初の奏効から 12 か月以上経過しており、ROS1 TKI 既治療群の奏効したほとんどの被験者（92.1%）が、最初の奏効から 6 か月以上経過していた。

REP の ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群の IRC 判定による有効性の結果を 2.5.4.3.3 に示した。

2.5.4.3.1.2　その他の解析対象集団

以下の 3 つの解析対象集団を対象とした補足的解析を実施した。

（1）医師判定による抗腫瘍効果評価可能集団（REP2）

REP2 は、G208 試験（コホート 1 及びコホート 2）及び C203 試験（ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群）の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者で、ベースライン時に医師判定による RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変を少なくとも 1 つ有し、少なくとも 1 回本剤を投与した全ての被験者とした。

（2）追跡期間が 14 か月以上の抗腫瘍効果評価可能集団（REP3）

REP3 は、REP のうちベースライン時に IRC 判定による RECIST Version 1.1 に基づく測定可能病変を少なくとも 1 つ有し、初回投与から 14 か月以上経過した被験者とした。

（3）頭蓋内解析対象集団（IAP）

IAP は、REP のうちベースライン時に IRC 判定による mRECIST Version 1.1 に基づく測定可能な脳病変を少なくとも 1 つ有する被験者とした。

2.5.4.3.2　被験者の内訳及び被験者背景

REP は、ROS1 TKI 未治療群が 160 名、ROS1 TKI 既治療群が 113 名であった。

ROS1 TKI 未治療群では、追跡期間の中央値は 21.16 か月であった。被験者の 75.6%（121/160 名）が試験を継続中で、54.4%（87/160 名）が本剤を投与中であった。ROS1 TKI 既治療群では、追跡期間の中央値は 21.03 か月であった。被験者の 57.5%（65/113 名）が試験を継続中で、35.4%（40/113 名）が本剤を投与中であった（表 2.7.3-12）。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、女性、65 歳未満、喫煙歴なし及びベースライン時の ECOG PS が 1 の被験者の割合が高かった。ほとんどの被験者が腺癌で、登録時にステージ IV と診断されていた。ほとんどの被験者がアジア人であった。

ROS1 TKI 未治療群では、全ての被験者に ROS1 TKI による治療歴がなく、化学療法歴のある被験者の割合は 20.0%（32/160 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 23.1%

（37/160 名）であった。

ROS1 TKI 既治療群では、全ての被験者が ROS1 TKI 1 剤による治療歴を有しており、クリゾチニブによる治療歴のある被験者の割合は 91.2%（103/113 名）、エヌトレクチニブによる治療歴のある被験者の割合は 8.8%（10/113 名）であった。化学療法歴のある被験者の割合は 37.2%（42/113 名）であった。ベースライン時に脳転移のある被験者の割合は 48.7%（55/113 名）であった（表 2.7.3-13）。

2.5.4.3.3 有効性の結果

2.5.4.3.3.1 IRC 判定による結果

REP を対象とした、IRC 判定による有効性の結果を表 2.5-7 に、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.5-14（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.5-15（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI による治療歴の有無にかかわらず、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の臨床的に意義のある有効性が示された。

- IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群で 88.8%、ROS1 TKI 既治療群で 55.8%であった。
- 本剤の効果は早期から認められ、持続的であった。ROS1 TKI 未治療群の DOR の中央値は 44.2 か月で、36 か月時点の DOR 割合は 57.7%、ROS1 TKI 既治療群の DOR の中央値は 16.6 か月で、24 か月時点の DOR 割合は 43.7%であった。
- DCR は ROS1 TKI 未治療群で 95.0%、ROS1 TKI 既治療群で 87.6%であった。
- 疾患進行を制御することで良好な PFS が得られた。PFS の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 45.6 か月、ROS1 TKI 既治療群で 9.7 か月であった。
- ROS1 TKI 未治療群の OS の中央値は未到達で、36 か月時点の OS 割合は 66.3%であった。ROS1 TKI 既治療群の OS の中央値は 26.7 か月で、12 か月時点の OS 割合は 77.5%であった。
- ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、化学療法歴のある被験者とない被験者で cORR に大きな差はなかった。

表 2.5-7 IRC 判定による有効性の結果／REP（統合解析）

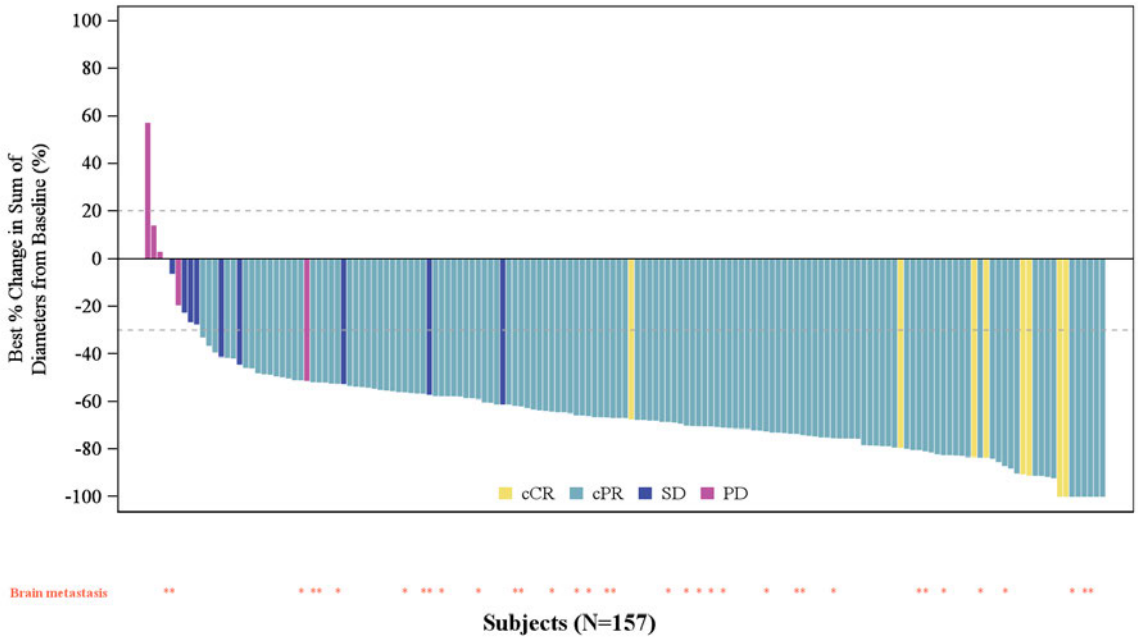
	ROS1 TKI-Naïve			ROS1 TKI-Pretreated		
Category	**G208 N=54**	**C203 N=106**	**Pooled N=160**	**G208 N=47**	**C203 N=66**	**Pooled N=113**
Best overall response, n (%)						
CR	3 (5.6)	5 (4.7)	**8 (5.0)**	5 (10.6)	0	**5 (4.4)**
PR	43 (79.6)	91 (85.8)	**134 (83.8)**	24 (51.1)	34 (51.5)	**58 (51.3)**
SD	5 (9.3)	5 (4.7)	**10 (6.3)**	15 (31.9)	21 (31.8)	**36 (31.9)**
PD	2 (3.7)	3 (2.8)	**5 (3.1)**	3 (6.4)	5 (7.6)	**8 (7.1)**
Not evaluable	1 (1.9)	2 (1.9)	**3 (1.9)**	0	6 (9.1)	**6 (5.3)**
Objective response[a] rate (CR + PR), n (%)	46 (85.2)	96 (90.6)	**142 (88.8)**	29 (61.7)	34 (51.5)	**63 (55.8)**
Two-sided 95% CI[a]	[72.88, 93.38]	[83.33, 95.38]	**[82.80, 93.19]**	[46.38, 75.49]	[38.88, 64.01]	**[46.11, 65.09]**
Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)	51 (94.4)	101 (95.3)	**152 (95.0)**	44 (93.6)	55 (83.3)	**99 (87.6)**
Two-sided 95% CI[a]	[84.61, 98.84]	[89.33, 98.45]	**[90.39, 97.82]**	[82.46, 98.66]	[72.13, 91.38]	**[80.09, 93.06]**
DOR[b] (months)						
Median [95% CI]	20.6 [20.63, NR]	44.2 [33.12, NR]	**44.2 [30.39, NR]**	NR [NR, NR]	13.2 [7.66, 24.87]	**16.6 [10.61, 27.30]**
Min; Max	1.4+; 24.9+	1.1+; 44.2	**1.1+; 44.2**	1.4+; 24.7+	1.4+, 35.9+	**1.4+; 35.9+**
DOR rates [95% CI][c] up to						
6 months	91.1 [78.03, 96.57]	93.3 [85.75, 96.95]	**92.6 [86.63, 95.94]**	88.7 [68.99, 96.22]	83.9 [65.50, 92.95]	**85.7 [73.44, 92.61]**
12 months	74.2 [57.00, 85.41]	84.2 [74.71, 90.30]	**81.2 [73.29, 87.03]**	68.2 [43.70, 83.82]	55.9 [36.27, 71.63]	**61.1 [46.25, 73.06]**

	ROS1 TKI-Naïve			ROS1 TKI-Pretreated		
Category	**G208 N=54**	**C203 N=106**	**Pooled N=160**	**G208 N=47**	**C203 N=66**	**Pooled N=113**
18 months	69.9 [51.25, 82.52]	77.8 [67.38, 85.27]	**75.4 [66.58, 82.19]**	60.6 [34.70, 78.96]	41.0 [23.03, 58.18]	**47.6 [32.28, 61.49]**
24 months	34.9 [1.84, 75.83]	74.0 [62.56, 82.43]	**70.2 [59.86, 78.31]**	60.6 [34.70, 78.96]	35.9 [18.34, 53.80]	**43.7 [27.98, 58.33]**
36 months	NR	60.8 [47.06, 72.04]	**57.7 [44.96, 68.47]**	NR	0 [NR, NR]	**0 [NR, NR]**
Range of observed response[d] (months)						
≥6 months	37 (80.4)	83 (86.5)	**120 (84.5)**	19 (65.5)	25 (73.5)	**44 (69.8)**
≥12 months	22 (47.8)	70 (72.9)	**92 (64.8)**	11 (37.9)	15 (44.1)	**26 (41.3)**
≥18 months	5 (10.9)	43 (44.8)	**48 (33.8)**	5 (17.2)	9 (26.5)	**14 (22.2)**
≥24 months	1 (2.2)	36 (37.5)	**37 (26.1)**	3 (10.3)	6 (17.6)	**9 (14.3)**
≥36 months	NR	13 (13.5)	**13 (9.2)**	NR	NR	**NR**
PFS (months)[e]						
Median [95% CI]	22.0 [13.83, NR]	45.6 [30.72, NR]	**45.6 [29.04, NR]**	11.8 [5.75, NR]	7.6 [5.52, 11.96]	**9.7 [7.43, 11.96]**
Min; Max	0.5, 26.1+	0.0, 45.6+	**0.0; 45.6+**	1.2, 28.8+	0.0; 37.3+	**0.0; 37.3+**
PFS rates [95% CI][c] up to						
6 months	81.0 [67.58, 89.31]	88.1 [80.06, 93.09]	**85.7 [79.12, 90.36]**	64.8 [48.97, 76.80]	58.5 [44.92, 69.81]	**61.2 [51.16, 69.80]**
12 months	71.8 [56.82, 82.39]	77.6 [67.98, 84.67]	**75.7 [67.90, 81.86]**	43.3 [27.08, 58.47]	37.1 [24.48, 49.74]	**39.7 [29.61, 49.59]**
18 months	61.3 [43.95, 74.74]	71.8 [61.50, 79.75]	**68.6 [60.00, 75.73]**	39.0 [22.74, 54.88]	25.9 [14.70, 38.51]	**29.8 [20.00, 40.25]**

