目次

1. 製品開発の根拠....5
1.1 KRAS G12C変異を有する非小細胞肺癌....5
1.1.1 疾患背景....5
1.1.2 発癌性RAS及びKRAS G12C変異....5
1.1.3 現在の治療及びアンメットメディカルニーズ....6
1.2 sotorasibの概要....13
1.3 臨床開発プログラムの概要....14
1.3.1 海外における臨床開発....14
1.3.2 国内における臨床開発....14
1.3.3 本申請に用いる臨床データパッケージ....15
2. 生物薬剤学に関する概括評価....18
3. 臨床薬理に関する概括評価....19
3.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験....19
3.2 薬物動態及び薬力学的観点からの用量選択に関する考察....19
3.2.1 進行固形癌被験者におけるsotorasibの薬物動態....19
3.2.2 用量選択の妥当性....19
3.2.3 吸収、分布、代謝及び排泄....20
3.2.4 母集団薬物動態及び曝露-反応解析....21
3.2.4.1 母集団薬物動態解析....21
3.2.4.2 曝露-反応解析（有効性）....22
3.2.4.3 曝露-反応解析（安全性）....22
3.3 薬物相互作用....22
3.4 内因性要因....25
3.5 曝露-補正QT間隔解析....25
3.6 日本人及び非日本人におけるsotorasibの薬物動態の比較....25
4. 有効性の概括評価....26
4.1 試験デザインの概要....26
4.1.1 試験デザイン....26
4.1.2 有効性評価項目の適切性....27
4.1.3 統計解析手法....27
4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性....30
4.3 有効性の結果....31
4.4 日本人部分集団における有効性....42
4.4.1 人口統計学的及び他の基準値の特性....42
4.4.2 有効性の結果....43
4.5 第II相部分の有効性の更新データ....46
4.5.1 被験者の内訳....46
4.5.2 有効性の更新結果....47
4.5.3 日本人部分集団における有効性の更新結果....48
5. 安全性の概括評価....49
5.1 安全性の評価....49
5.2 sotorasibへの曝露....50
5.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性....51
5.4 安全性の結果....53
5.4.1 有害事象の概要....53
5.4.2 比較的よく見られる有害事象....54
5.4.3 グレード3以上の有害事象....55
5.4.4 重篤な有害事象....55
5.4.5 死亡....55

5.4.6 その他の重要な有害事象....56
5.4.6.1 治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象....56
5.4.6.2 注目すべき有害事象....56
5.4.7 臨床検査値の評価、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 ..59
5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性....60
5.5.1 部分集団解析....60
5.5.2 妊娠及び授乳時の使用....61
5.5.3 その他の特別な患者集団及び状況....61
5.6 日本人部分集団における安全性....62
5.6.1 曝露状況 62
5.6.2 有害事象の概要....62
5.6.3 比較的よく見られる有害事象....62
5.6.4 グレード3以上の有害事象....62
5.6.5 重篤な有害事象....63
5.6.6 死亡 63
5.6.7 その他の重要な有害事象....63
5.6.7.1 治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象....63
5.6.7.2 注目すべき有害事象....64
5.6.8 日本人被験者における安全性のまとめ....64
5.7 Adverse Drug Reaction....64
6. ベネフィットとリスクに関する結論....66
6.1 治療の背景 66
6.1.1 疾患又は症状....66
6.1.2 現行の治療 66
6.2 ベネフィット....66
6.3 リスク 67
6.4 ベネフィット・リスク評価....68
7. 参考文献 69
8. 付録 74

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
AACR	American Association for Cancer Research　米国癌学会
ADR	adverse drug reaction
ALK	anaplastic lymphoma kinase　未分化リンパ腫キナーゼ
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
AUC	area under the concentration-time curve　濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours　0時間から24時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity　0時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク質
BICR	blinded independent central review　盲検下の独立した中央画像判定機関
BRAF	B-raf　v-rafマウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログB1
BTSR	Best tumor size response　腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率の最大値
CI	confidence interval　信頼区間
C_{max}	maximum observed drug concentration　最高血漿中濃度
COVID-19	coronavirus disease 2019　新型コロナウイルス感染症
CR	complete response　完全奏効
CRC	colorectal cancer　結腸直腸癌
CT	computed tomography　コンピュータ断層撮影法
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
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity　用量制限毒性
DOR	duration of response　奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECG	Electrocardiogram　心電図
EGFR	epidermal growth factor receptor　上皮成長因子受容体
ER	exposure response　曝露-反応
FAS	full analysis set　最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FIH	first-in-human　ヒト初回投与
GCP	Good Clinical Practice　医薬品の臨床試験の実施の基準
GDP	guanosine diphosphate　グアノシン二リン酸
GENIE	genomics evidence neoplasia information exchange
GTP	guanosine triphosphate　グアノシン三リン酸
GTPase	guanosine triphosphatase　グアノシン三リン酸フォスファターゼ
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration　50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation　医薬品規制調和国際会議
I_{gut}	intestinal luminal concentration　腸管内の阻害剤濃度
I_{total}	total concentration of inhibitor　阻害薬剤の総濃度
ISS	Integrated Summary of Safety　併合安全性概要
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog　Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
KRAS G12C	KRAS protein with a G12C amino acid substitution　12番目のアミノ酸グリシン（G）がシステイン（C）に置換されたKRASタンパク
KRAS p.G12C	*KRAS* gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution　G12Cにアミノ酸置換を生じる変異を有する*KRAS*遺伝子
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter

略語又は用語	定義／説明
MRI	magnetic resonance imaging　磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose　最大耐量
NE	not estimable　推定不可
NGS	next generation sequencer　次世代シーケンサー
NSCLC	non-small cell lung cancer　非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic tyrosine receptor kinase　神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OATP	organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OR	overall response　総合効果
ORR	objective response rate　客観的奏効率
OS	overall survival　全生存期間
PCBSD	Percent change from baseline in sum of diameter　腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率
PCR	polymerase chain reaction　ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease　進行
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PFS	progression-free survival　無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetic(s)　薬物動態
PR	partial response　部分奏効
PRO	patient reported outcome　患者報告アウトカム
PS	performance status　パフォーマンスステータス
QD	once daily　1日1回
QTc	corrected-QT　補正QT
QTcF	Fridericia corrected-QT　Fridericia式によって補正したQT
RAF	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase　RAFプロトオンコジーンセリン／スレオニンプロテインキナーゼ
RAS	rat sarcoma viral oncogene homolog　ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid tumors　固形がんの治療効果判定規準
RNAi	RNA interference　RNA干渉
ROS1	proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS　癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼROS
RP2D	recommended phase 2 dose　第II相部分における推奨用量
SAP	statistical analysis plan　統計解析計画書
SD	stable disease　安定
$t_{1/2}$	terminal half-life　終末相半減期
t_{max}	time to reach C_{max}　C_{max}到達時間
TBIL	total bilirubin　総ビリルビン
TTR	time to response　奏効までの期間
ULN	upper limit of normal　基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor　血管内皮増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor　血管内皮増殖因子受容体

1. 製品開発の根拠

本臨床概要では、KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者の治療を目的としたAMG 510（以下、sotorasib）の製造販売承認申請を支持するデータを要約する。

1.1 KRAS G12C変異を有する非小細胞肺癌

1.1.1 疾患背景

肺癌は世界中で最も罹患数が多い癌である。世界では2018年の年間罹患数は約209万人、本邦では2020年の年間罹患数は約13.0万人（男性約8.7万人、女性約4.3万人）と推計されている。また、肺癌は世界中及び本邦において癌による死亡原因の第1位であり、肺癌による年間の死亡者数は、世界で約176万人（2018年）、本邦で約7.6万人（男性約5.3万人、女性約2.2万人、2020年予測）と推計されている（World Health Organization Statistics, 2018、国立がん研究センターがん対策情報センター, 2020）。

肺癌の88%はその組織型によりNSCLC（腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌等）に分類される（澤端ら, 2010）。欧米では進行（IIIB期及びIV期）NSCLC患者の5年生存率は5.2%であり［Surveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）, 2019］、NSCLCは生命を脅かす重篤な疾患であるといえる。本邦においても、IV期のNSCLC患者の5年生存率は腺癌では8.0%、扁平上皮癌では3.5%と予後不良の疾患である（全国がんセンター協議会, 2020）。

肺癌患者にみられる重大な症状として疲労、息切れ及び慢性疼痛がある。これらは患者の日常生活や社会生活に大きな影響を及ぼす。またその他の症状として不眠症、不安及び抑うつなども認められる［US FDA, 2013、Liao et al, 2011、Tishelman et al, 2007、Tishelman et al, 2005、Cooley et al, 2003、Study 20200090（モジュール5.3.5.4-6）］。

1.1.2 発癌性RAS及びKRAS G12C変異

NSCLCの発現にはいくつかの癌原遺伝子の変異が関与しており、これらの中でラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（RAS）ファミリーの変異は最もよくみられる。RASファミリーは、細胞の増殖や生存の調節に関与するグアノシン三リン酸フォスファターゼ（GTPase）を発現する3つの密接に関連した遺伝子からなる（Simanshu et al, 2017、Barbacid, 1987）。様々な種類の癌がRASの特定のアイソフォームにおける変異と関連しており、Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）はそのアイソフォームの中でも多くの癌で高頻度に変異が認められている（Prior et al, 2012）。

*KRAS*遺伝子変異のうち、その80%はcodon 12における変異と推定されている。codon 12における*KRAS p.G12C*変異ではグアニンからチミンへ一塩基が置換され、その結果、タンパクの12番目のアミノ酸がグリシンからシステインに変異する。このタンパクの構造変化によりGTPase活性化タンパクの結合が阻害され、それによってKRASタンパクによるグアノシン三リン酸（GTP）の加水分解が低下する。GTPが結合した活性型KRASが蓄積すると、癌細胞における増殖・生存シグナルが伝達される（Jones et al, 2017）。KRASの発現をRNA干渉（RNAi）を用いてノックダウンすること

で、*KRAS*遺伝子変異を有する細胞株でのみ生存率が低下することが報告されている（McDonald et al, 2017）。また、低分子阻害薬によるKRASの不活性化により、細胞生存性の障害、KRAS G12C変異を含むKRAS変異を有する腫瘍細胞株や異種移植片においてアポトーシスが誘導されることが報告されている（Janes et al, 2018、Xie et al, 2017、Ostrem and Shokat, 2016、Patricelli et al, 2016、Canon et al, 2019）。

NSCLCにおいてKRAS G12C変異は最も頻度の高い変異の1つであり、白人ではKRAS変異全体の40～50%（Garrido et al, 2017、Thein et al, 2020、Burns et al, 2020）、肺腺癌の約13%（Biernacka et al, 2016）に、日本人ではKRAS変異全体の約30%、非扁平上皮癌の4.4～4.5%［Study 20190325（モジュール5.3.5.4-9）、Tamiya et al, 2020］に存在すると推定される。KRAS G12C変異は癌細胞における増殖・生存シグナルの増強に関与すると考えられており（Canon et al, 2019、Scheffzek et al, 1997、Brunelli et al, 2014）、発癌ドライバー遺伝子候補の1つとして特定されている［米国癌学会（AACR）Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange（GENIE）Consortium, 2017、Fernández-Medarde and Santos, 2011］。また、発癌性を示す*KRAS*変異が上皮成長因子受容体（*EGFR*）遺伝子、未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）遺伝子、v-rafマウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログB1（*BRAF*）遺伝子、癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼROS（*ROS1*）又は神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（*NTRK*）遺伝子等の他の遺伝子の発癌性変異と同時に生じることはまれである［Martorell et al, 2017、Study 20180277（モジュール5.3.5.4-1）、Study 20200097（モジュール5.3.5.4-3）、Study 20190344（モジュール5.3.5.4-5）］。

ヒトの癌（NSCLCを含む）におけるKRAS変異の役割については数十年前から知られていたものの、KRAS G12C変異を特異的に標的とする阻害薬の開発は最近まで成功していない（McCormick, 2019）。

1.1.3　現在の治療及びアンメットメディカルニーズ

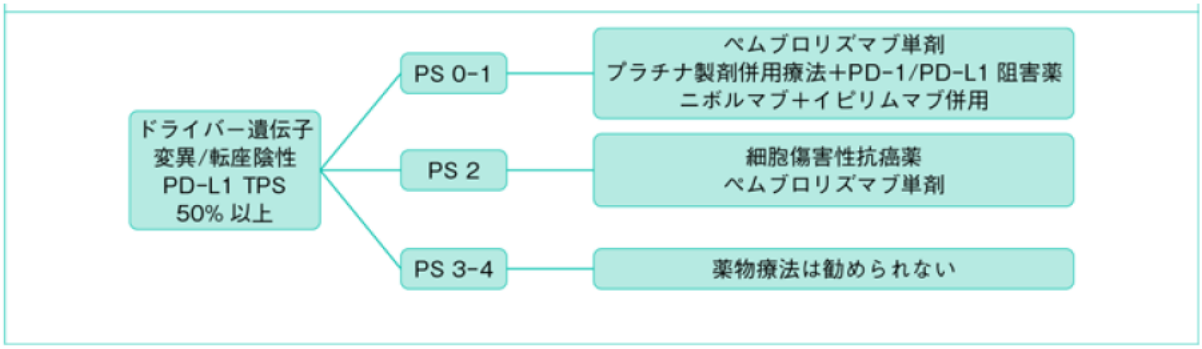
NSCLCに対する現在の治療

免疫療法（チェックポイント阻害薬）及び様々な発癌性変異に対する分子標的薬の開発以来、進行NSCLCの治療は明らかに改善してきており、治療ガイドラインではNSCLC患者に発癌ドライバー遺伝子検査を推奨している（Planchard et al, 2018、Ettinger et al, 2017、肺癌診療ガイドライン, 2020）。しかし、現在、KRAS G12C変異を有するNSCLCを標的とした治療薬は承認されていない（Román et al, 2018、McCormick, 2016）。また、発癌性KRAS変異が他の治療法が存在する遺伝子の発癌性変異と同時に生じることはまれであることから［Study 20200097（モジュール5.3.5.4-3）、Study 20180277（モジュール5.3.5.4-1）、Scheffler et al, 2019、Martorell et al, 2017、Gainor et al, 2013］、KRAS G12C変異を含む発癌性KRAS変異を有する患者の大半は、現在承認されている分子標的薬の対象とはならず、通常はドライバー遺伝子変異／転座陰性の患者として、化学療法、免疫療法又は血管新生阻害薬による治療が行われる（Planchard et al, 2018、Van Cutsem et al, 2014）。

肺癌診療ガイドライン2020年版では、治療法が存在するドライバー遺伝子変異／転座陰性の進行NSCLC患者に対しては、一次治療では通常、programmed death-ligand 1（PD-L1）の発現状況によりチェックポイント阻害薬単独、又はチェックポイント阻害薬と化学療法（シスプラチン＋ペメトレ

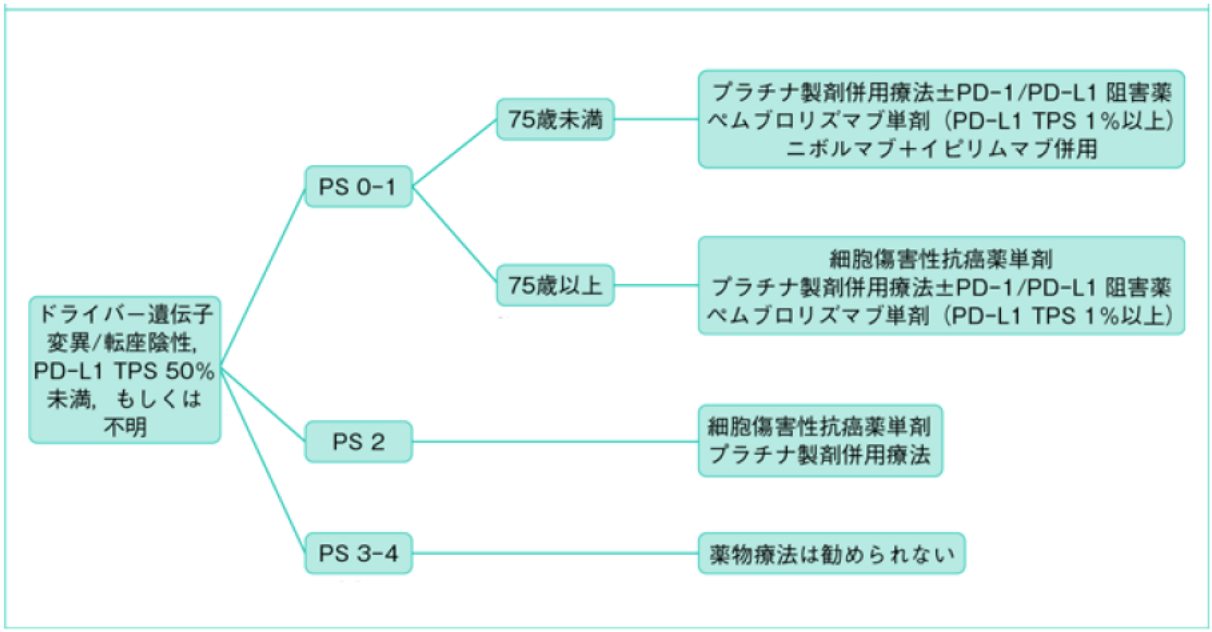
キセド等のプラチナ製剤を含む化学療法剤2剤併用）との併用による治療が行われる（図 1、図 2）。

図 1　ドライバー遺伝子変異／転座陰性の進行NSCLC患者に対する治療方針：一次治療（PD-L1発現50%以上）



PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PS = performance status; TPS = tumor proportion score
出展：肺癌診療ガイドライン 2020年版

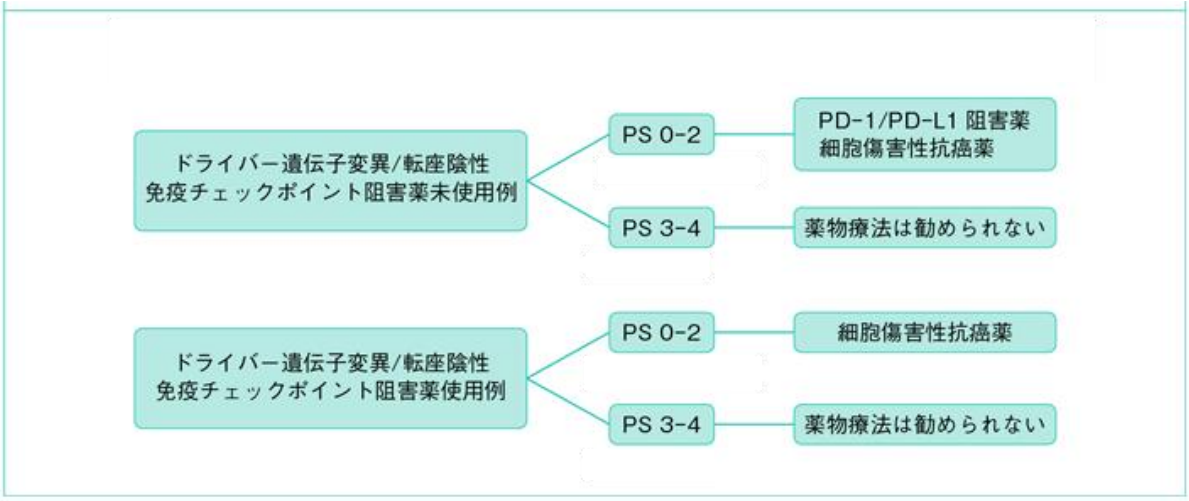
図 2　ドライバー遺伝子変異／転座陰性の進行NSCLC患者に対する方針：一次治療（PD-L1発現50%未満）



PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PS = performance status; TPS = tumor proportion score
出展：肺癌診療ガイドライン 2020年版

二次治療以降では通常、タキサン系薬剤による化学療法［血管内皮増殖因子（VEGF）阻害薬の併用あり／なし］、又はチェックポイント阻害薬（一次治療で投与されていない場合）による治療が行われる（図 3）。

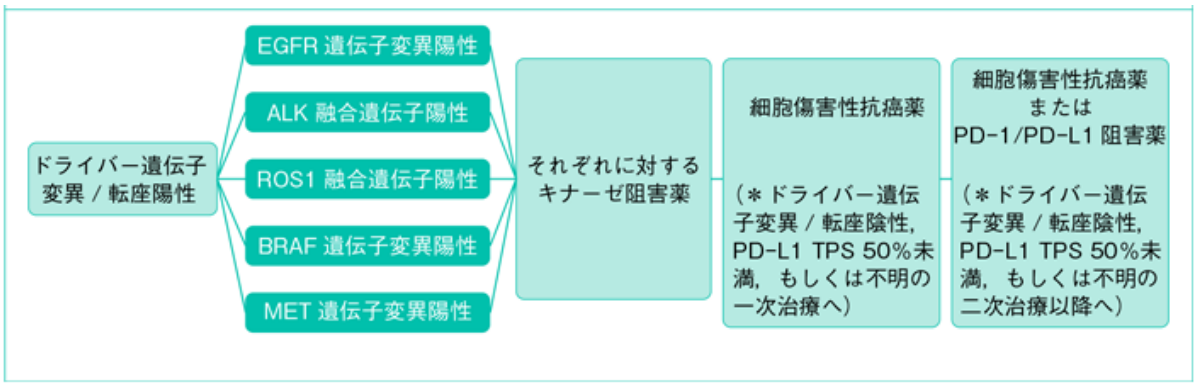
図 3　ドライバー遺伝子変異／転座陰性の進行NSCLC患者に対する治療方針：二次治療以降



PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; PS = performance status
出展：肺癌診療ガイドライン 2020年版

スクリーニング検査で治療法が存在する遺伝子変異（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*、*BRAF*等）が同定された患者には、一次治療又はその後の治療で、該当する発癌ドライバー遺伝子を標的とした分子標的薬による治療が実施される（図 4）。

図 4　ドライバー遺伝子変異／転座陽性の進行NSCLC患者に対する治療方針



PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; TPS = tumor proportion score
出展：肺癌診療ガイドライン 2020年版

アンメットメディカルニーズ

現在、KRAS G12C変異を有する進行／転移性NSCLCに対する治療薬は、国内外ともに承認されていない。

ドライバー遺伝子変異／転座陰性NSCLC患者の二次治療として承認されている治療薬と有効性データの一覧を表 1に示す。

表 1　ドライバー遺伝子変異／転座陰性のNSCLCに対する二次治療

Product Name (INN)	Study	ORR (%)	DOR (month)	PFS median (month)	OS median (month)	引用文献
Afatinib[#]	LUX-Lung 8	6	7.3	2.4	7.9	Soria et al, 2015
Atezolizumab	GO28915 (OAK)	14	16.3	2.8	13.8	Rittmeye et al, 2017
Docetaxel	TAX317	5.5[*]	26.1 weeks[*]	12.3 weeks[**]	7.5	Shepherd et al, 2000 Fossella et al, 2002
	TAX320	6.7[*]	9.1[*]	8.5 weeks[**]	5.7	Fossella et al, 2000
Erlotinib	BR.21	8.9	7.9	2.2	6.7	Shepherd et al, 2005
Nivolumab	CheckMate-017	20	NR	3.5	9.2	Brahmer et al, 2015
	CheckMate-057	19	17.2	2.3	12.2	Borghaei et al, 2015
Pembrolizumab	KEYNOTE-010	TPS ≥ 50% 30	NR	5.0	14.9	Herbst et al, 2016
		TPS ≥ 1% 18	NR	3.9	10.4	Herbst et al, 2016
Pemetrexed	JMEI	9.1	4.6	2.9	8.3	Hanna et al, 2004
Ramucirumab+ Docetaxel	REVEL	23	NA	4.5	10.5	Garon et al, 2014

DOR = duration of response; INN = International Nonproprietary Name; NA = not available; NR = not reached; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TPS = tumor proportion score

[*] response rate based on WHO criteria, [**]Evaluated as time to progression

[#] Not approved for treatment of unresectable advanced/recurrent NSCLC with driver oncogene alteration negative in Japan

進行／転移性NSCLC（現在承認されている分子標的薬の対象とはならない）患者に対する、プラチナ製剤を含む2剤併用化学療法（通常、シスプラチン＋ペメトレキセド）による二次治療以降の標準治療では、客観的奏効率（ORR）は化学療法（通常、タキサン系薬剤）で5.5～13%、化学療法＋血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害薬で9.7～22.5%であった（Gridelli et al, 2018、Rittmeyer et al, 2017、Herbst et al, 2016、Borghaei et al, 2015、Herbst et al, 2007）。また、これらの試験での無増悪生存期間（PFS）は化学療法では2.8～4.2カ月、化学療法＋VEGFR阻害薬では4.8～5.4カ月、全生存期間（OS）は化学療法では6～11.4カ月、化学療法＋VEGFR阻害薬では9.9～12.6カ月であった。これらの生存期間の結果に基づくと、現在の治療法は依然として不十分である。最近実施された試験では、二次治療以降（2剤併用化学療法による一次治療後）に抗programmed cell death-1（PD-1）療法を受けたNSCLC患者では、化学療法（ドセタキセル）に比べてOSの約30%の延長が認められ、ORRは14～20%であり、奏効期間（DOR）の中央値は16～25カ月であった（Vokes et al, 2018、Rittmeyer et al, 2017、Herbst et al, 2016、Borghaei et al, 2015）。しかし、一次治療でチェックポイント阻害薬（ペムブロリズマブ、ニボルマブ等）により奏効しなかった患者で、最良の二次治療を決定したプロスペクティブ試験はこれまでない。

チェックポイント阻害薬が新たな一次治療として登場して以来、化学療法（血管新生阻害薬の併用あり／なし）は治療法が存在する遺伝子変異のない患者に対する二次治療以降の標準治療となっている（Ettinger et al, 2019、Planchard et al, 2018）。NSCLC患者では二次治療以降の化学療法の奏効率が低いこと及び生存転帰が不良であることから、この患者集団において新たなバイオマーカーによる抗癌療法が必要とされている。

