目次

略語一覧 ....6
2.7.3 臨床的有効性の概要 ....8
2.7.3.1 背景及び概観 ....8
2.7.3.1.1 *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 ....8
2.7.3.1.2 現行の治療及びアンメットメディカルニーズ ....8
2.7.3.1.3 タレトレクチニブの概要 ....10
2.7.3.1.4 有効性評価の概要 ....11
2.7.3.1.5 有効性評価に用いた臨床試験の概要 ....11
2.7.3.1.5.1 AB-106-G208 試験 ....13
2.7.3.1.5.1.1 試験デザイン及び対象集団 ....13
2.7.3.1.5.1.2 有効性の評価項目 ....14
2.7.3.1.5.1.3 解析方法 ....15
2.7.3.1.5.2 AB-106-C203 試験 ....15
2.7.3.1.5.2.1 試験デザイン及び対象集団 ....15
2.7.3.1.5.2.2 有効性の評価項目 ....17
2.7.3.1.5.2.3 解析方法 ....17
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 ....17
2.7.3.2.1 AB-106-G208 試験 ....17
2.7.3.2.1.1 被験者の内訳 ....17
2.7.3.2.1.2 解析対象集団 ....18
2.7.3.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....18
2.7.3.2.1.4 試験薬の曝露状況 ....21
2.7.3.2.1.5 有効性の結果 ....21
2.7.3.2.1.5.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 ....21
2.7.3.2.1.5.2 奏効期間 ....26
2.7.3.2.1.5.3 無増悪生存期間 ....28
2.7.3.2.1.5.4 全生存期間 ....29
2.7.3.2.1.5.5 頭蓋内腫瘍縮小効果 ....30
2.7.3.2.1.5.6 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性 ....31
2.7.3.2.1.5.7 部分集団解析 ....31
2.7.3.2.1.5.8 日本人集団の結果 ....32
2.7.3.2.1.5.8.1 被験者の内訳 ....32
2.7.3.2.1.5.8.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....32
2.7.3.2.1.5.8.3 有効性の結果 ....34
2.7.3.2.2 AB-106-C203 試験 ....40
2.7.3.2.2.1 被験者の内訳 ....40
2.7.3.2.2.2 解析対象集団 ....41
2.7.3.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....41

2.7.3.2.2.4 試験薬の曝露状況 ..... 43
2.7.3.2.2.5 有効性の結果 ..... 43
2.7.3.2.2.5.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 ..... 43
2.7.3.2.2.5.2 奏効期間 ..... 46
2.7.3.2.2.5.3 無増悪生存期間 ..... 47
2.7.3.2.2.5.4 全生存期間 ..... 48
2.7.3.2.2.5.5 頭蓋内腫瘍縮小効果 ..... 49
2.7.3.2.2.5.6 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性 ..... 50
2.7.3.2.2.5.7 部分集団解析 ..... 50
2.7.3.2.2.6 有効性の結果（ステージ 2 のパート 2） ..... 51
2.7.3.2.2.6.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合 ..... 51
2.7.3.2.2.6.2 奏効期間 ..... 56
2.7.3.2.2.6.3 無増悪生存期間 ..... 57
2.7.3.2.2.6.4 頭蓋内腫瘍縮小効果 ..... 59
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 59
2.7.3.3.1 解析対象集団 ..... 61
2.7.3.3.1.1 主要な有効性解析対象集団 ..... 61
2.7.3.3.1.2 その他の解析対象集団 ..... 61
2.7.3.3.1.2.1 医師判定による抗腫瘍効果評価可能集団（REP2） ..... 61
2.7.3.3.1.2.2 追跡期間が 14 か月以上の抗腫瘍効果評価可能集団（REP3） ..... 61
2.7.3.3.1.2.3 頭蓋内解析対象集団（IAP） ..... 61
2.7.3.3.1.3 被験者の内訳 ..... 62
2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 63
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 65
2.7.3.3.2.1 統合解析の結果 ..... 65
2.7.3.3.2.1.1 IRC 判定による結果 ..... 65
2.7.3.3.2.1.2 医師判定による結果 ..... 74
2.7.3.3.2.1.3 追跡期間が 14 か月以上の被験者の結果 ..... 75
2.7.3.3.2.1.4 頭蓋内腫瘍縮小効果 ..... 79
2.7.3.3.2.1.5 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性 ..... 82
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 ..... 84
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 85
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 ..... 87
2.7.3.6 有効性のまとめ ..... 88

表

表 2.7.3-1 *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 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の概要 ..... 12
表 2.7.3-3 C203 試験のステージ 2 のコホート及びパートの設定 ..... 16

表 2.7.3-4 人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（G208 試験）.....19
表 2.7.3-5 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（G208 試験）.....22
表 2.7.3-6 日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（G208 試験）.....33
表 2.7.3-7 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）.....35
表 2.7.3-8 人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（C203 試験）.....42
表 2.7.3-9 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（C203 試験）.....44
表 2.7.3-10 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（C203 試験、パート 2）.....52
表 2.7.3-11 解析対象集団（統合解析）.....62
表 2.7.3-12 被験者の内訳／REP（統合解析）.....62
表 2.7.3-13 人口統計学的特性及びベースライン特性／REP（統合解析）.....63
表 2.7.3-14 IRC 判定による有効性の結果／REP（統合解析）.....67
表 2.7.3-15 腫瘍径の最大変化量／REP（統合解析）.....70
表 2.7.3-16 医師判定による有効性の結果／REP2（統合解析）.....75
表 2.7.3-17 追跡期間が 14 か月以上の被験者の有効性の結果／REP3（統合解析）.....76
表 2.7.3-18 頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果／IAP（統合解析）.....80
表 2.7.3-19 G2032R 変異陽性の被験者に対する有効性の結果／REP（統合解析）.....83

図

図 2.7.3-1 G208 試験の試験デザイン.....13
図 2.7.3-2 C203 試験の試験デザイン.....16
図 2.7.3-3 被験者の内訳（G208 試験）.....18
図 2.7.3-4 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）.....23
図 2.7.3-5 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）.....24
図 2.7.3-6 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）.....25
図 2.7.3-7 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....27
図 2.7.3-8 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....29
図 2.7.3-9 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....30
図 2.7.3-10 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（G208 試験）.....31
図 2.7.3-11 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）.....37
図 2.7.3-12 日本人集団の IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....38
図 2.7.3-13 日本人集団の IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....39

図 2.7.3-14 日本人集団の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）.....40
図 2.7.3-15 被験者の内訳（C203 試験）.....41
図 2.7.3-16 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）..45
図 2.7.3-17 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）.....46
図 2.7.3-18 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）.....48
図 2.7.3-19 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）.....49
図 2.7.3-20 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（C203 試験）.....50
図 2.7.3-21 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、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）.....53
図 2.7.3-22 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、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）.....53
図 2.7.3-23 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）.....54
図 2.7.3-24 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 既治療群）.....54
図 2.7.3-25 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）.....55
図 2.7.3-26 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 既治療群）.....56
図 2.7.3-27 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）.....57
図 2.7.3-28 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）.....57
図 2.7.3-29 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）.....58
図 2.7.3-30 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）.....59
図 2.7.3-31 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）.....70
図 2.7.3-32 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）.....71
図 2.7.3-33 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）.....71
図 2.7.3-34 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）.....72
図 2.7.3-35 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）.....72
図 2.7.3-36 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）.....73
図 2.7.3-37 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）.....73

図 2.7.3-38 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群） .....74
図 2.7.3-39 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群） .....77
図 2.7.3-40 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群） .....78
図 2.7.3-41 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群） .....78
図 2.7.3-42 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群） .....79
図 2.7.3-43 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） .....81
図 2.7.3-44 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） .....82
図 2.7.3-45 G2032R 変異陽性の被験者での腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析） .....83
図 2.7.3-46 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群） .....84
図 2.7.3-47 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群） .....85

**略語一覧**

| 略語 | 英名 | 和名 |
|---|---|---|
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLIA | Clinical Laboratory Improvement Amendments | － |
| cCR | confirmed complete response | 確定された完全奏効 |
| 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 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| $C_{trough}$ | trough concentration | トラフ濃度 |
| DCR | disease control rate | 病勢コントロール割合 |
| DOR | duration of response | 奏効期間 |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group | 米国東海岸がん臨床試験グループ |
| E-R | exposure-response | 曝露－反応 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| IAP | intracranial analysis population | 頭蓋内解析対象集団 |
| 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 |
| ISE | integrated summary of efficacy | 有効性統合解析 |
| mRECIST | modified response evaluation criteria in solid tumors | 固形がんの治療効果判定（改訂版） |
| NDA | new drug application | 新薬承認申請 |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| ORR | objective response rate | 客観的奏効割合 |
| OS | overall survival | 全生存期間 |
| PD | progressive disease | 進行 |
| PFS | progression-free survival | 無増悪生存期間 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PS | performance status | 全身状態 |
| QD | quaque die | 1 日 1 回 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| RECIST | response evaluation criteria in solid tumors | 固形がんの治療効果判定 |

| 略語 | 英名 | 和名 |
|---|---|---|
| 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 相試験の推奨用量 |
| SAP | statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| SD | stable disease | 安定 |
| 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 |
| TRKB | tropomyosin receptor kinase B | トロポミオシン受容体キナーゼ B |
| TTF | time to treatment failure | 治療成功期間 |
| TTiP | time to intracranial progression | 頭蓋内無増悪期間 |
| TTP | time to progression | 無増悪期間 |
| TTR | time to response | 奏効までの期間 |

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

### 2.7.3.1 背景及び概観

#### 2.7.3.1.1 *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌

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）。日本国内においても、2020 年の肺癌の罹患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 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、非喫煙者に多くみられる（Chevallier et al. 2021）。

#### 2.7.3.1.2 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。

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 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1 *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<br>（n=50）<br>化学療法歴有：80% | ROS1 TKI 未治療<br>（n=92）<br>化学療法歴有：65% | ROS1 TKI 未治療<br>（n=71）<br>化学療法歴有：28% | ROS1 TKI 既治療かつ化学療法歴無<br>（n=56） |
| ORR | 72%<br>（95%CI: 58, 83） | 74%<br>（95%CI: 64, 83） | 79%<br>（95%CI: 68, 88） | 38%<br>（95%CI: 25, 52） |
| DOR | 中央値：24.7 か月<br>（95%CI: 15.2, 45.3） | 最小 2.4 か月<br>最大 55.2+か月（打ち切り例） | 中央値：34.1 か月<br>（95%CI: 25.6, 推定不可） | 中央値：14.8 か月<br>（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。

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 20～30%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）。

また、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者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%は脳が進行部位であった（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）。

最近承認された次世代 ROS1 TKI であるレポトレクチニブの ORR は ROS1 TKI 未治療患者で 79%、ROS1 TKI 既治療患者で 38%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示す。ROS1 TKI 既治療患者 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）。また、ベースライン時に脳転移が認められた ROS1 TKI 未治療患者 8 名中 7 名及び ROS1 TKI 既治療患者 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）、75%超の患者に、回転性めまい等を含む浮動性めまい（全 Grade：65%）、歩行障害及び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）。

神経学的有害事象は休薬や減量の主な理由であり（Drilon et al. 2024）、治療コンプライアンスを損なう可能性がある。

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。

タレトレクチニブは、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。

#### 2.7.3.1.3 タレトレクチニブの概要

タレトレクチニブ（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。本モジュールでは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。

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 と比べて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 倍であった（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。

本剤の第 I 相試験及び第 II 相試験の結果から、本剤は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して臨床的に意義があり、かつ持続的な効果を示し、忍容性の良好な安全性プロファイルが認められた。

*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対する本剤の有効性は、国際共同第 II 相試験（AB-106-G208 試験、以下 G208 試験）及び第 II 相臨床試験（AB-106-C203 試験、以下 C203 試験）の結果に基づき評価した。

G208 試験及び C203 試験はいずれも、ROS1 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対する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た。両試験の人口統計学的及び疾患特性、安全性、並びに有効性の結果は同様であった。

- G208 試験は、本剤の有効性及び安全性を評価する、実施中の国際共同、多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。本試験は 6 つのコホートで構成され、主要なコホート（コホート 1 及びコホート 2）のうち、コホート 1 は ROS1 TKI による治療歴のない被験者を対象とし、コホート 2 は ROS1 TKI 1 剤による治療歴を有する被験者を対象とした。コホート 1 及びコホート 2 はいずれも、前治療として 1 ラインの化学療法を許容した。全てのコホートの概要は表 2.7.3-2 に示した。本試験はアジア、北米及び欧州で実施した。
- C203 試験は、中国で実施中の多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。ROS1 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC で、ROS1 TKI 未治療群はクリゾチニブによる治療歴のない被験者を対象とし、ROS1 TKI 既治療群はクリゾチニブによる治療後に疾患進行が認められた被験者を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を評価した。いずれの群でも前治療として化学療法を許容した。

#### 2.7.3.1.4 有効性評価の概要

本承認申請時の有効性の評価は、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行った。

また、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、有効性の統合解析を行い、本モジュールに記載した。

統合解析の主要な有効性解析対象集団は、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を含めた抗腫瘍効果評価可能集団（REP）とした。

- REP の 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）
- REP の 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）

データカットオフ時点で、REP の ROS1 TKI 未治療群では、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 既治療群では、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。

G208 試験の結果は 2.7.3.2.1、C203 試験の結果は 2.7.3.2.2 に示した。

また、統合解析の REP の IRC 判定による有効性の結果は 2.7.3.3.2.1.1 に示した。統合解析の補助的解析である、抗腫瘍効果評価可能集団（REP2）に対する治験担当医師判定（以下、医師判定）による有効性の結果を 2.7.3.3.2.1.2 に、追跡期間が 14 か月以上の抗腫瘍効果評価可能集団（REP3）に対する IRC 判定による有効性の結果を 2.7.3.3.2.1.3 に、IRC 判定による mRECIST Version 1.1 に基づく頭蓋内腫瘍縮小効果を 2.7.3.3.2.1.4 に、ベースライン時に G2032R 変異を有する被験者に対する有効性を 2.7.3.3.2.1.5 に示した。REP2 は、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 ROS1 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者とした。REP3 は、REP の部分集団で、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、初回投与から 14 か月以上経過した被験者とした。

なお、日本人での本剤の有効性については、G208 試験の日本人被験者の結果を用いて評価した。G208 試験の日本人集団の結果は 2.7.3.2.1.5.8 に示した。

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。

#### 2.7.3.1.5 有効性評価に用いた臨床試験の概要

G208 試験及び C203 試験の概要を表 2.7.3-2 に示した。G208 試験の概要は 2.7.3.1.5.1、C203 試験の概要は 2.7.3.1.5.2 に示した。

表 2.7.3-2 有効性評価に用いた臨床試験の概要

| 試験名<br>添付資料番号 | 実施国<br>実施施設数 | 対象 | 試験デザイン | 主要評価項目 | 主な副次評価項目 | 用法・用量 | 登録被験者数<br>（計画時／2024 年 6 月 7 日データカットオフ時点） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AB-106-G208<br>5.3.5.2.4 | 国際共同（日本、中国、韓国、カナダ、米国、フランス、イタリア、ポーランド、スペイン）<br>74 施設 | *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<br>コホート 1：*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC（ROS1 TKI 未治療）<br>コホート 2：*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC（ROS1 TKI 既治療：1 剤のみ）<br>コホート 3：*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC（ROS1 TKI 既治療：2 剤以上）<br>コホート 4：*ROS1* 融合遺伝子陽性固形腫瘍又はコホート 1～3 に不適格な NSCLC（ROS1 TKI 既治療：3 剤以下）<br>コホート 5：*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC（ROS1 TKI による治療歴は問わない）<br>コホート 6：*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC（ROS1 TKI 既治療：1 剤以上） | 単群、非盲検、第 II 相 | RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR | DCR、IRC 判定による DOR、PFS、OS、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR、安全性 | 400 mg QD<br>又は<br>600 mg QD | コホート 1：53 名／55 名<br>コホート 2：46 名／50 名<br>コホート 3：35 名／35 名<br>コホート 4：20 名／13 名<br>コホート 5：40 名／11 名<br>コホート 6：30 名／0 名 |
| AB-106-C203<br>5.3.5.2.5 | 中国<br>33 施設 | *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者<br>コホート 1：ROS1 TKI（クリゾチニブ）未治療<br>コホート 2：ROS1 TKI（クリゾチニブ）既治療 | 単群、非盲検、第 II 相 | RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR | DCR、IRC 判定による DOR、PFS、OS、mRECIST Version 1.1 に基づく IC-ORR、安全性 | 600 mg QD [a] | コホート 1：106 名／106 名<br>コホート 2：67 名／67 名 |

略語：cORR：確定された客観的奏効割合、DCR：病勢コントロール割合、DOR：奏効期間、IC：頭蓋内、IRC：独立評価委員会、NSCLC：非小細胞肺癌、OS：全生存期間、PFS：無増悪生存期間、QD：1 日 1 回、RECIST：固形がんの治療効果判定、TKI：チロシンキナーゼ阻害薬

a：ステージ 1（リードイン用量漸増期）の 3 名は 400 mg QD

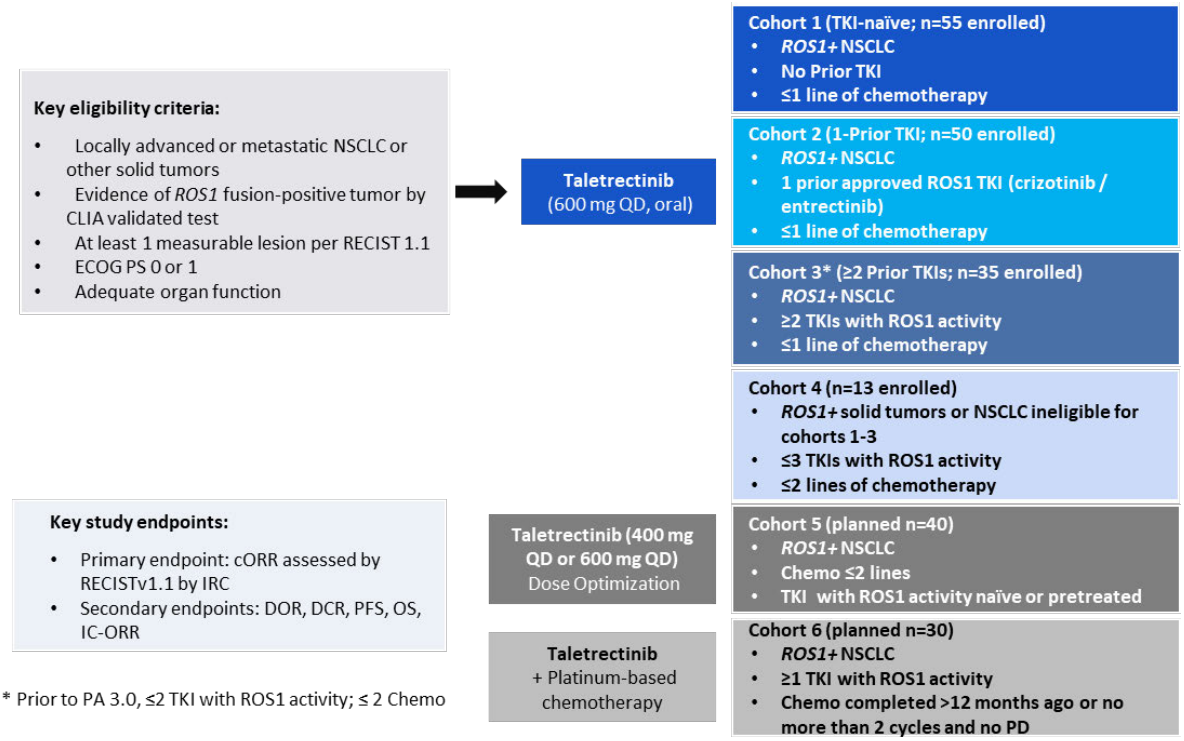
### 2.7.3.1.5.1 AB-106-G208 試験

#### 2.7.3.1.5.1.1 試験デザイン及び対象集団

G208 試験は *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有効性及び安全性を評価する、国際共同、多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。本試験には、各国で CLIA 認定又は現地の同等の診断検査機関で実施されたバリデーション済みのアッセイにて、*ROS1* 融合遺伝子陽性であることが確認され、組織学的又は細胞学的に診断された局所進行又は転移性 NSCLC、もしくはその他の固形腫瘍で、ROS1 TKI 治療歴なし又は ROS1 TKI 治療歴ありの成人被験者を組み入れた。

試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。

図 2.7.3-1 G208 試験の試験デザイン




Abbreviations: CLIA, clinical laboratory improvement amendments; cORR, confirmed objective response rate; DCR, disease control rate; DOR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; IC-ORR, intracranial objective response rate; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PA, protocol amendment; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PS, performance status; QD, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.1.1.1

本試験は 6 つのコホートで構成された。コホート 1 及びコホート 2 は *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC を対象としており、主要コホートであった。本試験デザインは、地域間、属性別集団間の治療効果の一貫性を検討できるよう、ICH E17 の一般原則に則っている。

本申請資料には、コホート 1 及びコホート 2 の 2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータを示した。コホート 3～6 は探索的コホートであり、コホート 3 及び 4 の結果は総括報告書（5.3.5.2.4-2）に記載した。コホート 5 は実施中であり、コホート 6 は未実施である。

各コホートの概要を以下に示した。

- コホート 1（n=53）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対し、全身化学療法未治療もしくは化学療法を過去に 1 ラインのみで治療されたが、ROS1 TKI では治療されていないこと。600 mg QD の用法・用量で本剤を単剤投与する。
- コホート 2（n=46）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。承認された ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し、化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 1 ラインにて治療された。600 mg QD の用法・用量で本剤を単剤投与する。
- コホート 3（n=最大 35）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 2 剤以上での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 1 ラインにて治療された。既知の *ROS1* 耐性変異を有する被験者が望ましい。600 mg QD の用法・用量で本剤を単剤投与する。
- コホート 4（n=最大 20）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍被験者又はコホート 1～3 に不適格な NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 3 剤以下での前治療を受けている。局所進行又は転移性固形腫瘍に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 2 ライン以下にて治療された。600 mg QD の用法・用量で本剤を単剤投与する。
- コホート 5（n=40）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 2 ライン以下にて治療された。ROS1 TKI による治療を受けたことがないか、ROS1 阻害活性を有する TKI により治療された被験者。なお、TKI による前治療（ROS1 TKI による治療歴なし又は ROS1 阻害活性を有する TKI による前治療歴あり）を層別因子とし、本剤 400 mg QD 又は 600 mg QD の単剤療法に 1：1 の比率で無作為に割付ける。
- コホート 6（n=最大 30）: *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 1 剤以上による前治療を受けた。進行又は転移性疾患に対する白金製剤による補助化学療法及び化学療法による前治療を受けていた場合、その終了から試験薬投与開始までの期間が 12 か月超であれば組入れ可能とする。ただし例外として、化学療法開始後に投与を受けたサイクル数が 2 サイクル以下であり、疾患進行の証拠が確認されない被験者は組入れ可能とする。

  コホート 6 は用量漸増パート（コホート 6a）及び用量拡大パート（コホート 6b）の 2 つのパートで構成される。用量漸増パート（コホート 6a）では、3＋3 用量漸増デザインを用いて、白金製剤による化学療法との併用における本剤の RP2D を PK、安全性及び予備的な抗腫瘍活性に基づいて決定する。用量拡大パート（コホート 6b）では、用量漸増パート（コホート 6a）で決定された RP2D を開始用量として被験者に投与する。

#### 2.7.3.1.5.1.2　有効性の評価項目

コホート 1 及びコホート 2 の主要評価項目：

- RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR

コホート 1 及びコホート 2 の副次評価項目：

- RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定よる DOR、PFS、TTF、TTR
- RECIST Version 1.1 に基づく医師判定による ORR、DOR、PFS
- mRECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による IC-ORR、IC-DOR、IC-PFS、TTiP
- OS

#### 2.7.3.1.5.1.3　解析方法

コホート 1：

主要解析は、登録した抗腫瘍効果評価可能被験者のうち、奏効したほとんどの被験者で最初の奏効からの追跡期間が 12 か月以上経過した時点で実施した。

コホート 2：

主要解析は、登録した抗腫瘍効果評価可能被験者のうち、奏効したほとんどの被験者で最初の奏効からの追跡期間が 6 か月以上経過した時点で実施した。

コホート 3 及びコホート 4：

コホート 1 及びコホート 2 の解析と同時に実施した。

コホート 5：

あらかじめ計画された中間解析は、本コホートに 20 名登録し、追跡期間が 6 週間以上経過した時点で実施し、最終解析は、本コホートに 40 名登録し、追跡期間が 6 週間以上経過した時点で実施することとした。

コホート 6：

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、コホート 6 に登録した被験者はいないため、解析は実施していない。

### 2.7.3.1.5.2　AB-106-C203 試験

#### 2.7.3.1.5.2.1　試験デザイン及び対象集団

C203 試験は、本剤の多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験である。本試験は中国で実施し、*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 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で疾患進行又は不耐が認められた中国人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た。ステージ 1（リードイン用量漸増期）では RP2D を決定するため、2 用量（400 mg QD、600 mg QD）の安全性、忍容性及び PK を評価した。ステージ 1 の結果より、ステージ 2 の用量は 600 mg QD に決定した。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（表 2.7.3-3）。

- コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者のうち、ROS1 TKI 未治療被験者。本剤 600 mg QD を経口投与する（106 名）。パート 1 は、ROS1 TKI 未治療の被験者集団で有効性を推定するため約 46 名の被験者を含め、パート 2 には有効性を検証するため約 60 名の被験者を含めた。
- コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）：*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 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。本剤 600 mg QD を経口投与する（67 名）。パート 1 は、ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ）による治療歴がある被験者集団で有効性を推定するため約 23 名の被験者を含め、パート 2 には有効性を検証するため約 44 名の被験者を含めた。

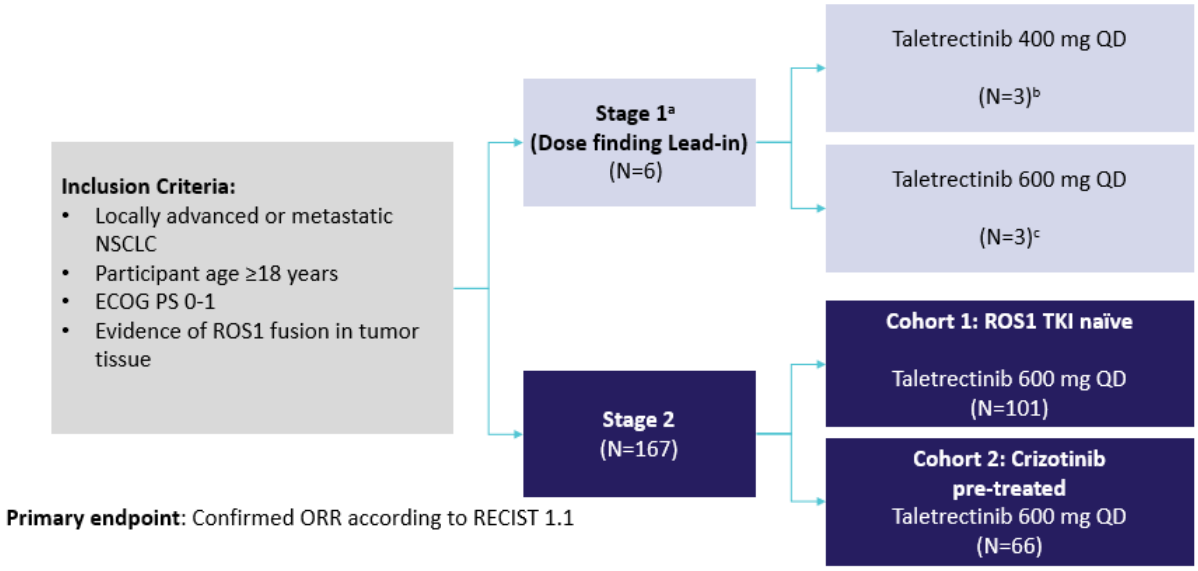
表 2.7.3-3 C203 試験のステージ 2 のコホート及びパートの設定

| | パート 1[a]（有効性推定） | パート 2（有効性検証） | 合計 |
|---|---|---|---|
| コホート 1（ROS1 TKI 未治療群） | 46 名 | 60 名 | 106 名 |
| コホート 2（ROS1 TKI［クリゾチニブ］既治療群） | 23 名 | 44 名 | 67 名 |
| 合計 | 69 名 | 104 名 | 173 名 |

a：ステージ 1 の 6 名のうち 5 名はコホート 1 のパート 1、1 名はコホート 2 のパート 1 に含めた。

試験デザインを図 2.7.3-2 に示した。

図 2.7.3-2 C203 試験の試験デザイン




Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; ORR, objective response rate; PS, performance status; QD, once daily; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
a: 5 participants in ROS1 TKI naïve cohort; 1 participant in ROS1 TKI pretreated cohort.
b: Participants assigned to Cohort 1.
c: 2 participants assigned to Cohort 1; 1 participant assigned to Cohort 2.
引用元：5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.1.1.1

#### 2.7.3.1.5.2.2 有効性の評価項目

ステージ 2 の主要評価項目：

- RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR

ステージ 2 の副次評価項目：

- RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定よる DCR、DOR、PFS、TTR、TTP
- RECIST Version 1.1 に基づく医師判定による cORR、DCR、DOR、PFS、TTR、TTP
- mRECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による IC-ORR、IC-DCR、IC-DOR、IC-PFS、TTiP
- OS

#### 2.7.3.1.5.2.3 解析方法

有効性の主要解析は、最良総合評価に基づき実施した。2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群では奏効したほとんど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ほとんどの被験者が最初の奏効から 6 か月以上経過していた。その他の有効性（DOR、PFS、OS など）、安全性及び PK の解析も並行して実施した。本試験（ステージ 1 及びステージ 2）に登録された全ての被験者を対象とした。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約

以下に記載する G208 試験及び C203 試験の結果は、2024 年 6 月 7 日時点のカットオフデータに基づく。

DOR、PFS 及び OS には打ち切りデータが含まれる。DOR、PFS 及び OS の最小値又は最大値が打ち切りデータの場合は+で示した。

#### 2.7.3.2.1 AB-106-G208 試験

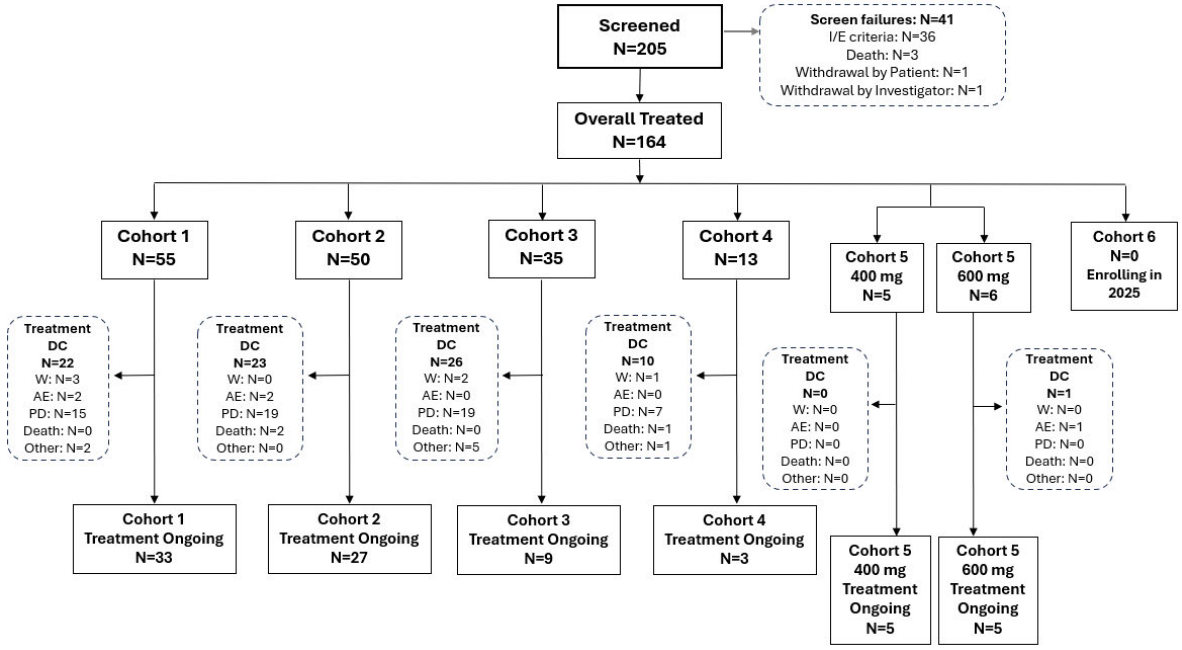
##### 2.7.3.2.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示した。

データカットオフ時点で、全体で 164 名を登録した。コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）は 55 名、コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）は 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。いずれのコホートでも、投与中止の主な理由は疾患進行であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 10）。

図 2.7.3-3 被験者の内訳（G208 試験）




Abbreviations: AE, adverse event; DC, discontinuation; I/E, inclusion/exclusion; N, total number of participants; PD, progressive disease; W, withdrawal by participant.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Figure 3

### 2.7.3.2.1.2 解析対象集団

安全性解析対象集団は少なくとも 1 回本剤を投与した被験者とし、コホート 1 が 55 名、コホート 2 が 50 名であった。

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 が 54 名、コホート 2 が 47 名であった。

REP2 は、ベースライン時に医師判定による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。REP2 は、コホート 1 が 55 名、コホート 2 が 50 名であった。

IAP は、REP の部分集団で、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。IAP は、コホート 1 が 9 名、コホート 2 が 16 名であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 9）。

### 2.7.3.2.1.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性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を表 2.7.3-4 に示した。

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。地域は、コホート 1 ではアジアが 61.8%（34/55 名）、欧米が 38.2%（21/55 名）、コホート 2 ではアジアが 44.0%（22/50 名）、欧米が 56.0%（28/50 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）であった。

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いた（クリゾチニブによる治療歴：80.0%［40/50 名］、エヌトレクチニブによる治療歴：20.0%［10/50 名］）。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 人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（G208 試験）

| **Category, n (%)** | **Cohort 1 ROS1 TKI Naïve N=55** | **Cohort 2 ROS1 TKI Pretreated N=50** | **Overall[a] N=159** |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| Male | 24 (43.6) | 23 (46.0) | 70 (44.0) |
| Female | 31 (56.4) | 27 (54.0) | 89 (56.0) |
| **Age (years)** | | | |
| Median | 57.0 | 55.0 | 57.0 |
| Min, Max | 27, 82 | 27, 79 | 27, 83 |
| **Age category** | | | |
| <65 years | 40 (72.7) | 39 (78.0) | 117 (73.6) |
| ≥65 years to <75 years | 12 (21.8) | 8 (16.0) | 31 (19.5) |
| ≥75 years | 3 (5.5) | 3 (6.0) | 11 (6.9) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 55 (0) | 49 (1) | 157 (2) |
| Mean ±SD | 65.23 ±14.390 | 70.16 ±13.303 | 68.40 ±15.241 |
| Median | 63.50 | 70.00 | 67.00 |
| Q1, Q3 | 55.00, 74.90 | 60.70, 75.50 | 57.50, 76.00 |
| Min, Max | 44.0, 101.0 | 46.3, 109.4 | 41.7, 115.0 |
| **Race** | | | |
| White | 12 (21.8) | 17 (34.0) | 52 (32.7) |
| Black or African American | 1 (1.8) | 1 (2.0) | 2 (1.3) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Asian | 36 (65.5) | 23 (46.0) | 79 (49.7) |
| Unknown[b] | 6 (10.9) | 9 (18.0) | 25 (15.7) |
| **Ethnicity** | | | |
| Hispanic or Latino | 1 (1.8) | 2 (4.0) | 7 (4.4) |
| Not Hispanic or Latino | 47 (85.5) | 39 (78.0) | 123 (77.4) |
| Unknown or Not Reported | 7 (12.7) | 9 (18.0) | 29 (18.2) |

| Category, n (%) | Cohort 1<br>ROS1 TKI Naïve<br>N=55 | Cohort 2<br>ROS1 TKI Pretreated<br>N=50 | Overall[a]<br>N=159 |
|---|---|---|---|
| **Country** | | | |
| Canada | 2 (3.6) | 2 (4.0) | 7 (4.4) |
| USA | 4 (7.3) | 1 (2.0) | 14 (8.8) |
| France | 6 (10.9) | 8 (16.0) | 23 (14.5) |
| Italy | 3 (5.5) | 10 (20.0) | 16 (10.1) |
| Poland | 0 | 1 (2.0) | 1 (0.6) |
| Spain | 6 (10.9) | 6 (12.0) | 24 (15.1) |
| China | 10 (18.2) | 4 (8.0) | 15 (9.4) |
| Japan | 14 (25.5) | 11 (22.0) | 38 (23.9) |
| Korea | 10 (18.2) | 7 (14.0) | 21 (13.2) |
| **Region Category 1** | | | |
| Western | 21 (38.2) | 28 (56.0) | 85 (53.5) |
| Asian | 34 (61.8) | 22 (44.0) | 74 (46.5) |
| **Region Category 2** | | | |
| China | 10 (18.2) | 4 (8.0) | 15 (9.4) |
| Non-China | 45 (81.8) | 46 (92.0) | 144 (90.6) |
| **ECOG at baseline** | | | |
| 0 | 22 (40.0) | 24 (48.0) | 66 (41.5) |
| 1 | 33 (60.0) | 26 (52.0) | 93 (58.5) |
| **Smoking status** | | | |
| Never smoker | 28 (50.9) | 30 (60.0) | 90 (56.6) |
| Former smoker | 25 (45.5) | 19 (38.0) | 66 (41.5) |
| Current smoker | 2 (3.6) | 1 (2.0) | 3 (1.9) |
| **Disease stage at enrollment** | | | |
| III | 6 (10.9) | 1 (2.0) | 8 (5.0) |
| IV | 49 (89.1) | 49 (98.0) | 151 (95.0) |
| **Prior chemotherapy** | | | |
| Yes | 11 (20.0) | 19 (38.0) | 64 (40.3) |
| No | 44 (80.0) | 31 (62.0) | 95 (59.7) |
| **Lines of prior anti-cancer therapy** | | | |
| 0 | 44 (80.0) | 0 | 48 (30.2) |
| 1 | 7 (12.7) | 29 (58.0) | 39 (24.5) |
| 2 | 3 (5.5) | 21 (42.0) | 37 (23.3) |
| ≥3 | 1 (1.8) | 0 | 35 (22.0) |

| Category, n (%) | Cohort 1<br>ROS1 TKI Naïve<br>N=55 | Cohort 2<br>ROS1 TKI Pretreated<br>N=50 | Overall[a]<br>N=159 |
|---|---|---|---|
| **Prior targeted therapy** | | | |
| Entrectinib | 0 | 10 (20.0) | 27 (17.0) |
| Crizotinib | 0 | 40 (80.0) | 82 (51.6) |
| **Brain metastasis by IRC at baseline - mRECIST v1.1** | | | |
| No | 36 (65.5) | 22 (44.0) | 87 (54.7) |
| Yes | 19 (34.5) | 28 (56.0) | 72 (45.3) |
| **Tumor type at enrollment** | | | |
| Adenocarcinoma | 54 (98.2) | 49 (98.0) | 152 (95.6) |
| Squamous cell carcinoma | 1 (1.8) | 1 (2.0) | 4 (2.5) |
| Adeno-squamous carcinoma | 0 | 0 | 1 (0.6) |
| Other and unclassified carcinoma | 0 | 0 | 2 (1.3) |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; 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; Q1, first quartile; Q3, third quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: The Safety Analysis Set included all participants who received at least one dose of taletrectinib.
a: Overall includes all participants from Cohort 1 through Cohort 5 who received taletrectinib 600 mg QD.
b: Unknown due to 23 participants in France and 2 participants in Spain who did not report a racial group due to local regulation.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 12

#### 2.7.3.2.1.4 試験薬の曝露状況

データカットオフ時点で、本剤の曝露期間の中央値はコホート 1 で 12.58 か月（範囲：0.4～27.8 か月）、コホート 2 で 8.74 か月（範囲：1.2～28.9 か月）であった。

相対用量強度の中央値は、両コホートとも 94%超であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 31）。

#### 2.7.3.2.1.5 有効性の結果

##### 2.7.3.2.1.5.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

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 2.7.3-5 に示した。また、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-4 に、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 を図 2.7.3-5 に、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 を図 2.7.3-6 に示した。

データカットオフ時点で、コホート 1 の追跡期間の中央値は 15.82 か月で、奏効した 46 名のうち 34 名（73.9%）は、最初の奏効から 12 か月以上経過していた。コホート 2 の追跡期間の中央値は 15.74 か月で、奏効した 29 名のうち 24 名（82.8%）は、最初の奏効から 6 か月以上経過していた（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.3）。

コホート 1 では、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 85.2%（46/54 名、95%CI: 72.88, 93.38）で、cCR と判定された被験者が 3 名（5.6%）、cPR と判定された被験者が 43 名（79.6%）

であった。IRC 判定による DCR は 94.4%（51/54 名、95%CI: 84.61, 98.84）であった。96.2%（51/54 名）の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-68.66%（範囲：-100.0～2.5%）であった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.11.1）。

コホート 2 では、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 61.7%（29/47 名、95%CI: 46.38, 75.49）で、cCR と判定された被験者が 5 名（10.6%）、cPR と判定された被験者が 24 名（51.1%）であった。IRC 判定による DCR は 93.6%（44/47 名、95%CI: 82.46, 98.66）であった。87.2%（41/47 名）の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-50.00%（範囲：-100.0～32.5%）であった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.11.1）。

いずれのコホートでも、IRC 判定による cORR と医師判定による cORR は一貫していた。

表 2.7.3-5 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.

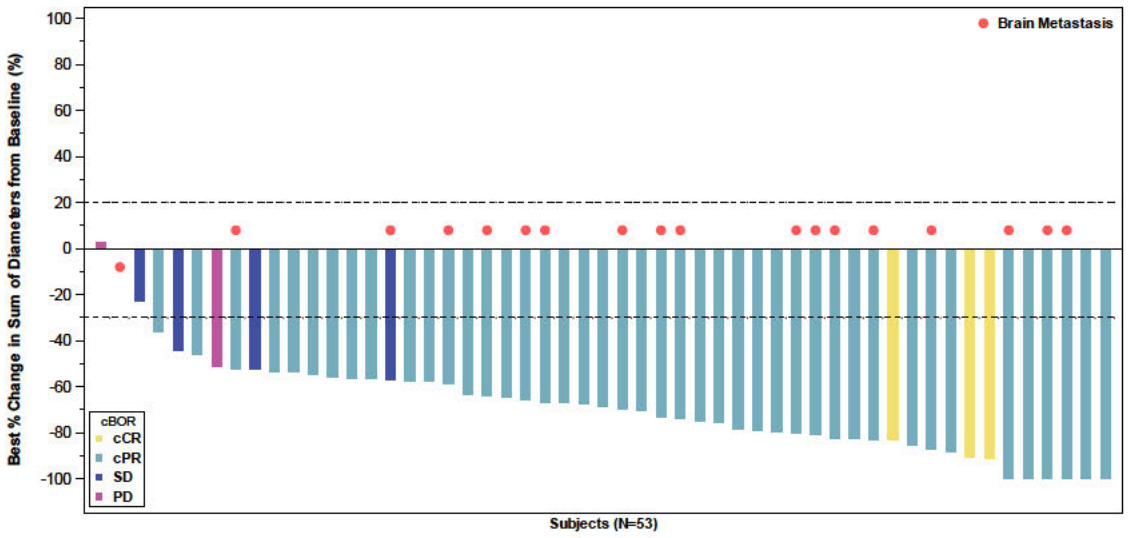
c: Clopper-Pearson method was used to calculate CI.

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.

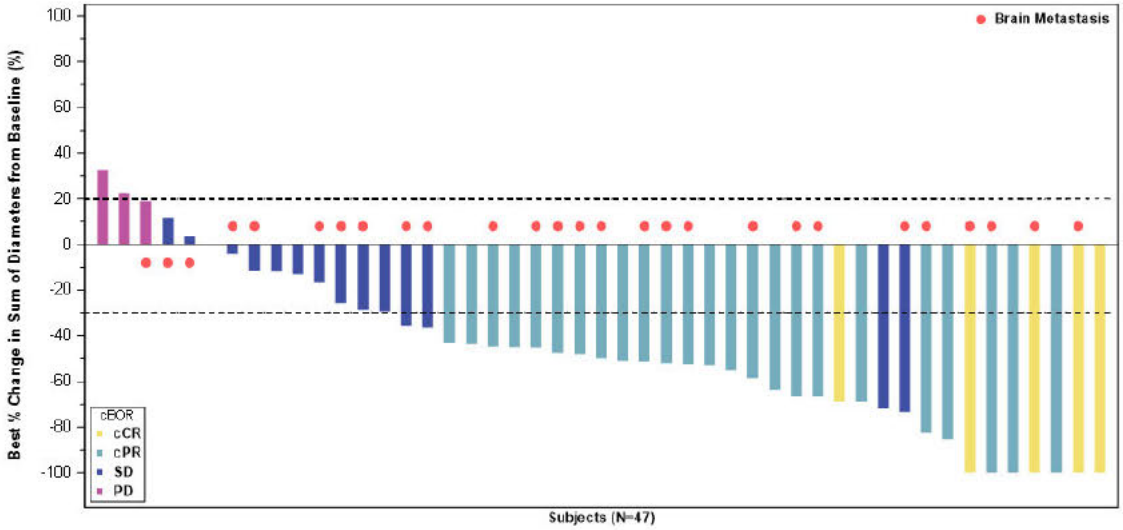
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 18, Table 20, Table 24

図 2.7.3-4 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).

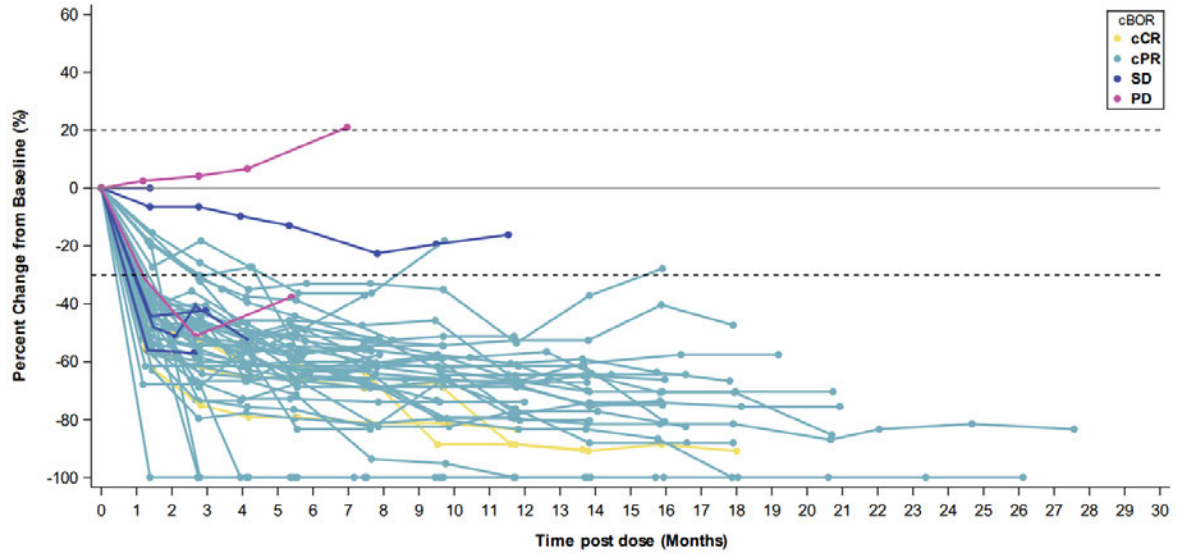
Note: Brain metastasis indicated participants with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1. One participant in Cohort 1 with confirmed best overall response as not evaluable is not displayed.

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

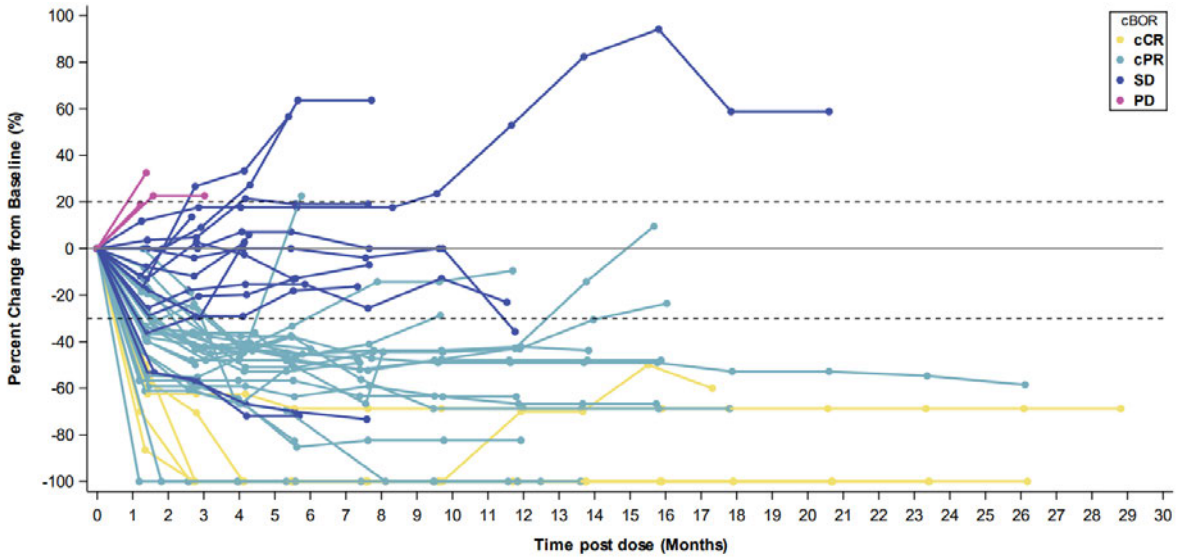
図 2.7.3-5 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（G208 試験）

コホート 1




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

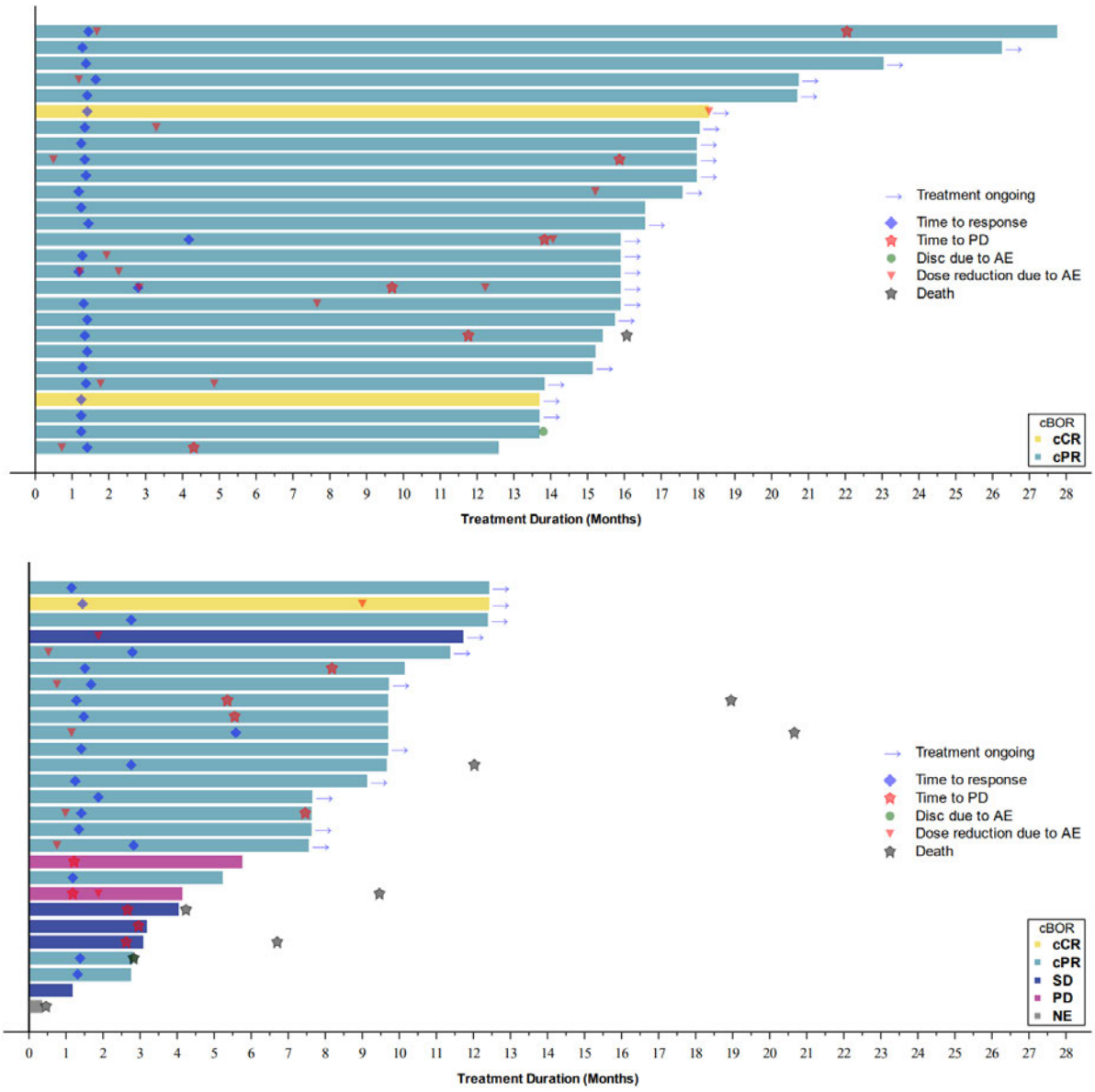
コホート 2



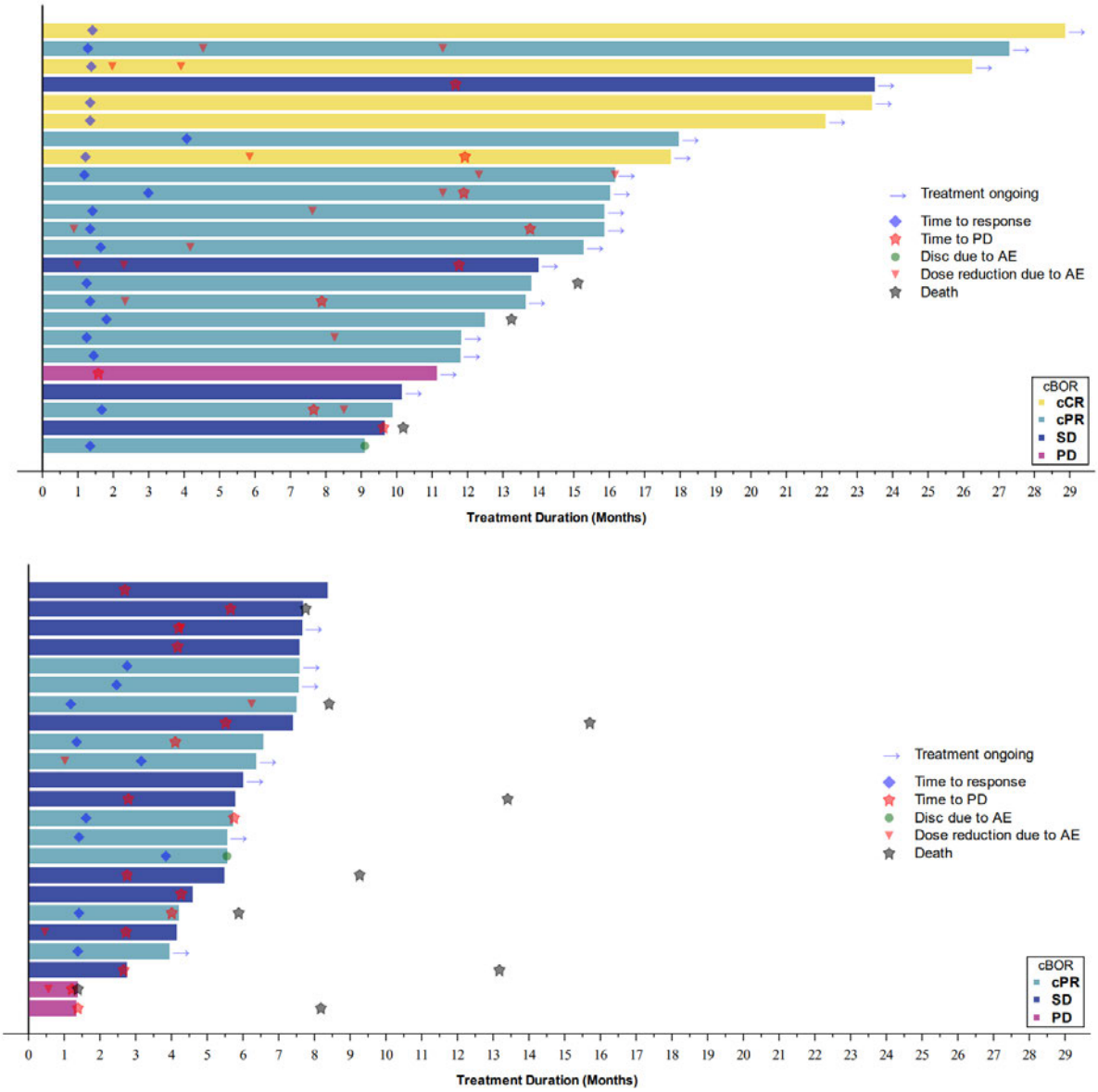

Abbreviation: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Figure 14.2.1.1.2,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

図 2.7.3-6 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

### 2.7.3.2.1.5.2 奏効期間

REP を対象とした、IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-7 に示した。

データカットオフ時点で、コホート 1 及びコホート 2 ともに、イベントが発生した被験者の割合は 30%未満であったが、コホート 1 では、奏効した 46 名のうち 34 名（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 29 名のうち 24 名（82.8%）が最初の奏効から 6 か月以上経過していた（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 22, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.10.3）。

コホート 1 では、IRC 判定による DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 20.63, 推定不可、範囲：1.4+～24.9+か月）であり、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

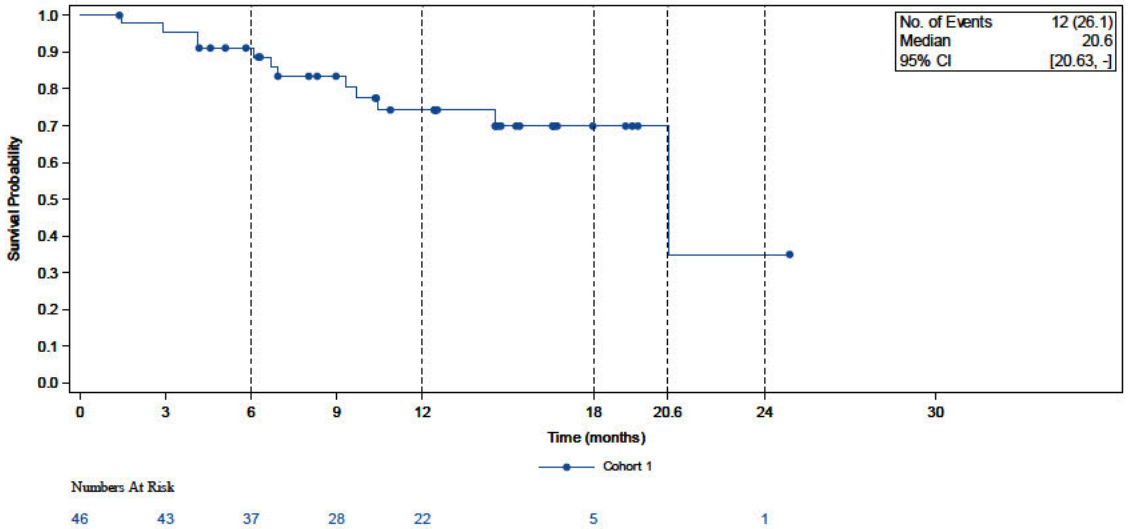
合（DOR 割合）は 74.2%（95%CI: 57.00, 85.41）であった。データカットオフ時点で奏効した 46 名のうち 28 名で奏効が持続していた。奏効に持続性があることから、DOR の評価をより適切に行うために追跡を継続する予定である（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 22）。

コホート 2 では、IRC 判定による DOR の中央値は未到達（95%CI: 10.74, 推定不可、範囲：1.4+～24.7+か月）であり、12 か月時点の DOR 割合は 68.2%（95%CI: 43.70, 83.82）であった。データカットオフ時点で奏効した 29 名のうち 15 名で奏効が持続していることから、追跡を継続することで DOR の評価がより適切に行えることが示唆された（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 22）。

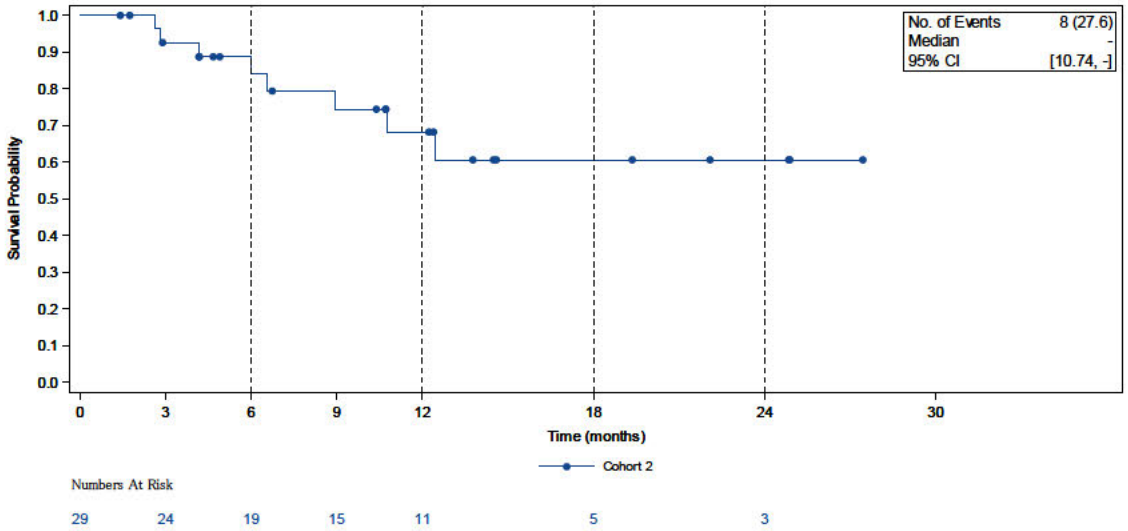
いずれのコホートでも、IRC 判定による DOR と医師判定による DOR に大きな違いはなかった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.2.1.4, Table 14.2.2.2.4）。

図 2.7.3-7 IRC 判定による奏効期間の 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 9, 5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_2_2_1_km_dor_c2nkc

#### 2.7.3.2.1.5.3 無増悪生存期間

REP を対象とした、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-8 に示した。

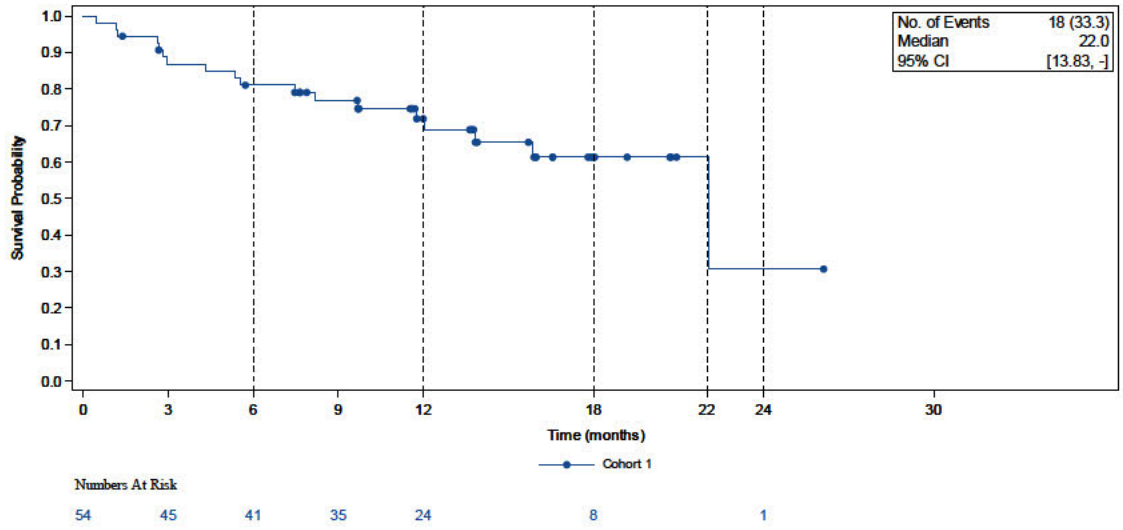
コホート 1 では、IRC 判定による PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 13.83, 推定不可、範囲：0.5～26.1+か月）であり、Kaplan-Meier 推定による 12 か月時点の無増悪生存割合（PFS 割合）は 71.8%（95%CI: 56.82, 82.39）であった。データカットオフ時点で 54 名のうち 29 名が無増悪かつ生存していることから、追跡を継続することで PFS の評価がより適切に行えることが示唆された（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 23）。

コホート 2 では、IRC 判定による PFS の中央値は 11.8 か月（95%CI: 5.75, 推定不可、範囲：1.2～28.8+か月）で、12 か月時点の PFS 割合は 43.3%（95%CI: 27.08, 58.47）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 23）。

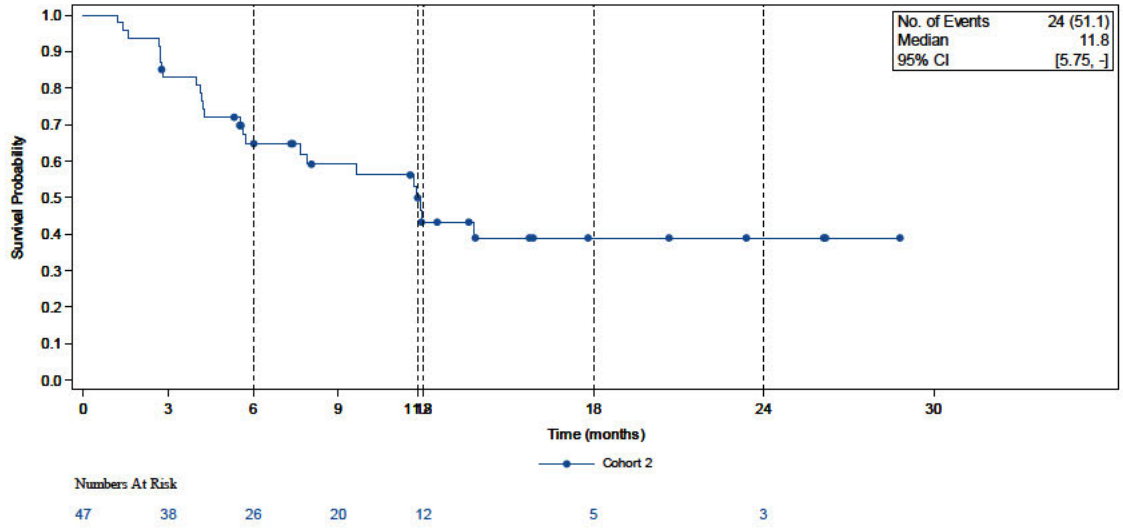
いずれのコホートでも、IRC 判定による PFS と医師判定による PFS に大きな違いはなかった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.4）。