	ROS1 TKI-Naïve			ROS1 TKI-Pretreated		
Category	**G208 N=54**	**C203 N=106**	**Pooled N=160**	**G208 N=47**	**C203 N=66**	**Pooled N=113**
24 months	30.7 [2.04, 69.83]	68.3 [57.32, 77.02]	**63.9 [54.20, 72.07]**	39.0 [22.74, 54.88]	22.6 [11.80, 35.57]	**27.3 [17.46, 38.13]**
36 months	NR	56.2 [43.47, 67.18]	**52.6 [41.03, 62.93]**	NR	8.6 [1.96, 21.70]	**11.6 [3.09, 26.24]**
OS[e] (months)						
Median [95% CI]	NR	NR	**NR**	NR	26.3 [22.31, NR]	**26.7 [22.31, NR]**
Min; Max	0.5, 29.5+	0.9; 45.6+	**0.5; 45.6+**	1.4, 28.9+	0.8; 41.6+	**0.8; 41.6+**
OS rates [95% CI][c] up to						
12 months	90.2 [78.08, 95.83]	89.6 [82.05, 94.11]	**89.7 [83.74, 93.57]**	81.3 [64.40, 90.69]	75.3 [62.84, 84.06]	**77.5 [68.07, 84.50]**
24 months	63.7 [32.93, 83.23]	78.8 [68.86, 85.94]	**76.7 [67.69, 83.54]**	60.0 [38.99, 75.82]	60.7 [46.86, 72.03]	**60.6 [49.12, 70.30]**
36 months	NR	68.0 [56.32, 77.22]	**66.3 [55.33, 75.17]**	NR	41.7 [25.71, 56.96]	**42.9 [27.70, 57.25]**

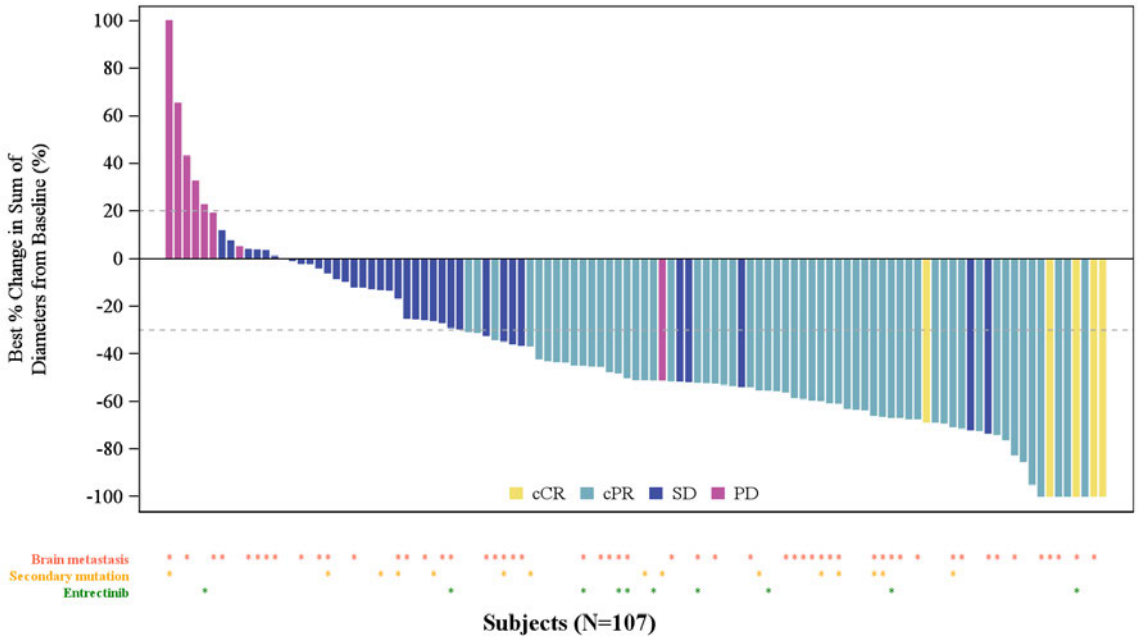
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NR, not reached; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
a: Objective response (CR or PR) was assessed by an IRC per RECIST v1.1. For the ORR and DCR, the method of Clopper and Pearson was used to calculated confidence interval.
b: DOR was calculated among the participants with confirmed response and product-limit (Kaplan-Meier estimates), and CIs for the median were calculated according to Brookmeyer and Crowley.
c: Percentage was based on Kaplan-Meier estimates.
d: Percentage of observed DOR was calculated based on the following equation: Number of participants with DOR greater than or equal to the specified time point/total number of objective responders.
e: Product-limit (Kaplan-Meier estimates) CIs for the median were calculated according to Brookmeyer and Crowley.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 18, Table 22, Table 23, Table 26, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 20, Table 23, Table 24, Table 25, 5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.1.1.1, Table 3.1.2.1, Table 3.2.1.1, Table 3.2.2.1, Table 3.3.1.1, Table 3.3.2.1, Table 3.4.1.1, Table 3.4.2.1

図 2.5-14 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）



Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD, progressive disease; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Brain Metastasis: Indicating participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.
Note: Participants (n=3) with confirmed best overall response as not evaluable are not displayed in the figure.
Note: There is 1 participant with best % change as 0 and confirmed best overall response as SD, respectively.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.1.1.1

図 2.5-15 IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）



Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD, progressive disease; SD, stable disease; SOD, sum of diameters.

Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Target lesion SOD of one participant had increased 136.5%, which was cut at 100% in the figure due to page size limit.
Note: Brain Metastasis: Indicating participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.
Note: Participants (n=6) with confirmed best overall response as not evaluable are not displayed in the figure.
Note: There is 1 participant with best % change as 0 and confirmed best overall response as SD, respectively.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.1.2.1

2.5.4.3.3.2 医師判定による結果

REP2（2.5.4.3.1.2 参照）は、ROS1 TKI 未治療群 161 名、ROS1 TKI 既治療群 116 名であった。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、医師判定による結果は IRC 判定による結果と同様であった（表 2.7.3-16）。

- ROS1 TKI 未治療群では、医師判定による cORR は 84.5%、DCR は 95.0%、DOR の中央値は 39.1 か月、PFS の中央値は 31.8 か月であった。
- ROS1 TKI 既治療群では、医師判定による cORR は 51.7%、DCR は 87.1%、DOR の中央値は 12.3 か月、PFS の中央値は 7.7 か月であった。

2.5.4.3.3.3 追跡期間が 14 か月以上の被験者の結果

REP3（2.5.4.3.1.2 参照）は、ROS1 TKI 未治療群 137 名、ROS1 TKI 既治療群 93 名であった。

REP3 の結果は本剤の有効性を支持するものであった（表 2.7.3-17）。

- ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による cORR は 90.5%、DCR は 94.2%、DOR の中央値は 44.2 か月、PFS の中央値は 45.6 か月であった。
- ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による cORR は 54.8%、DCR は 86.0%、DOR の中央値は 16.6 か月、PFS の中央値は 9.8 か月であった。

2.5.4.3.3.4 頭蓋内腫瘍縮小効果

IAP（2.5.4.3.1.2 参照）を対象とした、頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果を表 2.5-8 に、頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.5-16（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.5-17（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

IAP は、ROS1 TKI 未治療群 17 名、ROS1 TKI 既治療群 32 名であった。

データカットオフ時点で、脳転移を有する被験者で頭蓋内腫瘍縮小効果が認められた。ROS1 TKI 未治療群では、IC-ORR は 76.5%（13/17 名、95%CI: 50.10, 93.19）で、cCR と判定された被験者が 2 名（11.8%）、cPR と判定された被験者が 11 名（64.7%）であった。ROS1 TKI 既治療群では、IC-ORR は 65.6%（21/32 名、95%CI: 46.81, 81.43）で、cCR と判定された被験者が 1 名（3.1%）、cPR と判定された被験者が 20 名（62.5%）であった。

表 2.5-8 頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果／IAP（統合解析）

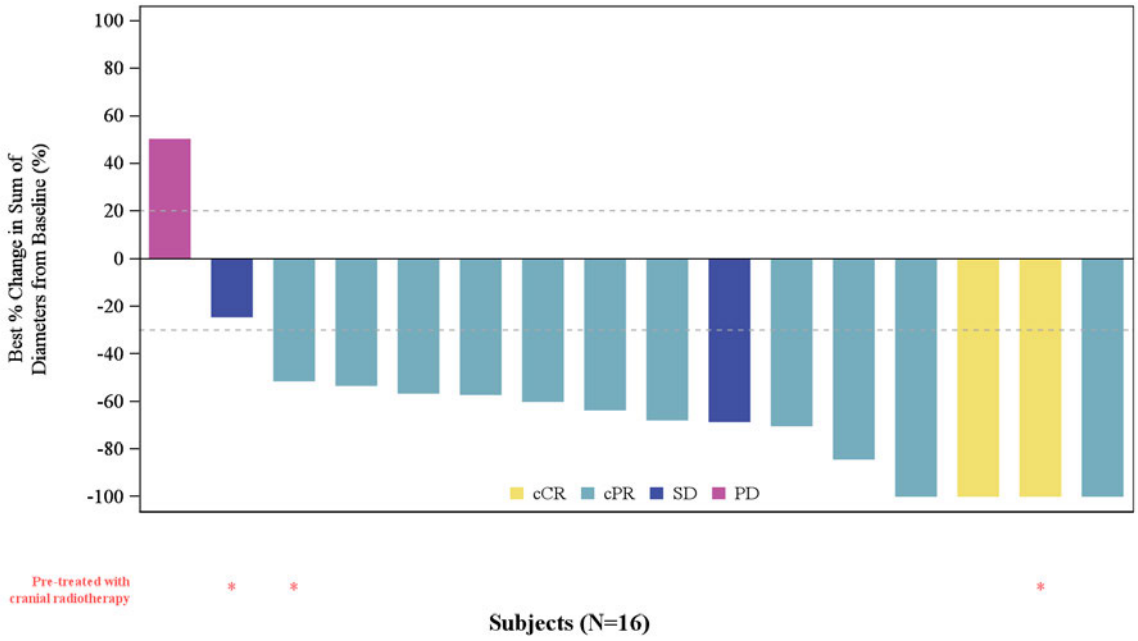
Category	**ROS1 TKI-Naïve N=17**	**ROS1 TKI-Pretreated N=32**
Best overall response, n (%)		
CR	2 (11.8)	1 (3.1)
PR	11 (64.7)	20 (62.5)
SD	2 (11.8)	9 (28.1)

Category	ROS1 TKI-Naïve N=17	ROS1 TKI-Pretreated N=32
PD	1 (5.9)	1 (3.1)
Not evaluable	1 (5.9)	1 (3.1)
Objective response[a] rate (CR + PR), n (%)	13 (76.5)	21 (65.6)
Two-sided 95% CI	[50.10, 93.19]	[46.81, 81.43]
Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)	15 (88.2)	30 (93.8)
Two-sided 95% CI	[63.56, 98.54]	[79.19, 99.23]
DOR		
Events/Censored (n)	9/4	13/8
Median DOR[b] (months) [95% CI]	14.7 [4.17, 30.23]	11.9 [6.93, 23.49]
Min; Max	2.9; 33.0+	2.7; 24.8+
DOR[b] rates [95% CI][c] up to		
6 months	76.9 [44.21, 91.91]	84.3 [58.71, 94.69]
12 months	51.3 [21.85, 74.58]	45.0 [21.96, 65.62]
24 months	32.1 [8.75, 58.77]	13.1 [0.92, 41.50]
30 months	32.1 [8.75, 58.77]	NR
TTiP		
Events/Censored (n)	9/8	20/12
Median TTiP (months)[d] [95% CI]	16.0 [5.19, NE]	11.7 [7.33, 15.51]
Min; Max	0.5; 34.5+	0.0; 26.2+
TTiP rates [95% CI][c] up to		
6 months	68.8 [40.46, 85.63]	74.4 [53.50, 86.98]
12 months	61.9 [33.93, 80.80]	39.2 [20.90, 57.06]
24 months	46.4 [20.41, 69.01]	20.3 [5.09, 42.62]
PFS (months)[d]		
Events/Censored (n)	12/5	23/9
Median PFS (months)[d] [95% CI]	13.8 [4.30, 31.70]	11.7 [5.59, 13.83]
Min; Max	0.5; 34.5+	0.0; 26.2+
PFS rates [95% CI][c] up to		
6 months	64.7 [37.71, 82.34]	69.3 [49.10, 82.75]
12 months	51.8 [26.16, 72.37]	36.5 [19.38, 53.79]
24 months	29.1 [8.80, 53.45]	17.0 [4.26, 37.01]

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IAP, Intracranial Analysis Population; IRC, Independent Review Committee; Max, maximum; Min, minimum; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, stable disease; TKI, tyrosine kinase inhibitor; TTiP, time to intracranial progression.
Note: Analysis was based on the IAP.
a: Objective response (CR or PR) was assessed by an IRC per mRECIST v1.1 on measurable brain metastases.