KRAS G12C変異を含むKRAS変異を有するNSCLC患者とNSCLC患者全体の転帰については、以下の様々な報告があり、その違いは明確にはなっていない。

フランス国立がんセンターのデータからは、KRAS変異を有するNSCLC患者はNSCLC患者全体と比較して化学療法の奏効率が低く、生存期間が短いことが示されている（Barlesi et al, 2016）。

KRAS変異を有するNSCLC患者の予後は不良であり、このことは他のデータによっても裏付けられている（Wiesweg et al, 2019、Park et al, 2017、Hames et al, 2016、Svaton et al, 2016、Johnson et al, 2013）。同様の結果が中国人患者でも報告されており、KRAS G12C変異を有する患者では野生型の患者と比較してOSの中央値が短かった（Liu et al, 2020）。一方、KRAS G12C変異を有する欧米人NSCLC患者では、OSは他のKRAS変異を有する患者と同程度であり（Arbour et al, 2020、Cui et al, 2020a、Cui et al, 2020b）、KRAS G12C変異を有する日本人NSCLC患者では、OSは他のKRAS変異を有する患者よりも数値上長かった（Tamiya et al, 2020）。

さらにKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者の経過及び転帰、並びにアンメットメディカルニーズを明らかにするために、Amgenは以下に示すリアルワールドエビデンス試験（米国3試験、日本1試験）を実施した。

- 20180277試験（416例）：AACR Project GENIEデータベースにおけるKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者でのレトロスペクティブコホート研究
- 20200097試験（743例）：Flatiron Health Foundation Medicine Clinicoゲノムデータベースにおけ るKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者でのレトロスペクティブコホート研究
- 20200132試験（7,069例）：20200097試験の付随試験、Flatiron Health Foundation Medicine Clinico ゲノムデータベースにおける進行NSCLC患者（KRAS G12C変異の有無に関わらない）でのレトロスペクティブコホート研究
- 20190325試験（5,925例）：LC-SCRUM-Japanを用いた日本人進行NSCLC患者におけるKRAS変異の臨床的特性及び臨床アウトカムに関するレトロスペクティブ研究

米国3試験（20180277試験、20200097試験、20200132試験）における治療回数ごとのOS及び実臨床でのPFSの結果を表 2、国内で実施した20190325試験における進行NSCLC日本人患者のKRAS G12C変異別のOS、実臨床でのPFS及び奏効率の結果を表 3に示す。また、これらのリアルワールドエビデンス試験の試験概要及び患者特性を表 付録-1に示す。

表 2　KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者及び進行NSCLC患者における
米国3試験（20180277試験、20200097試験、20200132試験）での治療回数ごとの成績

	KRAS G12C-mutated NSCLC		All NSCLC
Line of Therapy	Study 20180277[a]	Study 20200097[a]	Study 20200132[a]
Median (95% CI) OS (months)			
First	14.9 (12.2, 24.3)	12.0 (9.6, 15.3)	12.9 (11.9, 14.2)
Second	10.1 (7.1, 16.9)	9.5 (8.1, 13.1)	10.2 (9.5, 11.3)
Third	6.5 (5.0, NE)	6.7 (5.9, 10.7)	7.9 (6.6, 8.8)
Fourth	3.0 (2.2, NE)	5.9 (4.3, 12.9)	7.4 (6.4, 8.6)
Median (95% CI) real-world PFS (months)			
First	6.1 (4.4, 9.3)	5.0 (4.4, 5.8)	5.6 (5.3, 5.8)
Second	3.2 (2.1, 5.3)	4.0 (2.8, 5.3)	4.0 (3.7, 4.4)
Third	2.3 (1.4, 4.1)	3.1 (2.4, 4.3)	3.5 (3.1, 3.9)
Fourth	1.8 (1.4, 15.0)	2.6 (2.1, 4.7)	3.0 (2.7, 3.4)

CI = confidence interval; KRAS G12C = KRAS gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

[a] Retrospective Study 20180277 was conducted using the American Association for Cancer Research Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange database in 416 patients with KRAS G12C-mutated advanced NSCLC. Retrospective Studies 20200097 and 20200132 were conducted using the United States Flatiron Health - Foundation Medicine Clinico-Genomic Database in 743 patients with KRAS G12C-mutated advanced NSCLC and 7069 patients with advanced NSCLC (ie, regardless of KRAS G12C mutation), respectively.

Source: Table 10-9 and Table 10-10 of Study 20200097 Observational Research Study Report (ORSR); Table 10-9 and Table 10-10 of Study 20200132 ORSR; Table 10-9 and Table 10-10 of Study 20180277 ORSR.

表 3　進行NSCLC日本人患者のKRAS G12C変異別の成績（20190325試験）

	OS			rwPFS			rwRR		
	N	Events	Median OS (95% CI*), Months	N	Events	Median rwPFS (95% CI*), Months	N	Responses	rwRR (95% CI**), %
From first line therapy	4,657			4,679			3,951		
Wild type	4,027	2,021	25.2 (24.0, 26.6)	4,045	3,051	6.6 (6.4, 6.9)	3,409	1,179	34.6 (33.0, 36.2)
KRAS G12C	175	85	24.6 (16.6, 30.2)	176	138	5.3 (4.7, 6.8)	153	44	28.8 (21.7, 36.6)
Other KRAS mutants	455	256	19.3 (16.0, 23.6)	458	362	5.6 (5.1, 6.6)	389	123	31.6 (27.0, 36.5)
From second line therapy	3,038			3,050			2,690		
Wild type	2,626	1,531	17.6 (16.7, 19.0)	2,634	2,139	4.4 (4.2, 4.8)	2,321	399	17.2 (15.7, 18.8)
KRAS G12C	116	61	16.4 (13.1, 25.3)	118	96	3.9 (3.0, 5.6)	102	17	16.7 (10.0, 25.3)
Other KRAS mutants	296	190	13.1 (8.7, 16.4)	298	258	3.1 (2.7, 3.7)	267	35	13.1 (9.3, 17.8)
From third line therapy	1,875			1,886			1,709		
Wild type	1,647	1,036	13.6 (12.6, 14.7)	1,655	1,418	3.6 (3.4, 3.9)	1,501	203	13.5 (11.8, 15.4)
KRAS G12C	61	35	17.5 (6.9, 22.1)	63	51	2.6 (1.7, 4.9)	52	4	7.7 (2.1, 18.5)
Other KRAS mutants	167	108	11.6 (8.1, 16.1)	168	148	3.1 (2.1, 3.7)	156	12	7.7 (4.0, 13.1)

* Brookmeyer and Crowley method Confidence Interval
** Clopper-Pearson Confidence Interval

KRAS G12C = KRAS gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution; N = Number of subjects whose information for each line of therapy was available and whose OS, rwPFS or rwRR could be evaluated.

OS = overall survival; rwPFS = real-world progression-free survival, rwRR = real-world response rate

Source: Table 6, Table 8 and Table 10 from Study 20190325 Observational Research Study Report

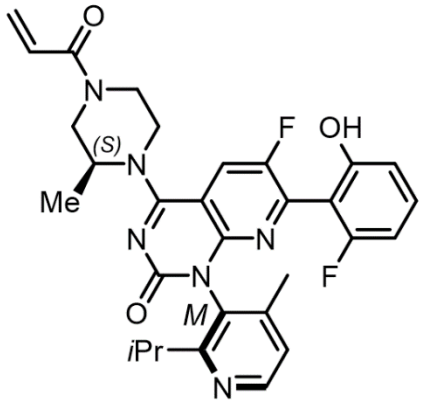
これらの4つのリアルワールドエビデンス試験において、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者での転帰は、どの治療ラインにおいても進行NSCLC患者全体集団又はKRAS変異のない進行NSCLC患者集団と同様に不良であることが示された。また、実臨床のPFSは、いずれの治療ラインにおいても、KRAS G12C変異を有する日本人患者と米国の患者で同様であった。なお、いずれの試験においても、OS及び実臨床でのPFSは治療回数が増えるにつれ減少した。

以上より、上記のリアルワールドエビデンス試験による結果及び文献から、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者の予後は進行NSCLC患者全体と同様に不良である。現在、KRAS G12C変異を有するNSCLCを標的とした治療薬は承認されておらず、また、既存の治療成績は十分なものではなく、本患者集団におけるアンメットニーズは極めて高いと考えられる。

1.2 sotorasibの概要

sotorasibはKRAS G12C変異タンパクに特異的に結合し、不可逆的に阻害する低分子化合物である。sotorasibの化学名は6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-(1*M*)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2*S*)-2-methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-oneである。本剤の化学構造を図 5に示す。

図 5 sotorasibの化学構造



sotorasibは、システインに変異した12番目のアミノ酸に隣接するKRAS G12CのP2ポケットと呼ばれる溝構造及びアミノ酸位置95のヒスチジンにおける溝構造に結合する。sotorasibは、チオール反応性部分を有し、システイン残基を共有結合により修飾することでKRAS G12Cをグアノシン二リン酸（GDP）が結合した不活性型の高次構造のまま保持する。これにより、KRASとRAFプロトオンコジーンセリン／スレオニンプロテインキナーゼ（RAF）等のエフェクターとの相互作用が阻害され、細胞外シグナル調節キナーゼのリン酸化を含め、下流のシグナル伝達が阻害される（Simanshu et al, 2017、Ostrem et al, 2013、Cully and Downward, 2008）。sotorasibを用いた薬理試験でも、in vivoでこれらの作用が確認されており、KRAS G12C変異を有する腫瘍に対する選択的な細胞増殖阻害及び腫瘍退縮が認められている。sotorasibが結合する他の野生型又は変異型のタンパクや受容体は特定されておらず、KRAS G12C変異のない細胞ではsotorasibの影響は認められていない。In vitroでの

選択性アッセイ及びシステインプロテオームプロファイリングの結果から、sotorasibはKRAS G12Cに対して高い選択性を有することが示唆された（モジュール2.4 2項）。

1.3 臨床開発プログラムの概要

1.3.1 海外における臨床開発

sotorasibのヒト初回投与（FIH）試験である、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としたsotorasib単独投与、及びKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としたsotorasib併用投与の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学及び有効性を評価する第I/II相非盲検試験（20170543試験）が2018年8月より開始され、現在も実施中である。

本試験の第I相部分では、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、sotorasibを単独投与したときの安全性及び忍容性を評価すると共に、sotorasibの第II相部分における推奨用量（RP2D）を検討した。第II相部分では、sotorasibの有効性を評価した。第II相部分の結果、KRAS G12C変異を有するNSCLC患者に対するsotorasib単独投与による臨床的意義のある有効性が認められたことから、本結果を基にした承認申請について各国の規制当局と相談し了承を得て、米国及び欧州では2020年12月に、既治療のKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する承認申請を行った。なお、米国では2020年12月にBreakthrough therapy指定を受けている。

並行して、KRAS G12C変異を有する既治療の転移性NSCLC患者を対象に、ドセタキセルを対照としてsotorasibの有効性及び安全性を評価する第III相検証試験（20190009試験）を2020年6月から実施している。20170543試験の第II相部分ではKRAS G12C変異を有する結腸直腸癌（CRC）やその他の固形癌患者を対象としたコホートが実施中である。また、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象にしたsotorasibの各種併用療法の安全性等を評価する第I相試験（20190135試験）も実施中である。これらの臨床試験で今後得られる結果を踏まえて、より高い有効性を期待できる対象集団の探索や新規薬剤との併用投与による治療成績の向上を検討し、KRAS G12C変異を有するNSCLCの一次治療、CRC及びその他の癌腫においても、第II相もしくは第III相試験を今後計画する予定である。

なお、20170543試験では960 mgの用量での有効性及び安全性が認められているものの、米国食品医薬品局（FDA）よりPost-marketing requirementとして低用量の検討を行うことを求められた。FDAとの協議の結果、低用量として240 mgを選択し、240 mgと960 mgの有効性及び安全性を比較することを目的としたコホートを20170543試験に追加して検討を行う予定である。

1.3.2 国内における臨床開発

日本は20170543試験の第I相部分から参加しており、第I相部分の結果、日本人被験者でのsotorasibの忍容性が確認された。第I相及び第II相部分の結果、日本人被験者においても一定の有効性及び良好な安全性が示されたことから、20[redacted]年[redacted]月に[redacted]相談（オーファン以外、#P[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した。本相談の結果、[redacted]旨の助言

を得た（モジュール1.13）。したがって、「KRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として、sotorasibの承認申請を行うこととした。

なお、sotorasibは2021年3月に「KRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に対する希少疾病用医薬品に指定された。

また、国内では、20170543試験に加えて、第III相検証試験である20190009試験、パニツムマブ又はパニツムマブ＋FOLFIRIとの併用療法を検討する第I相試験である20190135試験（Subprotocol H）に参加している。

20170543試験の第II相部分では、QIAGEN社の*therascreen*® KRAS RGQポリメラーゼ連鎖反応（PCR）体外診断用キットを用いた中央検査結果に基づき、KRAS G12C変異陽性の判定を行った。20170543試験で用いたQIAGEN社の*therascreen*® KRAS RGQ PCR体外診断用キット、並びに次世代シーケンサー（NGS）を用いたリキッドバイオプシー検査であるGuardant360をsotorasibのコンパニオン診断薬として承認申請を行う予定である。

1.3.3　本申請に用いる臨床データパッケージ

本承認申請で提出する臨床データパッケージを表 4に示す。

評価資料には、上述の本申請を裏付ける主要なデータである20170543試験、及び健康成人被験者を対象とした第I相臨床薬理試験の3試験（20190319試験、20190320試験、20200199試験）が含まれた。

表 4　臨床データパッケージ

種類	試験対象集団／被験者数	試験目的	状況	区分	電子データの提出
第I/II相 国際共同 20170543	KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者 第I相：214例、第II相：224例（NSCLC 126例、CRC 62例、その他の固形癌36例）	KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象として、sotorasibの安全性、忍容性、PK、薬力学及び有効性を評価する。	実施中	評価	○
第I相 海外 20190315	健康成人被験者 14例	P-gp基質であるジゴキシンとsotorasibとの薬物相互作用を評価する。	完了	参考	○
第I相 海外 20190316	健康成人被験者 14例	高脂肪食及び絶食下でsotorasibを投与し、sotorasibのPKに対する食事の影響を評価する。	完了	参考	○
第I相 海外 20190317	健康成人被験者 13例	MATE1／MATE2Kの基質であるメトホルミンとsotorasibとの薬物相互作用を評価する。	完了	参考	○
第I相 海外 20190318	健康成人被験者 14例	CYP3A4及びP-gpの阻害剤であるイトラコナゾールとsotorasibとの薬物相互作用を評価する。	完了	参考	○
第I相 海外 20190319	健康成人被験者 14例	CYP3A4誘導剤及びOATP1B1阻害剤であるリファンピシンとsotorasibとの薬物相互作用を評価する。	完了	評価	○
第I相 海外 20190320	健康成人被験者 14例	プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールのsotorasibのPKに対する影響を絶食下で評価する。	完了	評価	○
第I相 海外 20190321	健康成人被験者 8例	^{14}C標識したsotorasibを用いてsotorasibのPK及び回収率を検討する。	完了	参考	NA
第I相 海外 20190500	健康成人被験者 13例	sotorasibを錠剤として、又は投与前に水に分散させて単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する。	完了	参考	○
第I相 海外 20200199	健康成人被験者 14例	プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール等のsotorasibのPKに対する影響を摂食下で評価する。	完了	評価	○

CRC = colorectal cancer; CYP = cytochrome P450; KRAS G12C = KRAS gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; NSCLC = non-small cell lung cancer; OAT = organic anion transporter; P-gp = P-glycoprotein; PK = pharmacokinetics

KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者に対するsotorasibの有効性は、主に20170543試験の第II相部分の有効性の結果に基づき評価した。本試験における第I相部分のNSCLC患者に対する有効性データは補助的な結果として示した。

安全性に関しては、主に20170543試験の第I相及び第II相部分でsotorasibの単独投与を受けた427例における安全性データの併合解析の結果に基づき評価した。なお、安全性の補助的な成績として、以下の実施中の臨床試験の安全性の要約も示した。

- 20190009試験：KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行切除不能又は転移性NSCLC患者を対象としてsotorasibをドセタキセルと比較する第III相、多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験
- 20190147試験：KRAS G12C変異を有する中国人の進行／転移性固形癌患者を対象としてsotorasibの安全性、忍容性、PK及び有効性を評価する第I相、非盲検試験

- 20190135試験：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としたsotorasibの安全性、忍容性、PK及び有効性を評価する第Ib相マスタープロトコール試験

さらに、sotorasibの初期安全性、忍容性、PK、薬力学及び曝露-反応（ER）特性を検討するために、9つの臨床薬理試験及び20170543試験で得られたPKデータも評価した。これらの臨床パッケージの構成を図 付録-1に示す。

また、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者の経過及び転帰、並びにアンメットメディカルニーズを明らかにするために、リアルワールドエビデンス試験［20180277試験、20200097試験、20200132試験及び20190325試験（1.1.3項）］並びにその他の観察研究として20190037試験、20190344試験及び20200090試験（表 付録-2）を実施した。これらの報告書はモジュール5.3.5.4に含めた。

sotorasibの臨床試験は、臨床試験デザイン、安全性及び有効性の評価、エンドポイントの選択、統計的原則及び報告書作成に関するガイドラインを考慮した上でデザインされた。sotorasibの臨床試験は、ヘルシンキ宣言の原則の下、医薬品規制調和国際会議（ICH）E6（ICH, 2016）に述べられた医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）並びに国及び地域の規制に従って実施した。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

sotorasibの臨床試験には素錠及びフィルムコート錠を使用した。フィルムコート錠は素錠にフィルムコーティング処理を施した錠剤であり、フィルムコーティング処理以外は素錠と同一処方である。フィルムコート錠は20170543試験の第II相部分の途中から使用を開始し、第III相試験でも使用しており、市販予定製剤と同じである。また、健康被験者を対象としたすべての臨床薬理試験でもフィルムコート錠を使用した。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号）に従って実施したin vitro溶出試験により、素錠及び市販予定製剤であるフィルムコート錠は同等と考えられた（モジュール2.7.1 2.4項及び3項）。

生物薬剤学試験の要約

20190500試験で健康被験者を対象にsotorasib錠剤と錠剤を水に分散させて投与したときのsotorasibのPKを比較した。sotorasibの曝露量（AUC及びC_{max}）は、錠剤と錠剤を水に分散させて投与したときで同等であった（モジュール2.7.1 2.3項）。

また、健康被験者を対象としてsotorasib 360 mgを高脂肪食（800～1,000カロリー）の食後投与と空腹時投与で比較したとき、空腹時投与に比べて高脂肪食の食後投与時ではsotorasibのAUCは1.38倍増加し、t_{max}は1.25時間遅延したものの、C_{max}は食後投与と空腹時投与で同様であった（20190316試験）。また、20170543試験のサブスタディにおいて食事の影響を検討した結果、960 mg投与時の$AUC_{0\text{-}24h}$は、空腹時投与に比べて高脂肪食の食後投与時では、幾何最小二乗平均比で1.25倍であった（20170543試験第I相部分）。これらの結果から、sotorasibは食事の有無にかかわらず投与が可能であると考えられた（モジュール2.7.1 2.1項及び2.2項）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

承認申請に含まれる臨床薬理データを用いて以下の検討を行った。

- 第II相試験のsotorasibの用法・用量の選択
- sotorasibの用量と曝露量、曝露量と有効性及び安全性との関係
- sotorasibの薬物相互作用
- sotorasibのPKに対する内因性要因（年齢、体重、性別、病勢、人種、肝機能及び腎機能）の影響
- QT間隔延長に対するsotorasibの影響
- 日本人及び非日本人におけるsotorasibのPKの類似性

実施した臨床薬理試験の要約はモジュール2.7.2 表26に示す。

3.1 ヒト生体試料を用いたin vitro試験

ヒト生体試料を用いてsotorasibのin vitro代謝を検討した結果、主消失経路として酸化的代謝及び非酵素的抱合が示唆された。sotorasibはヒト肝ミクロソームを用いたin vitro試験においてCYP3A、CYP2C8及びCYP2D6に対する阻害作用が認められ、CYP3Aに対する作用には時間依存的な阻害が認められた。特にCYP3AについてはR値が最も大きかった（モジュール2.6.4 表4）。また、CYP3Aに対する酵素誘導による薬物相互作用の可能性が示唆された（モジュール2.7.2 1.2項及び1.3項）。動物の主代謝物M24の生成は主にCYP3Aを介して行われ、動物及びヒトの肝細胞では低値であった。代謝物M10及びM24の主な薬理作用はないと予測された（モジュール2.6.6 8.3項）。ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞によって生成される代謝物は、in vitroでラット及び反復投与毒性試験で使われたイヌの肝ミクロソーム及び肝細胞でも同様に生成された。トランスポーターについては、multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）1、MATE2-K、乳癌耐性タンパク質（BCRP）及びP-糖タンパク（P-gp）に対するsotorasibの阻害作用がin vitroで認められた。これらの結果に基づき臨床薬物相互作用試験を実施した。ヒト生体試料を用いた試験に関する詳細はモジュール2.6.4 7項に示す。

3.2 薬物動態及び薬力学的観点からの用量選択に関する考察

3.2.1 進行固形癌被験者におけるsotorasibの薬物動態

KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者において、sotorasib 180～960 mg 1日1回（QD）投与後のsotorasibの曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$）は、用量比を下回って増加した（モジュール2.7.2 表2）。検討した全ての用量（180～960 mg）の反復投与において、sotorasibの蓄積は認められなかった。

3.2.2 用量選択の妥当性

sotorasibの有効性及び安全性データを包括的に評価し、KRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC患者に対する推奨用量として960 mgを選択した（モジュール2.7.2 3.1.2項）。4項及び5項に示すように、20170543試験の有効性及び安全性の成績から、NSCLC被験者での腫瘍量を減少させるの

に有効で安全な用量として960 mg QD投与は妥当であると考えられた。20170543試験での有効性検討の結果、NSCLC被験者において臨床的に意味のあるORRが960 mgで認められたため、この用量が有効な用量であることが確認された。20170543試験での安全性検討の結果、sotorasib 960 mg QDの単独投与は忍容かつ安全なプロファイルを示した。sotorasib 960 mg QD投与を受けたNSCLC被験者で用量変更が行われた割合が18%未満であったことも、960 mg QD投与の用量選択の妥当性を支持している（5.2項）。

臨床薬理学的観点からは、20170543試験でsotorasibの投与を受けた進行NSCLC被験者においてER解析を行い、sotorasibの用量又は曝露量と選択した奏効指標の関係を検討した（3.2.4.2項及びモジュール2.7.2 3.3.2項）。その結果、ORR、腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率の最大値（BTSR）、PFS及びOSにおいて、sotorasib 960 mg QD投与は、低用量群（180 mg、360 mg及び720 mg QD投与）に比べて統計学的に有意ではなかったが数値的には優れていた。

20170543試験でsotorasibの投与を受けた進行固形癌被験者において別のER解析を行い、sotorasibの曝露量と治験薬と関連のある有害事象との関係を検討した（3.2.4.3項及びモジュール2.7.2 3.3.2項）。その結果、sotorasibの曝露量と治験薬と関連のある肝酵素増加との間に有意な関係は認められなかった。sotorasibの曝露量と重篤な肝機能障害の兆候との相関も認められなかった。

3.2.3　吸収、分布、代謝及び排泄

20170543試験において、進行NSCLC被験者にsotorasib 960 mgをQD投与した後、定常状態後の見かけのクリアランス、分布容積及び$t_{1/2}$の算術平均値はそれぞれ32.5 L/h、367 L及び5.19時間であった（モジュール2.7.2 表2）。sotorasibのt_{max}の中央値は約1時間であった。sotorasibのin vitroにおけるヒト血漿中蛋白非結合率はsotorasib濃度0.25～25 μmol/Lの範囲で0.086～0.15であった（モジュール2.6.4 4項）。

ヒトマスバランス試験（20190321試験）において、試料採取時間（0～312時間）での放射能の累積回収率の幾何平均値は80.6%であった。sotorasibは糞便への排泄が主排泄経路であり、投与した[^{14}C]-sotorasibに対する回収率の幾何平均値は、糞便中が74.4%、尿中が5.81%であった。未変化体の尿中排泄率（幾何平均値）は、sotorasib投与量の1.47%であったことから、腎クリアランスの幾何平均値は0.41 L/hと算出された（モジュール2.7.2 2.1.2項）。

<u>代謝物プロファイリング</u>

ヒトマスバランス試験（20190321試験）において、希釈した血漿中ではM10とsotorasibが主に認められたが、M24の割合は小さく、血漿中総放射能に占める割合はそれぞれ26.8%、17.1%及び7.81%であった。sotorasibの主排泄経路であった糞便中にはsotorasibのみが認められ、投与放射能の53%を占めた。尿中では、M10とsotorasibが認められたが、いずれも投与量の5%未満であった。M10及びM24は、進行固形癌被験者にsotorasibを単回及び反復投与した後においても認められた（20170543試験）。

3.2.4　母集団薬物動態及び曝露-反応解析

母集団PK解析の主目的は、健康被験者及びNSCLC患者におけるsotorasib経口投与後のPK特性を検討すること、sotorasibのPKに対する内因性要因、外因性要因及びその他の要因の影響を検討すること、並びに臨床試験から得られたsotorasibのPKパラメータに対する人口統計学的又は他の共変量の影響を検討することであった。さらに、sotorasibの用法・用量に対して母集団PK解析で同定された共変量の影響を、シミュレーション手法を用いて評価した。

また、ICH及びFDAのガイドライン（ICH, 1994、US FDA, 2003、US FDA, 1998）を考慮して非線形混合効果モデルによる母集団PK/薬力学解析（ER解析）を行い、進行固形癌被験者集団におけるsotorasibの曝露量と選択した有効性及び安全性評価項目との関連性を検討した。同時に本解析において、薬力学のばらつきの原因を解釈するために、選択した人口統計学的又は生理学的要因（例えば性別、年齢、人種、体重、腎機能及び肝機能）について血漿中sotorasib濃度との関連性について検討した。

