目次

1. 背景及び概観....3
1.1 緒言....3
1.2 sotorasib原薬及び製剤....3
1.2.1 原薬....3
1.2.2 製剤....4
1.2.3 sotorasib原薬及び製剤の同等性／同質性....5
1.3 sotorasibの生物薬剤学プログラムの要約....5
1.3.1 バイオアベイラビリティ....6
1.3.2 食事の影響....6
1.3.3 製剤のin vitro溶出性....6
1.4 分析法の概要....6
1.4.1 sotorasib及びその代謝物M10、M18及びM24のヒト血漿中濃度、sotorasibの尿中濃度並びに併用薬のヒト血漿中濃度の測定....6
2. 個々の試験結果の要約....8
2.1 20170543試験....8
2.1.1 目的及び試験デザイン....8
2.1.2 結果....8
2.1.2.1 薬物動態....8
2.1.3 結論....12
2.2 20190316試験....12
2.2.1 目的及び試験デザイン....12
2.2.2 結果....12
2.2.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性....12
2.2.2.2 薬物動態....12
2.2.3 結論....15
2.3 20190500試験....15
2.3.1 目的及び試験デザイン....15
2.3.2 結果....15
2.3.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性....15
2.3.2.2 薬物動態....15
2.3.3 結論....18
2.4 In vitro溶出試験....18
2.4.1 海外生物学的同等性ガイドラインに基づく同等性評価....18
2.4.2 本邦生物学的同等性ガイドラインに基づく同等性評価....19
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....20
4. 付録....22
4.1 生物薬剤学試験の要約....22
4.2 分析報告書及びバリデーション報告書....27

略語一覧

略号又は用語	定義／説明
[redacted]	[redacted]
ATO	Amgen Thousand Oaks　アムジェンサウザンドオークス
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時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration　0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
CI	confidence interval　信頼区間
C_{max}	maximum observed drug concentration　最高血漿中濃度
CP	chemical process　化学工程
CRC	colorectal cancer　結腸直腸癌
CRO	contract research organization　開発業務受託機関
CV	coefficient of variation　変動係数
ERK	extracellular signal-regulated kinase　細胞外シグナル調節キナーゼ
FIH	first-in-human　ヒト初回投与
GLSM	the geometric least-squares mean　幾何最小二乗平均
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
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry　液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析（法）
NSCLC	non-small cell lung cancer　非小細胞肺癌
PK	pharmacokinetic(s)　薬物動態
QD	once daily　1日1回
RAF	RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase RAF　プロトオンコジーンセリン／トレオニンプロテインキナーゼ
SD	standard deviation　標準偏差
SDS	sodium dodecyl sulfate　ラウリル硫酸ナトリウム
t_{max}	time to reach C_{max}　C_{max}到達時間
USP	United States Pharmacopeia　米国薬局方

1. 背景及び概観

1.1 緒言

本概要には、sotorasibの承認申請を目的として実施された生物薬剤学プログラムより以下の4試験の結果を記載する。さらに、sotorasib及びsotorasibの主要代謝物の血漿中濃度測定法に関する概要についても記載する。

- 20170543試験（2.1項）：高脂肪食摂取後のsotorasibの薬物動態（PK）試験（第I/II相臨床試験のサブスタディ）
- 20190316試験（2.2項）：空腹時と食後投与時のsotorasibのPK試験
- 20190500試験（2.3項）：錠剤投与及び錠剤を水に分散させて投与したときのsotorasibのPK試験（相対的バイオアベイラビリティ試験）
- In vitro溶出試験（2.4項）：素錠とフィルムコート錠の同等性評価のためのin vitro溶出試験

1.2 sotorasib原薬及び製剤

sotorasibの臨床開発期間中に、原薬の製造工程で軽微な4つの変更を行った。その変更は、プロセス効率の改善、臨床需要に伴うバッチサイズの増加及び新規製造設備のプロセス適応のためであった。製造された各原薬は、工程変更、製剤出荷試験を含む分析結果、安定性データ及び物性データの結果に基づき同等であることが証明された（モジュール3.2.S.2.6）。素錠及びフィルムコート錠が臨床試験で使用され、これらの錠剤の同等性／同質性は分析評価（モジュール3.2.P.2.2）及びin vitroの溶出挙動（2.4項）から証明された。