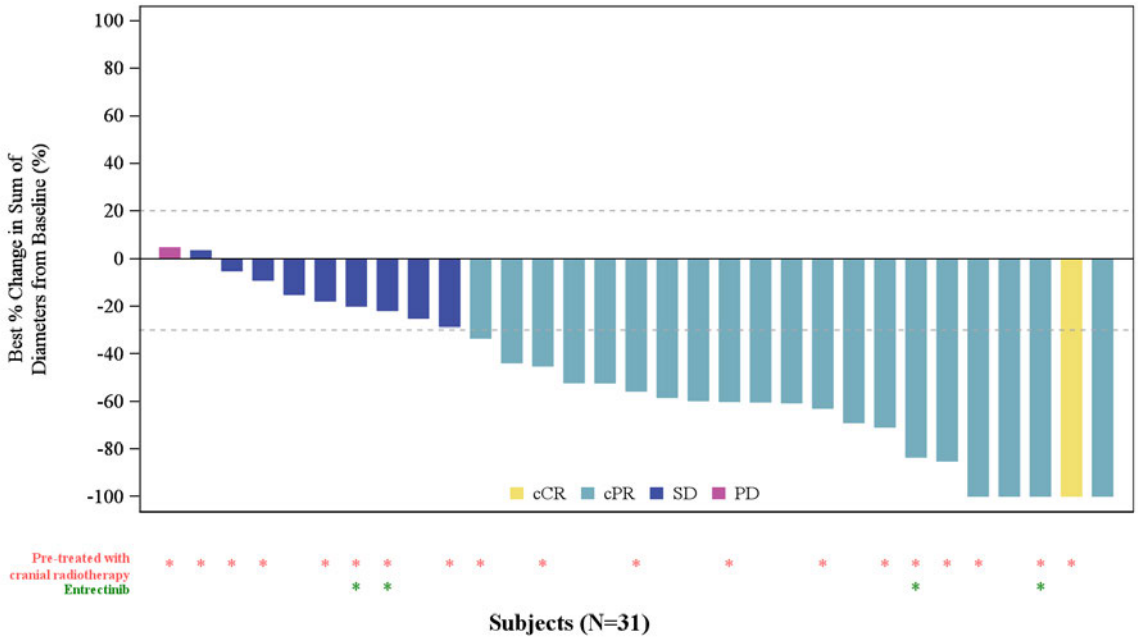
b: DOR was calculated among participants with confirmed response using Kaplan-Meier estimates.
c: Percentage was based on Kaplan-Meier estimates.
d: Product-limit (Kaplan-Meier estimates) CIs for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.5.1.1, Table 3.5.1.2, Table 3.5.2.1, Table 3.5.2.2, Table 3.5.1.4, Table 3.5.2.4, Table 3.5.1.3, Table 3.5.2.3

図 2.5-16 頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／IAP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）



Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Intracranial Analysis Population (IAP).
Note: 1 participant with confirmed best overall response as not evaluable is not displayed in the figure.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.5.1.1

図 2.5-17 頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／IAP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）



Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Intracranial Analysis Population (IAP).
Note: 1 participant with confirmed best overall response as not evaluable is not displayed in the figure. There is 1 participant with best percentage change as 0 and confirmed best overall response as SD, respectively.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.5.2.1

2.5.4.3.3.5 G2032R 変異に対する有効性

クリゾチニブ又はエヌトレクチニブによる治療後に次世代シーケンシングにより再検査した ROS1 TKI 既治療群の 32 名のうち 15 名はベースライン時に ROS1 TKI 耐性変異を有しており、このうち 13 名は G2032R 変異を有していた。

G2032R 変異を有する 13 名のうち 8 名で奏効が認められ（cORR：61.5%）、8 名全てが cPR と判定された（表 2.7.3-19）。

2.5.4.3.4 特定の集団又は状況下での有効性

部分集団別の cORR を 2.7.3.3.3 に記載した。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、いずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなく、有効性の結果は一貫していた。

2.5.4.4 有効性の全般的結論

G208 試験及び C203 試験の被験者集団は、日本を含むグローバルの局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を反映していた。

本剤は、ベースライン時の ROS1 TKI 治療歴、脳転移の有無、ROS1 TKI 耐性変異の有無にかかわらず、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者に対して、臨床的に意義のある有効性を示した。本剤の臨床的有効性は、性別、年齢、人種及び地域間で一貫して認められた。

日本人集団でも、本剤は G208 試験全体と同様に高い有効性を示した。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性については、固形腫瘍被験者を対象とした、実施中の第 II 相試験 3 試験（C203 試験、C205 試験、G208 試験）及び完了した第 I 相試験 2 試験（J102 試験、U101 試験）の安全性データを統合し、評価した。安全性の評価に用いた臨床試験の概要を表 2.5-2 に示した。

安全性データの統合解析は、以下の 3 つの安全性解析対象集団を対象とした。

- ROS1+NSCLC 600 mg QD 群：本剤 600 mg QD を投与した *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の全ての被験者（N=337）
- 600 mg QD 群：本剤 600 mg QD を投与した固形腫瘍を有する全ての被験者（N=352）
- 全用量群：本剤を投与した固形腫瘍を有する全ての被験者（N=412）

なお、安全性解析対象集団の全用量群の 412 名のうち、352 名が 600 mg QD 群に含まれ、337 名が ROS1+NSCLC 600 mg QD 群に含まれるため、3 つの集団に含まれる被験者は重複している。

有害事象プロファイルは 3 つの安全性解析対象集団で同様であったことから、本臨床概括評価では、本剤の予定用量である 600 mg QD を投与した 600 mg QD 群（*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍被験者を含む）の安全性データを包括的に示した。

安全性データは、以下のデータカットオフ日のデータに基づく。

- C203 試験、C205 試験、G208 試験：2024 年 6 月 7 日
- J102 試験：2021 年 12 月 28 日
- U101 試験：2021 年 9 月 16 日

統合解析及び安全性評価の概要は 2.7.4.2.1.3 に記載した。

2.5.5.1 全体的な曝露状況

2.5.5.1.1 被験者の内訳

600 mg QD 群では、データカットオフ時点で被験者の 42.9%（151/352 名）が本剤の投与を継続していた。最も多い投与中止理由は疾患進行（39.2%［138/352 名］）であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合は 4.0%（14/352 名）であった。

被験者の内訳は表 2.7.4-4 に示した。

2.5.5.1.2 曝露状況

600 mg QD 群では、データカットオフ時点の曝露期間の中央値は 11.14 か月（範囲：0.1～64.1 か月）であった。大部分の被験者は投与期間が 6 か月以上（67.6%）で、投与期間が 12 か月以上の被験者の割合は 46.6%であった。

実際の用量強度の中央値は 592.09 mg/日（範囲：196.8～775.1 mg/日）で、目標用量に近かった。

相対用量強度の中央値は 98.73%（範囲：32.8～129.2%）であった。

曝露状況は表 2.7.4-5 に示した。

2.5.5.1.3 人口統計学的及びその他のベースライン特性

600 mg QD 群では、女性（56.0%）及び 65 歳未満（75.0%）の被験者の割合が高く、被験者の多くはベースライン時の ECOG PS が 1（68.2%）であった。腫瘍の種類はほとんどの被験者が NSCLC（97.4%）で、ほとんどの被験者がステージ IV（94.0%）であった。人種はアジア人が 77.3%であった。

総じて、安全性解析対象集団は、実臨床の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で予想される人口統計学的特性及び臨床的特徴を反映していた。

人口統計学的及びその他のベースライン特性は表 2.7.4-6 に示した。

2.5.5.2 安全性の結果

2.5.5.2.1 試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

2.5.5.2.1.1 TEAE の要約

固形腫瘍被験者を対象とした 5 試験（C203 試験、C205 試験、G208 試験、J102 試験、U101 試験）の安全性データを統合した TEAE の要約を表 2.5-9 に示した。

有害事象は MedDRA Version 27.0 を用いて読み替えた。

600 mg QD 群では、ほとんどの TEAE は本剤と関連ありと判定された。用量変更（投与中止、休薬、減量）に至った TEAE の中で最も発現割合が高かったのは、休薬に至った TEAE（40.6%）であった。投与中止に至った TEAE の発現割合は 7%未満であり、投与中止に至った TRAE の発現割合は 3%未満であった。死亡に至った TRAE の発現割合は 1%以下であった。

表 2.5-9 TEAE の要約

Category	**ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)**	**600 mg QD N=352 n (%)**	**Overall N=412 n (%)**
Number of participants with			
Any TEAE	336 (99.7)	351 (99.7)	410 (99.5)
Any treatment-related TEAE	334 (99.1)	349 (99.1)	401 (97.3)
Any AESI	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Any treatment-related AESI	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Any CTCAE Grade ≥3 TEAE	174 (51.6)	181 (51.4)	220 (53.4)
Any treatment-related CTCAE Grade ≥3 TEAE	110 (32.6)	116 (33.0)	135 (32.8)
Any serious TEAE	103 (30.6)	107 (30.4)	117 (28.4)
Any treatment-related serious TEAE	25 (7.4)	27 (7.7)	32 (7.8)
Any serious AESI	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Any treatment-related serious AESI	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Any TEAE leading to death	25 (7.4)	28 (8.0)	29 (7.0)
Any treatment-related TEAE leading to death	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (1.0)
Any TEAE leading to dose interruption	137 (40.7)	143 (40.6)	174 (42.2)

Category	ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)	600 mg QD N=352 n (%)	Overall N=412 n (%)
Any treatment-related TEAE leading to dose interruption	91 (27.0)	96 (27.3)	115 (27.9)
Any TEAE leading to dose reduction	97 (28.8)	102 (29.0)	106 (25.7)
Any treatment-related TEAE leading to dose reduction	93 (27.6)	97 (27.6)	101 (24.5)
Any TEAE leading to treatment discontinuation	22 (6.5)	23 (6.5)	30 (7.3)
Any treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation	8 (2.4)	9 (2.6)	14 (3.4)

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Integrated studies include the following: AB106-C203, AB-106-C205, AB-106-G208, DS6051-A-J102, and DS6051-A-U101.
Cutoff date: C203: 2024-06-07, C205: 2024-06-07, G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28, U101: 2021-09-16.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.1.1.1

2.5.5.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

（1）TEAE

いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-8 に示した。

600 mg QD 群で発現割合が 30%以上の TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（71.9%［253/352 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（67.6%［238/352 名］）、下痢（63.6%［224/352 名］）、悪心（46.3%［163/352 名］）、嘔吐（43.5%［153/352 名］）及び貧血（36.6%［129/352 名］）であった。