3.2.4.1　母集団薬物動態解析

母集団PK解析は、20170543試験及び臨床薬理試験（20190316、20190317、20190318、20190319及び20190320試験）に組み入れられた500例の被験者から得られたsotorasibの血漿中濃度-時間データを用いて解析を行った（モジュール2.7.2 3.3項）。予測性能が良好であったため、高精度で高信頼性のモデルパラメータを得ることが出来た。母集団PKの最終モデルは、1次速度吸収過程（3つのトランジットコンパートメントで吸収特性を持たせた）及びクリアランスとバイオアベイラビリティに影響を及ぼす酵素誘導効果を組み込んだ2-コンパートメントモデルであった。sotorasibの用量範囲180～960 mgにおいて、相対的バイオアベイラビリティの推定値は用量比例性を下回った。反復投与による酵素誘導の定常状態は2～3週間で到達し、その結果、相対的バイオアベイラビリティは35%低下、クリアランスは91%上昇することが予測された。

内因性要因の共変量である年齢、体重、性別、人種、国籍、アラニンアミノトアランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン（TBIL）、抗腫瘍療法の治療歴数、スクリーニング時の臨床病期、並びに軽度及び中等度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害は、sotorasibのPKに有意な影響を与えなかった。したがって、これら内因性要因によるsotorasibの用量調節は必要ないことが示唆された。

ベースライン時の病勢の特性［固形癌被験者又は健康被験者、腫瘍径の和及びEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）］及び血清アルブミン値は、sotorasibのPKに影響を及ぼすと推定された。このことから、低腫瘍量又は高アルブミン値の被験者では、すべての用量においてクリアランスが高く、sotorasibの曝露量は低くなることが示唆された。しかし、アルブミンのベースライン値、ベースライン時の腫瘍量及びECOG PSに反映される病勢の差がsotorasibのPKに及ぼす影響は、同じ共変量が有効性及び安全性に与える影響と交絡していた（3.2.4.2項及びモジュール2.7.2 3.3.2項）ため、用量調節を必要とする根拠とはならないと考えられた。

高脂肪食の食後投与によりsotorasibのAUCが38%上昇することが推定されたが、C_{max}は変化しなかった。一方、プロトンポンプ阻害薬の併用投与により、sotorasibの曝露量（AUC及びC_{max}）は低下することが推定された。

3.2.4.2 曝露-反応解析（有効性）

有効性に関するER解析に用いたデータセットは、20170543試験の第I/II相試験においてsotorasib投与後に1回以上の血漿中濃度測定及び1回の有効性評価を受けた248例のNSCLC被験者から得られた（モジュール2.7.2 3.3.2項）。sotorasibをペムブロリズマブと併用投与された被験者、又はその他の固形癌被験者は有効性のER解析から除外した。

sotorasibのER関係は、ベースライン時の病勢が、PKと有効性のアウトカム［最良総合効果、ORR、病勢コントロール率（DCR）、OS、PFS、BTSR］の両方に独立して強く影響を与えており、ベースライン時の腫瘍量が大きいほど曝露量が多く、臨床反応が低かった。用量-反応解析によって、960 mgのQD投与は、低用量（180 mg、360 mg及び720 mgのQD投与）に比べORR、BTSR、PFS及びOSにおいて統計学的に有意ではなかったが、数値的に優れていた（モジュール2.7.2 図 37）。

3.2.4.3 曝露-反応解析（安全性）

安全性に関わるER解析に用いたデータセットは、20170543試験の第I/II相試験においてsotorasib投与後に1回以上の血漿中濃度測定が行われた421例の複数の癌腫の進行固形癌被験者から得られた（モジュール2.7.2 3.3.2項）。治験薬と関連のある肝酵素増加の有害事象（ALT上昇、AST上昇及びTBIL上昇）の発現とsotorasibの曝露量の間に有意なER関係は認められなかった。また、sotorasibの曝露量と重篤な肝機能障害の兆候［ALT又はAST：基準値上限（ULN）の3倍超の上昇、TBIL：ULNの2倍以上の上昇及びアルカリホスファターゼ（ALP）：ULNの2倍未満］との関係も認められなかった。

3.3 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソーム及び化学的阻害薬又はCYP選択的阻害薬を用いて実施したin vitro試験から、sotorasibの酸化的代謝の主代謝酵素はCYP3Aであると考えられた。sotorasibはCYP3A及びCYP2D6の阻害作用があることが示され、CYP3Aに対して最大の推定R値を示した（モジュール2.6.4 表4）。また、sotorasibは臨床的に意味のあるCYP3A誘導作用を有することが示唆された。sotorasibは多くのトランスポーターの中でMATE 1/2-Kの阻害に対して最大の推定R値を示した。また、P-gp及びBCRPについて腸管内の阻害剤濃度（I_{gut}）を用いたI_{gut}/IC_{50}又は阻害剤の総濃度（I_{total}）を用いたI_{total}/IC_{50}に基づいて予測したところ、臨床的に意味のある阻害を起こす可能性があることが予想された。sotorasibの代謝酵素に関する検討、並びに代謝酵素及びトランスポーターに対するsotorasibの阻害又は誘導作用の検討結果に基づき、健康被験者における薬物相互作用試験を実施した。また、相互作用薬としてCYP2D6の基質薬剤との相互作用をin silicoで評価した。さらに、sotorasibはpH依存性の

溶解性を示すために、健康被験者において空腹時及び食後投与で胃酸分泌抑制剤との相互作用試験を実施した。

sotorasibの薬物相互作用試験を実施し、ジゴキシン（P-gpの基質）、メトホルミン（MATE1/MATE2-Kの基質）、イトラコナゾール（CYP3A4/P-gpの阻害薬）、リファンピシン［有機アニオントランスポーター（OATP）1B1/1B3の阻害薬及びCYP3A4の誘導薬］、オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）、ファモチジン（ヒスタミンH_2受容体拮抗薬）及びミダゾラム（CYP3A4の基質）の相互作用試験について以下の表 5に要約した。結果の詳細については、モジュール2.7.2 2.3項に示す。

これらの結果から、MATE1/MATE2-Kに感受性の高い基質、CYP2D6の基質、CYP3A4/P-gpの強い阻害薬及びOATP1B1/1B3の強い阻害薬と併用投与したとき、これらの薬剤はsotorasibのPKに対して臨床的に意味のある影響を与えないことが示唆された。一方、P-gp及び感受性の高いCYP3A4の基質と併用したときには、sotorasibはそれら薬剤の曝露量に影響を及ぼす可能性がある。また、プロトンポンプ阻害薬、ヒスタミンH_2受容体拮抗薬及びCYP3A4の強い誘導薬と併用したとき、sotorasibの曝露量が低下する可能性がある。

表 5　薬物相互作用試験の要約

試験番号	試験目的 （対象被験者）	結果
20190315	P-gp基質であるジゴキシンとsotorasibとの薬物相互作用の評価 （健康成人）	・ ジゴキシンとsotorasibの併用投与とジゴキシン単独投与を比較したとき、ジゴキシンのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ1.214及び1.914であった。 ・ P-gp基質をsotorasibと併用投与したとき、P-gp基質のC_{max}は上昇するが、AUCは増加しない可能性が示唆された。
20190317	MATE1／MATE2Kの基質であるメトホルミンとsotorasibとの薬物相互作用の評価 （健康成人）	・ メトホルミンとsotorasibの併用投与とメトホルミンの単独投与を比較したとき、メトホルミンのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.985及び0.996であった。 ・ sotorasibとメトホルミンの併用投与とsotorasibの単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.910及び0.812であった。 ・ MATE1/MATE2-K基質とsotorasibを併用投与したとき、MATE1/MATE2-K基質はsotorasibの曝露量に対し影響を及ぼさないこと、また、sotorasibはMATE1/MATE2-K基質の曝露量に対し影響を及ぼさないことが示された。
20190318	CYP3A4及びP-gpの阻害剤であるイトラコナゾールとsotorasibとの薬物相互作用の評価 （健康成人）	・ sotorasibとイトラコナゾールの併用投与とsotorasibの単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ1.216及び1.040であった。 ・ CYP3A4及びP-gp阻害薬はsotorasibの曝露量に対し影響を及ぼさないことが示された。
20190319	CYP3A4誘導剤及びOATP1B1阻害剤であるリファンピシンとsotorasibとの薬物相互作用の評価 （健康成人）	・ sotorasibとリファンピシンの単回併用投与とsotorasib単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.766及び0.840であった。 ・ sotorasibと連日反復投与後のリファンピシンとの併用投与とsotorasib単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.487及び0.647であった。 ・ sotorasibの曝露量は、OATP1B1/1B3阻害薬との併用では上昇しないが、強いCYP3A4誘導薬との併用で低下する可能性が示唆された。
20190320	プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾールのsotorasibのPKに対する影響の絶食下での評価 （健康成人）	・ sotorasibとオメプラゾールの空腹時併用投与とsotorasib空腹時単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.582及び0.431であった。 ・ sotorasibの曝露量は、プロトンポンプ阻害薬と空腹時に併用投与したときに低下する可能性が示唆された。
20200199	プロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール等のsotorasibのPKに対する影響の食後投与下での評価 （健康成人）	・ 食後投与の条件下でsotorasibとファモチジンの併用投与とsotorasib単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.622及び0.654であった。 ・ 食後投与の条件下でsotorasibとオメプラゾールの併用投与とsotorasib単独投与を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.430及び0.349であった。 ・ sotorasibを食後投与の条件下でヒスタミンH_2受容体拮抗薬又はプロトンポンプ阻害薬と併用投与したとき、sotorasibの曝露量が低下する可能性が示唆された。
20170543 サブスタディ	CYP3A基質であるミダゾラムとsotorasibとの薬物相互作用の評価 （KRAS G12C変異を有する転移性NSCLC患者）	・ ミダゾラムとsotorasibの併用投与とミダゾラム単独投与を比較したとき、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）は、それぞれ0.47及び0.52であった。 ・ CYP3A4に感受性の高い基質はsotorasibとの併用により曝露量が低下する可能性が示唆された。

AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; CYP3A4 = cytochrome P450 3A; MATE = multidrug and toxin extrusion; OATP = organic anion transporter; P-gp = P-glycoprotein; PPI = proton pump inhibitor

Source: Section 2.3 of Module 2.7.2, Summary of Clinical Pharmacology

3.4 内因性要因

sotorasibのPKに及ぼす被験者の人口統計学的又は生理学的要因（性別、年齢、人種、体重、腎機能及び肝機能等）について母集団PK解析を行い検討した（モジュール2.7.2 3.3項）。sotorasibの曝露量は内因性要因の共変量である年齢、体重、人種、性別によらずほぼ同様であった。また、sotorasibのPKは腎機能の個々のマーカー（推算糸球体濾過量等）との相関関係は認められなかった。これは健康被験者における放射性sotorasib未変化体の尿中回収率が低く（約6%）、腎排泄はsotorasibの主排泄経路ではないことと一致している。同様に、sotorasibのPKは肝機能の個々のマーカー（AST、ALT、TBIL等）又は米国国立がん研究所の分類に基づく肝機能障害指標との相関関係も認められなかった。重度の肝機能障害患者におけるsotorasibのPKについては検討していない。

以上のことから、これら内因性要因によるsotorasibの用量調節は必要ないことが示唆された。

3.5 曝露-補正QT間隔解析

20170543試験の第I相部分のすべての被験者及び第II相部分のサブグループとしての30例、並びに散発的な心電図（ECG）データを有する第II相部分の残りの被験者から得られたsotorasib濃度及びECGデータを用いてsotorasib濃度とQT間隔の関係を解析した。20170543試験の第I相及び第II相部分の約85%の被験者から得られた中央測定のECGデータ［QRS、QT、補正QT（QTc）、RR及びPR間隔］を本解析で使用した（モジュール5.3.5.2-1 8.9.2項）。Day 1にsotorasib 960 mgを空腹時投与したときのC_{max}（7550 ng/mL）におけるFridericia式によって補正したQT（QTcF）のベースラインからの変化量の推定平均値は、5 ms未満であった。この結果から、sotorasibはQTc間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された（5.4.7項、モジュール2.7.2 4.1項、モジュール5.3.5.2-1 8.9.2項）。

3.6 日本人及び非日本人におけるsotorasibの薬物動態の比較

20170543試験において、日本人及び非日本人の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgをQD投与したとき、日本人の血漿中sotorasib濃度の分布は非日本人の範囲内であった。また、日本人被験者のsotorasibのPKパラメータは、非日本人被験者の値の範囲内であった（モジュール2.7.2 5.1.1項）。さらに、20170543試験及び臨床薬理試験（20190316、20190317、20190318、20190319及び20190320試験）の単独投与群から得られたsotorasibの血漿中濃度を用いて母集団PK解析を行った（152921試験）。その結果、日本人被験者のsotorasibの曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{tau,ss}$）は、非日本人アジア人及び他の被験者の値の分布の範囲内であり、また、いずれの曝露量の分布もすべての人種間で重なり、同様であった（モジュール2.7.2 5.1.2項）。以上のことから、日本人及び非日本人のsotorasibのPKに明らかな違いは認められなかった。

4. 有効性の概括評価

本承認申請におけるsotorasibの有効性は、主に第I/II相試験（20170543試験、評価資料）の第II相部分で、KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者を対象にsotorasib 960 mgをQD単独投与したときの結果に基づき評価した。本概括評価では第II相部分の有効性の結果を中心に示す。

20170543試験の第I相部分でのNSCLCに関する有効性データは、補助的な有効性の結果としてモジュール2.7.3 3.2.3項に要約し、本概括評価にはNSCLCに関連する重要なデータのみを示す。

4.1 試験デザインの概要

4.1.1 試験デザイン

20170543試験は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としてsotorasibを評価する単群、非盲検、第I/II相試験（現在実施中）である。

第I相部分の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象にsotorasibの安全性及び忍容性を評価し、sotorasibの最大耐量（MTD）及び／又はRP2Dを推定することであった。第II相部分の主要目的は、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者を対象に、sotorasibを単独投与したときのORRを評価することであり、副次目的はDOR、病勢コントロール率（DCR）、奏効までの期間（TTR）、PFS、OS、安全性、及びPKを評価することであった。

第I相部分では、sotorasib 180、360、720及び960 mg QDを漸増投与した。その結果、いずれの用量にも用量制限毒性（DLT）は認められず、検討した最高用量である960 mgにおいてもMTDには到達しなかった。また、予備的な有効性データの評価において、960 mgの用量では評価可能な進行NSCLC被験者7例中4例に部分奏効（PR）が認められた。以上から、960 mg QD単独投与をRP2Dと決定した（モジュール2.7.3 4項）。第II相部分では当該用法・用量を用い、sotorasibを増悪、治療不耐性、同意撤回、死亡又は治験実施計画書に規定されたその他の中止理由に至るまで投与を継続した。

本試験の対象は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌［NSCLC、CRC又はその他の固形癌］患者（18歳以上の男女）とした。第II相部分のNSCLC及びCRCでは、中央検査機関で腫瘍生検検体を用いた分子検査によりKRAS G12C変異が認められることとした。第I相部分（すべての固形癌）及び第II相部分のその他の固形癌では、中央検査機関による検査を必須とせず、治験実施医療機関におけるKRAS G12C変異の確認により組み入れた。また、第I相部分の未治療の転移性NSCLC患者を対象としたパート2eを除き、本試験では前治療歴がある患者を対象とした。NSCLC患者においては前治療として1つ以上の全身抗癌療法歴があることとし、第II相部分では、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法及び／又はプラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴がある患者、かつ前治療数が3つ以下の患者、第I相部分ではプラチナ製剤を含む併用療法及び／又は分子標的療法の前治療歴がある患者を適格とした。

NSCLC患者におけるその他の主な適格性基準としては、固形がんの治療効果判定規準version 1.1（以下、RECIST 1.1）に基づく測定可能病変を有すること、ECOG PSが1以下（第I相部分では2以下）等であった。

なお、中央検査機関での*KRAS p.G12C*検査にはQIAGEN社の*therascreen*® KRAS RGQ PCR体外診断用キットを使用した。

4.1.2 有効性評価項目の適切性

進行・再発のNSCLC患者においては、奏効が得られることによりPFSの延長や、咳嗽、呼吸困難など疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（Bezjak A et al, 2006、Blumenthal et al. 2015）、臨床的に意義があると考えることから、20170543試験の第II相部分においてもORR［完全奏効（CR）及びPRを達成した患者の割合］を主要評価項目として設定した。また進行固形癌を対象とした単群試験では、ORRは有効性の代替評価項目として用いることの妥当性が複数示されている（Hierro et al, 2019、US FDA, 2018a、US FDA, 2018b、US FDA, 2015、Drilon et al, 2018、Oxnard et al, 2016、Pignatti et al, 2015）。

本承認申請を支持する臨床的に有意なORRの値は、NSCLC患者に対する標準治療後の転帰に関する過去の文献データを踏まえて設定した。近年チェックポイント阻害薬が新たな一次治療の標準治療となってから、化学療法（VEGFR阻害薬の併用あり／なし）がドライバー遺伝子変異／転座のないNSCLC患者に対する二次治療以降の標準治療となっている。表 1に示したとおり、治療法が存在する発癌ドライバー遺伝子変異／転座のないNSCLC患者の二次治療で利用可能なすべての治療法のうち、プラチナ製剤をベースとした化学療法後に進行が認められたNSCLC患者を対象とした二次治療の大規模第III相試験（REVEL試験）において、ドセタキセルとラムシルマブの併用投与が最も高いORR 23%［95%信頼区間（CI）：20, 26］を示した（Garon et al, 2014）。REVEL試験の対象集団は、本試験の第II相部分のNSCLC対象集団とおおむね類似している。加えて、REVEL試験では二次治療の被験者のみが対象であったのに対し、本試験では二次から四次治療の被験者が対象で、REVEL試験よりも多くの前治療歴を有するため、REVEL試験よりも奏効を示すことが難しい集団であると考えられた。したがって、KRAS G12C変異を有するNSCLC患者を対象とした本試験の第II相部分の閾値奏効率について、REVEL試験におけるドセタキセルとラムシルマブの併用療法のORRである23%を参考に設定したことは妥当であると考える。

また、ORRの臨床的意義は、一般的にその程度及び持続期間の両方で評価されるため、DORを重要な副次評価項目として評価した。sotorasibの有効性をさらに裏付けるため、TTR、DCR、PFS及びOSを副次評価項目として設定した。

4.1.3 統計解析手法

20170543試験の第I相部分と第II相部分の間における被験者特性及び治療に関わるその他の相違点によるバイアスを避けるため、有効性データは、第I相部分と第II相部分で別々に解析した。本承認申請において報告する有効性の結果は、第I相部分（データカットオフ日：2020年7月6日）、第II相部分の主要解析（データカットオフ日：2020年9月1日）及び第II相部分の有効性の更新（データカットオフ日：2020年12月1日）のデータに基づく。

第II相部分の有効性の主要評価項目及び副次評価項目並びに統計解析手法の要約を表 6に示す。

第II相部分の主要解析は、NSCLC被験者105例又はCRC被験者60例（いずれか早い方）が第II相部分に組み入れられた時点から約8.5カ月後に実施することとした。この主要解析のデータカットオフ日は、ほとんどの奏効例が1回目又は2回目の腫瘍評価（すなわち投与開始後1.5～3カ月）で奏効を達成したと仮定し、すべての奏効例が奏効開始から6カ月以上の追跡調査を受けられるように設定した。なお、この仮定は、20170543試験の第I相部分のTTRに基づいている。データの完全性を確保するため、第II相部分の主要解析のためのデータベースロック以前に、試験チームに第II相部分の有効性データが開示されることはなかった。

第II相部分では、各固形癌（NSCLC、CRC）で観察されるORRの95%CIの下限に基づき、事前に規定したベンチマークの値を棄却できる高いORRを目標とした。4.1.2項に記載したとおり、REVEL試験の結果に基づき、NSCLCにおけるORRの棄却値を23%に設定した。NSCLCの目標被験者数を105例とした場合、真のORR改善を15%（期待ORRとして38%）と仮定すると、ORRの95% CIの下限が23%を上回る確率は約90%となる。このとき、ベンチマークとするORRを棄却できる最小のORRの観察値は32%となる。

第II相部分の抗腫瘍効果に関する有効性評価項目の主要解析は、最大の解析対象集団［P2FAS、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づく盲検下の独立した中央画像判定機関（以下、BICR）による評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたすべての被験者］を用いて実施した。第II相部分のOSの解析は、安全性解析対象集団（第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたすべての被験者）を用いて実施した。

また、sotorasibの有効性及び安全性プロファイルを日本人被験者と全体集団で比較するために、日本人被験者の部分集団解析を計画した［統計解析計画書（SAP）、モジュール5.3.5.3-2］。日本人被験者は、日本の医療機関から本試験に組み入れられ、人種の詳細が「日本人」として入力されたものと定義された。各解析対象集団は、全体集団と同様の解析集団から日本人被験者を抽出したサブセットとした。特に記載のない限り、全体集団の解析手法を日本人被験者の部分集団解析にも適用することとした。

表 6　有効性評価項目及び統計解析手法

Efficacy Endpoints [a]	Definition	Analysis Method
Primary Objective Response Rate (ORR)	complete response (CR) + partial response (PR) as assessed by RECIST 1.1[b]	percentage of subjects with an objective response summarized with Clopper-Pearson exact 95% CI[c]
Secondary		
· Duration of Response (DOR)	time from first evidence of PR or CR to disease progression or death due to any cause	Kaplan-Meier estimates and corresponding 2-sided 95% CIs for the median and quartiles (based on subjects with a response [responders])
· Disease Control Rate (DCR)	CR + PR + stable disease ≥ 5 weeks	summarized as for ORR
· Time to Response (TTR)	time from first dose of sotorasib until the first evidence of partial response or complete response	summarized by the non-missing sample size (n), mean, standard deviation, median, minimum, and maximum for responders
· Progression-free Survival (PFS) · 6-month PFS and 12-month PFS	time from first dose of sotorasib until disease progression or death from any cause	summarized with Kaplan-Meier curves, quartiles, and rates for selected timepoints
· Overall Survival (OS) · 12-month OS	time from first dose of sotorasib until death from any cause	summarized as for PFS

CI = confidence interval; CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

[a] The primary and secondary endpoints listed are those from the phase-2 portion of the study. These methods were also used in phase 1 for cohorts with these efficacy endpoints.

[b] Tumor response was evaluated by contrast-enhanced MRI or CT imaging according to RECIST 1.1 (Eisenhauer et al, 2009) and was assessed by blinded independent central review and by the local investigator. Radiographic response (complete response, partial response) required confirmation by a repeat scan ≥ 4 weeks after the first documentation of response.