1.2.1 原薬

sotorasibの原薬はわずかに吸湿性のある結晶形を有する低分子化合物であり、その結晶形は熱力学的に最も安定した結晶I型（[redacted]）である（モジュール3.2.S.3.1）。sotorasib原薬の初期の製造工程は化学工程[redacted]であり、最初の非臨床及び臨床用バッチはAmgen Thousand Oaks（ATO、アムジェンサウザンドオークス、米国カリフォルニア州）で製造した。その後、[redacted]（[redacted]、米国[redacted]）に製造を移管した。製造開発は製造効率及び原薬の品質特性向上のために軽微な変更を取り入れた[redacted]工程に引き継いだ。[redacted]工程は頑健性の改善のため、さらなる製造工程の最適化を行い[redacted]工程とした。当該[redacted]工程では、[redacted]のタイプと[redacted]を変更していない。臨床第I～III相試験では、この[redacted]工程及び新たに追加された原薬製造施設（[redacted], [redacted], [redacted] [redacted]）で製造された原薬が使用された。

[redacted]工程は市販予定製剤に使用する原薬の製造工程であり、一般的合成戦略（[redacted]のタイプと[redacted]の[redacted]）及び[redacted]工程と同様の製造工程に従っている（モジュール3.2.S.2.6）。[redacted]及び[redacted]は、主に市販予定製剤に使用する原薬の製造施設である。sotorasib原薬の製造工程の開発経緯の詳細は、モジュール3.2.S.2.6に記載されている。

[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程により製造した原薬バッチにつき、原薬出荷試験の結果、追加した原薬の特性及び安定性試験の結果を解析して比較した（モジュール3.2.S.2.6）。その結

果、性状、確認試験、定量、不純物及び安定性プロファイルを含む原薬の品質特性に何ら影響を与えなかった。すべての試験結果は、原薬出荷試験及び安定性試験の判定基準に適合し、一定の値を示した。さらなる特性試験として、[redacted]についても検討したが、結晶 I 型（[redacted]）で一定していた。[redacted]は設定範囲内に収まり、製剤特性に影響を与えなかった。以上より、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]工程から製造された原薬バッチは、同等と判断した。

1.2.2 製剤

sotorasibの製剤特性に関する詳細を以下の事項を含めて、モジュール3.2.P.2.2に示す。

- 素錠（核となる錠剤）の選択及び錠剤形状とフィルムコーティングの変更
- 選択した製剤の頑健性実績は、原薬の[redacted]、製剤の定量的成分及び製造工程パラメータの変動による評価で証明している
- 製剤の物理化学的及び生物学的特性は使用条件下で適切であることを明らかにしている

臨床試験を通じて使用した素錠の処方は同一である。臨床試験で用いた2種の製剤（素錠及びフィルムコート錠）の要約を表 1に示す。

表 1 臨床試験で使用されたsotorasib製剤の要約

Formulation	Tablet Shape/Face	Clinical Studies
Uncoated round tablet	Round/Plain	phase 1 and early phase 2
Yellow oblong film-coated tablet	Oblong/Debossed	phase 1, phase 2, and phase 3

Source: Table 1, 3.2.P.2.2 Drug Product – Formulation Development

20170543試験の第I相部分及び第II相部分の初期では、含量を30 mg及び120 mgとして開発した楕円形の素錠を使用した。素錠は、添加剤に乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを用いて製剤化した。素錠の構成成分及びその比については、モジュール3.2.P.2.2に記載している。