図 2.7.3-8 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

### 2.7.3.2.1.5.4 全生存期間

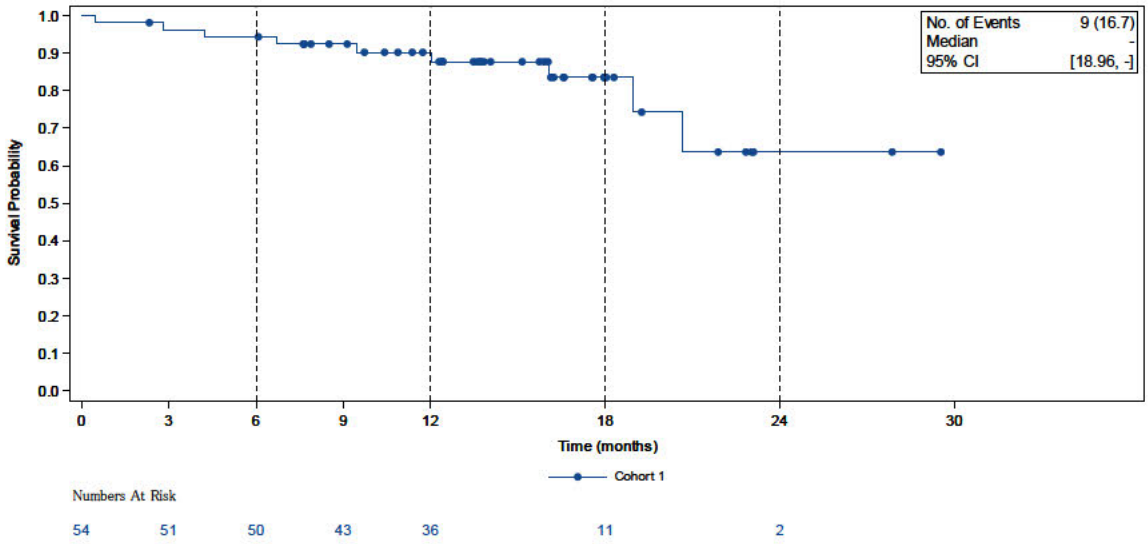
REP を対象とした、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-9 に示した。

コホート 1 では、OS の中央値は未到達（95%CI: 18.96, 推定不可、範囲：0.5～29.5+か月）で、Kaplan-Meier 推定による 24 か月時点の全生存割合（OS 割合）は 63.7%（95%CI: 32.93, 83.23）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 26, 図 2.7.3-9）。

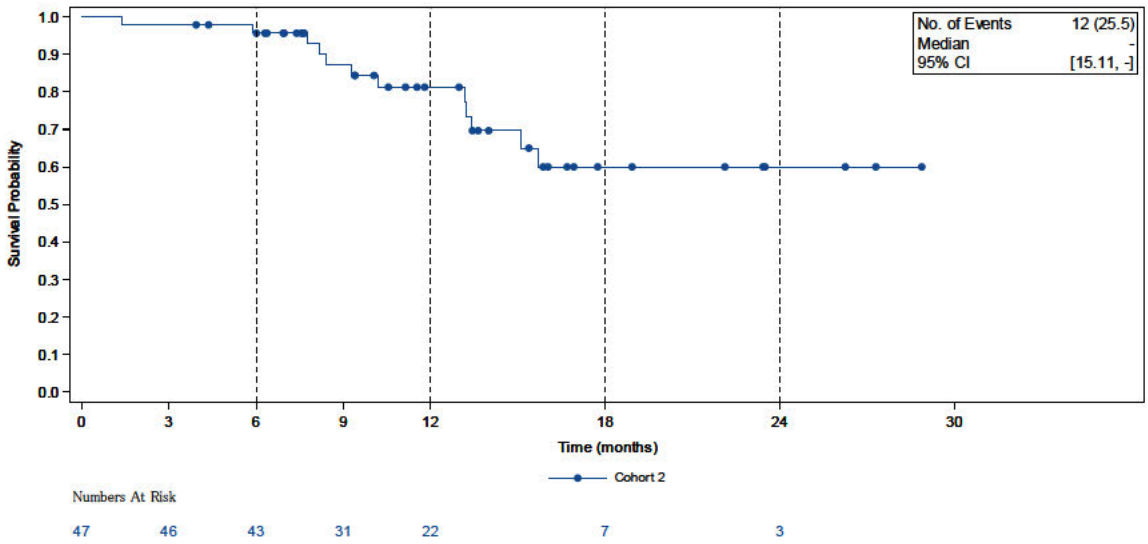
コホート 2 では、OS の中央値は未到達（95%CI: 15.11, 推定不可、範囲：1.4～28.9+か月）で、24 か月時点の OS 割合は 60.0%（95%CI: 38.99, 75.82）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 26, 図 2.7.3-9）。

図 2.7.3-9 全生存期間の 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：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_5_1_1_km_os_c1nkc, f_14_2_5_2_1_km_os_c2nkc

### 2.7.3.2.1.5.5 頭蓋内腫瘍縮小効果

IAP のコホート 1 では、IC-ORR は 66.7%（6/9 名、95%CI: 29.93, 92.51）で（表 2.7.3-5）、cCR と判定された被験者が 2 名（22.2%）、cPR と判定された被験者が 4 名（44.4%）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 24）。IC-DOR の中央値は 7.5 か月（95%CI: 2.92, 推定不可、範囲：2.9～23.6+か月）であった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.7.1.1）。IC-PFS の中央値は 5.5 か月（95%CI: 0.46, 推定不可、範囲：0.5～26.3+か月）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 25）。

IAP のコホート 2 では、IC-ORR は 56.3%（9/16 名、95%CI: 29.88, 80.25）で、cCR と判定された被験者が 1 名（6.3%）、cPR と判定された被験者が 8 名（50.0%）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 24）。IC-DOR の中央値は 10.4 か月（95%CI: 2.73, 推定不可、範囲：2.7～24.8+か月）であった（5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.7.2.1）。IC-PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 4.34,

11.89、範囲：1.2～26.2+か月）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 25）。

### 2.7.3.2.1.5.6 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性

コホート 2 で ROS1 TKI 治療後に次世代シーケンシングにより再検査した 4 名のうち 1 名が G2032R 変異陽性であり、当該被験者の最良総合効果は SD であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Section 11.2.1.2）。

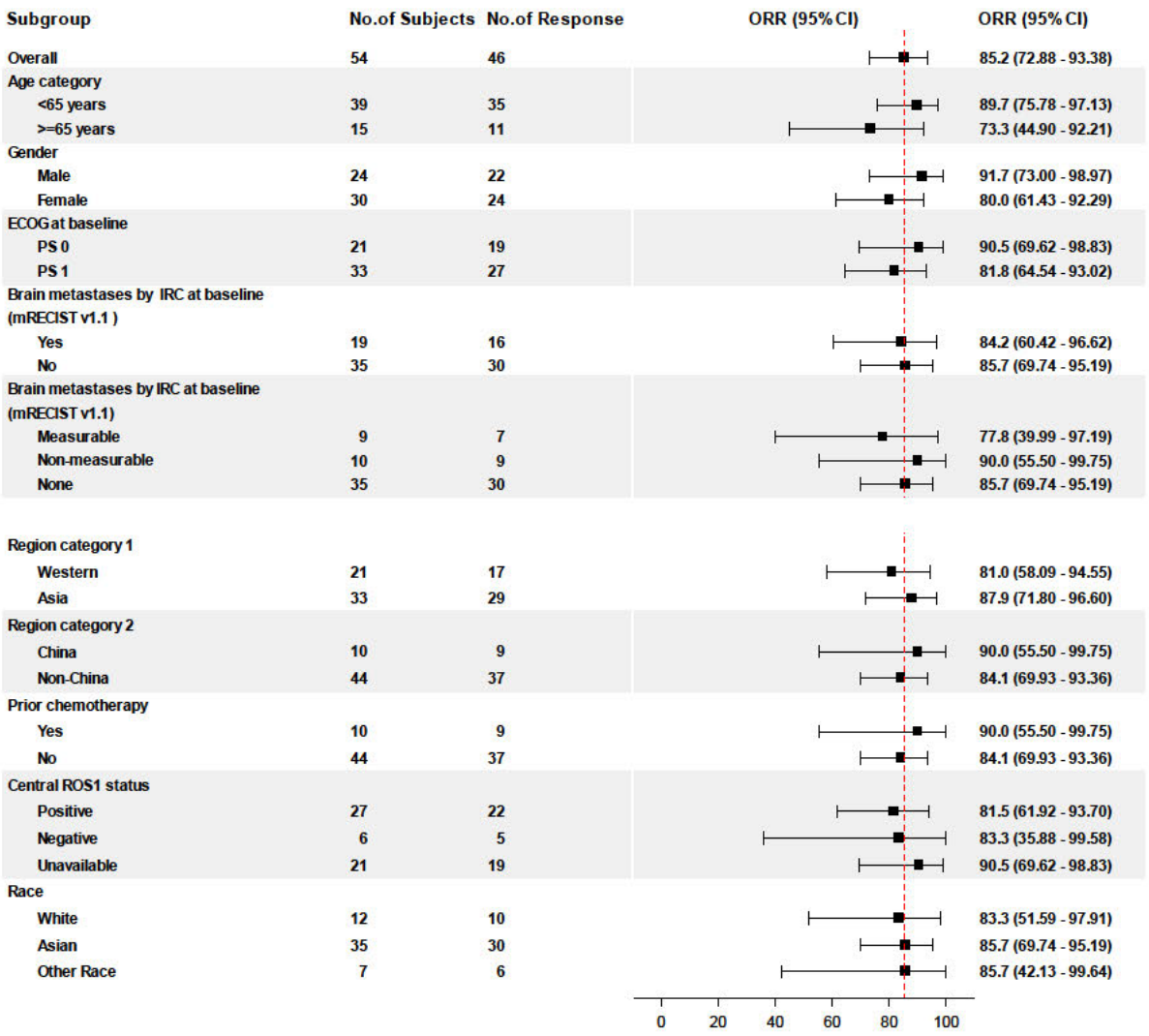
### 2.7.3.2.1.5.7 部分集団解析

部分集団別の IRC 判定による cORR を図 2.7.3-10 に示した。

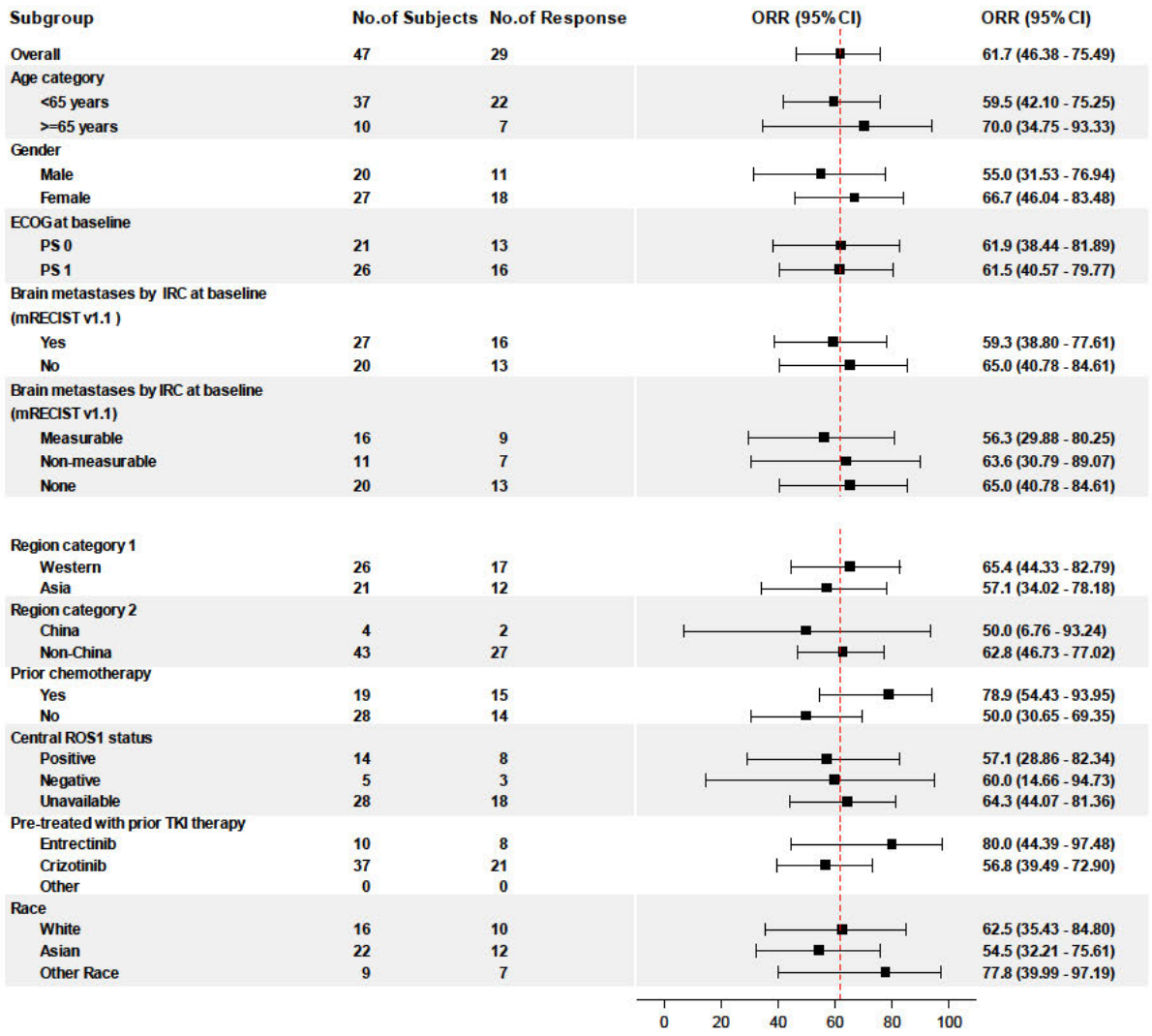
コホート 1 及びコホート 2 ともに、人種、地域、脳転移の有無、化学療法歴の有無を含むいずれの部分集団間でも cORR に大きな違いはなかった。

図 2.7.3-10 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（G208 試験）

コホート 1



コホート 2




Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR, objective response rate; PS, performance status; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
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 7, Figure 8

### 2.7.3.2.1.5.8 日本人集団の結果

G208 試験の日本人被験者を対象に追加解析を行った。

#### 2.7.3.2.1.5.8.1 被験者の内訳

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（5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc l_16_2_1_2_disp_enrollj）。

#### 2.7.3.2.1.5.8.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-6 に示した。

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 日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（G208 試験）

| **Category, n (%)** | **Cohort 1 ROS1 TKI Naïve N=14** | **Cohort 2 ROS1 TKI Pretreated N=11** | **Overall[a] N=38** |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| Male | 7 (50.0) | 5 (45.5) | 17 (44.7) |
| Female | 7 (50.0) | 6 (54.5) | 21 (55.3) |
| **Age (years)** | | | |
| Median | 58.5 | 45.0 | 53.5 |
| Min, Max | 27, 73 | 27, 77 | 27, 83 |
| **Age category** | | | |
| <65 years | 10 (71.4) | 8 (72.7) | 28 (73.7) |
| ≥65 years to <75 years | 4 (28.6) | 1 (9.1) | 7 (18.4) |
| ≥75 years | 0 | 2 (18.2) | 3 (7.9) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 14 (0) | 11 (0) | 38 (0) |
| Mean ±SD | 59.33 ±13.193 | 64.14 ±13.181 | 61.20 ±12.698 |
| Median | 58.20 | 60.70 | 60.25 |
| Q1, Q3 | 50.30, 63.50 | 55.10, 70.70 | 51.90, 70.10 |
| Min, Max | 44.0, 90.0 | 47.0, 93.8 | 41.7, 93.8 |
| **ECOG at baseline** | | | |
| 0 | 6 (42.9) | 6 (54.5) | 19 (50.0) |
| 1 | 8 (57.1) | 5 (45.5) | 19 (50.0) |
| **Smoking status** | | | |
| Never smoker | 6 (42.9) | 5 (45.5) | 17 (44.7) |
| Former smoker | 7 (50.0) | 6 (54.5) | 20 (52.6) |
| Current smoker | 1 (7.1) | 0 | 1 (2.6) |
| **Disease stage at enrollment** | | | |
| III | 1 (7.1) | 0 | 1 (2.6) |
| IV | 13 (92.9) | 11 (100.0) | 37 (97.4) |
| **Prior chemotherapy** | | | |
| Yes | 1 (7.1) | 3 (27.3) | 15 (39.5) |
| No | 13 (92.9) | 8 (72.7) | 23 (60.5) |

| Category, n (%) | Cohort 1 ROS1 TKI Naïve N=14 | Cohort 2 ROS1 TKI Pretreated N=11 | Overall[a] N=38 |
|---|---|---|---|
| **Lines of prior anti-cancer therapy** | | | |
| 0 | 13 (92.9) | 0 | 14 (36.8) |
| 1 | 0 | 8 (72.7) | 9 (23.7) |
| 2 | 0 | 3 (27.3) | 4 (10.5) |
| ≥3 | 1 (7.1) | 0 | 11 (28.9) |
| **Prior targeted therapy** | | | |
| Entrectinib | 0 | 3 (27.3) | 12 (31.6) |
| Crizotinib | 0 | 8 (72.7) | 18 (47.4) |
| **Brain metastasis by IRC at baseline - mRECIST v1.1** | | | |
| No | 8 (57.1) | 4 (36.4) | 18 (47.4) |
| Yes | 6 (42.9) | 7 (63.6) | 20 (52.6) |
| **Tumor type at enrollment** | | | |
| Adenocarcinoma | 14 (100.0) | 10 (90.9) | 35 (92.1) |
| Squamous cell carcinoma | 0 | 1 (9.1) | 2 (5.3) |
| Adeno-squamous carcinoma | 0 | 0 | 1 (2.6) |
| Other and unclassified carcinoma | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; 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; Q1, first quartile; Q3, third quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: The Safety Analysis Set included all participants who received at least one dose of taletrectinib.
a: Overall includes all participants from Cohort 1 through Cohort 5 who received taletrectinib 600 mg QD.
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc Table 3j

### 2.7.3.2.1.5.8.3 有効性の結果

日本人集団の有効性の結果の要約を表 2.7.3-7 に示した。また、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-11 に示した。IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-12 に、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-13 に、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-14 に示した。

コホート 1 では、IRC 判定による cORR は 85.7%（12/14 名、95%CI: 57.19, 98.22）で、cPR と判定された被験者が 12 名（85.7%）であった。14 名のうち 13 名（92.9%）で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-76.62%（範囲：-100.0～2.5%）であった（5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc Table 12j）。IRC 判定による DCR は 92.9%（13/14 名、95%CI: 66.13, 99.82）であった。DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 4.11, 推定不可、範囲：4.1～24.9+か月）、PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 5.55, 推定不可、範囲：1.2～26.1+か月）であった。OS の中央値は未到達（範囲：9.5～29.5+か月）であった。ベースライン時に測定可能な脳病変を有する 4 名のうち 3 名に頭蓋内腫瘍縮小効果が認められ、IC-ORR は 75.0%（3/4 名、95%CI: 19.41, 99.37）であった。

コホート 2 では、IRC 判定による cORR は 70.0%（7/10 名、95%CI: 34.75, 93.33）で、cCR と判

定された被験者が 2 名（20.0%）、cPR と判定された被験者が 5 名（50.0%）であった。10 名のうち 8 名（80.0%）で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-57.82%（範囲：-100.0～32.5%）であった。IRC 判定による DCR は 90.0%（9/10 名、95%CI: 55.50, 99.75）であった。DOR の中央値は未到達（範囲：2.8～27.4+か月）、PFS の中央値は未到達（範囲：1.4～28.8+か月）であった。OS の中央値は未到達（範囲：4.4～28.9+か月）であった。ベースライン時に測定可能な脳病変を有する 3 名全てに頭蓋内腫瘍縮小効果が認められ、IC-ORR は 100.0%（3/3 名、95%CI: 29.24, 100.00）であった。

いずれのコホートでも、化学療法歴の有無にかかわらず、良好な cORR が認められた（5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc Table 13j）。

日本人集団の結果は G208 試験全体と類似していた。

表 2.7.3-7 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** |
|---|---|---|
| **IRC-assessed 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.

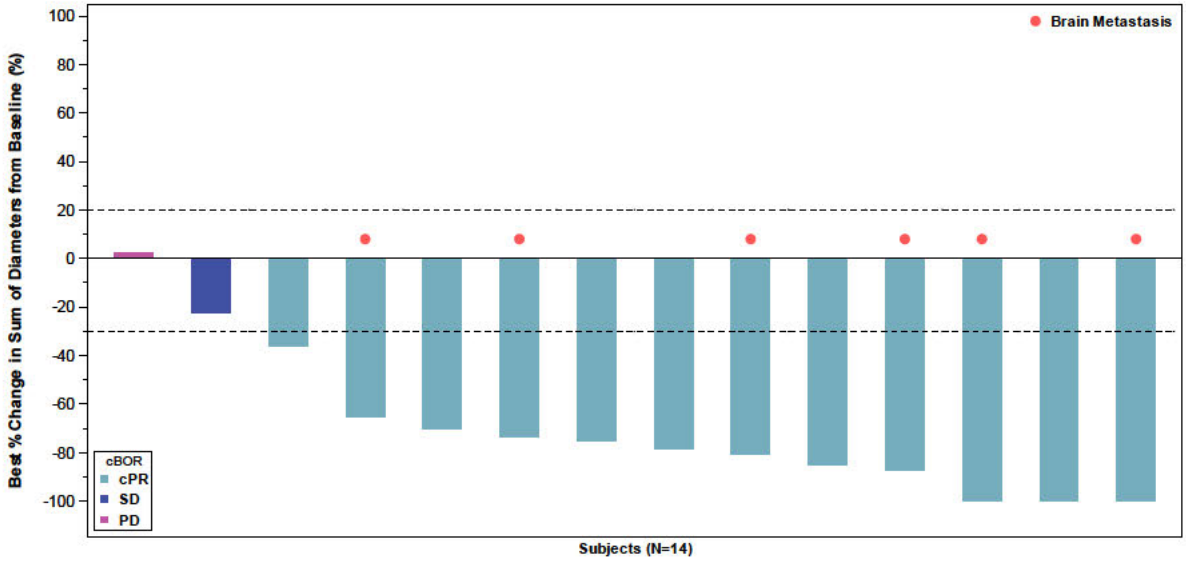
e: DOR was calculated among participants with confirmed response using Kaplan-Meier estimates.

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

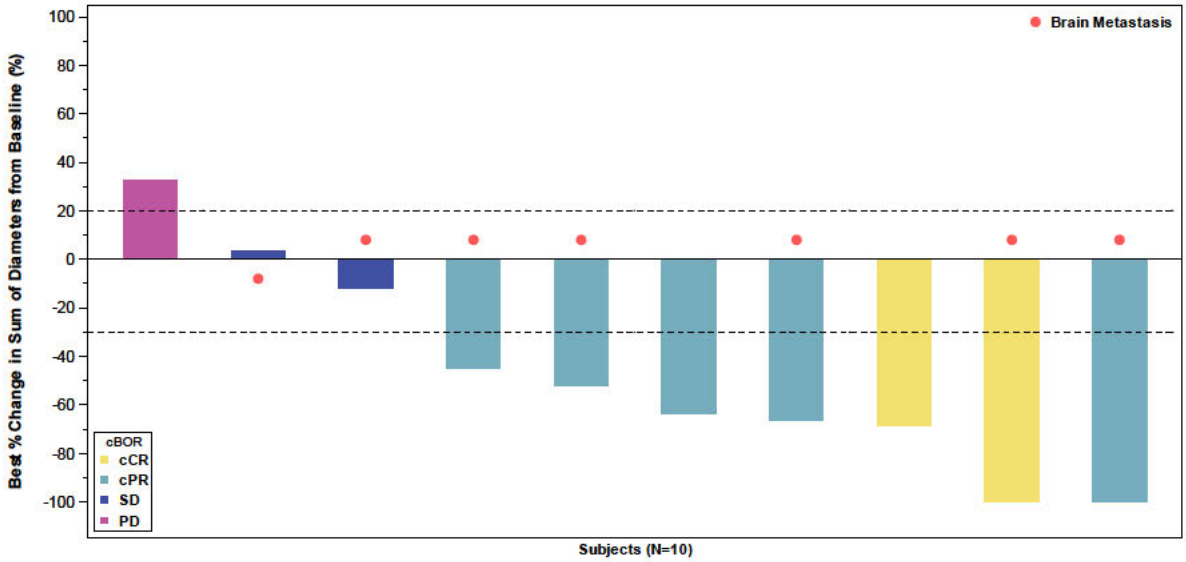
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc Table 4j

図 2.7.3-11 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



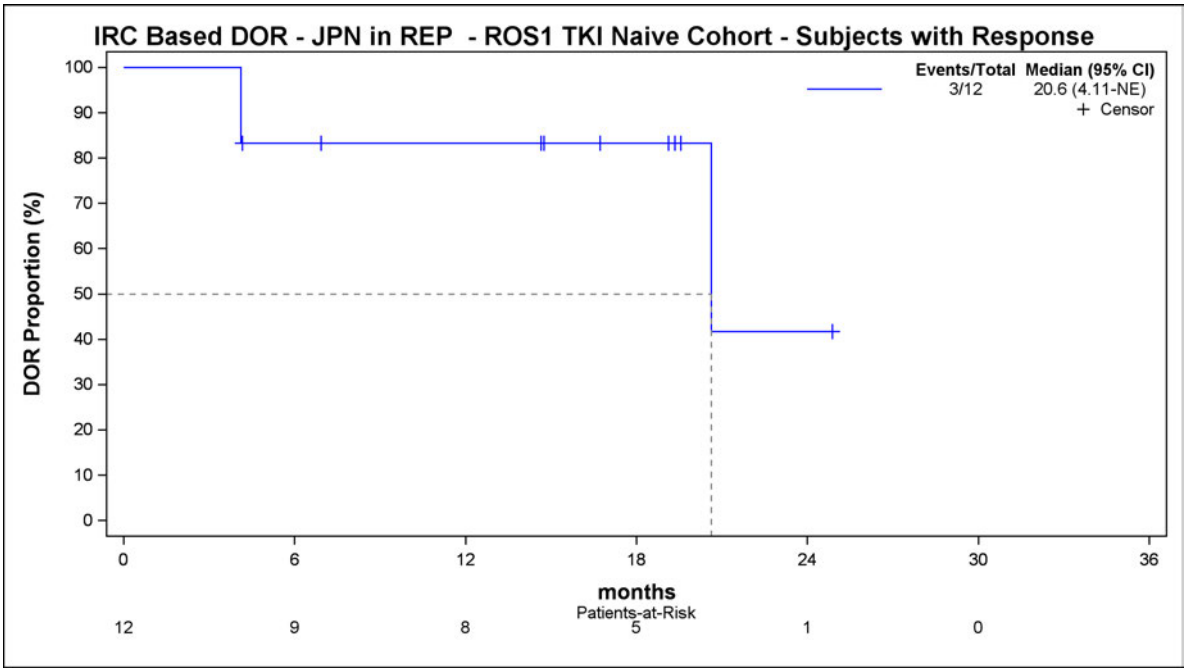

Abbreviation: cBOR, confirmed Best Overall Response; cCR, confirmed Complete Response; cPR, confirmed Partial Response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, Stable Disease; PD, Progressive Disease

[1] Brain Metastasis: Indicating subjects with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.

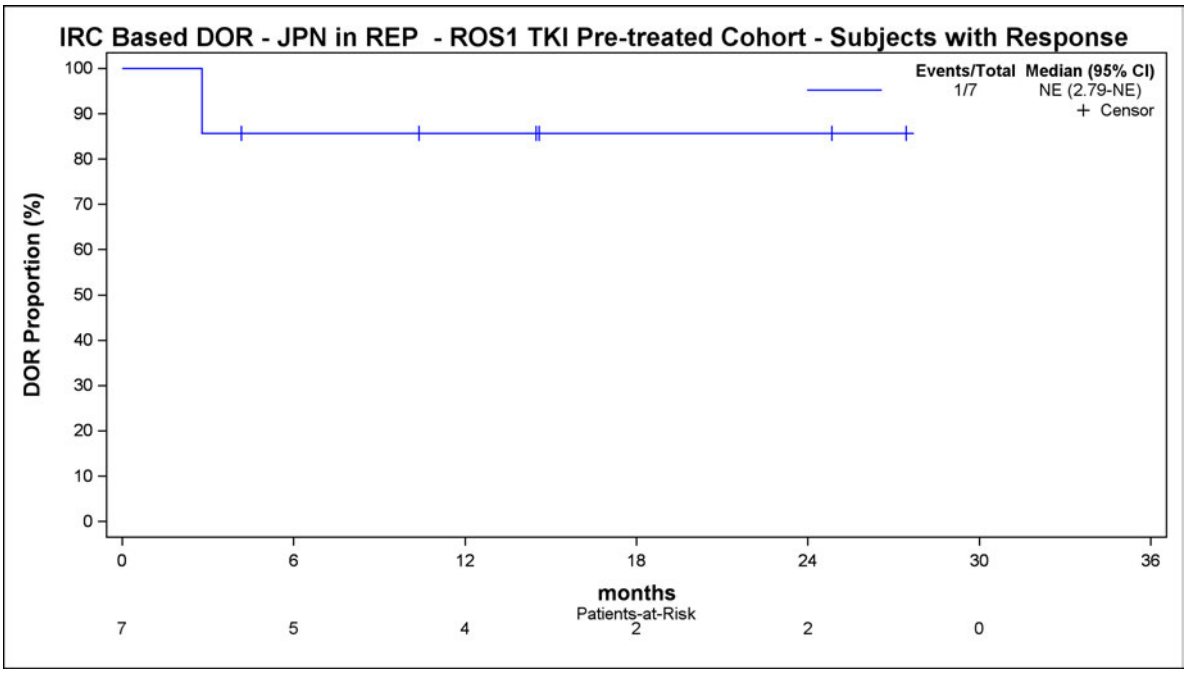
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_1_1_1_waterfall_c1j, f_14_2_1_2_1_waterfall_c2j

図 2.7.3-12 日本人集団の IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）

コホート 1




コホート 2

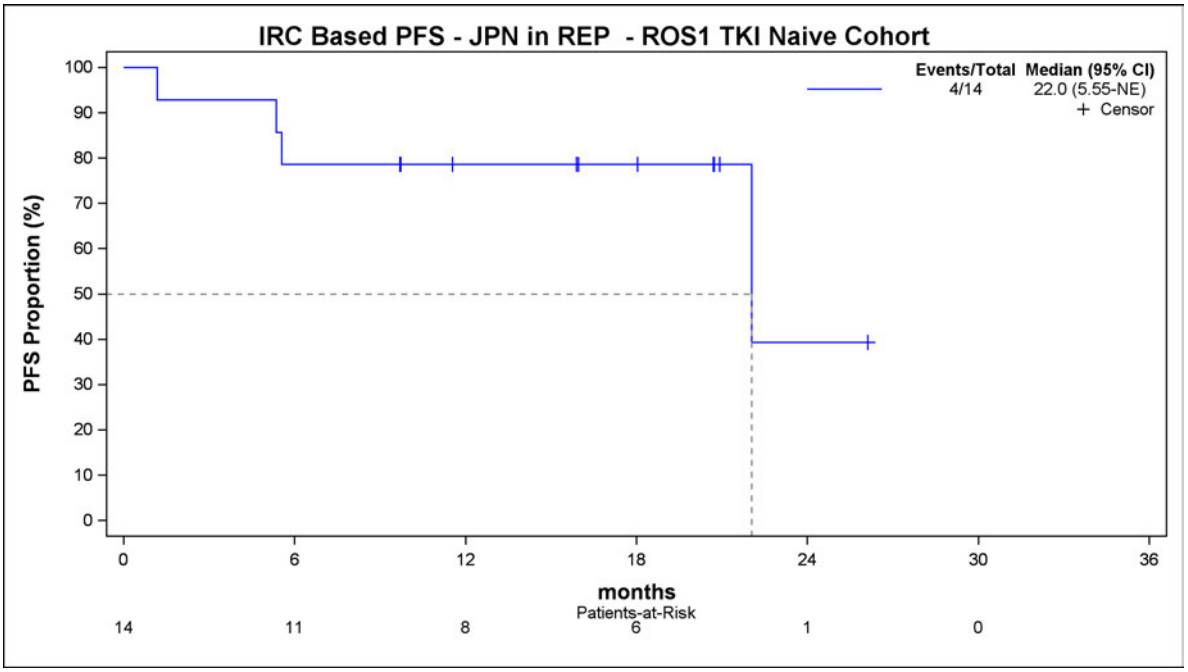



Abbreviation: CI, confidence interval; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; NE, not estimated; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

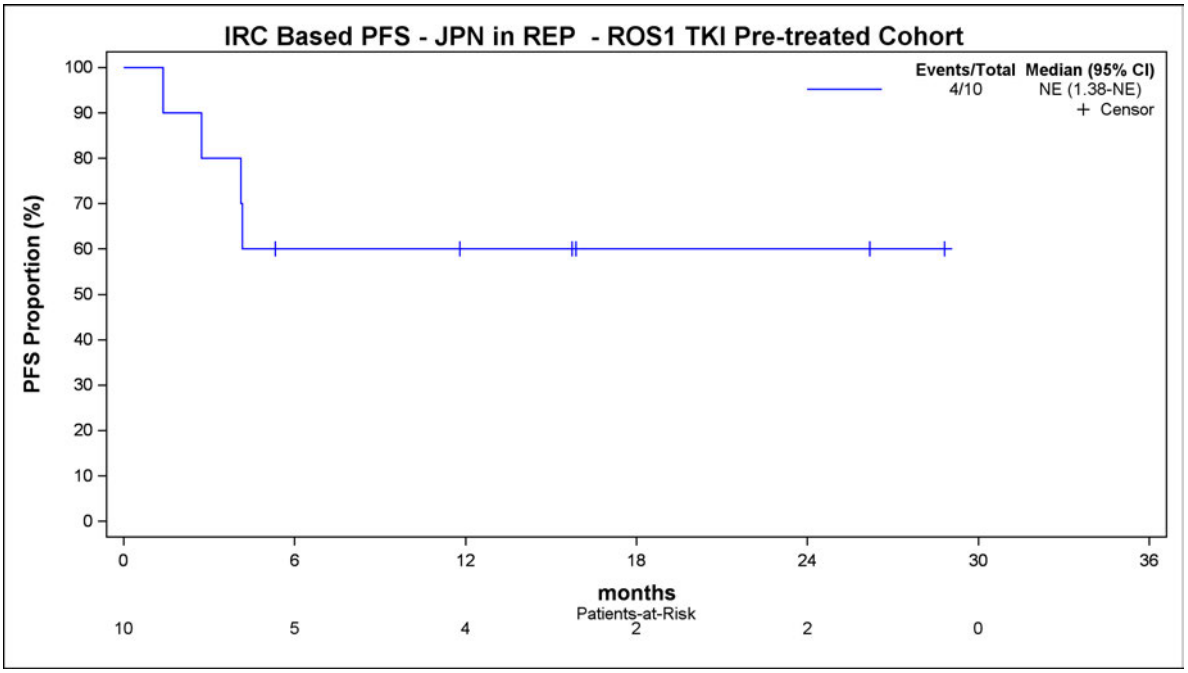
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_2_1_1_km_dor_c1_j_1, f_14_2_2_1_1_km_dor_c2_j_1

図 2.7.3-13 日本人集団の 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

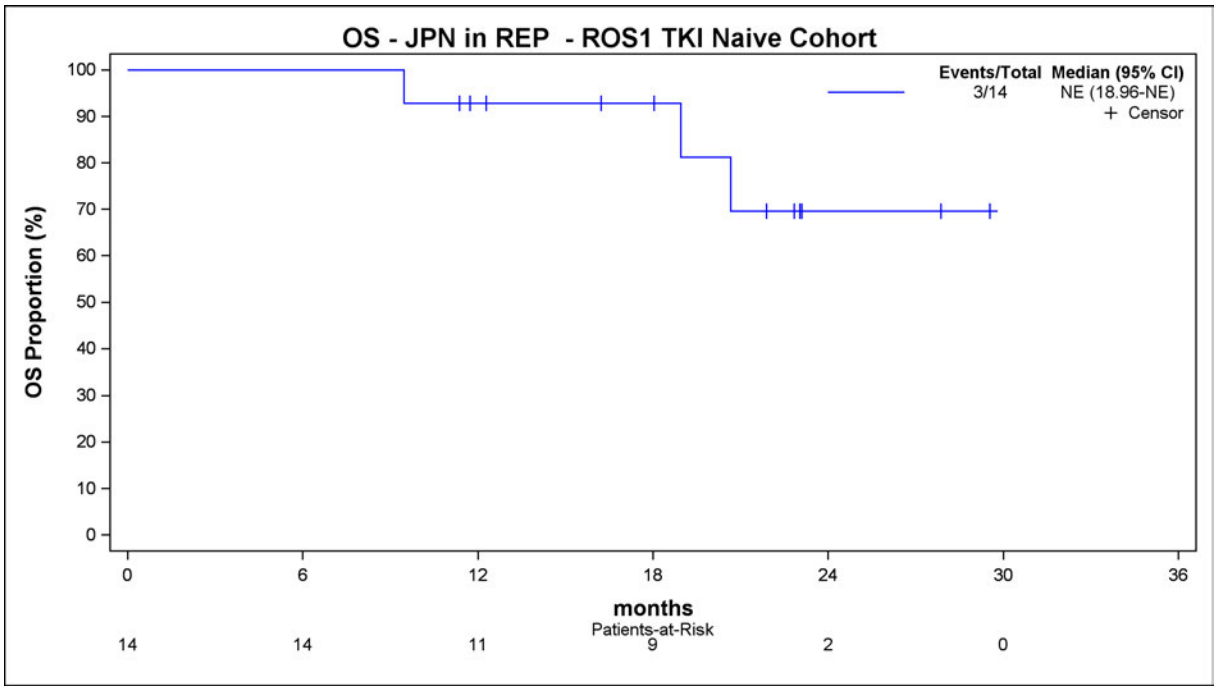



Abbreviation: CI, confidence interval; IRC, Independent Review Committee; NE, not estimated; PFS, Progression-Free Survival; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

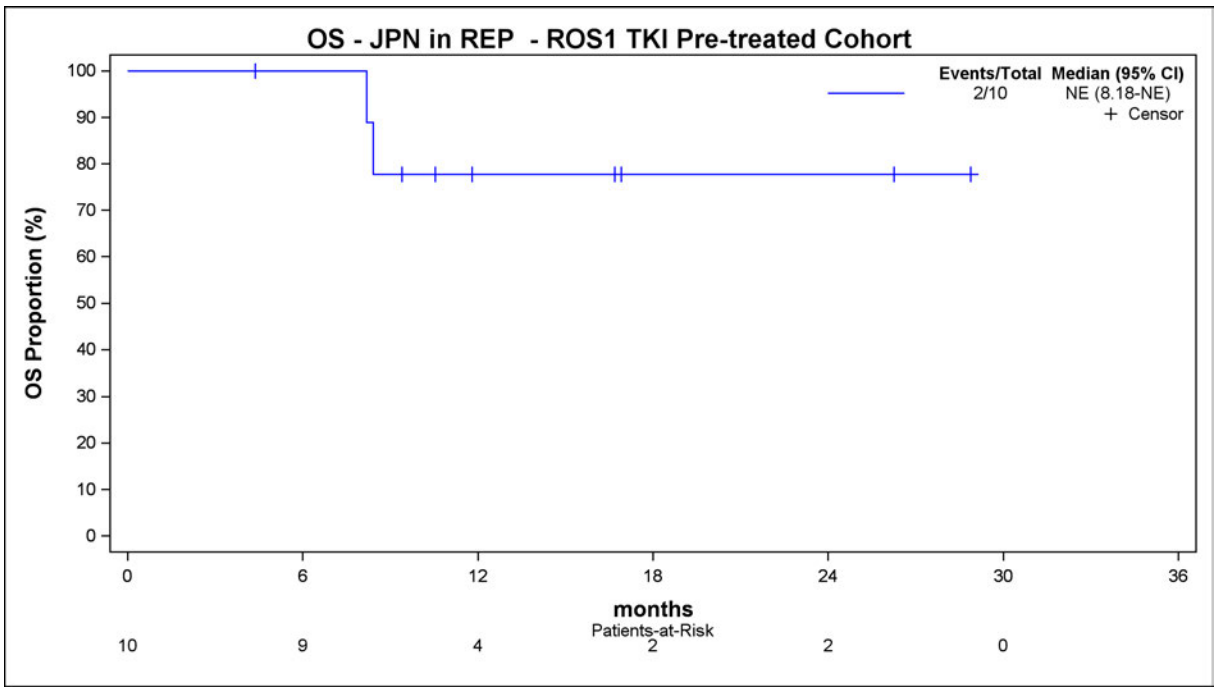
引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_3_1_1_km_pfs_c1_j_1, f_14_2_3_2_1_km_pfs_c2_j_1

図 2.7.3-14 日本人集団の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（G208 試験）

コホート 1




コホート 2




Abbreviation: CI, confidence interval; NE, not estimated; OS, Overall Survival; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor

引用元：5.3.5.2.4-34 AB-106-G208 試験 Adhoc f_14_2_5_1_1_km_os_c1_j_1, f_14_2_5_2_1_km_os_c2_j_1

### 2.7.3.2.2 AB-106-C203 試験

#### 2.7.3.2.2.1 被験者の内訳

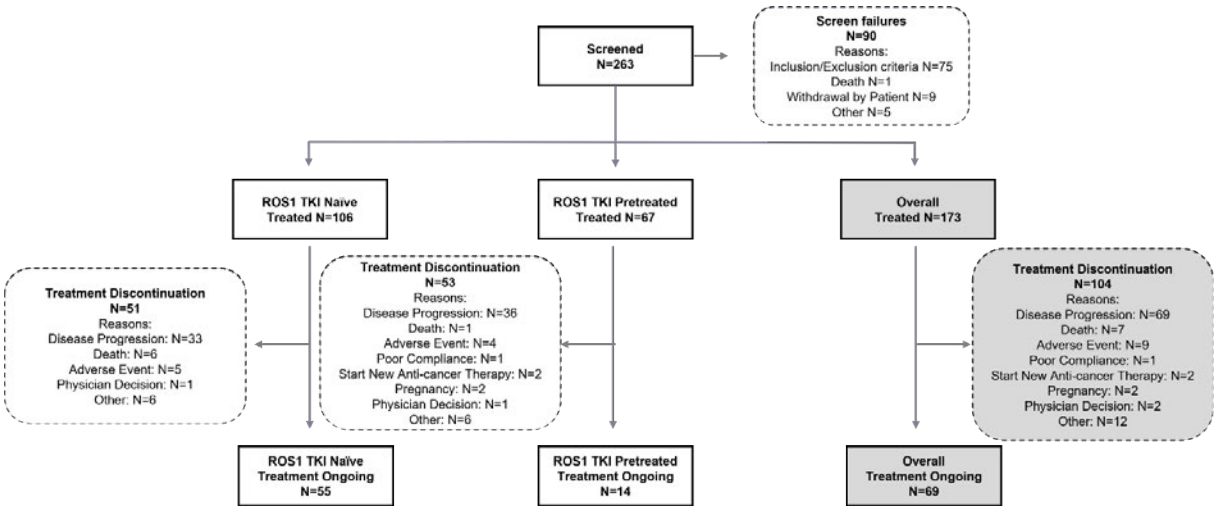
被験者の内訳を図 2.7.3-15 に示した。

データカットオフ時点で、全体で 173 名を登録した。ROS1 TKI 未治療群は 106 名、ROS1 TKI

既治療群は 67 名であった。

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。いずれの群でも、投与中止の主な理由は疾患進行であった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.1.1.1）。

図 2.7.3-15 被験者の内訳（C203 試験）




Abbreviations: N, total number of participants; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Data cutoff: 07 June 2024.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 1

### 2.7.3.2.2.2 解析対象集団

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 名はコホート 2 のパート 1 に含め、登録した全ての被験者を対象とした（表 2.7.3-3）。

安全性解析対象集団は、少なくとも 1 回本剤を投与した被験者とし、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 67 名であった。

有効性の主要な解析対象集団である REP は、適切な検査により *ROS1* 融合遺伝子陽性と判定され、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 つ有し、少なくとも 1 回本剤を投与した被験者とした。REP は、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 66 名であった。

REP2 は、適切な検査により *ROS1* 融合遺伝子陽性と判定され、ベースライン時に医師判定による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。REP2 は、ROS1 TKI 未治療群が 106 名、ROS1 TKI 既治療群が 66 名であった。

IAP は REP の部分集団で、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。IAP は、ROS1 TKI 未治療群が 8 名、ROS1 TKI 既治療群が 15 名であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 11）。

### 2.7.3.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

安全性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を表 2.7.3-8 に示した。

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 人口統計学的特性及びベースライン特性／安全性解析対象集団（C203 試験）

| **Category, n (%)** | **ROS1 TKI Naïve N=106** | **ROS1 TKI Pretreated N=67** | **Overall N=173** |
|---|---|---|---|
| **Sex** | | | |
| Male | 47 (44.3) | 26 (38.8) | 73 (42.2) |
| Female | 59 (55.7) | 41 (61.2) | 100 (57.8) |
| **Age (years)** | | | |
| Median | 56.0 | 51.0 | 55.0 |
| Min, Max | 26, 78 | 31, 77 | 26, 78 |
| **Age category** | | | |
| <65 years | 83 (78.3) | 53 (79.1) | 136 (78.6) |
| ≥65 years to <75 years | 21 (19.8) | 13 (19.4) | 34 (19.7) |
| ≥75 years | 2 (1.9) | 1 (1.5) | 3 (1.7) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 106 (0) | 66 (1) | 172 (1) |
| Mean ±SD | 61.73 ±12.144 | 64.20 ±11.604 | 62.68 ±11.966 |
| Median | 60.00 | 63.25 | 61.50 |
| Q1, Q3 | 53.00, 69.00 | 55.00, 71.50 | 54.00, 70.00 |
| Min, Max | 38.3, 115.0 | 40.0, 92.0 | 38.3, 115.0 |
| **Region category** | | | |
| China | 106 (100) | 67 (100) | 173 (100) |
| **ECOG at baseline** | | | |
| 0 | 20 (18.9) | 19 (28.4) | 39 (22.5) |
| 1 | 86 (81.1) | 48 (71.6) | 134 (77.5) |
| **Smoking status** | | | |
| Never smoker | 78 (73.6) | 49 (73.1) | 127 (73.4) |
| Current smoker | 6 (5.7) | 1 (1.5) | 7 (4.0) |
| Former smoker | 22 (20.8) | 17 (25.4) | 39 (22.5) |
| **Disease stage at enrollment** | | | |
| III | 9 (8.5) | 2 (3.0) | 11 (6.4) |

| Category, n (%) | ROS1 TKI Naïve N=106 | ROS1 TKI Pretreated N=67 | Overall N=173 |
|---|---|---|---|
| IV | 97 (91.5) | 65 (97.0) | 162 (93.6) |
| **Prior chemotherapy** | | | |
| Yes | 22 (20.8) | 23 (34.3) | 45 (26.0) |
| No | 84 (79.2) | 44 (65.7) | 128 (74.0) |
| **Lines of prior anti-cancer therapy** | | | |
| 0 | 83 (78.3) | 0 | 83 (48.0) |
| 1 | 22 (20.8) | 54 (80.6) | 76 (43.9) |
| 2 | 1 (0.9) | 12 (17.9) | 13 (7.5) |
| ≥3 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.6) |
| **Prior targeted therapy** | | | |
| Crizotinib | 0 | 67 (100.0) | 67 (38.7) |
| **Brain metastasis by IRC at baseline - mRECIST v1.1** | | | |
| No | 88 (83.0) | 39 (58.2) | 127 (73.4) |
| Yes | 18 (17.0) | 28 (41.8) | 46 (26.6) |
| **G2032R mutation at baseline** | | | |
| Yes | - | 12 (17.9) | - |
| No | - | 16 (23.9) | - |
| Unavailable | - | 39 (58.2) | - |
| **Tumor type at enrollment** | | | |
| Adenocarcinoma | 102 (96.2) | 62 (92.5) | 164 (94.8) |
| Squamous cell carcinoma | 0 | 3 (4.5) | 3 (1.7) |
| Adeno-squamous carcinoma | 3 (2.8) | 2 (3.0) | 5 (2.9) |
| Unknown | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.6) |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; 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; Q1, first quartile; Q3, third quartile; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: The Safety Analysis Set included all participants who received at least one dose of taletrectinib.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 14, Table 18

#### 2.7.3.2.2.4 試験薬の曝露状況

データカットオフ時点で、本剤の曝露期間の中央値は ROS1 TKI 未治療群で 19.24 か月（範囲：0.9～45.6 か月）、ROS1 TKI 既治療群で 7.62 か月（範囲：0.2～38.7 か月）であった。

相対用量強度の中央値は、両群とも 99%超であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 30）。

#### 2.7.3.2.2.5 有効性の結果

##### 2.7.3.2.2.5.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

REP を対象とした、有効性の結果の要約を表 2.7.3-9 に示した。また、IRC 判定による腫瘍径の

最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-16 に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の追跡期間の中央値は 36.40 か月で、奏効した全ての被験者（100.0%）が最初の奏効から 12 か月以上経過していた。ROS1 TKI 既治療群の追跡期間の中央値は 30.37 か月で、奏効した全ての被験者（100.0%）が最初の奏効から 6 か月以上経過していた（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.10.1, Table 14.2.10.3）。

ROS1 TKI 未治療群では、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 90.6%（96/106 名、95%CI: 83.33, 95.38）で、cCR と判定された被験者が 5 名（4.7%）、cPR と判定された被験者が 91 名（85.8%）であった。IRC 判定による DCR は 95.3%（101/106 名、95%CI: 89.33, 98.45）であった。98.1%（102/104 名）の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-66.39%（範囲：-100.0～56.8%）であった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.11.1）。

ROS1 TKI 既治療群では、主要評価項目である IRC 判定による cORR は 51.5%（34/66 名、95%CI: 38.88, 64.01）で、cPR と判定された被験者が 34 名（51.5%）であった。IRC 判定による DCR は 83.3%（55/66 名、95%CI: 72.13, 91.38）であった。86.7%（52/60 名）の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-50.98%（範囲：-100.0～136.5%）であった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.11.1）。

いずれの群でも、IRC 判定による cORR と医師判定による cORR は一貫していた。

表 2.7.3-9 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** |
|---|---|---|
| **IRC-assessed 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] |

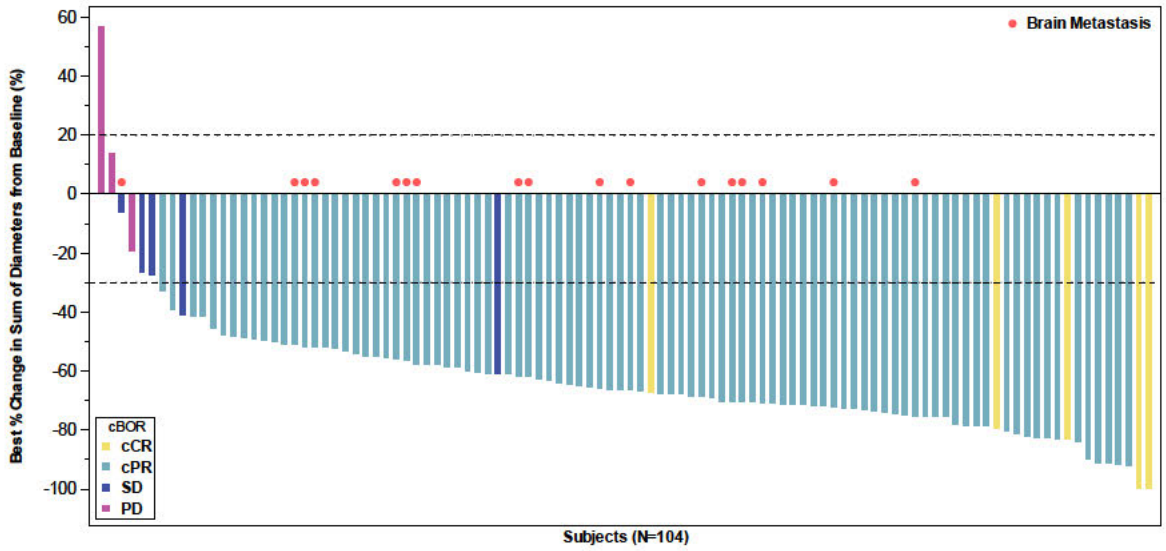
Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed objective response rate; IAP, Intracranial Analysis Population; IC-ORR, intracranial objective response rate; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, 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

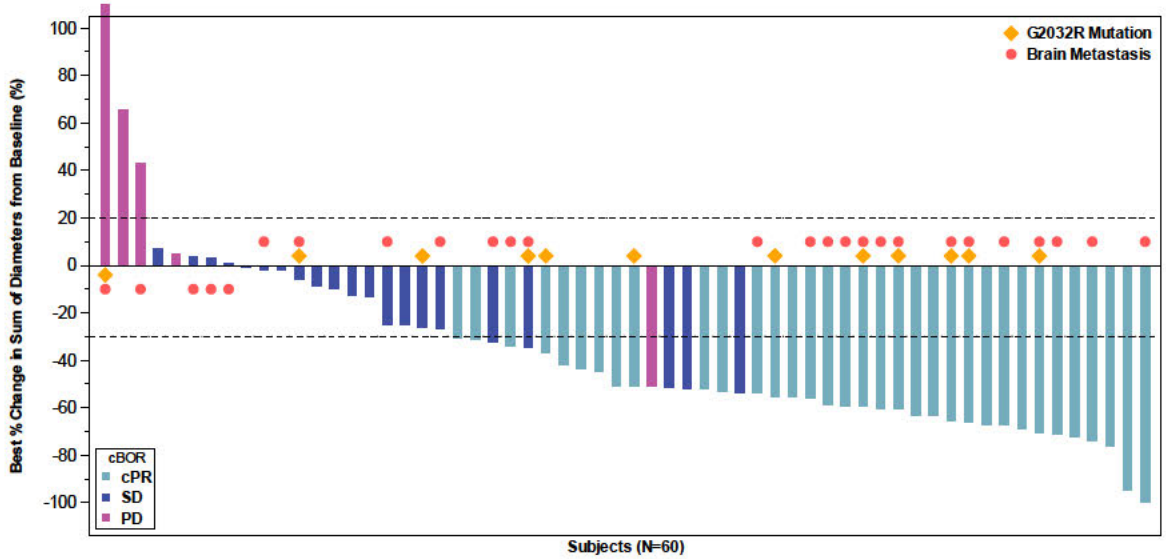
primary malignancies.
b: Clopper-Pearson method was used to calculate CI.
c: IC-ORR is based on the IAP, which is a subset of REP and includes all participants who have at least 1 measurable brain metastases at baseline per mRECIST v1.1 by IRC.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 20, Table 21, Table 26

図 2.7.3-16 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

#### 2.7.3.2.2.5.2 奏効期間

REP を対象とした、IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-17 に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群では、29.2%の被験者にイベントが発生したが、奏効した 96 名全ての被験者（100.0%）が最初の奏効から 12 か月以上経過していた。ROS1 TKI 既治療群では、61.8%の被験者にイベントが発生したが、奏効した 34 名全ての被験者（100.0%）が最初の奏効から 6 か月以上経過していた（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 23，5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.10.3）。

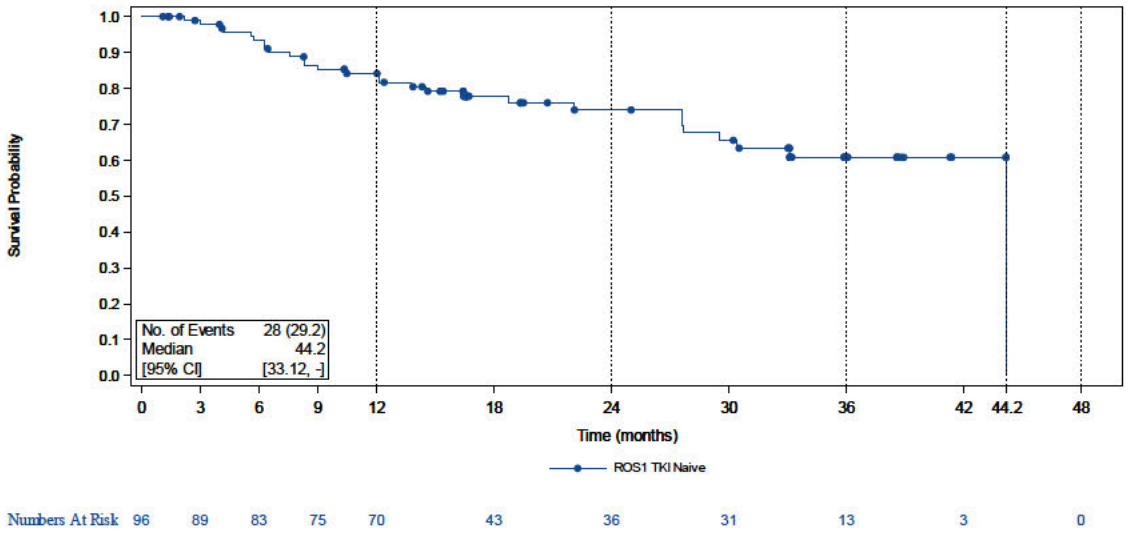
ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 33.12，推定不可、範囲：1.1+～44.2 か月）であり、12 か月時点の DOR 割合は 84.2%（95%CI: 74.71, 90.30）であった。データカットオフ時点で奏効した 96 名のうち 49 名は試験を継続中で奏効が持続していた。DOR の評価をより適切に行うために追跡を継続する予定である（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 23）。

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 7.66, 24.87、範囲：1.4+～35.9+か月）であり、12 か月時点の DOR 割合は 55.9%（95%CI: 36.27, 71.63）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 23）。データカットオフ時点で、奏効した 34 名のうち 7 名が本剤を投与中であった。

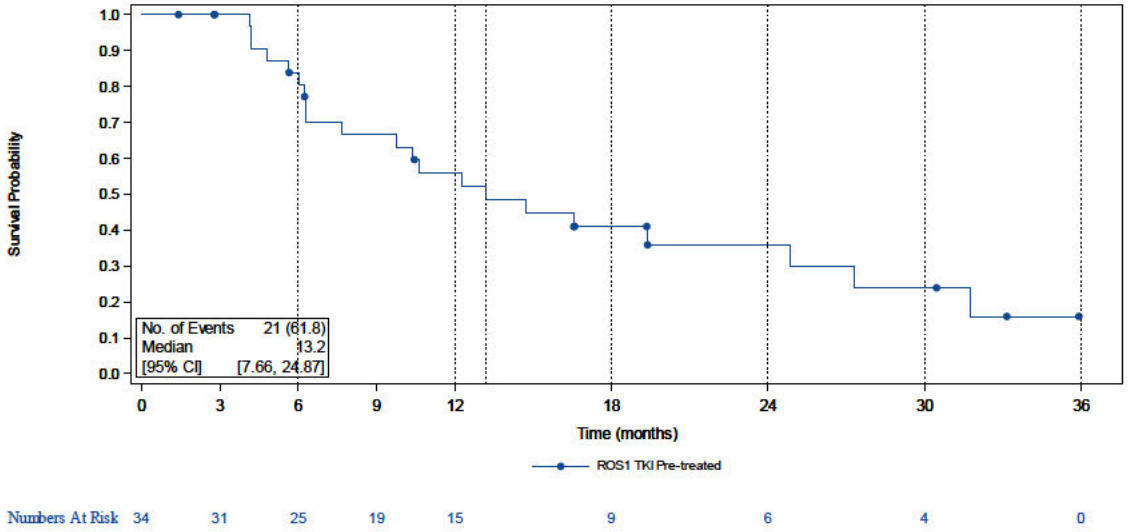
いずれの群でも、IRC 判定による DOR と医師判定による DOR に大きな違いはなかった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.2.1.4, Table 14.2.2.2.4）。

図 2.7.3-17 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



ROS1 TKI 既治療群




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

### 2.7.3.2.2.5.3 無増悪生存期間

REP を対象とした、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-18 に示した。

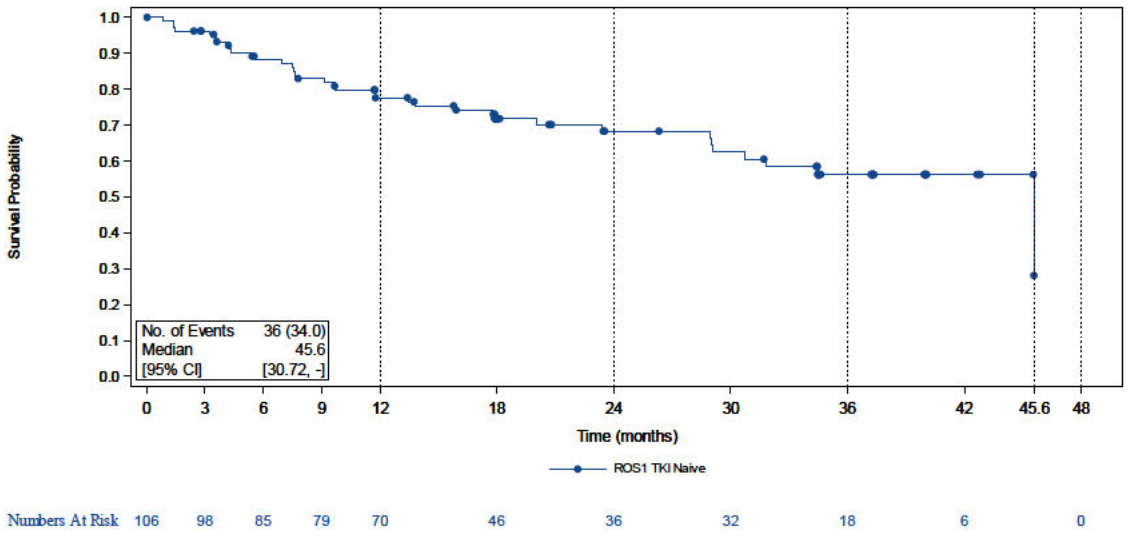
ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 30.72, 推定不可、範囲：0.0～45.6+か月）であり、12 か月時点の PFS 割合は 77.6%（95%CI: 67.98, 84.67）であった。データカットオフ時点で、106 名のうち 49 名は無増悪かつ生存していることから、追跡を継続することで PFS の評価がより適切に行えることが示唆された（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 24）。

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 5.52, 11.96、範囲：0.0～37.3+か月）であり、12 か月時点の PFS 割合は 37.1%（95%CI: 24.48, 49.74）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 24）。

いずれの群でも、IRC 判定による PFS と医師判定による PFS に大きな違いはなかった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.4）。

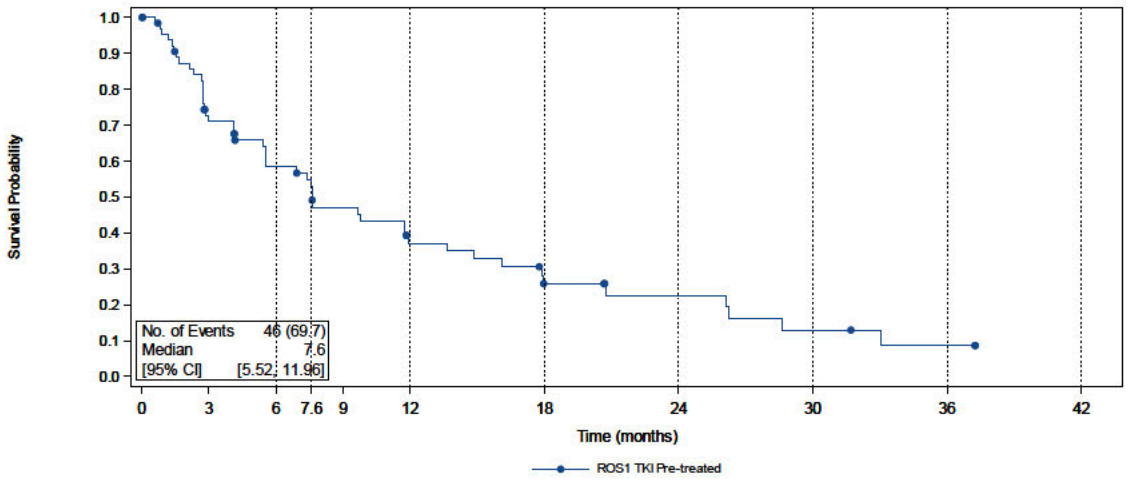
図 2.7.3-18 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）