[c] Clopper and Pearson, 1934

Source: モジュール5.3.5.2-2 16.1.9項

試験の実施及び統計解析手法における変更

Amgen社は、世界中で流行が拡大している新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の状況を注意深くモニタリングし、20170543試験のすべての治験実施医療機関の治験参加者及びAmgen社の代表者を含むサポートスタッフの安全を確保すると共に、GCPへの準拠を維持しながら、試験データの完全性を維持するために、予防措置を講じた。20170543試験ではデータベースロック前に、被験者の安全性の確保及び試験継続のために行われた変更の影響を含め、本試験に及ぼすCOVID-19の影響を評価した。試験手順の一時的な変更は、規制当局の勧告に従い、治験実施計画書からの逸脱として記録された。観察されたCOVID-19による逸脱を評価した結果、有効性の主要及び副次評価項目（ORR及びDOR）並びに安全性における特性の評価及び推論への影響は低いと結論付けられた（モジュール5.3.5.2-1及びモジュール5.3.5.2-2 8.9.1項）。

4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

第II相部分（主要解析時）

20170543試験の第II相部分には、KRAS G12C変異を有する局所進行又は転移性NSCLC被験者合計126例が組み入れられ、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた（モジュール2.7.3 3.1.2.1項）。そのうち、BICRにてベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定された123例がP2FASに含まれた（モジュール2.7.3 3.1.1.1項）。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、126例のうち69例（54.8%）は試験を継続していた。試験を中止した57例（45.2%）の中止理由は、死亡（47例、37.3%）及び同意撤回（10例、7.9%）であった。また、sotorasib投与を中止した89例（70.6%）の主な投与中止理由は、増悪（70例、55.6%）及び有害事象（11例、8.7%）であった（モジュール2.7.3 3.1.2.1項）。sotorasibの投与期間の中央値（範囲）は24.1（1.0～52.1）週であり、6カ月以上及び9カ月以上投与された被験者の割合はそれぞれ47.6%（60例）及び28.6%（36例）であった。相対用量強度の中央値は100%であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14b-5.1）。

NSCLC被験者126例のほとんど（81.7%）は白人であり、50%は女性であった。年齢の中央値（範囲）は63.5（37～80）歳であった。ほとんどの被験者は非扁平上皮NSCLC（99.2%）及び臨床病期IV期（96.0%）であった。治験実施計画書の適格性基準に従い、ベースライン時のECOG PSは全例が0（30.2%）又は1（69.8%）であった。前治療数の中央値は2であり、二次治療以上の治療を受けた被験者の割合は57.1%であった。ほとんどの被験者は、プラチナ製剤をベースとした化学療法（89.7%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（91.3%）、若しくはプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方による治療（81.0%）を受けていた。全体の7.1%の被験者は低分子標的療法（いずれも治療法が存在するドライバー遺伝子変異に対し未承認の治療法又は併用療法）による治療歴があった。1.1.3項で示した文献及びリアルワールドエビデンス試験の結果と同様に、他の発癌ドライバー遺伝子変異とのco-mutationを有する被験者は少なかった（*TP53*が10.3%、*STK11*が5.6%、*EGFR*が2.4%、その他が1.6%未満、*ALK*又は*ROS*は認められなかった）。ほとんどの被験者は元喫煙者（81.0%）又は現喫煙者（11.9%）であった。全体では、96.8%の被験者に転移が認められた。治験実施計画書の適格性基準に従い、治療後で安定している脳転移を有する被験者は本試験に組入れ可能であったが、活動性脳転移は、薬物療法開始前に手術又は放射線による治療を行うという標準的治療に基づき除外された（モジュール2.7.3 3.1.3.1項）。

第I相部分

20170543試験の第I相部分の単独投与コホートには、NSCLC被験者124例が組み入れられ、全例がsotorasibの投与を1回以上受けた。データカットオフ日（2020年7月6日）時点で、69例（55.6%）は試験を継続していた。試験を中止した55例（44.4%）の中止理由は、死亡（44例、35.5%）及び同意撤回（11例、8.9%）であった。また、sotorasib投与を中止した75例（60.5%）の主な投与中止理由は、増悪（53例、42.7%）及び有害事象（12例、9.7%）であった（モジュール2.7.3 3.1.2.2項）。

被験者の人口統計学的特性は、単独投与の7つのコホートの間でおおむね同様であった。被験者124例のほとんどは白人（81.5%）であり、62.9%は女性であった。年齢の中央値（範囲）は68.0（49～86）歳であった。ほとんどの被験者は臨床病期IV期（98.4%）で、ECOG PS 0（21.8%）又は1（73.4%）であった。前治療数の中央値は2であり、四次治療以上の前治療を受けた被験者は18.5%

であった。ほとんどの被験者はプラチナ製剤をベースとした化学療法（82.3%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（72.6%）、若しくはプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方による治療（71.8%）を受けていた。ほとんどの被験者（92.7%）は元喫煙者又は現喫煙者であった。約4分の1の被験者に肝転移（25.0%）又は脳転移（27.4%）が認められ、約半分の被験者に骨転移（46.0%）が認められた（モジュール2.7.3 3.1.3.2項）。

以上より、20170543試験の第I相及び第II相部分のすべてのコホートに組み入れられた被験者は、一般的なKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者（表 付録-1）が示すベースライン特性を有していた。したがって、20170543試験の有効性評価に用いられた被験者集団は、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者の全体集団を代表しており、予定している適応症を支持するものと考えられる。

4.3 有効性の結果

抗腫瘍効果は、造影磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影法（CT）画像を用い、BICR及び治験担当医師がRECIST 1.1に基づき、それぞれ評価を行った。

第II相部分（主要解析時）

20170543試験の第II相部分におけるNSCLC被験者（P2FAS）の抗腫瘍効果に関する主要な有効性結果を表 7、最良腫瘍縮小効果［腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率（PCBSD）の最大値］のWaterfall Plotを図 6、奏効例のDORのSwimmer Plotを図 7に示す。

第II相部分のNSCLC被験者におけるBICRに基づくORR（95% CI）は37.4（28.84, 46.58）%であった。評価可能な被験者123例のうち、46例に客観的奏効が認められ、CRは2例（1.6%）、PRは44例（35.8%）であった。ORRの95% CIの下限は、予め定めたベンチマークの23%（4.1.2項）を上回った。第II相部分の奏効例46例におけるTTRの中央値（範囲）は1.35（1.2～6.1）カ月であり、DORの中央値（95% CI）は8.4（6.9, 8.4）カ月であった。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、DORの追跡期間の中央値（範囲）は6.9（1.3～8.4+）カ月であり、BICRによる奏効例46例のうち、28例（60.9%）は増悪を認めずに試験を継続していた。

前治療としてプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方を受けた99例では、32例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は32.3（23.3, 42.5）%であった。Kaplan-Meier法によりDORの中央値は推定できなかった［95% CI：6.9カ月, 推定不可（NE）］（モジュール2.7.3 3.2.2.1項）。これらの被験者は、NSCLCに対し現在使用される治療法の中で最も有効性の高い治療を既に受けていた被験者である。したがって、満足のいく治療選択肢は限られている。

以上より、sotorasibによる腫瘍縮小は早い時期から観察され、かつ持続的であり、生命を脅かす疾患を有し、利用可能な治療法が限られている対象患者集団において、臨床的に意味のあるベネフィットを示した。

表 7　NSCLC被験者におけるBICRによる客観的奏効の要約：2017543試験（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	2 (1.6)
Partial response (PR)	44 (35.8)
Stable disease (SD)	53 (43.1)
Progressive disease (PD)	20 (16.3)
Not evaluable (NE)	2 (1.6)
Not done	2 (1.6)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	46 (37.4)
95% CI[a]	(28.84, 46.58)
Disease control rate (DCR) - n (%)	99 (80.5)
95% CI[a]	(72.37, 87.08)
Duration of objective response (DOR)[b]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	35 (76.1)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	23 (50.0)
Subject status - n (%)	
Events	14 (30.4)
Progressive disease	13 (28.3)
Death	1 (2.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored	32 (69.6)
On study without disease progression	28 (60.9)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than 1 consecutive assessments	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	3 (6.5)
Withdrew consent	1 (2.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.8 (3.5, 7.1)
Median (95% CI)	8.4 (6.9, 8.4)
75th percentile (95% CI)	8.4 (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.3+, 8.4
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[c]	
At 3 months	89.9 (75.3, 96.1)
At 6 months	76.2 (59.1, 86.9)
At 9 months	0.0 (NE, NE)
At 12 months	0.0 (NE, NE)
Follow-up time for DOR[d] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	5.5 (2.8, 6.7)
Median (95% CI)	6.9 (5.6, 7.0)
75th percentile (95% CI)	7.1 (7.0, 8.1)
Min, Max (+ for censored)	1.3, 8.4+

表 7　NSCLC被験者におけるBICRによる客観的奏効の要約：2017543試験（P2FAS）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Time to objective response (months)[b]	
Number of subjects with objective response	46
Mean (SD)	1.95 (1.23)
Median	1.35
Q1, Q3	1.25, 2.69
Min, Max	1.2, 6.1

As of the data cutoff date, a total of 69 of 126 subjects (54.8%) were continuing participation in the study (Section 4.2).

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; RECIST 1.1 = response evaluation criteria in solid tumors;

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Months are derived as days x (12/365.25).

Best Overall Response for a subject is the best observed disease response per RECIST1.1 based on central review.

ORR is defined as the proportion of subjects with complete response or partial response and confirmation after at least 4 weeks.

DCR is defined as the proportion of subjects with complete response or partial response with confirmation or stable disease ≥ 5 weeks.

DOR is defined as time from first evidence of complete response or partial response to disease progression or death due to any cause, among responders.

Time to response is defined as time from the first dose of sotorasib until the first evidence of complete response or partial response, among responders.

[a] Exact 95% CI was calculated using the Clopper Pearson method

[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.

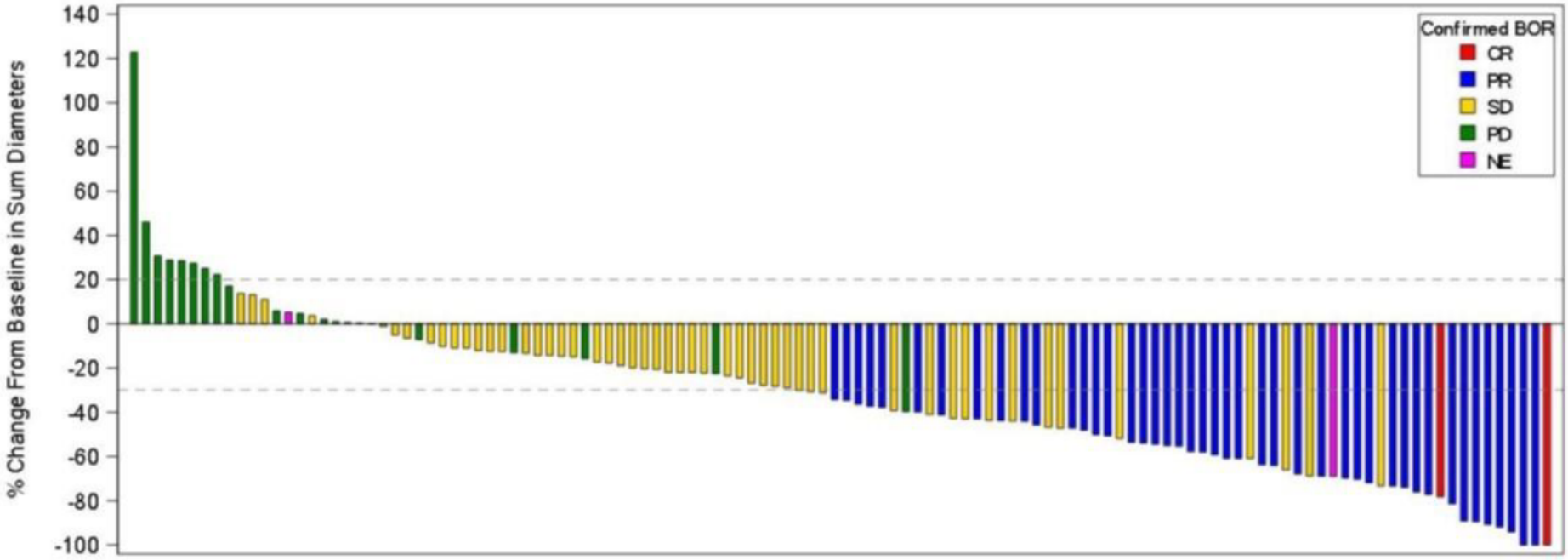
[c] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the KM survival estimate.

[d] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.

Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on the case report form (CRF) and protocol deviation data.

Source: モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.1.1

図 6　NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot：2017543試験（P2FAS）



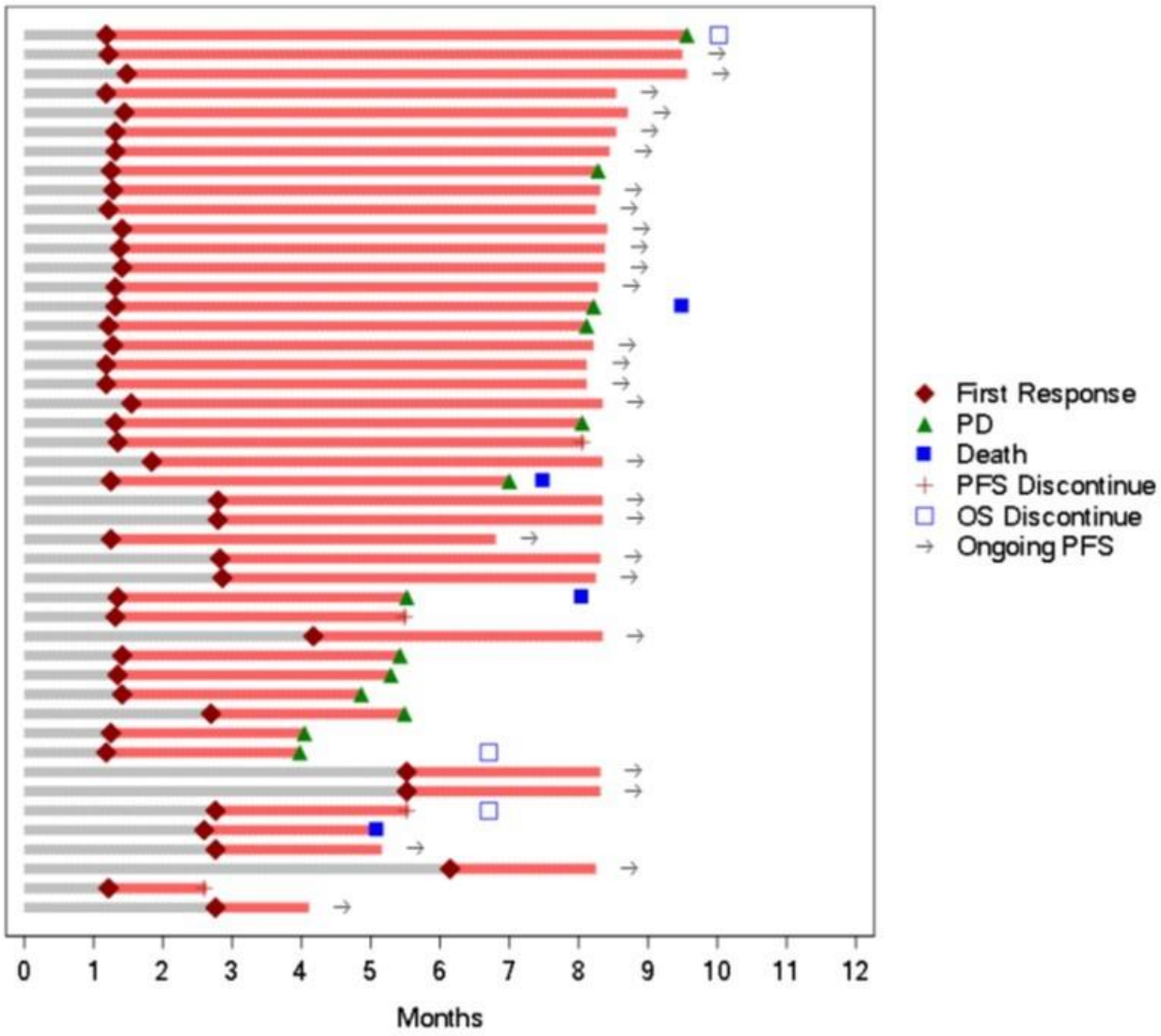
Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Percent change from baseline in sum of diameters only considers tumor assessments prior to and include the 1st assessment where timepoint response is progressive disease, and prior to start of next anti-cancer therapy.
Three subjects without baseline target lesions and 3 subjects without post-baseline percent changes are not shown.
One CR whose reduction <100% is because target lesions are in lymph nodes.

[redacted]

BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CR = complete response; PD = progressive disease; PR = partial response; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; SD = stable disease

Source: Study 20170543 Phase 2 Figure 14n-4.1.401

図 7　NSCLC被験者におけるBICRによるDORのSwimmer Plot：2017543試験
（P2FAS　奏効例）



BICR = blinded independent central review; DOR = duration of response; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; OS = overall survival; NSCLC = non-small cell lung cancer

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.　The grey bar represents the time to first response (complete response or partial response) among confirmed responders; the pink bar represents the duration of response.　"PFS Discontinue" indicates PFS censor due to no post-baseline assessment, consent withdrawn, start of new anticancer therapy, subject missed ≥ 2 consecutive tumor assessments, removal from study due to sponsor decision, or lost to follow-up.　"OS Discontinue" indicates OS censor due to consent withdrawn, completed study, or removal from study due to sponsor decision, or lost to follow up.

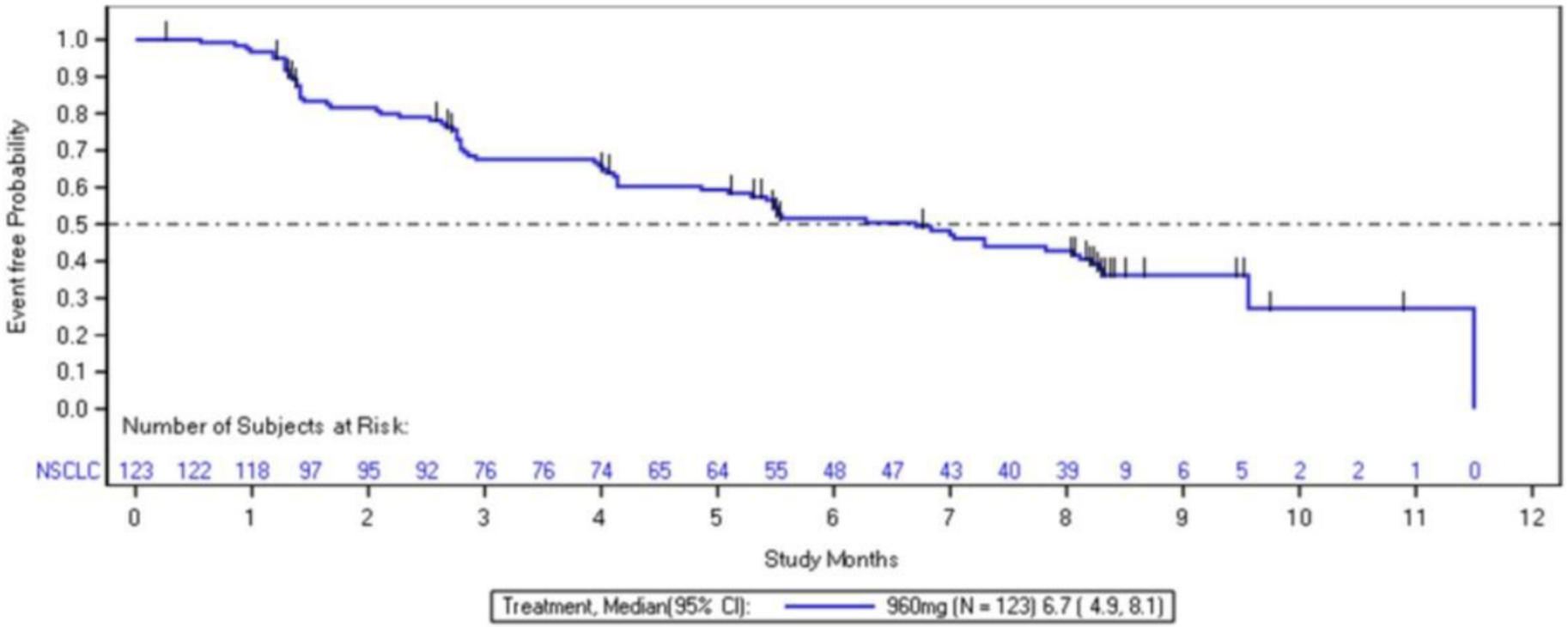
Source: モジュール5.3.5.2-2 Figure 14n-4.1.2

P2FASにおけるPFSのKaplan-Meier曲線を図 8、第II相の安全性解析対象集団におけるOSのKaplan-Meier曲線を図 9に示す。

PFS及びOSの結果から、sotorasibの有効性に関する補助的なエビデンスが示された。PFSの追跡期間の中央値（範囲）は8.3（0.3～11.5+）カ月であった。BICRによるPFSの中央値（95% CI）は6.7（4.9, 8.1）カ月であり、Kaplan-Meier法で推定した6カ月及び9カ月時点の無増悪生存割合はそれぞれ51.5%及び36.2%であった（モジュール2.7.3 表16）。OSの追跡期間の中央値（範囲）は9.3（1.1+～12.2）カ月であった。OSの中央値（95% CI）は12.0（9.5, NE）カ月であり、Kaplan-Meier法で推

定した6カ月及び9カ月時点の全生存割合はそれぞれ75.5%及び63.4%であった。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、126例のうち69例（54.8%）は最終追跡調査来院で生存が確認され、9例（7.1%）が同意撤回、48例（38.1%）が死亡していた（モジュール2.7.3 表17）。

図 8　NSCLC被験者におけるBICRによるPFSのKaplan-Meier曲線：20170543試験（P2FAS）



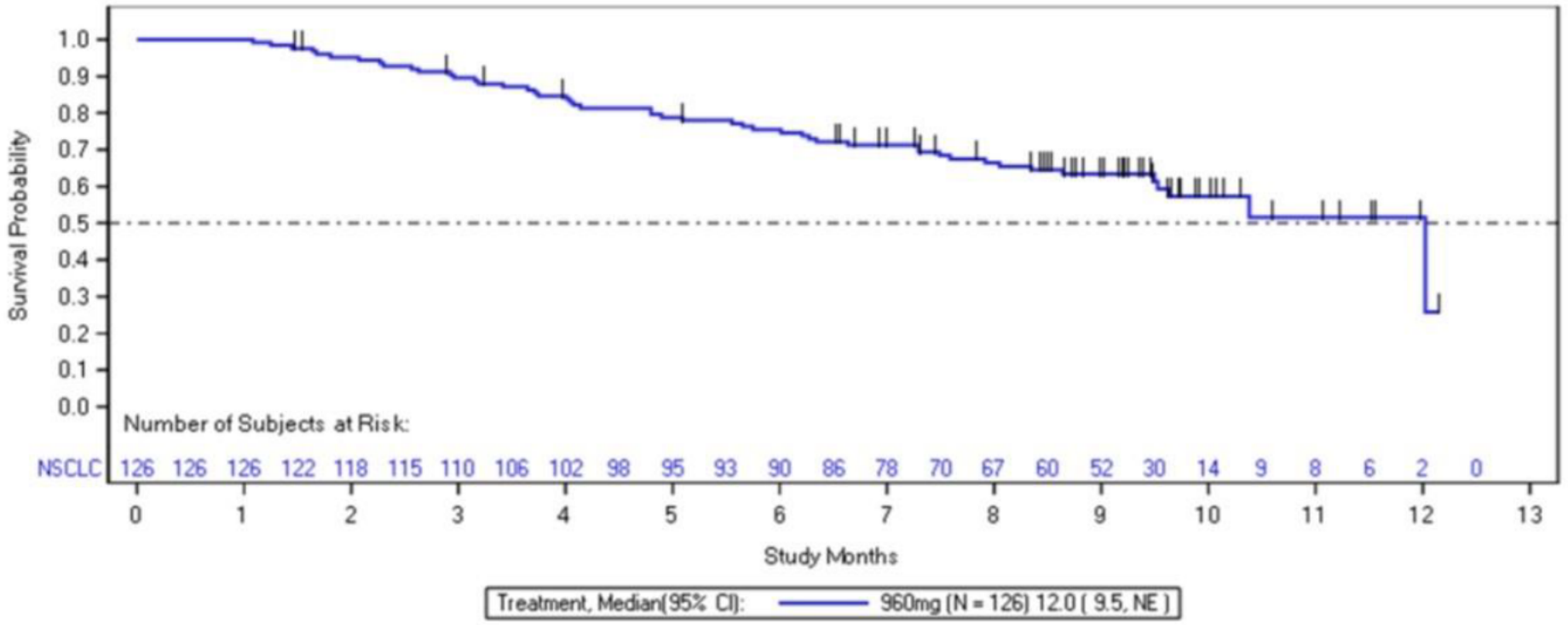
Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Radiological Progression or Death (whichever occurs earlier) is an event.

[redacted]

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival

Source: モジュール5.3.5.2-2 Figure 14n-4.2.1

図 9　NSCLC被験者におけるOSのKaplan-Meier曲線：20170543試験
（第II相の安全性解析対象集団）



Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Death is an event.