120 mgフィルムコート錠は、20170543試験の第II相部分の実施中に使用が開始され、20170543試験の第I相及び第II相部分、第III相試験並びに本承認申請で提出する臨床薬理試験で使用されている。フィルムコート錠は、フィルムコーティング剤として用いたオパドライIIイエローを除き素錠と同じ添加剤を用いて製剤化している。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。フィルムコーティングは、錠剤の[redacted]を向上する目的で添加され、[redacted]であり、[redacted]に容易に[redacted]する。フィルムコート錠の処方比については、モジュール3.2.P.2.2に記載している。適切な工程や[redacted]、含量均一性及び[redacted]を含む製剤性能を達成するために錠剤の製造工程として、[redacted]による[redacted]を選択した。

素錠は当初、ATOで製造されていたが、その製造は後に市販予定製剤の製造施設として、[redacted]（[redacted]、カナダ）に移管された。フィルムコート錠の製造工程では、素錠で開発された製造工程に軽度の変更が加えられた。臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2に示す。また、sotorasibの両錠剤の製造バッチ分析の経緯をモジュール3.2.P.5.4に示す。

120 mgフィルムコート錠は、市販予定製剤として使用する予定である。治験用製剤と市販予定製剤の製造工程の比較はモジュール3.2.P.2.2に示す。製剤開発の経緯はモジュール3.2.P.2.2に示し、製造工程はモジュール3.2.P.2.3に記載する。

表 2　sotorasibの臨床試験で用いられた製剤

Manufacturing Site[a, b]	Product Strength	Use	Study Number
Uncoated Tablet			
Amgen	30 mg	stability, clinical	20170543[c,d]
Amgen	120 mg	clinical	20170543[c,d]
			20190135[c]
[redacted]	120 mg	stability, clinical	20170543[c,d]
Film-Coated Tablet			
[redacted]	120 mg	primary stability, clinical	20190315[c]
			20190316[c]
			20190317[c]
			20190318[c]
			20190319[c]
			20170543[c,d]
			20190320[c]
			20190009[e]
			20190500[c]
			20190147[c]
			20200199[c]
			20190135[c]

[a] Amgen Inc., One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320, USA
[b] [redacted], Canada
[c] phase 1 study
[d] phase 2 study
[e] phase 3 study
Source: Table 1 and Table 2, 3.2.P.5.4 - Batch Analyses [AUS and SG specific 3.2.P.2.3 – Lot History]

1.2.3　sotorasib原薬及び製剤の同等性／同質性

製剤分析評価は変更前の工程から変更後の各工程でsotorasibの同等性／同質性を評価した。製剤比較は異なる原薬製造工程及び異なる製造場所で製造された原薬ロットについて検討した。

[redacted]及び[redacted]の製造工程（[redacted]及び[redacted]）間の比較は、製剤出荷試験結果、安定性試験結果及び原薬特性解析の評価結果に基づいて、同等性を確認した。また、[redacted]でこれまで製造された原薬バッチの比較（[redacted]及び[redacted]工程）からも同等性が証明された（モジュール3.2.S.2.6）。各製造工程は類似しており、また、原薬の品質、純度並びに特性解析の同等性が確認されたことから、それぞれの製造場所で製造された原薬は同等であると判断した。

さらに、種々の原薬バッチから製造されたすべての製剤バッチが比較され、モジュール3.2.P.2.3に示すように、製剤特性にバッチの違いは影響を与えないことが示された。

1.3　sotorasibの生物薬剤学プログラムの要約

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20170543試験の第II相部分の途中から使用を開始し、実施中の第I相及び第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。臨床試験で使用したsotorasibのこの2つの製剤間の同等性はin vitro溶出挙動によって証明された（2.4項及び3項）。

1.3.1 バイオアベイラビリティ

sotorasib 960 mgの単回投与の相対的バイオアベイラビリティ試験として20190500試験（2.3項）を実施した。本試験では、健康被験者にsotorasib 120 mgフィルムコート錠8錠を錠剤として経口投与及び水に分散させて経口投与し、sotorasibのPKを比較した。その結果、錠剤を水に分散させることによるsotorasibのPKへの影響は認められなかった。