（2）TRAE

いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 10%以上の TRAE を表 2.7.4-9 に示した。

600 mg QD 群で発現割合が 30%以上の TRAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（70.2%［247/352 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（66.5%［234/352 名］）、下痢（61.4%［216/352 名］）、悪心（44.3%［156/352 名］）、嘔吐（41.2%［145/352 名］）及び貧血（31.8%［112/352 名］）であった。

（3）Grade 3 以上の TEAE

いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の TEAE を表 2.7.4-10 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の TRAE を表 2.7.4-11 に示した。

600 mg QD 群では、約半数の被験者に Grade 3 以上の TEAE が認められた。発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.9%［35/352 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.4%［26/352 名］）、好中球数減少（4.8%［17/352 名］）、肺炎（4.3%［15/352 名］）、肝機能異常（4.3%［15/352 名］）、心電図 QT 延長（3.4%［12/352 名］）、貧血（3.4%［12/352 名］）、胸水（2.8%［10/352 名］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2.0%［7/352 名］）及び下痢（2.0%［7/352 名］）であった。

600 mg QD 群では、約 3 分の 1 の被験者に Grade 3 以上の TRAE が認められた。発現割合が 2%以上の Grade 3 以上の TRAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.8%［31/352 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6.3%［22/352 名］）、好中球数減少（4.5%［16/352 名］）、肝機能異常（4.3%［15/352 名］）、心電図 QT 延長（3.4%［12/352 名］）、貧血（2.6%［9/352 名］）及び下痢（2.0%［7/352 名］）であった。

2.5.5.2.1.3 死亡

報告された全ての死亡を表 2.7.4-12、死亡に至った TEAE を表 2.7.4-13、死亡に至った TRAE を表 2.7.4-14 に示した。

600 mg QD 群では、本剤の最終投与後の日数に関係なく死亡した被験者の割合は 30.4%（107/352 名）であった。試験中に死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）した被験者の割合は 9.1%（32/352 名）であり、本剤の最終投与後 30 日以上経過してからの死亡が多かった（21.3%［75/352 名］）。治験薬の最終投与から死亡までの期間にかかわらず、最も多い死因は疾患進行であった。

600 mg QD 群で 2 名以上に発現した死亡に至った TEAE は、肺炎（1.4%［5/352 名］）、疾患進行（0.6%［2/352 名］）、多臓器機能不全症候群（0.6%［2/352 名］）、心停止（0.6%［2/352 名］）及び呼吸困難（0.6%［2/352 名］）であった。

本剤を投与した被験者のうち 4 名に死亡に至った TRAE が認められ、600 mg QD 群では 3 名に死亡に至った TRAE が認められた。いずれの安全性解析対象集団でも、2 名以上に発現した死亡に至った TRAE はなかった。

600 mg QD 群で 3 名に認められた死亡に至った TRAE は、肝不全、肝機能異常及び肺炎（各 0.3%［1/352 名］）であった。このうち、肝不全及び肺炎については、治験依頼者及び独立した評価者により本剤と関連なしと判定された。

600 mg QD 群の 3 名に認められた死亡に至った TRAE 以外に、400 mg QD 投与の 1 名に死亡に至った TRAE（間質性肺疾患）が認められた。間質性肺疾患については、治験責任医師により本剤と関連ありと判定され、治験依頼者は関連あるかもしれない（possibly related）、独立した評価者は関連ないかもしれない（unlikely related）と判定した。当該被験者には疾患進行や PD-L1 療法による治療歴などの交絡因子があったが、本剤との関連性は完全には否定できなかった。

TRAE により死亡した 4 名の詳細は 2.7.4.3.1.2 に記載した。

2.5.5.2.1.4 重篤な有害事象

いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE を表 2.7.4-15 に、重篤な TRAE を表 2.7.4-16 に示した。

600 mg QD 群では約 30%の被験者に重篤な TEAE が発現した。

600 mg QD 群で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、胸水（4.5%［16/352 名］）、肺炎（4.0%［14/352 名］）及び肝機能異常（2.3%［8/352 名］）であった。

600 mg QD 群では重篤な TEAE のうち約 25%は本剤と関連ありと判定された。

600 mg QD 群で発現割合が 2%以上の重篤な TRAE は、肝機能異常（2.3%［8/352 名］）のみであった。その他の 2 名以上に発現した重篤な TRAE は、間質性肺疾患（1.1%［4/352 名］）、浮動性めまい（0.6%［2/352 名］）、無力症（0.6%［2/352 名］）及び肺炎（0.6%［2/352 名］）であった。

2.5.5.2.1.5 休薬、減量、投与中止に至った有害事象

いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の休薬に至った TEAE を表 2.7.4-17 に、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の減量に至った TEAE を表 2.7.4-18 に、投与中止に至った TEAE を表 2.7.4-19 に示した。

よくみられた休薬又は減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であった。

600 mg QD 群では、休薬に至った TEAE の発現割合は 40.6%（143/352 名）であった。発現割合が 2%以上の休薬に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（6.5%［23/352 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（6.5%［23/352 名］）、COVID-19（4.5%［16/352 名］）、発熱（3.7%［13/352 名］）、好中球数減少（3.1%［11/352 名］）、嘔吐（3.1%［11/352 名］）、心電図 QT 延長（2.8%［10/352 名］）、肺炎（2.8%［10/352 名］）及び COVID-19 肺炎（2.0%［7/352 名］）であった。

600 mg QD 群では、減量に至った TEAE の発現割合は 29.0%（102/352 名）であった。発現割合が 2%以上の減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（8.5%［30/352 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.1%［18/352 名］）、心電図 QT 延長（2.8%［10/352 名］）、下痢（2.3%［8/352 名］）及び肝機能異常（2.0%［7/352 名］）であった。

600 mg QD 群では、投与中止に至った TEAE の発現割合は 6.5%（23/352 名）であった。2 名以上に発現した投与中止に至った TEAE は、肺炎（0.9%［3/352 名］）、間質性肺疾患（0.6%［2/352 名］）及び肝機能異常（0.6%［2/352 名］）であった。

2.5.5.2.1.6 注目すべき有害事象

各治験実施計画書及び ISS では、potential Hy's Law 基準に該当した場合を AESI と定義した（表 2.7.4-3 参照）。

本剤を投与した被験者のうち 2 名に AESI が認められた。いずれも重篤で、本剤と関連ありと判定され、投与中止に至った事象であった。2 名に認められた AESI の概要を 2.7.4.3.1.5.1 に記載した。

本剤の投与開始から AESI（potential Hy's Law 基準に該当）が発現するまでの期間に特定の傾向は認められなかった。1 名は、ベースライン時に肝機能異常が認められており、本剤投与開始後 1 か月以内に発現した。他の 1 名は、肝嚢胞及び胆嚢ポリープ、肝炎、胆嚢炎の病歴（いずれも登録時に継続中）があり、ベースライン時の B 型肝炎ウイルス DNA が 7.34×10^2 IU/mL（検出限界：1.0）であった。AESI が発現した時点で、本剤の投与期間は 1 年を超えており、B 型肝炎ウイルス DNA は 1.646×10^3 IU/mL（検出限界：1.0）であった。両被験者とも本剤の投与中止後に完全に回復した。

2.5.5.2.1.7 その他の注目すべき安全性事象

その他の注目すべき安全性事象の定義は表 2.7.4-3 に示した。

（1）肝関連 TEAE

肝関連 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。ほとんどの肝関連 TEAE は一過性で、約 80%は可逆的であり、投与中止に至ることはなかった。600 mg QD 群では、Grade 3 以上の

肝関連 TEAE の発現割合は 18.8%で、発現割合が 5%以上の Grade 3 以上の肝関連 TEAE はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.9%）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.4%）であった。potential Hy's Law 基準に該当した 2 名はいずれも、本剤の投与中止後に肝酵素値はベースラインまで回復した。

肝関連 TEAE 及び肝機能異常（臨床検査値）の評価から、本剤に関連した肝毒性の可能性が示唆されたが、肝機能検査値異常がほとんどで、特に AST 増加及び ALT 増加が多かった。ほとんどの事象は一過性であり、ほとんどの被験者は完全に回復した。肝関連 TEAE の多くは低 Grade で、重篤な肝関連 TEAE はわずかであった。肝関連 TEAE により本剤の投与を中止した被験者はわずかであった。

肝関連 TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.1 に記載した。

（2）間質性肺疾患に関連する TEAE

600 mg QD 群では、間質性肺疾患に関連する TEAE の発現割合は 2.3%（8/352 名）であった。間質性肺疾患に関連する TEAE の発現時期に一定の傾向は認められず、本剤投与開始から数か月後、さらには数年後の発現まであった。

間質性肺疾患に関連する TEAE は、発現割合は低いものの、本剤との関連性が示唆された。本剤 400 mg QD を投与した 1 名は間質性肺疾患により死亡した。当該被験者は本剤投与開始前に PD-L1 療法による治療を受けていた。当該被験者の詳細は 2.7.4.3.1.2 に記載した。

間質性肺疾患に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.2 に記載した。

（3）QT 延長に関連する TEAE

QT 延長に関連する TEAE の多くは Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。Grade 3 以上の QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 5.1%であった。

重篤な QT 延長に関連する TEAE が 3 名（心停止 2 名、失神 1 名）に認められた。いずれも本剤と関連なしと判定された。投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE はなく、休薬又は減量に至った QT 延長に関連する TEAE はわずかであった。重篤な QT 延長に関連する TEAE で ECG 上の QT 延長の所見と関連するものはなかった。QT 延長に関連する TEAE のうち、心電図 QT 延長（PT）は、いずれも非重篤であった。トルサード ド ポアントを含む重篤な心室性不整脈は認められなかった。

QT 延長に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.3 に記載した。

（4）消化器系 TEAE

消化器系 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。ほとんどの被験者は用量変更や治療を行わず回復した。600 mg QD 群では、Grade 3 以上の消化器系 TEAE の発現割合は 6.0%（21/352 名）で、このうち約半数は本剤と関連ありと判定された。Grade 5 の消化器系 TEAE が 2 名（イレウス及び腸穿孔）に認められたが、いずれも治験責任医師により、本剤との関連はなく、医学的背景及び合併症によるものと判定された。

消化器系 TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.4 に記載した。

（5）神経学的 TEAE

神経学的 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 で、非重篤であり、一過性であった。

600 mg QD 群で発現割合が 5%以上の神経学的 TEAE は、浮動性めまい（21.3%［75/352 名］）、味覚不全（15.1%［53/352 名］）、頭痛（10.8%［38/352 名］）、筋力低下（5.7%［20/352 名］）及び感覚鈍麻（5.1%［18/352 名］）であった。Grade 3 以上の神経学的 TEAE が 19 名（5.4%）に認められ、このうち 5 名は本剤と関連ありと判定された（浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、脱髄、失神）。Grade 4 の頭蓋内腫瘍出血が 1 名に認められ、本剤と関連なしと判定された。Grade 5 の脳出血が 1 名に認められ、治験責任医師により、本剤との関連はなく、医学的背景及び合併症によるものと判定された。投与中止に至った神経学的 TEAE は 2 名（脳出血及び構語障害）に認められ、いずれも本剤と関連なしと判定された。減量に至った神経学的 TEAE（2.0%）、休薬に至った神経学的 TEAE（2.8%）及び重篤な神経学的 TEAE（4.8%）はわずかであった。

神経学的 TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.5 に記載した。

（6）高尿酸血症

高尿酸血症に関連する TEAE はいずれも非重篤で、ほとんどが Grade 1 又は 2 で、可逆的であった。

600 mg QD 群では、Grade 3 以上の高尿酸血症が 1 名に認められた。高尿酸血症に関連する TEAE はいずれも非重篤で、投与中止に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなかった。ほとんどの被験者は用量変更又は治療を行わず回復した。