[redacted]

CI = confidence interval; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival

Source: モジュール5.3.5.2-2 Figure 14n-4.3.1

第II相部分のNSCLC被験者を対象に、ORRの部分集団解析をベースライン時の年齢、抗癌療法の治療歴、免疫療法の治療歴、プラチナ製剤を含めた化学療法の治療歴、PD-L1タンパク発現状況、ECOG PS、人種、性別、組織病理型、転移の有無、肝転移、脳転移又は骨転移の有無、喫煙歴及び地域について実施し、sotorasibの治療効果の一貫性を検討した。その結果を図 10に示す。

プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある部分集団及び脳転移のある部分集団を除き、部分集団間での治療効果に特記すべき差は認められなかった。プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のない被験者のORR［69.2%（9/13例）］は、プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある被験者［33.6%（37/110例）］及び全体集団［37.4%（46/123例）］に比べて高かった。脳転移のない被験者のORR［43.3%（42/97例）］は、脳転移のある被験者［15.4%（4/26例）］に比べて高かった（モジュール2.7.3 表21）。しかし、各部分集団の被験者数が少なかったため、部分集団解析結果の解釈には限界がある。

感度分析は、治験担当医師による評価を用いて実施した。治験担当医師による評価と、BICRによる評価の一致率は、客観的奏効で82.9%（モジュール2.7.3 3.2.1項）、進行の判定について78.0%、進行の判定及びその時期では65.0%であった（モジュール2.7.3 3.2.2.4項）。

図 10　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot（BICRによる評価）
：20170543試験（P2FAS）

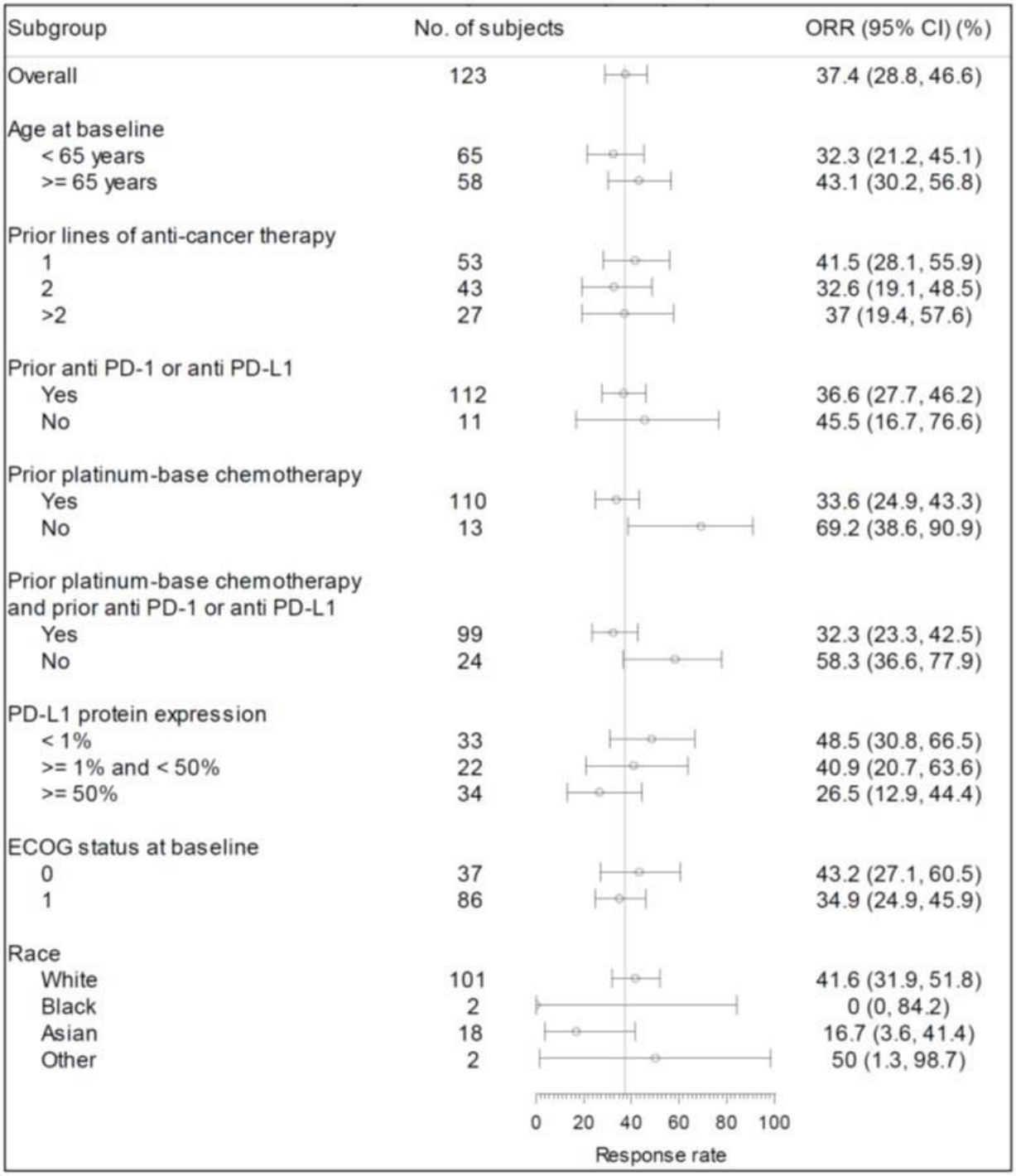
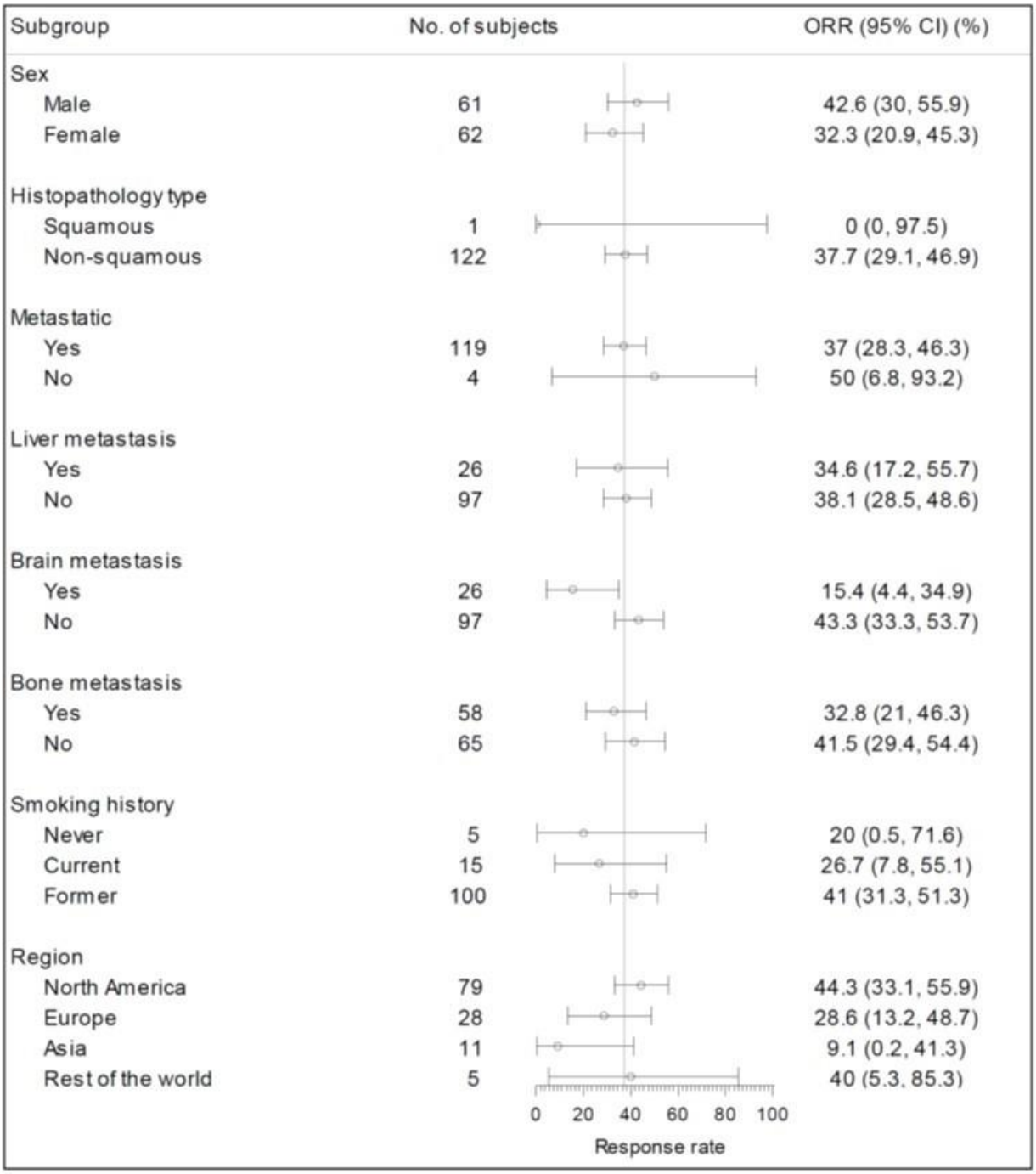


図 10　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot（BICRによる評価）：20170543試験（P2FAS）（続き）



BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; No = Number of subjects in the analysis set; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD-1 = programmed cell death-1;PD-L1 = programmed death-ligand 1

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Source: モジュール5.3.5.2-2 Figure 14n-4.5.1

第I相部分

第I相部分のNSCLC被験者における有効性の結果は、第II相部分の結果と一致していた。BICRによる評価では、第I相部分でsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートにおけるORRの解析対象集団34例（すなわち、sotorasibを1回以上投与され、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有し、かつ投与開始から7週以上の追跡期間が経過している被験者）のうち、16例にPRが認められ、ORR（95% CI）は47.1（29.78, 64.87）%であった。DORの追跡期間の中央値（範囲）は9.0（1.5～15.0）カ月であり、DORの中央値は未到達であった（95% CI：4.2カ月, NE）。第I相部分におけるsotorasib単独投与の各コホートの有効性結果の詳細はモジュール2.7.3 3.2.3項に示す。第I相部分と第II相部分の被験者集団が類似していることを考慮すると、第I相部分の有効性の結果は第II相部分の主要解析の結果を支持するものと考えられる。

患者報告アウトカム

20170543試験の第II相部分の探索的目的として、患者報告アウトカム（PRO）尺度を用いてsotorasib投与時の被験者の症状の変化等を評価した。探索的ではあるものの、ベースライン時に比べ、肺癌の重要な症状である咳嗽、呼吸困難及び胸痛などの重症度が改善又は安定化する傾向がみられた（モジュール2.7.3 2.2.4項）。一方、sotorasib投与による副作用に悩んでいると回答した被験者は少数であった。副作用に悩んでいると回答した被験者のうち、ほとんどが症状の程度は軽度であると回答した。

4.4　日本人部分集団における有効性

4.4.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

第II相部分（主要解析時）

20170543試験の第II相部分に組み入れられたNSCLC被験者126例のうち、日本人被験者は11例で、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、11例のうち6例（54.5%）は試験を継続していた。試験を中止した5例（45.5%）の中止理由は、いずれも死亡であった。また、sotorasib投与を中止した7例（63.6%）の投与中止理由は、増悪（5例、45.5%）及び有害事象（2例、18.2%）であった（モジュール2.7.3 3.4.1項）。

日本人NSCLC被験者11例の年齢の中央値（範囲）は56.0（41～73）歳であり、ほとんどは男性（81.8%）であった。ほとんどの被験者は非扁平上皮NSCLC（90.9%）で、全例が臨床病期IV期であった。すべての被験者に転移が認められ、ベースライン時のECOG PSは大部分の被験者（81.8%）で1であった。前治療数の中央値は2であり、二次治療以上の治療を受けた被験者の割合（72.7%）が高かった。すべての被験者が、プラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方の前治療歴を有していた。また、ほとんどの被験者は、元喫煙者（72.7%）又は現喫煙者（18.2%）であった（モジュール2.7.3 3.4.2項）。

一部の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性［年齢の中央値（日本人被験者対全体集団、56.0歳対63.5歳、以下同順）、男性被験者の割合（81.8%対50.0%）、二次治療以上の治療を受けた被験者の割合（72.7%対57.1%）、前治療としてプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方による治療を受けた被験者の割合（100.0%対81.0%）、及びPD-L1

タンパク発現が1%未満の被験者の割合（45.5%対26.2%）］において、全体集団と日本人部分集団の不均衡が認められた。

4.4.2　有効性の結果

第II相部分（主要解析時）

20170543試験の第II相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者11例のうち、10例がBICRによりベースライン時に1つ以上の測定可能病変を有すると判定され、P2FASに含まれた。P2FASにおける日本人NSCLC被験者のBICRによる有効性の結果の要約を表 8に示す。

第II相部分の主要解析における日本人NSCLC被験者のBICRによる最良総合効果は、10例のうちPRが1例（10.0%）、SDが6例（60.0%）であった。ORR（95% CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。BICRに基づく奏効例1例は、データカットオフ日時点で奏効を維持して試験継続中であり、打ち切り時点でのDORは5.6カ月であった。なお、本奏効例におけるTTRは2.79カ月であった。BICRによる最良腫瘍縮小効果（PCBSDの最大値）のWaterfall Plotを図 11に示す。日本人NSCLC被験者10例中6例（60%）に腫瘍縮小効果が認められた。

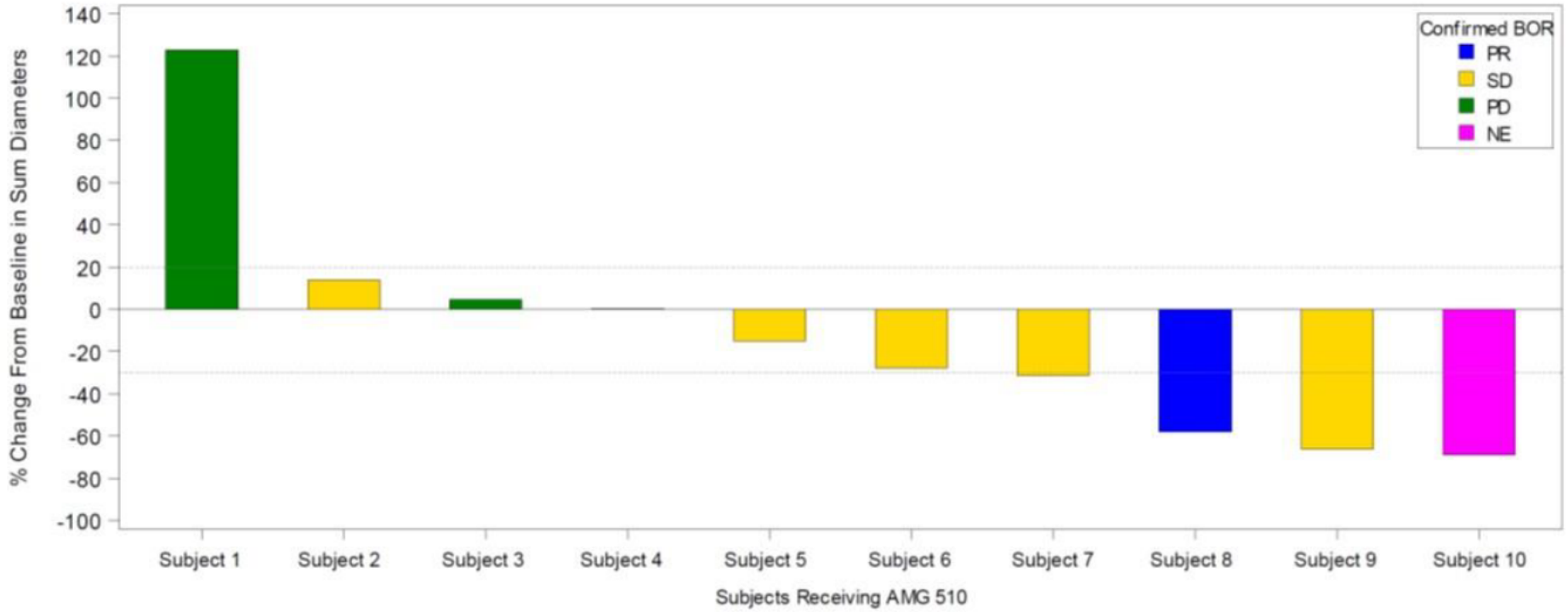
また、日本人NSCLC被験者のBICRによるDCR（95% CI）は70.0（34.75, 93.33）%であった。

表 8　日本人NSCLC被験者のBICRによる有効性の結果の要約：20170543試験（P2FAS）

Endpoints	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Best overall response - n (%)	
CR	0 (0.0)
PR	1 (10.0)
SD	6 (60.0)
PD	2 (20.0)
NE	1 (10.0)
Objective response rate (CR+PR)	
Number of overall responders - N1 (%)	1 (10.0)
95% CI[a]	(0.25, 44.50)
Duration of objective response (DOR)[b]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	1 (100.0)
Censored - n (%)	1 (100.0)
On study without disease progression	1 (100.0)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25th percentile (95% CI)	-
Median	-
75th percentile (95% CI)	-
Min, Max (+ for censored)	5.6+, 5.6+
Time to objective response (months)[b]	
Number of subjects with objective response	1
Mean (SD)	2.79 (NE)
Median	2.79
Q1, Q3	2.79, 2.79
Min, Max	2.8, 2.8
Disease control rate (CR+PR+SD)	
n (%)	7 (70.0)
95% CI[a]	(34.75, 93.33)
Progression-free survival	
Events - n (%)	7 (70.0)
Progressive disease	5 (50.0)
Death due to any cause	2 (20.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored - n (%)	3 (30.0)
On study without disease progression	3 (30.0)
Kaplan-Meier estimate (months)	
25th percentile (95% CI)	1.7 (0.9, 2.9)
Median (95% CI)	2.8 (0.9, NE)
75th percentile (95% CI)	6.3 (2.8, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.9, 8.3+
Kaplan-Meier survival estimate (95% CI) (%)[c]	
At 3 months	40.0 (12.3, 67.0)
At 6 months	40.0 (12.3, 67.0)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; NE = Not Estimable; PD = progressive disease; PR = partial response; SD = stable disease
Kaplan-Meier estimates was not provided if the analysis had fewer than 10 subjects. Only min, max were provided.
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method
[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.
[c] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.
Source: モジュール5.3.5.3-2 Table 14-4.1及びTable 14-4.2.

図 11　日本人NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot：20170543試験（P2FAS）



Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Percent change from baseline in sum of diameters only considers tumor assessments prior to and include the 1st assessment where timepoint response is progressive disease, and prior to start of next anti-cancer therapy.

[redacted]

BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; NE = not evaluable

Source: モジュール5.3.5.3-2 Figure 14-4.4.500

第I相部分

20170543試験の第I相部分に組み入れられ、sotorasib 960mg QD単独投与を受けた日本人NSCLC被験者は2例（うち1例は前治療歴なしのNSCLC被験者）であり、BICRによる最良総合効果はいずれもPRであった。

日本人被験者における有効性のまとめ

20170543試験の第II相部分に組み入れられたKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者126例のうち、日本人被験者は11例であった。4.4.1項に述べたとおり、一部のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性では全体集団と日本人部分集団の不均衡が認められたが、日本人被験者数は少ないこともあり、それらの影響は不明であった。

第II相部分の主要解析では、BICRにより日本人被験者10例のうち1例で奏効（PR）が認められ、ORR（95% CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。本奏効例はデータカットオフ日（2020年9月1日）時点で奏効が持続していた（打ち切り時点のDORは5.6カ月）。また、BICRによるDCRは70.0%であり、全体集団におけるDCR（80.5%）と大きな差は認められなかった。第I相部分では、sotorasib 960mg QD単独投与を受けた日本人NSCLC被験者2例中2例（1例は前治療歴なし）で、BICRによる奏効（PR）が認められた。

以上より、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者に対するsotorasib単独投与の有効性について、日本人被験者数が限られており、評価には限界があるものの、全体集団との間で明確な違いは認められなかった。

4.5 第II相部分の有効性の更新データ

20170543試験の第II相部分のNSCLC被験者を対象とし、主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）から90日後の有効性の更新データ（データカットオフ日：2020年12月1日）について示す。主要解析時点では追跡期間が初回の奏効確認から6カ月未満の奏効例5例が含まれていたが、本更新データでは、主要解析時の全奏効例について初回の奏効確認から6カ月以上の追跡調査データが含まれる。以下にORR、DOR及び生存の更新結果を示す。

4.5.1 被験者の内訳

4.2項に示したとおり、20170543試験の第II相部分に組み入れられたNSCLC被験者は合計126例であり、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。更新データカットオフ日時点で、126例のうち56例（44.4%）は試験を継続していた。試験を中止した70例（55.6%）の中止理由は、死亡（58例、46.0%）、同意撤回（10例、7.9%）及び追跡不能（2例、1.6%）であった。また、sotorasib投与を中止した95例（75.4%）の主な投与中止理由は、増悪（75例、59.5%）及び有害事象（11例、8.7%）であった（モジュール2.7.3 3.5.1項）。

4.5.2　有効性の更新結果

更新データでは、BICRによる再評価で新たに1例にベースライン時の測定可能病変が特定されたため、P2FASは124例になった（モジュール2.7.3 3.5項）。更新データカットオフ日時点で、BICRの評価に基づき46例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%であった（表9）。奏効例46例のうち、CRは3例（2.4%）、PRは43例（34.7%）であった。奏効例46例におけるDORの中央値（95% CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であった。更新データカットオフ日時点で、DORの追跡期間の中央値（範囲）は9.6（1.2～11.1+）カ月であり、追跡期間の増加に伴い、DORの延長が認められた（モジュール2.7.3 3.5.2.2.1項）。

TTR、PFS及びOSは主要解析時の結果と同様であった。奏効例46例におけるTTRの中央値（範囲）は1.35（1.2～10.1）カ月であり、奏効例の70%は初回投与後7週間以内に効果が観察された。更新データカットオフ日時点で、P2FASにおけるPFSの追跡期間の中央値（範囲）は11.0（0.3～12.6+）カ月であった。BICRによるPFSの中央値（95% CI）は6.8（5.1, 8.2）カ月であり、Kaplan-Meier法で推定した6カ月、9カ月及び12カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ52.2（42.6, 60.9）%、37.2（28.1, 46.3）%及び16.3（7.4, 28.2）%であった（モジュール2.7.3 3.5.2.2.4項）。一方、OSの追跡期間の中央値（範囲）は12.2（1.1+～15.6）カ月であった。OSの中央値（95% CI）は12.5（10.0, NE）カ月であり、Kaplan-Meier法で推定した6カ月、9カ月及び12カ月時点の全生存割合（95% CI）は、それぞれ75.5（66.8, 82.2）%、63.5（54.3, 71.4）%及び51.4（41.9, 60.1）%であった。更新データカットオフ日時点で、第II相の安全性解析集団におけるNSCLC被験者126例のうち、56例（44.4%）は最終の追跡調査来院時に生存が確認され、9例（7.1%）は同意撤回、59例（46.8%）が死亡していた（モジュール2.7.3 3.5.2.2.5項）。

主要解析時と同様、P2FASにおけるORRの部分集団解析を実施し、sotorasibの治療効果の一貫性を検討した。その結果、主要解析時と同様、プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある部分集団及び脳転移のある部分集団を除き、いずれの部分集団間でも治療効果に特記すべき差は認められず、sotorasibの治療効果は部分集団でおおむね一貫していた。

表 9　主要解析及び有効性の更新データにおける有効性の結果

	Primary Analysis 01 September 2020 data cutoff	Efficacy Update 01 December 2020 data cutoff
Number of responders/N (evaluable)	46/123	46/124
ORR (95% CI), %	37.4 (28.84, 46.58)	37.1 (28.60, 46.23)
Median DOR (95% CI), months	8.4 (6.9, 8.4)	10.0 (6.9, 11.1)
Median PFS (95% CI), months	6.7 (4.9, 8.1)	6.8 (5.1, 8.2)
Median OS (95% CI), months	12.0 (9.5, NE)	12.5 (10.0, NE)

CI = confidence interval; N = number of evaluable subjects; DOR = duration of response; NE = not evaluable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

Source: モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.1.1、Table 14n-4.2.1及びTable 14n-4.3.1、モジュール5.3.5.2-4 Table 14n-4.1.1、Table 14n-4.2.1及びTable 14n-4.3.1

4.5.3　日本人部分集団における有効性の更新結果

20170543試験の第II相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者11例のうち、更新データカットオフ日時点で5例（45.5%）は試験を継続していた。試験を中止した6例（54.5%）の中止理由は、いずれも死亡であった。また、sotorasib投与を中止した8例（72.7%）の投与中止理由は、増悪（6例、54.5%）及び有害事象（2例、18.2%）であった（モジュール2.7.3 表 付録-12）。

BICRに基づく最良総合効果は主要解析時と変わらず、P2FASの10例のうち1例にPRが認められ、ORR（95%CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。奏効例1例は更新データカットオフ日時点で奏効を維持し、DORが8.3カ月に更新された。その他の有効性の結果に主要解析時と大きな違いは認められなかった（モジュール2.7.3 3.5.2.4項）。

5. 安全性の概括評価

本承認申請でsotorasibの安全性評価に用いた臨床試験の概略をモジュール2.7.4 表1に示す。KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者に対するsotorasibの安全性は、主に20170543試験（評価資料）の第I相及び第II相部分のsotorasib単独投与時の併合解析の結果に基づき評価した。この他に、sotorasibの安全性に関する参考データとして、実施中の単独投与試験（20190009試験、20190147試験）及び併用投与試験（20190135試験）の結果の概要をモジュール2.7.4 8.2項に示す。また、健康被験者を対象としたsotorasibの臨床薬理学的試験（計9試験）での安全性の結果をモジュール2.7.6に示す。

5.1 安全性の評価

本概括評価では、20170543試験の第I相及び第II相部分でsotorasib 960 mg QDの空腹時単独投与を受けたNSCLC被験者（以下、960 mg QD単独投与NSCLC被験者）を対象とした併合解析の結果を中心に示す。また、sotorasibの安全性に関する考察として、他の癌腫や用量を含めたより大きな集団である、同じ用法用量でsotorasibの単独投与を受けた全癌腫の被験者（以下、960 mg QD単独投与全癌腫被験者）及びsotorasibの単独投与（960 mg以外の用量及び1日2回投与を含む）を受けた全癌腫の被験者（以下、単独投与全被験者）の結果と比較した。CRC及びその他の固形癌の被験者（以下、960 mg QD単独投与CRC被験者及び960 mg QD単独投与その他の固形癌被験者）の安全性データはモジュール2.7.4に示すが、重要なデータはsotorasibの安全性プロファイルの検討のため以下で考察する。日本人被験者の安全性の結果は5.6項に示す。

併合解析では、20170543試験の第I相部分（データカットオフ：2020年7月6日）及び第II相部分（データカットオフ：2020年9月1日）のsotorasib単独投与時のデータを併合し、用量及び癌腫（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）別に要約した［併合安全性概要（ISS）、モジュール5.3.5.3-1］。併合安全性解析対象集団は、20170543試験の第I相又は第II相部分のsotorasib単独投与コホートに組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けたすべての被験者とした。曝露状況、有害事象及びその他の安全性評価は、併合安全性解析対象集団を用いて要約した。

安全性データベースの適切な規模は薬剤の新規性、他の治療法の有無と他の治療法と比較した場合の相対的な安全性、適応となる対象集団及び投与期間によって異なる（EMA, 2017、US FDA, 2005）。申請用量である960 mg QD単独投与を受けた全癌腫を含む339例の安全性データベースにおいて、発現率1%の有害事象を少なくとも1件観察する確率は約97%である。

注目すべき有害事象は、進行中の臨床試験データに基づき肝毒性関連の有害事象（肝機能検査値の上昇）、及び非臨床試験データに基づき腎毒性関連の有害事象とした（5.4.6項）。非臨床試験ではラットに対する反復投与により腎毒性が認められたが（モジュール2.4 4項）、20170543試験では類似の腎毒性関連の有害事象は認められなかった。肝毒性関連及び腎毒性関連の有害事象は、治験実施計画書に規定した臨床的徴候及び症状の報告並びに臨床検査値の評価によって臨床的にモニタリングした。

5.2 sotorasibへの曝露

sotorasibの曝露状況を表 10に示す。

各データカットオフ時点で、KRAS G12C変異を有する固形癌の被験者514例がsotorasibの投与を1回以上受けた。

表 10 sotorasibの曝露状況

Study Number	Number of Subjects who Received Investigational Product
Integrated Analysis	
20170543 (monotherapy cohorts)[a]	427 sotorasib
Supportive Analyses[b]	
20190009	21 sotorasib or docetaxel[c]
20190147	3 sotorasib
Sotorasib Combination Studies	
20170543 (cohort with pembrolizumab)[d]	11
20190135	
Subprotocol A (with trametinib)	35
Subprotocol C (with RMC-4630)	3
Subprotocol D (with afatinib)	5
Subprotocol E (with atezolizumab)	5
Subprotocol H (with panitumumab)	4

As of 01 September 2020.

[a] Total monotherapy population, ie, any dose, any tumor type, including 339 subjects treated with sotorasib dose of 960 mg QD for all tumor types; of whom, 190 subjects had KRAS G12C-mutated non-small cell lung cancer. Data cutoff dates are 06 July 2020 (phase 1) and 01 September 2020 (phase 2).