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

### 2.7.3.2.2.5.4 全生存期間

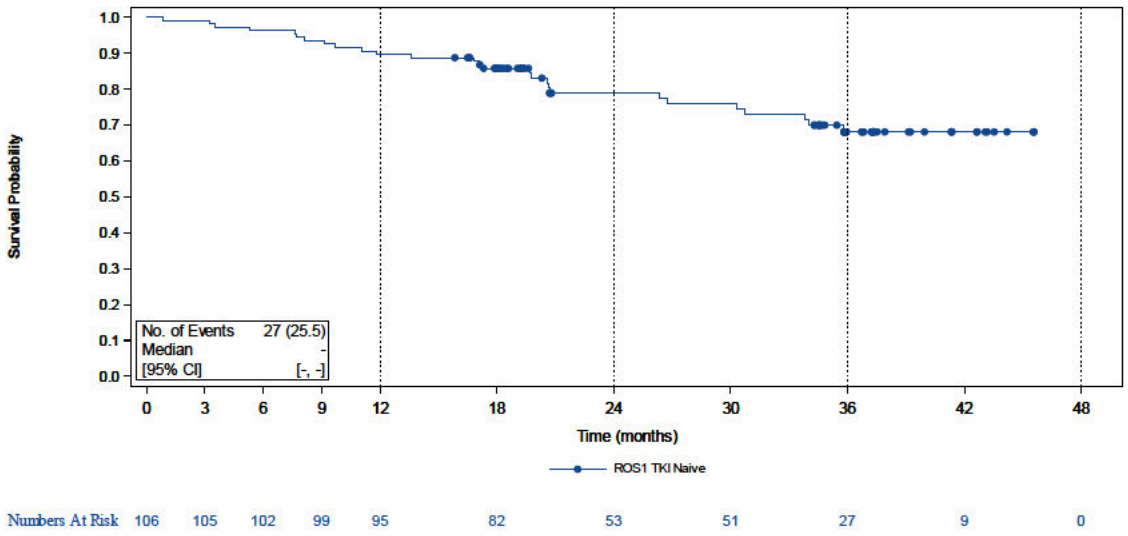
REP を対象とした、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-19 に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、OS の中央値は未到達（範囲：0.9～45.6+か月）で、36 か月時点の OS 割合は 68.0%（95%CI: 56.32, 77.22）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 25）。

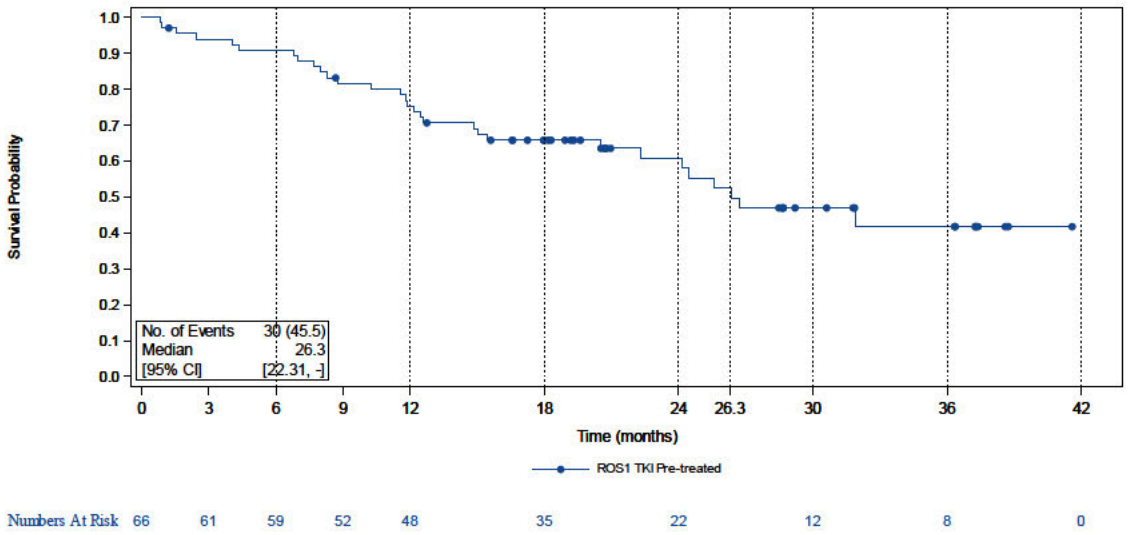
ROS1 TKI 既治療群では、OS の中央値は 26.3 か月（95%CI: 22.31, 推定不可、範囲：0.8～41.6+か月）で、24 か月時点の OS 割合は 60.7%（95%CI: 46.86, 72.03）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 25）。

図 2.7.3-19 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験）

ROS1 TKI 未治療群




ROS1 TKI 既治療群




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 11

### 2.7.3.2.2.5.5 頭蓋内腫瘍縮小効果

IAP の ROS1 TKI 未治療群では、IC-ORR は 87.5%（7/8 名、95%CI: 47.35, 99.68）で、cPR と判定された被験者が 7 名（87.5%）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 26）。IC-DOR の中央値は 17.0 か月（95%CI: 6.47, 推定不可、範囲：4.2～33.0+か月）であった（5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.7.1.1）。IC-PFS の中央値は 16.0 か月（95%CI: 2.79, 31.70、範囲：2.8～34.5+か月）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 27）。

IAP の ROS1 TKI 既治療群では、IC-ORR は 75.0%（12/16 名、95%CI: 47.62, 92.73）で、cPR と判定された被験者が 12 名（75.0%）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 26）。IC-DOR の中央値は 11.9 か月（95%CI: 6.93, 推定不可、範囲：2.8+～23.5 か月）であった（5.3.5.2.5-3 AB-106-

C203 試験 Table 14.2.7.2.1)。IC-PFS の中央値は 12.6 か月（95%CI: 5.55, 推定不可、範囲 : 0.0～26.2 か月）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 27)。

#### 2.7.3.2.2.5.6 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性

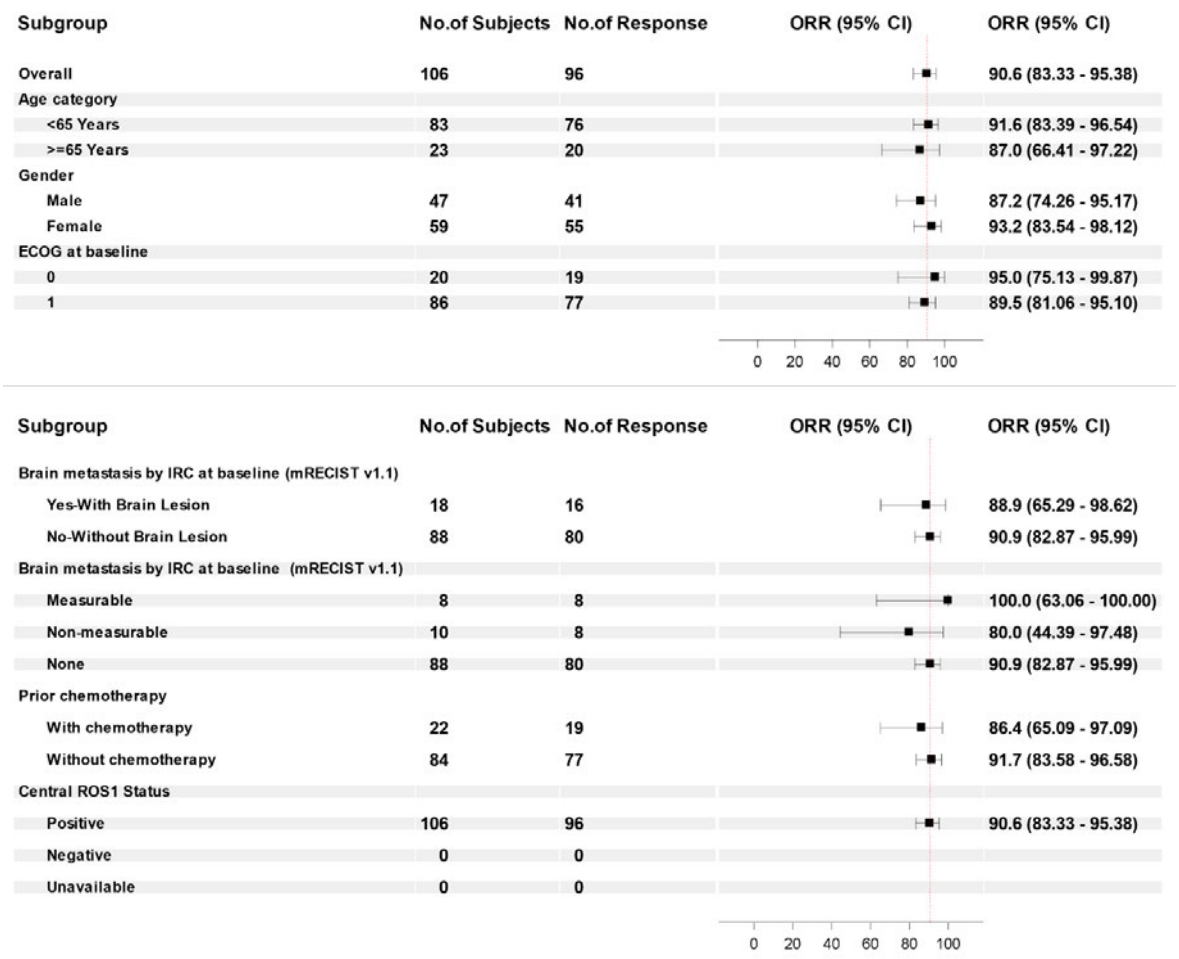
ベースライン時に第一世代 ROS1 TKI に共通の耐性変異である G2032R 変異が陽性の被験者に対しても本剤は有効であり、G2032R 変異が陽性であった 12 名のうち 8 名で cPR が認められ、cORR は 66.7%（8/12 名、95%CI: 34.89, 90.08）であった（5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 22)。

#### 2.7.3.2.2.5.7 部分集団解析

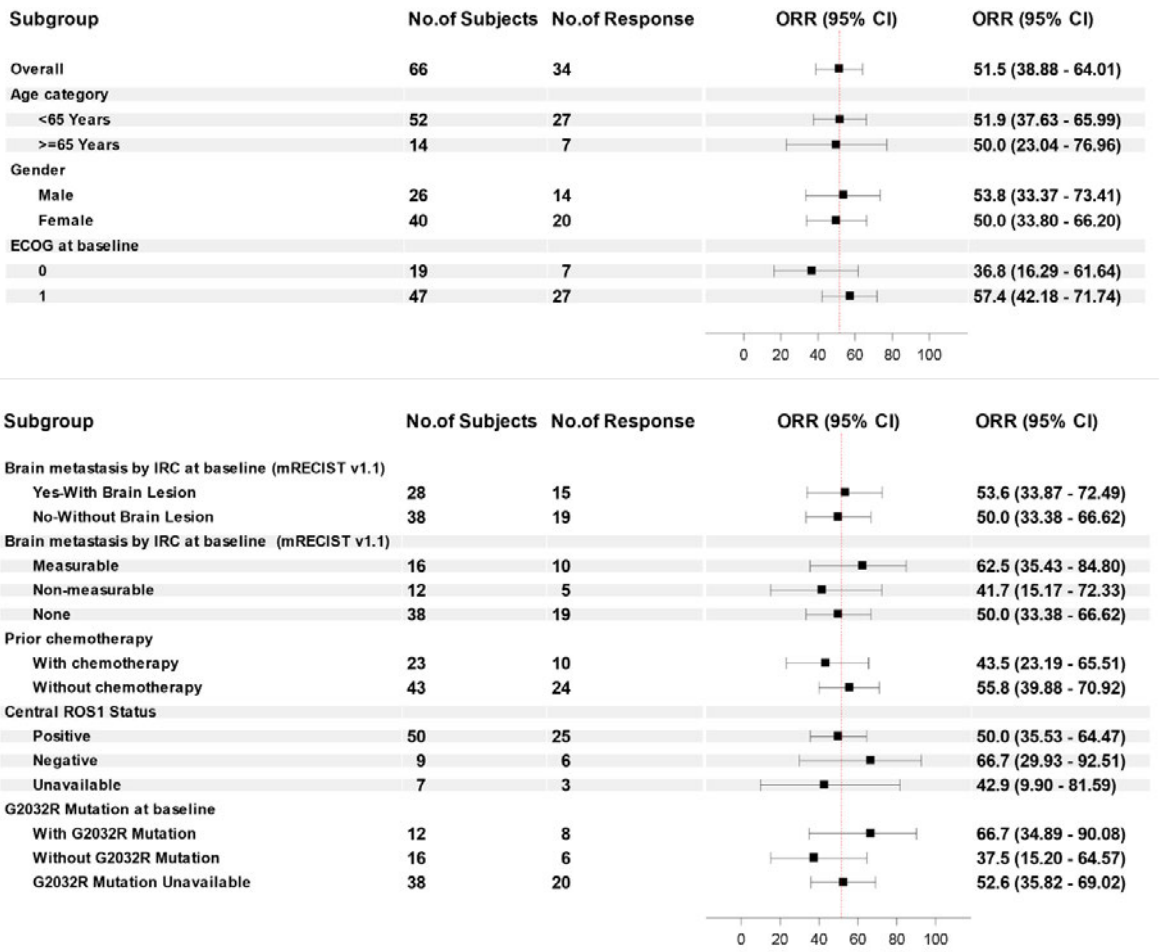
REP を対象とした、部分集団別の IRC 判定による cORR を図 2.7.3-20 に示した。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、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。

図 2.7.3-20 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（C203 試験）
ROS1 TKI 未治療群



ROS1 TKI 既治療群




Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR, objective response rate; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the REP.
Note: The Clopper and Pearson method was used to calculate CI.
引用元：5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Figure 4, Figure 5

### 2.7.3.2.2.6 有効性の結果（ステージ 2 のパート 2）

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。

#### 2.7.3.2.2.6.1 客観的奏効割合及び病勢コントロール割合

パート 2 の REP を対象とした、有効性の結果の要約を表 2.7.3-10 に示した。また、IRC 判定による腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-21（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-22（ROS1 TKI 既治療群）、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 を図 2.7.3-23 及び図 2.7.3-24 に、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 を図 2.7.3-25 及び図 2.7.3-26 に示した。

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

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による cORR は 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。

表 2.7.3-10 RECIST Version 1.1 に基づく有効性の結果の要約／REP（C203 試験、パート 2）

| | **Cohort 1 ROS1 TKI Naive N=60** | **Cohort 2 ROS1 TKI Pretreated N=44** |
|---|---|---|
| **Median follow-up (months)** | 20.40 | 20.96 |
| **IRC-assessed cORR, n (%)** | 54 (90.0) | 22 (50.0) |
| Two-sided 95%CI[a] | (79.49, 96.24) | (34.56, 65.44) |
| **IRC-assessed Disease control rate, n (%)** | 57 (95.0) | 38 (86.4) |
| Two-sided 95%CI[a] | (86.08, 98.96) | (72.65, 94.83) |
| **Investigator-assessed cORR, n (%)** | 50 (83.3) | 20 (45.5) |
| Two-sided 95%CI[a] | (71.48, 91.71) | (30.39, 61.15) |
| **Investigator-assessed Disease control rate, n (%)** | 57 (95.0) | 38 (86.4) |
| Two-sided 95%CI[a] | (86.08, 98.96) | (72.65, 94.83) |
| **IRC-assessed IC-ORR, n/N (%) per mRECIST v1.1[b]** | 5/6 (83.3) | 8/11 (72.7) |
| Two-sided 95%CI[a] | (35.88, 99.58) | (39.03, 93.98) |

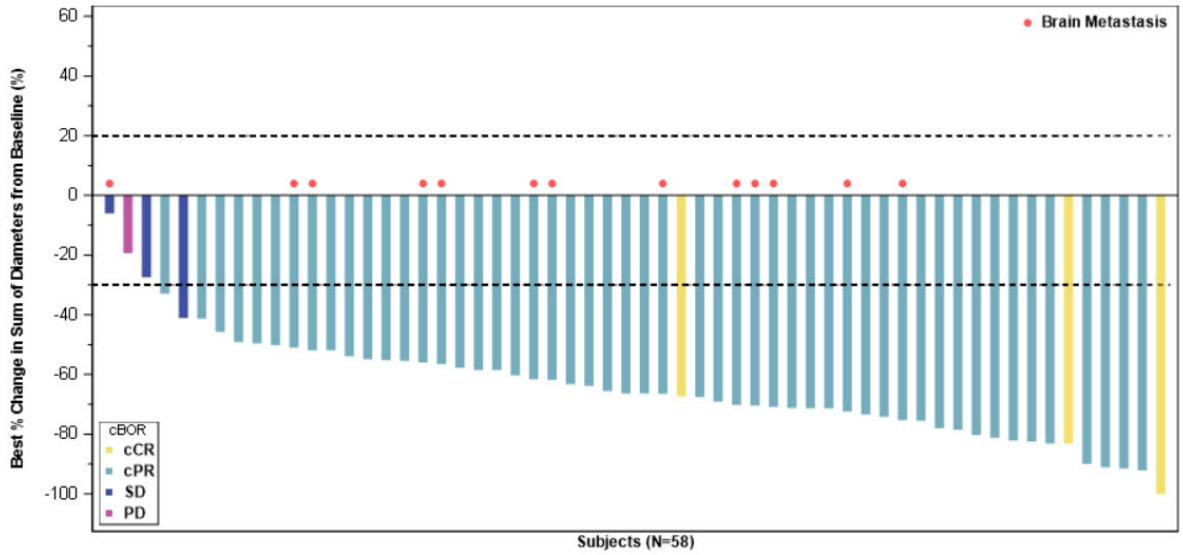
Abbreviations: CI, confidence interval; cORR, confirmed objective response rate; IAP, Intracranial Analysis Population; IC-ORR, intracranial objective response rate; IRC, independent review committee; mRECIST, response evaluation criteria in solid tumors; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, Tyrosine Kinase Inhibiror

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

b: 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.

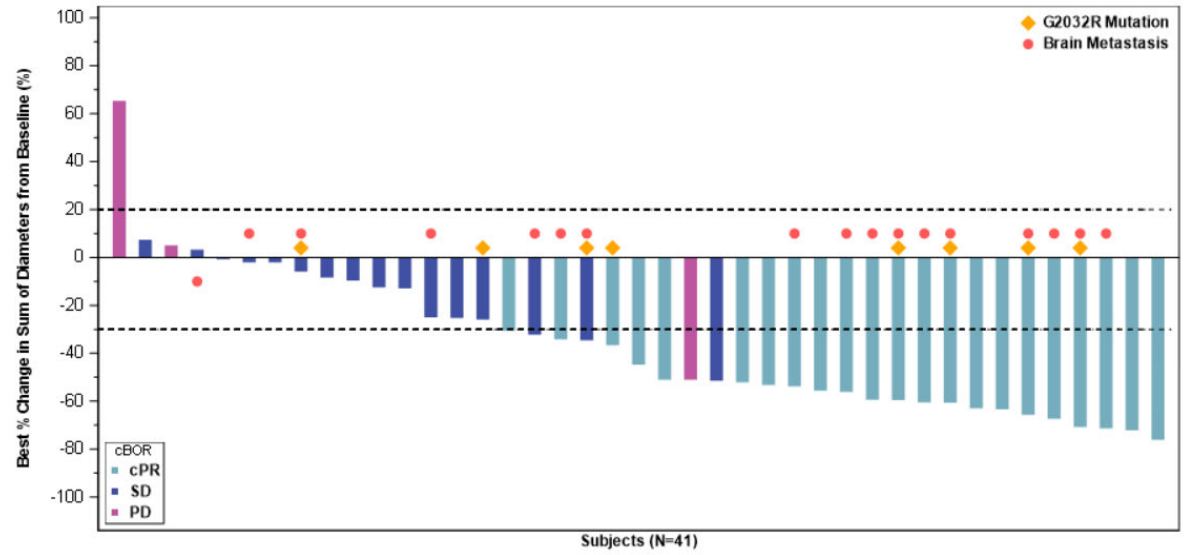
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc 273Table 9 Part2

図 2.7.3-21 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、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）



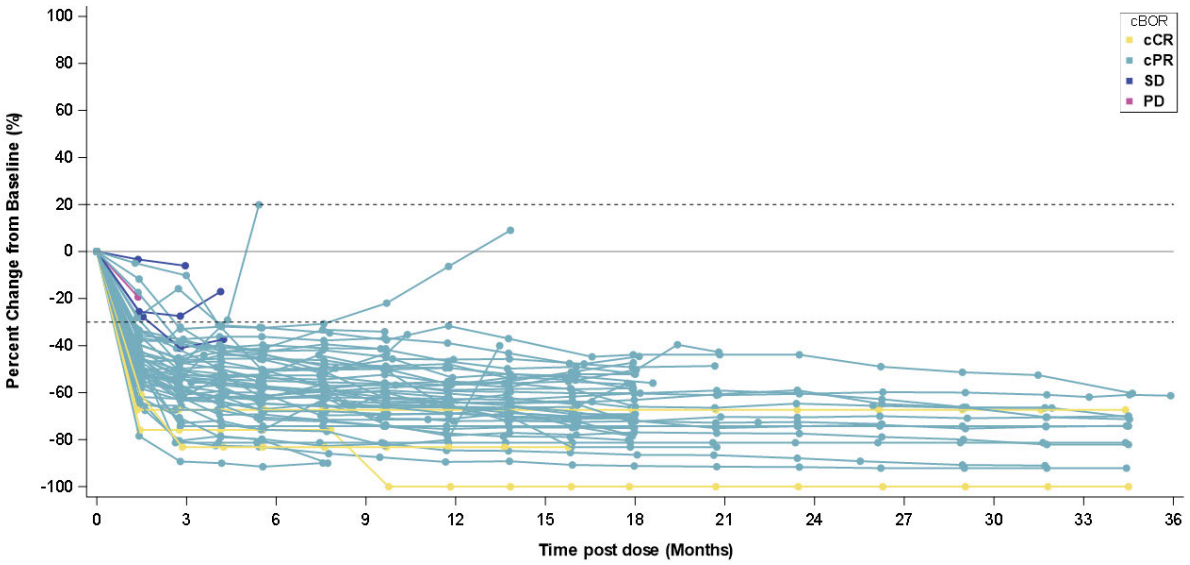

Abbreviation: cBOR, confirmed Best Overall Response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed Partial Response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NE, not evaluable; PD, Progressive Disease; SD, Stable Disease
[1] Brain Metastasis: Indicating subjects with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.
[2] 2 subjects with confirmed BOR as NE were not displayed in the figure.
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_1_1_1_waterfall_naive Part2

図 2.7.3-22 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、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）



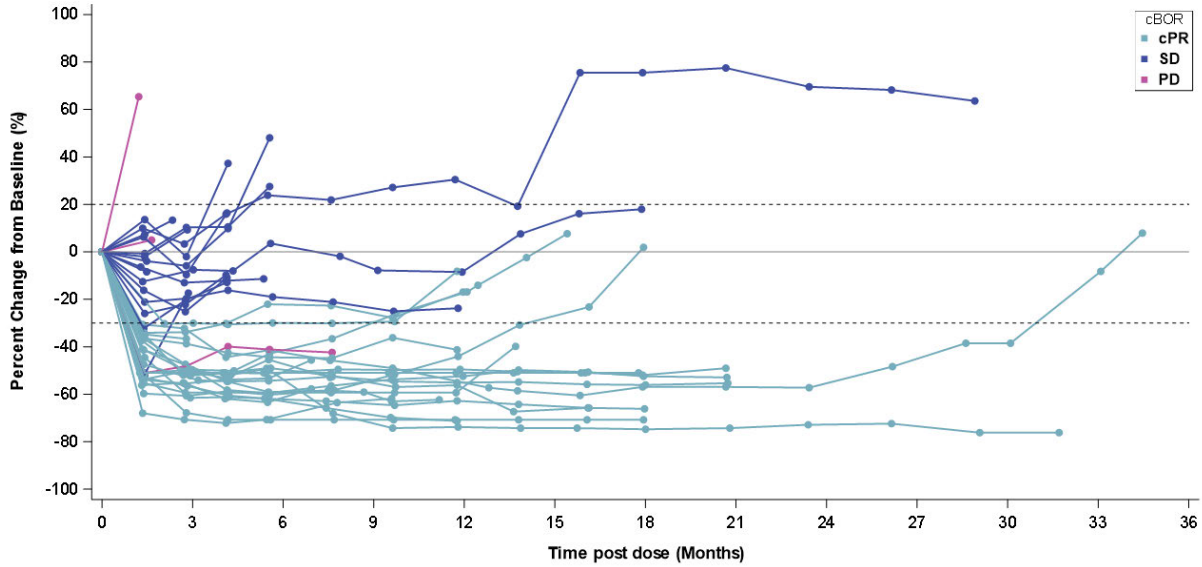

Abbreviation: cBOR, confirmed Best Overall Response; cPR, confirmed Partial Response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; NE, not evaluable; PD, Progressive Disease; SD, Stable Disease; SOD, sum of diameters
[1] Target lesion SOD of one subject had increased 136.5%, which was cut at 100% in the figure due to page size limit.
[2] Brain Metastasis: Indicating subjects with brain lesion at baseline assessed by IRC according to mRECIST v1.1.
[3] 3 subjects with cBOR as NE were not displayed in the figure.
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_1_2_1_waterfall_trt Part2

図 2.7.3-23 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）



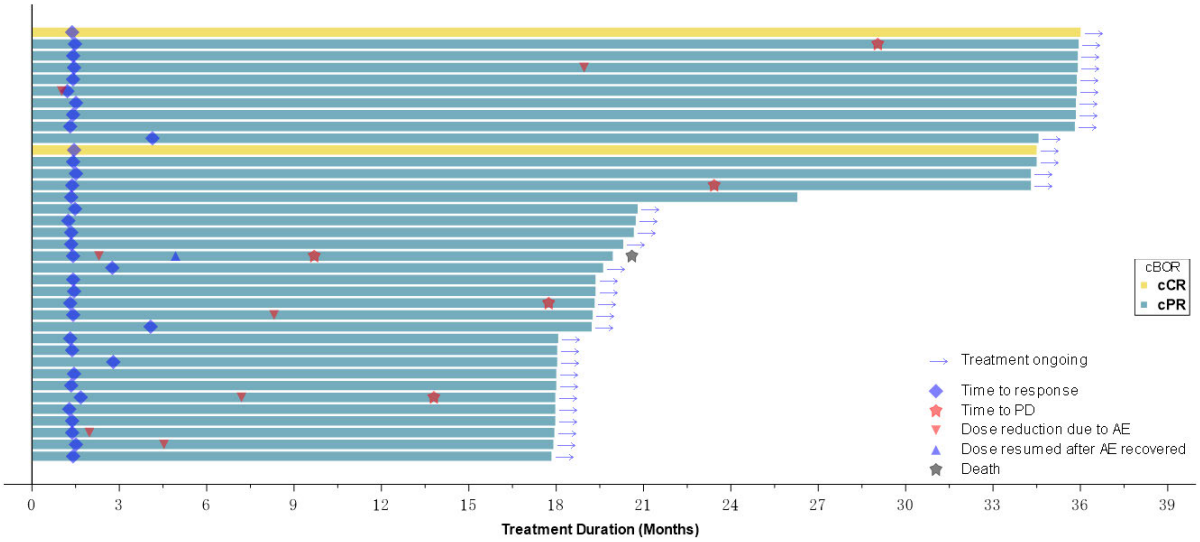

Abbreviation: cBOR, confirmed best overall response; cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; NE, not evaluable; PD, progressive disease; SD, stable disease.
[1] 2 subjects with confirmed BOR as NE were not displayed in the figure.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable 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

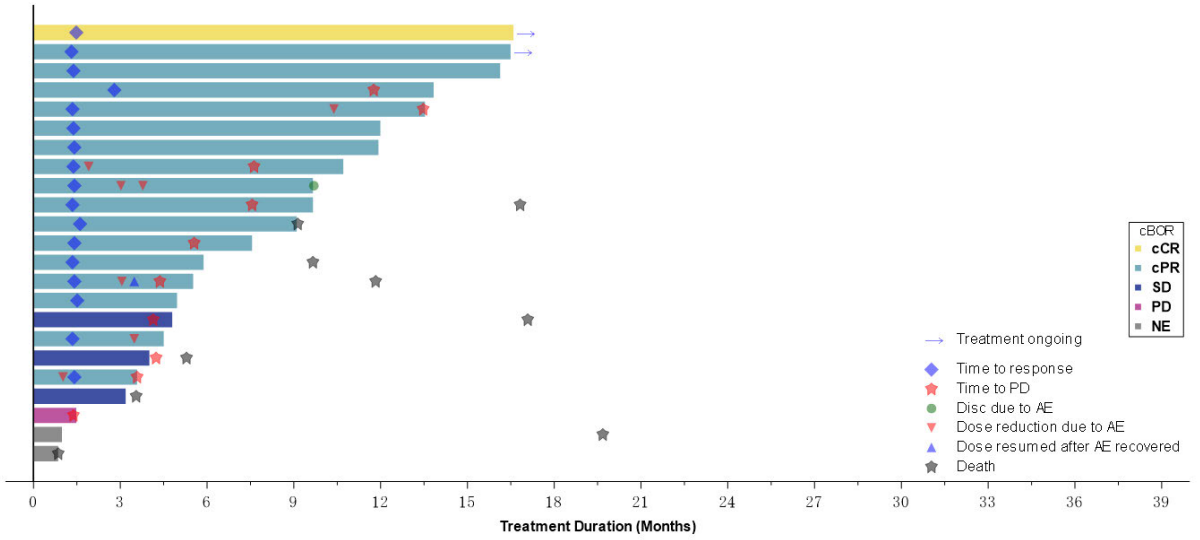
図 2.7.3-24 IRC 判定による各患者の標的病変の腫瘍径和の変化率の spider plot／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）




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_2_2_spider_trtPart2

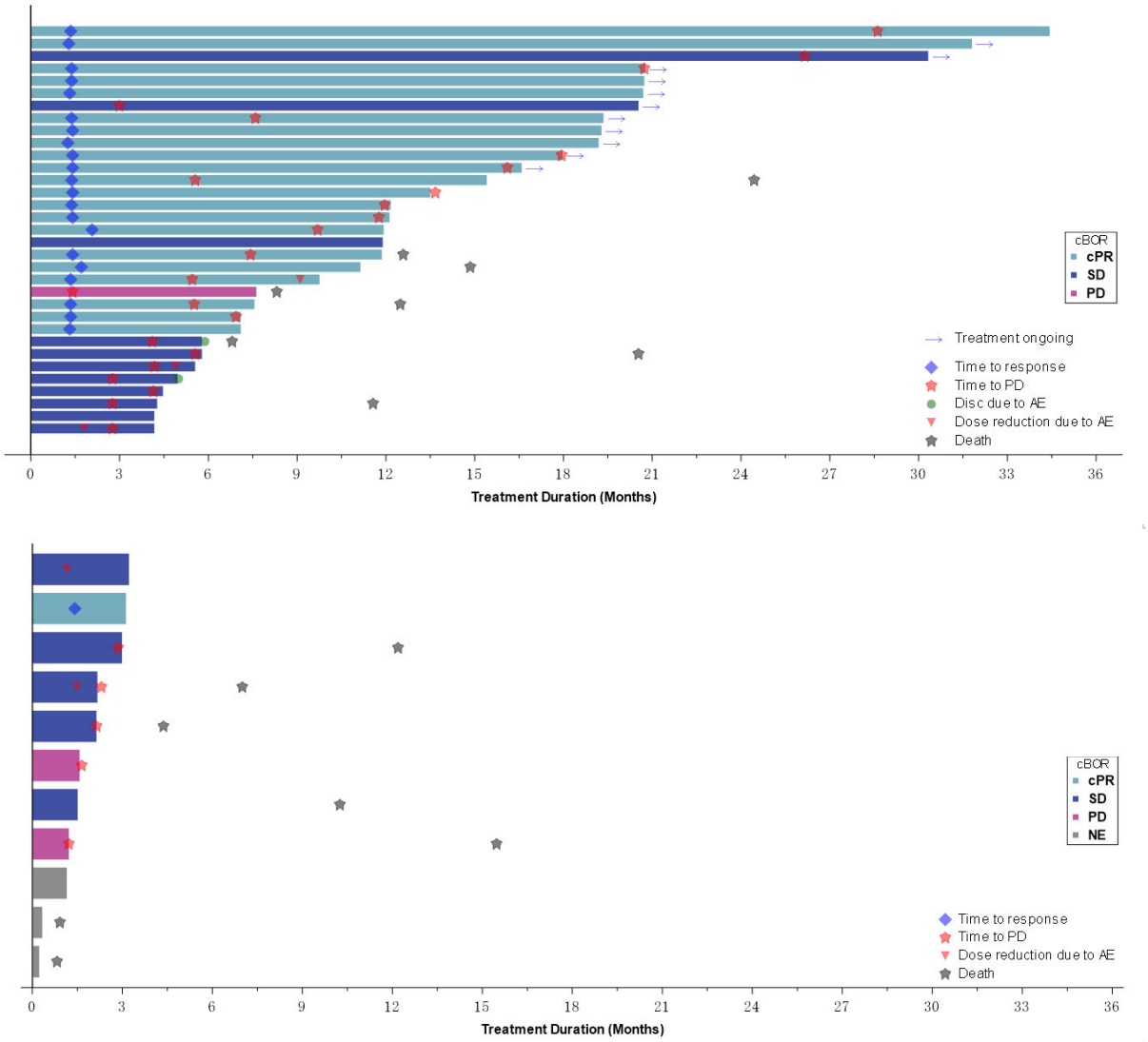
図 2.7.3-25 IRC 判定による各患者の治療継続期間、奏効時点、増悪時点等を示す swimmer plot／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）




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

図 2.7.3-26 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 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_2_3_swim_trtPart2

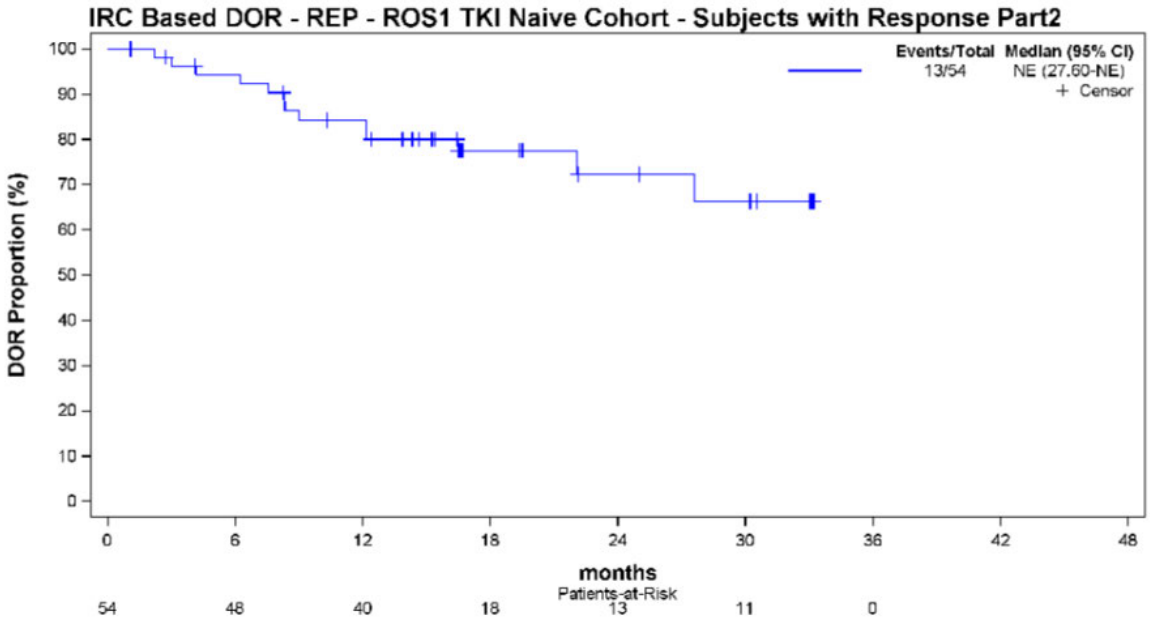
### 2.7.3.2.2.6.2 奏効期間

パート 2 の REP を対象とした、IRC 判定による DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-27（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-28（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による DOR の中央値は未到達であり、奏効した 54 名のうち 41 名は奏効が持続していた。

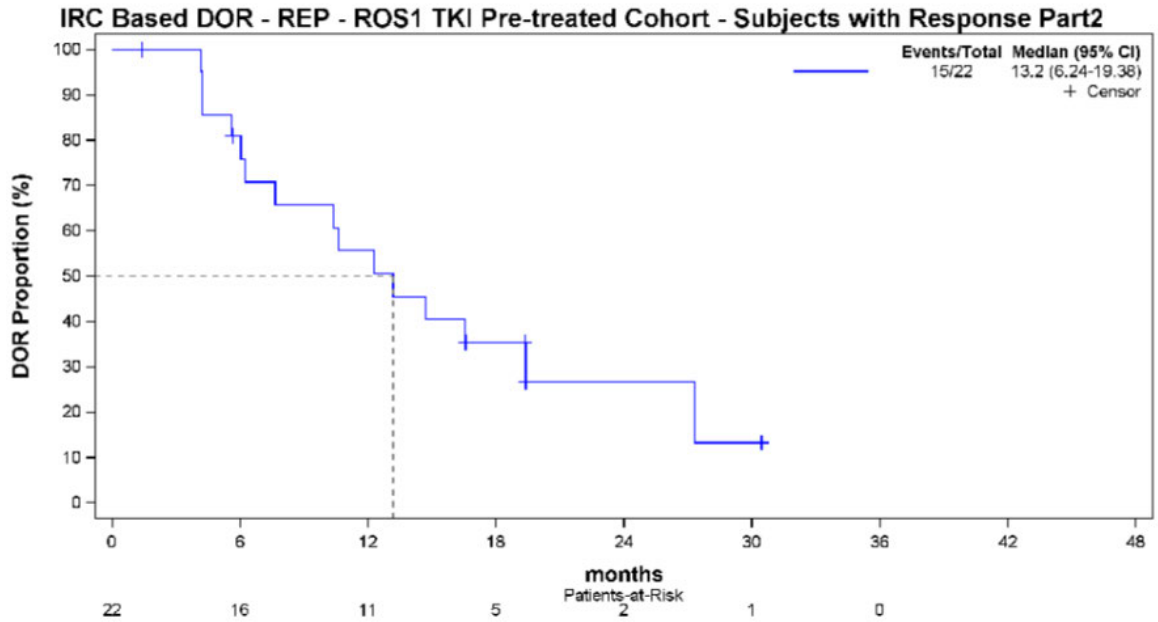
ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 6.24, 19.38）であった。

図 2.7.3-27 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）
（ROS1 TKI 未治療群）




Abbreviation: CI, confidence interval; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; NE, Not Estimated; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_2_1_1_km_dor_c1_Part2_1

図 2.7.3-28 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）
（ROS1 TKI 既治療群）




Abbreviation: CI, confidence interval; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_2_1_1_km_dor_c2_ Part2_1

### 2.7.3.2.2.6.3 無増悪生存期間

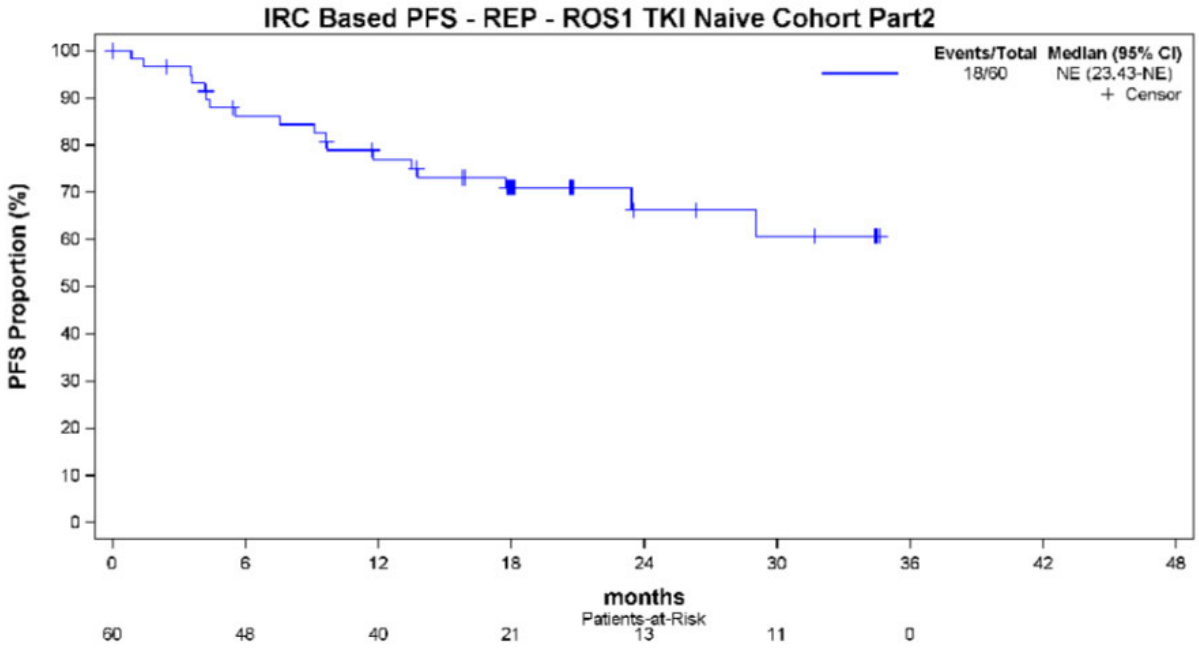
パート 2 の REP を対象とした、IRC 判定による PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-29（ROS1 TKI

未治療群）及び図 2.7.3-30（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による PFS の中央値は未到達であり、60 名のうち 42 名は無増悪かつ生存していた。

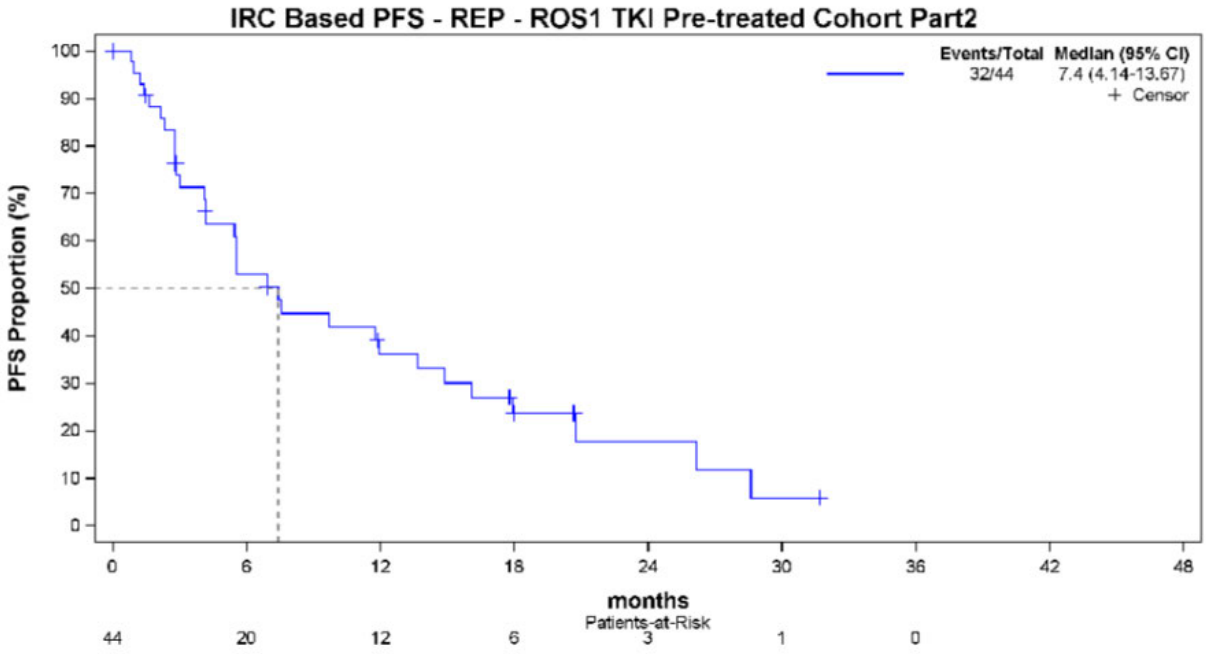
ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による PFS の中央値は 7.4 か月（95%CI: 4.14, 13.67）であった。

図 2.7.3-29 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 未治療群）




Abbreviation: CI, confidence interval; IRC, Independent Review Committee; NE, Not Estimated; PFS, Progression-Free Survival; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_3_1_1_km_pfs_c1_Part2_1

図 2.7.3-30 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（C203 試験、パート 2）（ROS1 TKI 既治療群）




Abbreviation: CI, confidence interval; IRC, Independent Review Committee; PFS, Progression-Free Survival; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
引用元：5.3.5.2.5-34 AB-106-C203 試験 Adhoc f_14_2_3_2_1_km_pfs_c2_Part2_1

#### 2.7.3.2.2.6.4 頭蓋内腫瘍縮小効果

パート 2 の REP でベースライン時に測定可能な脳病変を有する被験者は、ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 6 名及び 11 名であった。

IC-ORR は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群でそれぞれ 83.3%（5/6 名、95%CI: 35.88, 99.58）及び 72.7%（8/11 名、95%CI: 39.03, 93.98）であった（表 2.7.3-10）。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

C203 試験及び G208 試験は、同様の Research question に対応して計画されたことから、その試験デザインと対象集団（人種／民族構成を除く）は類似していた。どちらも単群試験であり、C203 試験の計画後に G208 試験が計画された。様々な Key Opinion Leader の意見を取り入れ、最新情報に基づき G208 試験の閾値 ORR 及び期待 ORR を設定したため、ROS1 TKI 未治療群は、情報が更新され、C203 試験とは異なる閾値 ORR 及び期待 ORR を設定することとなった。ROS1 TKI 未治療群は、異なる閾値 ORR 及び期待 ORR を設定し実施した試験ではあるものの、いずれも最新情報に基づき閾値 ORR 及び期待 ORR を設定し実施した試験である。ROS1 TKI 既治療群（ROS1 TKI 1 剤のみ）は、同じ閾値 ORR 及び期待 ORR を設定し実施した試験である。各規制当局と事前に合意した計画は、あくまで各試験のコホート 1 及びコホート 2 の仮説の検証であり、各試験結果を検証結果として述べるが、試験デザイン及び対象集団（人種／民族構成を除く）の類似した、これら 2 つの試験をコホートごとに統合して解析することに問題はないと考えた。

C203 試験：

コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）：閾値 ORR 70%、期待 ORR 88%

コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）：閾値 ORR 20%、期待 ORR 40%

G208 試験：

コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）：閾値 ORR 55%、期待 ORR 75%

コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）：閾値 ORR 20%、期待 ORR 40%

[redacted] と本剤の開発者である AnHeart Therapeutics 社（以下、AHT）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の[redacted] にて、C203 試験及び G208 試験を統合し解析すること並びにそのデータカットオフについて協議した。[redacted] は[redacted] した。当該協議に基づき、AHT は[redacted] で承認申請の計画を[redacted] と議論するために、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフすることとした。

[redacted] との事前協議に基づき、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフし解析したが、当該データカットオフは計画書に事前規定されたデータカットオフの時期ではなかった。また当該データカットオフによる解析は[redacted] との[redacted] での統合解析の議論を目的としていたため、統合解析での閾値や中間解析は、計画書に規定していなかった。

AHT は、G208 試験及び C203 試験ともに 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフし、統合解析した結果に基づき、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted] と[redacted] を行った。[redacted] からは[redacted] として、以下のことを要求された。

- 主要な有効性解析対象集団は、追跡期間に関係なく、少なくとも 1 回本剤を投与した全ての被験者とする。
- 主要な有効性の解析時期は、ROS1 TKI 未治療群の奏効したほとんどの被験者が最初の奏効から 12 か月以上、ROS1 TKI 既治療群の奏効したほとんどの被験者が最初の奏効から 6 か月以上追跡された時点で行う必要がある。これにより、奏効期間を正確に推定できる。

AHT は、上記の[redacted] の要望を満たすと想定される 2024 年 6 月 7 日を、コホート 1 及びコホート 2 の主要な有効性の解析時期（主要評価項目の最終解析時期）とした。2024 年 6 月 7 日に再度、主要評価項目の最終解析を目的としたデータカットオフを行い、当該データを解析した結果を米国承認申請の根拠資料とした。

国内の承認申請では、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有効性評価の根拠資料とし、さらに、統合解析の結果も示した。

統合解析では、G208 試験及び C203 試験の ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群を対象に、本剤 600 mg QD 投与時の有効性（cORR、DCR、DOR、PFS 及び OS）について解析した。なお、DOR、PFS 及び OS には打ち切りデータが含まれる。DOR、PFS 及び OS の最小値又は最大値が打ち切りデータの場合は+で示した。

ISE SAP は 5.3.5.3.2-1 に、統合解析の結果は 5.3.5.3.2-2 に添付した。

#### 2.7.3.3.1 解析対象集団

##### 2.7.3.3.1.1 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（表 2.7.3-11）。

- 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。

##### 2.7.3.3.1.2 その他の解析対象集団

統合解析では、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。

###### 2.7.3.3.1.2.1 医師判定による抗腫瘍効果評価可能集団（REP2）

REP2 は、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 *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者とした。

統合解析の REP2 は、ROS1 TKI 未治療群 161 名、ROS1 TKI 既治療群 116 名であった（表 2.7.3-11）。

###### 2.7.3.3.1.2.2 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 の部分集団であり、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。

なお、FDA との協議にて、最初の奏効から 12 か月以上の追跡期間が必要であることを確認したため、奏効までの期間 2 か月を追加して 14 か月と設定した。

統合解析の REP3 は、ROS1 TKI 未治療群 137 名、ROS1 TKI 既治療群 93 名であった（表 2.7.3-11）。

###### 2.7.3.3.1.2.3 頭蓋内解析対象集団（IAP）

IAP は REP の部分集団であり、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。

統合解析の IAP は、ROS1 TKI 未治療群 17 名、ROS1 TKI 既治療群 32 名であった（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11 解析対象集団（統合解析）

| Category, n (%)[a] | ROS1 TKI Naïve | ROS1 TKI Pretreated | Overall |
|---|---|---|---|
| **Response evaluable population set (REP) - IRC[b]** | 160 (100) | 113 (100) | 273 (100) |
| **Response evaluable population 2 set (REP2) – Investigator[c]** | 161 (100) | 116 (100) | 277 (100) |
| **Response evaluable population 3 set (REP3) - IRC[d]** | 137 (85.6) | 93 (82.3) | 230 (84.2) |
| **Intracranial metastasis population set (IAP) - mRECIST v1.1[e]** | 17 (10.6) | 32 (28.3) | 49 (17.9) |

Abbreviation: IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; n, subset of total number of participants; NSCLC, non-small cell lung cancer; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; REP, Response Evaluable Population; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor.
Note: Pooled studies include AB-106-C203 and G208.
a: Percentage was calculated based on the REP.
b: All participants satisfied the following 4 criteria: 1. participants diagnosed with NSCLC; 2. documented ROS1 fusion from central or local testing; 3. have at least one measurable lesion at baseline by the IRC according to RECIST v1.1; and 4. receive 1 or more doses of taletrectinib.
c: All participants satisfied the following 4 criteria: 1. participants diagnosed with NSCLC; 2. documented ROS1 fusion from central or local testing; 3. have at least one measurable lesion at baseline by investigator according to RECIST v1.1; and 4. receive 1 or more doses of taletrectinib. Percentage was calculated based on the REP2.
d: All REP participants have been followed up for at least 14 months.
e: All REP participants have at least one measurable brain metastatic lesion at baseline per mRECIST v1.1 by the IRC.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 1.1

### 2.7.3.3.1.3 被験者の内訳

REP の被験者の内訳を表 2.7.3-12 に示した。

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（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.6.1.1）。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（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.6.1.1）。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 被験者の内訳／REP（統合解析）

| Category | ROS1 TKI Naïve N=160 | ROS1 TKI Pretreated N=113 | Overall N=273 |
|---|---|---|---|
| **Treatment disposition, n (%)** | | | |
| **Ongoing** | 87 (54.4) | 40 (35.4) | 127 (46.5) |
| **Discontinued** | 73 (45.6) | 73 (64.6) | 146 (53.5) |
| Adverse event | 7 (4.4) | 6 (5.3) | 13 (4.8) |
| Death | 6 (3.8) | 3 (2.7) | 9 (3.3) |
| Disease progression | 48 (30.0) | 53 (46.9) | 101 (37.0) |
| Withdraw consent | 3 (1.9) | 0 | 3 (1.1) |
| Physician decision | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 2 (0.7) |
| Pregnancy | 0 | 2 (1.8) | 2 (0.7) |
| Poor compliance | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 2 (0.7) |

| Category | ROS1 TKI Naïve N=160 | ROS1 TKI Pretreated N=113 | Overall N=273 |
|---|---|---|---|
| Start new anti-cancer therapy | 0 | 2 (1.8) | 2 (0.7) |
| Other[a] | 7 (4.4) | 5 (4.4) | 12 (4.4) |
| **Study disposition, n (%)** | | | |
| **Ongoing** | 121 (75.6) | 65 (57.5) | 186 (68.1) |
| **Discontinued** | 39 (24.4) | 48 (42.5) | 87 (31.9) |
| Death | 36 (22.5) | 42 (37.2) | 78 (28.6) |
| Lost to follow-up | 2 (1.3) | 2 (1.8) | 4 (1.5) |
| Withdraw consent | 1 (0.6) | 3 (2.7) | 4 (1.5) |
| Other[b] | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.4) |

Abbreviation: N, total number of participants; n, subset of total number of participants; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Pooled studies include AB-106-C203 and G208.
Note: Percentage was calculated based on the Response Evaluable Population (REP).
a: Other reasons include abnormal liver function/disease progression, comprehensive assessment determined participant did not benefit, personal reasons (unwilling to tell), outside physician stopped the study drug when participant became unable to take oral meds, and withdrawal by participant.
b: Other reason: participant refuses follow-up visit.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 1.1, 5.3.5.2.4-20 AB-106-G208 試験 Listing 16.2.1.3, 5.3.5.2.5-21 AB-106-C203 試験 Listing 16.2.1.3

#### 2.7.3.3.1.4 人口統計学的特性及びベースライン特性

REP の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.3-13 に示した。

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。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 人口統計学的特性及びベースライン特性／REP（統合解析）

| Category | ROS1 TKI Naïve (N=160) | ROS1 TKI Pretreated (N=113) | Overall (N=273) |
|---|---|---|---|
| **Sex, n (%)** | | | |
| Male | 71 (44.4) | 46 (40.7) | 117 (42.9) |
| Female | 89 (55.6) | 67 (59.3) | 156 (57.1) |
| **Age (years)** | | | |
| Median | 57.0 | 53.0 | 56.0 |

| Category | ROS1 TKI Naïve (N=160) | ROS1 TKI Pretreated (N=113) | Overall (N=273) |
|---|---|---|---|
| Min, Max | 26, 82 | 27, 79 | 26, 82 |
| **Age category, n (%)** | | | |
| <65 years | 122 (76.3) | 89 (78.8) | 211 (77.3) |
| ≥65 years to <75 years | 33 (20.6) | 20 (17.7) | 53 (19.4) |
| ≥75 years | 5 (3.1) | 4 (3.5) | 9 (3.3) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 160 (0) | 111 (2) | 271 (2) |
| Mean ±SD | 63.033 ± 12.9900 | 66.839 ± 12.7070 | 64.592 ± 12.9872 |
| Median | 61.000 | 66.000 | 63.100 |
| Q1, Q3 | 54.000, 69.500 | 56.900, 75.000 | 55.000, 72.000 |
| Min, Max | 38.30, 115.00 | 40.00, 109.40 | 38.30, 115.00 |
| **Race, n (%)** | | | |
| Asian | 141 (88.1) | 88 (77.9) | 229 (83.9) |
| White | 12 (7.5) | 16 (14.2) | 28 (10.3) |
| Other[a] | 7 (4.4) | 9 (8.0) | 16 (5.9) |
| **Region category 1, n (%)** | | | |
| Western | 21 (13.1) | 26 (23.0) | 47 (17.2) |
| Asia | 139 (86.9) | 87 (77.0) | 226 (82.8) |
| **ECOG at baseline, n (%)** | | | |
| 0 | 41 (25.6) | 40 (35.4) | 81 (29.7) |
| 1 | 119 (74.4) | 73 (64.6) | 192 (70.3) |
| **Smoking status, n (%)** | | | |
| Never | 105 (65.6) | 77 (68.1) | 182 (66.7) |
| Former | 47 (29.4) | 34 (30.1) | 81 (29.7) |
| Current | 8 (5.0) | 2 (1.8) | 10 (3.7) |
| **Disease stage at enrollment, n (%)** | | | |
| III | 14 (8.8) | 3 (2.7) | 17 (6.2) |
| IV | 146 (91.3) | 110 (97.3) | 256 (93.8) |
| **Prior chemotherapy, n (%)** | | | |
| Yes | 32 (20.0) | 42 (37.2) | 74 (27.1) |
| No | 128 (80.0) | 71 (62.8) | 199 (72.9) |
| **Lines of prior anti-cancer therapy, n (%)** | | | |
| 0 | 127 (79.4) | 0 | 127 (46.5) |
| 1 | 29 (18.1) | 79 (69.9) | 108 (39.6) |
| 2 | 3 (1.9) | 33 (29.2) | 36 (13.2) |

| Category | ROS1 TKI Naïve (N=160) | ROS1 TKI Pretreated (N=113) | Overall (N=273) |
|---|---|---|---|
| ≥3 | 1 (0.6) | 1 (0.9) | 2 (0.7) |
| **Prior TKI therapy, n (%)** | | | |
| Entrectinib | 0 | 10 (8.8) | 10 (3.7) |
| Crizotinib | 0 | 103 (91.2) | 103 (37.7) |
| **Brain metastasis by IRC at baseline- mRECIST v1.1, n (%)** | | | |
| No | 123 (76.9) | 58 (51.3) | 181 (66.3) |
| Yes | 37 (23.1) | 55 (48.7) | 92 (33.7) |
| Measurable | 17 (10.6) | 32 (28.3) | 49 (17.9) |
| Non-measurable | 20 (12.5) | 23 (20.4) | 43 (15.8) |
| **Tumor type at enrollment** | | | |
| Adenocarcinoma | 155 (96.9) | 107 (94.7) | 262 (96.0) |
| Squamous cell carcinoma | 1 (0.6) | 4 (3.5) | 5 (1.8) |
| Adeno-squamous carcinoma | 3 (1.9) | 2 (1.8) | 5 (1.8) |
| Unknown | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.4) |
| **Study ID, n (%)** | | | |
| AB-106-C203 | 106 (66.3) | 66 (58.4) | 172 (63.0) |
| AB-106-G208 | 54 (33.8) | 47 (41.6) | 101 (37.0) |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; 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; Q1, first quartile; Q3, third quartile; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
a: Other race includes 14 unknown (13 from France and 1 from Spain) and 2 Black or African American participants.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 1.1.1

### 2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1 統合解析の結果

##### 2.7.3.3.2.1.1 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 2.7.3-14 に、腫瘍径の最大変化量を表 2.7.3-15 に示した。また、腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-31（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-32（ROS1 TKI 既治療群）、DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-33（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-34（ROS1 TKI 既治療群）、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-35（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-36（ROS1 TKI 既治療群）、OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-37（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-38（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

データカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の追跡期間の中央値は 21.16 か月で、奏効した 142 名のうち 130 名（91.5%）は、最初の奏効から 12 か月以上経過していた。ROS1 TKI 既治療群の追跡期間の中央値は 21.03 か月で、奏効した 63 名のうち 58 名（92.1%）は、最初の奏効から 6 か月以上経過していた（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.6.1.1, Table 3.6.1.3）。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による cORR は 88.8%（142/160 名、95%CI: 82.80, 93.19）で、

cCR と判定された被験者が 8 名（5.0%）、cPR と判定された被験者が 134 名（83.8%）であった。97.5%の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-66.67%（範囲：-100.0～56.8%）であった。DCR は 95.0%（95%CI: 90.39, 97.82）であった。DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 30.39, 推定不可、範囲：1.1+～44.2 か月）で、奏効した 142 名のうち 77 名は本剤を投与中で、奏効が持続していた（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.2.1.1）。36 か月時点の DOR 割合は 57.7%（95%CI: 44.96, 68.47）であった。DOR が 12 か月以上の被験者の割合は 64.8%（92/142 名）であった。PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 29.04, 推定不可、範囲：0.0～45.6+か月）で、160 名のうち 78 名は疾患進行を認めず、本剤を投与中であった（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.3.1.1）。36 か月時点の PFS 割合は 52.6%（95%CI: 41.03, 62.93）であった。OS の中央値は未到達（範囲：0.5～45.6+か月）で、36 か月時点の OS 割合は 66.3%（95%CI: 55.33, 75.17）であった。

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による cORR は 55.8%（63/113 名、95%CI: 46.11, 65.09）で、cCR と判定された被験者が 5 名（4.4%）、cPR と判定された被験者が 58 名（51.3%）であった。86.9%の被験者で腫瘍径の縮小が認められ、腫瘍径の縮小割合の中央値は-50.98%（範囲：-100.0～136.5%）であった。DCR は 87.6%（95%CI: 80.09, 93.06）であった。DOR の中央値は 16.6 か月（95% CI: 10.61, 27.30、範囲：1.4+～35.9+か月）であった。12 か月時点の DOR 割合は 61.1%（95%CI: 46.25, 73.06）であった。DOR が 6 か月以上の被験者の割合は 69.8%（44/63 名）であった。PFS の中央値は 9.7 か月（95%CI: 7.43, 11.96、範囲：0.0～37.3+か月）であった。12 か月時点の PFS 割合は 39.7%（95%CI: 29.61, 49.59）であった。OS の中央値は 26.7 か月（95%CI: 22.31, 推定不可、範囲：0.8～41.6+か月）であった。12 か月時点の OS 割合は 77.5%（95%CI: 68.07, 84.50）であった。

表 2.7.3-14 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 (%)** | | | | | | |
| Complete response | 3 (5.6) | 5 (4.7) | **8 (5.0)** | 5 (10.6) | 0 | **5 (4.4)** |
| Partial response | 43 (79.6) | 91 (85.8) | **134 (83.8)** | 24 (51.1) | 34 (51.5) | **58 (51.3)** |
| Stable disease | 5 (9.3) | 5 (4.7) | **10 (6.3)** | 15 (31.9) | 21 (31.8) | **36 (31.9)** |
| Progressive disease | 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]** |
| **Duration of response[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** |
| **Progression-free survival (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]** |

| | 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 | 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]** |
| 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]** |
| **Overall survival[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; ORR, objective response rate; OS, overall survival; 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 (complete or partial response) was assessed by an IRC per RECIST v1.1. For the ORR and DCR, the method of Clopper and Pearson was used to calculate confidence interval.

b: DOR was calculated among the participants with confirmed response and product-limit (Kaplan-Meier estimates), and confidence intervals 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 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.