高尿酸血症並びに血中尿酸値及び尿酸増加の発現割合に米国の一般的な集団と NSCLC 被験者で大きな差はなく、本剤投与による高尿酸血症のリスクの増加は認められないことを示唆している。

高尿酸血症に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.6 に記載した。

（7）骨折

骨折の多くは本剤投与開始から数か月後に発現し、本剤の投与開始から骨折発現までの期間との間に明確な相関は認められなかった。減量又は投与中止に至った骨折はなかった。骨折の潜在的な交絡因子として複数の因子（骨粗鬆症、骨転移、変性性骨疾患など）が報告された。重要な点として、骨折が発現した被験者に神経学的 TEAE（例：めまい、運動失調、末梢神経障害）は認められなかったことから、本剤が偶発的な転倒を誘発していないことが示唆された。非臨床のラット及びサルを用いた 12 週間反復投与毒性試験では骨折や骨所見は認められていないことからも、本剤の骨折のリスクに関する評価は裏付けられる。

概して、骨折は、本剤投与よりも被験者の医学的背景及び病歴に関連している可能性が高かった。これまでに得られたデータは本剤投与に関連する骨折リスクの増加を支持していない。

骨折に関連する TEAE の詳細は 2.7.4.3.1.5.2.7 に記載した。

2.5.5.2.2 臨床検査値の評価

600 mg QD 群では、血液生化学検査値は、ほとんどの被験者がベースライン時に Grade 0 又は 1 であり、Grade 3 以上に悪化した被験者はわずかであった。ベースライン時に Grade 0 又は 1 で、Grade 3 以上に悪化した被験者が多かったのは（発現割合が 5%以上）、ALT 増加及び AST 増加で

あった。

血液学的検査は、ほとんどの被験者がベースライン時に Grade 0 又は 1 であり、Grade 3 以上に悪化した被験者はわずかであった。ベースライン時に Grade 0 又は 1 で Grade 3 以上に悪化した被験者が多かったのは（発現割合が 3%以上）、貧血、好中球減少及びリンパ球減少であった。

凝固検査では、凝固検査異常の発現割合は低く、ベースラインからの悪化の多くは Grade 1 又は 2 であった。ベースライン時に Grade 0 又は 1 で、Grade 3 以上に悪化した被験者はわずかであった（1.5%）。

詳細は 2.7.4.4 に記載した。

2.5.5.2.3 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

バイタルサインのパラメータは、ほとんどの被験者はベースライン時に Grade 0 又は 1 であり、Grade 3 以上に悪化した被験者はわずかであった。

バイタルサインに問題となる安全性所見は認められなかった。

ECG の結果は 2.5.5.2.1.7 に記載した。

2.5.5.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因（年齢、性別、人種）の部分集団解析の結果は 2.7.4.6.1 に、外因性要因（地域）の部分集団解析の結果は 2.7.4.6.2 に記載した。

総じて、以下の部分集団間で有害事象のプロファイルは類似しており、各 TEAE の発現割合は同様であった。

- ベースライン時の年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）
- 性別（男性、女性）
- 人種（アジア人、白人、その他）
- 地域（アジア、欧米）

2.5.5.4 日本人集団の結果

統合解析の 3 つの安全性解析対象集団に含まれる日本人被験者数は、ROS1+NSCLC 600 mg QD 群で 43 名、600 mg QD 群で 44 名、全用量群で 53 名であった。

600 mg QD 群の日本人集団の曝露期間の中央値は 10.53 か月（範囲 : 0.3～64.1 か月）であった。実際の用量強度の中央値は 541.84 mg/日、相対用量強度の中央値は 90.31%であり、全被験者集団（実際の用量強度：592.09 mg/日、相対用量強度：98.73%）と比べてやや低かった。

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性に、地域及び人種を除き、全被験者集団との間に特筆すべき違いはなかった。

日本人集団の有害事象のプロファイルは、3 つの安全性解析対象集団で同様であった。

600 mg QD 群の日本人集団で発現割合が 30%以上の TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（77.3%［34/44 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（75.0%［33/44 名］）、下痢（63.6%［28/44 名］）、悪心（56.8%［25/44 名］）及び便秘（31.8%［14/44 名］）であった。ほとんどの TEAE が本剤と関連ありと判定された。

600 mg QD 群の日本人集団で発現割合が 30%以上の TRAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（77.3%［34/44 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（75.0%［33/44 名］）、

下痢（59.1%［26/44 名］）、悪心（56.8%［25/44 名］）であった。

Grade 3 以上の TEAE の発現割合は 45.5～52.8%であった。600 mg QD 群で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.2%［8/44 名］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6.8%[3/44 名]）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.5%［2/44 名］）、心電図 QT 延長（4.5%［2/44 名］）、好中球数減少（4.5%［2/44 名］）及び斑状丘疹状皮疹（4.5%［2/44 名］）であった

本剤を投与した日本人被験者のうち 1 名（400 mg QD）に死亡に至った TEAE（間質性肺疾患）が認められた。600 mg QD 群の日本人集団では死亡に至った TEAE は認められなかった。

600 mg QD 群の日本人集団では、重篤な TEAE の発現割合は 13.6%（6/44 名）で、2 名以上に発現した重篤な TEAE はなかった。重篤な TRAE は 2 名に認められた（脱髄、スティーヴンス・ジョンソン症候群）。

600 mg QD 群の日本人集団で、2 名以上に発現した休薬に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（4.5%［2/44 名］）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（4.5%［2/44 名］）及び好中球数減少（4.5%［2/44 名］）であった。2 名以上に発現した減量に至った TEAE は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.2%［8/44 名］）、倦怠感（6.8%［3/44 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.5%［2/44 名］）及び心電図 QT 延長（4.5%［2/44 名］）であった。投与中止に至った TEAE は 1 名（スティーヴンス・ジョンソン症候群）のみに認められた。

600 mg QD 群の日本人集団では、肝関連 TEAE の発現割合は 81.8%（36/44 名）で、本剤と関連のある肝関連事象の発現割合は 81.8%（36/44 名）であった。肝関連 TEAE は全て非重篤で、多くは Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 以上の肝関連事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（18.2%［8/44 名］）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4.5%［2/44 名］）であった。肝関連 TEAE の 75.5%は消失し、このうち 41.5%は治療により消失し、34.0%は治療を行わず消失した。投与中止に至った肝関連 TEAE はなく、休薬に至った肝関連 TEAE の発現割合は 4.5%（2/44 名）、減量に至った肝関連 TEAE の発現割合は 18.2%（8/44 名）であった。

死亡に至った間質性肺疾患が全用量群の 1 名（400 mg QD）に認められた。当該事象は、本剤と関連ありと判定された。

QT 延長に関連する TEAE として、600 mg QD 群の日本人集団では、心電図 QT 延長（20.5%［9/44 名］）及び失神（2.3%［1/44 名］）が認められた。心電図 QT 延長（PT）はいずれも非重篤であった。投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE はなく、休薬に至った QT 延長に関連する TEAE はわずかであった。

消化器系 TEAE はほとんどが Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。

600 mg QD 群の日本人集団で発現割合が 5%超の神経学的 TEAE は、味覚不全（29.5%［13/44 名］）、末梢性感覚ニューロパチー（18.2%［8/44 名］）、頭痛（15.9%［7/44 名］）、浮動性めまい（11.4%［5/44 名］）及び異常感覚（6.8%［3/44 名］）であった。神経学的 TEAE はほとんどが Grade 1 又は 2 で、非重篤であった。投与中止に至った神経学的 TEAE はなく、休薬に至った神経学的 TEAE の発現割合は 6.8%（3/44 名）、減量に至った神経学的 TEAE の発現割合は 6.8%（3/44 名）であった。

高尿酸血症に関連する TEAE はいずれも Grade 2 以下で、非重篤であった。

骨折は 2 名（脊椎圧迫骨折 1 名、骨折 1 名）に認められ、いずれも、非重篤、Grade 2 以下で、本剤と関連なしと判定された。

日本人集団と全被験者集団で、有害事象のプロファイルに大きな違いはなく、TEAE の発現パターンに特筆すべき違いはなかった。

日本人集団の結果の詳細は 2.7.4.6.3 に記載した。

2.5.5.5 安全性の全般的結論

これまでに得られた安全性データを総合的に評価した結果、本剤の忍容性は高く、管理可能な安全性プロファイルが示された。ほとんどの被験者で本剤の投与中止の必要がなく、最もよくみられた有害事象は Grade 1 及び 2 の肝機能検査値異常（主に ALT 増加、AST 増加）、並びに消化器系有害事象（主に下痢）であった。本剤の安全性プロファイルは 3 つの安全性解析対象集団（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群、600 mg QD 群、全用量群）でおおむね一致していた。600 mg QD は *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の推奨用法・用量である。本剤投与時に認められた TEAE は、監視可能かつ管理可能であり、おおむね可逆的であった。強力な TRK 阻害活性を示す既承認の ROS1 TKI（エヌトレクチニブ及びレポトレクチニブ）と比較して、本剤の神経学的 TEAE の発現割合は低く、発現事象の種類は限定されており、安全性プロファイルは良好であった。

本概要で考察した本剤に関連するリスクは、十分に特徴づけられており、添付文書案に記載されている推奨事項によって管理可能である。

2.5.6 推奨用法・用量

2 つの第 I 相試験（U101 試験及び J102 試験）から得られた安全性、有効性及び臨床薬理学的所見、並びに in vitro 及び in vivo の非臨床試験の有効性／PK データから、RP2D として 600 mg QD を選択し、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の有効性及び安全性を評価した。これまでに 352 名に本剤 600 mg QD を投与した。

- 本剤は、ベースライン時の ROS1 TKI 治療歴、脳転移、ROS1 TKI 耐性変異の有無にかかわらず、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して臨床的に意義のある有効性を示した。有効性は、性別、年齢、人種及び地域にかかわらず一貫していた（2.5.4 参照）。
- 本剤は、忍容性が高く、管理可能な安全性プロファイルを有し、ほとんどの被験者で投与中止を必要としなかった。本剤 600 mg QD を投与したときの用量強度及び相対用量強度が高いことは、この安全性プロファイルを裏付けている（2.5.5 参照）。
- E-R 解析の結果は、本剤の用法・用量（600 mg QD）を支持するものであった。有効性の観点から、曝露量を高くすることによる明らかなベネフィットはなく、安全性のために減量する必要もない（2.5.3.8 参照）。

本剤 600 mg QD 投与後の血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの血漿中濃度推移及び定常状態の C_{trough} は、ほとんどが ROS1 及び重要なターゲット変異（G2032R）のいずれの IC_{90} 値を上回っていた（2.7.2.3.7 参照）。最大の効果を得る濃度の閾値は確立されていないが、*ROS1* 融合遺伝子陽性腫瘍に対する最適な抗腫瘍活性を達成するためには高い阻害割合が必要となる可能性があることを示す、他の ROS1 阻害剤のこれまでの研究に基づき IC_{90} が選択された。低用量（例えば 400 mg）では、30%を超える被験者の定常状態濃度が重要なターゲットである G2032R 変異などの ROS1 TKI 耐性変異の IC_{90} を下回ると予想されることから、600 mg 未満の用量では不十分であ

ると考えられた。さらに、薬理学的観点から、脳転移を有する被験者には、タレトレクチニブが血液脳関門を通過するために、より高用量で投与することが重要であると考えられる。

現在までに得られているデータから、本剤 600 mg QD 投与は、様々な患者集団、様々な体重や異なる人種の患者に対して適切な用量であることが示された。低用量では、耐性変異又は脳転移を有する患者の有効性を損なう可能性がある。