[b] Supportive analyses are provided as safety reports including disposition and demographic data and safety narratives for all studies except for Study 20170543 (cohort with pembrolizumab).

[c] Data from the randomized study are blinded. Subjects are randomized 1:1 to receive sotorasib or docetaxel.

[d] Supportive analyses are provided in Study 20170543 Phase 1 clinical study report and discussed in Module 2.7.4, Summary of Clinical Safety, as applicable.

Sources: ISS Table 14a-5.1 and ISS Table 14b-5.1; 20190009 Safety Report; 20190147 Safety Report; Table 14p-1.1 of Study 20170543 Phase 1; Study 20190135 Safety Reports for Subprotocols A, C, D, E, and H.

併合解析（20170543試験の第I相及び第II相部分）

20170543試験の安全性併合解析において、データカットオフ時点の単独投与全被験者は全体で427例であり、このうち960 mg QD単独投与全癌腫被験者は339例、960 mg QD単独投与NSCLC被験者は190例であった（モジュール2.7.4 1.2項）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者190例における投与期間の中央値（範囲）は21.3週間（1.0～74.1週間）で、投与期間が6カ月以上の被験者は78例（41.1%）、9カ月以上の被験者は45例（23.7%）、12カ月以上の被験者は6例（3.2%）であった。投与回数の中央値（範囲）は143.5回（7～454回）であった（モジュール2.7.4 表5）。960 mg QD単独投与NSCLC被験者190例中127例（66.8%）がデータカットオフ時点で投与を中止していた。多く認められた投与中止理由（10%以上）は増悪（51.1%）であった（モジュール2.7.4 1.2項）。

曝露量は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と比較して、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でわずかに低かった。960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者における投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ18.0週間（0.3～74.1週間）及び16.9週間（0.1～80.7週間）で、投与期間が6カ月以上の被験者はそれぞれ29.5%及び26.9%であった（モジュール2.7.4 表5）。

癌腫にかかわらず、sotorasibの平均1日投与量の中央値は960 mgで、相対用量強度の中央値は100%であった。

sotorasibの用量変更は960 mg QD単独投与NSCLC被験者の17.9%で行われ、用量変更回数の中央値（範囲）は0回（0～441回）であった（モジュール2.7.4 表6）。多く認められた用量変更理由は、有害事象（15.8%）であった（5.4.6.1項）。また、sotorasibの投与中断は960 mg QD単独投与NSCLC被験者の49.5%で行われ、投与中断回数の中央値（範囲）は0回（0～193回）であった。多く認められた投与中断理由は、有害事象（33.7%）及びその他（10.0%）であった。

sotorasibを用量変更又は投与中断した被験者の割合は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と比較して、960 mg QD単独投与全癌腫被験者（用量変更：13.6%、投与中断：43.4%）及び単独投与全被験者（用量変更：13.3%、投与中断：43.8%）でわずかに低かった。

5.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

併合安全性解析対象集団におけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 11及び表 12に示す。

併合安全性解析対象集団のうち、大部分の被験者はKRAS G12C変異を有するNSCLC［190例（44.5%）］又はCRC［87例（20.4%）］であった。960 mg QD単独投与NSCLC被験者における性別、人種及び年齢の中央値は、有効性評価における第II相NSCLC安全性解析対象集団と同様であり、女性（53.7%）がわずかに多く、大部分が白人（80.0%）で、年齢の中央値（範囲）は66.0歳（37～83歳）であった。人口統計学的特性は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でおおむね一致していた（モジュール2.7.4 1.3.1項）。

表 11　ベースラインの人口統計学的特性（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg PO QD Fasted				Total
	NSCLC (N = 190)	CRC (N = 87)	Other Tumor Types (N = 62)	Any Tumor Type (N = 339)	Any Tumor Type / Any Dose (N = 427)
Sex - n (%)					
Men	88 (46.3)	43 (49.4)	38 (61.3)	169 (49.9)	200 (46.8)
Women	102 (53.7)	44 (50.6)	24 (38.7)	170 (50.1)	227 (53.2)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	3 (1.6)	6 (6.9)	1 (1.6)	10 (2.9)	13 (3.0)
Not Hispanic or Latino	177 (93.2)	79 (90.8)	57 (91.9)	313 (92.3)	392 (91.8)
Missing	10 (5.3)	2 (2.3)	4 (6.5)	16 (4.7)	22 (5.2)
Race - n (%)					
Asian	30 (15.8)	23 (26.4)	12 (19.4)	65 (19.2)	67 (15.7)
Black or African American	4 (2.1)	1 (1.1)	3 (4.8)	8 (2.4)	12 (2.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
White	152 (80.0)	59 (67.8)	45 (72.6)	256 (75.5)	332 (77.8)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
Other	4 (2.1)	3 (3.4)	2 (3.2)	9 (2.7)	13 (3.0)
Age (years)					
Mean	64.5	57.0	61.2	61.9	62.4
SD	9.3	11.4	10.6	10.6	10.6
Median	66.0	58.0	61.0	63.0	63.0
Q1, Q3	57.0, 72.0	50.0, 65.0	56.0, 70.0	55.0, 70.0	56.0, 71.0
Min, Max	37, 83	31, 85	33, 82	31, 85	31, 86
Age group (years) - n (%)					
18 - 64	87 (45.8)	65 (74.7)	37 (59.7)	189 (55.8)	230 (53.9)
65 - 74	82 (43.2)	16 (18.4)	20 (32.3)	118 (34.8)	150 (35.1)
75 - 84	21 (11.1)	5 (5.7)	5 (8.1)	31 (9.1)	45 (10.5)
≥ 85	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)

Phase 1 data cutoff date 06 July 2020.　Phase 2 data cutoff date 01 September 2020.

CRC = colorectal cancer; N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects with observed data, NSCLC = non-small cell lung cancer; PO = oral administration; SD = standard deviation, Q1 = first quartile, Q3 = third quartile; QD = once daily

Source:　ISS Table 14a-2.1 and ISS Table 14b-2.1

表 12　ベースラインの疾患特性（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg PO QD Fasted				Total
	NSCLC (N = 190)	CRC (N = 87)	Other Tumor Types (N = 62)	Any Tumor Type (N = 339)	Any Tumor Type / Any Dose (N = 427)
Region - n (%)					
North America	136 (71.6)	47 (54.0)	34 (54.8)	217 (64.0)	291 (68.1)
Europe	31 (16.3)	13 (14.9)	14 (22.6)	58 (17.1)	59 (13.8)
Asia	17 (8.9)	21 (24.1)	12 (19.4)	50 (14.7)	51 (11.9)
Rest of the world	6 (3.2)	6 (6.9)	2 (3.2)	14 (4.1)	26 (6.1)
ECOG status at baseline - n (%)					
0	55 (28.9)	46 (52.9)	17 (27.4)	118 (34.8)	137 (32.1)
1	133 (70.0)	41 (47.1)	40 (64.5)	214 (63.1)	279 (65.3)
≥ 2	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (8.1)	7 (2.1)	11 (2.6)
Number of prior lines of anti-cancer therapy - n (%)					
0	28 (14.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (8.3)	28 (6.6)
1	67 (35.3)	4 (4.6)	17 (27.4)	88 (26.0)	113 (26.5)
2	55 (28.9)	25 (28.7)	17 (27.4)	97 (28.6)	116 (27.2)
3	33 (17.4)	26 (29.9)	13 (21.0)	72 (21.2)	91 (21.3)
≥ 4	7 (3.7)	32 (36.8)	15 (24.2)	54 (15.9)	79 (18.5)
Median	1.5	3.0	2.0	2.0	2.0
Type of prior anti-cancer therapy[a] - n (%)					
Chemotherapy	158 (83.2)	87 (100.0)	62 (100.0)	307 (90.6)	394 (92.3)
Immunotherapy	148 (77.9)	7 (8.0)	17 (27.4)	172 (50.7)	238 (55.7)
Targeted biologics	38 (20.0)	78 (89.7)	14 (22.6)	130 (38.3)	168 (39.3)
Targeted small molecules	18 (9.5)	22 (25.3)	7 (11.3)	47 (13.9)	65 (15.2)
Other	2 (1.1)	29 (33.3)	14 (22.6)	45 (13.3)	62 (14.5)
Unknown	21 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (6.2)	21 (4.9)
Metastatic - n (%)					
Yes	184 (96.8)	87 (100.0)	61 (98.4)	332 (97.9)	419 (98.1)
No	6 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	7 (2.1)	8 (1.9)
Smoking history - n (%)					
Never	12 (6.3)	47 (54.0)	32 (51.6)	91 (26.8)	111 (26.0)
Current	18 (9.5)	7 (8.0)	7 (11.3)	32 (9.4)	41 (9.6)
Former	157 (82.6)	30 (34.5)	22 (35.5)	209 (61.7)	268 (62.8)
Missing	3 (1.6)	3 (3.4)	1 (1.6)	7 (2.1)	7 (1.6)

Phase 1 data cutoff date 06 July 2020.　Phase 2 data cutoff date 01 September 2020.

CRC = colorectal cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = number of subjects in the analysis set, n = number of subjects with observed data, NSCLC = non-small cell lung cancer; PO = oral administration; QD = once daily

[a] Each subject may have multiple prior therapies.　Types of prior anti-cancer therapies were adjudicated and included therapies given in any treatment setting.

Source:　ISS Table 14a-2.2 and ISS Table 14b-2.2

5.4　安全性の結果

本項に記載する有害事象は、特に記載のない限り、すべて試験治療下で発現した有害事象（sotorasibの初回投与から最終投与30日後までに発現した事象と定義）とする。

5.4.1　有害事象の概要

有害事象の要約を表 13に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中187例（98.4%）に有害事象が認められた。このうち、グレード3以上の有害事象は114例（60.0%）、重篤な有害事象は99例（52.1%）に認められた。治験

薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象は、それぞれ67例（35.3%）又は18例（9.5%）に認められた（5.4.6.1項）。死亡に至った有害事象は31例（16.3%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

有害事象の発現率は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。この差は、960 mg QD単独投与CRC被験者での有害事象発現率が低かったことによるものと考えられた。

表 13　有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg PO QD Fasted				Total
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Any Tumor Type/ Any Dose (N = 427) n (%)
All treatment-emergent adverse events	187 (98.4)	83 (95.4)	55 (88.7)	325 (95.9)	409 (95.8)
Grade ≥ 2	163 (85.8)	56 (64.4)	46 (74.2)	265 (78.2)	336 (78.7)
Grade ≥ 3	114 (60.0)	29 (33.3)	33 (53.2)	176 (51.9)	223 (52.2)
Grade ≥ 4	39 (20.5)	3 (3.4)	16 (25.8)	58 (17.1)	75 (17.6)
Serious adverse events	99 (52.1)	22 (25.3)	32 (51.6)	153 (45.1)	187 (43.8)
Leading to discontinuation of investigational product	18 (9.5)	1 (1.1)	3 (4.8)	22 (6.5)	27 (6.3)
Serious	12 (6.3)	0 (0.0)	3 (4.8)	15 (4.4)	17 (4.0)
Nonserious	7 (3.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (2.4)	11 (2.6)
Fatal adverse events	31 (16.3)	2 (2.3)	16 (25.8)	49 (14.5)	62 (14.5)
Treatment-related adverse events	128 (67.4)	44 (50.6)	23 (37.1)	195 (57.5)	251 (58.8)
Grade ≥ 2	73 (38.4)	18 (20.7)	10 (16.1)	101 (29.8)	133 (31.1)
Grade ≥ 3	40 (21.1)	7 (8.0)	3 (4.8)	50 (14.7)	64 (15.0)
Grade ≥ 4	3 (1.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.2)	7 (1.6)
Serious adverse events	14 (7.4)	1 (1.1)	2 (3.2)	17 (5.0)	22 (5.2)
Leading to discontinuation of investigational product	12 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	13 (3.8)	17 (4.0)
Serious	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	6 (1.4)
Nonserious	7 (3.7)	1 (1.1)	0 (0.0)	8 (2.4)	11 (2.6)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CRC = colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; PO = oral administration; QD = once daily

Phase 1 data cutoff date 06 July 2020; phase 2 data cutoff date 01 September 2020.

Safety analysis set is defined as all enrolled subjects in Study 20170543 who received ≥ 1 dose of sotorasib as monotherapy. Treatment-related adverse events are treatment-emergent adverse events considered related to investigational product by the investigator.

Adverse events coded using MedDRA version 23.0.　Severity graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

Source:　ISS Table 14a-6.1.1 and ISS Table 14b-6.1.1

5.4.2　比較的よく見られる有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中187例（98.4%）に有害事象が認められた。多く認められた有害事象（発現率15%以上）は、下痢（43.2%）、悪心（27.4%）、疲労（23.2%）、AST増加（21.1%）、ALT増加（20.0%）、背部痛（18.4%）、便秘、呼吸困難及び嘔吐（各16.8%）であった

（モジュール2.7.4 表8）。最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は、胃腸障害［190例中136例（71.6%）］であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.1）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった（モジュール2.7.4 2.1.1項）。

5.4.3　グレード3以上の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中114例（60.0%）にグレード3以上の有害事象が認められた（モジュール2.7.4 表9）。多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、ALT増加（7.9%）、AST増加、肺炎（各6.8%）、下痢及び胸水（各5.3%）であった。最も多く認められた器官別大分類別のグレード3以上の有害事象は、呼吸器、胸郭および縦隔障害［190例中32例（16.8%）］であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.31）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告されたグレード3以上の有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった（モジュール2.7.4 2.1.2項）。

5.4.4　重篤な有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中99例（52.1%）に重篤な有害事象が認められた（モジュール2.7.4 表11）。多く認められた重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（7.4%）、NSCLC、胸水（各4.7%）、呼吸不全（3.7%）、背部痛（2.6%）及び遠隔転移を伴う肺癌（2.1%）であった。最も多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象は、呼吸器、胸郭および縦隔障害［190例中28例（14.7%）］であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.16）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された重篤な有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった（モジュール2.7.4 2.1.4項）。

5.4.5　死亡

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中31例（16.3%）に死亡に至った有害事象が認められた（モジュール2.7.4 表10）。2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、NSCLC［8例（4.2%）］、遠隔転移を伴う肺癌、呼吸不全［各4例（2.1%）］、心停止及び肺の悪性新生物［各2例（1.1%）］であった。

死因の大部分は、増悪及び／又は基礎疾患から予測される有害事象に一致するものであった（モジュール2.7.4 2.1.3項）。治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、各データカットオフ時点で20170543試験の併合解析及びsotorasibのいずれの臨床試験でも報告されていない。sotorasibの臨床試験全体で、各データカットオフ時点までに報告された死亡に至った有害事象を包括的に評価した結果、sotorasib投与と死亡との因果関係を示唆する意味のある傾向は認められなかった。

5.4.6　その他の重要な有害事象

5.4.6.1　治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象

治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中67例（35.3%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール2.7.4 2.1.5.1項）。多く認められた治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象（発現率2%以上）は、下痢、ALT増加、AST増加（各8.4%）、ALP増加（3.7%）、悪心（3.2%）及び肺炎（2.6%）であった。最も多く認められた器官別大分類別の事象は、臨床検査［190例中24例（12.6%）］であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象と比較して、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は低かった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中18例（9.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（モジュール2.7.4 2.1.5.2項）。多く認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（発現率1%以上）は、薬物性肝障害、ALT増加、AST増加（各1.6%）、血中ALP増加、肺臓炎及びトランスアミナーゼ上昇（各1.1%）であった。3例に認められた治験薬の投与中止に至った薬物性肝障害について評価した結果、Hy's Lawの基準に該当した被験者はいなかった（5.4.7項）。最も多く認められた器官別大分類別の事象は、臨床検査［190例中6例（3.2%）］であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

5.4.6.2　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は肝毒性関連の有害事象及び腎毒性関連の有害事象とした（5.1項）。注目すべき有害事象の要約を表 14に示す。

5.4.6.2.1　肝毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中57例（30.0%）に肝毒性関連の有害事象が認められた。多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、AST増加（21.1%）、ALT増加（20.0%）及び血中ALP増加（13.7%）であった（モジュール2.7.4 2.1.5.3.1項）。グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は30例（15.8%）に認められ、多く認められたグレード3以上の肝毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（7.9%）、AST増加（6.8%）、血中ALP増加（4.2%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.6%）であった。重篤な肝毒性関連の有害事象は9例（4.7%）に認められ、多く認められた重篤な肝毒性関連の有害事象（発現率1%以上）は、ALT増加及び薬物性肝障害（各1.1%）であった。治験薬の投与中断又は投与中止に至った肝毒性関連の有害

事象は、それぞれ24例（12.6%）又は9例（4.7%）に認められた。死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められた肝毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は43.0日（1～295日）で、回復例における持続期間の中央値は45.0日であった（モジュール2.7.4 2.1.5.3.1項）。グレード3以上の肝毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は63.5日（16～139日）で、回復例における持続期間の中央値は31.5日であった。肝毒性関連の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復247件、未回復43件、グレード3以上：回復62件、未回復12件）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者においても、結果はおおむね一致していた。Hy's Lawの基準に該当した被験者はいなかった（5.4.7項）。

ALT増加

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められたALT増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は54.5日（8～295日）で、回復例における持続期間の中央値は42.0日であった。グレード3以上のALT増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は64.0日（22～131日）で、回復例における持続期間の中央値は26.0日であった。ALT増加の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復83件、未回復10件、グレード3以上：回復23件、未回復2件）。

全グレードでのALT増加の初回発現までの期間の中央値は、単独投与全被験者（43.5日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者（54.5日）及び960 mg QD単独投与全癌腫被験者（62.0日）で長かった。

AST増加

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められたAST増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は62.0日（2～295日）で、回復例における持続期間の中央値は42.0日であった。グレード3以上のAST増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は49.0日（22～106日）で、回復例における持続期間の中央値は28.0日であった。AST増加の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復80件、未回復10件、グレード3以上：回復19件、未回復2件）。

AST増加の初回発現までの期間の中央値は、全グレードでは単独投与全被験者（44.0日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者及び960 mg QD単独投与全癌腫被験者（いずれも62.0日）で長く、グレード3以上では960 mg QD単独投与全癌腫被験者（63.0日）及び単独投与全被験者（61.0日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者（49.0日）で短かった。

AST増加の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値は、全グレード及びグレード3以上のいずれについても、960 mg QD単独投与全癌腫被験者（全グレード：30.5日、グレード3以上：21.0日）及び単独投与全被験者（全グレード：30.0日、グレード3以上：13.5日）と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者（全グレード：42.0日、グレード3以上：28.0日）で長かった。

全般的に、肝機能検査値上昇はsotorasibの投与中断により回復し、元の用量あるいは用量変更にて再開、投与継続が可能であった。また、これらの大部分は非重篤で、Hy's Lawの基準に該当した

被験者はいなかった（5.4.7項）。ALT増加及びAST増加はsotorasibのadverse drug reaction（ADR）と考えられる（5.7項）。

5.4.6.2.2 腎毒性関連の有害事象

ラットを用いた非臨床毒性試験では腎毒性の発現がみられたが、イヌでは認められていない（モジュール2.4 4.2項）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中34例（17.9%）に腎毒性関連の有害事象が認められた。多く認められた腎毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、低ナトリウム血症（7.9%）であった（モジュール2.7.4 2.1.5.3.2項）。グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は6例（3.2%）に認められ、多く認められたグレード3以上の腎毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、低ナトリウム血症（2.1%）であった。重篤な腎毒性関連の有害事象は2例（1.1%）に認められ、いずれも低ナトリウム血症であった。治験薬の投与中断に至った腎毒性関連の有害事象は1例（0.5%）に認められ（急性腎障害、治験薬との関連なし）、投与中止に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

単独投与全被験者の427例中5例に急性腎障害が認められた（960 mg QD単独投与NSCLC被験者では190例中1例、960 mg QD単独投与全癌腫被験者では339例中4例）。これらの全例に対して医学的評価を行った結果、sotorasib投与と急性腎障害との因果関係は認められなかった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められた腎毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は23.0日（1～252日）で、回復例における持続期間の中央値は19.0日であった（モジュール2.7.4 2.1.5.3.2項）。グレード3以上の腎毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は61.0日（14～141日）で、回復例における持続期間の中央値は4.0日であった。腎毒性関連の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復53件、未回復9件、グレード3以上：回復5件、未回復0件）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも、結果はおおむね一致していた。

臨床試験で認められた腎毒性関連の有害事象の大部分は非重篤で、重症度は軽度～中等度であり、sotorasibの投与中止に至らなかった。また、これらの有害事象は非臨床毒性試験で認められた腎毒性関連事象の種類と一致していなかった。腎毒性関連の有害事象とsotorasib投与との因果関係を示唆する傾向は認められなかった。

腎毒性関連の有害事象は、通常の安全性監視活動により継続的にモニタリングする。

表 14　注目すべき有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

Event of Interest Category	Sotorasib Monotherapy 960 mg PO QD Fasted NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Types/ Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events of interest	70 (36.8)	21 (24.1)	16 (25.8)	107 (31.6)	128 (30.0)
Hepatotoxicity					
Number of subjects reporting EOI	57 (30.0)	17 (19.5)	14 (22.6)	88 (26.0)	104 (24.4)
Leading to interruption of sotorasib	24 (12.6)	6 (6.9)	3 (4.8)	33 (9.7)	42 (9.8)
Leading to discontinuation of sotorasib	9 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	13 (3.0)
Serious	9 (4.7)	0 (0.0)	4 (6.5)	13 (3.8)	17 (4.0)
Grade ≥ 3	30 (15.8)	4 (4.6)	5 (8.1)	39 (11.5)	47 (11.0)
Grade ≥ 4	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.2)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal toxicity					
Number of subjects reporting EOI	34 (17.9)	7 (8.0)	4 (6.5)	45 (13.3)	53 (12.4)
Leading to interruption of sotorasib	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
Leading to discontinuation of sotorasib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.9)
Grade ≥ 3	6 (3.2)	2 (2.3)	1 (1.6)	9 (2.7)	10 (2.3)
Grade ≥ 4	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CRC = colorectal cancer; EOI = event of interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; PO = oral administration; QD = once daily; SMQ = standardized MedDRA query; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data

Phase 1 data cutoff date 06 July 2020; phase 2 data cutoff date 01 September 2020.

Adverse events coded using MedDRA version 23.0. Severity graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

Hepatotoxicity search strategy: Hepatic Disorders SMQ (Broad).

Renal Toxicity search strategy: Acute Renal Failure SMQ (Broad) or Chronic Kidney Disease SMQ (Broad).