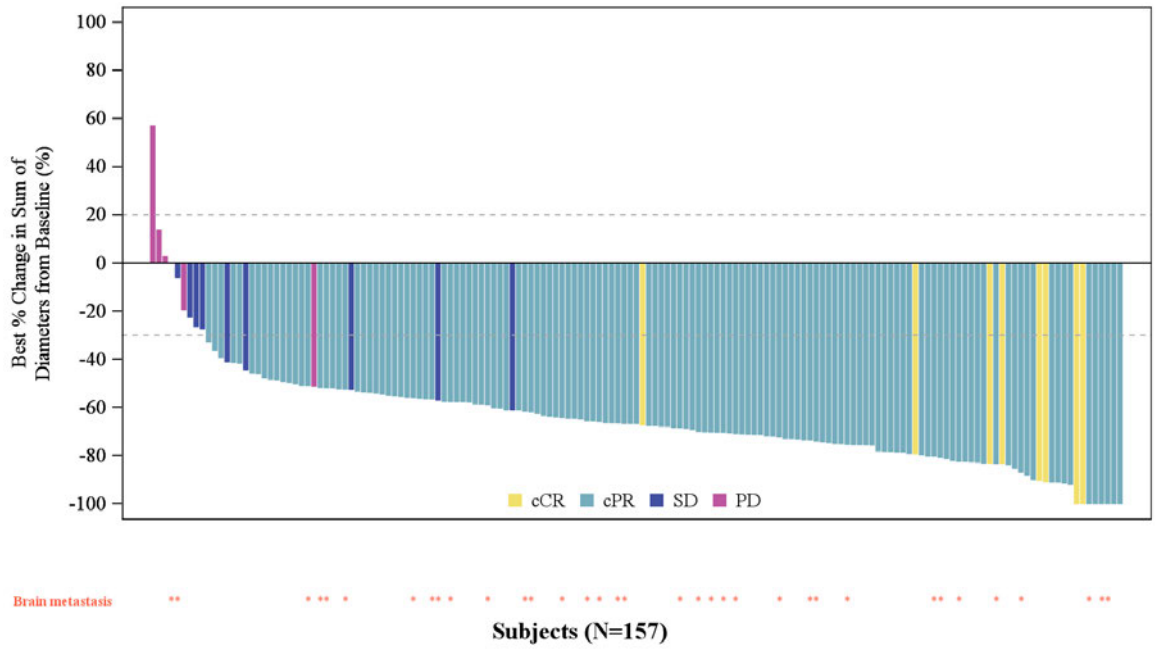
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 18, Table 22, Table 23, Table 26, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 20, Table 23, Table 24, Table 25, 5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.1.1.1, Table 3.1.2.1, Table 3.2.1.1, Table 3.2.2.1, Table 3.3.1.1, Table 3.3.2.1, Table 3.4.1.1, Table 3.4.2.1

表 2.7.3-15 腫瘍径の最大変化量／REP（統合解析）

| Category | ROS1 TKI Naïve N=160 | ROS1 TKI Pretreated N=113 |
|---|---|---|
| Best percentage change from baseline (%) | | |
| n* | 157 | 107 |
| Mean (SD) | -64.52 (21.774) | -41.02 (37.566) |
| Median | -66.67 | -50.98 |
| Q1, Q3 | -78.09, -55.21 | -65.76, -16.67 |
| Min, Max | -100.0, 56.8 | -100.0, 136.5 |
| | | |
| Number of participants with tumor reduction**, n(%) | 153 (97.5) | 93 (86.9) |

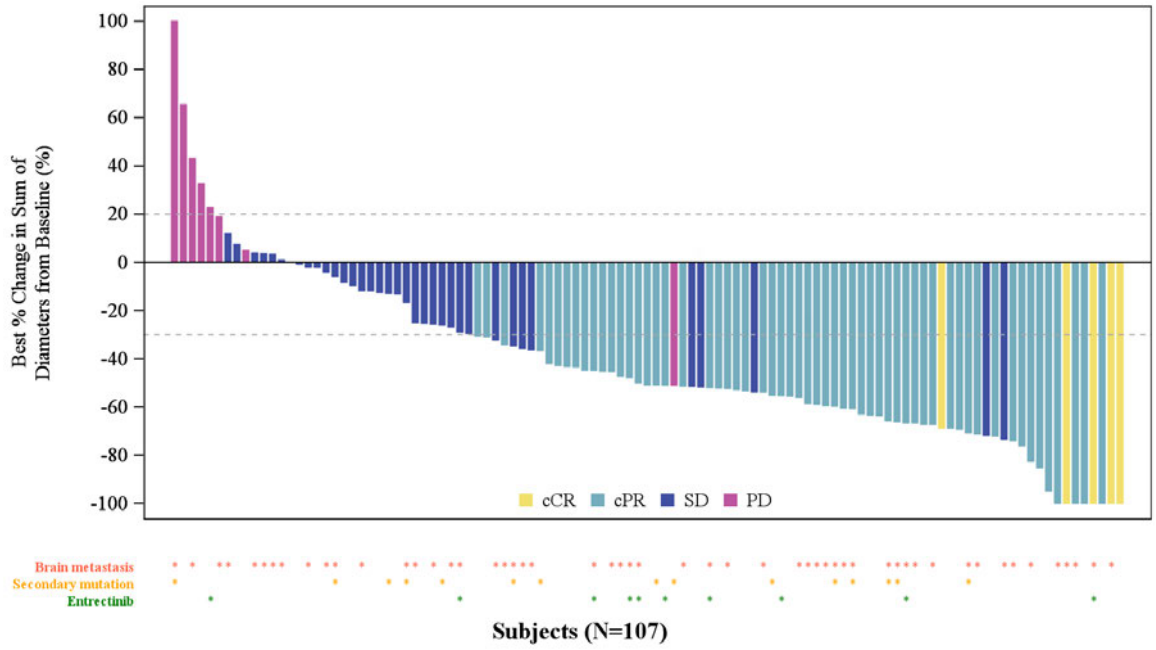
Abbreviations: Max, maximum; Min, minimum; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; Q1, first quartile; Q3, third quartile; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
*: n based on the participants with at least one adequate post-baseline tumor assessment, and percentage will be calculated based on n.
**: Tumor shrinkage over 0%.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.7.1.1

図 2.7.3-31 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）



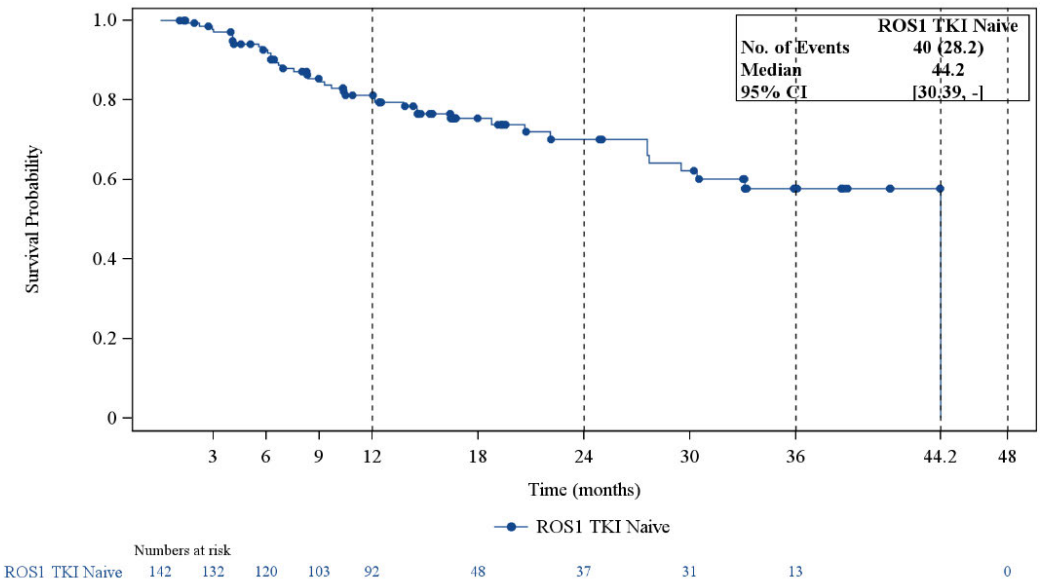

Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD, progressive disease; SD, stable disease
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Brain 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 2.7.3-32 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）



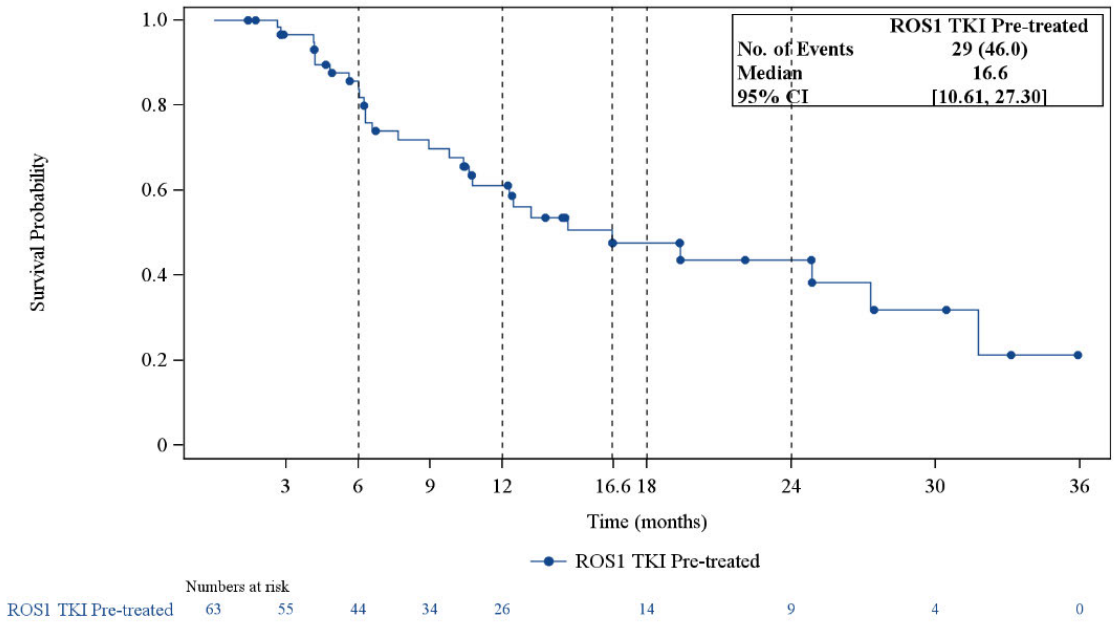

Abbreviations: cCR, confirmed complete response; cPR, confirmed partial response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; PD, progressive disease; SD, stable disease; SOD, sum of diameters
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (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

図 2.7.3-33 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）



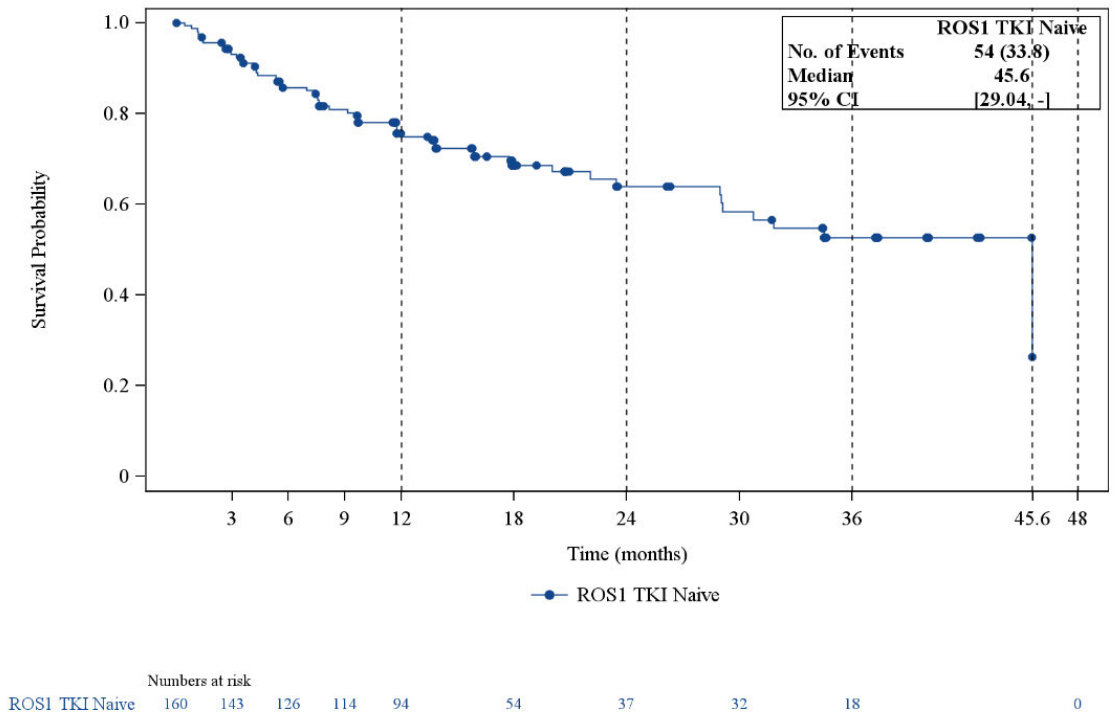

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Only participants who had confirmed response were included.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.2.1.1

図 2.7.3-34 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）



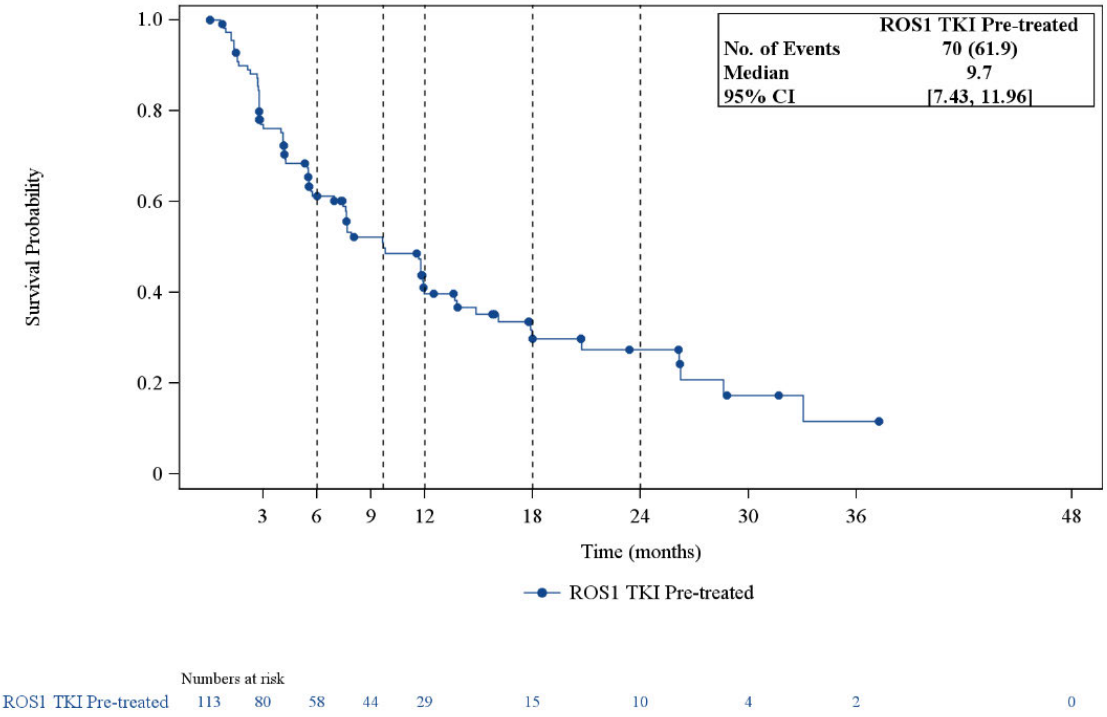

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
Note: Only participants who had confirmed response were included.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.2.2.1

図 2.7.3-35 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）



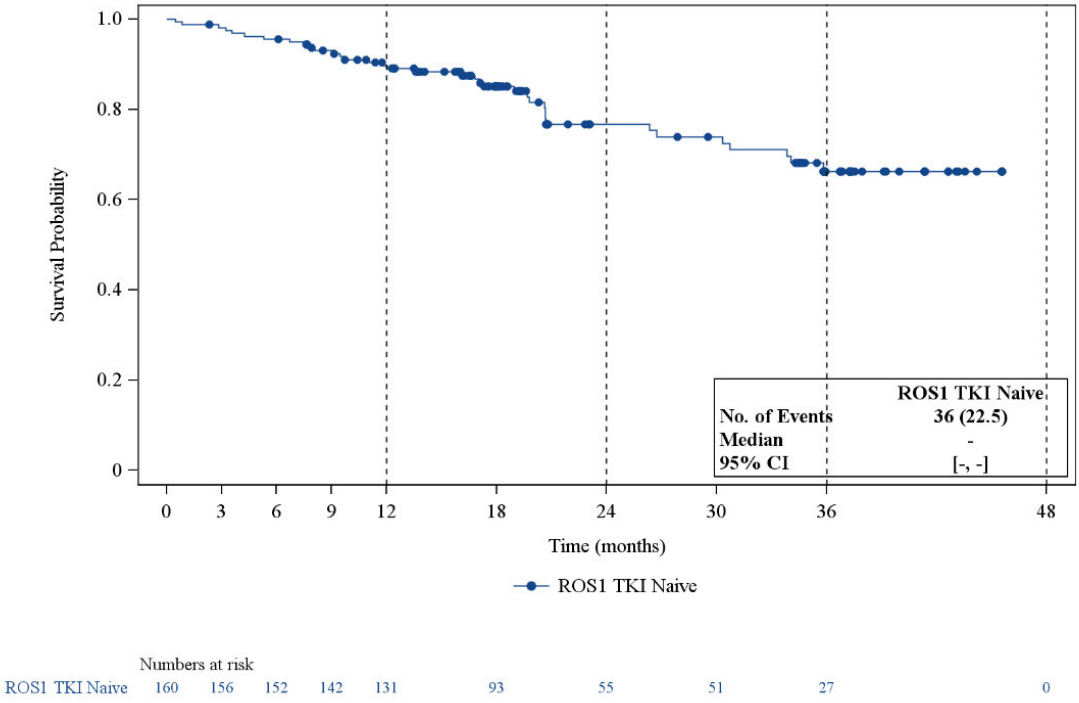

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.3.1.1

図 2.7.3-36 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）



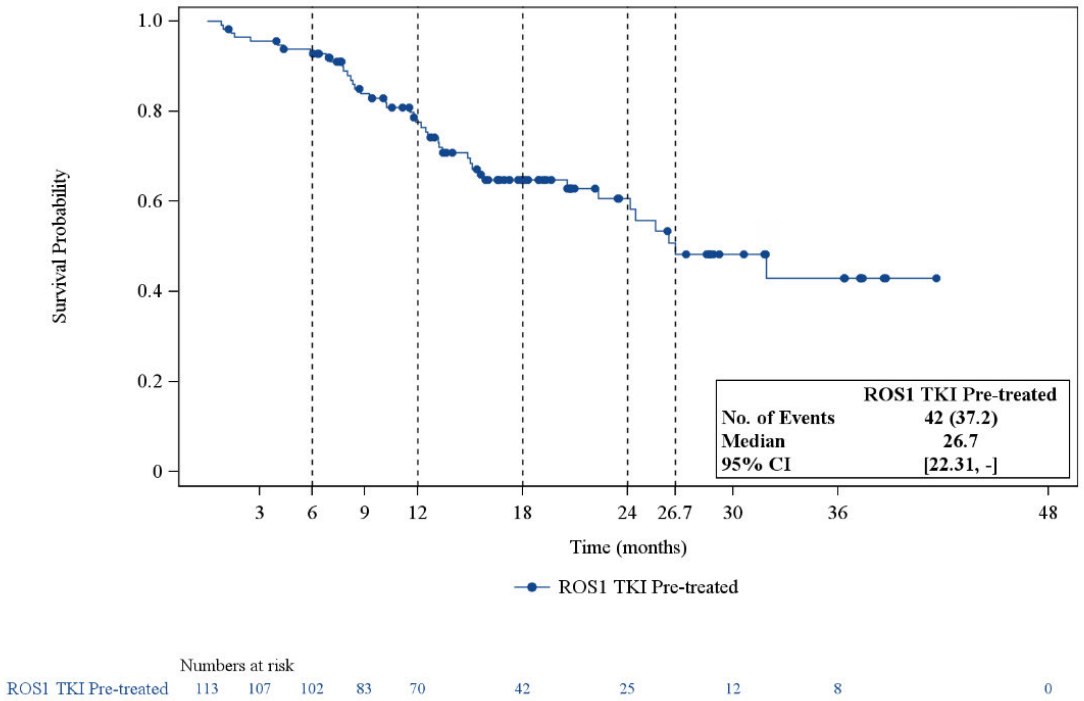

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.3.2.1

図 2.7.3-37 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）




Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.4.1.1

図 2.7.3-38 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）




Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.4.2.1

### 2.7.3.3.2.1.2 医師判定による結果

REP2 を対象とした、医師判定による有効性の結果を表 2.7.3-16 に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、医師判定による cORR は 84.5%（95%CI: 77.94, 89.69）、DCR は 95.0%（95%CI: 90.44, 97.83）、DOR の中央値は 39.1 か月（95%CI: 28.98, 推定不可、範囲：1.3+～44.2+か月）、PFS の中央値は 31.8 か月（95%CI: 23.49, 推定不可、範囲：0.0～45.6+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%（95%CI: 42.26, 61.10）、DCR は 87.1%（95%CI: 79.57, 92.58）、DOR の中央値は 12.3 か月（95%CI: 6.28, 20.67、範囲：1.4+～35.9+か月）、PFS の中央値は 7.7 か月（95%CI: 7.49, 11.83、範囲：0.0～37.3+か月）であった。

総じて、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 判定による結果と類似していた。

表 2.7.3-16 医師判定による有効性の結果／REP2（統合解析）

| Category | ROS1 TKI Naïve | | | ROS1 TKI Pretreated | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | G208 N=55 | C203 N=106 | Pooled N=161 | G208 N=50 | C203 N=66 | Pooled N=116 |
| **Objective response rate (CR + PR), n (%)** | 45 (81.8) | 91 (85.8) | 136 (84.5) | 31 (62.0) | 29 (43.9) | 60 (51.7) |
| Two-sided 95% CI[a] | [69.10, 90.92] | [77.74, 91.86] | [77.94, 89.69] | [47.17, 75.35] | [31.74, 56.70] | [42.26, 61.10] |
| **Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)** | 52 (94.5) | 101 (95.3) | 153 (95.0) | 47 (94.0) | 54 (81.8) | 101 (87.1) |
| Two-sided 95% CI[a] | [84.88, 98.86] | [89.33, 98.45] | [90.44, 97.83] | [83.45, 98.75] | [70.39, 90.24] | [79.57, 92.58] |
| **Duration of response[b] (months)** | | | | | | |
| Median [95% CI] | 20.6 [16.59, NR] | 39.1, [28.98, NR] | 39.1 [28.98, NR] | 12.5 [6.05, NR] | 10.4, [6.24, 26.18] | 12.3 [6.28, 20.67] |
| Min; Max | 2.7; 24.9+ | 1.3+; 44.2+ | 1.3+; 44.2+ | 2.6; 27.4+ | 1.4+; 35.9+ | 1.4+; 35.9+ |
| **Progression-free Survival (months)[c]** | | | | | | |
| Median [95% CI] | 22.0 [15.84, NR] | 35.5 [26.25, NR] | 31.8 [23.49, NR] | 9.7 [7.36, 15.67] | 7.6 [5.55, 11.79] | 7.7 [7.49, 11.83] |
| Min; Max | 0.0+; 26.1+ | 0.0; 45.6+ | 0.0; 45.6+ | 1.2; 28.8+ | 0.0; 37.3+ | 0.0; 37.3+ |

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NR, not reached; PR, partial response; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SD, standard deviation; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population per Investigator Assessment (REP2).
a: The method of Clopper and Pearson is used to calculate confidence interval.
b: DOR is calculated among the participants with confirmed response and product-limit (Kaplan-Meier estimates), confidence intervals for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.
c: Product-limit (Kaplan-Meier estimates), confidence intervals for the median are calculated according to Brookmeyer and Crowley.
引用元：5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Table 20, 5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Table 14.2.2.1.4, Table 14.2.2.2.4, Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.4, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 21, 5.3.5.2.5-3 AB-106-C203 試験 Table 14.2.2.1.4, Table 14.2.2.2.4, Table 14.2.3.1.4, Table 14.2.3.2.4, 5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.1.1.1b, Table 3.1.2.1b, Table 3.2.1.3a, Table 3.2.2.3a, Table 3.3.1.3a, Table 3.3.2.3a

#### 2.7.3.3.2.1.3 追跡期間が 14 か月以上の被験者の結果

REP3 を対象とした、追跡期間が 14 か月以上の被験者の有効性の結果を表 2.7.3-17 に示した。また、DOR の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-39（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-40（ROS1 TKI 既治療群）、PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3-41（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-42（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

ROS1 TKI 未治療群では、IRC 判定による cORR は 90.5%（124/137 名、95%CI: 84.32, 94.85）で、cCR と判定された被験者が 6 名（4.4%）、cPR と判定された被験者が 118 名（86.1%）であった。DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 30.39, 推定不可、範囲：1.1+～44.2 か月）であった。36 か月時点の DOR 割合は 58.1%（95%CI: 45.15, 68.94）であった。PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 29.11,

推定不可、範囲 : 0.0～45.6+か月）であった。36 か月時点の PFS 割合は 53.3%（95%CI: 41.48, 63.84）であった。

ROS1 TKI 既治療群では、IRC 判定による cORR は 54.8%（51/93 名、95%CI: 44.17, 65.19）で、cCR と判定された被験者が 5 名（5.4%）、cPR と判定された被験者が 46 名（49.5%）であった。DOR の中央値は 16.6 か月（95%CI: 10.61, 31.77、範囲：1.4+～35.9+か月）であった。24 か月時点の DOR 割合は 45.0%（95%CI: 28.67, 60.05）、12 か月時点の DOR 割合は 63.0%（95% CI: 47.31, 75.22）であった。PFS の中央値は 9.8 か月（95%CI: 5.75, 13.67、範囲 : 0.0～37.3+か月）であった。12 か月時点の PFS 割合は 40.2%（95%CI: 29.48, 50.67）であった。

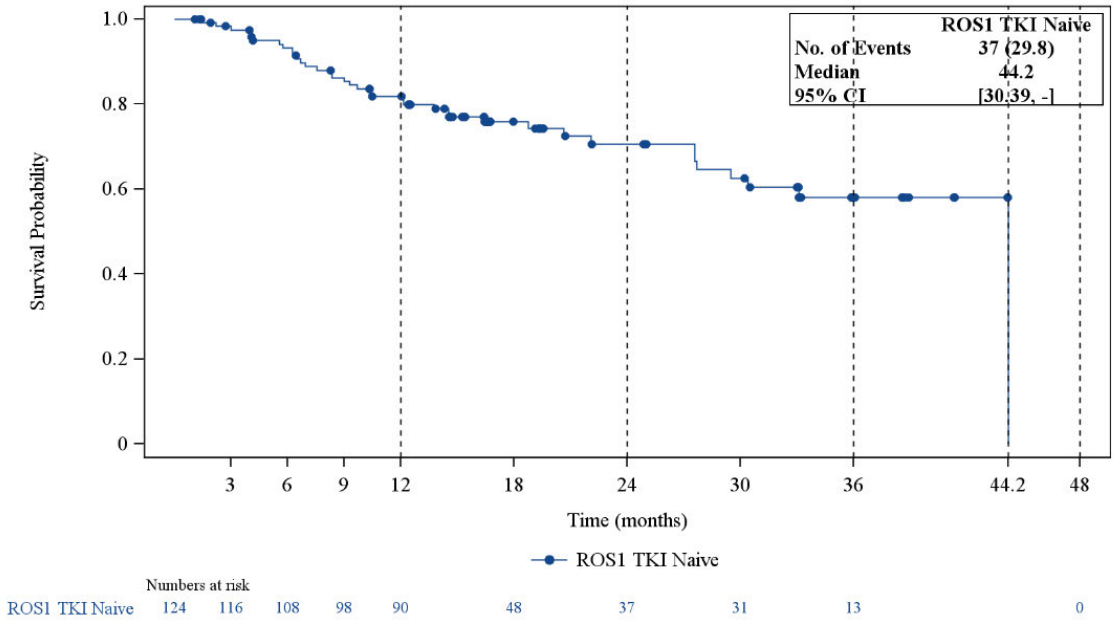
表 2.7.3-17 追跡期間が 14 か月以上の被験者の有効性の結果／REP3（統合解析）

| **Category** | **ROS1 TKI Naïve N=137** | **ROS1 TKI Pretreated N=93** |
|---|---|---|
| **Best overall response, n (%)** | | |
| Complete response | 6 (4.4) | 5 (5.4) |
| Partial response | 118 (86.1) | 46 (49.5) |
| Stable disease | 5 (3.6) | 29 (31.2) |
| Progressive disease | 5 (3.6) | 7 (7.5) |
| Not evaluable | 3 (2.2) | 6 (6.5) |
| **Objective response[a] rate (CR + PR), n (%)** | 124 (90.5) | 51 (54.8) |
| Two-sided 95% CI | [84.32, 94.85] | [44.17, 65.19] |
| **Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)** | 129 (94.2) | 80 (86.0) |
| Two-sided 95% CI | [88.82, 97.45] | [77.28, 92.34] |
| **Duration of response[b] (months)** | | |
| Median [95% CI] | 44.2 [30.39, NR] | 16.6 [10.61, 31.77] |
| Min; Max | 1.1+; 44.2 | 1.4+; 35.9+ |
| **DOR[b] rates [95% CI][c] up to** | | |
| 6 months | 93.2 [86.90, 96.55] | 85.5 [71.95, 92.81] |
| 12 months | 81.8 [73.47, 87.75] | 63.0 [47.31, 75.22] |
| 18 months | 75.9 [66.76, 82.82] | 49.1 [33.08, 63.31] |
| 24 months | 70.6 [60.06, 78.89] | 45.0 [28.67, 60.05] |
| 36 months | 58.1 [45.15, 68.94] | NR |
| **Progression-free Survival (months)[d]** | | |
| Median [95% CI] | 45.6 [29.11, NR] | 9.8 [5.75, 13.67] |
| Min; Max | 0.0; 45.6+ | 0.0; 37.3+ |
| **PFS rates [95% CI][c] up to** | | |
| 6 months | 87.2 [80.20, 91.84] | 61.0 [49.85, 70.35] |
| 12 months | 76.8 [68.50, 83.19] | 40.2 [29.48, 50.67] |

| Category | ROS1 TKI Naïve N=137 | ROS1 TKI Pretreated N=93 |
|---|---|---|
| 18 months | 69.6 [60.56, 76.91] | 30.2 [20.00, 41.03] |
| 24 months | 64.8 [54.74, 73.16] | 27.7 [17.48, 38.84] |
| 36 months | 53.3 [41.48, 63.84] | 11.7 [3.11, 26.60] |

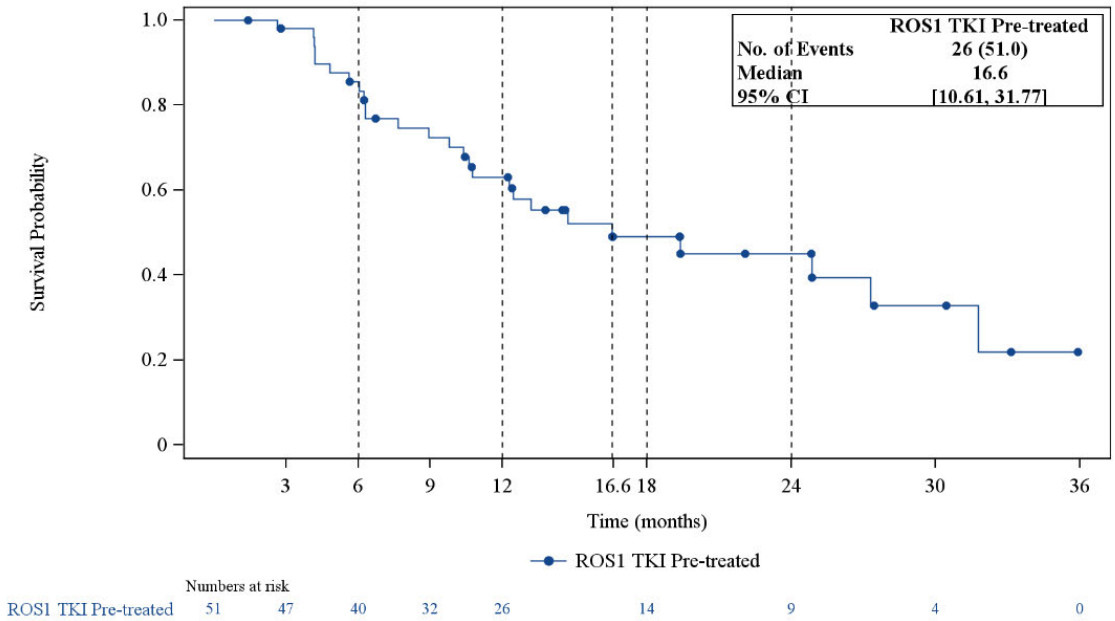
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; Max, maximum; Min, minimum; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NR, not reached; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RECIST, 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 with ≥14 months of follow-up (REP3).
a: Objective response (complete or partial response) was assessed by an IRC per RECIST v1.1.
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 3.1.1.1a, Table 3.1.2.1a, Table 3.2.1.1a, Table 3.2.2.1a, Table 3.3.1.1a, Table 3.3.2.1a

図 2.7.3-39 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）



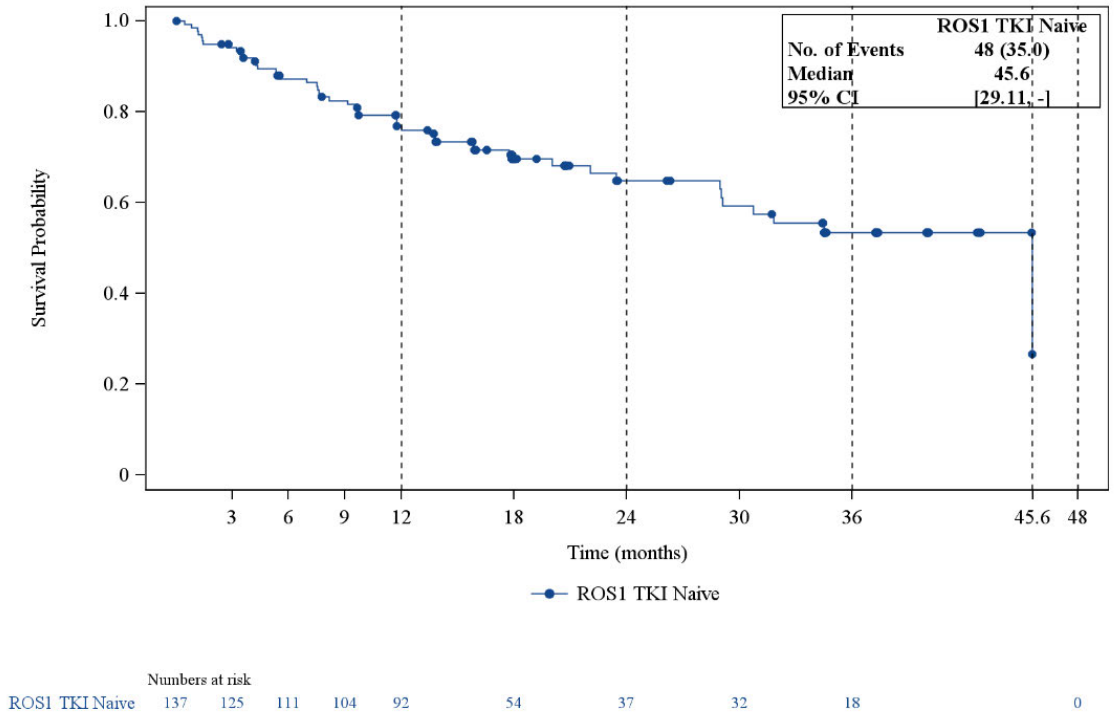

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Only subjects who had confirmed response are included.
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population with ≥14 months of follow-up (REP3).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.2.1.1a

図 2.7.3-40 IRC 判定による奏効期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）



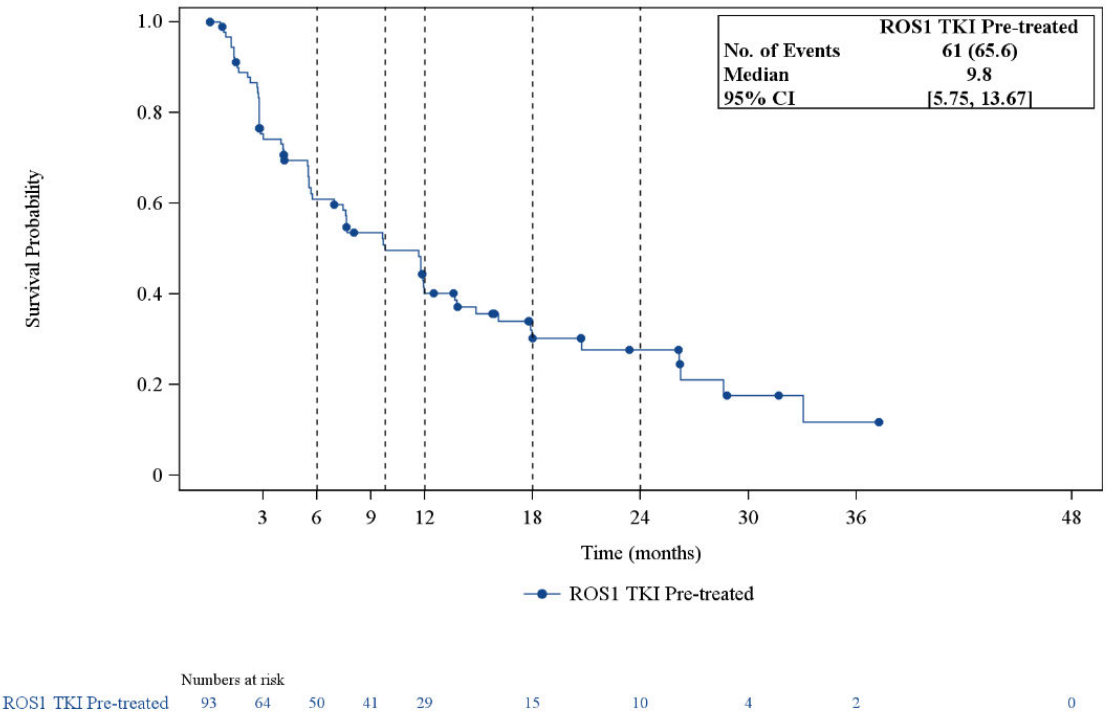

Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population with ≥14 months of follow-up (REP3).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.2.2.1a

図 2.7.3-41 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）




Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population with ≥14 months of follow-up (REP3).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.3.1.1a

図 2.7.3-42 IRC 判定による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線／REP3（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）




Abbreviations: CI, confidence interval; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; TKI, tyrosine kinase inhibitor
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population with ≥14 months of follow-up (REP3).
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.3.2.1a

### 2.7.3.3.2.1.4 頭蓋内腫瘍縮小効果

IAP を対象とした、頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果を表 2.7.3-18 に示した。また、頭蓋内腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-43（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-44（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

データカットオフ時点で、IAP の ROS1 TKI 未治療群の追跡期間の中央値は 22.60 か月、ROS1 TKI 既治療群の追跡期間の中央値は 19.61 か月であった（5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.6.1.2）。

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。IC-DOR の中央値は 14.7 か月（95%CI: 4.17, 30.23、範囲 : 2.9～33.0+か月）で、12 か月時点の IC-DOR 割合は 51.3%（95%CI: 21.85, 74.58）であった。IC-PFS の中央値は 13.8 か月（95%CI: 4.30, 31.70、範囲 : 0.5～34.5+か月）で、12 か月時点の IC-PFS 割合は 51.8%（95%CI: 26.16, 72.37）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。IC-DOR の中央値は 11.9 か月（95%CI: 6.93, 23.49、範囲 : 2.7～24.8+か月）で、12 か月時点の IC-DOR 割合は 45.0%（95%CI: 21.96, 65.62）であった。IC-PFS の中央値は 11.7 か月（95%CI: 5.59, 13.83、範囲 : 0.0～26.2+か月）で、12 か月時点の IC-PFS 割合は 36.5%（95%CI: 19.38, 53.79）であった。

以上のように、本剤は頭蓋内抗腫瘍活性が認められた。

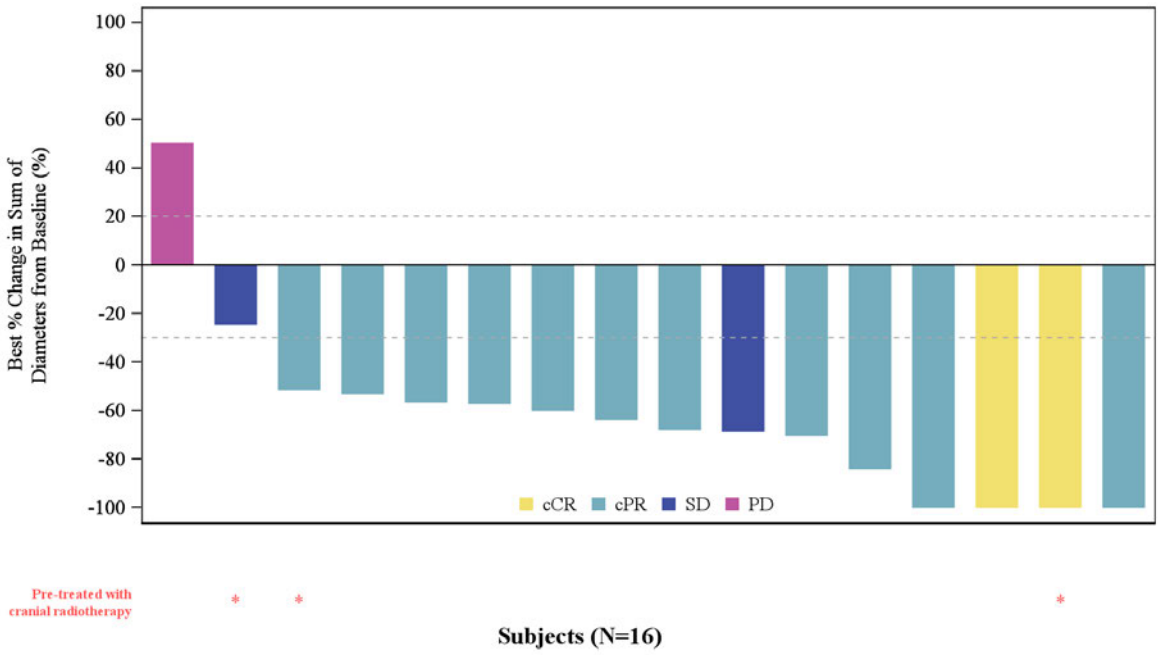
表 2.7.3-18 頭蓋内腫瘍に対する有効性の結果／IAP（統合解析）

| **Category** | **ROS1 TKI Naïve N=17** | **ROS1 TKI Pretreated N=32** |
|---|---|---|
| **Best overall response, n (%)** | | |
| Complete response | 2 (11.8) | 1 (3.1) |
| Partial response | 11 (64.7) | 20 (62.5) |
| Stable disease | 2 (11.8) | 9 (28.1) |
| Progressive disease | 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] |
| **Duration of response** | | |
| 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] |
| 18 months | 42.7 [15.90, 67.50] | 39.4 [17.78, 60.44] |
| 24 months | 32.1 [8.75, 58.77] | 13.1 [0.92, 41.50] |
| 30 months | 32.1 [8.75, 58.77] | NR |
| **Time to intracranial progression** | | |
| 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] |
| 9 months | 68.8 [40.46, 85.63] | 62.7 [41.54, 78.00] |
| 12 months | 61.9 [33.93, 80.80] | 39.2 [20.90, 57.06] |
| 18 months | 46.4 [20.41, 69.01] | 30.5 [14.10, 48.63] |
| 24 months | 46.4 [20.41, 69.01] | 20.3 [5.09, 42.62] |
| **Progression-free Survival (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] |

| Category | ROS1 TKI Naïve N=17 | ROS1 TKI Pretreated N=32 |
|---|---|---|
| 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] |
| 9 months | 58.2 [31.71, 77.53] | 58.3 [38.28, 73.91] |
| 12 months | 51.8 [26.16, 72.37] | 36.5 [19.38, 53.79] |
| 18 months | 38.8 [16.30, 61.05] | 25.5 [11.34, 42.46] |
| 24 months | 29.1 [8.80, 53.45] | 17.0 [4.26, 37.01] |

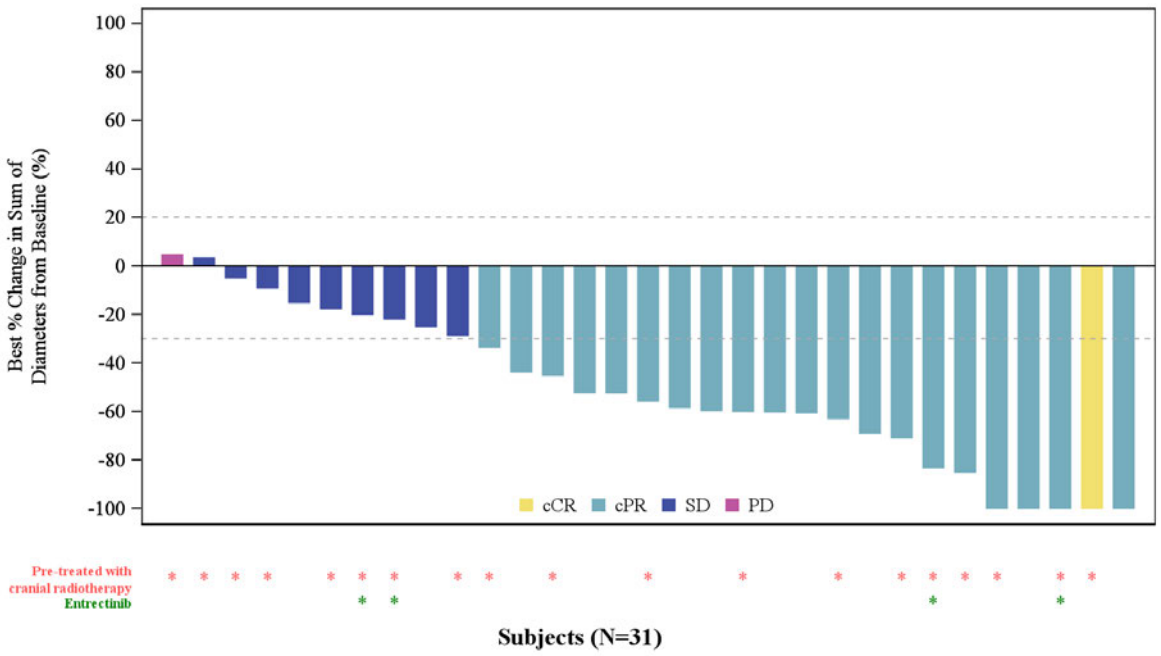
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; DOR, duration of response; IRC, Independent Review Committee; Max, maximum; Min, minimum; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; NE, not evaluable; NR, not reached; 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 Intracranial Analysis Population (IAP).
a: Objective response (complete or partial response) 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 2.7.3-43 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 2.7.3-44 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.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.5.2.1

### 2.7.3.3.2.1.5 ROS1 TKI 耐性変異に対する有効性

ROS1 TKI 既治療群の 15 名はベースライン時に ROS1 TKI 耐性変異を有していた。G208 試験では 1 名が G2032R 変異を有しており、C203 試験では 12 名が G2032R 変異、1 名が L2026M 変異、1 名が G2032R 及び G2101A の二重変異を有していた（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Section 10.3.1.1, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Table 16）。

ベースライン時に G2032R 変異陽性であった被験者に対する有効性の結果を表 2.7.3-19 に示した。また、腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロットを図 2.7.3-45 に示した。

G2032R 変異陽性であった 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。

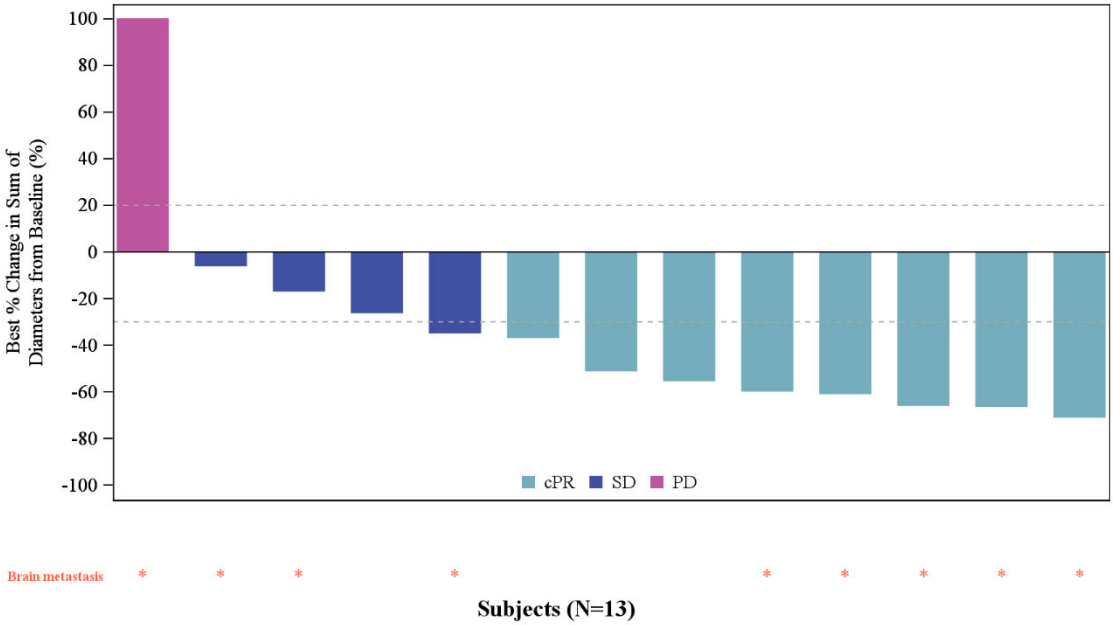
L2026M 変異を有する被験者の最良総合効果は PD で、G2032R 及び G2101A の二重変異を有する被験者の最良総合効果は SD であった。

表 2.7.3-19 G2032R 変異陽性の被験者に対する有効性の結果／REP（統合解析）

| Category | ROS1 TKI Pretreated N=13 |
|---|---|
| **Best overall response, n (%)** | |
| Complete response | 0 |
| Partial response | 8 (61.5) |
| Stable disease | 4 (30.8) |
| Progressive disease | 1 (7.7) |
| Not evaluable | 0 |
| | |
| **Objective response rate (CR + PR), n (%)** | 8 (61.5) |
| Two-sided 95% CI[a] | [31.58, 86.14] |
| | |
| **Disease control rate (CR + PR + SD), n (%)** | 12 (92.3) |
| Two-sided 95% CI[a] | [63.97, 99.81] |

Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete response; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; N, total number of participants; n, subset of total number of participants; PR, partial response; 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).
Note: Brain metastatic status was based on mRECIST v1.1 by IRC in C203 and G208.
a: The method of Clopper and Pearson is used to calculate confidence interval.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Table 3.1.2.2

図 2.7.3-45 G2032R 変異陽性の被験者での腫瘍径の最大変化割合の waterfall プロット／REP（統合解析）




Abbreviations: cPR, confirmed partial response; N, total number of participants; 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 1 participant had increased 136.5%, which was cut at 100% in the figure due to page size limit.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.1.2.1a

### 2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

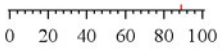
統合解析での部分集団の結果を以下に示した。G208 試験の部分集団の結果は 2.7.3.2.1.5.7 に、C203 試験の部分集団の結果は 2.7.3.2.2.5.7 に示した。

REP の部分集団別の cORR を図 2.7.3-46（ROS1 TKI 未治療群）及び図 2.7.3-47（ROS1 TKI 既治療群）に示した。

ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群ともに、地域（欧米、アジア）、人種（アジア、白人、その他）、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。

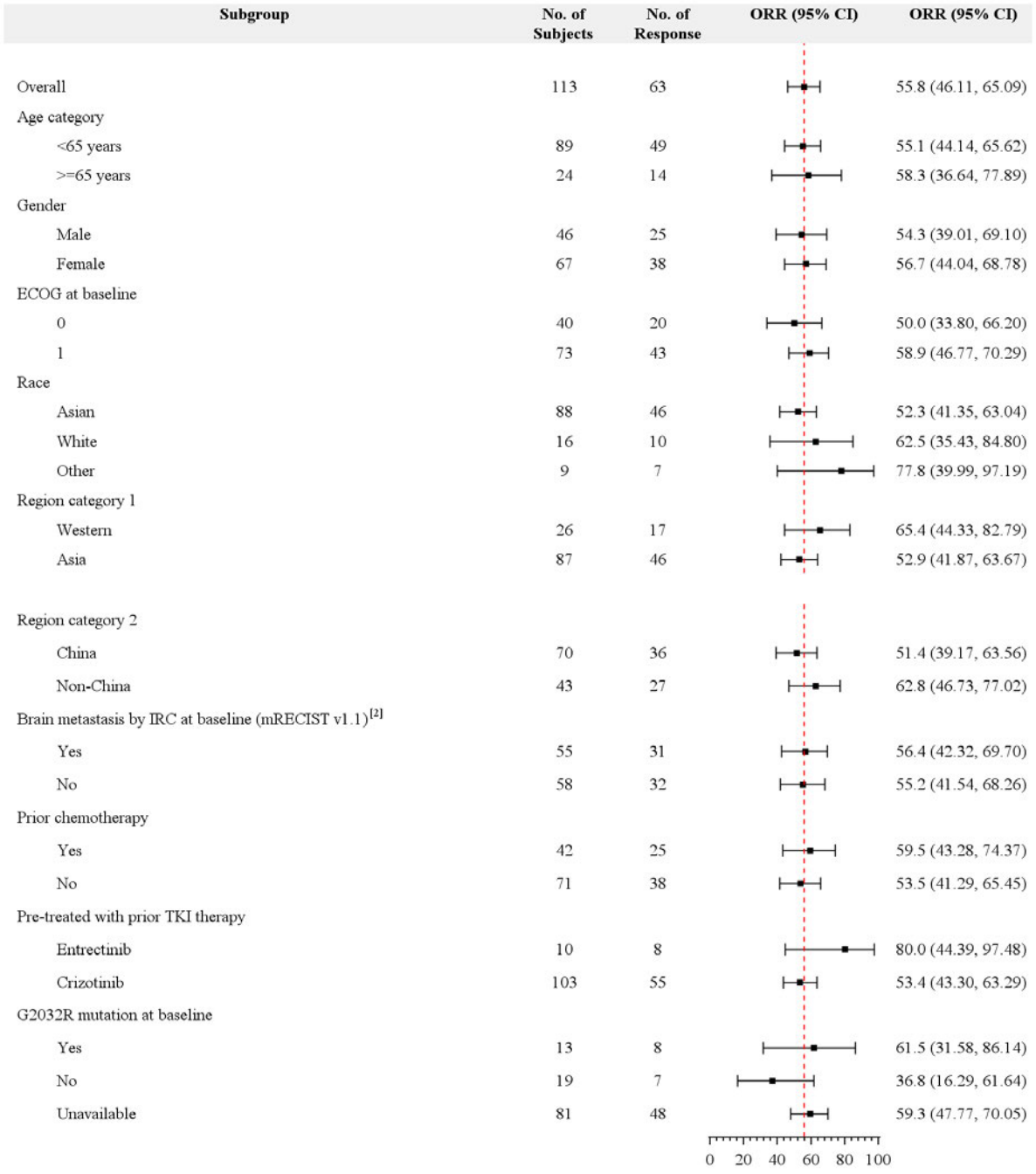
図 2.7.3-46 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（統合解析）（ROS1 TKI 未治療群）

| Subgroup | No. of Subjects | No. of Response | ORR (95% CI) | ORR (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| Overall | 160 | 142 | | 88.8 (82.80, 93.19) |
| Age category | | | | |
| <65 years | 122 | 111 | | 91.0 (84.44, 95.41) |
| >=65 years | 38 | 31 | | 81.6 (65.67, 92.26) |
| Gender | | | | |
| Male | 71 | 63 | | 88.7 (79.00, 95.01) |
| Female | 89 | 79 | | 88.8 (80.31, 94.48) |
| ECOG at baseline | | | | |
| 0 | 41 | 38 | | 92.7 (80.08, 98.46) |
| 1 | 119 | 104 | | 87.4 (80.06, 92.77) |
| Race | | | | |
| Asian | 141 | 126 | | 89.4 (83.06, 93.92) |
| White | 12 | 10 | | 83.3 (51.59, 97.91) |
| Other | 7 | 6 | | 85.7 (42.13, 99.64) |
| Region category 1 | | | | |
| Western | 21 | 17 | | 81.0 (58.09, 94.55) |
| Asia | 139 | 125 | | 89.9 (83.68, 94.38) |
| Region category 2 | | | | |
| China | 116 | 105 | | 90.5 (83.67, 95.17) |
| Non-China | 44 | 37 | | 84.1 (69.93, 93.36) |
| Brain metastasis by IRC at baseline (mRECIST v1.1)[2] | | | | |
| Yes | 37 | 32 | | 86.5 (71.23, 95.46) |
| No | 123 | 110 | | 89.4 (82.60, 94.25) |
| Prior chemotherapy | | | | |
| Yes | 32 | 28 | | 87.5 (71.01, 96.49) |
| No | 128 | 114 | | 89.1 (82.33, 93.89) |




Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR, objective response rate
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
[2] Brain metastatic status was based on mRECIST v1.1 by IRC in C203 and G208.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.1.1.4

図 2.7.3-47 部分集団別の IRC 判定による客観的奏効割合／REP（統合解析）（ROS1 TKI 既治療群）




Abbreviations: CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; IRC, Independent Review Committee; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ORR, objective response rate
Note: Analysis was based on the Response Evaluable Population (REP).
[2] Brain metastatic status was based on mRECIST v1.1 by IRC in C203 and G208.
引用元：5.3.5.3.2-2 ISE Figure 3.1.2.4

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

これまでに *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者 337 名に対して本剤 600 mg QD を投与した。臨床薬理（2.7.2）、有効性（本モジュール）及び安全性（2.7.4）の結果は、本用法・用量の有効性及び良好な忍容性を示している。

米国で実施した DS6051-A-U101 試験（以下、U101 試験）及び日本で実施した DS6051-A-J102 試験（以下、J102 試験）では、本剤 50～1200 mg/日の用量での安全性、忍容性及び PK を検討した。U101 試験の白人被験者での最大耐用量は 800 mg QD、J102 試験の日本人被験者での最大耐用量は 600 mg QD であったことから、日本人を含めた国際的な RP2D は 600 mg QD を選択し、2 つの主要な試験（G208 試験及び C203 試験）を含む第 II 相試験では、本剤 600 mg QD の有効性及び安全性を検討した。本用量は、in vitro 及び in vivo 非臨床試験成績に基づいた PK／薬力学解析からも妥当と考えられ、母集団 PK 解析及び E-R 解析（2.7.2）により得られた至適用量に相当した。

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大きく超えており、cORR 及び DOR より本剤 600 mg QD の有効性は高く、持続的であることが示された。

G208 試験及び C203 試験の有効性の統合解析では、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群の両群において、本剤 600 mg QD の有効性は高く、持続的であることが示された。この頑健な有効性反応は、生命を脅かす本疾患に罹患した患者にとって、生存期間の延長につながる可能性がある。ROS1 TKI 未治療群では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の cORR は 88.8%、DOR の中央値は 44.2 か月であり、36 か月時点の DOR 割合は 57.7%であった。ROS1 TKI 既治療群では、cORR は 55.8%、DOR の中央値は 16.6 か月であり、24 か月時点の DOR 割合は 43.7%であった。さらに重要な点として、本剤は ROS1 TKI 未治療群及び ROS1 TKI 既治療群の両群において、持続的かつ高い頭蓋内抗腫瘍活性を示した。ROS1 TKI 未治療群では、IC-ORR は 76.5%、IC-DOR の中央値は 14.7 か月であり、ROS1 TKI 既治療群では、IC-ORR は 65.6%、IC-DOR の中央値は 11.9 か月であった。また、抵抗性の ROS1 TKI 耐性変異（主に G2032R）を獲得した被験者に対しても、本剤の有効性が期待される。脳転移を有する患者及び ROS1 TKI の前治療により耐性変異を獲得した患者は、頑健かつ長期的な疾患制御に対するアンメットメディカルニーズが最も高い患者集団である。

アンメットメディカルニーズの高いこれらの治療困難な患者集団での課題を解決するためには、本剤の高濃度曝露によって、耐性変異を十分に阻害することと、排他的な脳内コンパートメントへの十分な曝露を得ることが必要と考えられる。母集団 PK モデルから推定した 400 mg と 600 mg の $C_{trough}$ を比較したところ、400 mg 群では、32.4%の被験者で血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの $C_{trough}$ は重要な ROS1 TKI 耐性変異（すなわち、G2032R）の $IC_{90}$ を下回っていた。これに対し、600 mg 群では、血漿タンパク非結合型タレトレクチニブの $C_{trough}$ が G2032R の $IC_{90}$ を下回っていた被験者の割合は 6.3%であった（5.3.3.5-3 PMxR-TAL）。また、600 mg QD では 400 mg QD よりも頭蓋内濃度が高くなると予想され、不十分な頭蓋内曝露は耐性獲得に繋がることから、頭蓋内濃度を高く保つことは重要である。

*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者 300 名以上を対象とした本剤 600 mg QD の安全性プロファイルから、忍容性が良好で管理可能な安全性プロファイルが示された。QOL に影響を及ぼす神経学的 TEAE の発現割合は、既承認の ROS1 TKI と比較して低く、発現した神経学的 TEAE の種類は少なかった。有害事象による投与の中止は少なく、これは効果を長く持続させるために重要である。本剤に関連する有害事象は、監視可能かつ管理可能であり、おおむね可逆的であった。全身曝露量は、用量変更及び Grade 3 以上の TEAE に対して統計学的に重要な予測因子と考えられたが、肝酵素上昇や消化器系 TEAE のような頻度の高い TEAE に対する予測因子ではなかった。

用量変更は、主に休薬及び減量であり、特に Grade 3 以上の非血液学的 TEAE と関連していた。TEAE は標準的な医学的管理、休薬又は減量により管理できており、投与の中止に至った TEAE はほとんどなかった。

総じて、本剤 600 mg QD の良好なベネフィット・リスクプロファイルは、進行した *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療に対する製造販売承認申請の用法・用量として本用法・用量を選択することを支持している。本用法・用量は、野生型 *ROS1* 融合及び ROS1 TKI 耐性変異に対して有効であり、全身及び頭蓋内の両方で活性を有し、全投与期間を通して忍容性のある安全性プロファイルを有する。

G208 試験及び C203 試験で得られた臨床データより、本剤 600 mg QD 投与は、進行した *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療に対して良好なベネフィット・リスクプロファイルを示した。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

G208 試験及び C203 試験を含む固形腫瘍被験者を対象とした全ての臨床試験で、代替治療が必要な場合、忍容性の低い毒性が認められた場合、又は他の中止基準に該当した場合を除き、疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続した。ただし、進行部位が脳で、治験責任医師の見解により、被験者の全身に対するベネフィットに限らず、臨床的なベネフィットが持続していると判断される場合は、疾患進行が認められた以降も本剤の投与を継続できることとした。

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、ROS1 TKI 未治療群の追跡期間の中央値は、G208 試験で 15.82 か月、C203 試験で 36.40 か月であった。G208 試験では、ROS1 TKI 未治療群の 81.8%が試験を継続しており、60.0%が本剤投与を継続していた。C203 試験では、ROS1 TKI 未治療群の 72.6%が試験を継続し、51.9%が本剤投与を継続していた。ROS1 TKI 既治療群の追跡期間の中央値は、G208 試験で 15.74 か月、C203 試験で 30.37 か月であった。G208 試験では、ROS1 TKI 既治療群の 68.0%が試験を継続しており、54.0%が本剤投与を継続していた。C203 試験では、ROS1 TKI 既治療群の 49.3%が試験を継続しており、20.9%が本剤投与を継続していた。

最初に確定的な奏効が認められるまでの期間は短く、IRC 判定による TTR の中央値は、G208 試験及び C203 試験ともに、ROS1 TKI による治療歴の有無にかかわらず、約 1.4 か月（ベースライン以降の最初の腫瘍評価）であった（5.3.5.2.4-2 AB-106-G208 試験 Section 11.2.5, 5.3.5.2.5-2 AB-106-C203 試験 Section 11.2.3）。奏効した被験者では、効果が高いだけでなく、効果が長く持続していた。2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、G208 試験の IRC 判定による DOR の中央値は、コホート 1 で 20.6 か月、コホート 2 で未到達であり、12 か月時点の DOR 割合はコホート 1 で 74.2%、コホート 2 で 68.2%であった。C203 試験の IRC 判定による DOR の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 44.2 か月、ROS1 TKI 既治療群で 13.2 か月であり、12 か月時点の DOR 割合は ROS1 TKI 未治療群で 84.2%、ROS1 TKI 既治療群で 55.9%であった。統合解析の IRC 判定による DOR の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で 44.2 か月、ROS1 TKI 既治療群で 16.6 か月であり、ROS1 TKI 未治療群では 36 か月時点の DOR 割合は 57.7%で、ROS1 TKI 既治療群で 12 か月時点の DOR 割合は 61.1%であった。

PFS は、効果の持続性を検討するもう 1 つの方法であるが、単群試験では PFS の解釈に留意が必要である。2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、G208 試験の IRC 判定による PFS の中央値は、コホート 1 で 22.0 か月、コホート 2 で 11.8 か月であり、12 か月時点の PFS 割合はコホート 1 で 71.8%、コホート 2 で 43.3%であった。C203 試験の IRC 判定による PFS の中央値は、

ROS1 TKI 未治療群で 45.6 か月、ROS1 TKI 既治療群で 7.6 か月であり、12 か月時点の PFS 割合は ROS1 TKI 未治療群で 77.6%、ROS1 TKI 既治療群で 37.1%であった。統合解析の IRC 判定による 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 か月であり、ROS1 TKI 未治療群の 36 か月時点の PFS 割合は 52.6%、ROS1 TKI 既治療群の 12 か月時点の PFS 割合は 39.7%であった。

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、G208 試験の OS の中央値は、コホート 1 及びコホート 2 ともに未到達で、24 か月時点の OS 割合はコホート 1 で 63.7%、コホート 2 で 60.0%であった。C203 試験の OS の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で未到達、ROS1 TKI 既治療群で 26.3 か月であり、ROS1 TKI 未治療群の 36 か月時点の OS 割合は 68.0%、ROS1 TKI 既治療群の 24 か月時点の OS 割合は 60.7%であった。統合解析の OS の中央値は、ROS1 TKI 未治療群で未到達、ROS1 TKI 既治療群で 26.7 か月であった。ROS1 TKI 未治療群の 36 か月時点の OS 割合は 66.3%、ROS1 TKI 既治療群の 12 か月時点の OS 割合は 77.5%であった。

本剤は、投与中止に至った TEAE の発現割合は 6.5%と忍容性の良好な本剤の安全性プロファイル（2.7.4 参照）であることと併せ、主要な 2 つの試験から得られた有効性評価より、早期に高い効果が現れるだけでなく、効果が長期間持続することから、本剤の有効性の持続性が示された。

### 2.7.3.6 有効性のまとめ

主要な第 II 相試験である G208 試験及び C203 試験はいずれも、*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するため、ICH E6 に準拠して実施した。G208 試験は国際共同試験で、C203 試験は中国国内で実施した試験である。両試験の被験者集団は類似しており、実臨床での *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の特性とも一致していた。

G208 試験及び C203 試験の有効性の結果は、本剤の有効性を裏付けるものであった。

（1）ROS1 TKI 未治療被験者

G208 試験のコホート 1（54 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 15.82 か月であった。cORR は 85.2%（46/54 名、95%CI: 72.88, 93.38）、DOR の中央値は 20.6 か月（95%CI: 20.63, 推定不可）、PFS の中央値は 22.0 か月（95%CI: 13.83, 推定不可）であった。人種、地域、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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 9 名のうち 6 名で奏効（cCR：2 名、cPR：4 名）が認められ、IC-ORR は 66.7%（95%CI: 29.93, 92.51）であった。IC-DOR の中央値は 7.5 か月（95%CI: 2.92, 推定不可）、IC-PFS の中央値は 5.5 か月（95%CI: 0.46, 推定不可）であった。

C203 試験の ROS1 TKI 未治療群（106 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 36.40 か月であった。cORR は 90.6%（96/106 名、95%CI: 83.33, 95.38）、DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 33.12, 推定不可）、PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 30.72, 推定不可）であった。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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 8 名のうち 7 名で奏効（いずれも cPR）が認められ、IC-ORR は 87.5%（95%CI: 47.35, 99.68）であった。IC-DOR の中央値は 17.0 か月（95%CI: 6.47, 推定不可）、IC-PFS の中央値は 16.0 か月（95%CI: 2.79, 31.70）であった。

国際共同試験である G208 試験の結果と中国国内で実施した C203 試験の結果はおおむね同様であった。

G208 試験及び C203 試験の統合解析の ROS1 TKI 未治療群（160 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 21.16 か月で、75.6%の被験者が試験を継続中であった。cORR は 88.8%（142/160 名、95%CI: 82.80, 93.19）、DOR の中央値は 44.2 か月（95%CI: 30.39, 推定不可）、PFS の中央値は 45.6 か月（95%CI: 29.04, 推定不可）であった。脳転移の有無、人種、地域（欧米、アジア）、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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 17 名のうち 13 名で奏効（cCR：2 名、cPR：11 名）が認められ、IC-ORR は 76.5%（95%CI: 50.10, 93.19）であった。IC-DOR の中央値は 14.7 か月（95%CI: 4.17, 30.23）、IC-PFS の中央値は 13.8 か月（95%CI: 4.30, 31.70）であった。

（2）ROS1 TKI 既治療被験者

G208 試験のコホート 2（47 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 15.74 か月であった。cORR は 61.7%（29/47 名、95%CI: 46.38, 75.49）、DOR の中央値は未到達（範囲：1.4+～24.7+か月）、PFS の中央値は 11.8 か月（95%CI: 5.75, 推定不可）であった。人種、地域、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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 16 名のうち 9 名で奏効（cCR：1 名、cPR：8 名）が認められ、IC-ORR は 56.3%（95%CI: 29.88, 80.25）であった。IC-DOR の中央値は 10.4 か月（95%CI: 2.73, 推定不可）、IC-PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 4.34, 11.89）であった。G2032R 変異陽性の被験者 1 名の最良総合効果は SD であった。