2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1 治療の背景

2.5.7.1.1 疾患又は症状

肺癌は世界的に診断率及び致死率の高い癌であり、全ての癌腫の 11.4%を占め、癌死因の 18.0%を占める。2020 年に世界で新たに診断された肺癌は 220 万人、死亡例は 180 万人と推定されている（Sung et al. 2021）。肺癌は小細胞肺癌又は NSCLC に分類され、NSCLC は全肺癌患者の約 85%を占める。

ROS1 再構成は NSCLC のドライバー遺伝子の中で稀な分子サブタイプであり、その発現率は NSCLC 患者の約 1～2%と推定されている。臨床的には、*ROS1* 再構成を有する NSCLC は、特に進行期では、より悪性度が高く、予後不良である（Bergethon et al. 2012，Yuan et al. 2022）。

2.5.7.1.2 現行の治療とアンメットメディカルニーズ

現在、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療に対して国内で承認されている ROS1 TKI は、2017 年に承認されたクリゾチニブ、2020 年に承認されたエヌトレクチニブ及び 2024 年に承認されたレポトレクチニブの 3 剤である。

局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して治療選択肢はあるものの、ROS1 TKI 未治療患者及び ROS1 TKI 既治療患者のいずれに対しても、依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。

- 全ての患者でクリゾチニブ又はエヌトレクチニブに対する治療応答がみられるわけではなく、約 30%の患者はいずれの薬剤にも応答しない。さらに、ほとんどの患者は、クリゾチニブ又はエヌトレクチニブによる治療後 2 年以内に増悪し、その主な原因は ROS1 TKI 耐性変異の出現である（Drilon et al. 2022，Shaw et al. 2019）。クリゾチニブに対する耐性変異で最も頻度が高いオンターゲット変異は solvent front 変異である G2032R であり、薬剤の結合を立体的に妨害する。G2032R は耐性変異の約 30～40%で認められる（Lin et al. 2021）。その他の ROS1 TKI 耐性変異として、頻度は低いが、D2033N、S1986Y/F、L2026M、L1951R が報告されている（Katayama et al. 2019）。
- *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC では脳転移がよくみられ、特に ROS1 TKI による治療歴のある患者に多くみられる。脳転移は 50%に至る患者に認められ（Patil et al. 2018）、一般的に予後不良である。クリゾチニブによる治療を受けた患者の 47%は脳が最初かつ単発的な転移部位であった（Patil et al. 2018）。エヌトレクチニブは血液脳関門を通過し、クリゾチニブと比較して CNS 内で活性を示すが、回転性めまい等を含む浮動性めまい（38%）や味覚不全（44%）などの神経学的副作用が認められる（ROZLYTREK™ (entrectinib) USPI. 2024）。これらの副作用は CNS での非選択的な TRKB の阻害に起因すると考えられ、患者の QOL に大きな影響を及ぼす（Liu et al. 2020）。

- レポトレクチニブは、最近承認された次世代 ROS1 TKI である。レポトレクチニブは、FDA により *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の一次治療としての使用が認められており、また、ROS1 TKI による前治療を受けた患者に対する使用が唯一認められている薬剤である。TRIDENT-1 試験の結果では、レポトレクチニブの ORR は、ROS1 TKI 未治療被験者で 79%、ROS1 TKI 既治療被験者で 38%であった。ROS1 TKI 未治療被験者の DOR 及び PFS の中央値はいずれも 3 年未満であった。クリゾチニブ又はエヌトレクチニブと比較して、レポトレクチニブは野生型 ROS1 融合及び G2032R 変異の両方に対して活性を有する。ROS1 TKI 既治療被験者 56 名のうち、G2032R 変異を有する 17 名中 10 名（59%）に奏効が認められた（Drilon et al. 2024）。さらに、レポトレクチニブは、ROS1 TKI による治療歴の有無にかかわらず、CNS 活性を示し、ベースライン時に脳転移が認められた ROS1 TKI 未治療被験者 8 名中 7 名と ROS1 TKI 既治療被験者 12 名中 5 名で頭蓋内抗腫瘍効果が認められた。しかしながら、レポトレクチニブは TRK を強力かつ非選択的に阻害することから（Boulanger et al. 2024）、患者（N=462）の 75%超に、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：65%）、歩行障害や平衡障害等を含む運動失調（全 Grade：28%）、味覚消失等を含む味覚不全（全 Grade：54%）、神経痛等を含む末梢性ニューロパチー（全 Grade：49%）など様々な神経学的副作用が認められた。これらの副作用は、しばしば用量変更を必要とし、また、患者の QOL に影響を及ぼす（AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024）。

以上より、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して治療選択肢はあるものの、依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。したがって、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異の両方に対して高い有効性を示し、良好な安全性プロファイルを維持しつつ、脳転移に対する活性を有し、臨床的に重要な神経学的有害事象が少ない、新たな治療選択肢のニーズが高い。本剤はこのアンメットメディカルニーズを満たし、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して臨床的に意義のある新たな治療選択肢になることが期待される。

2.5.7.2 ベネフィット

本剤の有効性の評価は、主に G208 試験及び C203 試験の 2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の結果に基づいた。

G208 試験、C203 試験、並びに G208 試験及び C203 試験の統合解析の解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性は、女性、若年層が多く、ほとんどが喫煙歴なしで、腺癌であり、一般的な *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者とおおむね同様であった（Chevallier et al. 2021）。被験者の 20～40%は化学療法による治療歴があり、被験者の 20～50%はベースライン時に脳転移を有していたが、いずれも ROS1 TKI 既治療群で多くみられた。

G208 試験では、データカットオフ時点で、追跡期間の中央値はコホート 1 で 15.82 か月、コホート 2 で 15.74 か月であった。コホート 1 では奏効した被験者の 73.9%が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、コホート 2 では奏効した被験者の 82.8%が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。IRC 判定による cORR は、コホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 85.2%（95%CI: 72.9, 93.4）及び 61.7%（95%CI: 46.4, 75.5）であった。DOR の中央値はコホート 1 が 20.6 か月で、コホート 2 は未到達であり、いずれのコホートでも奏効が持続していた。ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者の IC-ORR はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 66.7%及び 56.3%で

あり、いずれのコホートでも脳転移に対して効果がみられた。IRC 判定による PFS の中央値はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 22.0 か月及び 11.8 か月であり、良好な PFS が得られた。

C203 試験では、データカットオフ時点で、追跡期間の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 36.40 か月、ROS1 TKI 既治療群で 30.37 か月であった。ROS1 TKI 未治療群では奏効した全ての被験者が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、ROS1 TKI 既治療群では奏効した全ての被験者が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 90.6%（95%CI: 83.3, 95.4）及び 51.5%（95%CI: 38.9, 64.0）であった。DOR の中央値は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 44.2 か月及び 13.2 か月であり、いずれの群でも奏効が持続していた。ベースライン時に測定可能な脳転移を有する被験者の IC-ORR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 87.5%及び 75.0%であり、いずれの群でも脳転移に対して効果がみられた。IRC 判定による PFS の中央値は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 45.6 か月及び 7.6 か月であり、良好な PFS が得られた。なお、ステージ 2 の検証パートにおいても同様の有効性が示された。

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、G208 試験及び C203 試験の cORR はいずれも事前に設定した閾値を上回り、高い有効性及び持続的な効果が示された。腫瘍を縮小させ奏効を得ることは疾患進行に伴う臨床症状を改善するために重要であることが知られており、G208 試験及び C203 試験から得られた ORR の結果には臨床的に意義があると考える。

G208 試験及び C203 試験の統合解析では、追跡期間の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 21.16 か月、ROS1 TKI 既治療群で 21.03 か月であった。ROS1 TKI 未治療群では奏効した被験者の 91.5%が最初の奏効から 12 か月以上経過しており、ROS1 TKI 既治療群では奏効した被験者の 92.1%が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。IRC 判定による cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 88.8%（95%CI: 82.80, 93.19）及び 55.8%（95%CI: 46.11, 65.09）であった。IRC 判定による DCR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 95.0%及び 87.6%であった。ROS1 TKI 未治療群では DOR の中央値が 44.2 か月及び 36 か月時点の DOR 割合が 57.7%で、ROS1 TKI 既治療群では DOR の中央値が 16.6 か月及び 24 か月時点の DOR 割合が 43.7%であり、いずれの群でも投与開始から短期間で抗腫瘍効果が認められ、効果は持続していた。G2032R 変異を有する被験者では、本剤の cORR は 61.5%（8/13 名）であった。PFS の中央値は ROS1 TKI 未治療群が 45.6 か月、ROS1 TKI 既治療群が 9.7 か月であり、本剤は疾患進行を制御することで良好な PFS が得られた。IRC 判定による結果と医師判定による結果は一貫していた。ROS1 TKI 未治療群では OS の中央値は未到達及び 36 か月時点の OS 割合は 66.3%で、ROS1 TKI 既治療群では OS の中央値は 26.7 か月及び 36 か月時点の OS 割合は 42.9%であった。

G208 試験及び統合解析の部分集団解析では、いずれの部分集団間（性別、年齢、ECOG PS、化学療法歴、ベースライン時の脳転移、人種、地域［アジア、欧米］）でも cORR は一貫していた。

以上より、本剤は、ベースライン時の ROS1 TKI 治療歴、脳転移、耐性変異の有無にかかわらず、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者に対して、臨床的に意義のある有効性を示した。性別、年齢、人種、地域を問わず、有効性は一貫していた。ORR、DOR、PFS 及び OS に基づく本剤の有効性は、既承認の ROS1 TKI と比較して遜色なく良好であった。

本剤及び既承認 ROS1 TKI の有効性の要約を表 2.5-10 に示した。

表 2.5-10 本剤及び既承認 ROS1 TKI の有効性の要約

カテゴリー	クリゾチニブ [a]	エヌトレクチニブ [b]	レポトレクチニブ [c]		タレトレクチニブ	
対象	ROS1 TKI未治療 （n=53） 前治療歴有：87%	ROS1 TKI未治療 （n=168） 化学療法歴有： 68.5%	ROS1 TKI 未治療 （n=71） 化学療法歴有：28%	ROS1 TKI 既治療 （n=56） 全て化学療法歴無	ROS1 TKI 未治療 （n=160） 化学療法歴有： 20.0%	ROS1 TKI 既治療 （n=113） 化学療法歴有： 37.2%
ORR	72% [95%CI: 58, 83]	68% [95%CI: 60.2, 74.8]	79% [95%CI: 68, 88]	38% [95%CI: 25, 52]	88.8% [95%CI: 82.80, 93.19]	55.8% [95%CI: 46.11, 65.09]
DOR	中央値：24.7 か月 [95%CI: 15.2, 45.3]	中央値：20.5 か月 [95%CI: 14.8, 34.8]	中央値：34.1 か月 [95%CI: 25.6, NE]	中央値：14.8 か月 [95%CI: 7.6, NE]	中央値：44.2 か月 [95%CI: 30.39, NR]	中央値：16.6 か月 [95%CI: 10.61, 27.30]
PFS	中央値：19.3 か月 [95%CI: 15.2, 39.1]	中央値：15.7 か月 [95%CI: 12.0, 21.1]	中央値：35.7 か月 [95%CI: 27.4, NE]	中央値：9.0 か月 [95%CI: 6.8, 19.6]	中央値：45.6 か月 [95%CI: 29.04, NR]	中央値：9.7 か月 [95%CI: 7.43, 11.96]
OS	中央値：51.4 か月 [95%CI: 29.3, NR]	中央値：47.8 か月 [95%CI: 44.1, NE]	中央値：NR [95%CI: 44.4, NR]	中央値：25.1 か月 [95%CI: 17.8, NR]	中央値：NR	中央値：26.7 か月 [95%CI: 22.31, NR]
IC-ORR	NA	80% [95%CI:59.3, 93.2] n=20	89% [95%CI:52, 100] n=9	38% [95%CI:14, 68] n=13	76.5% [95%CI:50.10, 93.19] n=17	65.6% [95%CI:46.81, 81.43] n=32
IC-DOR	NA	中央値：12.9 か月 [95%CI: 6.8, 22.1] n=5	中央値：NR [95%CI: 16.0, NR] n=8	中央値：NR [95%CI: 3.0, NR] n=5	中央値：14.7 か月 [95%CI: 4.17, 30.23] n=13	中央値：11.9 か月 [95%CI: 6.93, 23.49] n=21
G2032R 変異 ORR	NA	NA	NA	59% [95%CI: 33, 82] n=17	NA	61.5% [95%CI: 31.58, 86.14] n=13