1.3.2 食事の影響

sotorasibのPKに与える標準的な高脂肪食の影響を検討するため、健康被験者を対象とした20190316試験（2.2項）を実施すると共に、KRAS G12C変異を有する固形癌患者の一部被験者を対象とした20170543試験の第I相部分（2.1項）で食事の影響を検討した。

sotorasibのPKに与える標準的な高脂肪食の影響を以下のPKパラメータで評価した。

- 最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）
- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）

その結果、sotorasibは食事の有無にかかわらず投与が可能であることが示された。

1.3.3 製剤のin vitro溶出性

素錠及びフィルムコート錠について、製剤出荷試験、安定性試験及び溶出試験において複数の条件で比較した。その結果、製剤出荷試験、安定性試験及び溶出試験から得られたいずれの結果においても素錠及びフィルムコート錠間で違いは認められなかった。すべての試験結果は[redacted]の[redacted]を示すことなく規格に適合した。以上の結果より、素錠とフィルムコート錠は同等と判断した（2.4項及び表 10及び表 11）。

1.4 分析法の概要

1.4.1 sotorasib及びその代謝物M10、M18及びM24のヒト血漿中濃度、sotorasibの尿中濃度並びに併用薬のヒト血漿中濃度の測定

血漿中sotorasib濃度の測定は、液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法で開発、バリデートされ、定量範囲は0.5～2,500 ng/mLであった（150636試験）。本法は、ヒト血漿を除タンパクした後逆相クロマトグラフィーで分離し、Sciex API 4000 LC-MS/MSを用いて測定を行うタンデム型質量分析法であった。臨床検体中濃度の測定結果に基づき、検量線の範囲は後に10.0～10,000 ng/mLに変更された（151842試験）。この方法は開発業務受託機関（CRO）の測定施設においても重要な変更なくバリデートされ（150840試験）、その後に実施された臨床試験で使用され

た。同様の方法を用いてsotorasibの代謝物3種（M10、M18及びM24；モジュール2.7.2 2.1.1.3項）のヒト血漿中濃度測定方法も開発、バリデートされた（153141試験）。本測定法の確立遅延のため、血漿検体中の未変化体sotorasibとその代謝物（M10、M18及びM24）は分けて定量された。尿中sotorasib濃度を探索的に測定するため、液体クロマトグラフィー／質量分析（LC-MS）法が開発された（153277試験）。その後CRO測定施設で重要な変更なくバリデートされた（153140試験）。臨床試験で使用した併用薬（メトホルミン、ミダゾラム、イトラコナゾール及びジゴキシン）の血漿中濃度は、CRO測定施設でバリデートされた方法により測定された。バリデーション結果の詳細は、バリデーション報告書に示されている。標準業務手順書、バリデーション計画さらにはバリデーション報告書に示すように、すべての結果は判定基準に適合していた。ヒト血漿中sotorasibの長期保存安定性は−70℃で510日間検討され、変動の範囲は−10.3～7.0%で変動係数は3.8%以下であった。測定報告書の詳細は4.2項に示す。

2. 個々の試験結果の要約

20170543試験の試験デザイン、被験者背景及び有効性の結果を含め、試験概要についてはモジュール2.7.3 2項、モジュール2.7.4及びモジュール2.7.2に記載する。

食事の影響試験（20170543試験及び20190316試験）、相対的バイオアベイラビリティ試験（20190500試験）及び素錠とフィルムコート錠のin vitro溶出試験の要約を以下に記載する（2.1項～2.4項）。また、生物薬剤学試験の要約を表 9に示す。

2.1 20170543試験

治験課題名：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変異を有する進行非小細胞肺癌（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、薬力学及び有効性を評価する第I/II相非盲検試験（CodeBreaK 100）

2.1.1 目的及び試験デザイン

本試験はKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者にsotorasibを経口投与する多施設共同、非盲検、第I/II相試験であり、第I相部分はヒト初回投与（FIH）用量探索／拡大試験であった。第II相部分はKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者［NSCLC、結腸直腸癌（CRC）及びその他の固形癌］におけるsotorasib単独投与時の有効性、安全性及び忍容性を評価する多施設共同、非ランダム化、非盲検試験であった。