C203 試験の ROS1 TKI 既治療群（66 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 30.37 か月であった。cORR は 51.5%（34/66 名、95%CI: 38.88, 64.01）、DOR の中央値は 13.2 か月（95%CI: 7.66, 24.87）、PFS の中央値は 7.6 か月（95%CI: 5.52, 11.96）であった。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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 16 名のうち 12 名で奏効（いずれも cPR）が認められ、IC-ORR は 75.0%（95%CI: 47.62, 92.73）であった。IC-DOR の中央値は 11.9 か月（95%CI: 6.93, 推定不可）、IC-PFS の中央値は 12.6 か月（95%CI: 5.55, 推定不可）であった。G2032R 変異陽性の被験者では、12 名のうち 8 名で cPR が認められ、cORR は 66.7%（95%CI: 34.89, 90.08）であった。

国際共同試験である G208 試験の結果と中国国内で実施した C203 試験の結果はおおむね同様であった。

G208 試験及び C203 試験の統合解析の ROS1 TKI 既治療群（113 名）では、2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点の追跡期間の中央値は 21.03 か月で、57.5%の被験者が試験を継続中であった。cORR は 55.8%（63/113 名、95%CI: 46.11, 65.09）、DOR の中央値は 16.6 か月（95%CI: 10.61, 27.30）、PFS の中央値は 9.7 か月（95%CI: 7.43, 11.96）であった。脳転移の有無、人種及び地域（欧米、アジア）、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。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。また、ベースライン時に脳転移を有する被験者 32 名のうち 21 名で奏効（cCR：1 名、cPR：20 名）が認められ、IC-ORR は 65.6%

（95%CI: 46.81, 81.43）であった。IC-DOR の中央値は 11.9 か月（95%CI: 6.93, 23.49）、IC-PFS の中央値は 11.7 か月（95CI%: 5.59, 13.83）であった。G2032R 変異陽性の被験者では、13 名のうち 8 名で cPR が認められ、cORR は 61.5%（95%CI: 31.58, 86.14）であった。

目次

略語一覧 ....6
2.7.4 臨床的安全性の概要 ....8
2.7.4.1 背景及び本剤の臨床的安全性の概観 ....8
2.7.4.1.1 非小細胞肺癌 ....8
2.7.4.1.2 本剤の安全性 ....8
2.7.4.2 医薬品への曝露 ....9
2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ....9
2.7.4.2.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験 ....9
2.7.4.2.1.2 各臨床試験の概要 ....14
2.7.4.2.1.2.1 AB-106-G208 試験 ....14
2.7.4.2.1.2.2 AB-106-C203 試験 ....15
2.7.4.2.1.2.3 AB-106-C205 試験 ....15
2.7.4.2.1.2.4 DS6051-A-U101 試験 ....16
2.7.4.2.1.2.5 DS6051-A-J102 試験 ....16
2.7.4.2.1.3 統合解析 ....16
2.7.4.2.1.3.1 安全性解析対象集団 ....17
2.7.4.2.1.3.2 安全性の評価方法 ....17
2.7.4.2.1.3.3 有害事象の定義及び判定基準 ....17
2.7.4.2.1.3.3.1 試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） ....17
2.7.4.2.1.3.3.2 重篤な有害事象 ....17
2.7.4.2.1.3.3.3 注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象 ....18
2.7.4.2.1.3.3.4 試験中の死亡 ....19
2.7.4.2.1.3.4 解析方法 ....20
2.7.4.2.2 全般的な曝露状況 ....20
2.7.4.2.2.1 被験者の内訳 ....20
2.7.4.2.2.2 曝露状況 ....21
2.7.4.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性 ....23
2.7.4.3 有害事象 ....24
2.7.4.3.1 有害事象の解析 ....25
2.7.4.3.1.1 比較的よくみられる有害事象 ....26
2.7.4.3.1.1.1 試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE） ....26
2.7.4.3.1.1.2 治療関連有害事象（TRAE） ....28
2.7.4.3.1.1.3 Grade 3 以上の TEAE 及び TRAE ....30
2.7.4.3.1.2 死亡 ....33
2.7.4.3.1.3 その他の重篤な有害事象 ....38
2.7.4.3.1.3.1 重篤な TEAE ....38
2.7.4.3.1.3.2 重篤な TRAE ....38
2.7.4.3.1.4 その他の重要な有害事象 ....40

2.7.4.3.1.4.1 休薬、減量又は投与中止に至った有害事象 ..... 40
2.7.4.3.1.5 注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象 ..... 45
2.7.4.3.1.5.1 注目すべき有害事象 ..... 45
2.7.4.3.1.5.2 その他の注目すべき安全性事象 ..... 46
2.7.4.3.1.5.2.1 肝関連事象 ..... 46
2.7.4.3.1.5.2.2 間質性肺疾患 ..... 52
2.7.4.3.1.5.2.3 QT 関連事象 ..... 55
2.7.4.3.1.5.2.4 消化器系事象 ..... 58
2.7.4.3.1.5.2.5 神経学的事象 ..... 61
2.7.4.3.1.5.2.6 高尿酸血症 ..... 64
2.7.4.3.1.5.2.7 骨折 ..... 67
2.7.4.3.2 個別有害事象の文章による説明 ..... 70
2.7.4.4 臨床検査値の評価 ..... 70
2.7.4.4.1 血液生化学的検査 ..... 70
2.7.4.4.2 血液学的検査 ..... 72
2.7.4.4.3 臨床検査値異常 ..... 74
2.7.4.4.3.1 肝機能検査値異常 ..... 74
2.7.4.4.3.2 尿酸関連検査値異常 ..... 77
2.7.4.5 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 ..... 78
2.7.4.5.1 バイタルサイン及び体重 ..... 78
2.7.4.5.2 心電図検査 ..... 78
2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 78
2.7.4.6.1 内因性要因 ..... 78
2.7.4.6.1.1 年齢 ..... 79
2.7.4.6.1.2 性別 ..... 83
2.7.4.6.1.3 人種 ..... 87
2.7.4.6.2 外因性要因 ..... 92
2.7.4.6.2.1 地域 ..... 92
2.7.4.6.3 日本人集団の安全性 ..... 96
2.7.4.6.3.1 曝露状況 ..... 96
2.7.4.6.3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 97
2.7.4.6.3.3 有害事象 ..... 99
2.7.4.6.3.4 その他の注目すべき安全性事象 ..... 104
2.7.4.6.3.4.1 肝関連事象 ..... 104
2.7.4.6.3.4.2 間質性肺疾患 ..... 107
2.7.4.6.3.4.3 QT 関連事象 ..... 107
2.7.4.6.3.4.4 消化器系事象 ..... 109
2.7.4.6.3.4.5 神経学的事象 ..... 112
2.7.4.6.3.4.6 高尿酸血症 ..... 116
2.7.4.6.3.4.7 骨折 ..... 118

2.7.4.6.4 食事の影響 ..... 118
2.7.4.6.5 薬物相互作用 ..... 118
2.7.4.6.6 妊娠及び授乳時の使用 ..... 118
2.7.4.6.7 過量投与 ..... 119
2.7.4.6.8 薬物乱用 ..... 119
2.7.4.6.9 離脱症状及び反跳現象 ..... 119
2.7.4.6.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 119
2.7.4.7 市販後データ ..... 119
2.7.4.8 安全性のまとめ ..... 119
2.7.4.9 付録 ..... 120

## 表

表 2.7.4-1 健康被験者を対象とした第 I 相試験 ..... 10
表 2.7.4-2 安全性評価に用いた試験の要約 ..... 11
表 2.7.4-3 注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象 ..... 19
表 2.7.4-4 被験者の内訳 ..... 21
表 2.7.4-5 曝露状況 ..... 22
表 2.7.4-6 人口統計学的特性及びベースライン特性 ..... 23
表 2.7.4-7 TEAE の要約 ..... 25
表 2.7.4-8 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 ..... 26
表 2.7.4-9 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 ..... 29
表 2.7.4-10 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 ..... 31
表 2.7.4-11 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 ..... 32
表 2.7.4-12 全ての死亡 ..... 33
表 2.7.4-13 死亡に至った TEAE ..... 34
表 2.7.4-14 死亡に至った TRAE ..... 36
表 2.7.4-15 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 ..... 38
表 2.7.4-16 重篤な TRAE ..... 39
表 2.7.4-17 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 ..... 41
表 2.7.4-18 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 ..... 42
表 2.7.4-19 投与中止に至った TEAE ..... 43
表 2.7.4-20 肝関連 TEAE の要約 ..... 47
表 2.7.4-21 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の肝関連 TEAE ..... 48
表 2.7.4-22 Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現までの期間及び消失までの期間 ..... 50
表 2.7.4-23 間質性肺疾患に関連する TEAE の要約 ..... 53
表 2.7.4-24 間質性肺疾患に関連する TEAE ..... 54
表 2.7.4-25 QT 延長に関連する TEAE の要約 ..... 55
表 2.7.4-26 QT 延長に関連する TEAE ..... 56

表 2.7.4-27 QTcF のベースラインからの最大変化量：全用量群 ....57
表 2.7.4-28 QTcF の最大値：全用量群....57
表 2.7.4-29 消化器系 TEAE の要約 ....59
表 2.7.4-30 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の消化器系 TEAE ....60
表 2.7.4-31 神経学的 TEAE の要約 ....61
表 2.7.4-32 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE ....63
表 2.7.4-33 高尿酸血症に関連する TEAE の要約 ....64
表 2.7.4-34 高尿酸血症に関連する TEAE ....66
表 2.7.4-35 高尿酸血症の Grade の推移：全用量群 ....67
表 2.7.4-36 骨折の要約....68
表 2.7.4-37 骨折....69
表 2.7.4-38 血液生化学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合 ....70
表 2.7.4-39 血液学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合 ....73
表 2.7.4-40 凝固検査値がベースラインから悪化した被験者の割合....74
表 2.7.4-41 肝機能検査値異常の要約....75
表 2.7.4-42 Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の発現までの期間及び消失までの期間..76
表 2.7.4-43 年齢カテゴリー別の TEAE の要約 ....80
表 2.7.4-44 いずれかの年齢カテゴリーで発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群....81
表 2.7.4-45 性別の TEAE の要約....84
表 2.7.4-46 いずれかの性別で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群....85
表 2.7.4-47 人種別の TEAE の要約 ....88
表 2.7.4-48 いずれかの人種で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群....89
表 2.7.4-49 地域別（欧米、アジア）の TEAE の要約 ....93
表 2.7.4-50 いずれかの地域で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群....94
表 2.7.4-51 曝露状況（日本人集団） ....96
表 2.7.4-52 人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団） ....98
表 2.7.4-53 TEAE の要約（日本人集団） ....99
表 2.7.4-54 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（日本人集団） ..100
表 2.7.4-55 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（日本人集団）..102
表 2.7.4-56 肝関連 TEAE の要約（日本人集団） ....104
表 2.7.4-57 肝関連 TEAE（日本人集団） ....106
表 2.7.4-58 QT 延長に関連する TEAE の要約（日本人集団） ....107
表 2.7.4-59 QT 延長に関連する TEAE（日本人集団） ....108
表 2.7.4-60 QTcF のベースラインからの最大変化量：全用量群（日本人集団） ....109
表 2.7.4-61 QTcF の最大値：全用量群（日本人集団） ....109
表 2.7.4-62 消化器系 TEAE の要約（日本人集団） ....110
表 2.7.4-63 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の消化器系 TEAE（日本人集団）
....111
表 2.7.4-64 神経学的 TEAE の要約（日本人集団） ....112

表 2.7.4-65 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE（日本人集団）
.....114
表 2.7.4-66 高尿酸血症に関連する TEAE の要約（日本人集団）.....116
表 2.7.4-67 高尿酸血症に関連する TEAE（日本人集団）.....117
表 2.7.4-68 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（G208 試験）.....121
表 2.7.4-69 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（C203 試験）.....126
表 2.7.4-70 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（C205 試験）.....133
表 2.7.4-71 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（U101 試験）.....135
表 2.7.4-72 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（J102 試験）.....136

図

図 2.7.4-1 本剤投与により引き起こされる重篤な肝毒性の評価（eDISH プロット）.....50
図 2.7.4-2 尿酸値（高値）の推移.....78

## 略語一覧

| 略語 | 英名 | 日本語 |
|---|---|---|
| AESI | adverse event of special interest | 注目すべき有害事象 |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BID | bis in diem/twice a day | 1 日 2 回 |
| $C_{max}$ | 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 |
| COVID-19 | coronavirus disease 2019 | 新型コロナウイルス |
| CT | computed tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse events | 有害事象共通用語規準 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| DLT | dose-limiting toxicity | 用量制限毒性 |
| DNA | deoxyribonucleic acid | デオキシリボ核酸 |
| 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 |
| eDISH | Evaluation of Drug-induced Serious Hepatotoxicity | 重篤な薬物肝毒性の評価 |
| HBc | hepatitis B core | B 型肝炎ウイルスコアタンパク |
| HBe | hepatitis B e | Be 型肝炎ウイルスタンパク |
| HBs | hepatitis B surface | B 型肝炎ウイルス表面タンパク |
| HLGT | high level group term | 高位グループ語 |
| IRC | Independent Review Committee | 独立評価委員会 |
| ISS | integrated summary of safety | 安全性統合解析 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MTD | maximum tolerated dose | 最大耐量 |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NSCLC | non-small cell lung cancer | 非小細胞肺癌 |
| NTRK | neurotrophic tyrosine kinase, receptor | － |
| OSEI | other safety event of interest | その他の注目すべき安全性事象 |
| PD-1 | programmed cell death-1 | プログラム細胞死 1 |

| 略語 | 英名 | 日本語 |
|---|---|---|
| PD-L1 | programmed cell death-ligand 1 | － |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QD | quaque die/once daily | 1 日 1 回 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| QTcF | QT interval corrected by Fridericia's formula | Fridericia の式で補正した QT 間隔 |
| RECIST | response evaluation criteria in solid tumors | 固形がんの治療効果判定 |
| ROS1 | ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase | － |
| RP2D | recommended phase 2 dose | 第 II 相試験の推奨用量 |
| SAP | statistical analysis plan | 統計解析計画書 |
| SMQ | standardized MedDRA query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| 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 |
| 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 |
| ULN | upper limit of normal | 基準値上限 |

## 2.7.4 臨床的安全性の概要

### 2.7.4.1 背景及び本剤の臨床的安全性の概観

#### 2.7.4.1.1 非小細胞肺癌

呼吸器系の癌は世界的に最も多くみられる癌腫の一つであり、NSCLC は肺癌の約 80～90%を占める（Planchard et al. 2020）。*ROS1* 融合遺伝子は NSCLC 患者の約 1～2%に認められ、*ROS1* 遺伝子の再構成により修飾されたチロシンキナーゼ受容体を発現する。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC は予後不良の疾患である。ROS1 TKI はこのチロシンキナーゼ受容体を治療標的とした薬剤であり、有効な抗腫瘍薬である。米国及び国内では、これまでに ROS1 TKI としてクリゾチニブ、エヌトレクチニブ及び最近承認されたレポトレクチニブの 3 剤が承認されている。

*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC にはこれらの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。全ての患者でクリゾチニブ、エヌトレクチニブ又はレポトレクチニブに対する治療反応がみられるわけではなく、患者の多くは ROS1 TKI 耐性変異又は脳転移により、疾患進行が認められる。エヌトレクチニブ及びレポトレクチニブはいずれも CNS 活性を示し、レポトレクチニブは G2032R 変異に対して活性を示すが、いずれの薬剤も TRK を阻害することから、患者の QOL 及び治療コンプライアンスに影響を及ぼす神経学的有害事象が認められる（Li et al. 2024）。以上のことから、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC のアンメットメディカルニーズは依然として高く、疾患を制御し、かつ忍容性が良好な薬剤の開発が望まれている。

#### 2.7.4.1.2 本剤の安全性

タレトレクチニブ（試験薬コード：AB-106 又は DS-6051b）（以下、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 CNS への移行性を改善し、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、選択性の高い、CNS 活性を有する ROS1 TKI である。

本モジュールでは、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の安全性の根拠となる、本剤の臨床開発プログラムから得られた安全性の統合データを示した。統合したデータには、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 試験から得られた安全性データを用い、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（N=337）：本剤 600 mg QD を少なくとも 1 回投与した *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC の全ての被験者
- 600 mg QD 群（N=352）：本剤 600 mg QD を少なくとも 1 回投与した固形腫瘍を有する全ての被験者
- 全用量群（N=412）：本剤を少なくとも 1 回投与した固形腫瘍を有する全ての被験者

上記の 3 つの安全性解析対象集団を対象とした解析結果は、本申請の対象とする患者集団での安全性を適切に評価できると考えられ、本承認申請の主要な安全性評価となる。これらの安全性解析対象集団から得られた安全性の結果から、本剤は十分に特徴づけられ、管理可能な、許容できる安全性プロファイルが示された。観察された有害事象はいずれも監視可能かつ管理可能であった。全ての安全性解析対象集団の結果から、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する本剤の

許容できる安全性プロファイルが示され、長期の治療及び疾患進行の制御を可能にすることが示された。

### 2.7.4.2 医薬品への曝露

#### 2.7.4.2.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

##### 2.7.4.2.1.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本承認申請時点で、本剤に対して、実施中及び完了した臨床試験を含め合計 10 試験を実施し、全試験をとおして計 546 名（健康被験者及び固形腫瘍被験者）に本剤を投与した。

健康被験者（計 134 名）を対象に実施した 5 つの第 I 相試験（AB-106-C110 試験、AB-106-C111 試験、AB-106-C114 試験、AB-106-U112 試験、AB-106-U113 試験）の一覧を表 2.7.4-1 に示した。健康被験者を対象とした第 I 相試験の安全性データは本安全性評価の概要には含めていない。健康被験者を対象とした各試験結果の概要は 2.7.6 に示し、詳細は総括報告書に示した。

本剤の安全性については、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍を有する被験者（計 412 名）を対象に実施した第 II 相試験 3 試験（AB-106-C203 試験、AB-106-C205 試験、AB-106-G208 試験）及び第 I 相試験 2 試験（DS6051-A-J102 試験、DS6051-A-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一覧を表 2.7.4-2 に示した。

本承認申請では、以下のデータカットオフ日に基づくデータをもとに統合解析を行った。

- AB-106-C203 試験、AB-106-C205 試験、AB-106-G208 試験：2024 年 6 月 7 日
- DS6051-A-J102 試験：2021 年 12 月 28 日
- DS6051-A-U101 試験：2021 年 9 月 16 日

本承認申請資料には、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍を有する被験者を対象に実施された 5 試験の統合解析の結果を示した。各試験結果の概要は 2.7.6 に記載し、詳細は総括報告書に記載した。また、ISS SAP は 5.3.5.3.1-3 に、統合解析の結果は 5.3.5.3.1-4 に添付した。

表 2.7.4-1 健康被験者を対象とした第 I 相試験

| 試験番号<br>実施国 | 試験タイトル | 試験デザイン | 用法・用量 | 被験者数 |
|---|---|---|---|---|
| AB-106-C110<br>中国 | 中国人健康成人男性を対象に AB-106 の薬物動態に対するイトラコナゾール及びリファンピンの影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験 | タレトレクチニブの PK に対するイトラコナゾール及びリファンピンの影響を評価する、非盲検、投与順序固定試験 | 本剤 200 mg を単独投与し、その後イトラコナゾール 200 mg 又はリファンピン 600 mg を併用投与 | 中国人の健康成人男性<br>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）<br>登録被験者数：59 名（3 名は本剤初回投与前に中止） |
| AB-106-C111<br>中国 | 中国人健康成人男性を対象にジゴキシンの薬物動態に対する AB-106 の影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験 | ジゴキシンの 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 | ジゴキシン 0.25 mg を単独投与し、その後本剤 600 mg を併用投与 | 中国人の健康成人男性<br>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<br>中国 | 中国人健康成人男性を対象に AB-106 の薬物動態に対するオメプラゾールの影響を評価する第 I 相、単施設、非盲検、投与順序固定試験 | タレトレクチニブの PK に対するオメプラゾールの影響を評価する、非盲検、投与順序固定試験 | 本剤 400 mg を単独投与し、その後オメプラゾール 40 mg を併用投与 | 中国人の健康成人男性<br>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<br>米国 | 健康成人男性を対象に[$^{14}$C]-AB-106 を経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第 I 相、非盲検、マスバランス試験 | 非盲検、マスバランス試験 | [$^{14}$C]で標識した本剤 200 mg/5 μCi を単回経口投与 | 健康成人男性<br>計画時：10 名、登録被験者数：8 名 |
| AB-106-U113<br>米国 | 健康成人を対象に、食後又は空腹時にタレトレクチニブを経口投与したときの薬物動態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 | 食後又は空腹時に本剤を経口投与する非盲検、クロスオーバー試験 | 本剤 400 mg を経口投与 | 健康成人男性<br>計画時 : 32 名、登録被験者数 : 32 名 |

略語：PK：薬物動態

表 2.7.4-2 安全性評価に用いた試験の要約

| 試験番号<br>添付資料番号 | 実施地域 | 試験タイトル | 安全性の目的 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第 II 相試験 | | | | | | | |
| AB-106-C203<br>5.3.5.2.5 | 中国 | *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象とした AB-106 の第 II 相、多施設共同、単群、非盲検試験 | *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者における本剤の単剤療法の安全性を評価する | *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者を対象とした本剤の多施設共同、単群、非盲検、第 II 相試験 | ステージ 1：<br>400 mg QD 又は 600 mg QD を経口投与（21 日間サイクル）<br><br>ステージ 2：<br>600 mg QD を経口投与（21 日間サイクル） | *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC で、ROS1 TKI による治療歴がない被験者又はクリゾチニブによる治療が奏効しなかった被験者<br><br>ステージ 1：<br>計画時：6 名、登録被験者数：6 名<br>ステージ 2：<br>計画時：167 名、登録被験者数：167 名<br><br>試験開始日：2020 年 7 月 21 日<br>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<br>5.3.5.2.6 | 中国 | *NTRK* 融合遺伝子を有する局所進行又は転移性固形腫瘍被験者を対象とした AB-106 の第 II 相、多施設共同、非盲検、バスケット試験 | 本剤の安全性及び忍容性を評価する | *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第 II 相、多施設共同、非盲検、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を有する中国人被験者<br><br>計画時：40 名<br>データカットオフ時点の登録被験者数：14 名<br>試験開始日：2021 年 3 月 19 日<br>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-G208<br>5.3.5.2.4 | 国際共同（日本、中国、韓国、カナダ、米国、フランス、イタリア、ポーランド、スペイン） | *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行又は転移性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍被験者を対象にタレトレクチニブの有効性及び安全性を評価する単群、非盲検、多施設共同、第 II 相試験 | 本剤の安全性及び忍容性を評価する | *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国際共同、単群、非盲検、第 II 相試験 | コホート 1～4：<br>600 mg QD を経口投与<br><br>コホート 5：<br>400 mg QD 又は 600 mg QD を経口投与<br><br>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<br><br>合計被験者数：<br>計画時：約 224 名<br>データカットオフ時点の登録被験者数：164 名<br><br>コホート 1：<br>計画時：約 53 名、登録被験者数：55 名（うち日本人 14 名） | 中止基準に該当するまで投与を継続 |

| 試験番号<br>添付資料番号 | 実施地域 | 試験タイトル | 安全性の目的 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | コホート 2：<br>計画時：46 名、登録被験者数：50 名（うち日本人 11 名）<br>コホート 3：<br>計画時：35 名、登録被験者数：35 名（うち日本人 6 名）<br>コホート 4：<br>計画時：最大 20 名、登録被験者数：13 名（うち日本人 3 名）<br>コホート 5：<br>計画時：約 40 名、登録被験者数：11 名（うち日本人 4 名）<br>コホート 6：<br>計画時：最大 30 名（未登録）<br><br>試験開始日：2021 年 9 月 10 日<br>データカットオフ日：2024 年 6 月 7 日 | |
| 第 I 相試験 | | | | | | | |
| DS6051-A-J102<br>5.3.5.2.2 | 国内 | DS-6051b 第 I 相臨床試験 - *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 DS-6051b の安全性及び PK の評価 - | *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に本剤の安全性及び忍容性を評価する。 | 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、多施設共同、非盲検、第 I 相試験 | 400 mg QD、600 mg QD 又は 800 mg QD を経口投与 | 日本人被験者<br>計画時：12～21 名<br>登録被験者数：15 名（400 mg：6 名、600 mg：6 名、800 mg：3 名）<br><br>試験開始日：2016 年 2 月 10 日<br>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<br><br>投与期間の中央値：653 日（範囲：17～1139 日） |

| 試験番号<br>添付資料番号 | 実施地域 | 試験タイトル | 安全性の目的 | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DS6051-A-U101<br>5.3.5.2.1 | 米国 | 転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした、経口 ROS1 及び NTRK 阻害剤である DS-6051b の、多施設共同、非無作為化、非盲検、反復投与、first in human、第 I/Ib 相試験 | 用量漸増期：<br>転移性又は切除不能な固形腫瘍を有する被験者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を評価する。<br><br>用量拡大期：<br>推奨用量での本剤の安全性及び忍容性をさらに評価する。<br><br>食事の影響：<br>食後及び空腹時投与下の本剤の安全性及び忍容性を評価する。 | 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<br><br>第 I 相パート：用量漸増期及び食事の影響<br>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）：<br>50 mg QD、100 mg QD、200 mg QD、400 mg QD、800 mg QD 又は 1200 mg QD を経口投与（21 日間サイクル）<br><br>探索的拡大コホート（コホート 8～9）：<br>400 mg BID 又は 800 mg QD を経口投与（21 日間サイクル）<br><br>食事の影響（コホート 7）：<br>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 を経口投与（21 日間サイクル） | *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<br><br>用量漸増期（計画時及び登録被験者数）：<br>50 mg：1 名、100 mg：1 名、200 mg：3 名、400 mg：3 名、800 mg：11 名、1200 mg：3 名<br><br>探索的拡大コホート（計画時及び登録被験者数）：<br>合計 13 名（400 mg：6 名、800 mg：7 名）<br><br>食事の影響（計画時及び登録被験者数）：<br>11 名<br><br>試験開始日：2014 年 9 月 22 日<br>データカットオフ日：2021 年 9 月 16 日 | 用量漸増期：<br>21 日間サイクル<br><br>探索的拡大コホート：<br>21 日間サイクル<br><br>食事の影響：<br>21 日間サイクル |

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

#### 2.7.4.2.1.2 各臨床試験の概要

##### 2.7.4.2.1.2.1 AB-106-G208 試験

AB-106-G208 試験（以下、G208 試験）は、実施中の国際共同、多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。

本試験は 6 つのコホートで構成され、コホート 1 及びコホート 2 は主要コホートとした。

各コホートの概要を以下に示した。

- コホート 1 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対し、全身化学療法未治療もしくは化学療法を過去に 1 ラインのみで治療されたが、ROS1 TKI では治療されていない。
- コホート 2 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。承認された ROS1 TKI 1 剤（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し、化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 1 ラインにて治療された。
- コホート 3 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 2 剤以上での前治療を受け、疾患進行が認められた。*ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 1 ラインにて治療された。既知の *ROS1* 耐性変異を有する被験者が望ましい。
- コホート 4 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性固形腫瘍被験者又はコホート 1～3 に不適格な NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 3 剤以下での前治療を受けている。局所進行又は転移性固形腫瘍に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 2 ライン以下にて治療された。
- コホート 5 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。局所進行又は転移性 NSCLC に対し化学療法を受けたことがないか、全身化学療法 2 ライン以下にて治療された。ROS1 TKI による治療を受けたことがないか、ROS1 阻害活性を有する TKI により治療された被験者。なお、TKI による前治療（ROS1 TKI による治療歴なし又は ROS1 阻害活性を有する TKI による前治療歴あり）を層別因子とし、本剤 400 mg QD 又は 600 mg QD の単剤療法に 1 : 1 の比率で無作為に割り付ける。本至適用量検討コホートには 40 名登録する。
- コホート 6 : *ROS1* 融合遺伝子陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 被験者。ROS1 阻害活性を有する TKI 1 剤以上による前治療を受けている。進行又は転移性疾患に対する白金製剤による補助化学療法及び化学療法による前治療を受けていた場合、その終了から治験薬投与開始までの期間が 12 か月超であれば組入れ可能とする。ただし例外として、化学療法開始後に投与を受けたサイクル数が 2 サイクル以下であり、疾患進行の証拠が確認されない被験者は組入れ可能とする。

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ日時点で、コホート 6 は開始していなかった。コホート 6 では、本剤とカルボプラチン + ペメトレキセドを併用投与するため、コホート 6 の安全性データは統合解析には含めない予定である。

コホート 1～4 は登録した全ての被験者に本剤 600 mg QD を単独投与する。コホート 5 は、本剤 400 mg QD 群に 20 名、本剤 600 mg QD 群に 20 名登録する。代替治療を必要とする疾患進行が

認められる、許容できない毒性が認められる、又は他の中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。治験責任医師の見解により、被験者の臨床的ベネフィットが持続している場合は、疾患進行が認められた以降も本剤の投与を継続できることとした。

コホート 1 及びコホート 2 は主要コホートであり、有効性の主要な解析対象集団である。*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC で ROS1 TKI による治療歴のない 55 名及び ROS1 TKI（クリゾチニブ又はエヌトレクチニブ）による治療歴を有する 50 名を 9 か国から登録した。

主要目的は、RECIST Version 1.1 に基づく IRC 判定による cORR により、本剤の有効性を評価することとした。副次目的は、その他の有効性の評価と、安全性、忍容性、PK 及び健康関連 QOL を含む患者報告アウトカムを評価することとした。

コホート 3～5 は探索的コホートであり、コホート 5 は至適用量検討コホートである。データカットオフ時点で、コホート 3～5 の安全性解析対象集団は 59 名であった。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体所見、妊娠検査及び ECOG-PS に基づき、本剤の最終投与から 30 日後まで評価した。

本剤を少なくとも 1 回投与した 164 名を統合解析の 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）に含めた（表 2.7.4-6）。

#### 2.7.4.2.1.2.2 AB-106-C203 試験

AB-106-C203 試験（以下、C203 試験）は、中国で実施中の、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者を対象とした多施設共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。本試験は 2 つのステージで構成された。ステージ 1（リードイン用量漸増期）では、6 名に本剤 400 mg QD 又は 600 mg QD を投与し、RP2D（600 mg QD）を決定した。ステージ 1 の被験者は、忍容性に問題なければ 600 mg QD に増量した。ステージ 2 では、全ての被験者に本剤 600 mg QD を投与した。代替治療を必要とする疾患進行が認められる、許容できない毒性が認められる、又は他の中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。治験責任医師の見解により、被験者の臨床的ベネフィットが持続している場合は、疾患進行が認められた以降も本剤の投与を継続できることとした。

本試験の目的は、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC でクリゾチニブによる治療歴のない被験者（コホート 1）又はクリゾチニブ治療が無効であった被験者（クリゾチニブ既治療、コホート 2）を対象に、本剤の有効性、安全性及び PK を評価することであった。本試験の安全性解析対象集団は、ROS1 TKI による治療歴のない 106 名及び ROS1 TKI（クリゾチニブ）による治療歴を有する 67 名であった。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体所見、妊娠検査及び ECOG-PS に基づき、本剤の最終投与から 30 日後まで評価した。

本剤を少なくとも 1 回投与した 173 名を統合解析の 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）に含めた（表 2.7.4-6）。

#### 2.7.4.2.1.2.3 AB-106-C205 試験

AB-106-C205 試験（以下、C205 試験）は、中国で実施中の、*NTRK* 融合遺伝子陽性の局所進行又は全身転移性固形腫瘍被験者を対象とした、非盲検、第 II 相バスケット試験である。全ての被験者に本剤 600 mg QD を単独投与した。代替治療を必要とする疾患進行が認められる、許容できない毒性が認められる、又は他の中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。治験責任医師

の見解により、被験者の臨床的ベネフィットが持続している場合は、疾患進行が認められた以降も本剤の投与を継続できることとした。

本試験の目的は、*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形腫瘍被験者を対象に、本剤の有効性、安全性及び忍容性、並びに PK を評価することであった。本試験の安全性解析対象集団は 14 名であった。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体所見、妊娠検査及び ECOG-PS に基づき、本剤の最終投与から 30 日後まで評価した。

2024 年 6 月 7 日のデータカットオフ時点で、本剤を少なくとも 1 回投与した 14 名を統合解析の安全性解析対象集団（600 mg QD 群、全用量群）に含めた（表 2.7.4-6）。

#### 2.7.4.2.1.2.4 DS6051-A-U101 試験

DS6051-A-U101 試験（以下、U101 試験）は、米国で実施した、転移性又は切除不能固形腫瘍を有する被験者を対象とした、多施設共同、非盲検、用量漸増、ヒト初回投与、第 I/Ib 相試験である。本試験の目的は、本剤の安全性、PK、食事の影響、推奨用量及び予備的有効性の評価であった。用量漸増期には、50 mg QD（n=1）、100 mg QD（n=1）、200 mg QD（n=3）、400 mg QD（n=3）、800 mg QD（n=11）、1200 mg QD（最大用量）（n=3）を投与し、MTD は 800 mg QD に決定した。MTD 決定後の探索的拡大コホートでは、800 mg QD（n=7）又は 400 mg BID（n=6）を投与した。食事の影響では、11 名を対象に、400 mg QD 投与での食事の影響を評価し、その後 800 mg QD を投与した。代替治療を必要とする疾患進行が認められる、許容できない毒性が認められる、又は他の中止基準に該当するまで本剤の投与を継続した。治験責任医師の見解により、被験者の臨床的ベネフィットが持続している場合は、疾患進行が認められた以降も本剤の投与を継続できることとした。

本試験の安全性解析対象集団は 46 名であった。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体所見、妊娠検査及び ECOG-PS に基づき、本剤の最終投与から 30 日後まで評価した。

全 46 名を統合解析の安全性解析対象集団の全用量群に含めた（表 2.7.4-6）。

#### 2.7.4.2.1.2.5 DS6051-A-J102 試験

DS6051-A-J102 試験（以下、J102 試験）は、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固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験である。本試験の目的は、日本人固形腫瘍被験者での本剤の安全性及び忍容性、PK、推奨用量、並びに予備的有効性の評価であった。本剤 400 mg QD（n=6）、600 mg QD（n=6）、800 mg QD（n=3）を 21 日間サイクルで投与した。

本試験の安全性解析対象集団は 15 名（全て *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者）であった。

安全性及び忍容性は、TEAE、臨床検査、バイタルサイン、ECG、身体所見、妊娠検査及び ECOG-PS に基づき、本剤の最終投与から 30 日後まで評価した。

全 15 名を統合解析の 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）に含めた（表 2.7.4-6）。

### 2.7.4.2.1.3 統合解析

固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験（G208 試験、C203 試験、C205 試験、U101 試験、J102 試験）の安全性データを統合し、本剤の安全性を評価するための解析を実施した。

健康被験者を対象とした試験（薬物相互作用試験及びマスバランス試験）から得られた安全性データは、統合解析には含めなかった。本剤を投与した健康被験者を対象とした全ての臨床薬理試験で、重篤な有害事象又は死亡は報告されなかった（2.7.6 参照）。

#### 2.7.4.2.1.3.1　安全性解析対象集団

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 を少なくとも 1 回投与した *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 を少なくとも 1 回投与した固形腫瘍を有する全ての被験者（N=352）
- 全用量群：本剤を少なくとも 1 回投与した固形腫瘍を有する全ての被験者（N=412）

#### 2.7.4.2.1.3.2　安全性の評価方法

本モジュールでは、本剤の曝露状況、TEAE 及び TRAE、Grade 3 以上の TEAE、試験中の死亡、重篤な有害事象、休薬に至った TEAE、減量に至った TEAE、投与中止に至った TEAE、併用療法、AESI、OSEI、臨床検査及びバイタルサインを含む安全性の結果を示した。また、部分集団解析の結果も示した。

#### 2.7.4.2.1.3.3　有害事象の定義及び判定基準

##### 2.7.4.2.1.3.3.1　試験薬投与下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE は、試験薬の初回投与後から最終投与後 30 日以内又は新たな抗癌剤治療の開始前のいずれか早い方までに発現した有害事象又は重症度の悪化が認められた有害事象と定義した。新たな抗癌剤治療の開始後に有害事象が発現し、治験責任医師により本剤と関連ありと判定された場合は、当該有害事象も TEAE とみなした。

TRAE は、治験責任医師が試験薬との因果関係について、関連あり、おそらく関連あり又は関連あるかもしれないと判定した有害事象、もしくは関連性が不明の有害事象とした。

有害事象の試験薬との因果関係は試験ごとに異なる用語で記録した。統合解析では、因果関係は以下に基づき分類した。

関連あり：判定結果なし、判定結果不明、関連あり（related）、明らかに関連あり（definitely related）、おそらく関連あり（probably related）、関連あるかもしれない（possibly related）

関連なし：おそらく関連なし（possibly unrelated）、明らかに関連なし（definitely unrelated）

各試験内での因果関係の判定結果はそれぞれの総括報告書に記載した。

##### 2.7.4.2.1.3.3.2　重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与量にかかわらず生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものとした。

- 死亡に至るもの
- 生命を脅かすもの

- 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は重大な障害／機能不全に陥るもの
- 先天性異常／先天性欠損をきたすもの
- 医学的判断に基づいて治験責任医師が重大な医学的事象と判断するもの

#### 2.7.4.2.1.3.3.3　注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象

本剤の各治験実施計画書で定義される AESI 及び OSEI は、当該事象の臨床的重要性、本剤の非臨床試験で確認されたリスク、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して承認されている同種同効品で認められた有害事象及びこれまでに得られた本剤の臨床経験に基づき設定した。AESI 及び OSEI の分類及び定義を表 2.7.4-3 に示した。詳細は ISS SAP（5.3.5.3.1-3）に記載した。各 OSEI に含まれる PT の一覧は 5.3.5.3.1-1 に添付した。

表 2.7.4-3 注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象

| 事象 | 検索用語 |
|---|---|
| 注目すべき有害事象（AESI） | |
| potential Hy's Law 基準に該当 | ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP が ULN の 2 倍未満（臨床検査値に基づく）<br>注：ALT 又は AST の最初の上昇が認められてから 7 日以内に総ビリルビンの上昇が認められること。 |
| その他の注目すべき安全性事象（OSEI） | |
| 肝関連事象 | ・全ての肝関連事象<br>薬剤に関連する肝障害（SMQ_広域）<br><br>・肝機能検査値異常<br>PT : アラニンアミノトランスフェラーゼ異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、抱合ビリルビン異常、抱合ビリルビン増加、血中ビリルビン異常、血中ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素異常、肝酵素上昇、肝機能異常、高ビリルビン血症、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査異常、肝機能検査値上昇、トランスアミナーゼ異常、トランスアミナーゼ上昇、血中アルカリホスファターゼ異常、血中アルカリホスファターゼ増加<br><br>・ALT 増加／AST 増加<br>PT : アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 |
| 間質性肺疾患 | 間質性肺疾患（SMQ_狭域） |
| QT 関連事象 | トルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ_広域） |
| 消化器系事象 | 胃腸障害（SOC） |
| 神経学的事象 | 神経系障害（SOC）<br>前庭障害（SMQ_広域）<br>末梢性ニューロパチー（SMQ_広域）<br>頭痛（HLGT） |
| 高尿酸血症 | PT：高尿酸血症、血中尿酸増加 |
| 骨折 | 「骨折」の用語が含まれる PT |

略語：AESI：注目すべき有害事象、ALP：アルカリホスファターゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HLGT：高位グループ語、OSEI：その他の注目すべき安全性事象、PT：基本語、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC：器官別大分類、ULN：基準値上限

#### 2.7.4.2.1.3.3.4 試験中の死亡

試験中の死亡は、試験薬の初回投与から最終投与 30 日後までの死亡と定義した。

#### 2.7.4.2.1.3.4 解析方法

統合解析で用いた解析方法の詳細は ISS SAP（5.3.5.3.1-3）に記載した。

有害事象の重症度は、NCI-CTCAE version 4.0 又は 5.0 を用いて評価した。

統合した安全性解析対象集団及び部分集団について、有害事象の発現被験者数と発現割合を MedDRA の SOC 及び PT 別に示した。

試験期間内に同一被験者に同一事象が複数回発現した場合は、最も高い Grade と最も本剤との関連性が強い因果関係を集計した。

TEAE の要約、NCI-CTCAE による SOC 及び PT 別の TEAE について、以下の部分集団解析を実施した。

- 年齢カテゴリー：65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上
- 性別：男性、女性
- ECOG-PS：0、1、2 以上
- 人種：アジア人、白人、その他
- 地域 1：欧米、アジア（中国、韓国、日本）
- 地域 2：中国、中国以外
- 地域 3：米国、アジア（中国、韓国、日本）、その他

### 2.7.4.2.2 全般的な曝露状況

#### 2.7.4.2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.4-4 に示した。

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。

データカットオフ時点で、本剤の投与を継続している被験者の割合は、ROS1+NSCLC 600 mg QD 群で 43.3%（146/337 名）、600 mg QD 群で 42.9%（151/352 名）、全用量群で 37.9%（156/412 名）であった。最も多い投与中止理由は疾患進行であった（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群：39.2%［132/337 名］、600 mg QD 群：39.2%［138/352 名］、全用量群：42.2%［174/412 名］）。

表 2.7.4-4 被験者の内訳

| **Treatment Disposition, n (%)** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Ongoing | 146 (43.3) | 151 (42.9) | 156 (37.9) |
| Discontinued treatment | 191 (56.7) | 201 (57.1) | 256 (62.1) |
| Adverse event | 14 (4.2) | 14 (4.0) | 20 (4.9) |
| Death | 10 (3.0) | 11 (3.1) | 13 (3.2) |
| Disease progression | 132 (39.2) | 138 (39.2) | 174 (42.2) |
| Withdraw consent | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 12 (2.9) |
| Physician decision | 3 (0.9) | 4 (1.1) | 4 (1.0) |
| Pregnancy | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Poor compliance | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Start new anticancer therapy | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Completed | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 4 (1.0) |
| Other[a] | 18 (5.3) | 20 (5.7) | 23 (5.6) |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
a: Participants discontinued for a variety of reasons described individually by the investigator and listed in the clinical study report for each study in Module 5.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 1.1.1

#### 2.7.4.2.2.2 曝露状況

本剤の曝露状況を表 2.7.4-5 に示した。

曝露期間の中央値は 9.68 か月（全用量群）～11.14 か月（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群及び 600 mg QD 群）で、3 つの安全性解析対象集団間に大きな差はなかった。

実際の用量強度の中央値は目標用量に近く、592.00 mg/日（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群）～592.37 mg/日（全用量群）で、3 つの安全性解析対象集団間に大きな差はなかった。

相対用量強度の中央値は 98.68%（全用量群）～98.73%（600 mg QD 群）と高く、3 つの安全性解析対象集団間に大きな差はなかった。

表 2.7.4-5 曝露状況

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 | 600 mg QD N=352 | Overall N=412 |
|---|---|---|---|
| **Duration of exposure (months)[a]** | | | |
| n (missing) | 337 (0) | 352 (0) | 412 (0) |
| Mean (standard deviation) | 14.11 (12.183) | 14.06 (12.166) | 13.45 (13.260) |
| Median | 11.14 | 11.14 | 9.68 |
| Q1, Q3 | 4.60, 19.25 | 4.48, 19.33 | 3.15, 18.18 |
| Minimum, Maximum | 0.1, 64.1 | 0.1, 64.1 | 0.1, 77.5 |
| **Treatment duration** | | | |
| Exposure time ≥3 months | 277 (82.2) | 287 (81.5) | 311 (75.5) |
| Exposure time ≥6 months | 229 (68.0) | 238 (67.6) | 258 (62.6) |
| Exposure time ≥9 months | 195 (57.9) | 203 (57.7) | 219 (53.2) |
| Exposure time ≥12 months | 157 (46.6) | 164 (46.6) | 178 (43.2) |
| Exposure time ≥18 months | 95 (28.2) | 101 (28.7) | 110 (26.7) |
| Exposure time ≥24 months | 56 (16.6) | 59 (16.8) | 65 (15.8) |
| **Total actual dose received (mg)** | | | |
| n (missing) | 337 (0) | 352 (0) | 412 (0) |
| Mean (standard deviation) | 232504.5 (211055.81) | 230615.3 (210384.47) | 218078.9 (221915.48) |
| Median | 167200.0 | 166200.0 | 147000.0 |
| Q1, Q3 | 78000.0, 327600.0 | 75900.0, 326700.0 | 50100.0, 305600.0 |
| Minimum, Maximum | 600, 1144200 | 600, 1144200 | 600, 1481600 |
| **Actual dose intensity (mg/day)[b]** | | | |
| n (missing) | 337 (0) | 352 (0) | 412 (0) |
| Mean (standard deviation) | 538.72 (99.511) | 537.43 (100.944) | 539.73 (132.535) |
| Median | 592.00 | 592.09 | 592.37 |
| Q1, Q3 | 508.15, 600.00 | 505.29, 600.00 | 458.80, 600.00 |
| Minimum, Maximum | 200.4, 775.1 | 196.8, 775.1 | 36.4, 1200.0 |
| **Relative dose intensity (%)[c]** | | | |
| n (missing) | 337 (0) | 352 (0) | 412 (0) |
| Mean (standard deviation) | 89.85 (16.439) | 89.63 (16.687) | 88.96 (17.939) |
| Median | 98.70 | 98.73 | 98.68 |
| Q1, Q3 | 84.69, 100.00 | 84.21, 100.00 | 83.03, 100.00 |
| Minimum, Maximum | 34.2, 129.2 | 32.8, 129.2 | 9.1, 129.2 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
a: Duration of exposure (months) was calculated as: (date of last dose - date of first dose+1)/30.4375.
b: Actual dose intensity was calculated as: total actual dose received/duration of exposure.
c: Relative dose intensity (%) was calculated as: (actual cumulative dose (mg)/planned cumulative dose (mg))×100.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 2.1.1

#### 2.7.4.2.2.3 人口統計学的特性及びベースライン特性

統合解析の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-6 に示した。

人口統計学的特性及びベースライン特性は 3 つの安全性解析対象集団でおおむね同様であった。いずれの安全性解析対象集団でも、女性と 65 歳未満の割合が高く、年齢の中央値は 56.0～56.5 歳であった。また、人種はアジア人が多かった（68.4～77.3%）。

最も多い腫瘍の種類は NSCLC であった。いずれの安全性解析対象集団でも、ほとんどの被験者がステージ IV であった。被験者の多くはベースライン時の ECOG-PS が 1 であった。

総じて、安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び臨床的特徴は、実臨床での *ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の人口統計学的特性及び臨床的特徴を反映していた。

表 2.7.4-6 人口統計学的特性及びベースライン特性

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337** | **600 mg QD N=352** | **Overall N=412** |
|---|---|---|---|
| **Sex (n [%])** | | | |
| Male | 147 (43.6) | 155 (44.0) | 182 (44.2) |
| Female | 190 (56.4) | 197 (56.0) | 230 (55.8) |
| **Age (years)** | | | |
| n (missing) | 337 (0) | 352 (0) | 412 (0) |
| Mean (standard deviation) | 55.3 (12.11) | 55.4 (12.20) | 55.9 (12.33) |
| Median | 56.0 | 56.0 | 56.5 |
| Q1, Q3 | 47.0, 64.0 | 47.0, 64.5 | 48.0, 65.0 |
| Minimum, Maximum | 26, 83 | 26, 83 | 24, 83 |
| **Age category (n [%])** | | | |
| <65 years | 256 (76.0) | 264 (75.0) | 303 (73.5) |
| ≥65 years to <75 years | 67 (19.9) | 74 (21.0) | 91 (22.1) |
| ≥75 years | 14 (4.2) | 14 (4.0) | 18 (4.4) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 334 (3) | 349 (3) | 409 (3) |
| Mean (standard deviation) | 65.407 (13.9824) | 65.302 (14.0196) | 66.735 (15.1240) |
| Median | 64.000 | 63.540 | 65.000 |
| Q1, Q3 | 55.000, 73.500 | 55.000, 73.000 | 56.000, 75.000 |
| Minimum, Maximum | 38.30, 115.00 | 38.30, 115.00 | 38.30, 125.20 |
| **Race (n [%])** | | | |
| Asian | 257 (76.3) | 272 (77.3) | 282 (68.4) |
| White | 52 (15.4) | 52 (14.8) | 98 (23.8) |
| Other | 28 (8.3) | 28 (8.0) | 32 (7.8) |
| **Region category 1 (n [%])** | | | |
| Western | 85 (25.2) | 85 (24.1) | 136 (33.0) |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 | 600 mg QD N=352 | Overall N=412 |
|---|---|---|---|
| Asia | 252 (74.8) | 267 (75.9) | 276 (67.0) |
| **Region category 2 (n [%])** | | | |
| China | 188 (55.8) | 202 (57.4) | 202 (49.0) |
| non-China | 149 (44.2) | 150 (42.6) | 210 (51.0) |
| **Region category 3 (n [%])** | | | |
| United States | 14 (4.2) | 14 (4.0) | 61 (14.8) |
| Asia | 252 (74.8) | 267 (75.9) | 276 (67.0) |
| Other | 71 (21.1) | 71 (20.2) | 75 (18.2) |
| **ECOG at baseline (n [%])** | | | |
| 0 | 109 (32.3) | 111 (31.5) | 134 (32.5) |
| 1 | 228 (67.7) | 240 (68.2) | 277 (67.2) |
| ≥2 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Tumor type (n [%])** | | | |
| NSCLC | 337 (100) | 343 (97.4) | 364 (88.3) |
| Other | 0 | 9 (2.6) | 48 (11.7) |
| **Tumor stage at baseline (n [%])** | | | |
| I | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| II | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| III | 19 (5.6) | 20 (5.7) | 23 (5.6) |
| IV | 318 (94.4) | 331 (94.0) | 383 (93.0) |
| Other | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| Missing | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| **Study (n [%])** | | | |
| AB-106-C203 | 173 (51.3) | 173 (49.1) | 173 (42.0) |
| AB-106-C205 | 0 | 14 (4.0) | 14 (3.4) |
| AB-106-G208 | 158 (46.9) | 159 (45.2) | 164 (39.8) |
| DS6051-A-J102 | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 15 (3.6) |
| DS6051-A-U101 | 0 | 0 | 46 (11.2) |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 1.1.2

### 2.7.4.3 有害事象

本項では、固形腫瘍被験者を対象とした第 I 相及び第 II 相試験（G208 試験、C203 試験、C205 試験、J102 試験、U101 試験）の統合解析の結果を示した。個々の試験で発現した有害事象については、2.7.6 及び総括報告書に記載した。統合解析の安全性解析対象集団（ROS1+NSCLC 600 mg QD

群、600 mg QD 群、全用量群）の定義は 2.7.4.2.1.3.1 に示した。

#### 2.7.4.3.1 有害事象の解析

TEAE の要約を表 2.7.4-7 に示した。

有害事象は MedDRA Version 27.0 を用いて読み替えた。

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 つの安全性解析対象集団に含まれる被験者は重複していることに留意が必要である。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類似していた。

3 つの安全性解析対象集団で発現したほとんどの TEAE は本剤と関連ありと判定された。TEAE、TRAE、Grade 3 以上の TEAE 及び Grade 3 以上の TRAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。用量変更（休薬、減量、投与中止）に関する TEAE の発現割合についても、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなく、休薬に至った TEAE の発現割合が最も高かった。3 つの安全性解析対象集団のいずれも、投与中止に至った TEAE の発現割合は 7.5%未満であり、死亡に至った TRAE の発現割合は 1%以下であった。

表 2.7.4-7 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) |
| 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) |

| 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 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; 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 AB-106-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

### 2.7.4.3.1.1 比較的よくみられる有害事象

#### 2.7.4.3.1.1.1 試験薬投与下で発現した有害事象（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。

各 TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

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。

表 2.7.4-8 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

| System Organ Class Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%) | 600 mg QD N=352 n (%) | Overall N=412 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 336 (99.7) | 351 (99.7) | 410 (99.5) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 213 (63.2) | 224 (63.6) | 260 (63.1) |
| Nausea | 悪心 | 159 (47.2) | 163 (46.3) | 197 (47.8) |
| Vomiting | 嘔吐 | 146 (43.3) | 153 (43.5) | 179 (43.4) |
| Constipation | 便秘 | 71 (21.1) | 73 (20.7) | 84 (20.4) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 243 (72.1) | 253 (71.9) | 271 (65.8) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 229 (68.0) | 238 (67.6) | 252 (61.2) |

| **System Organ Class**<br>**Preferred Term** | **器官別大分類**<br>**基本語** | **ROS1+NSCLC**<br>**600 mg QD**<br>**N=337**<br>**n (%)** | **600 mg QD**<br>**N=352**<br>**n (%)** | **Overall**<br>**N=412**<br>**n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 61 (18.1) | 63 (17.9) | 73 (17.7) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 65 (19.3) | 65 (18.5) | 68 (16.5) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 59 (17.5) | 65 (18.5) | 66 (16.0) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 56 (16.6) | 61 (17.3) | 64 (15.5) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 56 (16.6) | 56 (15.9) | 61 (14.8) |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 53 (15.7) | 59 (16.8) | 61 (14.8) |
| Weight decreased | 体重減少 | 48 (14.2) | 51 (14.5) | 58 (14.1) |
| Weight increased | 体重増加 | 44 (13.1) | 44 (12.5) | 44 (10.7) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 34 (10.1) | 34 (9.7) | 35 (8.5) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 代謝および栄養障害 | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 53 (15.7) | 60 (17.0) | 72 (17.5) |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 48 (14.2) | 50 (14.2) | 53 (12.9) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 43 (12.8) | 44 (12.5) | 44 (10.7) |
| Hypertriglyceridaemia | 高トリグリセリド血症 | 41 (12.2) | 42 (11.9) | 42 (10.2) |
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 71 (21.1) | 75 (21.3) | 85 (20.6) |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 49 (14.5) | 53 (15.1) | 67 (16.3) |
| Headache | 頭痛 | 35 (10.4) | 38 (10.8) | 41 (10.0) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| COVID-19 | COVID-19 | 47 (13.9) | 50 (14.2) | 51 (12.4) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 38 (11.3) | 41 (11.6) | 47 (11.4) |
| Pneumonia | 肺炎 | 35 (10.4) | 37 (10.5) | 38 (9.2) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Fatigue | 疲労 | 29 (8.6) | 31 (8.8) | 50 (12.1) |
| Asthenia | 無力症 | 39 (11.6) | 41 (11.6) | 45 (10.9) |
| Pyrexia | 発熱 | 38 (11.3) | 40 (11.4) | 45 (10.9) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Rash | 発疹 | 48 (14.2) | 49 (13.9) | 53 (12.9) |
| Pruritus | そう痒症 | 40 (11.9) | 41 (11.6) | 47 (11.4) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 126 (37.4) | 129 (36.6) | 134 (32.5) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| Arthralgia | 関節痛 | 33 (9.8) | 34 (9.7) | 41 (10.0) |
| Myalgia | 筋肉痛 | 32 (9.5) | 34 (9.7) | 41 (10.0) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Cough | 咳嗽 | 44 (13.1) | 44 (12.5) | 50 (12.1) |
| **Renal and urinary disorders** | 腎および尿路障害 | | | |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 41 (12.2) | 42 (11.9) | 42 (10.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 47 (13.9) | 50 (14.2) | 50 (12.1) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.9.1

### 2.7.4.3.1.1.2 治療関連有害事象（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。

3 つの安全性解析対象集団の全ての被験者に本剤を単独投与し、ほとんどの TEAE が本剤と関連ありと判定された。

各 TRAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

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。

表 2.7.4-9 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

| **System Organ Class Preferred Term** | **器官別大分類 基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 treatment-related TEAE | | 334 (99.1) | 349 (99.1) | 401 (97.3) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 205 (60.8) | 216 (61.4) | 242 (58.7) |
| Nausea | 悪心 | 152 (45.1) | 156 (44.3) | 182 (44.2) |
| Vomiting | 嘔吐 | 138 (40.9) | 145 (41.2) | 163 (39.6) |
| Constipation | 便秘 | 47 (13.9) | 48 (13.6) | 53 (12.9) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 237 (70.3) | 247 (70.2) | 261 (63.3) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 225 (66.8) | 234 (66.5) | 248 (60.2) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 63 (18.7) | 63 (17.9) | 65 (15.8) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 55 (16.3) | 61 (17.3) | 61 (14.8) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 53 (15.7) | 58 (16.5) | 61 (14.8) |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 53 (15.7) | 55 (15.6) | 60 (14.6) |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 51 (15.1) | 57 (16.2) | 59 (14.3) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 50 (14.8) | 50 (14.2) | 54 (13.1) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 34 (10.1) | 34 (9.7) | 35 (8.5) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 代謝および栄養障害 | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 49 (14.5) | 56 (15.9) | 64 (15.5) |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 38 (11.3) | 40 (11.4) | 41 (10.0) |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 37 (11.0) | 38 (10.8) | 38 (9.2) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 49 (14.5) | 53 (15.1) | 66 (16.0) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 51 (15.1) | 55 (15.6) | 60 (14.6) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Rash | 発疹 | 42 (12.5) | 42 (11.9) | 44 (10.7) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Asthenia | 無力症 | 36 (10.7) | 38 (10.8) | 40 (9.7) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 109 (32.3) | 112 (31.8) | 112 (27.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 46 (13.6) | 49 (13.9) | 49 (11.9) |
| **Renal and urinary disorders** | 腎および尿路障害 | | | |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 38 (11.3) | 39 (11.1) | 39 (9.5) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.9.2

#### 2.7.4.3.1.1.3 Grade 3 以上の TEAE 及び TRAE

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、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。

3 つの安全性解析対象集団のいずれも、約半数（51.4～53.4%）の被験者に Grade 3 以上の TEAE が認められた。

Grade 3 以上の各 TEAE の発現割合に 3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

600 mg QD 群で発現割合が 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。

Grade 3 以上の TRAE の発現割合に 3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった（32.6～33.0%）。

600 mg QD 群で発現割合が 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。

Grade 5 の TEAE（死亡に至った TEAE）については、2.7.4.3.1.2 に記載した。

表 2.7.4-10 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

| **System Organ Class<br>Preferred Term** | **器官別大分類<br>基本語** | **ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%)** | **600 mg QD<br>N=352<br>n (%)** | **Overall<br>N=412<br>n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE of NCI CTCAE Grade | | 174 (51.6) | 181 (51.4) | 220 (53.4) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 26 (7.7) | 26 (7.4) | 31 (7.5) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 34 (10.1) | 35 (9.9) | 39 (9.5) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 12 (3.6) | 12 (3.4) | 13 (3.2) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 7 (1.7) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 14 (4.2) | 17 (4.8) | 18 (4.4) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 11 (2.7) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 14 (4.2) | 15 (4.3) | 15 (3.6) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 12 (3.6) | 12 (3.4) | 15 (3.6) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Pleural effusion | 胸水 | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 10 (2.4) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 15 (4.5) | 15 (4.3) | 15 (3.6) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; 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 AB-106-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 3.1.8.1

表 2.7.4-11 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

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 treatment-related TEAE of NCI CTCAE Grade ≥3 | | 110 (32.6) | 116 (33.0) | 135 (32.8) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 22 (6.5) | 22 (6.3) | 26 (6.3) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 30 (8.9) | 31 (8.8) | 35 (8.5) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 12 (3.6) | 12 (3.4) | 13 (3.2) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 13 (3.9) | 16 (4.5) | 17 (4.1) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 8 (1.9) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 9 (2.7) | 9 (2.6) | 9 (2.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 15 (4.5) | 15 (4.3) | 15 (3.6) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; 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 AB-106-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 3.1.8.2

#### 2.7.4.3.1.2 死亡

報告された全ての死亡を表 2.7.4-12 に示した。

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に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった（28.4～30.4%）。最終投与後 30 日以内に死亡した被験者の割合は、600 mg QD 群で 9.1%（32/352 名）、ROS1+NSCLC 600 mg QD 群で 8.9%（30/337 名）、全量用群で 9.2%（38/412 名）であり、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

3 つの安全性解析対象集団のいずれも、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。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。

表 2.7.4-12 全ての死亡

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD (N=337) n (%)** | **600 mg QD (N=352) n (%)** | **Overall (N=412) n (%)** |
|---|---|---|---|
| Number of participants who died | 102 (30.3) | 107 (30.4) | 117 (28.4) |
| Primary reason for death | | | |
| Disease progression | 61 (18.1) | 63 (17.9) | 71 (17.2) |
| Disease-related complication without disease progression | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Adverse event | 22 (6.5) | 25 (7.1) | 26 (6.3) |
| Unknown[a] | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 11 (2.7) |
| Other[b,c] | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 7 (1.7) |
| | | | |
| Number of participants who died more than 30 days after last dose of treatment | 72 (21.4) | 75 (21.3) | 79 (19.2) |
| Disease progression | 55 (16.3) | 57 (16.2) | 59 (14.3) |
| Disease-related complication without disease progression | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Adverse event | 2 (0.6) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| Unknown[a] | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 9 (2.2) |
| Other[b] | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.2) |
| | | | |
| Number of participants who died within 30 days after last dose of treatment | 30 (8.9) | 32 (9.1) | 38 (9.2) |
| Disease progression | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 12 (2.9) |
| Adverse event | 20 (5.9) | 22 (6.3) | 22 (5.3) |
| Unknown[a] | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Other[c] | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
a: Primary reason for death not specified.
b: Other reasons include COVID-19, pulmonary infection, lung tumor with infection, fall resulting in death and respiratory failure.
c: Other reasons include medical assisted in dying and abnormal liver function/disease progression/other causes.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.1.11.1

死亡に至った TEAE を表 2.7.4-13 に示した。死亡を含む重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-68（G208 試験）、表 2.7.4-69（C203 試験）、表 2.7.4-70（C205 試験）、表 2.7.4-71（U101 試験）及び表 2.7.4-72（J102 試験）に示した。

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。

死亡に至った TEAE の発現パターンは、3 つの安全性解析対象集団で同様であった。

表 2.7.4-13 死亡に至った TEAE

| **System Organ Class<br>Preferred Term** | **器官別大分類<br>基本語** | **ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%)** | **600 mg QD<br>N=352<br>n (%)** | **Overall<br>N=412<br>n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| At least 1 TEAE leading to death | | 25 (7.4) | 28 (8.0) | 29 (7.0) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.2) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pneumonia bacterial | 細菌性肺炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pulmonary sepsis | 肺敗血症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Disease progression | 疾患進行 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Multiple organ dysfunction syndrome | 多臓器機能不全症候群 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Death | 死亡 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Generalised oedema | 全身性浮腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Cardiac disorders** | 心臓障害 | | | |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Cardiac failure | 心不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Cardiopulmonary failure | 心肺不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Hydrothorax | 胸水症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Respiratory failure | 呼吸不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Ileus | イレウス | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Intestinal perforation | 腸管穿孔 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic failure | 肝不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Cerebral haemorrhage | 脳出血 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Vascular disorders** | 血管障害 | | | |
| Hypotension | 低血圧 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.7.1

死亡に至った TRAE を表 2.7.4-14 に示した。

2 名以上に発現した死亡に至った TRAE はなかった。

600 mg QD 群で認められた死亡に至った TEAE のうち、肝不全、肝機能異常及び肺炎（各 0.3%［1/352 名］）は、治験責任医師により本剤と関連ありと判定された。これらの死亡に至った TRAE は ROS1+NSCLC 600 mg QD 群でも認められた。全用量群では、さらに 1 名に死亡に至った TRAE（間質性肺疾患）が認められた。

死亡に至った 4 件の TRAE 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。間質性肺疾患については、当該被験者に疾患進行や以前の抗癌剤療法などの交絡因子があるが本剤との関連性は完全には否定できないため、独立した評価者（5.3.5.3.1-9 Death Adjudication Report）により、本剤と関連ないかもしれない（unlikely related）と判定された。

表 2.7.4-14 死亡に至った TRAE

| **System Organ Class Preferred Term** | **器官別大分類 基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| At least 1 treatment-related TEAE leading to death | | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic failure | 肝不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.2) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.7.2

4 名に認められた死亡に至った TRAE の概要を以下に示した。詳細は各試験の 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

（1）間質性肺疾患

被験者（被験者番号 [redacted]）は、J102 試験で本剤 400 mg QD を投与した、ステージ IV の NSCLC の 5[redacted] 歳の日本人男性であり、Day 40 に呼吸困難の悪化を伴う間質性肺疾患（重篤な TRAE）が発現し入院した。入院時、右肺の癌性リンパ管症を中心にすりガラス陰影を認めた。Day 45 に本剤の投与を中止した。被験者はステロイド、胸水の排液及び悪性胸水に対する胸膜内低張性シスプラチン治療を受けていた。本剤の最終投与から約 2 か月後の Day 106、高用量ステロイドパルス療法は効果が認められず、呼吸困難の悪化を認めた。CT では両肺の胸水貯留のほか、右肺のすりガラス陰影、網状陰影の悪化を認めた。肺癌の進行の可能性も考えられた。Day 107 に、重篤な TEAE である間質性肺疾患及び原疾患の進行の可能性により、被験者は死亡した。被験者には、本剤投与開始前にアベルマブ（PD-L1 療法）による治療歴があったが、治験責任医師は、本事象は本剤と関連ありと判定した。間質性肺疾患は PD-L1（PD-1）療法の既知のリスクであるため、PD-L1 療法が関連していた可能性がある。アベルマブは Day -216 から Day -104 まで投与され、疾患進行により中止した。治験依頼者は、間質性肺疾患と本剤の時間的関係を否定できなかったため、間質性肺疾患は本剤と関連あるかもしれない（possibly related）と判定したが、疾患進行により死亡に至った可能性も考えられた。