略語：CI：信頼区間、DOR：奏効期間、IC：頭蓋内、NA：該当なし、NE：推定不可、NR：未到達、ORR：客観的奏効割合、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、TKI：チロシンキナーゼ阻害薬

a: (Shaw et al. 2019)
b: (Drilon et al. 2022)
c: (Drilon et al. 2024)

2.5.7.3 リスク

本剤の曝露状況は 3 つの安全性解析対象集団で類似していた。600 mg QD 群では、352 名が少なくとも 1 回本剤を投与した。2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、被験者の 42.9%が試験を継続中であった。曝露期間の中央値は 11.14 か月、用量強度の中央値は 592.09 mg/日、相対用量強度の中央値は 98.73%であった。352 名中 238 名（67.6%）は 6 か月以上本剤を投与しており、164 名（46.6%）は 12 か月以上本剤を投与していた。

本剤の安全性プロファイルは、3 つの安全性解析対象集団で同様であった。

よくみられた TEAE の SOC は、臨床検査（よくみられた PT：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加）及び胃腸障害（よくみられた PT：下痢、悪心、嘔吐）であった。これらの TEAE の多くは Grade 1 又は 2 であり、非重篤であった。報告された TEAE は管理可能かつ可逆的であった。ほとんどの TEAE は用量変更や投与中止の必要がなかった。処置を必要とした TEAE のほとんどは、本剤の休薬、減量又は標準的な対症療法により消失した。経時的な結果から、本剤の長期投与による忍容性は良好であり、長期投与によって毒性が増強されるような傾向は認められなかった。

600 mg QD 群でよくみられた Grade 3 以上の TEAE は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（7.4%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（9.9%）であった。Grade 4 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は認められず、Grade 4 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は 1 名（0.3%）のみに認められた。

よくみられた重篤な TEAE は、肺炎、胸水及び肝機能異常であった。

死亡に至った TEAE（Grade 5）のうち 2 名以上に発現したものは、肺炎、心停止、疾患進行、呼吸困難及び多臓器機能不全症候群であった。このうち最もよくみられた事象は肺炎で、5 名に認められた。死亡に至った TRAE が 4 名（全用量群）に認められ、治験依頼者は、2 名については本剤と関連ありと判定し、他の 2 名については、原疾患及び他の交絡因子との関連性が高く、本剤と関連なしと判定した。報告された死亡に至った TEAE は、3 つの安全性解析対象集団で同様であった。600 mg QD 群では、試験中の死亡（最終投与後 30 日以内の死亡）が 32 名（9.1%）に認められ、このうち 22 名（6.3%）は有害事象による死亡であった。

AESI は potential Hy's Law 基準に該当した 2 名に認められ、いずれも重篤で、本剤と関連ありと判定され、投与中止に至った。両被験者とも投与中止後に回復した。

よくみられた肝関連 TEAE は低 Grade の肝機能検査値異常で、多くはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加であり、腹水や黄疸などの症状は伴わなかった。ほとんどの肝関連 TEAE は可逆的で、完全に消失し、用量変更又は投与の中止の必要はなく、管理可能であった。

報告された QT 延長に関連する TEAE（トルサード ド ポアント／QT 延長［SMQ］）の多くは心電図 QT 延長であり、いずれも非重篤で、失神などの症状やトルサード ド ポアントなどの重篤な心室性不整脈とは関連していなかった。

よくみられた消化器系 TEAE は、下痢、悪心及び嘔吐で、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。消化器系 TEAE が認められた被験者の多くは、治療を必要とせずに完全に回復し、ほとんどが本剤の休薬、減量又は中止の必要はなく、管理可能であった。

よくみられた神経学的 TEAE は、浮動性めまい、味覚不全及び頭痛であり、ほとんどが Grade 1 で、減量又は中止の必要はなく、管理可能であった。神経学的 TEAE が認められた被験者の多く

は、治療の有無によらず回復した。

600 mg QD 群では、間質性肺疾患に関連する TEAE の発現割合は 2.3%であった。本剤を投与した被験者（全用量群）のうち 1 名が間質性肺疾患により死亡した。

本剤 600 mg QD の安全性プロファイルは、ROS1+NSCLC 600 mg QD 群及び全用量群のデータからも裏付けられた。全般的な安全性プロファイルは、年齢、性別、人種、地域を問わず一貫していた。報告された TEAE は、本剤の非臨床試験及び初期の臨床試験に基づき予測したものと一致していた。

既承認 ROS1 TKI の安全性プロファイルを表 2.5-11 に示した。本剤の神経学的 TEAE の発現割合は低く、良好な安全性プロファイルを示した。

表 2.5-11 既承認 ROS1 TKI の安全性プロファイル

	クリゾチニブ [a] （N=171）	エヌトレクチニブ [b] （N=355）	レポトレクチニブ [c] （N=426）
重篤な副作用 [d]	34%	39%	35%
減量に至った副作用	6%	29%	38%
投与中止に至った副作用	8%	9%	7%
神経学的副作用（≥15%）	味覚不全：26% 頭痛：22% 浮動性めまい*：18%	味覚不全：44% 浮動性めまい*：38% 異常感覚*：34% 認知障害*：27% 末梢性感覚ニューロパチー*：18% 頭痛：18% 運動失調*：17%	浮動性めまい*：65% 味覚不全*：54% 末梢性ニューロパチー*：49% 運動失調*：28% 認知障害*：25% 頭痛*：19%
副作用（全 Grade）（≥20%）	視覚障害*：71% 下痢：61% 浮腫*：49% 嘔吐：46% 便秘：43% 上気道感染*：32% 腹痛*：26%	疲労*：48% 便秘：46% 浮腫*：40% 下痢：35% 悪心：34% 呼吸困難：30% 筋肉痛*：28% 体重増加：25% 咳嗽：24% 嘔吐：24% 関節痛：21% 発熱：21% 視覚障害*：21%	便秘：38% 呼吸困難*：30% 疲労*：30% 筋力低下：20% 悪心：20%
臨床検査値異常（≥50%）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加：79% アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加：66% 好中球減少症：52%	クレアチニン増加：73% 貧血：67% 高尿酸血症：52%	ヘモグロビン減少：79% クレアチンホスホキナーゼ増加：61% γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：50%

略語：ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、NSCLC：非小細胞肺癌
* 各薬剤で定義した有害事象名で集計（他の有害事象名も含む）。
a：(XALKORI® (crizotinib) USPI. 2022). データは前治療歴のない ALK 陽性 NSCLC を対象とした試験に基づく。
b：(ROZLYTREK™ (entrectinib) USPI. 2024). データは ROS1 陽性又は NTRK 陽性の固形腫瘍を対象とした試験に基づく。
c：(AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024). データは ROS1 陽性 NSCLC を対象とした試験に基づく。
d：クリゾチニブは「重篤な有害事象」の発現割合を記載。

2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価

EGFR 変異及び *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する初期の TKI による治療では、TKI 耐性獲得による疾患進行が問題となっていた。このため、強力で選択性が高く、CNS への移行性があり、オンターゲット変異にも有効である次世代 TKI の開発が進められてきた。次世代 TKI は、現行の TKI 治療後の二次治療だけでなく、一次治療に使用でき、より長期の疾患制御を可能にし、より良好な忍容性を有することが望ましい。

本剤は、野生型 ROS1 融合及び ROS1 TKI 耐性変異に対する効果、TRK（特に TRKB）に対する選択性及び血液脳関門の透過性を改善し、アンメットメディカルニーズを満たすよう設計された、強力で CNS 活性が高く、選択性の高い ROS1 TKI である。

本承認申請では、本剤の有効性は 2 つの主要な第 II 相試験（G208 試験及び C203 試験）の結果を根拠とした。G208 試験は *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC で ROS1 TKI 治療歴のない被験者（コホート 1）及び ROS1 TKI 治療歴のある被験者（コホート 2）に対する本剤の治療効果を評価する国際共同試験である。C203 試験は、中国国内で実施した試験であり、全世界及び特に中国での申請を目的とした試験である。G208 試験及び C203 試験の試験デザイン、被験者集団、統計解析計画は類似しており、いずれの試験も ICH E6 を遵守して実施した。2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、G208 試験では、IRC 判定による cORR はコホート 1 及びコホート 2 でそれぞれ 85.2%及び 61.7%であった。DOR の中央値はコホート 1 は 20.6 か月で、コホート 2 は未到達であった。C203 試験では、IRC 判定による cORR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 90.6%及び 51.5%であった。DOR の中央値は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 44.2 か月及び 13.2 か月であった。G208 試験及び C203 試験の cORR はいずれも事前に設定した閾値を上回り、高い有効性及び持続的な効果が示された。また、G208 試験及び C203 試験の統合解析の結果、現在の標準治療（承認されている ROS1 TKI 3 剤）と比較して、臨床的に意義があり、持続性のある cORR（IRC 判定）の改善が認められた。データカットオフ時点で、統合解析の cORR は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 89%及び 56%であり、DOR の中央値はそれぞれ 44.2 か月及び 16.6 か月であった。ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群の cORR はいずれも、現在の標準治療と比較して臨床的に意義のある改善を示した。さらに、ROS1 TKI 治療歴の有無にかかわらず、本剤の効果は持続的であった。

単群試験での評価には限界があるが、ROS1 TKI 未治療群では、本剤の統合解析での IRC 判定による cORR の 95%CI の下限（82.8%）は、最近承認された既存の ROS1 TKI の ORR（レポトレクチニブ：79%）よりも高い傾向にあった。同様に、ROS1 TKI 既治療群では、本剤の統合解析での IRC 判定による cORR の 95%CI の下限（46.1%）は、レポトレクチニブの ORR（38%）よりも高い傾向にあった。

また、ROS1 TKI 未治療群では、本剤の統合解析での DOR の中央値（44.2 か月）は、他の ROS1 TKI（クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、レポトレクチニブ）の中で最も長いレポトレクチニブの DOR の中央値（34.1 か月）よりも長い傾向にあった。ROS1 TKI 治療後の使用が承認されている ROS1 TKI はレポトレクチニブのみであり、ROS1 TKI 既治療群では、本剤の統合解析での DOR の中央値（16.6 か月）とレポトレクチニブの DOR の中央値（14.8 か月）に大きな違いはなかった。

単群試験での PFS の評価には留意が必要であるが、PFS は本剤の有効性を裏付けるエビデンスの一つである。報告されている第一世代 ROS1 TKI の PFS の中央値は、クリゾチニブの試験では 15.9～22.8 か月、エヌトレクチニブの第 I/II 相試験の統合解析では 15.7 か月であった。次世代 ROS1

TKI であるレポトレクチニブの PFS の中央値は、ROS1 TKI 未治療患者で 35.7 か月であった。本剤の統合解析での ROS1 TKI 未治療群の PFS の中央値は 45.6 か月であり、本剤の高い cORR 及び DOR が長いことと一致していた。ROS1 TKI 既治療群の PFS の中央値に本剤とレポトレクチニブで大きな違いはなかった。