Source:　ISS Table 14a-6.5 and ISS Table 14b-6.5

5.4.7　臨床検査値の評価、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

本項には、臨床検査値、バイタルサイン及びECGの結果を記載する。臨床検査値（肝毒性関連の有害事象及び腎毒性関連の有害事象の結果は5.4.6.2項）、バイタルサイン及びECGに関連する有害事象については前項までに示した。

臨床検査値

sotorasib投与に関連する肝酵素値の変化が認められた。その他の臨床検査値では、sotorasib投与との関連が示唆される変化は認められなかった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者において、ベースラインから有害事象共通用語規準（CTCAE）グレードとして3段階以上の悪化が認められた肝機能検査値（発現率1%以上）は、ALT増加（3段階悪化：10.0%、4段階悪化：1.6%）、AST増加（3段階悪化：8.9%、4段階悪化：1.1%）、TBIL増加（3段階悪化：1.6%）及びALP増加（3段階悪化：2.6%）であった（モジュール2.7.4 3項）。

ALT及びASTについてベースラインからCTCAEグレードとして3段階以上の悪化が認められた被験者の割合は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者（ALT増加の3段階悪化：6.2%、同 4段階悪化：0.9%、AST増加の3段階悪化：5.6%、同 4段階悪化：0.6%）及び単独投与全被験者（ALT増加の3段階悪化：5.6%、同 4段階悪化：0.9%、AST増加の3段階悪化：4.9%、同 4段階悪化：0.7%）と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の1例にpotential Hy's Lawの基準［すなわち、ALT又はASTのULNの3倍を超える増加とTBILのULNの2倍以上の増加を同時（7日間以内）に発現し、ALPがULNの2倍未満、治験薬以外の原因なし］に合致する臨床検査値が認められた。当該被験者は増悪のためにsotorasibの投与を中止しており、本事象は投与中止後に認められた。医学的評価を行った結果、sotorasib最終投与からの経過時間、肝酵素上昇を引き起こす可能性のある他の要因、及び上昇したALP値に基づき、当該被験者はHy's Lawの基準に該当しないと判断された（モジュール2.7.4 3項）。当該被験者を除き、単独投与全被験者でpotential Hy's Lawの基準に合致する被験者は認められなかった。

肝酵素値の上昇を除き、その他の臨床検査値のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められず、また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者又は単独投与全被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

バイタルサイン

体重、脈拍数、血圧及び体温に、臨床的に重要な変化は認められなかった（モジュール2.7.4 4.1項）。

心電図

20170543試験の第I相及び第II相部分の被験者の約85%から得られた中央判定によるECGデータ（QRS、QT、QTc、RR及びPR間隔）を用い、QT解析を行った（モジュール2.7.4 4.2項）。QTcF間隔のカテゴリー別の変化は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でおおむね一致していた。その他のECGパラメータに臨床的に重要な変化は認められなかった。曝露量-QTc解析の結果、QT間隔に対するsotorasibの臨床的に重要な影響は認められなかった（3.5項）。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 部分集団解析

有害事象及び重篤な有害事象の発現率について、年齢（65歳未満、65歳以上、75歳未満、75歳以上）、性別、人種及び地域の部分集団別に評価した（モジュール2.7.4 5.1項及び5.2項）。検討した部分集団において報告された有害事象の種類に明らかな差は認められなかった。なお、一部の部分

集団については被験者数が少なく比較が困難であった。有害事象の年齢別の要約をモジュール2.7.4 5.1.2項に示す。sotorasibの安全性に関して、年齢による明らかな傾向は認められなかった。

5.5.2 妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたsotorasibの臨床試験は実施されていない。各データカットオフ時点で、sotorasibを投与された男性被験者（父性曝露）のパートナーにおける妊娠が1例報告された。当該パートナーにおいて妊娠に関連する有害事象は報告されておらず、妊娠の転帰は不明であった［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 14.6.2項）］。母性曝露例は報告されていない。sotorasib投与中の授乳例は報告されていない。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、sotorasibを経口投与したときの催奇形性は認められなかった（モジュール2.6.6 6.2項）。ラットでは、検討した最高用量（臨床最大推奨用量である960 mgを投与したときのAUCに基づく曝露量の3.9倍）まで胚・胎児発生への影響は認められなかった。ウサギでは、母動物で投与期間中にみられた体重増加量の減少及び摂餌量減少などに関連した、胎児の体重減少及び中手骨骨化数の減少が、検討した最高用量（臨床最大推奨用量である960 mgを投与したときのAUCに基づく曝露量の2.2倍）でのみ認められた。成長遅延を示すと考えられる胎児の骨化減少やそれに伴う体重減少は、母体毒性に伴う非特異的な影響と考えられた。

妊娠中にsotorasibを使用した場合、あるいはsotorasib投与中に妊娠した場合は、胎児に対する潜在的危険性について患者に十分に説明する必要がある。

sotorasib及びその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。sotorasibには乳児に対して有害な影響を及ぼす潜在的リスクがあるため、sotorasib投与期間中は授乳を中止するか、授乳期間中はsotorasibの投与を中止する必要がある。

sotorasibの精液中への移行は不明である。sotorasibの受胎能に対する影響を評価する臨床試験は実施していない。

5.5.3 その他の特別な患者集団及び状況

小児を対象としたsotorasibの臨床試験は実施していない。

軽度の肝機能障害者（AST又はALTがULNの2.5倍未満、あるいはTBILがULNの1.5倍未満）に対する用量調節は推奨しておらず、中等度又は重度の肝機能障害者を対象としたsotorasibの臨床試験は実施していない。

母集団PK解析に基づき、軽度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス60 mL/min以上）に対する用量調節は推奨しておらず（3.2.4.1項）、これはsotorasibのPKと腎機能の各マーカーとの関連性は認められず、健康被験者における尿中放射能回収率が低い（約6%）ことと一致していた（3.4項）。中等度又は重度の腎機能障害者（クレアチニンクリアランス60 mL/min未満）を対象としたsotorasibの臨床試験は実施していない。

5.6 日本人部分集団における安全性

20170543試験の安全性併合解析において、データカットオフ時点の960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中13例、960 mg QD単独投与全癌腫被験者の339例中37例が日本人被験者であった。この他に、20170543試験の第I相部分でNSCLC被験者1例がsotorasib 360 mg QD単独投与を受け、日本人の単独投与全被験者は計38例であった（モジュール2.7.4 5.3項）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の大部分は男性［13例中10例（76.9%）］で、年齢の中央値（範囲）は56.0歳（41～78歳）であった（モジュール2.7.4 5.3.1項）。

5.6.1 曝露状況

日本人の960 mg QD単独投与NSCLC被験者における投与期間の中央値（範囲）は24.0週間（2.0～43.0週間）で、投与期間が6カ月以上の被験者は38.5%、9カ月以上の被験者は15.4%であった（モジュール2.7.4 5.3.2項）。相対用量強度の中央値は100%であった。

sotorasibの用量変更は960 mg QD単独投与NSCLC被験者の3例（23.1%）で行われ、用量変更回数の中央値（範囲）は0回（0～217回）であった（モジュール2.7.4 5.3.2項）。用量変更理由はいずれも有害事象であった。また、sotorasibの投与中断は960 mg QD単独投与NSCLC被験者の7例（53.8%）で行われ、投与中断回数の中央値（範囲）は7回（0～54回）であった。投与中断理由は有害事象が7例（53.8%）、治験実施計画書による規定が1例（7.7%）であった。

5.6.2 有害事象の概要

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例全例（100%）に有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3項）。このうち、グレード3以上の有害事象は10例（76.9%）、重篤な有害事象は8例（61.5%）に認められた。治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象は、それぞれ6例（46.2%）又は2例（15.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は4例（30.8%）に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

5.6.3 比較的よく見られる有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例全例（100%）に有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3.1項）。多く認められた有害事象（発現率10%、2例以上）は、下痢［4例（30.8%）］、ALT増加、貧血、AST増加、肺炎［各3例（23.1%）］、血中ALP増加、食欲減退、肝機能異常、低ナトリウム血症、悪心、NSCLC、疼痛、胸水、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、嘔吐［各2例（15.4%）］であった。

5.6.4 グレード3以上の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中10例（76.9%）にグレード3以上の有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3.2項）。多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%、2例以上）は、AST増加［3例（23.1%）］、NSCLC、低ナトリウム血症、胸水及び肺炎［各2例

（15.4%）］であった。治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象は4例（30.8%）に認められ、内訳はAST増加［2例（15.4%）］、ALT増加、肺臓炎及び肝機能異常［各1例（7.7%）］であった。

5.6.5　重篤な有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中8例（61.5%）に重篤な有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3.4項）。多く認められた重篤な有害事象（発現率10%、2例以上）は、肺炎、NSCLC、胸水及び低ナトリウム血症［各2例（15.4%）］であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は、肺臓炎の1例（7.7%）のみであった。

5.6.6　死亡

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中4例（30.8%）に死亡に至った有害事象が認められ、内訳はNSCLC［2例（15.4%）］、心不全及び血液量減少性ショック［各1例（7.7%）］であった（モジュール2.7.4 5.3.3.3項）。また、上記のNSCLC被験者4例に加え、960 mg QD単独投与全癌腫被験者において、その他の固形癌被験者3例に死亡に至った有害事象（膵癌2例、胆管細胞癌1例）が認められた。いずれの死亡に至った有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

5.6.7　その他の重要な有害事象

5.6.7.1　治験薬の用量変更／投与中断又は投与中止に至った有害事象

<u>治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象</u>

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中6例（46.2%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3.5.1項）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は5例（38.7%）に認められ、多く認められた事象（発現率10%、2例以上）は肝機能異常、ALT増加及びAST増加［各2例（15.4%）］であった。治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は、肝機能異常［2例（15.4%）］、ALT増加、AST増加及び下痢［各1例（7.7%）］であった。

治験薬の用量変更に至った有害事象は、AST増加［1例（7.7%）］のみであり、治験薬と関連ありと判断された。

<u>治験薬の投与中止に至った有害事象</u>

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中2例（15.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ、内訳は肺臓炎及び気胸［各1例（7.7%）］であった（モジュール2.7.4 5.3.3.5.2項）。このうち肺臓炎の1例が治験薬と関連ありと判断された。

5.6.7.2　注目すべき有害事象

5.6.7.2.1　肝毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中6例（46.2%）に肝毒性関連の有害事象が認められた（モジュール2.7.4 5.3.3.5.3.1項）。多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率10%、2例以上）は、ALT増加、AST増加［各3例（23.1%）］、血中ALP増加及び肝機能異常［各2例（15.4%）］であった。グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は5例（38.5%）に認められ、内訳はAST増加［3例（23.1%）］、ALT増加、腹水、血中ALP増加及び肝機能異常［各1例（7.7%）］であった。重篤な肝毒性関連の有害事象は、腹水［1例（7.7%）］のみであった。治験薬の投与中断に至った肝毒性関連の有害事象は4例（30.8%）に認められ、投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

5.6.7.2.2　腎毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例中2例（15.4%）に腎毒性関連の有害事象が認められ、内訳は低ナトリウム血症［2例（15.4%）］及び高カリウム血症［1例（7.7%）］であった（モジュール2.7.4 5.3.3.5.3.2項）。2例に認められた低ナトリウム血症は、いずれもグレード4かつ重篤と判定された。この他に、グレード3以上の腎毒性関連の有害事象及び重篤な腎毒性関連の有害事象は認められなかった。治験薬の投与中断又は投与中止に至った腎毒性関連の有害事象、及び死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

5.6.8　日本人被験者における安全性のまとめ

日本人の960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた有害事象（発現率20%、3例以上）は下痢、ALT増加、貧血、AST増加、肺炎であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（15.4%）に認められた。重篤な有害事象は8例（61.5%）に認められたが、このうち治験薬と関連のある事象が認められたのは1例（7.7%）のみであった。死亡に至った有害事象は4例（30.8%）に認められたが、いずれも治験担当医師によって治験薬と関連なしと判断された。また、日本人960 mg QD単独投与全癌腫被験者で認められた有害事象は、日本人960 mg QD単独投与NSCLC被験者とほぼ同様であった。

日本人被験者数は限られていたものの、960 mg QD単独投与NSCLC被験者及び960 mg QD単独投与全癌腫被験者のいずれの集団においても、日本人被験者にsotorasibをQD単独投与したときの安全性プロファイルに、全体集団と明確な差は認められなかった。以上より、日本人被験者においても全体集団と同様に良好な忍容性及び安全性が認められた。

5.7　Adverse Drug Reaction

申請用量におけるsotorasib投与に関連のある有害事象を特定するため、sotorasibのADRは960 mg QD単独投与全癌腫被験者339例に基づき評価した。

sotorasibのADRは、まず960 mg QDを単独投与された被験者のいずれかの癌腫で15%以上に報告された有害事象とした。比較的よく見られる有害事象、グレード3以上の有害事象及び重篤な有害事象に特に注目し、報告されたすべての有害事象について医学的評価を行った。ADRを特定する最初の閾値を適切に設定するため、既知の基礎疾患を有する患者において一定の割合で発現が予測される事象を考慮したうえで、発現率の高かった有害事象をすべて評価した。以上の検討に基づき、ADRの特定の基準を以下とした。

- まず発現率15%以上の有害事象、発現率2%以上のグレード3以上の有害事象、及び発現率2%以上の重篤な有害事象を選択
- 数的な閾値を満たさなくても、潜在的に重大な毒性を示す有害事象（例：心臓及び神経系の事象）及び一般的に薬剤使用との関連が認められる有害事象（例：発疹）については別途評価
- 上記の基準で特定された事象について、薬剤と有害事象との因果関係を時間的関連性、生物学的妥当性及び医学的判断なども合わせて検討し、最終的にADRを決定

上記の方法により特定した重篤な有害事象及びグレード3以上の有害事象としては、肺炎、胸水、腸閉塞、NSCLC（増悪）、胆管炎、肺塞栓症、呼吸不全、血中ALP増加、背部痛及び貧血などがある。しかし、これらの有害事象に対して包括的な評価を行った結果、いずれの事象も、患者の基礎疾患に伴い一定の割合で発現が予測されるものや他の病因が考えられるものであること、あるいはsotorasibとの因果関係を示す強力なエビデンスがないことから、sotorasibのADRとして選択されなかった。

最終的なsotorasibのADRを表 15に要約する。

表 15　sotorasibのAdverse Drug Reaction

System Organ Class	Adverse Reaction	Frequency Category[a]	Overall Subject Incidence (N = 339) n (%)
胃腸障害			
	下痢	Very common	116 (34.2)
	悪心	Very common	81 (23.9)
	嘔吐	Very common	59 (17.4)
	腹痛[b]	Very common	59 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態			
	疲労	Very common	67 (19.8)
臨床検査			
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Very common	54 (15.9)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Very common	49 (14.5)

Monotherapy 960 mg QD sotorasib for subjects with any tumor type are included.

Phase 1 data cutoff date 06JUL2020.　Phase 2 data cutoff date 01SEP2020.

[a] Very common (≥ 10%), common (≥ 1% to < 10%), uncommon (≥ 0.1% to < 1%), rare (≥ 0.01% to < 0.1%) and very rare (< 0.01%).

[b] Abdominal pain includes abdominal pain, abdominal pain upper, abdominal pain lower.

Coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 23.0.　Graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 criteria.

Source:　ISS Table 14-6.9.2 and ISS Table 14c-6.2.500

6. ベネフィットとリスクに関する結論

sotorasibの主なベネフィットとリスクのValue Treeを図 付録-2に、sotorasibのベネフィットとリスク、並びにエビデンスの強さ、不確実性及び限界の要約を表 付録-3に示す。

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

NSCLCにおいてKRAS G12C変異は最も頻度の高い変異の1つであり、白人では肺腺癌患者の約13%（Biernacka et al, 2016）、日本人では非扁平上皮癌患者の4.5%（Tamiya et al, 2020）に認められると報告されている。KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者では進行NSCLC患者と同様、予後及び生存転帰が不良である。

6.1.2 現行の治療

現在、KRAS G12C変異を標的とした治療薬は承認されていない。KRAS G12C変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者の治療選択肢は、ドライバー遺伝子変異／転座が陰性の患者に対する標準治療と同様であり、これらの患者の治療選択肢は限られている。また、利用可能な治療法による治療成績は十分なものではないことから、本患者集団におけるアンメットニーズは極めて高い。

6.2 ベネフィット

KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者に対するsotorasibの主要な臨床的ベネフィットを以下に示し、これを裏付けるデータの要約を表 付録-3に示す。

<u>持続的な客観的奏効</u>

20170543試験の第II相部分の主要解析において、KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC被験者にsotorasib 960 mg QDを単独投与したときのORR（95% CI）は37.4（28.84, 46.58）%、DORの中央値（95% CI）は8.4（6.9, 8.4）カ月であり、臨床的に意味のあるかつ持続的な客観的奏効が示された。また、sotorasibの治療効果は部分集団間でほぼ一貫していた。さらに、主要解析時のデータカットオフ日からの90日後の更新データにおけるORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%、DORの中央値（95% CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であり、sotorasibによる臨床的に意味のある客観的奏効が継続して認められた。

日本人被験者では被験者数は限られており評価には限界があるものの、第II相部分において10例中1例（ORR：10.0%）に奏効が認められ、本奏効例は更新データカットオフ時点で奏効が持続していた（打ち切り時点のDORは8.3カ月）。また第I相部分に組み入れられ、sotorasib 960 mg QD単独投与を受けた日本人NSCLC被験者2例（1例は前治療歴なし）中2例で奏効が認められたことから、日本人患者に対しても一定の有効性が期待できると考えられた。

予測バイオマーカーによる効果が期待される患者集団の選択

効果予測バイオマーカーであるKRAS G12C変異についてバリデーション済みの体外診断用キットを使用することで、sotorasib投与のベネフィットを受ける可能性が高い患者を選択し、投与することが可能である。これによりsotorasibによるベネフィットが期待されないと思われる患者に対する無益な曝露を避けることが期待できる。

良好な忍容性

sotorasib 960 mg QD単独投与のNSCLC被験者において、投与中止に至った有害事象の発現率が低く（9.5%）、重篤な有害事象は半数以上の被験者に報告されたが、治験薬と因果関係があると判断されたものは少なく（7.4%）、死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなかった。日本人被験者においても安全性プロファイルに明確な差は認められず、全体集団同様に良好な忍容性が確認された。

高い利便性

sotorasibの投与方法はQDの経口投与であり、現在の標準治療が静脈内投与であることを考慮すると、sotorasibの投与方法は簡便であり、投与に際する患者や医療スタッフの負担の軽減が期待されるとともに、細やかな投与量の調節により有害事象の管理が可能である。

また、sotorasibは食事の影響を考慮することがないため、患者の日常生活に合わせて投与することができる。

生存への寄与の可能性

20170543試験の第II相部分の有効性更新データでは、追跡期間中央値12.2カ月におけるOSの中央値（95% CI）は12.5（10.0, NE）カ月で、追跡期間中央値11.0カ月におけるPFSの中央値（95% CI）は6.8（5.1, 8.2）カ月であった。OS及びPFSの結果は、進行及び生存期間に対する治療効果を反映している可能性が高いと考えられる。

6.3 リスク

sotorasibの主要なリスクは肝酵素の増加である（表 付録-3）。ALT及びASTの増加はsotorasibのADRとして特定されている。

臨床試験では、ほとんどの場合無症候性であったが、sotorasibの投与により血清トランスアミナーゼ（ALT及びAST）値の一過性の増加が認められた。これらの増加は、投与を中断することで改善又は消失し、転帰としてHy's Law（治験薬以外の他の原因がないAST／ALT値とビリルビン値の増加、ALP値は正常）、肝不全又は死亡に至った被験者はいなかった。肝酵素増加のリスクは、頻回検査、減量又は消失まで投与を中断することにより、適切に管理可能である。

これらの事象について引き続き適切な情報収集及び提供を行う必要があるものの、全体として、sotorasibの安全性に重大な懸念は認められず、通常の医薬品安全性監視活動、通常のリスク最小化活動（添付文書による情報提供）により、sotorasibの投与に関連する安全性への懸念に対処することが可能であると考えられる。

6.4　ベネフィット・リスク評価

高いアンメットメディカルニーズが存在するKRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者において、sotorasib 960 mg QDの単独投与により臨床的に意味のあるかつ持続的な客観的奏効が示された。日本人被験者数は限られており評価には限界があるものの、日本人患者に対しても一定の有効性が期待できると考えられた。また、予測バイオマーカーによりKRAS G12C変異を測定することにより、sotorasib投与のベネフィットを受ける可能性が高い患者集団を選択し、効果的に治療することできる。これにより、さらに良好なベネフィット・リスクプロファイルを維持することが可能である。一方、sotorasibの忍容性は良好であり、安全性に大きな懸念はなく、明確な国内外差も認められなかった。本剤の投与に伴うリスクは、通常の医薬品安全性監視活動、通常のリスク最小化活動（添付文書による情報提供）により適切に管理することが可能である。さらにsotorasibは経口投与であるため医療スタッフ、患者双方における利便性が高い。

以上より、sotorasibはKRAS G12C変異を有する既治療のNSCLC患者において良好なリスク・ベネフィットのプロファイルを有し、有用な治療選択肢となり得ると考える。

7. 参考文献

American Association for Cancer Research (AACR) Project GENIE Consortium. AACR Project GENIE: Powering precision medicine through an international consortium. Cancer Discov. 2017;7(8):818-831.

Arbour KC, Rizvi H, Plodkowski AJ, et al. Clinical characteristics and anti-PD-(L)1 treatment outcomes of KRAS-G12C mutant lung cancer compared to other molecular subtypes of KRAS-mutant lung cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15 Suppl):9596.

Barbacid M. *ras* GENES. Annu Rev Biochem. 1987;56:779-827.

Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Lancet. 2016;387:1415-1426.

Bezjak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol. 2006;24(24):3831-3837.

Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson JD, et al. The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: *KRAS* status in lung adenocarcinoma. Cancer Genet. 2016;209:195-198.

Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non–small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol. 2015;33(9):1008-1014.

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627-1639.

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;373(2):123-135.

Brunelli L, Caiola E, Marabese M, Broggini M and Pastorelli R. Capturing the metabolomic diversity of KRAS mutants in non-small-cell lung cancer cells. Oncotarget. 2014;5:4722-4731.

Burns TF, Borghaei H, Ramalingam SS, Mok TS and Peters S. Targeting *KRAS*-mutant non–small-cell lung cancer: one mutation at a time, with a focus on *KRAS G12C* mutations. J Clin Oncol. 2020;38:4208-4218.

Canon J, Rex K, Saiki AY, et al. The clinical KRAS(G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity. Nature. 2019;575;217-223.

Clarke JM, Wang X, Ready NE. Surrogate clinical endpoints to predict overall survival in non-small cell lung cancer trials - are we in a new era? Transl Lung Cancer Res. 2015;Dec;4(6):804-808.

Clopper CJ and Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. Biometrika. 1934;26(4):404-413.

Cooley ME, Short TH, Moriarty HJ. Symptom prevalence, distress, and change over time in adults receiving treatment for lung cancer. Psychooncology. 2003;12:694-708.

Couey MA, Bell RB, Patel AA, et al. Delayed immune-related events (DIRE) after discontinuation of immunotherapy: diagnostic hazard of autoimmunity at a distance. J Immunother Cancer. 2019;7:165.

Cui W, Franchini F, Alexander M, et al. Assessing the significance of KRAS G12C mutation: Clinicopathologic features, treatments, and survival outcomes in a real-world KRAS mutant non-small cell lung cancer cohort. J Clin Oncol. 2020a;38(15 Suppl):e19324.

Cui W, Franchini F, Alexander M, et al. Real world outcomes in KRAS G12C mutation positive non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2020b;146:310-317.

Cully M and Downward J. SnapShot: Ras Signaling. Cell. 2008;133:1292.

Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in *TRK* fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018;378(8):731-739.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-247.

Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–small cell lung cancer, Version 5. 2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(4):504-535.

Ettinger DS, Wood DE, Aggarwal C, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–small Cell Lung Cancer, Version 1. 2020. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(12):1464-1472.

European Medicines Agency. The EMA guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Revision 5. 2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-anticancer-medicinal-products-man. Accessed August 2019.

Fernández-Medarde A and Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. Genes Cancer. 2011;2(3):344-358.

Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al; TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non–small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. J Clin Oncol. 2000;18(12):2354-2362.

Fossella FV, Lynch T, Shepherd FA. Second line chemotherapy for NSCLC: establishing a gold standard. Lung Cancer. 2002;38:s5-s12.

Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. *ALK* rearrangements are mutually exclusive with mutations in *EGFR* or *KRAS*: an analysis of 1,683 patients with non–small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2013;19(15):4273-4281.

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet. 2014;384:665-673.

Garrido P, Olmedo ME, Gómez A, et al. Treating *KRAS*-mutant NSCLC: latest evidence and clinical consequences. Ther Adv Med Oncol. 2017;9(9):589-597.

Gridelli C, de Castro Carpeno J, Dingemans AM, et al. Safety and efficacy of bevacizumab plus standard-of-care treatment beyond disease progression in patients with advanced non-small cell lung cancer: The AvaALL randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2018;4(12):e183486.

Hames ML, Chen H, Iams W, et al. Correlation between KRAS mutation status and response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016;92:29-34.

Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non–small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22(9):1589-1597.

Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007;25(30):4743-4750.

Herbst RS, Baas P, Kin DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1540-1550.

Hierro C, Matos I, Martin-Liberal J, et al. Agnostic-histology approval of new drugs in oncology: Are we already there? Clin Cancer Res. 2019;25(11):3210-3219.

International Conference on Harmonisation. International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline: ICH Topic E 4: Dose Response Information to Support Drug Registration. 1994. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-4-dose-response-information-support-drug-registration-step-5_en.pdf. Accessed April 2020.

International Council on Harmonisation. E6(R2) Good Clinical Practice (GCP). 2016. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf. Accessed November 2019.

Janes MR, Zhang J, Li LS, et al. Targeting KRAS mutant cancers with a covalent G12C-specific inhibitor. Cell. 2018;172:578-589.

Johnson ML, Sima CS, Chaft J, et al. Association of *KRAS* and *EGFR* mutations with survival in patients with advanced lung adenocarcinomas. Cancer. 2013;119:356-362.

Jones RP, Sutton PA, Evans JP, et al. Specific mutations in KRAS codon 12 are associated with worse overall survival in patients with advanced and recurrent colorectal cancer. Br J Cancer. 2017;116:923-929.

Liao YC, Liao WY, Shun SC, YU CJ, Yang PC, Lai YH. Symptoms, psychological distress, and supportive care needs in lung cancer patients. Support Care Cancer. 2011;19:1743-1751.

Liu SY, Sun H, Zhou JY, et al. Clinical characteristics and prognostic value of the *KRAS G12C* mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients. Biomark Res. 2020;8:22.

Martorell PM, Huerta M, Compañ Quilis A, et al. Coexistence of *EGFR*, *KRAS*, *BRAF*, and *PIK3CA* mutations and *ALK* rearrangement in a comprehensive cohort of 326 consecutive spanish nonsquamous NSCLC patients. Clin Lung Cancer. 2017;Nov;18(6):e395-402.

McCormick F. K-Ras protein as a drug target. J Mol Med. 2016;94:253-258.

McCormick F. Progress in targeting RAS with small molecule drugs. Biochem J. 2019;476 365-374.

McDonald ER, de Weck A, Schlabach MR, et al. Project DRIVE: A compendium of cancer dependencies and synthetic lethal relationships uncovered by large-scale deep RNAi screening. Cell. 2017;170:577-592.

Ostrem JM, Peters U, Sos ML, Wells JA, Shokat KM. K-Ras (G12C) inhibitors allosterically control GTP affinity and effector interactions. Nature. 2013;503:548-551.

Ostrem JM and Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS; from structural insights to mechanism-based design. Nature Rev Drug Discov. 2016;15:771-785.

Oxnard GR, Wilcox KH, Gonen M, et al. Response rate as a regulatory end point in single-arm studies of advanced solid tumors. JAMA Oncol. 2016;2(6):772-779.

Park S, Kim JY, Lee SH, et al. KRAS G12C mutation as a poor prognostic marker of pemetrexed treatment in non-small cell lung cancer. Korean J Intern Med. 2017;32:514-522.

Patricelli MP, Janes MR, Li LS, et al. Selective inhibition of oncogenic KRAS output with small molecules targeting the inactive state. Cancer Discov. 2016;6(3):316-329.

Pignatti F, Jonsson B, Blumenthal G, Justice R. Assessment of benefits and risks in development of targeted therapies for cancer - The view of regulatory authorities. Mol Oncol. 2015;9:1034-1041.

Planchard D, Popat S, Kerr K, et al; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29 (Supplement 4):iv192–iv237.

Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. Cancer Res. 2012;72(10):2457-2467.

Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389:255-265.

Román M, Baraibar I, López I, et al. KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. Mol Cancer. 2018;17:33.

Scheffler M, Ihle MA, Hein R, et al. K-ras mutation subtypes in NSCLC and associated co-occuring mutations in other oncogenic pathways. J Thorac Oncol. 2019;14(4):606-616.

Scheffzek K, Ahmadian MR, Kabsch W, Wiesmüller L, Lautwein A, Schmitz F, et al. The Ras-RasGAP complex: Structural basis for GTPase activation and its loss in oncogenic Ras mutants. Science. 1997;277:333-338.

Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non–small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2000;18(10):2095-2103.

Shepherd FA, Rodrigues Pereira JR, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non–small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2005;353(2):123-132.

Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS proteins and their regulators in human disease. Cell. 2017;170:17-33.

Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:897-907.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 21 Regs Limited-Field Research Data + Hurricane Katrina Impacted Louisiana Cases, Nov 2018 Sub (2000-2016) <Katrina/Rita Population Adjustment> - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969-2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission. Accessed 10 February 2020.

Svaton M, Fiala O, Pesek M, et al. The prognostic role of *KRAS* mutation in patients with advanced NSCLC treated with second- or third-line chemotherapy. Anticancer Res. 2016;36:1077-1082.

Tamiya Y, Zenke Y, Matsumoto S, et al. Therapeutic impact of mutation subtypes and concomitant *STK11* mutations in *KRAS*–mutated non-small cell lung cancer (NSCLC): A result of nationwide genomic screening project (LC-SCRUM-Japan). J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl):9589.

Thein K, Banks K, Saam J, et al. The prevalence of $KRAS^{G12C}$ mutations utilizing circulating tumor DNA (ctDNA) in 80,911 patients with cancer. J Clin Oncol. 2020;38(15 suppl):3547.

Tishelman C, Degner LF, Rudman A, et al. Symptoms in patients with lung carcinoma: Distinguishing distress from intensity. Cancer. 2005;104:2013-2021.

Tishelman C, Petersson LM, Degner LF, Sprangers MAG. Symptom prevalence, intensity, and distress in patients with inoperable lung cancer in relation to time of death. J Clin Oncol. 2007;25(34):5381-5389.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products. 1998. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-clinical-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products. Accessed April 2020.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Exposure-response relationships, study design, data analysis and regulatory applications. 2003. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications. Accessed April 2020.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Premarketing risk assessment. 2005. Available at: https://www.fda.gov/media/71650/download. Accessed November 2019.

United States Food and Drug Administration. A Series of Reports From the US FDA's Patient-Focused Drug Development Initiative. The Voice of the Patient: Lung Cancer. 2013. Available at: https://www.fda.gov/media/130344/download. Accessed October 2020.

United States Food and Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics. 2015. Available at: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-non-small-cell-lung-cancer-drugs-and-biologics. Accessed September 2019.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Developing Targeted Therapies in Low-Frequency Molecular Subsets of a Disease. 2018a. Available at: https://www.fda.gov/media/117173/download. Accessed April 2020.

United States Food and Drug Administration. Table of surrogate endpoints. Available at: https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure. Last updated August 2018b.

Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014:25(Supplement 3):iii1–iii9.

Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. Ann Oncol. 2018;29:959-965.

Wiesweg M, Kasper S, Worm K, et al. Impact of *RAS* mutation subtype on clinical outcome - a cross-entity comparison of patients with advanced non-small cell lung cancer and colorectal cancer. Oncogene. 2019;38(16):2953-2966.

World Health Organization. 2018 Statistics. Available at: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer. Accessed October 2019.

Xie C, Ying L, Lan-Lan L, et al. Identification of a new potent inhibitor targeting KRAS in non-small cell lung cancer cells. Front Pharmacol. 2017;8:823.

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成24年2月29日付け薬食審査発0229第10号医薬食品局審査管理課長通知）
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tb8097&dataType=1&pageNo=1 Accessed April 2020.

国立がん研究センターがん対策情報センター．2020年のがん統計予測
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/short_pred.html. Accessed September 2020.

澤端章好，淺村尚生，呉屋朝幸，他． 2002年の肺癌治療例の全国集計に関する報告． 日呼外会誌. 2010;24:110-124.

日本肺癌学会編．肺癌診療ガイドライン 2020年版
https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3. Accessed Jaunary 2021.

全国がんセンター協議会生存率調査．全がん協部位別臨床病期別5年生存率（2009-2011年診断症例）
http://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/seizonritsu/seizonritsu2011.html. Accessed September 2020.

8. 付録

表 付録-1 リアルワールドエビデンス試験概要及び患者特性

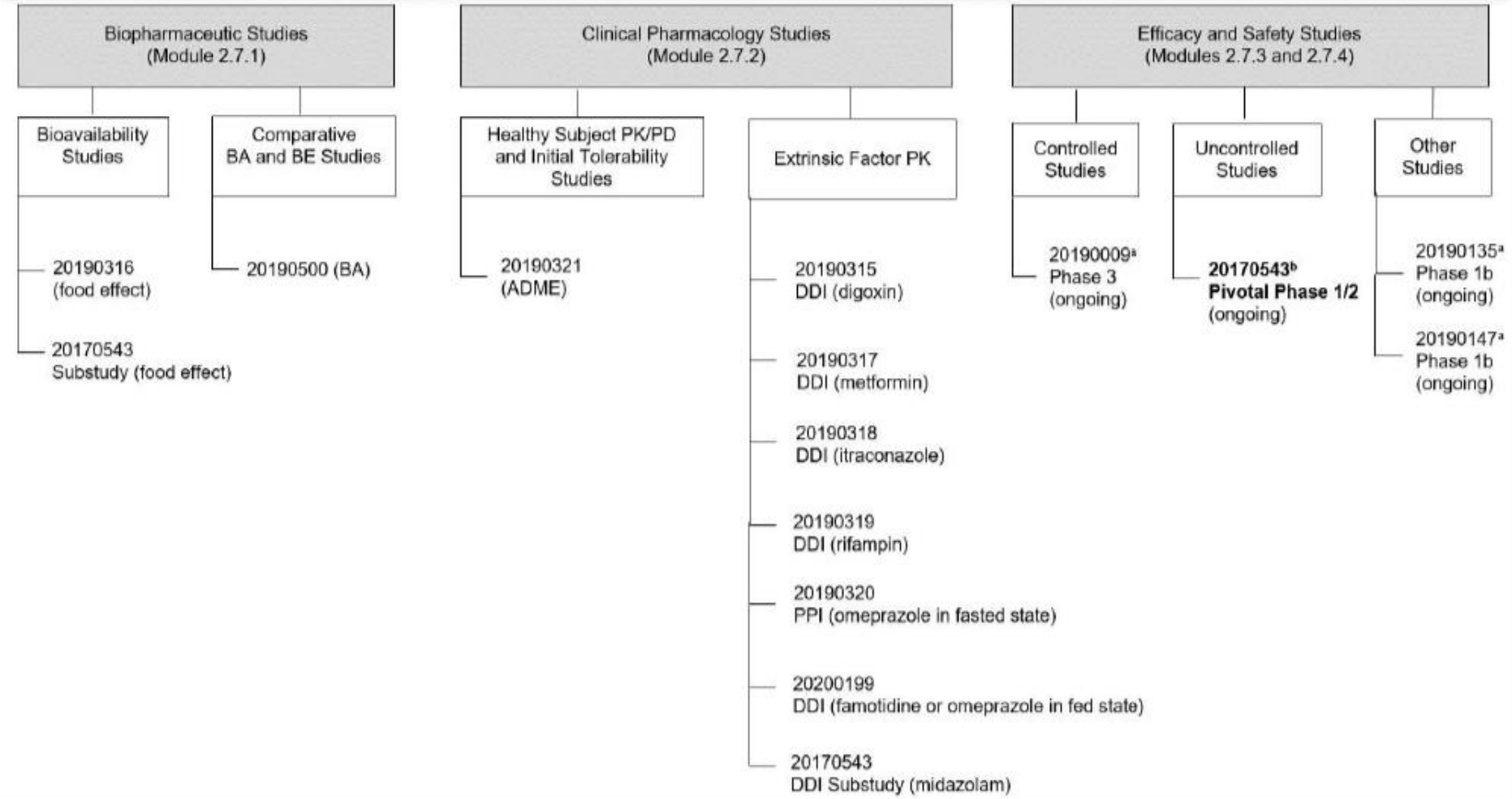
	KRAS G12C-mutated NSCLC		All NSCLC	KRAS-mutated NSCLC
	Study 20200097	Study 20180277	Study 20200132	Study 20190325
Study Description				
Sample size	743	416	7069	5925 (230 [c])
Study population	Diagnosed with advanced NSCLC between 2011 and 2019	Diagnosed with metastatic NSCLC between 2004 and 2019	Diagnosed with advanced NSCLC between 2011 and 2019	Diagnosed with advanced NSCLC between 2015 and 2020
Dataset	Flatiron Health Foundation Medicine Clinico-Genomic Database	AACR-GENIE	Flatiron Health Foundation Medicine Clinico-Genomic Database	LC-SCRUM-Japan
Setting	Mainly community oncology practices across the United States of America	3 comprehensive academic centers in the United States of America	Mainly community oncology practices across United States of America	Mainly community oncology practices across Japan
Patient and Clinical Characteristics				
Median age (years) at advanced diagnosis (range)	68 (29, 85)	67 (38, 86)	68 (24, 85)	67 [c]
Female	61%	64%	50%	28% [c]
Ever smokers	97%	97%	82%	90% [c]
Non-squamous	91%	88% [a]	76%	97% [c]
Diagnosed in 2015 or later [b]	82%	65%	82%	100% [c]
Molecular Characteristics				
EGFR mutation	1.2%	0.2%	13.6%	0.9% [c]
ALK rearrangement	0.0%	0.0%	2.7%	0.0% [c]
ROS1 rearrangement	0.3%	0.2%	0.7%	1.3% [c]
BRAF mutation	0.9%	1.0%	4.2%	2.6% [c]
PD-L1 expression				
≥ 50%	39%	38%	29%	-
1-49%	32%	25%	30%	-
< 1%	29%	37%	41%	-
Treatment regimens in second line of therapy				
Platinum-based chemotherapy without PD-1/L1 inhibitors	16%	12%	15%	26% [c]
Platinum-based chemotherapy with PD-1/L1 inhibitor	3%	3%	6%	1% [c]
PD-1/L1 inhibitor monotherapy	58%	55%	45%	42% [c]
Other	23%	30%	34%	31% [c]

AACR = American Association for Cancer Research; ALK = anaplastic lymphoma kinase gene; BRAF = B raf gene; EGFR = epidermal growth factor receptor gene; GENIE = Genomics Evidence Neoplasia Information; KRAS G12C = KRAS gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution at the protein level; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; ROS1 = proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS

[a] Including adenocarcinoma and large cell carcinoma
[b] For the year of advanced diagnosis.
[c] KRAS G12C-mutated NSCLC patients

Source: Study 20200097, Study 20180277, Study 20200132, and Study 20190325 Observational Research Study Reports

図 付録-1　臨床データパッケージの構成



ADME = absorption, distribution, metabolism, and excretion; BA = bioavailability; BE = bioequivalence; DDI = drug-drug interaction; PD = pharamcodynamics; PK = pharmacokinetics; PPI = proton pump inhibitor

[a] For these ongoing studies, safety data only in the form of a safety summary report(s) to provide narratives for subjects who had serious adverse events and subjects who had treatment emergent adverse events that led to treatment discontinuation (nonserious and serious).

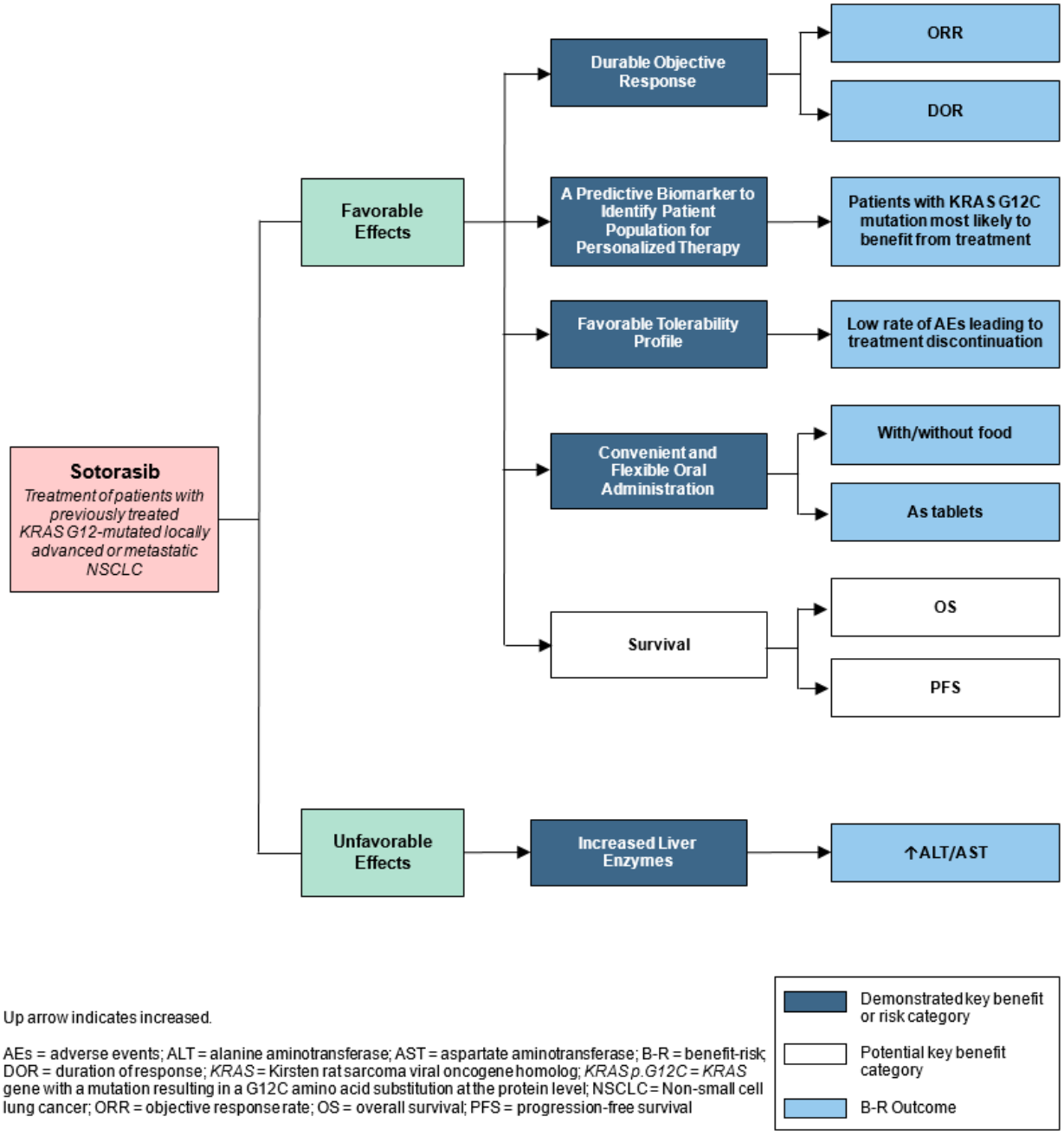
[b] Phase 2 pivotal study supporting the marketing application (sotorasib monotherapy in subjects with KRAS G12C-mutated NSCLC).

表 付録-2 実施したその他の観察研究

試験名	研究内容
20190037試験*	Syapse Learning Health NetworkデータベースにおけるKRAS G12C変異を有する固形癌患者でのレトロスペクティブコホート研究
20190344試験	NSCLCにおけるKRAS G12C変異の疫学と臨床転帰の系統的文献レビュー
20200090試験	KRAS G12C変異を有するNSCLC患者における質的インタビュー調査

* 米国で実施した20190037試験については観察研究の実施に関する基準を満たしていない。

図 付録-2 sotorasibのValue Tree



Up arrow indicates increased.

AEs = adverse events; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; B-R = benefit-risk; DOR = duration of response; *KRAS* = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; *KRAS p.G12C* = *KRAS* gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution at the protein level; NSCLC = Non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival

表 付録-3　KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
ベネフィット	持続的な客観的奏効	客観的奏効（CR + PR）はRECIST 1.1に基づき、BICRによるCT又はMRIの判定結果を用いて評価した。ORRを要約し、Clopper-Pearsonの正確な95% CI[a]を示す。 DOR（RECIST 1.1に基づきCR又はPRが確定された被験者のみを対象に算出）は、RECIST 1.1に基づくBICRによる評価で客観的奏効（CR又はPR）が最初に確認された時点から、進行又はあらゆる原因による死亡（いずれか早い方）の時点までの期間と定義した。 DORは、Kaplan-Meier四分位点及び定められた期間でのイベント発生率を用いて要約する。	20170543（第II相部分） 主要解析時[b] FAS：123例 更新データ[c] FAS：124例	sotorasib単独投与	主要解析時[b] ORR：123例中46例（37.4%）（95% CI：28.84, 46.58） CR：123例中2例（1.6%） PR：123例中44例（35.8%） 奏効例46例におけるDORの中央値：8.4（95% CI：6.9, 8.4）カ月 更新データ[c] ORR：124例中46例（37.1%）（95% CI：28.60, 46.23） CR：124例中3例（2.4%） PR：124例中43例（34.7%） 奏効例46例におけるDORの中央値：10.0（95% CI：6.9, 11.1）カ月	強さ ・ KRAS G12C変異を有する進行NSCLCに対するsotorasibの臨床的ベネフィットのエビデンスは、主に、バリデーション済みの体外診断用キットにより特定され、予測バイオマーカーによる効果が期待される患者集団を対象とした20170543試験の第II相部分から得られた。 ・ KRAS G12C変異を有する進行NSCLCで認められた持続的な客観的奏効は、臨床的ベネフィットを示す明確な尺度である。評価は、RECIST 1.1に基づいたBICRの評価を用いており、sotorasib投与による抗腫瘍効果をバイアスが排除され、臨床的に適切な方法で評価している。sotorasibの治療効果は部分集団間でほぼ一貫していた。 ・ ORR及びDORは、臨床的ベネフィットを合理的に予測する可能性が高い代替評価項目である。ORRにおける効果の高さ及び持続期間により、PFSにおける効果を予測しうる（FDA, 2018a; FDA, 2018b; Blumenthal et al, 2015; Clarke et al, 2015; FDA, 2015; Pignatti et al, 2015）。	主要解析時[b] 20170543試験第II相CSR Table 10-1 更新データ[c] 20170543試験第II相補遺CSR Table 3、Table 4

表 付録-3　KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
ベネフィット	持続的な客観的奏効（続き）					不確実性／限界 ・ 20170543試験は単群の非ランダム化試験である。単群試験では生存転帰への解釈に限界がある。また、既知及び未知の患者選択バイアスが臨床転帰に影響を与える可能性がある。 ・ 20170543試験では、追跡期間が比較的短かったため［有効性の更新データにおけるDORの追跡期間の中央値（範囲）は9.6（1.2～11.1+）カ月］、時間に基づく評価項目（DOR、PFS及びOS）の推定値の精度に限界がある。本試験の追跡期間から、奏効例の50%ではDORが6カ月を超えており、追跡実施中である。 ・ 20170543試験におけるKRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者の一部では、sotorasib投与による奏効は得られなかった。他の発癌ドライバー遺伝子変異とのco-mutationの影響、耐性メカニズム及びその他の予測バイオマーカーについては、継続して検討する。 ・ ECOG PSが2以上の患者及び脳腫瘍由来でない活動性脳転移を有する患者は20170543試験で除外対象であった。	

表 付録-3　KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
ベネフィット	予測バイオマーカーによる効果が期待される患者集団の選択	sotorasib投与のベネフィットを受ける可能性が高いKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者	Qiagen社実施の*therascreen*® KRAS RGQ PCR Kitの臨床性能試験	該当せず	該当せず	強さ ・ 体外診断用キットの臨床性能は、効果予測バイオマーカーでプロスペクティブに選択された集団において、KRAS G12C変異と臨床効果の相関関係に基づいて確立された。この検査により、sotorasib投与によるベネフィットを受ける可能性が高い患者を選択し、sotorasibによるベネフィットが期待されないと思われる患者を除外することができる。 不確実性／限界 ・ sotorasib投与開始前に、KRAS G12C変異陽性患者を検出するため、体外診断用キットによる検査を実施する必要がある。検査の利用可能性及び種類は国により異なる場合がある。	―

表 付録-3 KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
ベネフィット	経口投与の利便性及び柔軟性	健康被験者を対象として、sotorasibを空腹時及び食後に投与したときの薬物動態を評価する。	20190316	sotorasib	該当せず	強さ · 20190316試験は、コントロールされた環境（食事のタイミング、治験実施計画書で規定された厳格なスケジュール、併用薬なし、適格性を満たした健康被験者）下で実施された。 · 20190500試験は、コントロールされた条件（薬物動態検体採取のタイミング、sotorasib投与のタイミング、食事のタイミング、適格性を満たした健康被験者）下で実施された。 不確実性／限界 · 組み入れ被験者数は20190316試験に14例、20190500試験に13例であった。 · sotorasibのQD経口投与は利便性が高く、服薬コンプライアンスを向上させる可能性がある。一方、実臨床において、服用錠数の多さにより、健康被害につながる誤投与の可能性は不明である。なお、20170543試験において有害事象につながる誤投与は認められなかった。	20190316試験 CSR Table 14.2.1-3
		健康被験者を対象として、sotorasib（120 mg錠×8）を錠剤及び水に分散させて投与したときの薬物動態を評価する。	20190500	sotorasib	該当せず		20190500試験 CSR Table 8

表 付録-3　KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

	効果	簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
ベネフィット	生存	sotorasibの初回投与日から進行（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）、死亡又はデータカットオフ日（いずれか早い方）の時点までの期間 OSは、Kaplan-Meier曲線、四分位点及び一定の時点におけるイベント発生率を用いて要約する。	20170543（第II相部分） 主要解析時[b] FAS：123例 安全性解析対象集団：126例 更新データ[c] FAS：124例 安全性解析対象集団：126例	sotorasib 単独投与	主要解析時[b] Kaplan-Meierで推定したOSの中央値（95%CI）：12（9.5, NE）カ月 Kaplan-Meierで推定したPFSの中央値（95%CI）：6.7（4.9, 8.1）カ月 更新データ[c] Kaplan-Meierで推定したOSの中央値（95%CI）：12.5（10.0，NE）カ月 Kaplan-Meierで推定したPFSの中央値（95%CI）：6.8（5.1, 8.2）カ月	強さ ・ KRAS G12C変異を有する進行NSCLCに対するsotorasibの臨床的ベネフィットのエビデンスは、主に、バリデーション済みの体外診断用キットにより特定され、予測バイオマーカーによる効果が期待される患者集団を対象とした20170543試験の第II相部分から得られた。 不確実性／限界 ・ 20170543試験は単群の非ランダム化試験である。単群試験では生存転帰への解釈に限界がある。また、既知及び未知の患者選択バイアスが臨床転帰に影響を与える可能性がある。 ・ ECOG PSが2以上の患者及び脳腫瘍由来でない活動性脳転移を有する被験者は20170543試験で除外対象であった。	主要解析時[b] 20170543試験CSR Table 10-2 Table 10-3 更新データ[c] 20170543 試験第II相補遺CSR Table 7、 Table 8

表 付録-3　KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
リスク	肝酵素上昇	発現率： ALT増加 AST増加	20170543（第I相及び第II相部分で960 mg QD単独投与を受けたNSCLC被験者全例）	sotorasib 960 mg単独投与NSCLC（空腹時）	併合安全性データ 有害事象 ALT増加：190例中38例（20.0%） AST増加：190例中40例（21.1%） グレード3以上の有害事象 ALT増加：190例中15例（7.9%） AST増加：190例中13例（6.8%） 重篤な有害事象 ALT増加：190例中2例（1.1%） AST増加：190例中1例（0.5%）	強さ ・ sotorasibの投与中止に至った有害事象の発現率（9.5%）及びsotorasibの投与中止に至ったAST／ALT増加の発現率（1.6%）はいずれも低く、予定適応症におけるsotorasibの忍容性は良好であった。 不確実性／限界 ・ 20170543試験は、単群、非ランダム化試験であり、長期の安全性データは限られている。sotorasibの安全性プロファイルについて、現在の標準治療（化学療法及び免疫療法）と直接比較したデータはない。 ・ 肝酵素増加のリスクを有する患者を予測する方法は確立されていない。 ・ 免疫療法の治療歴がある患者では、免疫療法中止後の遅発性免疫関連有害事象（DIRE）がsotorasibとの因果関係と混同される可能性がある（Couey et al, 2019）。	ISS Safety tables: Table 14b-6.2.1 Table 14b-6.3.31 Table 14b-1.1 Table 14b-6.4.2

表 付録-3 KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib投与のEffects Table（続き）

効果		簡単な説明	試験	投与	統計値	エビデンスの強さと不確実性	参考資料
リスク	肝酵素上昇（続き）	発現率： ALT増加 AST増加	20170543（第I相及び第II相部分で960 mg QD単独投与を受けたNSCLC被験者全例）	sotorasib 960 mg 単独投与NSCLC（空腹時）	併合安全性データ（続き） sotorasibの投与中止に至った有害事象 ALT増加：190例中3例（1.6%） AST増加：190例中3例（1.6%）	不確実性／限界（続き） ・ 腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者、妊娠中又は授乳中の女性被験者を対象とした試験は実施されていない若しくは完了していない。	ISS Safety tables: Table 14b-6.3.33

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、BICR =盲検下の独立した中央画像判定機関、CI = 信頼区間、CR = 完全奏効、CSR = 治験の総括報告書、CT = コンピュータ断層撮影法、DOR = 奏効期間、ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group、FAS =最大の解析対象集団、KRAS G12C = タンパク質レベルでG12C変異を有するKRASタンパク質、MRI = 磁気共鳴画像法、NE = 推定不可、NSCLC = 非小細胞肺癌、ORR = 客観的奏効率、OS =全生存期間、PFS = 無増悪生存期間、PR = 部分奏効、PS = パフォーマンスステータス、QD = 1日1回、RECIST = 固形がんの治療効果判定規準

[a] Clopper and Pearson, 1934.

[b] データカットオフ日：2020年9月1日

[c] データカットオフ日：2020年12月1日