（2）肝不全

被験者（被験者番号[redacted]）は、C203 試験で本剤 600 mg QD を投与した、ステージ IV の NSCLC の 3[redacted] 歳の中国人男性であり、Day 85 の本剤投与中止から 9 日後の Day 95 に、重篤な TRAE として Grade 4 の血小板数減少及び Grade 3 の肝不全が発現した。被験者は骨セメント手術のため Day 80 に入院していたが、術後の重度の倦怠感により入院期間が延長していた。非重篤な有害事象として、Grade 1 の貧血、Grade 3 の好中球数増加、Grade 2 の C-反応性蛋白増加も認められた。以前の放射線画像診断では、肝転移を伴わない肺の悪性腫瘍が認められた。被験者に肝疾患の既往はなく、スクリーニング時に飲酒歴はなかった。血小板数は肝機能検査値の悪化とともに減少し、腸閉塞を併発している可能性もあった。肝保護、黄疸の軽減、緩下剤による浣腸及び血小板数増加などの対症療法にもかかわらず、被験者の全身状態は改善しなかった。被験者は意識を失い、被験者の家族はさらなる治療を拒否した。Day 98（本剤の投与中止から 12 日後）、被験者は重篤な TEAE である Grade 5 の肝不全により死亡した。治験責任医師は、肝不全及び血小板数減少は本剤と関連あるかもしれない（possibly related）と判定した。治験依頼者は、アセトアミノフェン及び抗生物質の使用に加えて、骨セメント手術の術前及び術後の治療が影響した可能性があると評価した。また、原疾患の悪化（肺癌の全身転移）も疑われた。被験者は本剤の投与期間中に軽度の肝酵素上昇を認めたが、本剤の投与中止後の外科的処置後に、多臓器不全を伴う重度の肝不全に悪化した。治験依頼者は、肝不全及び血小板数減少について、本剤と関連ないかもしれない（unlikely related）と判定した。治験依頼者は、被験者が死亡に至った原因として、原疾患の進行の可能性と、骨セメント手術の予後不良及び併用薬の影響によるものと評価した。

（3）肺炎

被験者（被験者番号[redacted]）は、C203 試験で本剤 600 mg QD を投与した、ステージ IVa の NSCLC の 6[redacted]歳の中国人男性であり、Day 289 に Grade 3 の肺炎（重篤な TEAE）が発現し入院した。被験者は肺炎発現時に本剤の用量を 400 mg QD に減量しており、Day 292 に本剤の投与を中止した。被験者は過去に喘息及び咳嗽の TEAE が発現しており、白血球数、好中球数及び C-反応性蛋白の増加により来院した。被験者は最終投与の 44 日後である Day 336 に肺炎により死亡した。治験責任医師は、肺炎は本剤と関連あるかもしれない（possibly related）と判定した。非臨床試験の所見及び薬剤の作用機序からは、本剤と肺感染症との関連は支持されないため、治験依頼者は、本剤と関連ないかもしれない（unlikely related）と評価した。

（4）肝機能異常

被験者（被験者番号[redacted]）は、C203 試験で本剤 600 mg QD を投与した、NSCLC の 4[redacted] 歳の中国人女性であり、Day 13 に肝機能異常（重篤な TEAE）が発現した。本剤投与開始前に ALT、AST、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、総ビリルビン及び直接ビリルビンの顕著な増加が認められており、これらは前治療薬のクリゾチニブ及び後腹膜リンパ節転移と関連があると考えられた。肝機能検査値は肝保護薬投与後に減少したが、7 日間の本剤投与後に再び増加した。Day 7 に本剤の投与を中止後、Day 13 に重篤な TEAE である Grade 2 の肝機能異常と、これと関連して肝転移を伴う門脈血栓が認められ、Day 25 に当該事象により死亡した。被験者が入院するまでのスクリーニング期間中、被験者に飲酒歴はなく、ウイルス性肝疾患もなく、肝硬変などの肝障害もなか

った。抗生物質やアセトアミノフェンは投与されなかった。治験責任医師は、本事象について、本剤と関連あるかもしれない（possibly related）と判定した。治験依頼者は、投与期間が短いものの、事象と本剤との時間的関係に基づいて、本剤との関連を否定できないと考えた。なお、原疾患（後腹膜リンパ節転移、肝転移）も死亡に関連している可能性があった。

#### 2.7.4.3.1.3 その他の重篤な有害事象

##### 2.7.4.3.1.3.1 重篤な TEAE

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

全ての重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-68（G208 試験）、表 2.7.4-69（C203 試験）、表 2.7.4-70（C205 試験）、表 2.7.4-71（U101 試験）及び表 2.7.4-72（J102 試験）に示した。

3 つの安全性解析対象集団のいずれも重篤な TEAE の発現割合は約 30%であり、重篤な TEAE の発現パターン及び発現割合に 3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

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。

表 2.7.4-15 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

| **System Organ Class<br>Preferred Term** | **器官別大分類<br>基本語** | **ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%)** | **600 mg QD<br>N=352<br>n (%)** | **Overall<br>N=412<br>n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| At least 1 serious TEAE | | 103 (30.6) | 107 (30.4) | 117 (28.4) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 13 (3.9) | 14 (4.0) | 14 (3.4) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Pleural effusion | 胸水 | 16 (4.7) | 16 (4.5) | 16 (3.9) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 8 (1.9) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.3.1

##### 2.7.4.3.1.3.2 重篤な TRAE

重篤な TRAE を表 2.7.4-16 に示した。

3 つの安全性解析対象集団で、重篤な TRAE の発現パターン及び発現割合は同様であった。重篤な TEAE のうち約 25%は重篤な TRAE であった。

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。その他の重篤な TRAE で 2 名以上に発現した事象は、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。

表 2.7.4-16 重篤な TRAE

| **System Organ Class Preferred Term** | **器官別大分類 基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 treatment-related serious TEAE | | 25 (7.4) | 27 (7.7) | 32 (7.8) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 8 (1.9) |
| Drug-induced liver injury | 薬物性肝障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Hepatic failure | 肝不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Liver injury | 肝損傷 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 5 (1.2) |
| Haemoptysis | 喀血 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pulmonary oedema | 肺水腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Dizziness | 浮動性めまい | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Demyelination | 脱髄 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Headache | 頭痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Paraesthesia | 錯感覚 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Eye disorders** | 眼障害 | | | |
| Retinal detachment | 網膜剥離 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Vitreous floaters | 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Nausea | 悪心 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Vomiting | 嘔吐 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Asthenia | 無力症 | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Platelet count decreased | 血小板数減少 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Renal and urinary disorders** | 腎および尿路障害 | | | |
| Acute kidney injury | 急性腎障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Renal failure | 腎不全 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Rash | 発疹 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Stevens-Johnson syndrome | スティーヴンス・ジョンソン症候群 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 代謝および栄養障害 | | | |
| Dehydration | 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.2) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.3.2

### 2.7.4.3.1.4 その他の重要な有害事象

#### 2.7.4.3.1.4.1 休薬、減量又は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。

休薬、減量又は投与中止に至った TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-17 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

| **System Organ Class<br>Preferred Term** | **器官別大分類<br>基本語** | **ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%)** | **600 mg QD<br>N=352<br>n (%)** | **Overall<br>N=412<br>n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE leading to dose interruption | | 137 (40.7) | 143 (40.6) | 174 (42.2) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 23 (6.8) | 23 (6.5) | 26 (6.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 23 (6.8) | 23 (6.5) | 26 (6.3) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 10 (3.0) | 11 (3.1) | 12 (2.9) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 10 (2.4) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| COVID-19 | COVID-19 | 14 (4.2) | 16 (4.5) | 16 (3.9) |
| Pneumonia | 肺炎 | 8 (2.4) | 10 (2.8) | 10 (2.4) |
| COVID-19 pneumonia | COVID-19 肺炎 | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 7 (1.7) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Vomiting | 嘔吐 | 10 (3.0) | 11 (3.1) | 15 (3.6) |
| Diarrhoea | 下痢 | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 12 (2.9) |
| Nausea | 悪心 | 5 (1.5) | 6 (1.7) | 11 (2.7) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Pyrexia | 発熱 | 11 (3.3) | 13 (3.7) | 14 (3.4) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.4.1

表 2.7.4-18 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

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE leading to dose reduction | | 97 (28.8) | 102 (29.0) | 106 (25.7) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 29 (8.6) | 30 (8.5) | 31 (7.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 17 (5.0) | 18 (5.1) | 20 (4.9) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 10 (2.4) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 9 (2.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 7 (2.1) | 7 (2.0) | 7 (1.7) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.5.1

表 2.7.4-19 投与中止に至った TEAE

| **System Organ Class Preferred Term** | **器官別大分類 基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE leading to treatment discontinuation | | 22 (6.5) | 23 (6.5) | 30 (7.3) |
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (0.7) |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Hydrothorax | 胸水症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Hypoxia | 低酸素症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pleural effusion | 胸水 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pulmonary embolism | 肺塞栓症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pulmonary oedema | 肺水腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Nausea | 悪心 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| Ascites | 腹水 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Oesophageal obstruction | 食道閉塞症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Proctalgia | 肛門周囲痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Vomiting | 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Pneumonia | 肺炎 | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 3 (0.7) |
| Cellulitis | 蜂巣炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Pneumonia bacterial | 細菌性肺炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Sepsis | 敗血症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Hepatobiliary disorders** | 肝胆道系障害 | | | |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | Overall<br>N=412<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Hypertransaminasaemia | 高トランスアミナーゼ血症 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Cerebral haemorrhage | 脳出血 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Dysarthria | 構語障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Cardiac disorders** | 心臓障害 | | | |
| Pericardial effusion | 心嚢液貯留 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Generalised oedema | 全身性浮腫 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Injury, poisoning and procedural complications** | 傷害、中毒および処置合併症 | | | |
| Procedural headache | 処置による頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| **Musculoskeletal and connective tissue disorders** | 筋骨格系および結合組織障害 | | | |
| Neck pain | 頚部痛 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Stevens-Johnson syndrome | スティーヴンス・ジョンソン症候群 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

Abbreviations: 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 AB-106-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 3.1.6.1

#### 2.7.4.3.1.5 注目すべき有害事象及びその他の注目すべき安全性事象

AESI 及び OSEI は、当該事象の臨床的重要性、本剤の非臨床試験で確認されたリスク、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対して承認されている同種同効品で認められた有害事象及びこれまでに得られた本剤の臨床経験に基づき設定した。

AESI 及び OSEI の定義は 2.7.4.2.1.3.3.3 に示した。

##### 2.7.4.3.1.5.1 注目すべき有害事象

本剤を投与した被験者のうち 2 名に AESI（potential Hy's Law 基準に該当）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 の概要を以下に示した。各被験者の詳細は 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

- 被験者（被験者番号[redacted]）は、C203 試験で本剤 600 mg QD を投与した 3[redacted] 歳の中国人女性であり、ベースライン時に肝機能異常が認められていた。登録前のスクリーニング時に肝機能異常があり、Day 30 に最初の Grade 3 の肝機能異常が認められた。本剤を休薬し、Grade 1 に改善した。その後、本剤 400 mg QD に減量し投与を再開したが、肝酵素の上昇により何度か休薬を繰り返した。Day 160 に他院で肝機能検査及び腎機能検査を受けた結果、potential Hy's Law 基準に該当した（ALT：372 U/L［正常範囲：0～40 U/L］、AST：303 U/L［正常範囲：0～40 U/L］、総ビリルビン：48.1 µmol/L［正常範囲：0～21 µmol/L］、ALP：102 U/L［正常範囲：15～121 U/L］）。最初の異常所見から 72 時間以内に再検査は実施しなかった。Day 161、本剤の投与を中止した。Day 168、肝機能検査値は改善しており、その後も徐々に改善し、回復した。ベースライン時の肝機能異常も交絡因子ではあるが、potential Hy's Law 基準に該当し、本剤の投与中止後に肝機能検査値異常は完全に消失した。

- 被験者（被験者番号[redacted]）は、C203 試験で本剤 600 mg QD を投与した 5[redacted] 歳の中国人女性であった。被験者は、ベースライン時の B 型肝炎ウイルス DNA が $7.34\times10^2$ IU/mL（検出限界：1.0）で、B 型肝炎 Pre-S1 抗原、HBs 抗原、HBe 抗体及び HBc 抗体が陽性であった。また、肝嚢胞及び胆嚢ポリープ、B 型肝炎、胆嚢炎の病歴（登録時にいずれも継続中）があった。Day 119、最初の Grade 3 の肝機能異常が認められた。19 日間本剤を休薬し、肝保護処置を受けた後、肝機能は正常に戻り、本剤 400 mg QD に減量して投与を再開した。Day 387、Grade 3 の肝機能検査値異常が認められ、入院した。Day 388、本剤を休薬した。Day 397、potential Hy's Law 基準に該当した（AST：135 U/L［正常範囲：0～40 U/L］、ALT：151 U/L［正常範囲：0～40 U/L］、総ビリルビン：57.5 µmol/L［正常範囲：3.45～20 µmol/L］、ALP：96 U/L［正常範囲：40～150 U/L］）。B 型肝炎ウイルス DNA は $1.646\times10^3$ IU/mL（検出限界：1.0）であった。Day 399、本剤の投与を中止した。Day 400、ALT は 74 U/L、AST は 66 U/L、総ビリルビンは 47 µmol/L であった。Day 401、肝機能異常は Garde 1 まで改善し、被験者は退院した。Day 413 に抗ウイルス薬による治療を受け、Day 414 に B 型肝炎ウイルス DNA は $1.646\times10^3$ IU/mL（検出限界：1.0）であったが、その後の追跡調査の結果、全ての検査値は正常範囲に回復した。肝嚢胞及び胆嚢ポリープ、B 型肝炎、胆嚢炎の病歴（登録時にいずれも継続中）は、肝酵素上昇に関連していると考える。

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ず、1 名は投与開始後 1 か月以内に発現し、他の 1 名は投与期間が 1 年を超えてから発現した。いずれの被験者も本剤の投与中止後に完全に回復した。

#### 2.7.4.3.1.5.2　その他の注目すべき安全性事象

##### 2.7.4.3.1.5.2.1　肝関連事象

肝関連事象として収集した TEAE を記載した。肝関連 TEAE の要約を表 2.7.4-20 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の肝関連 TEAE を表 2.7.4-21 に示した。

本剤を投与した被験者に発現した肝関連 TEAE の多くは非重篤で、Grade 1 又は 2 であった。

重篤な肝機能検査値異常又は肝酵素上昇が認められた被験者及び potential Hy's Law 基準に該当した被験者の詳細は 2.7.6 に記載した。また、肝機能検査値上昇（potential Hy's Law 基準に該当する場合も含む）により投与中止に至った被験者の詳細は各試験の総括報告書に記載した。

600 mg QD 群では、肝関連 TEAE の発現割合は 87.8%（309/352 名）であり、肝関連 TRAE の発現割合は 84.9%（299/352 名）であった。発現割合が 10%以上の肝関連 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］）、血中ビリルビン増加（18.5%［65/352 名］）及び肝機能異常（14.2%［50/352 名］）であった。肝関連 TEAE の多くは軽度又は中等度であり、発現は一過性であった。本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：6 日～20.8 か月）で、発現期間の中央値は 44 日（範囲：1 日～63.9 か月）であった。肝関連 TEAE の約 80%は完全に消失し、このうち 38.0%は治療により消失し、42.4%は治療を行わず消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1，Table 3.2.1.1a）。Grade 3 以上の肝関連 TEAE の発現割合は 18.8%［66/352 名］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%［35/352 名］）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%［26/352 名］）であった。肝関連 TEAE の多くは非重篤であり、重篤な肝関連 TEAE は肝関連 TEAE が発現した 309 名のうち 13 名に認められ、2 名以上に発現した重篤な肝関連 TEAE は肝機能異常（2.3%［8/352 名］）であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.1）。総じて、本剤の忍容性は良好であり、投与中止に至った肝関連 TEAE の発現割合は 1.1%（4/352 名）であった。また、休薬に至った肝関連 TEAE の発現割合は 11.9%（42/352 名）、減量に至った肝関連 TEAE の発現割合は 12.2%（43/352 名）であった。2 名（0.6%）が肝関連 TEAE（肝不全：1 名、肝機能異常：1 名）により死亡し、いずれも本剤と関連ありと判定された。死亡に至った被験者の詳細は 2.7.4.3.1.2 に示した。

肝関連 TEAE の多くは可逆的で、休薬又は減量により消失した。2 名が potential Hy's Law 基準に該当し、本剤の投与中止により肝酵素はベースライン値まで回復した。600 mg QD 群では、肝関連 TEAE の 42.4%は用量変更又は治療を行わず消失し、38.0%は治療により消失した。

表 2.7.4-20 肝関連 TEAE の要約

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%) | 600 mg QD N=352 n (%) | Overall N=412 n (%) |
|---|---|---|---|
| **All liver events** | **295 (87.5)** | **309 (87.8)** | **333 (80.8)** |
| Treatment related | 285 (84.6) | 299 (84.9) | 317 (76.9) |
| Serious | 13 (3.9) | 13 (3.7) | 13 (3.2) |
| Grade 3 or higher | 65 (19.3) | 66 (18.8) | 76 (18.4) |
| Lead to treatment interruption | 42 (12.5) | 42 (11.9) | 48 (11.7) |
| Lead to dose reduction | 42 (12.5) | 43 (12.2) | 45 (10.9) |
| Lead to treatment discontinuation | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 6 (1.5) |
| Lead to death | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| **Liver function test abnormality** | **293 (86.9)** | **307 (87.2)** | **330 (80.1)** |
| Treatment related | 283 (84.0) | 297 (84.4) | 315 (76.5) |
| Serious | 9 (2.7) | 9 (2.6) | 9 (2.2) |
| Grade 3 or higher | 63 (18.7) | 64 (18.2) | 74 (18.0) |
| Lead to treatment interruption | 40 (11.9) | 40 (11.4) | 46 (11.2) |
| Lead to dose reduction | 42 (12.5) | 43 (12.2) | 45 (10.9) |
| Lead to treatment discontinuation | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 5 (1.2) |
| Lead to death | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| **ALT/AST increased** | **256 (76.0)** | **266 (75.6)** | **284 (68.9)** |
| Treatment related | 250 (74.2) | 260 (73.9) | 274 (66.5) |
| Serious | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Grade 3 or higher | 43 (12.8) | 44 (12.5) | 52 (12.6) |
| Lead to treatment interruption | 32 (9.5) | 32 (9.1) | 37 (9.0) |
| Lead to dose reduction | 32 (9.5) | 33 (9.4) | 35 (8.5) |
| Lead to treatment discontinuation | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.5) |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-21 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の肝関連 TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **All liver events/Liver function test abnormalities/ALT increased/AST increased** | | **295 (87.5)** | **65 (19.3)** | **309 (87.8)** | **66 (18.8)** | **333 (80.8)** | **76 (18.4)** |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 243 (72.1) | 26 (7.7) | 253 (71.9) | 26 (7.4) | 271 (65.8) | 31 (7.5) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 229 (68.0) | 34 (10.1) | 238 (67.6) | 35 (9.9) | 252 (61.2) | 39 (9.5) |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 59 (17.5) | 4 (1.2) | 65 (18.5) | 4 (1.1) | 66 (16.0) | 5 (1.2) |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 47 (13.9) | 15 (4.5) | 50 (14.2) | 15 (4.3) | 50 (12.1) | 15 (3.6) |
| Bilirubin conjugated increased | 抱合ビリルビン増加 | 33 (9.8) | 3 (0.9) | 35 (9.9) | 3 (0.9) | 35 (8.5) | 3 (0.7) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 34 (10.1) | 4 (1.2) | 34 (9.7) | 4 (1.1) | 35 (8.5) | 4 (1.0) |
| Hypoalbuminaemia | 低アルブミン血症 | 27 (8.0) | 0 | 29 (8.2) | 0 | 29 (7.0) | 0 |
| Blood alkaline phosphatase increased | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 26 (7.7) | 2 (0.6) | 26 (7.4) | 2 (0.6) | 28 (6.8) | 2 (0.5) |
| Blood bilirubin unconjugated increased | 血中非抱合ビリルビン増加 | 11 (3.3) | 0 | 11 (3.1) | 0 | 11 (2.7) | 0 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

重篤な肝関連 TEAE が発現した 13 名のうち 12 名（13 件）は本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.2）。また、重篤な肝関連 TEAE が発現した 13 名のうち 4 名は、ベースライン時の肝機能検査値が高値を示していた。重篤な肝関連 TEAE が発現した被験者の詳細は 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

potential Hy's Law 基準に該当した被験者は 2 名で、いずれの被験者も本剤の投与中止後に肝酵素はベースライン値まで回復した。

肝関連 TEAE により 2 名（C203 試験の被験者番号[redacted] 及び[redacted]）が死亡した。1 名は直近で受けた骨セメント手術の予後が不良であったことと、死亡に至った肝関連 TEAE の発現の 9 日前に本剤の投与は中止していたことから、治験依頼者及び独立した評価者は本剤と関連はなしと判定した（詳細は 2.7.4.3.1.2 参照）。他の 1 名については、ベースライン時の肝機能検査値も高値を示しており、転移病変の急速な増悪により、本剤の投与開始から短期間（6 日間）で死亡した可能性があるが、本剤との関連性は否定されなかった。死亡に至った 2 名を除く重篤な肝関連 TRAE が発現した 10 名は、いずれも回復した。1 名に発現した重篤な肝機能事象（腹水）については、本剤と関連なしと判定された。

総じて、肝関連 TEAE の発現パターンと本剤投与との関連が示されたが、多くは低 Grade で、重篤なものはわずかであった。肝関連 TEAE のほとんどは症状を伴わない肝機能検査値異常で、一過性であり、治療の有無にかかわらず、用量変更により消失した。

（1）potential Hy's Law 基準

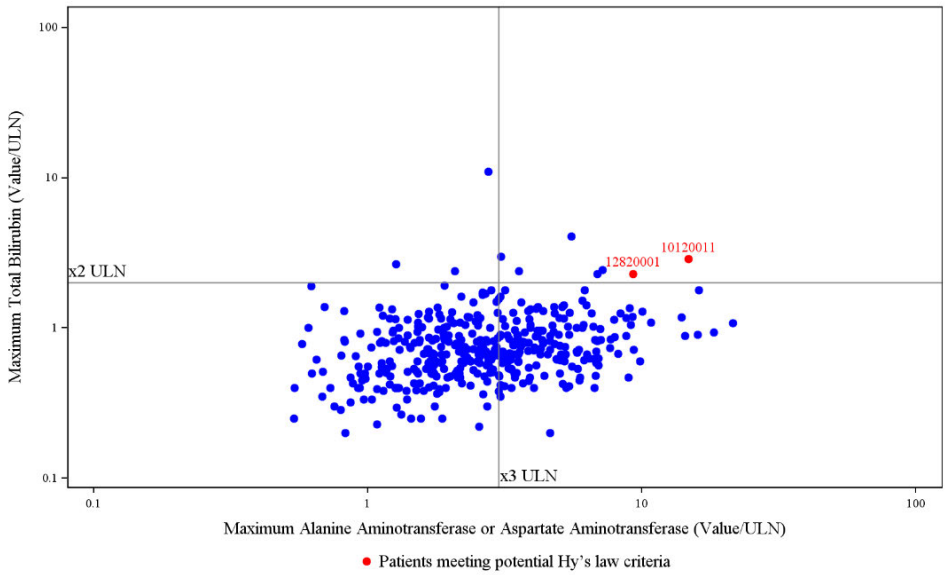
potential Hy's Law 基準に該当した被験者は 2 名であった。AESI として 2.7.4.3.1.5.1 に記載した。

（2）eDISH プロット

本剤の投与により引き起こされる重篤な肝毒性を評価するため、全用量群の被験者のベースライン後の総ビリルビンの最大値及び ALT 又は AST の最大値の eDISH プロットを作成し、図 2.7.4-1 に示した。

potential Hy’s Law が示唆された数名のうち実際に potential Hy's Law 基準に該当した被験者は 2 名のみ（図中の赤い点で表示）で、大部分は正常範囲内であったが、一部は Temple’s Corollary の範囲内又は胆汁うっ滞を示唆するものであった。

図 2.7.4-1 本剤投与により引き起こされる重篤な肝毒性の評価（eDISH プロット）




Abbreviations: ULN, upper limit of normal
Integrated studies include AB-106-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.
Dots noted with participant number: a potential Hy's Law case was defined as having any postbaseline total bilirubin equal to or exceeding 2×ULN within 30 days after a postbaseline aminotransferase value equal to or exceeding 3×ULN, and ALP <2×ULN.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Figure 4.1.1.1

（3）Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現までの期間及び消失までの期間

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現までの期間及び消失までの期間を表 2.7.4-22 に示した。

600 mg QD 群では、Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現割合は 12.5%（44/352 名）であった。ほとんどは一過性であり、消失までの期間の中央値は約 2 週間であった。Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加が認められた 44 名のうち 39 名（88.6%）は回復した。

3 つの安全性解析対象集団間で、Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現までの期間及び消失までの期間に大きな差はなかった。

表 2.7.4-22 Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の TEAE の発現までの期間及び消失までの期間

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD** | **600 mg QD** | **Overall** |
|---|---|---|---|
| **ALT** | | | |
| Grade ≥3 ALT, n[a] | 34 | 35 | 39 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 34 (100) | 35 (100) | 39 (100) |
| Mean (standard deviation) | 80.6 (205.02) | 79.5 (202.09) | 72.2 (192.41) |
| Median | 39.0 | 42.0 | 30.0 |
| Q1, Q3 | 18.0, 63.0 | 18.0, 63.0 | 15.0, 62.0 |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | 600 mg QD | Overall |
|---|---|---|---|
| Minimum, Maximum | 8, 1217 | 8, 1217 | 8, 1217 |
| ALT time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 30 (88.2) | 31 (88.6) | 31 (79.5) |
| Mean (standard deviation) | 15.2 (9.65) | 15.2 (9.48) | 15.2 (9.48) |
| Median | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Q1, Q3 | 9.0, 17.0 | 9.0, 17.0 | 9.0, 17.0 |
| Minimum, Maximum | 4, 51 | 4, 51 | 4, 51 |
| **AST** | | | |
| Grade ≥3 AST, n[a] | 26 | 26 | 31 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 26 (100) | 26 (100) | 31 (100) |
| Mean (standard deviation) | 172.0 (281.87) | 172.0 (281.87) | 152.0 (262.35) |
| Median | 49.0 | 49.0 | 43.0 |
| Q1, Q3 | 33.0, 127.0 | 33.0, 127.0 | 22.0, 127.0 |
| Minimum, Maximum | 12, 1217 | 12, 1217 | 8, 1217 |
| AST time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 21 (80.8) | 21 (80.8) | 21 (67.7) |
| Mean (standard deviation) | 15.3 (12.76) | 15.3 (12.76) | 15.3 (12.76) |
| Median | 9.0 | 9.0 | 9.0 |
| Q1, Q3 | 7.0, 23.0 | 7.0, 23.0 | 7.0, 23.0 |
| Minimum, Maximum | 3, 50 | 3, 50 | 3, 50 |
| **ALT/AST** | | | |
| Grade ≥3 ALT/AST, n[a] | 43 | 44 | 52 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 43 (100) | 44 (100) | 52 (100) |
| Mean (standard deviation) | 118.0 (228.65) | 116.3 (226.26) | 103.3 (210.82) |
| Median | 42.0 | 42.0 | 42.0 |
| Q1, Q3 | 22.0, 86.0 | 22.0, 85.0 | 16.0, 84.0 |
| Minimum, Maximum | 8, 1217 | 8, 1217 | 8, 1217 |
| ALT/AST time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 38 (88.4) | 39 (88.6) | 39 (75.0) |
| Mean (standard deviation) | 16.6 (11.59) | 16.5 (11.44) | 16.5 (11.44) |
| Median | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Q1, Q3 | 8.0, 20.0 | 8.0, 20.0 | 8.0, 20.0 |
| Minimum, Maximum | 4, 51 | 4, 51 | 4, 51 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
a: n is the number of participants with specified treatment-emergent Grade 3 or 4 ALT or AST elevation adverse events and percentage is based on n.
b: Defined as the duration from the first dose to the first Grade 3 or 4 onset date and calculated only for participants with the specified event category.
c: Time to resolution is the first Grade 3 or 4 date to the baseline grade date to the first occurrence of Grade 1 or 0.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.5

（4）肝関連 TEAE による死亡

肝関連 TEAE による死亡が 2 名（いずれも C203 試験）に認められ、いずれも治験責任医師により本剤と関連ありと判定された（2.7.4.3.1.2 参照）。死亡した 2 名のうち 1 名は、直近で受けた骨セメント手術の予後が不良であったことと、死亡に至った肝関連 TEAE の発現の 9 日前に本剤の投与は中止していたことから、治験依頼者及び独立した評価者（5.3.5.3.1-9 Death Adjudication Report）は本剤と関連なしと判定した。

結論として、肝関連 TEAE 及び肝機能異常（臨床検査値）の評価では、本剤に関連する肝毒性の可能性が示され、主な事象は肝機能検査値異常で、特に AST 増加及び ALT 増加が多かった。ほとんどが一過性で、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、重篤なものはわずかであった。肝関連 TEAE により投与を中止した被験者はわずかであった。

### 2.7.4.3.1.5.2.2 間質性肺疾患

間質性肺疾患に関連する TEAE の要約を表 2.7.4-23 に、間質性肺疾患に関連する TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-24 に示した。

3 つの安全性解析対象集団間で、間質性肺疾患に関連する TEAE の発現割合に大きな差はなかった（2.2～2.4%）。重篤な間質性肺疾患に関連する TEAE の発現割合は 1.4～1.5%で、Grade 3 以上の間質性肺疾患に関連する TEAE の発現割合は 1.1～1.2%であった。

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%（8/352 名）で、間質性肺疾患に関連する TRAE の発現割合は 1.7%（6/352 名）であった。Grade 1 又は 2 の事象が 4 名（1.1%）、Grade 3 以上の事象が 4 名（1.1%）に認められた。Grade 3 以上の事象が認められた 4 名のうち 3 名は本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.2）。Grade 3 以上の事象の内訳は、間質性肺疾患が 3 名、放射線肺臓炎が 1 名であった。本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 3.84 か月で、発現期間の中央値は 1.03 か月であった。間質性肺疾患に関連する TEAE のうち 62.5%（5/8 件）は完全に消失し、37.5%（3/8 件）は未回復であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1）。600 mg QD 群では間質性肺疾患に関連する TEAE による死亡は認められなかったが、全用量群では、400 mg QD を投与した 1 名が、間質性肺疾患に関連する TEAE により死亡した。死亡した被験者の詳細は 2.7.4.3.1.2 に示した。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。本剤を投与した被験者（全用量群）のうち 3 名に、投与中止に至った間質性肺疾患に関連する TEAE が認められ、いずれも治験責任医師により本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.4）。600 mg QD 群では、間質性肺疾患に関連する TEAE 8 件のうち 5 件（62.5%）が完全に消失し、1 件（12.5%）は用量変更又は治療を行わず消失し、4 件（50.0%）は治療により消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1）。

結論として、間質性肺疾患に関連する TEAE は、発現割合は低いものの、本剤と関連する可能性が示唆された。本剤を投与した被験者のうち 1 名が、間質性肺疾患に関連する TEAE により死亡した。

表 2.7.4-23 間質性肺疾患に関連する TEAE の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Interstitial lung disease SMQ narrow** | **8 (2.4)** | **8 (2.3)** | **9 (2.2)** |
| Treatment related | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 7 (1.7) |
| Serious | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 6 (1.5) |
| Grade 3 or higher | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 5 (1.2) |
| Lead to treatment interruption | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 4 (1.0) |
| Lead to dose reduction | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Lead to treatment discontinuation | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 3 (0.7) |
| Lead to death | 0 | 0 | 1 (0.2) |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-24 間質性肺疾患に関連する TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Interstitial lung disease SMQ Narrow** | | **8 (2.4)** | **4 (1.2)** | **8 (2.3)** | **4 (1.1)** | **9 (2.2)** | **5 (1.2)** |
| Interstitial lung disease | 間質性肺疾患 | 4 (1.2) | 3 (0.9) | 4 (1.1) | 3 (0.9) | 5 (1.2) | 4 (1.0) |
| Pneumonitis | 肺臓炎 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.9) | 0 | 3 (0.7) | 0 |
| Radiation pneumonitis | 放射線肺臓炎 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

### 2.7.4.3.1.5.2.3 QT 関連事象

QT 延長に関連する TEAE の要約を表 2.7.4-25 に示し、QT 延長に関連する TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-26 に示した。

QT 延長に関連する TEAE の多くは非重篤で、Grade 2 以下であった。

3 つの安全性解析対象集団間で、QT 延長に関連する TEAE の発現割合に大きな差はなかった。

600 mg QD 群では、QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 20.7%（73/352 名）で、QT 延長に関連する TRAE の発現割合は 18.5%（65/352 名）であった。発現割合が 10%以上の QT 延長に関連する TEAE は、心電図 QT 延長（18.5%［65/352 名］）であった。QT 延長に関連する TEAE の多くは Grade 1 又は 2（合わせて 15.6%）で、Grade 3 以上の事象は 5.1%（18/352 名）に認められた。Grade 5 の心停止が 2 名に認められたが、いずれも治験責任医師により本剤と関連なしと判定され、ECG 上で QT 延長の所見は認められなかった。当該被験者の詳細は総括報告書（いずれも G208 試験）に記載した。

全ての 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、ほとんどは症状や所見を認めず、無症候性であった。

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、いずれの被験者でも ECG 上の QT 延長の所見は認められず、本剤と関連なしと判定された。

600 mg QD 群では、本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 24 日（範囲：1～1177 日）で、発現期間の中央値は 33 日（範囲：1～747 日）であった。QT 延長に関連する TEAE の 84.9%は用量変更又は治療を行わず消失し、2.4%は治療により消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1, Table 3.2.1.1a）。投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE の発現はなかった。休薬に至った QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 2.8%（10/352 名）、減量に至った QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 2.8%（10/352 名）であった。

表 2.7.4-25 QT 延長に関連する TEAE の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Torsade de pointes/QT prolongation SMQ Broad** | **73 (21.7)** | **73 (20.7)** | **79 (19.2)** |
| Treatment related | 65 (19.3) | 65 (18.5) | 68 (16.5) |
| Serious | 3 (0.9)[a] | 3 (0.9)[a] | 3 (0.7)[a] |
| Grade 3 or higher | 18 (5.3) | 18 (5.1) | 21 (5.1) |
| Lead to dose interruption | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 11 (2.7) |
| Lead to dose reduction | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 10 (2.4) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 2 (0.6)[b] | 2 (0.6)[b] | 2 (0.5)[b] |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-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.
a: The serious TEAEs were cardiac arrest (2 cases) and syncope (1 case). None was considered treatment related.
b: The TEAE leading to death in both cases was cardiac arrest. Neither was considered treatment related.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-26 QT 延長に関連する TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Torsade de pointes/QT prolongation SMQ Broad** | | **73 (21.7)** | **18 (5.3)** | **73 (20.7)** | **18 (5.1)** | **79 (19.2)** | **21 (5.1)** |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 65 (19.3) | 12 (3.6) | 65 (18.5) | 12 (3.4) | 68 (16.5) | 13 (3.2) |
| Syncope | 失神 | 6 (1.8) | 4 (1.2) | 6 (1.7) | 4 (1.1) | 9 (2.2) | 6 (1.5) |
| Cardiac arrest | 心停止 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) | 2 (0.5) |
| Ventricular tachycardia | 心室性頻脈 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.5) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

全用量群の QTcF のベースラインからの最大変化量を表 2.7.4-27 に、QTcF の最大値を表 2.7.4-28 に示した。また、QTcF の経時的変化及び QTcF のベースラインからの変化をそれぞれ 5.3.5.3.1-4 ISS Figure 4.2.1.2.1 及び Figure 4.2.1.2.2 に示した。

ECG データの解析では、QTcF が 500 ms を超えた被験者はわずかであり、臨床的に意義のある有害事象又は症状は認められなかった。

QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 ms 以下の被験者の割合は 50.2%（207/412 名）であった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 ms 超の被験者の割合は 11.2%（46/412 名）で、そのうちほとんどの被験者（10.9%）はベースラインの QTcF が 450 ms 以下であった。

ほぼ全ての被験者でベースラインの QTcF が 480 ms 以下で、ほとんどの被験者は試験期間をとおして QTcF が 480 ms 以下に留まっていた。QTcF の最大値が 480 ms 超 500 ms 以下の被験者の割合は 5.6%（23/412 名）で、QTcF の最大値が 500 ms 超の被験者の割合は 2.2%（9/412 名）であった。

表 2.7.4-27 QTcF のベースラインからの最大変化量：全用量群

| **Baseline (ms) N=412** | **Maximum On-treatment Change[a]** | | | | **Total n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **≤30 ms n (%)** | **>30 to ≤60 ms n (%)** | **>60 ms n (%)** | **Missing n (%)** | |
| ≤450 ms | 197 (47.8) | 158 (38.3) | 45 (10.9) | 1 (0.2) | 401 (97.3) |
| >450 to ≤480 ms | 8 (1.9) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 9 (2.2) |
| >480 to ≤500 ms | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| >500 ms | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 207 (50.2) | 158 (38.3) | 46 (11.2) | 1 (0.2) | 412 (100) |

Integrated studies include AB-106-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.
a: Maximum change on-treatment value = maximum change after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.2.1.1

表 2.7.4-28 QTcF の最大値：全用量群

| **Baseline (ms) N=412** | **Maximum On-treatment Value[a]** | | | | | **Total n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **≤450 ms n (%)** | **>450 to ≤480 ms n (%)** | **>480 to ≤500 ms n (%)** | **>500 ms n (%)** | **Missing n (%)** | |
| ≤450 ms | 284 (68.9) | 91 (22.1) | 17 (4.1) | 8 (1.9) | 1 (0.2) | 401 (97.3) |
| >450 to ≤480 ms | 0 | 4 (1.0) | 4 (1.0) | 1 (0.2) | 0 | 9 (2.2) |
| >480 to ≤500 ms | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| >500 ms | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 0 | 1 (0.2) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 284 (68.9) | 95 (23.1) | 23 (5.6) | 9 (2.2) | 1 (0.2) | 412 (100) |

Integrated studies include AB-106-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.
a: Maximum change on-treatment value = maximum change after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.2.1.2

薬物濃度－補正 QT 解析の結果を 2.7.2.3.5.1 に記載した。QTcF の変化量（ΔQTcF）と本剤の血漿中濃度との関係を、線形混合効果モデル法を用いてモデル化した。600 mg QD 投与時の定常状態の本剤の $C_{max}$ の幾何平均値での ΔQTcF の推定値は、G208 試験（n=41）及び C203 試験（n=14）で認められた $C_{max}$ に基づき、それぞれ 12.76 ms（90%CI の上限：15.43 ms）及び 12.11 ms（90%CI の上限：14.65 ms）であった。本剤は濃度依存的に QT 間隔を延長させたが、治療用量（600 mg QD）では大きな影響（ΔQTcF が 20 ms を超える）を及ぼす可能性は低い。

結論として、QT 延長に関連する TEAE はほとんどが軽度から中等度であった。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。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。

#### 2.7.4.3.1.5.2.4 消化器系事象

消化器系事象として収集した TEAE を記載した。消化器系 TEAE の要約を表 2.7.4-29 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の消化器系 TEAE を表 2.7.4-30 に示した。

消化器系 TEAE の多くは非重篤で、Grade 2 以下であった。

600 mg QD 群では、消化器系 TEAE の発現割合は 88.1%（310/352 名）で、消化器系 TRAE の発現割合は 85.2%（300/352 名）であった。発現割合が 10%超の消化器系 TEAE は、下痢（63.6%［224/352 名］）、悪心（46.3%［163/352 名］）、嘔吐（43.5%［153/352 名］）及び便秘（20.7%［73/352 名］）であった。消化器系 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 で、Grade 3 以上の消化器系 TEAE の発現割合は 6.0%（21/352 名）であった。Grade 3 以上の消化器系 TEAE が認められた 21 名のうち 11 名は本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.2）。死亡に至った Grade 5 の消化器系 TEAE が 2 名（イレウス及び腸管穿孔）に認められ、いずれも治験責任医師により、本剤と関連なく、医学的背景及び合併症によるものと判定された。死亡に至った事象の詳細は総括報告書に記載した。本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 1 日、発現期間の中央値は 2 日であった。投与中止に至った消化器系 TEAE が 2 名（0.6%）に認められ、休薬に至った消化器系 TEAE の発現割合は 7.4%（26/352 名）、減量に至った消化器系 TEAE の発現割合は 4.3%（15/352 名）であった。消化器系 TEAE の 92.3%が消失した。ほとんどの事象（79.9%）は用量変更又は治療を行わず消失し、12.4%は治療により消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1a）。重篤な消化器系 TEAE が 11 名（3.1%）に認められ、そのうち 2 名は本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.2）。死亡に至った消化器系 TEAE が 2 名に認められたが、いずれも本剤と関連なしと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.6.2）。

結論として、消化器系 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 であり、ほとんどの被験者が休薬や減量を必要とせず、治療を行わずに回復した。重篤な消化器系 TRAE が 2 名に認められ、死亡に至った消化器系 TRAE は認められなかった。

表 2.7.4-29 消化器系 TEAE の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders system organ class** | **297 (88.1)** | **310 (88.1)** | **363 (88.1)** |
| Treatment related | 287 (85.2) | 300 (85.2) | 343 (83.3) |
| Serious | 8 (2.4) | 11 (3.1) | 14 (3.4) |
| Grade 3 or higher | 18 (5.3) | 21 (6.0) | 31 (7.5) |
| Lead to treatment interruption | 23 (6.8) | 26 (7.4) | 38 (9.2) |
| Lead to dose reduction | 14 (4.2) | 15 (4.3) | 16 (3.9) |
| Lead to treatment discontinuation | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 5 (1.2) |
| Lead to death | 0 | 2 (0.6) | 2 (0.5) |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-30 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の消化器系 TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Gastrointestinal disorders system organ class** | | **297 (88.1)** | **18 (5.3)** | **310 (88.1)** | **21 (6.0)** | **363 (88.1)** | **31 (7.5)** |
| Diarrhoea | 下痢 | 213 (63.2) | 7 (2.1) | 224 (63.6) | 7 (2.0) | 260 (63.1) | 11 (2.7) |
| Nausea | 悪心 | 159 (47.2) | 5 (1.5) | 163 (46.3) | 5 (1.4) | 197 (47.8) | 6 (1.5) |
| Vomiting | 嘔吐 | 146 (43.3) | 5 (1.5) | 153 (43.5) | 6 (1.7) | 179 (43.4) | 6 (1.5) |
| Constipation | 便秘 | 71 (21.1) | 0 | 73 (20.7) | 0 | 84 (20.4) | 1 (0.2) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 15 (4.5) | 0 | 18 (5.1) | 0 | 29 (7.0) | 3 (0.7) |
| Abdominal discomfort | 腹部不快感 | 18 (5.3) | 0 | 18 (5.1) | 0 | 18 (4.4) | 0 |
| Abdominal pain upper | 上腹部痛 | 14 (4.2) | 0 | 17 (4.8) | 0 | 18 (4.4) | 0 |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 10 (3.0) | 0 | 10 (2.8) | 0 | 16 (3.9) | 0 |
| Dyspepsia | 消化不良 | 8 (2.4) | 0 | 8 (2.3) | 0 | 15 (3.6) | 0 |
| Dysphagia | 嚥下障害 | 9 (2.7) | 1 (0.3) | 9 (2.6) | 1 (0.3) | 14 (3.4) | 1 (0.2) |
| Abdominal distension | 腹部膨満 | 8 (2.4) | 0 | 9 (2.6) | 0 | 11 (2.7) | 0 |
| Dry mouth | 口内乾燥 | 5 (1.5) | 0 | 5 (1.4) | 0 | 9 (2.2) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

### 2.7.4.3.1.5.2.5 神経学的事象

神経学的事象として収集した TEAE を記載した。神経学的 TEAE の要約を表 2.7.4-31 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE を表 2.7.4-32 に示した。

神経学的 TEAE の多くは非重篤で、Grade 2 以下であった。

600 mg QD 群では、神経系障害（SOC）の発現割合は 48.9%（172/352 名）、前庭障害（SMQ_広域）の発現割合は 22.4%（79/352 名）、頭痛（HLGT）の発現割合は 10.8%（38/352 名）、末梢性ニューロパチー（SMQ_広域）の発現割合は 22.7%（80/352 名）であった。筋力低下（PT）は末梢性ニューロパチー（SMQ_広域）から報告された。神経学的 TEAE の多くは本剤と関連ありと判定された。発現割合が 5%超の神経学的 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。神経学的 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 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 4 名 5 件（浮動性めまい、頭痛、感覚鈍麻、脱髄、失神）は本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.2）。Grade 4 の頭蓋内腫瘍出血が 1 名（0.3%）に認められ、本剤と関連なしと判定された。死亡に至った Grade 5 の脳出血が 1 名（0.3%）に認められ、治験責任医師により、本剤と関連なく、医学的背景及び合併症によるものと判定された。死亡に至った被験者の詳細は総括報告書に記載した。

600 mg QD 群では、本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 13.5 日で、発現期間の中央値は 8 日であった。神経学的 TEAE の 72.4%は完全に消失し、10.3%は治療により消失した。データカットオフ時点で 23.5%は未回復であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1a）。

本剤を投与した被験者のうち 2 名に投与中止に至った神経学的 TEAE（脳出血及び構語障害）が認められ、いずれも本剤と関連なしと判定された（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.4）。600 mg QD 群では、減量に至った神経学的 TEAE が 7 名（2.0%）に認められた。

結論として、神経学的 TEAE の多くは軽度又は中等度で、一過性のものであった。主な神経学的 TEAE は浮動性めまい、味覚不全及び頭痛であった。投与中止、休薬又は減量に至った神経学的 TEAE はわずかであった。重篤な神経学的 TEAE はわずかであった。

表 2.7.4-31 神経学的 TEAE の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Nervous system disorders system organ class** | **163 (48.4)** | **172 (48.9)** | **205 (49.8)** |
| Treatment related | 128 (38.0) | 137 (38.9) | 159 (38.6) |
| Serious | 17 (5.0) | 17 (4.8) | 17 (4.1) |
| Grade 3 or higher | 19 (5.6) | 19 (5.4) | 22 (5.3) |
| Lead to treatment interruption | 10 (3.0) | 10 (2.8) | 13 (3.2) |
| Lead to dose reduction | 6 (1.8) | 7 (2.0) | 7 (1.7) |
| Lead to treatment discontinuation | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Lead to death | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%) | 600 mg QD N=352 n (%) | Overall N=412 n (%) |
|---|---|---|---|
| **Peripheral neuropathy SMQ Broad** | **78 (23.1)** | **80 (22.7)** | **98 (23.8)** |
| Treatment related | 63 (18.7) | 65 (18.5) | 77 (18.7) |
| Serious | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Grade 3 or higher | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Lead to treatment interruption | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 5 (1.2) |
| Lead to dose reduction | 3 (0.9) | 4 (1.1) | 4 (1.0) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |
| **Vestibular disorders SMQ Broad** | **75 (22.3)** | **79 (22.4)** | **91 (22.1)** |
| Treatment related | 53 (15.7) | 57 (16.2) | 63 (15.3) |
| Serious | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Grade 3 or higher | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Lead to treatment interruption | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| Lead to dose reduction | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |
| **High level group term of headache** | **35 (10.4)** | **38 (10.8)** | **41 (10.0)** |
| Treatment related | 18 (5.3) | 21 (6.0) | 22 (5.3) |
| Serious | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 3 (0.7) |
| Grade 3 or higher | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| Lead to treatment interruption | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-32 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Nervous system disorders SOC** | | **163 (48.4)** | **19 (5.6)** | **172 (48.9)** | **19 (5.4)** | **205 (49.8)** | **22 (5.3)** |
| Dizziness | 浮動性めまい | 71 (21.1) | 1 (0.3) | 75 (21.3) | 1 (0.3) | 85 (20.6) | 1 (0.2) |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 49 (14.5) | 0 | 53 (15.1) | 0 | 67 (16.3) | 0 |
| Headache | 頭痛 | 35 (10.4) | 3 (0.9) | 38 (10.8) | 3 (0.9) | 41 (10.0) | 4 (1.0) |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | 17 (5.0) | 1 (0.3) | 18 (5.1) | 1 (0.3) | 19 (4.6) | 1 (0.2) |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 13 (3.9) | 0 | 14 (4.0) | 0 | 19 (4.6) | 0 |
| Paraesthesia | 錯感覚 | 15 (4.5) | 0 | 16 (4.5) | 0 | 18 (4.4) | 0 |
| Dysaesthesia | 異常感覚 | 10 (3.0) | 0 | 10 (2.8) | 0 | 18 (4.4) | 0 |
| Syncope | 失神 | 6 (1.8) | 4 (1.2) | 6 (1.7) | 4 (1.1) | 9 (2.2) | 6 (1.5) |
| Neuralgia | 神経痛 | 8 (2.4) | 0 | 8 (2.3) | 0 | 8 (1.9) | 0 |
| **Peripheral neuropathy SMQ Broad** | | **78 (23.1)** | **2 (0.6)** | **80 (22.7)** | **2 (0.6)** | **98 (23.8)** | **2 (0.5)** |
| Muscular weakness | 筋力低下 | 20 (5.9) | 1 (0.3) | 20 (5.7) | 1 (0.3) | 22 (5.3) | 1 (0.2) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query; SOC, system organ class
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

#### 2.7.4.3.1.5.2.6 高尿酸血症

高尿酸血症に関連する TEAE の要約を表 2.7.4-33 に、高尿酸血症に関連する TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-34 に示した。また、全用量群の高尿酸血症の Grade の推移を表 2.7.4-35 に示した。尿酸関連検査値異常については 2.7.4.4.3.2 に示した。

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 2 以下であった。

600 mg QD 群では、高尿酸血症に関連する TEAE の発現割合は 14.5%（51/352 名）で、高尿酸血症に関連する TRAE の発現割合は 11.6%（41/352 名）であった。高尿酸血症に関連する TEAE（PT）は、高尿酸血症及び血中尿酸増加であった。ほとんどの事象が Grade 1（13.6%［48/352 名］）で、Grade 2 の事象は 2 名（0.6%）、Grade 3 以上の事象は 1 名（0.3%）に認められた（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.1）。高尿酸血症に関連する TEAE はいずれも非重篤で、投与中止に至った事象はなかった。高尿酸血症に関連する TEAE が認められた 51 名のうち、5 名には高尿酸血症（5 名）又は痛風（1 名）の既往歴があった。本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 2.10 か月、発現期間の中央値は 1.41 か月であった。高尿酸血症に関連する TEAE の 76.6%は用量変更又は治療を行わず消失し、10.3%は治療により消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1）。減量に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなく、1 名が Grade 1 の高尿酸血症により 23 日間本剤を休薬し、その後回復した。

米国の一般的な集団での高尿酸血症の有病率及び血清尿酸値を検討した結果、性別の血清尿酸値に基づく同じ定義の高尿酸血症の有病率は男性が 20.2%（2,280 万人）、女性は 20.0%（2,440 万人）であった。血清尿酸値が 7.0 mg/dL 超の男女は全体の 11.9%（2,790 万人）であり、男性は 20.2%、女性は 4.2%であった。血清尿酸値が 6.0 mg/dL 超の男女は全体の 32.3%（7,580 万人）で、男性は 49.5%（5,580 万人）、女性は 16.4%（2,000 万人）であった（Chen-Xu et al. 2019）。NSCLC 被験者での高尿酸血症及び血中尿酸増加の発現割合は、米国の一般的な集団の高尿酸血症の有病率及び血清尿酸値よりも低いか同程度であった。

結論として、高尿酸血症、血中尿酸増加及び尿酸値の多くは Grade 1 で、無症候性であり、用量変更や治療を行わず消失した。高尿酸血症、並びに血清尿酸値及び尿酸値の増加の発現割合は、米国の一般的な集団と NSCLC 被験者で同程度であり、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。

表 2.7.4-33 高尿酸血症に関連する TEAE の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Hyperuricemia** | **49 (14.5)** | **51 (14.5)** | **55 (13.3)** |
| Treatment related | 39 (11.6) | 41 (11.6) | 43 (10.4) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.7) |
| Lead to treatment interruption | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%) | 600 mg QD N=352 n (%) | Overall N=412 n (%) |
|---|---|---|---|
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-34 高尿酸血症に関連する TEAE

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Hyperuricemia** | | **49 (14.5)** | **0** | **51 (14.5)** | **1 (0.3)** | **55 (13.3)** | **3 (0.7)** |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 48 (14.2) | 0 | 50 (14.2) | 1 (0.3) | 53 (12.9) | 3 (0.7) |
| Blood uric acid increased | 血中尿酸増加 | 2 (0.6) | 0 | 2 (0.6) | 0 | 3 (0.7) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-35 高尿酸血症の Grade の推移：全用量群

| Baseline N=412 | Worst On-treatment Value[a] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Grade 0 n (%) | Grade 1 n (%) | Grade 2 n (%) | Grade 3 n (%) | Grade 4 n (%) | Missing n (%) | Total n (%) |
| Grade 0 | 230 (55.8) | 145 (35.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 377 (91.5) |
| Grade 1 | 0 | 32 (7.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 (7.8) |
| Grade 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 2 (0.5) | 1 (0.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.7) |
| Total | 232 (56.3) | 178 (43.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) | 412 (100) |

Integrated studies include AB-106-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.
a: Worst on-treatment value = worst value after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.2.1

### 2.7.4.3.1.5.2.7 骨折

骨折の要約を表 2.7.4-36 に示し、骨折の TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-37 に示した。

600 mg QD 群では、骨折の発現割合は 3.4%（12/352 名）であった。本剤と関連のある骨折は 1 名（肋骨骨折）のみに認められ、その他の事象はいずれも本剤と関連なしと判定された。Grade 3 以上の骨折は 5 名（1.4%）に認められた。本剤と関連ありと判定された肋骨骨折は、非重篤で、本剤投与開始から 111 日後に発現した。当該被験者には大腿骨骨折の既往歴があり、本剤の用量は変更せず、投与を継続した。重篤な骨折は 5 名（1.4%）に 5 件認められた（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.3.1）。NSCLC の骨転移、骨粗鬆症、偶発的な転倒、加齢に伴う変性疾患などいくつかの交絡因子が骨折の発現と関連していると考えられ、治験依頼者は、いずれの骨折も本剤と関連なしと判定した。骨折の 30.8%が治療により消失した（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1）。

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関連は認められなかった。600 mg QD 群では、12 名に 13 件の骨折が発現し、本剤投与開始から事象発現までの期間の中央値は 10.68 か月で、発現期間の中央値は 6.87 か月であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.1.1）。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、骨転移、変性骨疾患、骨粗鬆症、偶発的な転倒、各種併用薬など複数の因子が報告された。重要な点として、骨折が発現した被験者では、神経学的 TEAE（例：めまい、運動失調、末梢神経障害）は認められていないことから、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。

表 2.7.4-36 骨折の要約

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Fractures** | **12 (3.6)** | **12 (3.4)** | **13 (3.2)** |
| Treatment related | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Serious | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.2) |
| Grade 3 or higher | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.2) |
| Lead to treatment interruption | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.1.1, Table 3.2.1.2, Table 3.2.2.2, Table 3.2.3.1, Table 3.2.3.3, Table 3.2.4.1, Table 3.2.5.1, Table 3.2.6.1, Table 3.2.7.1

表 2.7.4-37 骨折

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=337<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=352<br>n (%) | | Overall<br>N=412<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Fractures** | | 12 (3.6) | 5 (1.5) | 12 (3.4) | 5 (1.4) | 13 (3.2) | 5 (1.2) |
| Rib fracture | 肋骨骨折 | 5 (1.5) | 0 | 5 (1.4) | 0 | 5 (1.2) | 0 |
| Spinal compression fracture | 脊椎圧迫骨折 | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 2 (0.5) | 1 (0.2) |
| Acetabulum fracture | 寛骨臼骨折 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) | 0 |
| Femur fracture | 大腿骨骨折 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Humerus fracture | 上腕骨骨折 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Lumbar vertebral fracture | 腰椎骨折 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Pathological fracture | 病的骨折 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.2) |
| Fracture | 骨折 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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 3.2.2.1, Table 3.2.7.1

#### 2.7.4.3.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な TRAE（死亡含む）の詳細は、U101 試験は 2.7.6.6.4.1、J102 試験は 2.7.6.7.4.1、G208 試験は 2.7.6.8.3.1、C203 試験は 2.7.6.9.3.1、C205 試験は 5.3.5.2.6 に記載した。

以下については、各試験の総括報告書に記載した。

- 最終投与後 30 日以内の死亡、最終投与後 30 日以上経過してからの死亡で本剤と関連ありと判定されたもの
- 全ての重篤な TEAE（最終投与後 30 日以内）
- 投与中止に至った TEAE（疾患進行を除く）
- AESI

### 2.7.4.4 臨床検査値の評価

統合した 3 つの安全性解析対象集団の結果を示した。統合解析に用いた U101 試験、J102 試験、G208 試験、C203 試験及び C205 試験の結果はそれぞれ 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

#### 2.7.4.4.1 血液生化学的検査

血液生化学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合を表 2.7.4-38 に示した。

血液生化学的検査値のベースラインからの悪化の多くは軽度又は中等度（Grade 2 以下）であった。

600 mg QD 群で発現割合が 30%以上の血液生化学的検査値異常は、AST 増加（87.2%［307/352 名］）、ALT 増加（84.1%［296/352 名］）、クレアチニン増加（38.9%［137/352 名］）、コレステロール増加（38.7%［134/352 名］）、トリグリセリド増加（38.7%［134/352 名］）、尿酸増加（36.9%［130/352 名］）及び補正カルシウム減少（35.2%［124/352 名］）であった。このうち Grade 3 以上の事象はわずかであった。3 つの安全性解析対象集団間で、血液生化学的検査値異常の発現割合に大きな差はなかった。

全ての検査値について、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。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、ALT 増加及び AST 増加であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.2.1）。

表 2.7.4-38 血液生化学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合

| **Category[a]** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Albumin (g/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 85 (25.2) | 90 (25.6) | 115 (27.9) |
| Grade 3 and 4 | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| Alkaline Phosphatase (U/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 101 (30.0) | 103 (29.3) | 119 (28.9) |

| **Category[a]** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 0 |
| Alanine Aminotransferase (U/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 284 (84.3) | 296 (84.1) | 328 (79.6) |
| Grade 3 and 4 | 44 (13.1) | 45 (12.8) | 49 (11.9) |
| Aspartate Aminotransferase (U/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 293 (86.9) | 307 (87.2) | 349 (84.7) |
| Grade 3 and 4 | 34 (10.1) | 34 (9.7) | 40 (9.7) |
| Bilirubin (µmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 79 (23.4) | 87 (24.7) | 92 (22.3) |
| Grade 3 and 4 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.5) |
| Calcium Corrected (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 20 (5.9) | 20 (5.7) | 30 (7.3) |
| Grade 3 and 4 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 4 (1.0) |
| Low Direction | | | |
| All grade | 115 (34.1) | 124 (35.2) | 136 (33.0) |
| Grade 3 and 4 | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.2) |
| Calcium (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 44 (13.1) | 44 (12.5) | 51 (12.4) |
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| Low Direction | | | |
| All grade | 93 (27.6) | 100 (28.4) | 124 (30.1) |
| Grade 3 and 4 | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 6 (1.5) |
| Cholesterol (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 131 (39.6) | 134 (38.7) | 134 (38.2) |
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 0 |
| Creatinine (µmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 131 (38.9) | 137 (38.9) | 164 (39.8) |
| Grade 3 and 4 | 1 (0.3) | 3 (0.9) | 6 (1.5) |

| Category[a] | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%) | 600 mg QD N=352 n (%) | Overall N=412 n (%) |
|---|---|---|---|
| Glucose (mmol/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 48 (14.2) | 49 (13.9) | 58 (14.1) |
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 0 |
| Potassium (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 72 (21.4) | 74 (21.0) | 83 (20.1) |
| Grade 3 and 4 | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 4 (1.0) |
| Low Direction | | | |
| All grade | 53 (15.7) | 55 (15.6) | 73 (17.7) |
| Grade 3 and 4 | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 7 (1.7) |
| Sodium (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 66 (19.6) | 69 (19.6) | 73 (17.7) |
| Grade 3 and 4 | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 3 (0.7) |
| Low Direction | | | |
| All grade | 58 (17.2) | 62 (17.6) | 82 (19.9) |
| Grade 3 and 4 | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 6 (1.5) |
| Triglycerides (mmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 130 (39.3) | 134 (38.7) | 136 (38.7) |
| Grade 3 and 4 | 8 (2.4) | 8 (2.3) | 8 (2.3) |
| Urate (µmol/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 126 (37.4) | 130 (36.9) | 145 (35.2) |
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
Note: For cholesterol and triglycerides, J102 and U101 are not included.
a: CTCAE grades are based on the worst on-treatment test.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.2.2

### 2.7.4.4.2 血液学的検査

血液学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合を表 2.7.4-39 に示した。

血液学的検査値のベースラインからの悪化の多くは軽度又は中等度（Grade 2 以下）であった。

600 mg QD 群で発現割合が 30%以上の血液学的検査値異常は、ヘモグロビン減少（47.2%［166/352 名］）及びリンパ球減少（37.3%［129/352 名］）であった。このうち、Grade 3 以上の事象はわずか

であった。3 つの安全性解析対象集団間で、血液学的検査値異常の発現割合に大きな差はなかった。

全ての検査値について、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。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、貧血、好中球数減少及びリンパ球数減少であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.3.1）。

表 2.7.4-39 血液学的検査値がベースラインから悪化した被験者の割合

| **Category**[a] | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Hemoglobin (g/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 12 (3.6) | 12 (3.4) | 12 (2.9) |
| Grade 3 and 4 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Low Direction | | | |
| All grade | 161 (47.8) | 166 (47.2) | 197 (47.8) |
| Grade 3 and 4 | 12 (3.6) | 13 (3.7) | 16 (3.9) |
| Lymphocytes ($10^9$/L) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 5 (1.5) | 5 (1.4) | 5 (1.4) |
| Grade 3 and 4 | 0 | 0 | 0 |
| Low Direction | | | |
| All grade | 126 (38.1) | 129 (37.3) | 132 (37.6) |
| Grade 3 and 4 | 16 (4.8) | 17 (4.9) | 17 (4.8) |
| Neutrophils ($10^9$/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 81 (24.5) | 86 (24.9) | 86 (24.5) |
| Grade 3 and 4 | 18 (5.4) | 21 (6.1) | 21 (6.0) |
| Platelets ($10^9$/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 20 (5.9) | 22 (6.3) | 25 (6.1) |
| Grade 3 and 4 | 2 (0.6) | 3 (0.9) | 4 (1.0) |
| Leukocytes ($10^9$/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 90 (26.7) | 96 (27.3) | 113 (27.4) |
| Grade 3 and 4 | 7 (2.1) | 8 (2.3) | 9 (2.2) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase

Integrated studies include AB-106-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.
Note: For lymphocytes and neutrophils, J102 and U101 are not included.
a: CTCAE grades are based on the worst on-treatment test.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.3.2

凝固検査値がベースラインから悪化した被験者の割合を表 2.7.4-40 に示した。

凝固検査値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軽度又は中等度（Grade 2 以下）で、ほとんどが TEAE として報告されなかった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.1.2.1）。

600 mg QD 群では、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 17.6%（61/352 名）、プロトロンビン国際標準比の増加が 14.2%（49/352 名）、フィブリノゲンの減少が 8.4%（29/352 名）に認められた。このうち Grade 3 以上の事象は、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が 0.6%（2/352 名）、プロトロンビン国際標準比の増加が 1.2%（4/352 名）、フィブリノゲンの減少が 0.9%（3/352 名）であった。3 つの安全性解析対象集団間で、凝固検査値異常の発現割合に大きな差はなかった。

全ての検査値について、ほとんどの被験者はベースライン時に 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（5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.4.1）。

表 2.7.4-40 凝固検査値がベースラインから悪化した被験者の割合

| **Category**[a] | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Activated Partial Thromboplastin Time (sec) | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 60 (18.1) | 61 (17.6) | 61 (17.4) |
| Grade 3 and 4 | 2 (0.6) | 2 (0.6) | 2 (0.6) |
| Fibrinogen (g/L) | | | |
| Low Direction | | | |
| All grade | 29 (8.8) | 29 (8.4) | 29 (8.3) |
| Grade 3 and 4 | 3 (0.9) | 3 (0.9) | 3 (0.9) |
| Prothrombin International Normalized Ratio | | | |
| High Direction | | | |
| All grade | 48 (14.5) | 49 (14.2) | 49 (14.0) |
| Grade 3 and 4 | 4 (1.2) | 4 (1.2) | 4 (1.1) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
Note: For activated partial thromboplastin time, fibrinogen, and prothrombin intl. normalized ratio, J102 and U101 are not included.
a: CTCAE grades are based on the worst on-treatment test.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.4.2

### 2.7.4.4.3 臨床検査値異常

#### 2.7.4.4.3.1 肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の要約を表 2.7.4-41 に示した。

600 mg QD 群でよくみられた肝機能検査値異常は AST 増加及び ALT 増加であり、3 つの安全性解析対象集団で同様であった（表 2.7.4-38）。肝機能検査値異常はほとんどが Grade 1 又は 2 であり、potential Hy's Law 基準の範囲外であった。

600 mg QD 群では、ALT 及び AST が ULN の 3 倍以上に増加した被験者の割合はそれぞれ 36.1%（127/352 名）及び 31.8%（112/352 名）であった。ほとんどが ULN の 5 倍未満であった。ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上に増加した被験者は 4 名であった。3 つの安全性解析対象集団間で肝機能検査値異常の発現割合に大きな差はなかった。

本剤を投与した被験者のうち、potential Hy's Law 基準（ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上、かつ ALP が ULN の 2 倍未満）に該当した被験者は 2 名であった。いずれの被験者も、本剤と関連ありと判定され、投与中止に至った。両被験者の肝機能検査値は、本剤投与中止後に正常化又は改善した。当該被験者の詳細については 2.7.4.3.1.5.1 に示した。

OSEI の肝関連 TEAE については 2.7.4.3.1.5.2.1 に示した。

表 2.7.4-41 肝機能検査値異常の要約

| **Category**[a] | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=337 n (%)** | **600 mg QD N=352 n (%)** | **Overall N=412 n (%)** |
|---|---|---|---|
| ALT | | | |
| ≥3×ULN | 123 (36.5) | 127 (36.1) | 138 (33.5) |
| ≥5×ULN | 49 (14.5) | 50 (14.2) | 55 (13.3) |
| ≥10×ULN | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 6 (1.5) |
| ≥20×ULN | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| AST | | | |
| ≥3×ULN | 108 (32.0) | 112 (31.8) | 127 (30.8) |
| ≥5×ULN | 38 (11.3) | 40 (11.4) | 46 (11.2) |
| ≥10×ULN | 6 (1.8) | 6 (1.7) | 7 (1.7) |
| ≥20×ULN | 0 | 0 | 0 |
| Transaminases (ALT or AST) and total bilirubin | | | |
| ALT/AST ≥3×ULN and bilirubin ≥1.5×ULN | 6 (1.8) | 7 (2.0) | 8 (1.9) |
| ALT/AST ≥3×ULN and bilirubin ≥2×ULN | 4 (1.2) | 4 (1.1) | 5 (1.2) |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; ULN, upper limit of normal
Integrated studies include AB-106-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.
a: Based on worst on-study value
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 4.1.1

Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の発現までの期間及び消失までの期間を表 2.7.4-42 に示した。

600 mg QD 群では、Grade 3 又は 4 の ALT 増加は 12.8%（45/352 名）に認められ、発現までの期間の中央値は 42 日であった。3 つの安全性解析対象集団間で、Grade 3 又は 4 の ALT 増加の発現までの期間及び消失までの期間に大きな差はなかった。AST 増加、ALT/AST 増加についても同様

の結果が得られた。

600 mg QD 群では、Grade 3 又は 4 の ALT/AST 増加の多くは、本剤投与開始から 12 か月以内に認められた（87.9%）。Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加はほとんどが可逆的であり（Grade 3 以上の悪化から Grade 1 又はベースライン時の Grade に回復した被験者の割合：92.3%［84/91 名］）、消失までの期間の中央値は約 2 週間であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.6b）。

表 2.7.4-42 Grade 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の発現までの期間及び消失までの期間

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD** | **600 mg QD** | **Overall** |
|---|---|---|---|
| **ALT** | | | |
| Grade ≥3 ALT, n[a] | 44 | 45 | 49 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 44 (100) | 45 (100) | 49 (100) |
| Mean (standard deviation) | 86.0 (193.97) | 85.0 (191.87) | 92.2 (201.83) |
| Median | 42.5 | 42.0 | 42.0 |
| Q1, Q3 | 22.0, 62.5 | 22.0, 62.0 | 22.0, 62.0 |
| Minimum, Maximum | 8, 1217 | 8, 1217 | 8, 1217 |
| ALT time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 44 (100) | 45 (100) | 48 (98.0) |
| Mean (standard deviation) | 14.4 (8.78) | 14.6 (8.75) | 14.7 (8.55) |
| Median | 13.5 | 14.0 | 14.0 |
| Q1, Q3 | 8.0, 18.5 | 8.0, 19.0 | 8.5, 19.0 |
| Minimum, Maximum | 4, 51 | 4, 51 | 4, 51 |
| **AST** | | | |
| Grade ≥3 AST, n[a] | 34 | 34 | 40 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 34 (100) | 34 (100) | 40 (100) |
| Mean (standard deviation) | 168.1 (253.79) | 168.1 (253.79) | 149.4 (238.62) |
| Median | 49.0 | 49.0 | 43.0 |
| Q1, Q3 | 36.0, 169.0 | 36.0, 169.0 | 26.0, 153.5 |
| Minimum, Maximum | 12, 1217 | 12, 1217 | 8, 1217 |
| AST time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 30 (88.2) | 30 (88.2) | 35 (87.5) |
| Mean (standard deviation) | 19.9 (22.46) | 19.9 (22.46) | 19.6 (21.46) |
| Median | 11.0 | 11.0 | 11.0 |
| Q1, Q3 | 7.0, 22.0 | 7.0, 22.0 | 7.0, 22.0 |
| Minimum, Maximum | 3, 92 | 3, 92 | 3, 92 |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | 600 mg QD | Overall |
|---|---|---|---|
| **ALT/AST** | | | |
| Grade ≥3 ALT/AST, n[a] | 55 | 56 | 64 |
| Time from first dose to first Grade 3 or 4 onset day (days)[b] | | | |
| n (%) | 55 (100) | 56 (100) | 64 (100) |
| Mean (standard deviation) | 115.0 (209.13) | 113.7 (207.45) | 113.8 (207.54) |
| Median | 43.0 | 43.0 | 43.0 |
| Q1, Q3 | 22.0, 86.0 | 23.0, 85.0 | 22.0, 85.0 |
| Minimum, Maximum | 8, 1217 | 8, 1217 | 8, 1217 |
| ALT/AST time to resolution (days)[c] | | | |
| n (%) | 53 (96.4) | 54 (96.4) | 61 (95.3) |
| Mean (standard deviation) | 18.8 (17.96) | 18.9 (17.79) | 18.9 (17.16) |
| Median | 14.0 | 14.0 | 14.0 |
| Q1, Q3 | 9.0, 20.0 | 9.0, 20.0 | 9.0, 22.0 |
| Minimum, Maximum | 4, 92 | 4, 92 | 4, 92 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-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.
a: n is the number of participants with specified treatment-emergent Grade 3 or 4 ALT or AST elevations based on laboratory results, and percentage is based on n.
b: Defined as the duration from the first dose to the first Grade 3 or 4 onset date and calculated only for participants with the specified event category.
c: Time to resolution is the first Grade 3 or 4 date to the baseline grade date that in the interview after the first Grade 3 or 4 occurrence, the first occurrence time of the same grade value as baseline or Grade 1.
引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.2.7.6

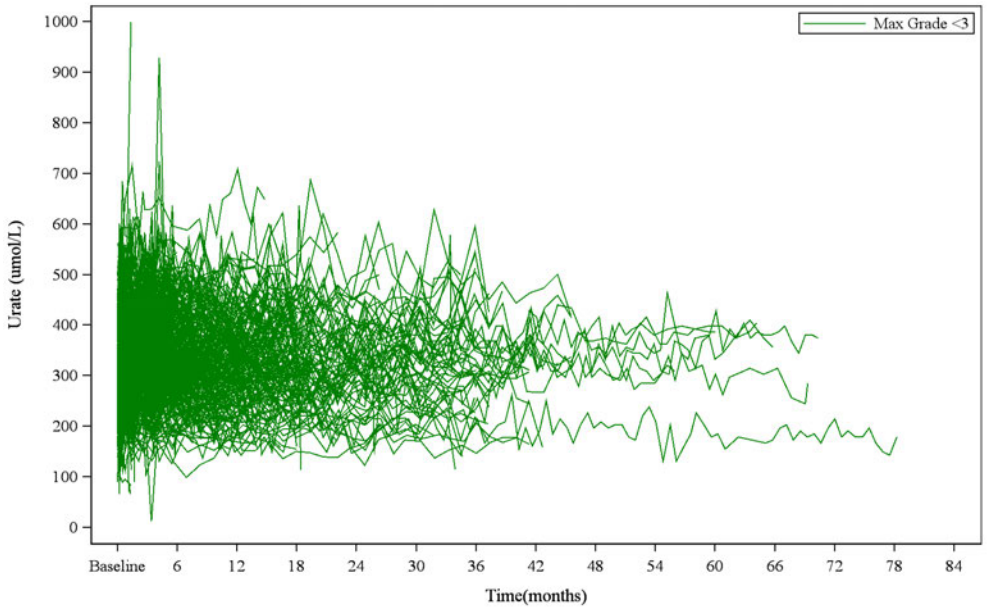
#### 2.7.4.4.3.2 尿酸関連検査値異常

3 つの安全性解析対象集団で、被験者の 35.2～37.4%に尿酸増加が認められたが、いずれも Grade 2 以下であった（表 2.7.4-38）。TEAE として報告された高尿酸血症の発現割合は 13.3～14.5%であった。高尿酸血症の OSEI については 2.7.4.3.1.5.2.6 に示した。

個々の被験者の尿酸値の経時変化を図 2.7.4-2 に示した。血清尿酸値データを検討した結果、尿酸に明らかな増加傾向は認められなかった。ほとんどの被験者は、血清尿酸値単独の増加が数回認められたのみであった。一部の被験者では血清尿酸値の増加が長期間にわたって認められたが、ほとんどは本剤の投与を継続したまま回復した。血清尿酸値増加による休薬はなく、ほとんどの被験者で血清尿酸値増加に対する治療は行われなかった。本剤を投与した被験者で、血清尿酸値増加に関連する徴候及び症状は報告されなかった。

全試験をとおして、血清尿酸値増加に関連する TEAE の多くは Grade 1 であり、関連する症状を伴わず、ほとんどの事象は休薬又は治療を行わず完全に消失したことから、血清尿酸値増加に臨床的意義はないと考えられた。

図 2.7.4-2 尿酸値（高値）の推移




Abbreviations: Max, maximum
Integrated studies include AB-106-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 Figure 4.1.2.3.4

### 2.7.4.5 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

統合した 3 つの安全性解析対象集団の結果を示した。統合解析に用いた U101 試験、J102 試験、G208 試験、C203 試験及び C205 試験の結果はそれぞれ 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

#### 2.7.4.5.1 バイタルサイン及び体重

全てのパラメータについて、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。Grade 3 以上に悪化した事象は、高血圧、体重増加及び体重減少であった。Grade 4 以上の悪化は認められなかった。

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（5.3.5.3.1-4 ISS Listing 1.2.1）。

#### 2.7.4.5.2 心電図検査

ECG の結果は、OSEI として 2.7.4.3.1.5.2.3 に記載した。

### 2.7.4.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.6.1 内因性要因

統合した 3 つの安全性解析対象集団について、内因性要因（年齢、性別、人種、ECOG-PS）の部分集団解析を実施した。

ECOG-PS の部分集団解析の結果は 5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.3.7.1 及び Table 3.3.7.2 に示した。

いずれの部分集団でも安全性の結果に明らかな違いはなかった。

#### 2.7.4.6.1.1 年齢

年齢カテゴリー別（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）の TEAE の要約を表 2.7.4-43 に示した。

全用量群では、TEAE のプロファイルは 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の部分集団で類似していた。

PT 別の TEAE の発現割合については、ISS SAP では、65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上の部分集団での解析を計画していたが、75 歳以上の被験者数が少なく、単独での集計に意味がないため、最終解析では 65 歳未満、65 歳以上の部分集団で解析した。

全用量群のいずれかの年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上）で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-44 に示した。

全用量群では、65 歳未満の被験者で発現割合が 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（66.7%［202/303 名］）、下痢（64.0%［194/303 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（62.0%［188/303 名］）、悪心（47.9%［145/303 名］）、嘔吐（43.2%［131/303 名］）及び貧血（32.0%［97/303 名］）で、65 歳以上の被験者で発現割合が 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（63.3%［69/109 名］）、下痢（60.6%［66/109 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（58.7%［64/109 名］）、悪心（47.7%［52/109 名］）、嘔吐（44.0%［48/109 名］）及び貧血（33.9%［37/109 名］）であった。

各 TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

全用量群では、65 歳未満の被験者で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、肺炎（3.0%［9/303 名］）、肝機能異常（2.6%［8/303 名］）及び胸水（2.6%［8/303 名］）で、65 歳以上の被験者で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、胸水（7.3%［8/109 名］）、肺炎（4.6%［5/109 名］）及び COVID-19 肺炎（3.7%［4/109 名］）であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.4.1.4.1）。

各重篤な TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-43 年齢カテゴリー別の TEAE の要約

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | | | 600 mg QD | | | Overall | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | <65 (N=256) n (%) | ≥65 - <75 (N=67) n (%) | ≥75 (N=14) n (%) | <65 (N=264) n (%) | ≥65 - <75 (N=74) n (%) | ≥75 (N=14) n (%) | <65 (N=303) n (%) | ≥65 - <75 (N=91) n (%) | ≥75 (N=18) n (%) |
| Number of participants with | | | | | | | | | |
| Any TEAE | 255 (99.6) | 67 (100) | 14 (100) | 263 (99.6) | 74 (100) | 14 (100) | 263 (99.6) | 90 (98.9) | 18 (100) |
| Any related TEAEs | 253 (98.8) | 67 (100) | 14 (100) | 261 (98.9) | 74 (100) | 14 (100) | 261 (98.9) | 87 (95.6) | 17 (94.4) |
| Any AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 |
| Any related AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 |
| Any Grade ≥3 TEAE | 121 (47.3) | 45 (67.2) | 8 (57.1) | 124 (47.0) | 49 (66.2) | 8 (57.1) | 124 (47.0) | 61 (67.0) | 10 (55.6) |
| Any related Grade ≥3 TEAE | 77 (30.1) | 28 (41.8) | 5 (35.7) | 80 (30.3) | 31 (41.9) | 5 (35.7) | 80 (30.3) | 36 (39.6) | 6 (33.3) |
| | | | | | | | | | |
| Any serious TEAE | 71 (27.7) | 27 (40.3) | 5 (35.7) | 72 (27.3) | 30 (40.5) | 5 (35.7) | 80 (26.4) | 32 (35.2) | 5 (27.8) |
| Any related serious TEAE | 19 (7.4) | 6 (9.0) | 0 | 19 (7.2) | 8 (10.8) | 0 | 22 (7.3) | 10 (11.0) | 0 |
| Any serious AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Any related serious AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| Any TEAE leading to death | 14 (5.5) | 7 (10.4) | 4 (28.6) | 15 (5.7) | 9 (12.2) | 4 (28.6) | 16 (5.3) | 9 (9.9) | 4 (22.2) |
| Any related TEAE leading to death | 3 (1.2) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.3) | 0 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| Any TEAE leading to dose interruption | 99 (38.7) | 31 (46.3) | 7 (50.0) | 102 (38.6) | 34 (45.9) | 7 (50.0) | 124 (40.9) | 42 (46.2) | 8 (44.4) |
| Any related TEAEs leading to dose interruption | 62 (24.2) | 22 (32.8) | 7 (50.0) | 65 (24.6) | 24 (32.4) | 7 (50.0) | 77 (25.4) | 30 (33.0) | 8 (44.4) |
| Any TEAE leading to dose reduction | 68 (26.6) | 21 (31.3) | 8 (57.1) | 71 (26.9) | 23 (31.1) | 8 (57.1) | 73 (24.1) | 25 (27.5) | 8 (44.4) |
| Any related TEAE leading to dose reduction | 64 (25.0) | 21 (31.3) | 8 (57.1) | 67 (25.4) | 22 (29.7) | 8 (57.1) | 69 (22.8) | 24 (26.4) | 8 (44.4) |
| Any TEAE leading to discontinuation | 17 (6.6) | 3 (4.5) | 2 (14.3) | 18 (6.8) | 3 (4.1) | 2 (14.3) | 21 (6.9) | 6 (6.6) | 3 (16.7) |
| Any related TEAE leading to discontinuation | 7 (2.7) | 1 (1.5) | 0 | 8 (3.0) | 1 (1.4) | 0 | 10 (3.3) | 3 (3.3) | 1 (5.6) |

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; 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 AB-106-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 3.3.1.1

表 2.7.4-44 いずれかの年齢カテゴリーで発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群

| | | <65 years (N=303) | | | | | ≥65 years (N=109) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 302 (99.7) | 297 (98.0) | 149 (49.2) | 80 (26.4) | 21 (6.9) | 108 (99.1) | 104 (95.4) | 71 (65.1) | 37 (33.9) | 9 (8.3) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 202 (66.7) | 195 (64.4) | 20 (6.6) | 0 | 1 (0.3) | 69 (63.3) | 66 (60.6) | 11 (10.1) | 1 (0.9) | 1 (0.9) |
| Diarrhoea | 下痢 | 194 (64.0) | 182 (60.1) | 8 (2.6) | 0 | 0 | 66 (60.6) | 60 (55.0) | 3 (2.8) | 1 (0.9) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 188 (62.0) | 184 (60.7) | 28 (9.2) | 0 | 1 (0.3) | 64 (58.7) | 64 (58.7) | 11 (10.1) | 1 (0.9) | 1 (0.9) |
| Nausea | 悪心 | 145 (47.9) | 134 (44.2) | 3 (1.0) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 52 (47.7) | 48 (44.0) | 3 (2.8) | 0 | 1 (0.9) |
| Vomiting | 嘔吐 | 131 (43.2) | 118 (38.9) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 0 | 48 (44.0) | 45 (41.3) | 2 (1.8) | 2 (1.8) | 1 (0.9) |
| Anaemia | 貧血 | 97 (32.0) | 80 (26.4) | 9 (3.0) | 0 | 0 | 37 (33.9) | 32 (29.4) | 6 (5.5) | 0 | 0 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 58 (19.1) | 41 (13.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 27 (24.8) | 19 (17.4) | 0 | 1 (0.9) | 0 |
| Constipation | 便秘 | 64 (21.1) | 44 (14.5) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 20 (18.3) | 9 (8.3) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 50 (16.5) | 42 (13.9) | 0 | 0 | 0 | 23 (21.1) | 18 (16.5) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 47 (15.5) | 41 (13.5) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 25 (22.9) | 23 (21.1) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 54 (17.8) | 52 (17.2) | 13 (4.3) | 0 | 0 | 14 (12.8) | 13 (11.9) | 0 | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 47 (15.5) | 47 (15.5) | 0 | 0 | 0 | 20 (18.3) | 19 (17.4) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 44 (14.5) | 42 (13.9) | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 22 (20.2) | 19 (17.4) | 3 (2.8) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 47 (15.5) | 45 (14.9) | 12 (4.0) | 0 | 0 | 17 (15.6) | 16 (14.7) | 6 (5.5) | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 51 (16.8) | 46 (15.2) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 10 (9.2) | 8 (7.3) | 2 (1.8) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 48 (15.8) | 46 (15.2) | 5 (1.7) | 0 | 0 | 13 (11.9) | 13 (11.9) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Weight decreased | 体重減少 | 38 (12.5) | 23 (7.6) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 20 (18.3) | 12 (11.0) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 39 (12.9) | 31 (10.2) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 14 (12.8) | 10 (9.2) | 2 (1.8) | 0 | 0 |
| Rash | 発疹 | 44 (14.5) | 37 (12.2) | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 0 | 9 (8.3) | 7 (6.4) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 41 (13.5) | 0 | 4 (1.3) | 4 (1.3) | 0 | 10 (9.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | <65 years (N=303) | | | | | ≥65 years (N=109) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Cough | 咳嗽 | 39 (12.9) | 8 (2.6) | 0 | 0 | 0 | 11 (10.1) | 5 (4.6) | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 30 (9.9) | 20 (6.6) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 20 (18.3) | 14 (12.8) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 39 (12.9) | 38 (12.5) | 12 (4.0) | 8 (2.6) | 2 (0.7) | 11 (10.1) | 11 (10.1) | 3 (2.8) | 0 | 0 |
| Pruritus | そう痒症 | 32 (10.6) | 28 (9.2) | 0 | 0 | 0 | 15 (13.8) | 7 (6.4) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 36 (11.9) | 10 (3.3) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 11 (10.1) | 4 (3.7) | 0 | 0 | 0 |
| Asthenia | 無力症 | 35 (11.6) | 30 (9.9) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 10 (9.2) | 10 (9.2) | 2 (1.8) | 2 (1.8) | 0 |
| Pyrexia | 発熱 | 38 (12.5) | 11 (3.6) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 7 (6.4) | 2 (1.8) | 0 | 2 (1.8) | 0 |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 32 (10.6) | 27 (8.9) | 0 | 0 | 0 | 12 (11.0) | 11 (10.1) | 0 | 0 | 0 |
| Weight increased | 体重増加 | 38 (12.5) | 9 (3.0) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 6 (5.5) | 4 (3.7) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Hypertriglyceridaemia | 高トリグリセリド血症 | 33 (10.9) | 27 (8.9) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 9 (8.3) | 7 (6.4) | 0 | 0 | 0 |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 34 (11.2) | 33 (10.9) | 0 | 0 | 0 | 8 (7.3) | 6 (5.5) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 関節痛 | 31 (10.2) | 22 (7.3) | 0 | 0 | 0 | 10 (9.2) | 8 (7.3) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 32 (10.6) | 17 (5.6) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 0 | 9 (8.3) | 5 (4.6) | 0 | 0 | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 37 (12.2) | 34 (11.2) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.7) | 3 (2.8) | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 低カリウム血症 | 23 (7.6) | 13 (4.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 17 (15.6) | 7 (6.4) | 4 (3.7) | 0 | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 25 (8.3) | 6 (2.0) | 10 (3.3) | 9 (3.0) | 1 (0.3) | 13 (11.9) | 1 (0.9) | 5 (4.6) | 5 (4.6) | 2 (1.8) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 24 (7.9) | 24 (7.9) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 11 (10.1) | 11 (10.1) | 1 (0.9) | 0 | 0 |
| Hyperlipidaemia | 高脂血症 | 14 (4.6) | 10 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 11 (10.1) | 8 (7.3) | 0 | 0 | 0 |
| Hyponatraemia | 低ナトリウム血症 | 12 (4.0) | 4 (1.3) | 3 (1.0) | 0 | 0 | 12 (11.0) | 5 (4.6) | 4 (3.7) | 0 | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC, discontinued; TEAE, treatment-emergent adverse event
Integrated studies include AB-106-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 3.4.1.4.1

#### 2.7.4.6.1.2 性別

性別の TEAE の要約を表 2.7.4-45 に示した。

TEAE 全体のプロファイルは女性と男性で類似していた。

全用量群では、Grade 3 以上の TRAE の発現割合（女性 : 40.0% [92/230 名]、男性 : 23.6% [43/182 名]）及び減量に至った TRAE の発現割合（女性 : 30.0% [69/230 名]、男性 : 17.6% [32/182 名]）は、女性の方が男性よりも比較的高かったが、臨床的に意義のある傾向は認められなかった。3 つの安全性解析対象集団で同様の傾向が認められた。

全用量群のいずれかの性別で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-46 に示した。

全用量群では、女性で発現割合が 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（73.5% [169/230 名]）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（67.4% [155/230 名]）、下痢（59.6% [137/230 名]）、嘔吐（55.2% [127/230 名]）、悪心（53.5% [123/230 名]）及び貧血（32.6% [75/230 名]）で、男性で発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢（67.6% [123/182 名]）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（56.0% [102/182 名]）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（53.3% [97/182 名]）、悪心（40.7% [74/182 名]）及び貧血（32.4% [59/182 名]）であった。

各 TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

全用量群では、女性で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、胸水（3.9% [9/230 名]）及び肝機能異常（2.6% [6/230 名]）で、男性で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、肺炎（6.0% [11/182 名]）、胸水（3.8% [7/182 名]）、COVID-19 肺炎（2.2% [4/182 名]）、間質性肺疾患（2.2% [4/182 名]）及び気胸（2.2% [4/182 名]）であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.4.1.1.1）。

各重篤な TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-45 性別の TEAE の要約

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | | 600 mg QD | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Male (N=147) n (%) | Female (N=190) n (%) | Male (N=155) n (%) | Female (N=197) n (%) | Male (N=182) n (%) | Female (N=230) n (%) |
| Number of participants with | | | | | | |
| Any TEAE | 146 (99.3) | 190 (100) | 154 (99.4) | 197 (100) | 180 (98.9) | 230 (100) |
| Any related TEAE | 145 (98.6) | 189 (99.5) | 153 (98.7) | 196 (99.5) | 176 (96.7) | 225 (97.8) |
| Any AESI | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) |
| Any related AESI | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) |
| Any CTCAE Grade ≥3 TEAE | 70 (47.6) | 104 (54.7) | 74 (47.7) | 107 (54.3) | 92 (50.5) | 128 (55.7) |
| Any related CTCAE Grade ≥3 TEAE | 33 (22.4) | 77 (40.5) | 36 (23.2) | 80 (40.6) | 43 (23.6) | 92 (40.0) |
| | | | | | | |
| Any serious TEAE | 47 (32.0) | 56 (29.5) | 49 (31.6) | 58 (29.4) | 56 (30.8) | 61 (26.5) |
| Any related serious TEAE | 11 (7.5) | 14 (7.4) | 12 (7.7) | 15 (7.6) | 17 (9.3) | 15 (6.5) |
| Any serious AESI | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) |
| Any related serious AESI | 0 | 2 (1.1) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 2 (0.9) |
| | | | | | | |
| Any TEAE leading to death | 16 (10.9) | 9 (4.7) | 18 (11.6) | 10 (5.1) | 19 (10.4) | 10 (4.3) |
| Any related TEAEs leading to death | 2 (1.4) | 1 (0.5) | 2 (1.3) | 1 (0.5) | 3 (1.6) | 1 (0.4) |
| | | | | | | |
| Any TEAE leading to dose interruption | 56 (38.1) | 81 (42.6) | 58 (37.4) | 85 (43.1) | 70 (38.5) | 104 (45.2) |
| Any related TEAEs leading to dose interruption | 32 (21.8) | 59 (31.1) | 33 (21.3) | 63 (32.0) | 41 (22.5) | 74 (32.2) |
| Any TEAE leading to dose reduction | 32 (21.8) | 65 (34.2) | 34 (21.9) | 68 (34.5) | 35 (19.2) | 71 (30.9) |
| Any related TEAEs leading to dose reduction | 30 (20.4) | 63 (33.2) | 31 (20.0) | 66 (33.5) | 32 (17.6) | 69 (30.0) |
| Any TEAE leading to discontinuation | 12 (8.2) | 10 (5.3) | 12 (7.7) | 11 (5.6) | 16 (8.8) | 14 (6.1) |
| Any related TEAEs leading to discontinuation | 4 (2.7) | 4 (2.1) | 4 (2.6) | 5 (2.5) | 7 (3.8) | 7 (3.0) |

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 AB-106-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 3.3.2.1

表 2.7.4-46 いずれかの性別で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群

| | | Male (N=182) | | | | | Female (N=230) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 180 (98.9) | 176 (96.7) | 92 (50.5) | 56 (30.8) | 16 (8.8) | 230 (100) | 225 (97.8) | 128 (55.7) | 61 (26.5) | 14 (6.1) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 102 (56.0) | 99 (54.4) | 7 (3.8) | 0 | 1 (0.5) | 169 (73.5) | 162 (70.4) | 24 (10.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Diarrhoea | 下痢 | 123 (67.6) | 113 (62.1) | 4 (2.2) | 1 (0.5) | 0 | 137 (59.6) | 129 (56.1) | 7 (3.0) | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 97 (53.3) | 94 (51.6) | 11 (6.0) | 0 | 1 (0.5) | 155 (67.4) | 154 (67.0) | 28 (12.2) | 1 (0.4) | 1 (0.4) |
| Nausea | 悪心 | 74 (40.7) | 68 (37.4) | 0 | 0 | 1 (0.5) | 123 (53.5) | 114 (49.6) | 6 (2.6) | 2 (0.9) | 1 (0.4) |
| Vomiting | 嘔吐 | 52 (28.6) | 44 (24.2) | 3 (1.6) | 3 (1.6) | 1 (0.5) | 127 (55.2) | 119 (51.7) | 3 (1.3) | 2 (0.9) | 0 |
| Anaemia | 貧血 | 59 (32.4) | 52 (28.6) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 75 (32.6) | 60 (26.1) | 11 (4.8) | 0 | 0 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 39 (21.4) | 25 (13.7) | 0 | 0 | 0 | 46 (20.0) | 35 (15.2) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 0 |
| Constipation | 便秘 | 30 (16.5) | 19 (10.4) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 54 (23.5) | 34 (14.8) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 36 (19.8) | 32 (17.6) | 0 | 0 | 0 | 37 (16.1) | 28 (12.2) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 33 (18.1) | 29 (15.9) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 39 (17.0) | 35 (15.2) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 22 (12.1) | 20 (11.0) | 4 (2.2) | 0 | 0 | 46 (20.0) | 45 (19.6) | 9 (3.9) | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 31 (17.0) | 31 (17.0) | 0 | 0 | 0 | 36 (15.7) | 35 (15.2) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 32 (17.6) | 29 (15.9) | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.5) | 34 (14.8) | 32 (13.9) | 3 (1.3) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 24 (13.2) | 23 (12.6) | 6 (3.3) | 0 | 0 | 40 (17.4) | 38 (16.5) | 12 (5.2) | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 27 (14.8) | 25 (13.7) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 34 (14.8) | 29 (12.6) | 4 (1.7) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 20 (11.0) | 19 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 41 (17.8) | 40 (17.4) | 6 (2.6) | 0 | 0 |
| Weight decreased | 体重減少 | 27 (14.8) | 16 (8.8) | 0 | 0 | 0 | 31 (13.5) | 19 (8.3) | 2 (0.9) | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 26 (14.3) | 21 (11.5) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 27 (11.7) | 20 (8.7) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| Rash | 発疹 | 27 (14.8) | 21 (11.5) | 4 (2.2) | 1 (0.5) | 0 | 26 (11.3) | 23 (10.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 21 (11.5) | 0 | 2 (1.1) | 2 (1.1) | 0 | 30 (13.0) | 0 | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 0 |

| | | Male (N=182) | | | | | Female (N=230) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Cough | 咳嗽 | 21 (11.5) | 7 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 29 (12.6) | 6 (2.6) | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 21 (11.5) | 15 (8.2) | 0 | 0 | 0 | 29 (12.6) | 19 (8.3) | 4 (1.7) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 26 (14.3) | 26 (14.3) | 5 (2.7) | 2 (1.1) | 0 | 24 (10.4) | 23 (10.0) | 10 (4.3) | 6 (2.6) | 2 (0.9) |
| Pruritus | そう痒症 | 16 (8.8) | 11 (6.0) | 0 | 0 | 0 | 31 (13.5) | 24 (10.4) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 10 (5.5) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 37 (16.1) | 12 (5.2) | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| Asthenia | 無力症 | 20 (11.0) | 16 (8.8) | 0 | 0 | 0 | 25 (10.9) | 24 (10.4) | 3 (1.3) | 2 (0.9) | 0 |
| Pyrexia | 発熱 | 24 (13.2) | 5 (2.7) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 0 | 21 (9.1) | 8 (3.5) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 0 |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 21 (11.5) | 19 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 23 (10.0) | 19 (8.3) | 0 | 0 | 0 |
| Weight increased | 体重増加 | 16 (8.8) | 8 (4.4) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 28 (12.2) | 5 (2.2) | 2 (0.9) | 0 | 0 |
| Hypertriglyceridaemia | 高トリグリセリド血症 | 16 (8.8) | 12 (6.6) | 2 (1.1) | 0 | 0 | 26 (11.3) | 22 (9.6) | 0 | 0 | 0 |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 20 (11.0) | 19 (10.4) | 0 | 0 | 0 | 22 (9.6) | 20 (8.7) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 関節痛 | 13 (7.1) | 10 (5.5) | 0 | 0 | 0 | 28 (12.2) | 20 (8.7) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 11 (6.0) | 5 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 30 (13.0) | 17 (7.4) | 4 (1.7) | 3 (1.3) | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 21 (11.5) | 18 (9.9) | 0 | 0 | 0 | 20 (8.7) | 19 (8.3) | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 低カリウム血症 | 14 (7.7) | 8 (4.4) | 0 | 0 | 0 | 26 (11.3) | 12 (5.2) | 6 (2.6) | 0 | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 26 (14.3) | 3 (1.6) | 12 (6.6) | 11 (6.0) | 3 (1.6) | 12 (5.2) | 4 (1.7) | 3 (1.3) | 3 (1.3) | 0 |
| Bilirubin conjugated increased | 抱合ビリルビン増加 | 20 (11.0) | 20 (11.0) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 15 (6.5) | 14 (6.1) | 2 (0.9) | 0 | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 8 (4.4) | 8 (4.4) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 27 (11.7) | 27 (11.7) | 3 (1.3) | 0 | 0 |
| Malaise | 倦怠感 | 9 (4.9) | 8 (4.4) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 26 (11.3) | 23 (10.0) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| Pain in extremity | 四肢痛 | 8 (4.4) | 3 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 23 (10.0) | 12 (5.2) | 1 (0.4) | 0 | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC, discontinued; TEAE, treatment-emergent adverse event
Integrated studies include AB-106-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 3.4.1.1.1

#### 2.7.4.6.1.3 人種

人種別（アジア人、白人、その他）の TEAE の要約を表 2.7.4-47 に示した。

全用量群では、減量に至った TEAE の発現割合（アジア人：25.5%［72/282 名］、白人：22.4%［22/98 名］、その他：37.5%［12/32 名］）及び減量に至った TRAE の発現割合（アジア人：23.8%［67/282 名］、白人：22.4%［22/98 名］、その他：37.5%［12/32 名］）は、アジア人及び白人でその他に比べてわずかに低かった。3 つの安全性解析対象集団で同様の傾向が認められた。

PT 別の TEAE の発現割合については、ISS SAP では、アジア人、白人、その他の部分集団での解析を計画していたが、白人及びその他の人種の被験者数が少なく、単独での集計に意味がないため、最終解析では、アジア人とアジア人以外の部分集団で解析した。

全用量群のいずれかの人種（アジア人、アジア人以外）で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-48 に示した。

全用量群では、アジア人で発現割合が 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（75.9%［214/282 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.9%［197/282 名］）、下痢（63.1%［178/282 名］）、嘔吐（46.5%［131/282 名］）、悪心（43.3%［122/282 名］）及び貧血（38.7%［109/282 名］）で、アジア人以外で発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢（63.1%［82/130 名］）、悪心（57.7%［75/130 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（43.8%［57/130 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（42.3%［55/130 名］）及び嘔吐（36.9%［48/130 名］）であった。

各 TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

全用量群では、アジア人で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、胸水（5.0%［14/282 名］）、肺炎（3.9%［11/282 名］）及び肝機能異常（2.8%［8/282 名］）で、アジア人以外で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、肺炎（2.3%［3/130 名］）であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.4.1.3.1）。

各重篤な TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-47 人種別の TEAE の要約

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | | | 600 mg QD | | | Overall | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Asian (N=257) n (%) | White (N=52) n (%) | Other (N=28) n (%) | Asian (N=272) n (%) | White (N=52) n (%) | Other (N=28) n (%) | Asian (N=282) n (%) | White (N=98) n (%) | Other (N=32) n (%) |
| Number of participants with | | | | | | | | | |
| Any TEAE | 257 (100) | 51 (98.1) | 28 (100) | 272 (100) | 51 (98.1) | 28 (100) | 282 (100) | 96 (98.0) | 32 (100) |
| Any related TEAE | 256 (99.6) | 50 (96.2) | 28 (100) | 271 (99.6) | 50 (96.2) | 28 (100) | 281 (99.6) | 88 (89.8) | 32 (100) |
| Any AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Any related AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Any CTCAE Grade ≥3 TEAE | 131 (51.0) | 25 (48.1) | 18 (64.3) | 138 (50.7) | 25 (48.1) | 18 (64.3) | 147 (52.1) | 53 (54.1) | 20 (62.5) |
| Any related CTCAE Grade ≥3 TEAE | 86 (33.5) | 15 (28.8) | 9 (32.1) | 92 (33.8) | 15 (28.8) | 9 (32.1) | 100 (35.5) | 26 (26.5) | 9 (28.1) |
| | | | | | | | | | |
| Any serious TEAE | 82 (31.9) | 12 (23.1) | 9 (32.1) | 82 (31.9) | 12 (23.1) | 9 (32.1) | 89 (31.6) | 18 (18.4) | 10 (31.3) |
| Any related serious TEAE | 25 (9.7) | 0 | 0 | 25 (9.7) | 0 | 0 | 29 (10.3) | 2 (2.0) | 1 (3.1) |
| Any serious AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Any related serious AESI | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| Any TEAE leading to death | 19 (7.4) | 5 (9.6) | 1 (3.6) | 22 (8.1) | 5 (9.6) | 1 (3.6) | 23 (8.2) | 5 (5.1) | 1 (3.1) |
| Any related TEAE leading to death | 3 (1.2) | 0 | 0 | 3 (1.1) | 0 | 0 | 4 (1.4) | 0 | 0 |
| | | | | | | | | | |
| Any TEAE leading to dose interruption | 103 (40.1) | 25 (48.1) | 9 (32.1) | 109 (40.1) | 25 (48.1) | 9 (32.1) | 115 (40.8) | 48 (49.0) | 11 (34.4) |
| Any related TEAE leading to dose interruption | 70 (27.2) | 14 (26.9) | 7 (25.0) | 75 (27.6) | 14 (26.9) | 7 (25.0) | 80 (28.4) | 26 (26.5) | 9 (28.1) |
| Any TEAE leading to dose reduction | 66 (25.7) | 20 (38.5) | 11 (39.3) | 71 (26.1) | 20 (38.5) | 11 (39.3) | 72 (25.5) | 22 (22.4) | 12 (37.5) |
| Any related TEAE leading to dose reduction | 62 (24.1) | 20 (38.5) | 11 (39.3) | 66 (24.3) | 20 (38.5) | 11 (39.3) | 67 (23.8) | 22 (22.4) | 12 (37.5) |
| Any TEAE leading to discontinuation | 17 (6.6) | 2 (3.8) | 3 (10.7) | 18 (6.6) | 2 (3.8) | 3 (10.7) | 20 (7.1) | 6 (6.1) | 4 (12.5) |
| Any related TEAE leading to discontinuation | 8 (3.1) | 0 | 0 | 9 (3.3) | 0 | 0 | 11 (3.9) | 2 (2.0) | 1 (3.1) |

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 AB-106-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.

a: Data on participants from France were collected as “Other” to comply with local data privacy regulations. Data from 2 participants in Spain were not collected.

引用元：5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.3.3.1

表 2.7.4-48 いずれかの人種で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群

| | | Asian (N=282) | | | | | non-Asian (N=130) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 282 (100) | 281 (99.6) | 147 (52.1) | 89 (31.6) | 20 (7.1) | 128 (98.5) | 120 (92.3) | 73 (56.2) | 28 (21.5) | 10 (7.7) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 214 (75.9) | 211 (74.8) | 21 (7.4) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 57 (43.8) | 50 (38.5) | 10 (7.7) | 0 | 0 |
| Diarrhoea | 下痢 | 178 (63.1) | 175 (62.1) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 82 (63.1) | 67 (51.5) | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 197 (69.9) | 195 (69.1) | 26 (9.2) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 55 (42.3) | 53 (40.8) | 13 (10.0) | 0 | 0 |
| Nausea | 悪心 | 122 (43.3) | 116 (41.1) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 0 | 75 (57.7) | 66 (50.8) | 3 (2.3) | 0 | 2 (1.5) |
| Vomiting | 嘔吐 | 131 (46.5) | 125 (44.3) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 48 (36.9) | 38 (29.2) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Anaemia | 貧血 | 109 (38.7) | 99 (35.1) | 5 (1.8) | 0 | 0 | 25 (19.2) | 13 (10.0) | 10 (7.7) | 0 | 0 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 59 (20.9) | 43 (15.2) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 0 | 26 (20.0) | 17 (13.1) | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 便秘 | 62 (22.0) | 42 (14.9) | 0 | 0 | 0 | 22 (16.9) | 11 (8.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 57 (20.2) | 54 (19.1) | 0 | 0 | 0 | 16 (12.3) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 50 (17.7) | 47 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 22 (16.9) | 17 (13.1) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 59 (20.9) | 57 (20.2) | 11 (3.9) | 0 | 0 | 9 (6.9) | 8 (6.2) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 38 (13.5) | 38 (13.5) | 0 | 0 | 0 | 29 (22.3) | 28 (21.5) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 59 (20.9) | 58 (20.6) | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.4) | 7 (5.4) | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 59 (20.9) | 56 (19.9) | 16 (5.7) | 0 | 0 | 5 (3.8) | 5 (3.8) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 43 (15.2) | 38 (13.5) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 18 (13.8) | 16 (12.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 58 (20.6) | 56 (19.9) | 5 (1.8) | 0 | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 |

| | | Asian (N=282) | | | | | non-Asian (N=130) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Weight decreased | 体重減少 | 48 (17.0) | 29 (10.3) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 10 (7.7) | 6 (4.6) | 0 | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 48 (17.0) | 40 (14.2) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| Rash | 発疹 | 43 (15.2) | 37 (13.1) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 0 | 10 (7.7) | 7 (5.4) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 44 (15.6) | 0 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 | 7 (5.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cough | 咳嗽 | 38 (13.5) | 12 (4.3) | 0 | 0 | 0 | 12 (9.2) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 18 (6.4) | 18 (6.4) | 0 | 0 | 0 | 32 (24.6) | 16 (12.3) | 4 (3.1) | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 49 (17.4) | 48 (17.0) | 15 (5.3) | 8 (2.8) | 2 (0.7) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| Pruritus | そう痒症 | 31 (11.0) | 25 (8.9) | 0 | 0 | 0 | 16 (12.3) | 10 (7.7) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 35 (12.4) | 14 (5.0) | 0 | 0 | 1 (0.4) | 12 (9.2) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Asthenia | 無力症 | 21 (7.4) | 20 (7.1) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 24 (18.5) | 20 (15.4) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Pyrexia | 発熱 | 35 (12.4) | 12 (4.3) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 0 | 10 (7.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 40 (14.2) | 35 (12.4) | 0 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| Weight increased | 体重増加 | 41 (14.5) | 11 (3.9) | 4 (1.4) | 0 | 0 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| Hypertriglyceridaemia | 高トリグリセリド血症 | 33 (11.7) | 28 (9.9) | 1 (0.4) | 0 | 0 | 9 (6.9) | 6 (4.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 41 (14.5) | 38 (13.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 関節痛 | 21 (7.4) | 18 (6.4) | 0 | 0 | 0 | 20 (15.4) | 12 (9.2) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 27 (9.6) | 18 (6.4) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 14 (10.8) | 4 (3.1) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 32 (11.3) | 29 (10.3) | 0 | 0 | 0 | 9 (6.9) | 8 (6.2) | 0 | 0 | 0 |
| Hypokalaemia | 低カリウム血症 | 27 (9.6) | 18 (6.4) | 6 (2.1) | 0 | 0 | 13 (10.0) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 33 (11.7) | 7 (2.5) | 11 (3.9) | 11 (3.9) | 3 (1.1) | 5 (3.8) | 0 | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 0 |
| Bilirubin conjugated increased | 抱合ビリルビン増加 | 34 (12.1) | 33 (11.7) | 3 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 倦怠感 | 34 (12.1) | 30 (10.6) | 2 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |

| | | Asian (N=282) | | | | | non-Asian (N=130) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 30 (10.6) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 10 (3.5) | 4 (1.4) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 | 20 (15.4) | 1 (0.8) | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 1 (0.8) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 16 (5.7) | 9 (3.2) | 0 | 0 | 0 | 13 (10.0) | 4 (3.1) | 3 (2.3) | 0 | 0 |
| Paraesthesia | 錯感覚 | 5 (1.8) | 4 (1.4) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 13 (10.0) | 10 (7.7) | 0 | 0 | 0 |
| Dehydration | 脱水 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (11.5) | 8 (6.2) | 0 | 1 (0.8) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC, discontinued; TEAE, treatment-emergent adverse event
Integrated studies include AB-106-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 3.4.1.3.1

#### 2.7.4.6.2 外因性要因

3 つの安全性解析対象集団について、外因性要因（地域 1［欧米、アジア］、地域 2［中国、中国以外］、地域 3［米国、アジア、その他］）の部分集団解析を実施した。地域 2（中国、中国以外）及び地域 3（米国、アジア、その他）の結果は 5.3.5.3.1-4 に示した。

安全性の結果は、地域間でおおむね同様であった。

##### 2.7.4.6.2.1 地域

地域別（欧米、アジア）の TEAE の要約を表 2.7.4-49 に示した。

TEAE 全体のプロファイルは欧米とアジアでおおむね類似していた。

全用量群では、重篤な TEAE の発現割合（欧米：22.1%［30/136 名］、アジア：31.5%［87/276 名］）及び重篤な TRAE の発現割合（欧米：2.2%［3/136 名］、アジア：10.5%［29/276 名］）は、欧米でアジアに比べてわずかに低かった。3 つの安全性解析対象集団で同様の傾向が認められた。

全用量群のいずれかの地域で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-50 に示した。

全用量群では、欧米で発現割合が 30%以上の TEAE は、下痢（64.0%［87/136 名］）、悪心（58.1%［79/136 名］）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（44.9%［61/136 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（43.4%［59/136 名］）及び嘔吐（37.5%［51/136 名］）で、アジアで発現割合が 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（76.1%［210/276 名］）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（69.9%［193/276 名］）、下痢（62.7%［173/276 名］）、嘔吐（46.4%［128/276 名］）、悪心（42.8%［118/276 名］）及び貧血（39.5%［109/276 名］）であった。

各 TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

全用量群では、欧米で発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、肺炎（2.9%［4/136 名］）で、アジアで発現割合が 2%以上の重篤な TEAE は、胸水（5.1%［14/276 名］）、肺炎（3.6%［10/276 名］）及び肝機能異常（2.9%［8/276 名］）であった（5.3.5.3.1-4 ISS Table 3.4.1.2.1）。

各重篤な TEAE の発現割合に、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。

表 2.7.4-49 地域別（欧米、アジア）の TEAE の要約

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD | | 600 mg QD | | Overall | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Western (N=85) n (%) | Asia (N=252) n (%) | Western (N=85) n (%) | Asia (N=267) n (%) | Western (N=136) n (%) | Asia (N=276) n (%) |
| Number of participants with | | | | | | |
| Any TEAE | 84 (98.8) | 252 (100) | 84 (98.8) | 267 (100) | 134 (98.5) | 276 (100) |
| Any related TEAE | 83 (97.6) | 251 (99.6) | 83 (97.6) | 266 (99.6) | 126 (92.6) | 275 (99.6) |
| Any AESI | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) |
| Any related AESI | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) |
| Any CTCAE Grade ≥3 TEAE | 46 (54.1) | 128 (50.8) | 46 (54.1) | 135 (50.6) | 77 (56.6) | 143 (51.8) |
| Any related CTCAE Grade ≥3 TEAE | 25 (29.4) | 85 (33.7) | 25 (29.4) | 91 (34.1) | 37 (27.2) | 98 (35.5) |
| | | | | | | |
| Any serious TEAE | 23 (27.1) | 80 (31.7) | 23 (27.1) | 84 (31.5) | 30 (22.1) | 87 (31.5) |
| Any related serious TEAE | 0 | 25 (9.9) | 0 | 27 (10.1) | 3 (2.2) | 29 (10.5) |
| Any serious AESI | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) |
| Any related serious AESI | 0 | 2 (0.8) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) |
| | | | | | | |
| Any TEAE leading to death | 7 (8.2) | 18 (7.1) | 7 (8.2) | 21 (7.9) | 7 (5.1) | 22 (8.0) |
| Any related TEAEs leading to death | 0 | 3 (1.2) | 0 | 3 (1.1) | 0 | 4 (1.4) |
| | | | | | | |
| Any TEAE leading to dose interruption | 37 (43.5) | 100 (39.7) | 37 (43.5) | 106 (39.7) | 63 (46.3) | 111 (40.2) |
| Any related TEAE leading to dose interruption | 22 (25.9) | 69 (27.4) | 22 (25.9) | 74 (27.7) | 37 (27.2) | 78 (28.3) |
| Any TEAE leading to dose reduction | 34 (40.0) | 63 (25.0) | 34 (40.0) | 68 (25.5) | 37 (27.2) | 69 (25.0) |
| Any related TEAEs leading to dose reduction | 34 (40.0) | 59 (23.4) | 34 (40.0) | 63 (23.6) | 37 (27.2) | 64 (23.2) |
| Any TEAE leading to discontinuation | 6 (7.1) | 16 (6.3) | 6 (7.1) | 17 (6.4) | 11 (8.1) | 19 (6.9) |
| Any related TEAE leading to discontinuation | 0 | 8 (3.2) | 0 | 9 (3.4) | 3 (2.2) | 11 (4.0) |

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 AB-106-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 3.3.4.1

表 2.7.4-50 いずれかの地域で発現割合が 10%以上の TEAE：全用量群

| | | Western (N=136) | | | | | Asia (N=276) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 134 (98.5) | 126 (92.6) | 77 (56.6) | 30 (22.1) | 11 (8.1) | 276 (100) | 275 (99.6) | 143 (51.8) | 87 (31.5) | 19 (6.9) |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 61 (44.9) | 54 (39.7) | 11 (8.1) | 0 | 0 | 210 (76.1) | 207 (75.0) | 20 (7.2) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| Diarrhoea | 下痢 | 87 (64.0) | 72 (52.9) | 5 (3.7) | 1 (0.7) | 0 | 173 (62.7) | 170 (61.6) | 6 (2.2) | 0 | 0 |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 59 (43.4) | 57 (41.9) | 14 (10.3) | 0 | 0 | 193 (69.9) | 191 (69.2) | 25 (9.1) | 1 (0.4) | 2 (0.7) |
| Nausea | 悪心 | 79 (58.1) | 70 (51.5) | 3 (2.2) | 0 | 2 (1.5) | 118 (42.8) | 112 (40.6) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 0 |
| Vomiting | 嘔吐 | 51 (37.5) | 41 (30.1) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 128 (46.4) | 122 (44.2) | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 |
| Anaemia | 貧血 | 25 (18.4) | 13 (9.6) | 10 (7.4) | 0 | 0 | 109 (39.5) | 99 (35.9) | 5 (1.8) | 0 | 0 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 26 (19.1) | 17 (12.5) | 0 | 0 | 0 | 59 (21.4) | 43 (15.6) | 1 (0.4) | 2 (0.7) | 0 |
| Constipation | 便秘 | 25 (18.4) | 12 (8.8) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 59 (21.4) | 41 (14.9) | 0 | 0 | 0 |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 16 (11.8) | 6 (4.4) | 0 | 0 | 0 | 57 (20.7) | 54 (19.6) | 0 | 0 | 0 |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 23 (16.9) | 17 (12.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 49 (17.8) | 47 (17.0) | 0 | 0 | 0 |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 9 (6.6) | 8 (5.9) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 59 (21.4) | 57 (20.7) | 11 (4.0) | 0 | 0 |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 30 (22.1) | 29 (21.3) | 0 | 0 | 0 | 37 (13.4) | 37 (13.4) | 0 | 0 | 0 |
| Blood bilirubin increased | 血中ビリルビン増加 | 7 (5.1) | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 59 (21.4) | 58 (21.0) | 3 (1.1) | 0 | 1 (0.4) |
| Neutrophil count decreased | 好中球数減少 | 6 (4.4) | 5 (3.7) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 58 (21.0) | 56 (20.3) | 16 (5.8) | 0 | 0 |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 19 (14.0) | 17 (12.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 42 (15.2) | 37 (13.4) | 6 (2.2) | 0 | 0 |
| White blood cell count decreased | 白血球数減少 | 3 (2.2) | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 58 (21.0) | 56 (20.3) | 5 (1.8) | 0 | 0 |
| Weight decreased | 体重減少 | 11 (8.1) | 7 (5.1) | 0 | 0 | 0 | 47 (17.0) | 28 (10.1) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 5 (3.7) | 1 (0.7) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 48 (17.4) | 40 (14.5) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| Rash | 発疹 | 11 (8.1) | 8 (5.9) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 42 (15.2) | 36 (13.0) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 0 |
| COVID-19 | COVID-19 | 9 (6.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 42 (15.2) | 0 | 4 (1.4) | 4 (1.4) | 0 |

| | | Western (N=136) | | | | | Asia (N=276) | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preferred Term** | **基本語** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** | **TEAE n (%)** | **Related n (%)** | **CTCAE Grade ≥3 n (%)** | **Serious n (%)** | **DC n (%)** |
| Cough | 咳嗽 | 12 (8.8) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 38 (13.8) | 12 (4.3) | 0 | 0 | 0 |
| Fatigue | 疲労 | 33 (24.3) | 17 (12.5) | 4 (2.9) | 0 | 0 | 17 (6.2) | 17 (6.2) | 0 | 0 | 0 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 49 (17.8) | 48 (17.4) | 15 (5.4) | 8 (2.9) | 2 (0.7) |
| Pruritus | そう痒症 | 16 (11.8) | 10 (7.4) | 0 | 0 | 0 | 31 (11.2) | 25 (9.1) | 0 | 0 | 0 |
| Urinary tract infection | 尿路感染 | 12 (8.8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 35 (12.7) | 14 (5.1) | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| Asthenia | 無力症 | 24 (17.6) | 20 (14.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 21 (7.6) | 20 (7.2) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 |
| Pyrexia | 発熱 | 10 (7.4) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 35 (12.7) | 12 (4.3) | 2 (0.7) | 3 (1.1) | 0 |
| Hypercholesterolaemia | 高コレステロール血症 | 4 (2.9) | 3 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 40 (14.5) | 35 (12.7) | 0 | 0 | 0 |
| Weight increased | 体重増加 | 3 (2.2) | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 41 (14.9) | 11 (4.0) | 4 (1.4) | 0 | 0 |
| Hypertriglyceridaemia | 高トリグリセリド血症 | 9 (6.6) | 6 (4.4) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 33 (12.0) | 28 (10.1) | 1 (0.4) | 0 | 0 |
| Proteinuria | 蛋白尿 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 41 (14.9) | 38 (13.8) | 0 | 0 | 0 |
| Arthralgia | 関節痛 | 20 (14.7) | 12 (8.8) | 0 | 0 | 0 | 21 (7.6) | 18 (6.5) | 0 | 0 | 0 |
| Headache | 頭痛 | 15 (11.0) | 5 (3.7) | 2 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 26 (9.4) | 17 (6.2) | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 |
| Myalgia | 筋肉痛 | 10 (7.4) | 9 (6.6) | 0 | 0 | 0 | 31 (11.2) | 28 (10.1) | 0 | 0 | 0 |
| Pneumonia | 肺炎 | 7 (5.1) | 0 | 5 (3.7) | 4 (2.9) | 1 (0.7) | 31 (11.2) | 7 (2.5) | 10 (3.6) | 10 (3.6) | 2 (0.7) |
| Bilirubin conjugated increased | 抱合ビリルビン増加 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 34 (12.3) | 33 (12.0) | 3 (1.1) | 0 | 0 |
| Dyspnoea | 呼吸困難 | 22 (16.2) | 1 (0.7) | 3 (2.2) | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 8 (2.9) | 4 (1.4) | 1 (0.4) | 1 (0.4) | 0 |
| Abdominal pain | 腹痛 | 14 (10.3) | 4 (2.9) | 3 (2.2) | 0 | 0 | 15 (5.4) | 9 (3.3) | 0 | 0 | 0 |
| Dehydration | 脱水 | 15 (11.0) | 8 (5.9) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.4) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Malaise | 倦怠感 | 1 (0.7) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 34 (12.3) | 30 (10.9) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| Upper respiratory tract infection | 上気道感染 | 3 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 29 (10.5) | 3 (1.1) | 2 (0.7) | 1 (0.4) | 0 |
| Hypoalbuminaemia | 低アルブミン血症 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 28 (10.1) | 16 (5.8) | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DC, discontinued; TEAE, treatment-emergent adverse event
Integrated studies include AB-106-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 3.4.1.2.1

#### 2.7.4.6.3 日本人集団の安全性

日本人集団での本剤の安全性について、国内で実施した J102 試験及び G208 試験に含まれる日本人被験者の安全性データを統合し、評価した。

J102 試験では、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 被験者 15 名に本剤（400 mg QD：6 名、600 mg QD：6 名、800 mg QD：3 名）を投与した。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 及び RP2D は 600 mg QD に決定した。J102 試験の安全性の結果は 2.7.6.7 に記載した。

G208 試験では、*ROS1* 融合遺伝子陽性 NSCLC 及びその他の固形腫瘍の日本人被験者 38 名に本剤 600 mg QD を投与した。

本項では、J102 試験及び G208 試験に含まれる日本人被験者の安全性データを統合した結果を示した。

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（G208 試験：37 名、J102 試験：6 名）、600 mg QD 群で 44 名（G208 試験：38 名、J102 試験：6 名）、全用量群で 53 名（G208 試験：38 名、J102 試験：15 名）であった。

##### 2.7.4.6.3.1 曝露状況

日本人集団の本剤の曝露状況を表 2.7.4-51 に示した。

3 つの安全性解析対象集団で、日本人集団の曝露期間の中央値は 10.53～11.73 か月、実際の用量強度の中央値は 511.69～542.66 mg/日、相対用量強度の中央値は 90.31～96.00%であり、3 つの安全性解析対象集団間に大きな差はなかった。

全被験者集団と比べて日本人集団では、実際の用量強度（全被験者：592.00～592.37 mg/日、日本人被験者：511.69～542.66 mg/日）と相対用量強度（全被験者：98.68～98.73%、日本人被験者：90.31～96.00%）はやや低かった。

表 2.7.4-51 曝露状況（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43** | **600 mg QD N=44** | **Overall N=53** |
|---|---|---|---|
| **Duration of exposure (months)[a]** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 15.02 (14.932) | 14.90 (14.779) | 16.72 (17.648) |
| Median | 11.37 | 10.53 | 11.73 |
| Q1, Q3 | 4.14, 20.70 | 4.83, 20.70 | 4.14, 20.73 |
| Minimum, Maximum | 0.3, 64.1 | 0.3, 64.1 | 0.3, 70.4 |
| **Treatment duration** | | | |
| Exposure time ≥3 months | 34 (79.1) | 35 (79.5) | 41 (77.4) |
| Exposure time ≥6 months | 30 (69.8) | 31 (70.5) | 37 (69.8) |
| Exposure time ≥9 months | 26 (60.5) | 27 (61.4) | 33 (62.3) |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 | 600 mg QD N=44 | Overall N=53 |
|---|---|---|---|
| Exposure time ≥12 months | 19 (44.2) | 19 (43.2) | 25 (47.2) |
| Exposure time ≥18 months | 13 (30.2) | 13 (29.5) | 18 (34.0) |
| Exposure time ≥24 months | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 11 (20.8) |
| **Total actual dose received (mg)** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 234795.3 (266833.22) | 231540.9 (264594.35) | 249935.8 (278768.08) |
| Median | 158400.0 | 154600.0 | 159000.0 |
| Q1, Q3 | 49600.0, 251400.0 | 70600.0, 251200.0 | 49600.0, 282800.0 |
| Minimum, Maximum | 5400, 1144200 | 5400, 1144200 | 5400, 1144200 |
| **Actual dose intensity (mg/day)[b]** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 506.54 (99.943) | 502.13 (103.009) | 497.40 (108.831) |
| Median | 542.66 | 541.84 | 511.69 |
| Q1, Q3 | 397.78, 597.15 | 397.20, 593.56 | 399.43, 589.97 |
| Minimum, Maximum | 215.3, 600.0 | 215.3, 600.0 | 215.3, 800.0 |
| **Relative dose intensity (%)[c]** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 84.42 (16.657) | 83.69 (17.168) | 85.36 (17.723) |
| Median | 90.44 | 90.31 | 96.00 |
| Q1, Q3 | 66.30, 99.52 | 66.20, 98.93 | 67.15, 99.89 |
| Minimum, Maximum | 35.9, 100.0 | 35.9, 100.0 | 35.9, 110.5 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
a: Duration of exposure (months) was calculated as: (date of last dose - date of first dose+1)/30.4375.
b: Actual dose intensity was calculated as: total actual dose received/duration of exposure.
c: Relative dose intensity (%) was calculated as: (actual cumulative dose (mg)/planned cumulative dose (mg))×100.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 5j

### 2.7.4.6.3.2 人口統計学的特性及びベースライン特性

日本人集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を表 2.7.4-52 に示した。

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、日本人集団の体重の中央値は 60.400 kg（範囲：38.70～93.80 kg）で、全被験者集団の体重の中央値は 63.540 kg（範囲：38.30～115.00 kg）（表 2.7.4-6）であった。日本人集団ではベースライン時の ECOG-PS が 0 の被験者が多く（ECOG-PS 0：52.3%、ECOG-PS 1：47.7%）、全被験者集団ではベースライン時の ECOG-PS が 1 の被験者が多かった（ECOG-PS 0：31.5%、ECOG-PS 1：68.2%、ECOG-PS 2 以上：0.3%）（表 2.7.4-6）。

その他の人口統計学的特性及びベースライン特性については、地域及び人種を除き、日本人集

団と全被験者集団の間に特筆すべき違いはなかった。

表 2.7.4-52 人口統計学的特性及びベースライン特性（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43** | **600 mg QD N=44** | **Overall N=53** |
|---|---|---|---|
| **Sex (n [%])** | | | |
| Male | 21 (48.8) | 21 (47.7) | 25 (47.2) |
| Female | 22 (51.2) | 23 (52.3) | 28 (52.8) |
| **Age (years)** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 53.1 (14.60) | 53.1 (14.44) | 53.3 (13.57) |
| Median | 55.0 | 53.5 | 52.0 |
| Q1, Q3 | 40.0, 65.0 | 40.0, 65.0 | 43.0, 63.0 |
| Minimum, Maximum | 27, 83 | 27, 83 | 27, 83 |
| **Age category (n [%])** | | | |
| <65 years | 31 (72.1) | 32 (72.7) | 40 (75.5) |
| ≥65 years to <75 years | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 10 (18.9) |
| ≥75 years | 3 ( 7.0) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| **Weight (kg) at baseline** | | | |
| n (missing) | 43 (0) | 44 (0) | 53 (0) |
| Mean (standard deviation) | 61.677 (13.5775) | 61.455 (13.4994) | 61.145 (12.7044) |
| Median | 60.400 | 60.400 | 60.400 |
| Q1, Q3 | 51.600, 70.700 | 51.750, 70.400 | 52.500, 70.000 |
| Minimum, Maximum | 38.70, 93.80 | 38.70, 93.80 | 38.70, 93.80 |
| **Race (n [%])** | | | |
| Asian | 43 (100) | 44 (100) | 53 (100) |
| **ECOG at baseline (n [%])** | | | |
| 0 | 23 (53.5) | 23 (52.3) | 27 (50.9) |
| 1 | 20 (46.5) | 21 (47.7) | 26 (49.1) |
| **Tumor type (n [%])** | | | |
| NSCLC | 43 (100) | 43 (97.7) | 52 (98.1) |
| Other | 0 | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| **Tumor stage at baseline (n [%])** | | | |
| III | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 2 ( 3.8) |
| IV | 42 (97.7) | 43 (97.7) | 51 (96.2) |
| **Study (n [%])** | | | |
| AB-106-G208 | 37 (86.0) | 38 (86.4) | 38 (71.7) |
| DS6051-A-J102 | 6 (14.0) | 6 (13.6) | 15 (28.3) |

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NSCLC, non-small cell lung cancer; Q, quartile; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 6j（改変）

### 2.7.4.6.3.3 有害事象

日本人集団の TEAE の要約を表 2.7.4-53 に示した。

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。

全ての日本人被験者に TEAE 及び TRAE が認められた。Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE、休薬に至った TEAE、減量に至った TEAE 及び投与中止に至った TEAE の発現割合に 3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。死亡に至った TEAE は、ROS1+NSCLC 600 mg QD 群及び 600 mg QD 群では認められず、全用量群の 1 名（400 mg QD）のみに認められた。

全被験者集団と日本人集団で、有害事象のプロファイルに大きな違いはなかった。

表 2.7.4-53 TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| Number of participants with | | | |
| Any TEAE | 43 (100) | 44 (100) | 53 (100) |
| Any treatment-related TEAE | 43 (100) | 44 (100) | 53 (100) |
| Any AESI | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-related AESI | 0 | 0 | 0 |
| Any CTCAE Grade ≥3 TEAE | 20 (46.5) | 20 (45.5) | 28 (52.8) |
| Any treatment-related CTCAE Grade ≥3 TEAE | 14 (32.6) | 14 (31.8) | 21 (39.6) |
| | | | |
| Any serious TEAE | 6 (14.0) | 6 (13.6) | 9 (17.0) |
| Any treatment-related serious TEAE | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 4 ( 7.5) |
| Any serious AESI | 0 | 0 | 0 |
| Any treatment-related serious AESI | 0 | 0 | 0 |
| | | | |
| Any TEAE leading to death | 0 | 0 | 1 ( 1.9) |
| Any treatment- related TEAE leading to death | 0 | 0 | 1 ( 1.9) |
| | | | |
| Any TEAE leading to dose interruption | 15 (34.9) | 16 (36.4) | 21 (39.6) |
| Any treatment-related TEAE leading to dose interruption | 11 (25.6) | 12 (27.3) | 16 (30.2) |
| Any TEAE leading to dose reduction | 18 (41.9) | 19 (43.2) | 20 (37.7) |
| Any treatment-related TEAE leading to dose reduction | 17 (39.5) | 18 (40.9) | 19 (35.8) |
| Any TEAE leading to treatment discontinuation | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 3 ( 5.7) |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%) | 600 mg QD N=44 n (%) | Overall N=53 n (%) |
|---|---|---|---|
| Any treatment-related TEAE leading to treatment discontinuation | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 3 ( 5.7) |

Abbreviations: AESI, adverse event of special interest; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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 AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 7j

いずれかの安全性解析対象集団の日本人集団で発現割合が 10%以上の TEAE を表 2.7.4-54 に示し、発現割合が 10%以上の TRAE を表 2.7.4-55 に示した。

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］）及び悪心（56.8%［25/44 名］）であった。

600 mg QD 群の日本人集団で 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（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 10j）。

表 2.7.4-54 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（日本人集団）

| System Organ Class Preferred Term | 器官別大分類 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%) | 600 mg QD N=44 n (%) | Overall N=53 n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 TEAE | | 43 (100) | 44 (100) | 53 (100) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 27 (62.8) | 28 (63.6) | 33 (62.3) |
| Nausea | 悪心 | 24 (55.8) | 25 (56.8) | 30 (56.6) |
| Constipation | 便秘 | 14 (32.6) | 14 (31.8) | 18 (34.0) |
| Vomiting | 嘔吐 | 12 (27.9) | 13 (29.5) | 17 (32.1) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 33 (76.7) | 34 (77.3) | 41 (77.4) |

| **System Organ Class Preferred Term** | **器官別大分類 基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|---|
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 32 (74.4) | 33 (75.0) | 40 (75.5) |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 10 (23.3) | 10 (22.7) | 14 (26.4) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 10 (18.9) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 6 (14.0) | 6 (13.6) | 7 (13.2) |
| Blood creatine phosphokinase increased | 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 5 ( 9.4) |
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 12 (27.9) | 13 (29.5) | 15 (28.3) |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 7 (16.3) | 8 (18.2) | 9 (17.0) |
| Headache | 頭痛 | 6 (14.0) | 7 (15.9) | 7 (13.2) |
| Dizziness | 浮動性めまい | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 6 (11.3) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Pruritus | そう痒症 | 7 (16.3) | 8 (18.2) | 9 (17.0) |
| Dry skin | 皮膚乾燥 | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 8 (15.1) |
| Rash maculo-papular | 斑状丘疹状皮疹 | 4 ( 9.3) | 4 ( 9.1) | 7 (13.2) |
| Rash | 発疹 | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 6 (11.3) |
| **Infections and infestations** | 感染症および寄生虫症 | | | |
| Nasopharyngitis | 上咽頭炎 | 4 ( 9.3) | 4 ( 9.1) | 8 (15.1) |
| COVID-19 | COVID-19 | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 5 ( 9.4) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Malaise | 倦怠感 | 11 (25.6) | 11 (25.0) | 12 (22.6) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 代謝および栄養障害 | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 5 (11.6) | 6 (13.6) | 8 (15.1) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | Overall<br>N=53<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | |
| Cough | 咳嗽 | 6 (14.0) | 6 (13.6) | 8 (15.1) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 10 (23.3) | 10 (22.7) | 10 (18.9) |