20170543試験の第I相部分の副次目的は、sotorasib経口投与時のPKに与える食事（標準的な高脂肪食）の影響を評価することであった。食事の影響は、第I相パート1a、1d（用量探索試験）及び第I相パート2d（用量拡大試験）のsotorasib単独投与群の被験者で検討した。サイクル2以降のDay 1に10時間以上の絶食後、sotorasibを投与した。同様にDay 2に10時間以上の絶食後、標準的な高脂肪、高カロリー食（800～1,000カロリー）を摂取し、sotorasibを投与した。

2.1.2 結果

本試験の被験者背景、人口統計学的特性及び安全性の結果は、モジュール2.7.3 2項及びモジュール5.3.5.2-1に要約した。

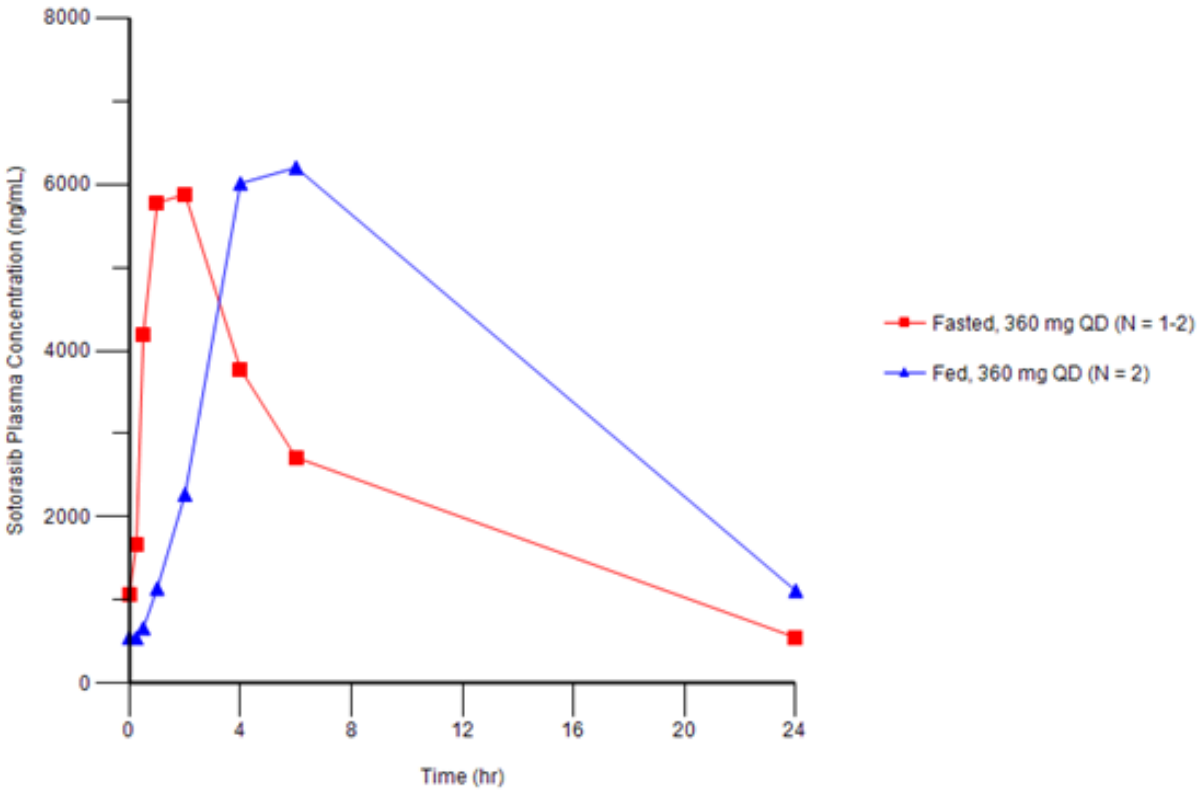
2.1.2.1 薬物動態

食事の影響を検討するサブスタディ（第I相パート1a、1d及び2d）として、サイクル2以降のDay 1及びDay 2にsotorasib 360 mg又は960 mgを1日1回（QD）経口投与後の平均血漿中sotorasib濃度推移をそれぞれ図 1及び図 2に示す。また、PKパラメータを表 3及び表 4に示す。

sotorasibを食後投与したときの0時間から24時間までの濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の幾何平均値は、sotorasib 360 mg投与群（2例）と960 mg投与群（8例）のいずれにおいても絶食時に比較して高かった（表 3）。絶食後投与に対する食後投与のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の幾何平均比は、360 mg投与