癌ドライバー遺伝子を有する NSCLC に対して、効果が高くかつ安全性の高い TKI を一次治療に用いることで、より長期の疾患制御と OS の延長が可能となる（Cooper et al. 2022，Solomon et al. 2024）。本剤の有効性及び安全性プロファイルより、本剤を一次治療から使用することでより良好な臨床的転帰が得られると考える。

第一世代 ROS1 TKI（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）による治療後の有効な治療選択肢は、アンメットメディカルニーズの一つである。二次治療で考慮すべき事項は、第一世代 ROS1 TKI で治療された患者の約 30～40%で認められる ROS1 TKI 耐性変異（主に G2032R 変異）に対する活性である。G2032R などの耐性変異に対して、エヌトレクチニブは活性を示さない（Dziadziuszko et al. 2022）。第一世代 ROS1 TKI による治療歴のある被験者（統合解析の cORR：55.8%）及び G2032R 変異を有する被験者（統合解析の cORR：61.5%）で認められた本剤の持続的な効果の改善は、治療が困難な患者集団に対する新たな治療選択肢となり、アンメットメディカルニーズを満たすと考える。

ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC で脳転移を有する患者の割合は、初回診断時で 20～30%であり、累積で 30～50%に達することから、脳転移に対する有効性も重要である。クリゾチニブは CNS への移行性及び CNS 内の活性が不良であり、クリゾチニブによる治療を受けた患者では脳が一般的な進行部位である。一方、エヌトレクチニブ及びレポトレクチニブは脳転移に対する有効性を示し、エヌトレクチニブの IC-ORR は 80%、レポトレクチニブの IC-ORR は ROS1 TKI 未治療患者で 89%、ROS1 TKI 既治療患者で 38%であった。本剤の統合解析での IC-ORR は ROS1 TKI 未治療被験者で 76.5%、ROS1 TKI 既治療被験者で 65.6%であり、本剤も脳転移に対して高い有効性を示す ROS1 TKI である。

本剤の安全性プロファイルは総じて良好であった。ほとんどの TEAE は管理可能かつ可逆的であり、本剤の忍容性はおおむね良好であった。ほとんどの TEAE は用量変更や投与中止の必要がなかった。処置を必要とした TEAE は、通常、標準的な対症療法の有無にかかわらず、本剤の休薬又は減量により消失した（詳細は 2.5.5 参照）。既承認の ROS1 TKI と比較して、本剤の神経学的 TEAE の発現割合は低く、より良好な安全性プロファイルを示した。

クリゾチニブは、転移性 *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療薬として多くの国で初めて承認された TKI であるが、CNS への移行は限られている。本剤とクリゾチニブでは、消化器系副作用（主に下痢、悪心、嘔吐）、神経学的副作用及びトランスアミナーゼ増加の発現割合に大きな差はなかったが、クリゾチニブと比較して本剤では、眼障害、浮腫及び便秘の発現割合は低い傾向にあった（XALKORI® (crizotinib) USPI. 2022)，5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.2）。

エヌトレクチニブは、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して米国、欧州及び国内で承認された 2 つ目の ROS1 TKI であり、頭蓋内抗腫瘍活性を有する。しかし、頭蓋内抗腫瘍活性の改善に伴い、TRKB の阻害に関連する神経学的副作用の発現割合が高くなり、味覚不全（全 Grade：44%、Grade 3 以上：0.3%）、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：38%、Grade 3 以上：0.8%）、錯感覚等を含む異常感覚（全 Grade：34%、Grade 3 以上：0.3%）、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害や幻覚等を含む認知障害（全 Grade：27%、Grade 3 以上：4.5%）、神経痛等を含む末梢性感覚

ニューロパチー（全 Grade：18%、Grade 3 以上：1.1%）、頭痛（全 Grade：18%、Grade 3 以上：0.3%）、歩行障害や平衡障害等を含む運動失調（全 Grade：17%、Grade 3 以上：0.8%）などがみられた（ROZLYTREK™ (entrectinib) USPI. 2024）。

レポトレクチニブは、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して最近承認された薬剤で、CNS 活性を示し、G2032R 変異も阻害する（AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024）。レポトレチニブは G2032R 変異に対する活性及び強力な CNS 活性を示したが、強力な TRK 阻害に起因する神経学的副作用が高頻度（75%以上）でみられ、かつ発現事象の種類も多かった。神経学的副作用には、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：65%、Grade 3 以上：2.8%）、味覚消失等を含む味覚不全（全 Grade：54%、Grade 3 以上：0%）、神経痛等を含む末梢性ニューロパチー（全 Grade：49%、Grade 3 以上：1.4%）、歩行障害や平衡障害等を含む運動失調（全 Grade：28%、Grade 3 以上：0.5%）、錯乱状態、精神状態変化、記憶障害や幻覚等を含む認知障害（全 Grade：25%、Grade 3 以上：0.9%）、頭痛（全 Grade：19%、Grade 3 以上：0%）などがあった。これらの副作用は患者の QOL に影響を及ぼす可能性がある（AUGTYRO™(repotrectinib) USPI. 2024, Neuhauser et al. 2008）。

神経学的有害事象を多く引き起こす原因は TRK 阻害であることが過去のエビデンスにより示されている。本剤では、神経学的 TEAE として、浮動性めまい（全 Grade：21.3%、Grade 3 以上：0.3%）、味覚不全（全 Grade：15.1%、Grade 3 以上：0%）、頭痛（全 Grade：10.8%、Grade 3 以上：0.9%）、筋力低下（全 Grade：5.7%、Grade 3 以上：0.3%）、感覚鈍麻（全 Grade：5.1%、Grade 3 以上：0.3%）、錯感覚（全 Grade：4.5%、Grade 3 以上：0%）、末梢性感覚ニューロパチー（全 Grade：4.0%、Grade 3 以上：0%）、異常感覚（全 Grade：2.8%、Grade 3 以上：0%）、神経痛（全 Grade：2.3%、Grade 3 以上：0%）などがみられた（600 mg QD 群で発現割合が 2%以上）。また、神経学的 TRAE として、浮動性めまい（全 Grade：15.6%、Grade 3 以上：0.3%）、味覚不全（全 Grade：15.1%、Grade 3 以上：0%）、頭痛（全 Grade：6.0%、Grade 3 以上：0.3%）、感覚鈍麻（全 Grade：4.5%、Grade 3 以上：0.3%）、筋力低下（全 Grade：3.4%、Grade 3 以上：0%）、錯感覚（全 Grade：3.4%、Grade 3 以上：0%）、末梢性感覚ニューロパチー（全 Grade：3.4%、Grade 3 以上：0%）、異常感覚（全 Grade：2.6%、Grade 3 以上：0%）などがみられた（600 mg QD 群で発現割合が 2%以上）（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.2）。他の ROS1 TKI と比較して、本剤の神経学的 TEAE 及び TRAE の発現割合は低く、これは本剤の TRK に対する選択性プロファイルの違いによるものと考えられる。また、本剤で観察された神経学的 TEAE のうち、600 mg QD 群で発現割合が 10%超であった事象は浮動性めまい、味覚不全及び頭痛の 3 事象と種類が限られていたことも、本剤の TRK に対する選択性プロファイルの違いによるものと考えられる。なお、クリゾチニブは CNS への移行が限られているため、本剤と同様に、神経学的副作用の発現割合は低く、発現事象の種類も限られていた。

本剤は強力で持続的な有効性及び長期投与に適した良好な安全性プロファイルを有し、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対するアンメットメディカルニーズを満たすことができる。

本剤の開発プログラムから得られた頑健な結果より、局所進行又は転移性の *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療に対する本剤 600 mg QD のベネフィットはリスクを上回ると考えられる。

2.5.8 参考文献

- American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates.
- AUGTYRO™ (repotrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Awad MM, Katayama R, McTigue M, Liu W, Deng YL, Brooun A, et al. Acquired resistance to crizotinib from a mutation in CD74-ROS1. N Engl J Med. 2013;368(25):2395-401.
- Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol. 2012;30(8):863-70.
- Boulanger MC, Schneider JL, Lin JJ. Advances and future directions in ROS1 fusion-positive lung cancer. Oncologist. 2024;29(11):943-56.
- Chevallier M, Borgeaud M, Addeo A, Friedlaender A. Oncogenic driver mutations in non-small cell lung cancer: Past, present and future. World J Clin Oncol. 2021;12(4):217-37.
- Cooper AJ, Sequist LV, Lin JJ. Third-generation EGFR and ALK inhibitors: mechanisms of resistance and management. Nat Rev Clin Oncol. 2022;19(8):499-514.
- Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, Kim SW, Solomon BJ, Dziadziuszko R, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024;390(2):118-31.
- Drilon A, Chiu CH, Fan Y, Cho BC, Lu S, Ahn MJ, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Entrectinib in ROS1 Fusion-Positive NSCLC. JTO Clin Res Rep. 2022;3(6):100332.
- Dziadziuszko R, Hung T, Wang K, Choeurng V, Drilon A, Doebele RC, et al. Pre- and post-treatment blood-based genomic landscape of patients with ROS1 or NTRK fusion-positive solid tumours treated with entrectinib. Mol Oncol. 2022;16(10):2000-14.
- Katayama R, Gong B, Togashi N, Miyamoto M, Kiga M, Iwasaki S, et al. The new-generation selective ROS1/NTRK inhibitor DS-6051b overcomes crizotinib resistant ROS1-G2032R mutation in preclinical models. Nat Commun. 2019;10(1):3604.
- Lin JJ, Choudhury NJ, Yoda S, Zhu VW, Johnson TW, Sakhtemani R, et al. Spectrum of Mechanisms of Resistance to Crizotinib and Lorlatinib in ROS1 Fusion-Positive Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2021;27(10):2899-909.
- Liu D, Flory J, Lin A, Offin M, Falcon CJ, Murciano-Goroff YR, et al. Characterization of on-target adverse events caused by TRK inhibitor therapy. Ann Oncol. 2020;31(9):1207-15.
- Nagasaka M, Brazel D, Ou SI. Taletrectinib for the treatment of ROS-1 positive non-small cell lung cancer: a drug evaluation of phase I and II data. Expert Opin Investig Drugs. 2024;33(2):79-84.
- Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Lezius F, Feldmann M, Lempert T. Burden of dizziness and vertigo in the community. Arch Intern Med. 2008;168(19):2118-24.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*Explorer. 2024.
- Pacenta HL, Macy ME. Entrectinib and other ALK/TRK inhibitors for the treatment of neuroblastoma. Drug Des Devel Ther. 2018;12:3549-61.
- Patil T, Smith DE, Bunn PA, Aisner DL, Le AT, Hancock M, et al. The Incidence of Brain Metastases in Stage IV ROS1-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer and Rate of Central Nervous System Progression on Crizotinib. J Thorac Oncol. 2018;13(11):1717-26.

- ROZLYTREK™ (entrectinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2024.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.
- Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121-6.
- Solomon BJ, Liu G, Felip E, Mok TSK, Soo RA, Mazieres J, et al. Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024;42(29):3400-9.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
- Waliany S, Lin JJ. Taletrectinib: TRUST in the continued evolution of treatments for ROS1 fusion-positive lung cancer. J Clin Oncol. 2024;42(22):2622-7.
- XALKORI® (crizotinib) United States Prescribing Information (USPI). Food and Drug Administration. 2022.
- Yuan J, Cheng Z, Feng J, Xu C, Wang Y, Zou Z, et al. Prognosis of lung cancer with simple brain metastasis patients and establishment of survival prediction models: a study based on real events. BMC Pulm Med. 2022;22(1):162.
- Zhu Q, Zhan P, Zhang X, Lv T, Song Y. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2015;4(3):300-9.
- 国立がん研究センター　がん情報サービス　がん統計
- 肺癌診療ガイドライン－悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. 2024 年版