Abbreviations: 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 AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 8j（改変）

表 2.7.4-55 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（日本人集団）

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | Overall<br>N=53<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of participants with at least 1 treatment-related TEAE | | 43 (100) | 44 (100) | 53 (100) |
| **Gastrointestinal disorders** | 胃腸障害 | | | |
| Diarrhoea | 下痢 | 25 (58.1) | 26 (59.1) | 31 (58.5) |
| Nausea | 悪心 | 24 (55.8) | 25 (56.8) | 28 (52.8) |
| Vomiting | 嘔吐 | 11 (25.6) | 12 (27.3) | 15 (28.3) |
| Constipation | 便秘 | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 12 (22.6) |
| **Investigations** | 臨床検査 | | | |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 33 (76.7) | 34 (77.3) | 41 (77.4) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 32 (74.4) | 33 (75.0) | 40 (75.5) |
| Blood creatinine increased | 血中クレアチニン増加 | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 12 (22.6) |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 10 (18.9) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 6 (14.0) | 6 (13.6) | 6 (11.3) |

| System Organ Class<br>Preferred Term | 器官別大分類<br>基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | Overall<br>N=53<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| **Nervous system disorders** | 神経系障害 | | | |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 12 (27.9) | 13 (29.5) | 15 (28.3) |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 5 (11.6) | 6 (13.6) | 7 (13.2) |
| **Skin and subcutaneous tissue disorders** | 皮膚および皮下組織障害 | | | |
| Pruritus | そう痒症 | 5 (11.6) | 6 (13.6) | 7 (13.2) |
| Dry skin | 皮膚乾燥 | 3 ( 7.0) | 3 ( 6.8) | 6 (11.3) |
| Rash | 発疹 | 5 (11.6) | 5 (11.4) | 6 (11.3) |
| **General disorders and administration site conditions** | 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | |
| Malaise | 倦怠感 | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 10 (18.9) |
| **Metabolism and nutrition disorders** | 代謝および栄養障害 | | | |
| Decreased appetite | 食欲減退 | 4 ( 9.3) | 5 (11.4) | 7 (13.2) |
| **Blood and lymphatic system disorders** | 血液およびリンパ系障害 | | | |
| Anaemia | 貧血 | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 8 (15.1) |

Abbreviations: 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 AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 9j（改変）

本剤を投与した日本人被験者のうち 11 名が死亡した。このうち 10 名は疾患進行による死亡で、1 名（400 mg QD）は有害事象による死亡であった（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 12j）。死亡に至った TEAE は間質性肺疾患で、本剤と関連ありと判定された（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 14j）。死亡に至った TEAE の要約を 2.7.4.3.1.2 に示した。

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）であった。2 名以上に発現した重篤な TEAE はなく、胸水、脱髄、失神、斑状丘疹状皮疹、スティーヴンス・ジョンソン症候群、嘔吐、発熱及び骨壊死が各 1 名に認められた。このうち脱髄及びスティーヴンス・ジョンソン症候群は重篤な TRAE であった（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 15j，Table 16j）。休薬に至った TEAE の発現割合は 36.4%（16/44 名）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（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 17j）。減量に至った TEAE の発現割合は 43.2%（19/44 名）で、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（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 18j）。投与中止に至った TEAE はスティーヴンス・ジョンソン症候群（1 名）のみであった（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 19j）。

日本人集団の TEAE の発現パターンに、3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。
全被験者集団と日本人集団で、TEAE の発現パターンに特筆すべき違いはなかった。

#### 2.7.4.6.3.4　その他の注目すべき安全性事象

##### 2.7.4.6.3.4.1　肝関連事象

日本人集団の肝関連 TEAE の要約を表 2.7.4-56 に示し、肝関連 TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-57 に示した。

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、肝関連 TRAE の発現割合は 81.8%（36/44 名）であった。肝関連 TEAE は全て非重篤であった。発現割合が 10%以上の肝関連 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］）及び血中アルカリホスファターゼ増加（13.6%［6/44 名］）であった。肝関連 TEAE の多くは Grade 1 又は 2 であり、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（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（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_1_1_a_osei_ss_ij）。投与中止に至った肝関連 TEAE はなかった。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。

全被験者集団と日本人集団で肝関連 TEAE の発現割合や Grade に明らかな差はなかった。休薬及び減量に至った肝関連 TEAE の発現割合は低く、管理可能であった。

表 2.7.4-56 肝関連 TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **All liver events** | **35 (81.4)** | **36 (81.8)** | **43 (81.1)** |
| Treatment related | 35 (81.4) | 36 (81.8) | 43 (81.1) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 12 (22.6) |
| Lead to treatment interruption | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 5 ( 9.4) |
| Lead to dose reduction | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 8 (15.1) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 1 ( 1.9) |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%) | 600 mg QD N=44 n (%) | Overall N=53 n (%) |
|---|---|---|---|
| **Liver function test abnormality** | **35 (81.4)** | **36 (81.8)** | **43 (81.1)** |
| Treatment related | 35 (81.4) | 36 (81.8) | 43 (81.1) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 12 (22.6) |
| Lead to treatment interruption | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 5 ( 9.4) |
| Lead to dose reduction | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 8 (15.1) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 1 ( 1.9) |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |
| **ALT/AST increased** | **34 (79.1)** | **35 (79.5)** | **42 (79.2)** |
| Treatment related | 34 (79.1) | 35 (79.5) | 42 (79.2) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 12 (22.6) |
| Lead to treatment interruption | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 5 ( 9.4) |
| Lead to dose reduction | 8 (18.6) | 8 (18.2) | 8 (15.1) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 1 ( 1.9) |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-54j

表 2.7.4-57 肝関連 TEAE（日本人集団）

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | | Overall<br>N=53<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **All liver events/Liver function test abnormalities/ALT increased/AST increased** | | **35 (81.4)** | **8 (18.6)** | **36 (81.8)** | **8 (18.2)** | **43 (81.1)** | **12 (22.6)** |
| Aspartate aminotransferase increased | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 33 (76.7) | 2 ( 4.7) | 34 (77.3) | 2 ( 4.5) | 41 (77.4) | 3 ( 5.7) |
| Alanine aminotransferase increased | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 32 (74.4) | 8 (18.7) | 33 (75.0) | 8 (18.2) | 40 (75.5) | 12 (22.6) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 6 (14.0) | 0 | 6 (13.6) | 0 | 7 (13.2) | 0 |
| Hepatic function abnormal | 肝機能異常 | 2 ( 4.7) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Gamma-glutamyltransferase increased | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |

Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-20j

#### 2.7.4.6.3.4.2 間質性肺疾患

日本人集団では、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、重篤で、本剤と関連ありと判定され、死亡に至った（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-55j，Table 2.7.4-56j）。死亡した被験者の詳細は 2.7.4.3.1.2 に示した。

#### 2.7.4.6.3.4.3 QT 関連事象

日本人集団の QT 延長に関連する TEAE の要約を表 2.7.4-58 に示し、QT 延長に関連する TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-59 に示した。

600 mg QD 群の日本人集団では、QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 22.7%（10/44 名）で、QT 延長に関連する TRAE の発現割合は 20.5%（9/44 名）であった。QT 延長に関連する TEAE の内訳は、心電図 QT 延長（20.5%［9/44 名］）及び失神（2.3%［1/44 名］）であった。Grade 3 以上の QT 延長に関連する TEAE が 3 名（心電図 QT 延長 2 名、失神 1 名）に認められた。失神は重篤で、心電図 QT 延長はいずれも非重篤であった。QT 延長に関連する TEAE の 86.7%は消失し、いずれも治療を必要としなかった（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_1_1_a_osei_ss_ij）。投与中止に至った QT 延長に関連する TEAE はなかった。休薬に至った QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 2.3%（1/44 名）、減量に至った QT 延長に関連する TEAE の発現割合は 4.5%（2/44 名）であった。

表 2.7.4-58 QT 延長に関連する TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Torsade de pointes/QT prolongation SMQ Broad** | **10 (23.3)** | **10 (22.7)** | **11 (20.8)** |
| Treatment related | 9 (20.9) | 9 (20.5) | 10 (18.9) |
| Serious | 1 ( 2.3)[a] | 1 ( 2.3)[a] | 1 ( 1.9)[a] |
| Grade 3 or higher | 3 ( 7.0) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| Lead to dose interruption | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| Lead to dose reduction | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 2 ( 3.8) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
a: The serious TEAEs was syncope (1 case). None was considered treatment related.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-57j

表 2.7.4-59 QT 延長に関連する TEAE（日本人集団）

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | | Overall<br>N=53<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Torsade de pointes/QT prolongation SMQ Broad** | | **10 (23.3)** | **3 ( 7.0)** | **10 (22.7)** | **3 ( 6.8)** | **11 (20.8)** | **3 ( 5.7)** |
| Electrocardiogram QT prolonged | 心電図 QT 延長 | 9 (20.9) | 2 ( 4.7) | 9 (20.5) | 2 ( 4.5) | 10 (18.9) | 2 ( 3.8) |
| Syncope | 失神 | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) | 1 ( 1.9) |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-58j

全用量群の日本人集団の QTcF のベースラインからの最大変化量を表 2.7.4-60 に、QTcF の最大値を表 2.7.4-61 に示した。

全用量群の日本人集団では、QTcF のベースラインからの最大変化量が 30 ms 以下の被験者の割合は 60.4%（32/53 名）であった。QTcF のベースラインからの最大変化量が 60 ms 超の被験者は 1 名（1.9%）のみであった。全ての被験者でベースラインの QTcF が 480 ms 以下で、ほとんどの被験者は試験期間をとおして QTcF が 480 ms 以下に留まっていた。QTcF の最大値が 480 ms 超 500 ms 以下の被験者の割合は 5.7%（3/53 名）で、QTcF の最大値が 500 ms 超の被験者はいなかった。

表 2.7.4-60 QTcF のベースラインからの最大変化量：全用量群（日本人集団）

| **Baseline (ms) N=53** | **Maximum On-treatment Change[a]** | | | | **Total n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | **≤30 ms n (%)** | **>30 to ≤60 ms n (%)** | **>60 ms n (%)** | **Missing n (%)** | |
| ≤450 ms | 31 (58.5) | 20 (37.7) | 1 (1.9) | 0 | 52 (98.1) |
| >450 to ≤480 ms | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| >480 to ≤500 ms | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >500 ms | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 32 (60.4) | 20 (37.7) | 1 (1.9) | 0 | 53 (100) |

Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
a: Maximum change on-treatment value = maximum change after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-59j

表 2.7.4-61 QTcF の最大値：全用量群（日本人集団）

| **Baseline (ms) N=53** | **Maximum On-treatment Value[a]** | | | | | **Total n (%)** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **≤450 ms n (%)** | **>450 to ≤480 ms n (%)** | **>480 to ≤500 ms n (%)** | **>500 ms n (%)** | **Missing n (%)** | |
| ≤450 ms | 40 (75.5) | 9 (17.0) | 3 (5.7) | 0 | 0 | 52 (98.1) |
| >450 to ≤480 ms | 0 | 1 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.9) |
| >480 to ≤500 ms | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >500 ms | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 40 (75.5) | 10 (18.9) | 3 (5.7) | 0 | 0 | 53 (100) |

Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
a: Maximum change on-treatment value = maximum change after the first dose of study drug and within 30 days after the last dose of study drug.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-60j

全被験者集団と日本人集団で、QT 延長に関連する TEAE の発現パターンに特筆すべき違いはなかった。

### 2.7.4.6.3.4.4 消化器系事象

日本人集団の消化器系 TEAE の要約を表 2.7.4-62 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発

現割合が 2%以上の消化器系 TEAE を表 2.7.4-63 に示した。

600 mg QD 群の日本人集団では、消化器系 TEAE の発現割合は 93.2%（41/44 名）で、消化器系 TRAE の発現割合は 90.9%（40/44 名）であった。発現割合が 10%超の消化器系 TEAE は、下痢（63.6% [28/44 名]）、悪心（56.8% [25/44 名]）、便秘（31.8% [14/44 名]）及び嘔吐（29.5% [13/44 名]）であった。消化器系 TEAE はほとんどが Grade 1 又は 2 で、Grade 3 以上の消化器系 TEAE は嘔吐（1 名）のみであった。消化器系 TEAE はほとんどが非重篤であった。消化器系 TEAE の 67.2%（治療あり：27.6%、治療なし：39.6%）は消失した（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_1_1_a_osei_ss_ij）。投与中止に至った消化器系 TEAE はなかった。休薬に至った消化器系 TEAE の発現割合は 6.8%（3/44 名）、減量に至った消化器系 TEAE の発現割合は 2.3%（1/44 名）であった。

全被験者集団と日本人集団で消化器系 TEAE の発現割合や Grade に明らかな差はなかった。休薬及び減量に至った消化器系 TEAE の発現割合は低く、管理可能であった。

表 2.7.4-62 消化器系 TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Gastrointestinal disorders system organ class** | **40 (93.0)** | **41 (93.2)** | **49 (92.5)** |
| Treatment related | 39 (90.7) | 40 (90.9) | 47 (88.7) |
| Serious | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| Grade 3 or higher | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| Lead to treatment interruption | 2 ( 4.7) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| Lead to dose reduction | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-61j

表 2.7.4-63 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の消化器系 TEAE（日本人集団）

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | | Overall<br>N=53<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Gastrointestinal disorders system organ class** | | **40 (93.0)** | **1 ( 2.3)** | **41 (93.2)** | **1 ( 2.3)** | **49 (92.5)** | **1 ( 1.9)** |
| Diarrhoea | 下痢 | 27 (62.8) | 0 | 28 (63.6) | 0 | 33 (62.3) | 0 |
| Nausea | 悪心 | 24 (55.8) | 0 | 25 (56.8) | 0 | 30 (56.6) | 0 |
| Constipation | 便秘 | 14 (32.6) | 0 | 14 (31.8) | 0 | 18 (34.0) | 0 |
| Vomiting | 嘔吐 | 12 (27.9) | 1 ( 2.3) | 13 (29.5) | 1 ( 2.3) | 17 (32.1) | 1 ( 1.9) |
| Abdominal pain | 腹痛 | 1 ( 2.3) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 3 ( 5.7) | 0 |
| Dental caries | 齲歯 | 2 ( 4.7) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Enterocolitis | 腸炎 | 2 ( 4.7) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Stomatitis | 口内炎 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Angular cheilitis | 口角口唇炎 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Dry mouth | 口内乾燥 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Duodenal ulcer | 十二指腸潰瘍 | 0 | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Dysphagia | 嚥下障害 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Gastrooesophageal reflux disease | 胃食道逆流性疾患 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Toothache | 歯痛 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-62j（改変）

### 2.7.4.6.3.4.5 神経学的事象

日本人集団の神経学的 TEAE の要約を表 2.7.4-64 に示し、いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE を表 2.7.4-65 に示した。

600 mg QD 群の日本人集団では、神経系障害（SOC）の発現割合は 63.6%（28/44 名）、前庭障害（SMQ_広域）の発現割合は 11.4%（5/44 名）、頭痛（HLGT）の発現割合は 15.9%（7/44 名）、末梢性ニューロパチー（SMQ_広域）の発現割合は 34.1%（15/44 名）であった。神経学的 TEAE の多くは本剤と関連ありと判定された。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 2 で、Grade 3 以上の神経学的 TEAE は 2 名（脱髄 1 名、失神 1 名）に認められた（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_7_1_ctcae_o_ss_ij）。神経学的 TEAE はほとんどが非重篤であった。神経学的 TEAE の 38.3%（治療あり：12.8%、治療なし：25.5%）は消失した（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_1_1_a_osei_ss_ij）。投与中止に至った神経学的 TEAE はなかった。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。

全被験者集団と日本人集団で神経学的 TEAE の発現割合や Grade に明らかな差はなかった。休薬及び減量に至った神経学的 TEAE の発現割合は低く、管理可能であった。

表 2.7.4-64 神経学的 TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Nervous system disorders system organ class** | **27 (62.8)** | **28 (63.6)** | **32 (60.4)** |
| Treatment related | 24 (55.8) | 25 (56.8) | 28 (52.8) |
| Serious | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 2 ( 3.8) |
| Grade 3 or higher | 2 ( 4.7) | 2 ( 4.5) | 2 ( 3.8) |
| Lead to treatment interruption | 3 ( 7.0) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| Lead to dose reduction | 2 ( 4.7) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |
| **Peripheral neuropathy SMQ Broad** | **14 (32.6)** | **15 (34.1)** | **17 (32.1)** |
| Treatment related | 12 (27.9) | 13 (29.5) | 14 (26.4) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment interruption | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) |
| Lead to dose reduction | 1 ( 2.3) | 2 ( 4.5) | 2 ( 3.8) |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

| Category | ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%) | 600 mg QD N=44 n (%) | Overall N=53 n (%) |
|---|---|---|---|
| **Vestibular disorders SMQ Broad** | **5 (11.6)** | **5 (11.4)** | **6 (11.3)** |
| Treatment related | 4 ( 9.3) | 4 ( 9.1) | 4 ( 7.5) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment interruption | 0 | 0 | 0 |
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |
| **High level group term of headache** | **6 (14.0)** | **7 (15.9)** | **7 (13.2)** |
| Treatment related | 2 ( 4.7) | 3 ( 6.8) | 3 ( 5.7) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment interruption | 0 | 0 | 0 |
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-63j

表 2.7.4-65 いずれかの安全性解析対象集団で発現割合が 2%以上の神経学的 TEAE（日本人集団）

| **Grouped Terms<br>Preferred Term** | **基本語** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=43<br>n (%)** | | **600 mg QD<br>N=44<br>n (%)** | | **Overall<br>N=53<br>n (%)** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **All Events** | **NCI CTCAE Grade ≥3** | **All Events** | **NCI CTCAE Grade ≥3** | **All Events** | **NCI CTCAE Grade ≥3** |
| **Nervous system disorders SOC** | | **27 (62.8)** | **2 ( 4.7)** | **28 (63.6)** | **2 ( 4.5)** | **32 (60.4)** | **2 ( 3.8)** |
| Dysgeusia | 味覚不全 | 12 (27.9) | 0 | 13 (29.5) | 0 | 15 (28.3) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 7 (16.3) | 0 | 8 (18.2) | 0 | 9 (17.0) | 0 |
| Headache | 頭痛 | 6 (14.0) | 0 | 7 (15.9) | 0 | 7 (13.2) | 0 |
| Dizziness | 浮動性めまい | 5 (11.6) | 0 | 5 (11.4) | 0 | 6 (11.3) | 0 |
| Dysaesthesia | 異常感覚 | 3 ( 7.0) | 0 | 3 ( 6.8) | 0 | 4 ( 7.5) | 0 |
| Neuropathy peripheral | 末梢性ニューロパチー | 2 ( 4.7) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Cerebrovascular accident | 脳卒中 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Decreased vibratory sense | 振動覚低下 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Demyelination | 脱髄 | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) | 1 ( 1.9) |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Myelopathy | 脊髄症 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Neuralgia | 神経痛 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Sciatica | 坐骨神経痛 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Syncope | 失神 | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 2.3) | 1 ( 1.9) | 1 ( 1.9) |

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC 600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | | Overall<br>N=53<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Peripheral neuropathy SMQ Broad** | | **14 (32.6)** | **0** | **15 (34.1)** | **0** | **17 (32.1)** | **0** |
| Peripheral sensory neuropathy | 末梢性感覚ニューロパチー | 7 (16.3) | 0 | 8 (18.2) | 0 | 9 (17.0) | 0 |
| Dysaesthesia | 異常感覚 | 3 ( 7.0) | 0 | 3 ( 6.8) | 0 | 4 ( 7.5) | 0 |
| Neuropathy peripheral | 末梢性ニューロパチー | 2 ( 4.7) | 0 | 2 ( 4.5) | 0 | 2 ( 3.8) | 0 |
| Decreased vibratory sense | 振動覚低下 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Hypoaesthesia | 感覚鈍麻 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Myelopathy | 脊髄症 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |
| Neuralgia | 神経痛 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 2.3) | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase; SMQ, standardized MedDRA query; SOC, system organ class
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-64j（改変）

#### 2.7.4.6.3.4.6 高尿酸血症

日本人集団の高尿酸血症に関連する TEAE の要約を表 2.7.4-66 に、高尿酸血症に関連する TEAE 別の発現割合を表 2.7.4-67 に示した。

600 mg QD 群の日本人集団では、高尿酸血症に関連する TEAE の発現割合は 9.1%（4/44 名）で、高尿酸血症に関連する TEAE（PT）は高尿酸血症であった。高尿酸血症はいずれも本剤と関連ありと判定され、非重篤で、Grade 2 以下であった。高尿酸血症に関連する TEAE の 80.0%（治療あり：60.0%、治療なし：20.0%）は消失した（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc t_3_2_1_1_osei_ss_ij）。投与中止、休薬又は減量に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなかった。

全被験者集団と日本人集団で高尿酸血症に関連する TEAE の発現割合や Grade に明らかな差はなかった。投与中止、休薬又は減量に至った高尿酸血症に関連する TEAE はなく、管理可能であった。

表 2.7.4-66 高尿酸血症に関連する TEAE の要約（日本人集団）

| **Category** | **ROS1+NSCLC 600 mg QD N=43 n (%)** | **600 mg QD N=44 n (%)** | **Overall N=53 n (%)** |
|---|---|---|---|
| **Hyperuricemia** | **4 ( 9.3)** | **4 ( 9.1)** | **6 (11.3)** |
| Treatment related | 4 ( 9.3) | 4 ( 9.1) | 6 (11.3) |
| Serious | 0 | 0 | 0 |
| Grade 3 or higher | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment interruption | 0 | 0 | 0 |
| Lead to dose reduction | 0 | 0 | 0 |
| Lead to treatment discontinuation | 0 | 0 | 0 |
| Lead to death | 0 | 0 | 0 |

Abbreviations: NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-65j

表 2.7.4-67 高尿酸血症に関連する TEAE（日本人集団）

| Grouped Terms<br>Preferred Term | 基本語 | ROS1+NSCLC<br>600 mg QD<br>N=43<br>n (%) | | 600 mg QD<br>N=44<br>n (%) | | Overall<br>N=53<br>n (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 | All Events | NCI CTCAE Grade ≥3 |
| **Hyperuricemia** | | **4 ( 9.3)** | **0** | **4 ( 9.1)** | **0** | **6 (11.3)** | **0** |
| Hyperuricaemia | 高尿酸血症 | 4 ( 9.3) | 0 | 4 ( 9.1) | 0 | 5 ( 9.4) | 0 |
| Blood uric acid increased | 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1.9) | 0 |

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI, National Cancer Institute; NSCLC, non-small cell lung cancer; QD, once daily; ROS1, ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase
Integrated studies include AB-106-G208, and DS6051-A-J102.
Cutoff date: G208: 2024-06-07, J102: 2021-12-28.
引用元：5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-66j

#### 2.7.4.6.3.4.7 骨折

本剤を投与された日本人被験者のうち 2 名に骨折（脊椎圧迫骨折 1 名、骨折 1 名）が認められた。いずれの事象も、非重篤、Grade 2 以下で、本剤と関連なしと判定された（5.3.5.3.3-2 ISS Adhoc Table 2.7.4-68j，Table 2.7.4-69j）。

### 2.7.4.6.4 食事の影響

AB-106-U113 試験（以下、U113 試験）では、健康成人を対象に本剤の安全性に対する食事の影響を評価した。U113 試験の PK 評価の結果を 2.7.2 に記載した。総じて、高脂肪食はタレトレクチニブの曝露量を増加させることが示された。

U113 試験では、死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った TEAE、AESI、Grade 3 以上の TEAE は認められなかった。TEAE の発現割合は、食後投与下より空腹時投与下で高かった。TEAE は、全体で 21 名（65.6%）に 59 件発現し、空腹時投与下では 20 名（62.5%）に 37 件、食後投与下では 10 名（32.3%）に 22 件発現した。

### 2.7.4.6.5 薬物相互作用

AB-106-C110 試験（本剤を被相互作用薬として、強力な CYP3A 阻害剤［イトラコナゾール］又は誘導剤［リファンピン］と併用投与）（以下、C110 試験）、AB-106-C111 試験（本剤を相互作用薬として、P-gp の基質であるジゴキシンと併用投与）、AB-106-C114 試験（本剤を被相互作用薬として、プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールと併用投与）で、本剤と他の薬剤との相互作用を評価した。これらの試験での PK 評価の結果は 2.7.2.2.5 に記載した。

C110 試験では、中国人健康成人男性を対象として、強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールの併用投与が本剤の PK パラメータに及ぼす影響を評価した。その結果、本剤（200 mg）とイトラコナゾール（200 mg）の併用投与により、タレトレクチニブの曝露量が有意に増加した。本剤単独投与時の TEAE の発現割合は 28.6%（8 名）で、本剤（200 mg）とイトラコナゾール（200 mg）の併用投与時の TEAE の発現割合は 78.6%（22 名）であった。Grade 3 以上の TEAE、重篤な TEAE 及び AESI は認められなかった。C110 試験の PK 評価の結果は 2.7.2.2.5.1.1 に記載し、詳細は 2.7.6 及び総括報告書に記載した。

### 2.7.4.6.6 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中又は授乳中の女性に対する本剤の安全性の評価はしていない。データカットオフ時点で、本剤の臨床試験では、女性被験者の妊娠が 2 件と男性被験者の女性パートナーの妊娠が 1 件報告された。有害事象又は異常な妊娠転帰との関連性は認められなかった。これら 3 件の概要を以下に示した。

- 3[redacted] 歳の中国人女性で、本剤 600 mg QD の投与開始から 186 日後に妊娠が判明し、直ちに本剤の投与を中止した。妊娠週数 33 週 + 6 日で、身長 40 cm、体重 1880 g の男児を出産した。新生児に異常は認められなかった。
- 3[redacted] 歳の中国人女性で、本剤 600 mg QD の投与開始から約 370 日後に妊娠したと推定された。Day 412 に経膣超音波検査により妊娠が判明し、直ちに本剤の投与を中止した。最終投与は Day 411 であった。妊娠週数は 8 週であった。Day 423 に中絶手術を実施した。妊娠又は中絶に伴う有害事象又は合併症は認められなかった。

- 3[redacted]歳の中国人男性被験者の女性パートナーで、男性被験者の本剤 600 mg QD 投与開始から 126 日後に妊娠が判明した。妊娠判明時の妊娠日数は 40 日で、超音波検査で確認した。mifepristone と misoprostol を用いて中絶した。パートナーに妊娠又は中絶に伴う有害事象又は合併症は認められなかった。

#### 2.7.4.6.7 過量投与

データカットオフ時点で、安全性解析対象集団に過量投与の報告はなかった。過量投与の治療は、バイタルサインのモニタリングと患者の臨床状態の観察を含む全般的な支持療法を行う。

#### 2.7.4.6.8 薬物乱用

本申請資料に含めた非臨床試験及び臨床試験では、薬物乱用の可能性について系統的な検討は行わなかった。動物又はヒトでの依存性に関する情報はない。有害事象の評価では、多幸感、鎮静、気分の変化を示唆するものはなかった。

#### 2.7.4.6.9 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象を評価する試験又は系統的解析は実施していない。本剤の臨床試験では、離脱症状又は反跳現象に関連する TEAE は認められなかった。

#### 2.7.4.6.10 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価した試験は実施していない。集中力や反応力に影響を及ぼす症状が認められた場合は、症状が消失するまで運転や機械の使用をしないことが推奨される。

### 2.7.4.7 市販後データ

本剤が市販されている国はまだない。

### 2.7.4.8 安全性のまとめ

本剤の安全性は、統合した 3 つの安全性解析対象集団（ROS1+NSCLC 600 mg QD 群：337 名、600 mg QD 群：352 名、全用量群：412 名）を用いて評価した。

本剤の曝露状況に 3 つの安全性解析対象集団間で大きな差はなかった。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、相対用量強度は 98.73%であった。352 名中 203 名（57.7%）は 9 か月以上本剤を投与しており、59 名（16.8%）は 24 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）又は胃腸障害（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 は用量変更又は投与中止の必要がなかった。処置を必要とした TEAE の多くは、本剤の休薬又は減量、もしくは標準的な対症

療法により消失した。経時的な結果から、本剤の長期投与の安全性プロファイルの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。

600 mg QD 群で 2 名以上に発現した死亡に至った TEAE（Grade 5）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 TEAE は肺炎で、5 名に認められた。本剤を投与した被験者（全用量群）のうち、治験責任医師により関連ありと判定された死亡に至った TEAE（TRAE）は 4 名に認められた。治験依頼者は、このうち 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。

potential Hy's Law 基準に該当した被験者は 2 名で、AESI として報告された。AESI はいずれも重篤で、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。

報告された全ての肝関連 TEAE のうち、よくみられた肝関連 TEAE は低 Grade の肝機能検査値異常で、その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、用量変更又は投与中止の必要はなかった。

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、治療を行わずに完全に回復し、ほとんどは本剤の休薬又は減量の必要がなかった。

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 であった。ほとんどは本剤の減量又は投与中止の必要がなかった。

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。

全般的な安全性プロファイルに、年齢、性別、人種又は地域による違いはなかった。

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。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されるものであった。

日本人集団での安全性の結果は、全被験者集団の結果とおおむね同様であり、特筆すべき違いはなかった。

### 2.7.4.9 付録

表 2.7.4-68 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（G208 試験）

コホート 1（ROS1 TKI 未治療群）

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Perirectal abscess<br>直腸周囲膿瘍 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 11MAR2023(9)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 1 | 2,3,6 | 4 |
| | Sepsis<br>敗血症 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 11MAR2023(9)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 4 | 2,3,6 | 4 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 11MAR2023(9)/<br>16MAR2023(14) | 6 | 2 | 5 | 4 | 1,2,3,6 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN-JPN | Syncope<br>失神 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 11FEB2022(59)/<br>14FEB2022(62) | 4 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN-JPN | Rash maculo-papular<br>斑状丘疹状皮疹 | Skin and subcutaneous tissue disorders<br>皮膚および皮下組織障害 | 24AUG2022(30)/<br>19OCT2022(86) | 57 | 2 | 2-3-2-1 | 5-5-5-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pericardial effusion<br>心嚢液貯留 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 16JUL2023(83)/<br>22JUL2023(89) | 7 | 2 | 3 | 4 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Oesophageal obstruction<br>食道閉塞症 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 15NOV2023(420)/<br>-(-) | | 2 | 3-2 | 4-5 | 3,6 | 3 |
| [redacted]<br>WHITE | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 19MAY2023(36)/<br>26MAY2023(43) | 8 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | Radiation pneumonitis<br>放射線肺臓炎 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 19MAY2023(36)/<br>26MAY2023(43) | 8 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Headache<br>頭痛 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 11APR2024(478)/<br>-(-) | | 2 | 1-3-2 | 1-1-1 | 3 | 4 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Macular hole<br>黄斑円孔 | Eye disorders<br>眼障害 | 17OCT2023(301)/<br>19DEC2023(364) | 64 | 2 | 3 | 3 | 6 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 02JUN2023(108)/<br>13JUN2023(119) | 12 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| | Bronchospasm<br>気管支痙攣 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 28DEC2023(317)/<br>30DEC2023(319) | 3 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20FEB2023(236)/<br>-(-) | | 2 | 1-3-1-3 | 1-1-1-1 | 3 | 4 |
| | Pneumothorax<br>気胸 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10MAR2023(254)/<br>18APR2023(293) | 40 | 2 | 1-3-1 | 1-1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Disease progression<br>疾患進行 | General disorders and administration site conditions | 21NOV2023(489)/<br>21NOV2023(489) | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 5 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 29AUG2022(34)/<br>14SEP2022(50) | 17 | 2 | 2-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| | Pneumothorax<br>気胸 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 05SEP2022(41)/<br>14SEP2022(50) | 10 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hydrothorax<br>胸水症 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20OCT2022(86)/<br>20OCT2022(86) | 1 | 2 | 5 | 4 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pericardial effusion<br>心嚢液貯留 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 18JUL2023(68)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 18JUL2023(68)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Interstitial lung disease<br>間質性肺疾患 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10JAN2024(232)/<br>-(-) | | 1 | 2-1 | 3-1 | 3 | 4 |

コホート 2（ROS1 TKI 既治療群）

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN-JPN | Demyelination<br>脱髄 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 22DEC2023(347)/<br>-(-) | | 1 | 2-3-2-1 | 2-3-1-5 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Superior vena cava syndrome<br>上大静脈症候群 | Vascular disorders<br>血管障害 | 07JAN2022(25)/<br>20JAN2022(38) | 14 | 2 | 3 | 1 | 6 | 1 |
| | Cardiac arrest<br>心停止 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 24JAN2022(42)/<br>24JAN2022(42) | 1 | 2 | 5 | 1 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19<br>COVID-19 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 04MAY2022(66)/<br>10MAY2022(72) | 7 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Cerebral infarction<br>脳梗塞 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 21SEP2023(231)/<br>26SEP2023(236) | 6 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 04OCT2023(244)/<br>22OCT2023(262) | 19 | 2 | 3 | 1 | 3,6 | 1 |
| | Pulmonary oedema<br>肺水腫 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 01NOV2023(272)/<br>-(-) | | 1 | 3 | 4 | 3 | 4 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Cardiac tamponade<br>心タンポナーデ | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 24MAY2024(381)/<br>28MAY2024(385) | 5 | 2 | 4 | 1 | 2,3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>UNKNOWN | Pulmonary embolism<br>肺塞栓症 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15APR2024(162)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15APR2024(162)/<br>16APR2024(163) | 2 | 2 | 2 | 4 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Epilepsy<br>てんかん | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 05MAY2024(438)/<br>09MAY2024(442) | 5 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Generalised oedema<br>全身性浮腫 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 17JUL2023(235)/<br>18JUL2023(236) | 2 | 2 | 5 | 4 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>WHITE | Renal mass<br>腎腫瘤 | Renal and urinary disorders<br>腎および尿路障害 | 11MAR2024(475)/<br>13MAR2024(477) | 3 | 2 | 2 | 5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Muscular weakness<br>筋力低下 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 27APR2023(294)/<br>-(-) | | 2 | 2-3 | 1-2 | 2,3 | 4 |
| | Intracranial tumour haemorrhage<br>頭蓋内腫瘍出血 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 09MAY2023(306)/<br>-(-) | | 2 | 4-2 | 5-5 | 2 | 4 |

コホート 3

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE | Muscle spasms<br>筋痙縮 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 14JUN2023(1)/<br>16AUG2023(64) | 64 | 2 | 3-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 24FEB2024(506)/<br>03MAR2024(514) | 9 | 2 | 2-3 | 2-2 | 3 | 1 |
| | Hypoxia<br>低酸素症 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 15MAR2024(526)/<br>20MAR2024(531) | 6 | 2 | 3 | 5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Hypotension<br>低血圧 | Vascular disorders<br>血管障害 | 19JAN2023(91)/<br>22JAN2023(94) | 4 | 2 | 3-1 | 2-1 | 3 | 1 |
| | Vomiting<br>嘔吐 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 26MAR2023(157)/<br>28MAR2023(159) | 3 | 2 | 3 | 5 | 3 | 1 |
| | Hypotension<br>低血圧 | Vascular disorders<br>血管障害 | 28APR2023(190)/<br>02MAY2023(194) | 5 | 2 | 3 | 5 | 3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Lumbar vertebral fracture<br>腰椎骨折 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 05JUN2023(300)/<br>11JUN2023(306) | 7 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | Lumbar vertebral fracture<br>腰椎骨折 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 17SEP2023(404)/<br>21SEP2023(408) | 5 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| | COVID-19 pneumonia<br>COVID-19 肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 23MAR2024(592)/<br>10APR2024(610) | 19 | 2 | 3 | 2 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 25SEP2023(41)/<br>-(-) | | 2 | 2 | 2 | 3 | 4 |
| | Disease progression<br>疾患進行 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 16OCT2023(62)/<br>16OCT2023(62) | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Pneumonia bacterial<br>細菌性肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 10JAN2024(57)/<br>24JAN2024(71) | 15 | 2 | 5 | 5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Dysarthria<br>構語障害 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 23JAN2024(35)/<br>30JAN2024(42) | 8 | 2 | 3 | 4 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Cerebrovascular accident<br>脳卒中 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 17JAN2024(192)/<br>17JAN2024(192) | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| [redacted]<br>WHITE | COVID-19 pneumonia<br>COVID-19 肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 31DEC2023(159)/<br>24JAN2024(183) | 25 | 2 | 3-5 | 2-5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>WHITE | Haematuria<br>血尿 | Renal and urinary disorders<br>腎および尿路障害 | 14NOV2023(230)/<br>22NOV2023(238) | 9 | 2 | 2-3 | 5-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>UNKNOWN | Neck pain<br>頚部痛 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 09JAN2024(104)/<br>19JAN2024(114) | 11 | 2 | 3-2 | 4-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>WHITE | Pulmonary sepsis<br>肺敗血症 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 21MAR2024(92)/<br>25MAR2024(96) | 5 | 2 | 4-5 | 5-5 | 1,3 | 5 |

コホート 4

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE (days) | Relationship[2] | Grade | Actions Taken[3] | Reason for SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Interstitial lung disease<br>間質性肺疾患 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 17SEP2023(12)/<br>-(-) | | 1 | 3-1-2 | 3-1-1 | 3 | 4 |
| | Cerebral infarction<br>脳梗塞 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 04OCT2023(29)/<br>-(-) | | 2 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | Cardiac arrest<br>心停止 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 17OCT2023(42)/<br>17OCT2023(42) | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 27NOV2023(48)/<br>-(-) | | 2 | 2-3 | 2-4 | 3 | 4 |
| | Hypotension<br>低血圧 | Vascular disorders<br>血管障害 | 15DEC2023(66)/<br>15DEC2023(66) | 1 | 2 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>WHITE | Back pain<br>背部痛 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 28OCT2023(79)/<br>10JAN2024(153) | 75 | 2 | 3-1 | 2-1 | 3 | 1 |
| | Pathological fracture<br>病的骨折 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 04DEC2023(116)/<br>16DEC2023(128) | 13 | 2 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | Respiratory tract infection<br>気道感染 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 01APR2024(235)/<br>-(-) | | 2 | 3-1 | 2-2 | 3 | 4 |
| | Dyspnoea<br>呼吸困難 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11APR2024(245)/<br>14APR2024(248) | 4 | 2 | 4-5 | 5-5 | 1,3 | 5 |

コホート 5

| Subject ID | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE (days) | Relationship[2] | Grade | Actions Taken[3] | Reason for SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN-JPN | Stevens-Johnson syndrome<br>スティーヴンス・ジョンソン症候群 | Skin and subcutaneous tissue disorders<br>皮膚および皮下組織障害 | 24MAY2024(11)/<br>-(-) | | 1 | 3-2 | 4-5 | 3,6 | 3 |

Abbreviations: Dur., Duration; SAE, Serious Adverse Event.
[1] Trial day was calculated relative to the start date of study treatment.
[2] Relationship: 1=Related; 2=Unrelated.
[3] Actions Taken: 1=Dose not changed; 2=Drug interrupted; 3=Drug interrupted/reduced; 4=Drug withdrawn; 5=Not applicable; 6=Unknown.
[4] Reason for SAE: 1=Result in death; 2=Life threatening; 3=Require or prolong hospitalization; 4=Persistent or significant disability/incapacity; 5=Congenital anomaly/birth defect; 6=Other important medical event.
[5] Outcome: 1=Recovered/Resolved; 2=Recovered/Resolved With Sequelae; 3=Recovering/Resolving; 4=Not Recovered/Not Resolved; 5=Fatal; 6=Unknown.
引用元：5.3.5.2.4-3 AB-106-G208 試験 Listing 14.3.2.1, 5.3.5.2.4-23 AB-106-G208 試験 Listing 16.2.4.1.1

表 2.7.4-69 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（C203 試験）

ROS1 TKI 未治療群

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19<br>COVID-19 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 01JAN2023(894)/<br>06JUN2023(1050) | 157 | 5 | 2-3-2-1 | 1-3-5-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Ureterolithiasis<br>尿管結石症 | Renal and urinary disorders<br>腎および尿路障害 | 30JAN2022(544)/<br>07MAY2022(641) | 98 | 4 | 2-3-1 | 3-3-5 | 3 | 1 |
| | Intracranial mass<br>頭蓋内腫瘤 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 17APR2023(986)/<br>-(-) | | 5 | 1-3-1 | 1-5-1 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Headache<br>頭痛 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 01MAR2024(1230)/<br>-(-) | | 4 | 3-1 | 1-5 | 3 | 6 |
| | Nausea<br>悪心 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 01MAR2024(1230)/<br>-(-) | | 4 | 3-1 | 1-5 | 3 | 6 |
| | Vomiting<br>嘔吐 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 01MAR2024(1230)/<br>-(-) | | 4 | 3-1 | 1-5 | 3 | 6 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 18NOV2020(28)/<br>25FEB2021(127) | 100 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Appendicitis<br>虫垂炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 18OCT2023(1049)/<br>23OCT2023(1054) | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Rash<br>発疹 | Skin and subcutaneous tissue disorders<br>皮膚および皮下組織障害 | 14JUN2021(96)/<br>01JUL2021(113) | 18 | 3 | 2-3 | 1-3 | 3 | 2 |
| [redacted]<br>ASIAN | Platelet count decreased<br>血小板数減少 | Investigations<br>臨床検査 | 02JUL2021(95)/<br>-(-) | | 3 | 4 | 5 | 2 | 4 |
| | Hepatic failure<br>肝不全 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 02JUL2021(95)/<br>05JUL2021(98) | 4 | 3 | 3-5 | 5-5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 05MAY2022(387)/<br>09DEC2022(605) | 219 | 3 | 2-3-2-1 | 1-4-5-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Brain oedema<br>脳浮腫 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 27JAN2023(630)/<br>-(-) | | 5 | 1-3-1 | 1-1-5 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Haemoptysis<br>喀血 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 24NOV2021(202)/<br>29NOV2021(207) | 6 | 3 | 1-3-2 | 1-1-3 | 3 | 1 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 19FEB2022(289)/<br>07APR2022(336) | 48 | 3 | 3-5 | 3-5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 28FEB2023(662)/<br>-(-) | | 4 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19 pneumonia<br>COVID-19 肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 05JAN2023(78)/<br>20MAR2023(152) | 75 | 5 | 2-3-2-1 | 1-3-5-1 | 3 | 2 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Cardiopulmonary failure<br>心肺不全 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 25DEC2022(25)/<br>26DEC2022(26) | 2 | 4 | 4-5 | 1-1 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Epstein-Barr virus infection<br>エプスタイン・バーウイルス感染 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 08MAY2021(31)/<br>11JUN2021(65) | 35 | 4 | 1-3 | 3-3 | 3 | 1 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 20JUL2021(104)/<br>19OCT2021(195) | 92 | 4 | 1-3-2 | 3-5-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 23NOV2022(36)/<br>18MAY2023(212) | 177 | 4 | 2-1 | 1-5 | 3 | 1 |
| | Pericardial effusion<br>心嚢液貯留 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 28NOV2022(41)/<br>17FEB2023(122) | 82 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia mycoplasmal<br>マイコプラズマ性肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 27MAY2021(51)/<br>09JUN2021(64) | 14 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 09MAY2022(367)/<br>13MAY2022(371) | 5 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 22JUN2022(411)/<br>24JUN2022(413) | 3 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| | Pneumothorax<br>気胸 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 05JUL2022(424)/<br>24AUG2022(474) | 51 | 4 | 3-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 23AUG2022(473)/<br>27AUG2022(477) | 5 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 29JUN2023(254)/<br>06JUL2023(261) | 8 | 4 | 2 | 3 | 3 | 1 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 20SEP2023(337)/<br>25SEP2023(342) | 6 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 27JUL2021(201)/<br>-(-) | | 4 | 2 | 1 | 3 | 4 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia bacterial<br>細菌性肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 10AUG2022(553)/<br>14SEP2022(588) | 36 | 4 | 3-1 | 1-1 | 3 | 2 |
| | Acute myocardial infarction<br>急性心筋梗塞 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 07DEC2022(672)/<br>-(-) | | 4 | 3-2 | 3-1 | 3 | 3 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19 pneumonia<br>COVID-19 肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 15AUG2023(845)/<br>03SEP2023(864) | 20 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | Liver injury<br>肝損傷 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 06DEC2023(958)/<br>-(-) | | 2 | 1 | 3 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Anal abscess<br>肛門膿瘍 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 12APR2023(658)/<br>18APR2023(664) | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | Anal fistula<br>痔瘻 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 12APR2023(658)/<br>18APR2023(664) | 7 | 5 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Vertebrobasilar insufficiency<br>椎骨脳底動脈不全 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 17DEC2022(698)/<br>18APR2023(820) | 123 | 4 | 1-3-1 | 1-1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pericardial effusion<br>心嚢液貯留 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 09AUG2021(103)/<br>-(-) | | 4 | 4-2 | 1-1 | 2,3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Intervertebral disc protrusion<br>椎間板突出 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 04JUL2023(960)/<br>-(-) | | 4 | 2-1 | 1-1 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pericardial effusion<br>心嚢液貯留 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 28OCT2023(1017)/<br>02NOV2023(1022) | 6 | 4 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 30DEC2023(1080)/<br>17JAN2024(1098) | 19 | 5 | 2 | 5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 31MAY2021(55)/<br>05NOV2021(213) | 159 | 1 | 3-2-1-3-1 | 2-5-5-2-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 19DEC2022(95)/<br>01JAN2023(108) | 14 | 4 | 3-5 | 3-4 | 1,2,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Femur fracture<br>大腿骨骨折 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 11JUN2021(29)/<br>16AUG2021(95) | 67 | 4 | 3-2 | 3-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Death<br>死亡 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 01AUG2023(278)/<br>01AUG2023(278) | 1 | 4 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Spinal compression fracture<br>脊椎圧迫骨折 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 15JUL2021(28)/<br>-(-) | | 5 | 3 | 1 | 3 | 4 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 18JUL2021(31)/<br>09AUG2021(53) | 23 | 1 | 3 | 3 | 3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Dizziness<br>浮動性めまい | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 27OCT2022(70)/<br>06NOV2022(80) | 11 | 3 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| | Headache<br>頭痛 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 27OCT2022(70)/<br>22DEC2022(126) | 57 | 3 | 3-1 | 3-1 | 3 | 1 |
| | Nausea<br>悪心 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 27OCT2022(70)/<br>__JUL2023(-) | | 3 | 1-3-1 | 1-3-5 | 3 | 1 |
| | Vomiting<br>嘔吐 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 27OCT2022(70)/<br>__JUL2023(-) | | 3 | 1-3-1 | 1-3-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19<br>COVID-19 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 06JAN2023(780)/<br>17APR2023(881) | 102 | 5 | 3-2-1 | 3-1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Dysphagia<br>嚥下障害 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 10DEC2021(215)/<br>-(-) | | 4 | 1-3 | 1-5 | 3 | 4 |
| | Multiple organ dysfunction syndrome<br>多臓器機能不全症候群 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 30DEC2021(235)/<br>30DEC2021(235) | 1 | 4 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 22MAR2023(128)/<br>29MAY2023(196) | 69 | 5 | 2-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Intervertebral disc protrusion<br>椎間板突出 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 19JUN2023(755)/<br>25JUN2023(761) | 7 | 4 | 3 | 1 | 3 | 2 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 08FEB2023(100)/<br>07MAR2023(127) | 28 | 4 | 3-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 12JAN2023(610)/<br>29JAN2023(627) | 18 | 4 | 3-5 | 5-5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Respiratory failure<br>呼吸不全 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 11NOV2023(935)/<br>11NOV2023(935) | 1 | 4 | 5 | 5-5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 08MAY2021(30)/<br>18FEB2022(316) | 287 | 1 | 1-2-3-2-1-2-1-2-1-2-1-3 | 1-1-2-5-5-3-5-2-5-3-5-4 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 27MAR2023(139)/<br>04APR2023(147) | 9 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Alanine aminotransferase increased<br>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | Investigations<br>臨床検査 | 16DEC2022(43)/<br>23DEC2022(50) | 8 | 3 | 1-2-1 | 1-3-5 | 3 | 1 |
| | Aspartate aminotransferase increased<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | Investigations<br>臨床検査 | 16DEC2022(43)/<br>23DEC2022(50) | 8 | 3 | 1-2-3-2-1 | 1-1-3-5-5 | 3 | 1 |
| | Aspartate aminotransferase increased<br>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | Investigations<br>臨床検査 | 04SEP2023(305)/<br>17JAN2024(440) | 136 | 3 | 1-2-3-2-1 | 1-1-3-5-2 | 3 | 1 |

ROS1 TKI 既治療群

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 14DEC2022(13)/<br>26DEC2022(25) | 13 | 3 | 2-1-5 | 5-5-5 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Cardiac failure<br>心不全 | Cardiac disorders<br>心臓障害 | 15DEC2023(383)/<br>15DEC2023(383) | 1 | 4 | 3-5 | 5-5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Interstitial lung disease<br>間質性肺疾患 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 02FEB2022(176)/<br>-(-) | | 3 | 3-4-3 | 4-5-5 | 2,3 | 4 |
| | Pneumonia bacterial<br>細菌性肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 02FEB2022(176)/<br>-(-) | | 4 | 3-4-3 | 4-5-5 | 2,3 | 4 |
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19 pneumonia<br>COVID-19 肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 13JAN2023(127)/<br>04MAR2023(177) | 51 | 5 | 3-1 | 3-5 | 3 | 1 |
| | Interstitial lung disease<br>間質性肺疾患 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 13JAN2023(127)/<br>04MAR2023(177) | 51 | 3 | 3-1-2 | 3-5-4 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Cerebral haemorrhage<br>脳出血 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 24JUL2021(121)/<br>26JUL2021(123) | 3 | 4 | 4-5 | 3-4 | 1,3 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pleural effusion<br>胸水 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 07FEB2022(82)/<br>24FEB2022(99) | 18 | 4 | 3 | 1 | 3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE<br>(days) | Relationship[2] | Grade | Actions<br>Taken[3] | Reason for<br>SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Osteoarthritis<br>変形性関節症 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 01FEB2023(494)/<br>-(-) | | 5 | 1-3-1 | 1-3-5 | 3 | 3 |
| | Humerus fracture<br>上腕骨骨折 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 29FEB2024(887)/<br>-(-) | | 5 | 3 | 1 | 4 | 3 |
| | Joint dislocation<br>関節脱臼 | Injury, poisoning and procedural complications<br>傷害、中毒および処置合併症 | 29FEB2024(887)/<br>-(-) | | 5 | 3 | 1 | 4 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Pulmonary embolism<br>肺塞栓症 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 28JAN2021(36)/<br>-(-) | | 4 | 3 | 4 | 2,3 | 4 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 04FEB2021(43)/<br>08FEB2021(47) | 5 | 5 | 3-5 | 5-5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Brain oedema<br>脳浮腫 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 04JUN2024(930)/<br>-(-) | | 5 | 2-3 | 3-3 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Drug-induced liver injury<br>薬物性肝障害 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 19JAN2023(42)/<br>01FEB2023(55) | 14 | 1 | 3-2-1 | 2-3-2 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Acute kidney injury<br>急性腎障害 | Renal and urinary disorders<br>腎および尿路障害 | 01AUG2021(11)/<br>-(-) | | 3 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| | Acute respiratory distress syndrome<br>急性呼吸窮迫症候群 | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 04AUG2021(14)/<br>-(-) | | 4 | 4 | 5 | 2 | 4 |
| | Pneumonia<br>肺炎 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 04AUG2021(14)/<br>-(-) | | 4 | 4 | 5 | 2 | 4 |
| | Sepsis<br>敗血症 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 04AUG2021(14)/<br>-(-) | | 4 | 4 | 5 | 2 | 4 |
| | Septic shock<br>敗血症性ショック | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 04AUG2021(14)/<br>-(-) | | 4 | 4 | 5 | 2 | 4 |
| | Multiple organ dysfunction syndrome<br>多臓器機能不全症候群 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 18AUG2021(28)/<br>18AUG2021(28) | 1 | 4 | 5 | 5 | 1 | 5 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 15FEB2022(20)/<br>20APR2022(84) | 65 | 3 | 1-2-3-2-1 | 1-1-1-1-1 | 3 | 1 |

| Subject ID<br>Race | Preferred Term | Primary System Organ Class | Start Date(Trial Days)/<br>End Date(Trial Days)[1] of SAE | Dur. of SAE (days) | Relationship[2] | Grade | Actions Taken[3] | Reason for SAE[4] | Outcome[5] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted]<br>ASIAN | Asthenia<br>無力症 | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | 03JAN2021(32)/<br>-(-) | | 3 | 3-2-1 | 3-5-5 | 3 | 3 |
| | Dizziness<br>浮動性めまい | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 03JAN2021(32)/<br>-(-) | | 3 | 1-2-1-2-1-2-1 | 1-3-5-1-1-1-5 | 3 | 3 |
| | Paraesthesia<br>錯感覚 | Nervous system disorders<br>神経系障害 | 04SEP2023(1006)/<br>11SEP2023(1013) | 8 | 3 | 2-1 | 1-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 21JAN2022(44)/<br>07FEB2023(426) | 383 | 3 | 2-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| | Upper respiratory tract infection<br>上気道感染 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 07NOV2022(334)/<br>01DEC2022(358) | 25 | 4 | 2-1 | 1-1 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Ascites<br>腹水 | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | 06DEC2022(341)/<br>-(-) | | 5 | 2-3 | 1-4 | 3 | 4 |
| [redacted]<br>ASIAN | Hepatic function abnormal<br>肝機能異常 | Hepatobiliary disorders<br>肝胆道系障害 | 15MAY2021(44)/<br>01JUN2021(61) | 18 | 1 | 1-3-2-1 | 1-2-5-5 | 3 | 1 |
| [redacted]<br>ASIAN | Osteoarthritis<br>変形性関節症 | Musculoskeletal and connective tissue disorders<br>筋骨格系および結合組織障害 | 17APR2023(725)/<br>-(-) | | 5 | 3-1-3-2 | 3-1-3-1 | 3 | 3 |
| [redacted]<br>ASIAN | Adenocarcinoma of colon<br>結腸腺癌 | Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)<br>良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 12APR2021(19)/<br>-(-) | | 4 | 1 | 1 | 6 | 6 |
| [redacted]<br>ASIAN | COVID-19<br>COVID-19 | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | 11JAN2023(398)/<br>25MAY2023(532) | 135 | 5 | 3-1 | 5-5 | 3 | 1 |

Abbreviations: Dur., Duration; SAE, Serious Adverse Event.
[1] Trial day was calculated relative to the start date of study treatment.
[2] Relationship: 1=Definitely related; 2=Probably related; 3=Possibly related; 4=Possibly unrelated; 5=Definitely unrelated.
[3] Actions Taken: 1=Dose not changed; 2=Dose reduced; 3=Drug interrupted/delayed; 4=Drug withdrawn; 5=Not applicable.
[4] Reason for SAE: 1=Result in death; 2=Life threatening; 3=Require or prolong hospitalization; 4=Persistent or significant disability/incapacity; 5=Congenital anomaly/birth defect; 6=Other important medical event.
[5] Outcome: 1=Recovered/Resolved; 2=Recovered/Resolved With Sequelae; 3=Recovering/Resolving; 4=Not Recovered/Not Resolved; 5=Fatal; 6=Unknown.
引用元：5.3.5.2.5-3 AB-106-203 試験 Listing 14.3.2.1

表 2.7.4-70 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（C205 試験）

| Subject ID | Dose level | Body System or Organ Class | Dictionary-Derived Term | Start Date/Time of Adverse Event/ (Trial Day)[1] | End Date/Time of Adverse Event/ (Trial Day)[1] | Duration of Adverse Event | Worst Toxicity Grade | Toxicity Grade | Toxicity Grade Change Date | Serious Event | Action Taken with Study Treatment[2] | Outcome of Adverse Event[3] | Investigators Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 600 mg | Blood and lymphatic system disorders<br>血液およびリンパ系障害 | Hypersplenism<br>脾機能亢進 | 2022-08-04(430) | 2022-08-15(441) | 12 | Grade 3 | 3 | | Y | 3 | 2 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Blood and lymphatic system disorders<br>血液およびリンパ系障害 | Splenomegaly<br>脾腫 | 2022-05-09(343) | 2022-05-18(352) | 10 | Grade 3 | 3 | | Y | 3 | 1 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | Ileus<br>イレウス | 2023-09-08(830) | 2023-09-21(843) | 14 | Grade 5 | 3-5 | 2023-09-08/2023-09-21 | Y | 3-3 | 5 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | Upper gastrointestinal haemorrhage<br>上部消化管出血 | 2021-07-20(50) | 2021-07-28(58) | 9 | Grade 3 | 2-3 | 2021-07-20/2021-07-22 | Y | 3-5 | 1 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | Upper gastrointestinal haemorrhage<br>上部消化管出血 | 2022-03-20(293) | 2022-03-29(302) | 10 | Grade 3 | 3 | | Y | 5 | 2 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | Pyrexia<br>発熱 | 2023-08-27(818) | 2023-09-03(825) | 8 | Grade 3 | 2-3 | 2023-08-27/2023-08-28 | Y | 3-3 | 1 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | Vomiting<br>嘔吐 | 2021-10-22(106) | 2021-10-27(111) | 6 | Grade 3 | 3 | | Y | 2 | 1 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Infections and infestations<br>感染症および寄生虫症 | Pneumonia<br>肺炎 | 2021-11-01(116) | -(-) | - | Grade 3 | 3 | | Y | 3 | 4 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Respiratory, thoracic and mediastinal disorders<br>呼吸器、胸郭および縦隔障害 | Dyspnoea<br>呼吸困難 | 2021-11-16(131) | 2021-11-25(140) | 10 | Grade 5 | 5 | | Y | 5 | 5 | POSSIBLY UNRELATED |

| Subject ID | Dose level | Body System or Organ Class | Dictionary-Derived Term | Start Date/Time of Adverse Event/ (Trial Day)[1] | End Date/Time of Adverse Event/ (Trial Day)[1] | Duration of Adverse Event | Worst Toxicity Grade | Toxicity Grade | Toxicity Grade Change Date | Serious Event | Action Taken with Study Treatment[2] | Outcome of Adverse Event[3] | Investigators Causality |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] | 600 mg | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | Asthenia<br>無力症 | 2022-05-01(221) | -(-) | - | Grade 3 | 3-2-1 | 2022-05-01/2022-05-06/2022-05-31 | Y | 3-1-1 | 3 | POSSIBLY RELATED |
| [redacted] | 600 mg | General disorders and administration site conditions<br>一般・全身障害および投与部位の状態 | Pyrexia<br>発熱 | 2023-10-30(768) | 2023-12-19(818) | 51 | Grade 2 | 1-2 | 2023-10-30/2023-11-21 | Y | 3-3 | 1 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Gastrointestinal disorders<br>胃腸障害 | Intestinal perforation<br>腸管穿孔 | 2021-12-24(51) | 2021-12-26(53) | 3 | Grade 5 | 3-5 | 2021-12-24/2021-12-26 | Y | 5-5 | 5 | POSSIBLY UNRELATED |
| [redacted] | 600 mg | Renal and urinary disorders<br>腎および尿路障害 | Renal failure<br>腎不全 | 2021-12-14(41) | -(-) | - | Grade 3 | 3 | | Y | 5 | 4 | POSSIBLY RELATED |

[1] Trial day was calculated relative to the start date of study treatment.
[2] 1 = Dose not Changed; 2 =Dose reduced; 3 = Drug interrupted; 4 = Drug withdrawn; 5 = Not applicable
[3] 1 = Recovered/Resolved; 2 = Recovered/Resolved with Sequelae; 3 = Recovering/Resolving; 4 = Not Recovered/Not Resolved; 5 = Fatal; 6 = Unknown.
Cut Off Date: C205: 2024-06-07.
引用元：5.3.5.2.6-2 AB-106-C205 試験 Listing 14.3.2.1a

表 2.7.4-71 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（U101 試験）

| Segment<br>Cohort<br>Subject | VT: Verbatim Term<br>PT: MedDRA Preferred Term *（日本語）<br>SOC: System Organ Class* | Start date/time/<br>End date/time/<br>Duration (days) | CTCAE Grade | DLT/SAE | Drug-related | Action taken [1] | Other actions [2] | Outcome [3] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Dose Escalation Phase | | | | | | | | |
| 400 mg QD | | | | | | | | |
| [redacted] | VT: Vitreous floaters increased | 2015-05-04/09: 00/48 | 1 | No/ | Yes | I | N | R |
| | PT: vitreous floaters（硝子体浮遊物） | 2015-05-18/11: 00/62 | | Yes | | | | |
| | SOC: Eye Disorders | 15 | | | | | | |
| 800 mg QD | | | | | | | | |
| [redacted] | VT: Dehydration | 5/4/2016/11: 00/182 | 2 | No/ | Yes | R | M | R |
| | PT: Dehydration（脱水） | 2016-05-05/183 | | Yes | | | | |
| | SOC: Metabolism and Nutrition Disorders | 2 | | | | | | |
| 1200 mg QD | | | | | | | | |
| [redacted] | VT: Diarrhoea | 2015-11-21/130 | 3 | No/ | Yes | NC | N | R |
| | PT: Diarrhoea（下痢） | 11/22/2015/131 | | Yes | | | | |
| | SOC: Gastrointestinal Disorders | 2 | | | | | | |
| 400 mg BID cohort | | | | | | | | |
| [redacted] | VT: Cellulitis (abdomen) | 3/26/2018/398 | 3 | No/ | No | NC | M | R |
| | PT: Cellulitis（蜂巣炎） | 3/31/2018/403 | | Yes | | | | |
| | SOC: Infections and Infestations | 6 | | | | | | |
| Food Effect Phase | | | | | | | | |
| [redacted] | VT: Fecal impaction | 2016-02-03/15: 30/14 | 3 | No/ | No | NC | M | R |
| | PT: Faecaloma（糞塊） | 2/5/2016/16 | | Yes | | | | |
| | SOC: Gastrointestinal Disorders | 3 | | | | | | |
| [redacted] | VT: Worsening constipation | 5/31/2016/36 | 3 | No/ | No | I | M; O | R |
| | PT: Constipation（便秘） | 6/2/2016/38 | | Yes | | | | |
| | SOC: Gastrointestinal Disorders | 3 | | | | | | |
| [redacted] | VT: Acute urinary retention | 6/6/2016/42 | 3 | No/ | No | NC | M; O | R |
| | PT: Urinary retention（尿閉） | 6/11/2016/47 | | Yes | | | | |
| | SOC: Renal and Urinary Disorders | 6 | | | | | | |
| [redacted] | VT: Post-dural puncture headache | 8/6/2016/31 | 3 | No/ | No | DW | M | R |
| | PT: Procedural headache（処置による頭痛） | 8/13/2016/38 | | Yes | | | | |
| | SOC: Injury, Poisoning and Procedural Complications | 8 | | | | | | |

Abbreviations: BID, bis in diem/twice a day; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; DLT, dose-limiting toxicity; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SAE, serious adverse event; SOC, system organ class; VT, verbatim term.
* Coded according to MedDRA Version 17.0
Duration is calculated as stop date of adverse event – start date of adverse event + 1.
[1] Action Taken: NC = Dose Not Changed, W = Drug Withdrawn, R = Dose Reduced, INT = Drug Interrupted, INC = Dose Increased.
[2] Other Action: N = None, M = Medication required, H = Hospitalization, O = Other.
[3] Outcome: R = Recovered/Resolved, RS = Recovered/Resolved with sequelae, F = Fatal, NR = Not Recovered/Not Resolved, U = Unknown.
引用元：5.3.5.2.1-2 DS6051-A-U101 試験 Table 37, 5.3.5.2.1-53 DS6051-A-U101 試験 Listing 16.2.7.1b

表 2.7.4-72 重篤な TEAE の一覧／安全性解析対象集団（J102 試験）

| Dose / Level Subject ID | VT: Verbatim Term PT: Preferred Term （日本語 PT） | CTCAE Grade | DLT/ SAE | Relationship to DS-6051b | Action Taken | Other Action | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted] | VT: RETINAL DETACHMENT PT: Retinal detachment （網膜剥離） | 3 | No / Yes | RELATED | Drug Interrupted | Medication required, Hospitalization, Other | Recovered /Resolved |
| DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted] | VT: CANCEROUS MENINGITIS PT: Metastases to meninges （髄膜転移） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Medication required, Hospitalization | Not recovered/ Not resolved |
| | VT: DELIRIUM PT: Delirium（譫妄） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Hospitalization | Not recovered/ Not resolved |
| | VT: ASPIRATION PNEUMONITIS PT: Pneumonia aspiration （誤嚥性肺炎） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Drug Interrupted | Medication required, Hospitalization | Recovering /Resolving |
| | VT: PNEUMOTHORAX PT: Pneumothorax （気胸） | 2 | No / Yes | UNRELATED | Drug Interrupted | Hospitalization, Other | Recovered /Resolved |
| DS-6051b 400 mg QD / Level 1 [redacted] | VT: DRUG INDUCED INTERSTITIAL PNEUMONIA PT: Interstitial lung disease （間質性肺疾患） | 5 | No / Yes | RELATED | Drug Withdrawn | Medication required, Hospitalization, Other | Fatal |
| DS-6051b 600 mg QD / Additional Level [redacted] | VT: STEROIDINDUCED OSTEONECROSIS PT: Osteonecrosis （骨壊死） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Medication required, Hospitalization, Other | Recovering / Resolving |
| DS-6051b 600 mg QD / Additional Level [redacted] | VT: PLEURAL EFFUSION INCREASED PT: Pleural effusion （胸水） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Hospitalization, Other | Recovering / Resolving |
| | VT: FEVER PT: Pyrexia（発熱） | 1 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Hospitalization | Recovered / resolved |
| | VT: VOMITING PT: Vomiting（嘔吐） | 3 | No / Yes | UNRELATED | Dose not changed | Hospitalization | Recovered / resolved |

Abbreviations: CTCAE, common terminology criteria for adverse events; DLT, dose-limiting toxicity; PT, preferred term; QD, quaque die/once daily; SAE, serious adverse event; VT, verbatim term.
Note: PTs were coded using MedDRA Version 21.1.
引用元：5.3.5.2.2-23 DS6051-A-J102 試験 Table 10.6, 5.3.5.2.2-2 DS6051-A-J102 試験 CSR Addendum Body 14.3.3