群（2例）でそれぞれ1.38及び1.75であり、960 mg投与群（8例）でそれぞれ0.66及び1.25であった（表 4）。

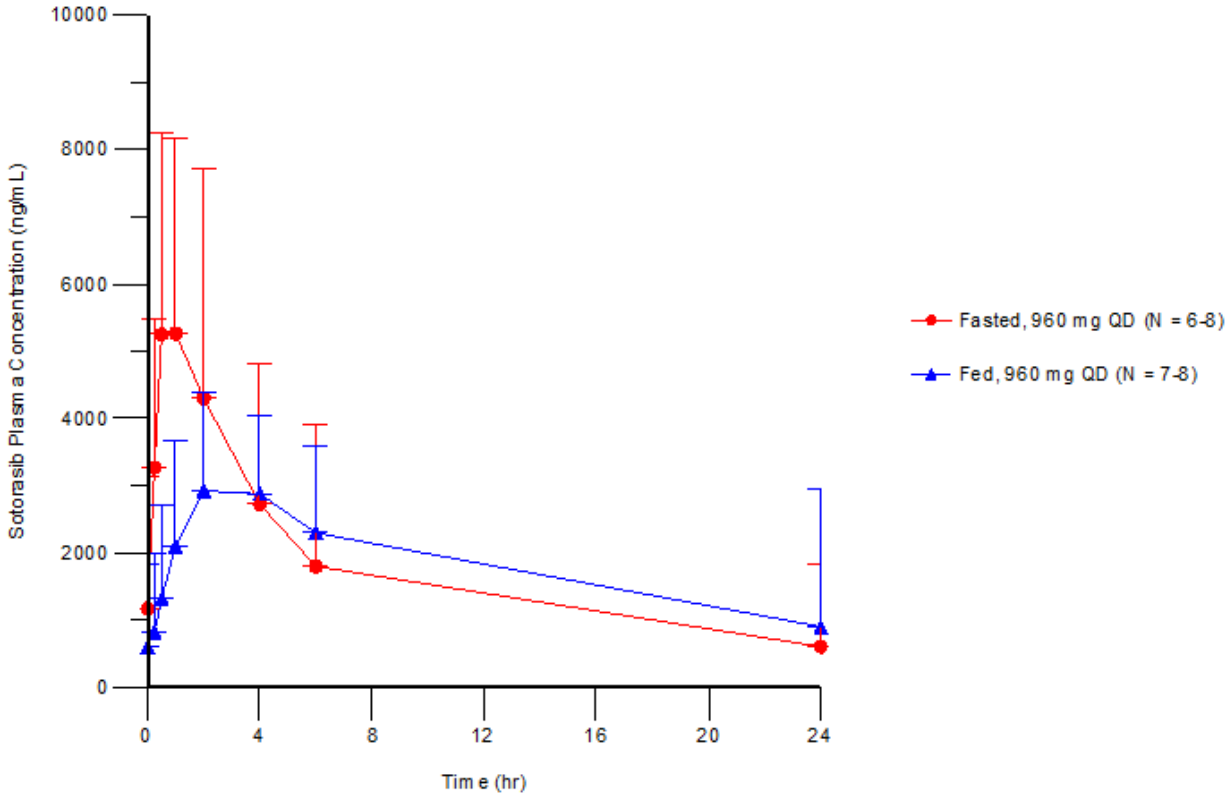
図 1　食事の影響サブスタディ（360 mg QD）における平均血漿中sotorasib濃度推移



QD = once daily
This figure represents the subjects who participated in the food-effect assessment and had a complete data set.
The figure is presented in the linear scale.

[redacted]

図 2　食事の影響サブスタディ（960 mg QD）における血漿中sotorasib濃度推移（平均値+SD）



QD = once daily; SD = standard deviation
This figure represents the subjects who participated in the food-effect assessment and had a complete data set.
The figure is presented in the linear scale.
Source: Figure 11-8 of Study 20170543 Phase 1

表 3　食事の影響サブスタディのsotorasib薬物動態パラメータ

	Fasted (Day 1)			Fed (Day 2)		
Treatment	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)
360 mg QD, N = 2	1.5 (0.88 – 2.1)	4430 (5970, NR)	49 800 (54 200, NR)	5.0 (4.0 – 6.0)	6100 (6490, NR)	87 000 (88 700, NR)
960 mg QD, N = 8	1.0 (0.48 – 6.0)	6290 (6650, 37%)	32 700 (42 600, 83%)	4.0 (1.0 – 24)	4180 (4400, 35%)	41 100 (48 000, 61%)

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; QD = once daily; t_{max} = time to reach C_{max}; N = number of subjects participated in the food-effect assessment and had a complete dataset; NR = not reported

Data presented as geometric mean (mean, CV%) for all pharmacokinetic parameters except for t_{max} which is presented as median (range). Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Source: Table 11-7 of Study 20170543 Phase 1

表 4　空腹時及び食後投与時のsotorasib薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（第I相食事の影響サブスタディ）

	Fasted N = 10	Fed N = 10	
	Geometric LSM (SE)	Geometric LSM (SE)	Geometric LSM Ratio Fed/Fasted (90% CI)
sotorasib 360 mg (N = 2)			
C_{max} (ng/mL)	4429.58 (3720.60)	6102.23 (5125.53)	1.38 (0.08, 24.81)
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	49 832.28 (17 530.67)	87 034.06 (30 618.01)	1.75 (0.44, 6.87)
sotorasib 960 mg (N = 8)			
C_{max} (ng/mL)	6288.36 (786.89)	4179.89 (523.05)	0.66 (0.53, 0.83)
AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	32 715.19 (8082.87)	41 057.22 (10 143.92)	1.25 (1.03, 1.53)

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LSM = least squares mean; N = number of subjects who participated in the food-effect substudy with sotorasib pharmacokinetic data from both fasted and fed states; SE = standard error

Pharmacokinetics cutoff date 06 July 2020

Mixed-effect model includes log-transformed pharmacokinetic parameters as the dependent variable (or response) and treatment conditions (fed versus fasted) as the independent variable.

Source: Table 11-8 of Study 20170543 Phase 1

2.1.3 結論

空腹時又は食後にsotorasib 960 mg QD投与したとき、sotorasibの曝露量（AUC_{0-24h}）は空腹時と食後投与時で同様であった。

2.2 20190316試験

治験課題名：健康被験者を対象としてsotorasibの薬物動態に対する食事の影響を検討する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

2.2.1 目的及び試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象としてsotorasibのPKに対する高脂肪食の影響を検討する臨床第I相、単施設（米国）、非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験であった。被験者は2グループ（グループ1又はグループ2）のうちのいずれかにランダム化され、以下の投与を受けた。

- 投与A（空腹時投与）：10時間以上の絶食後、sotorasib 360 mg（120 mgフィルムコート錠×3）を240 mLの水と共に経口投与した。投与後少なくとも4時間までは食事を禁止した。
- 投与B（食後投与）：10時間以上の絶食後、標準的な高脂肪朝食を20分以内で完食した。食事開始30分後にsotorasib 360 mg（120 mgフィルムコート錠×3）を240 mLの水と共に経口投与した。投与後少なくとも4時間までは食事を禁止した。

被験者は投与期1（Day 1）では投与A又は投与Bのいずれかの処置を受け、投与期2（Day 4）では投与期1と異なる処置を受けた。

本試験の主目的は、空腹時及び高脂肪食摂取後のsotorasibのPKを評価することであった。

2.2.2 結果

2.2.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

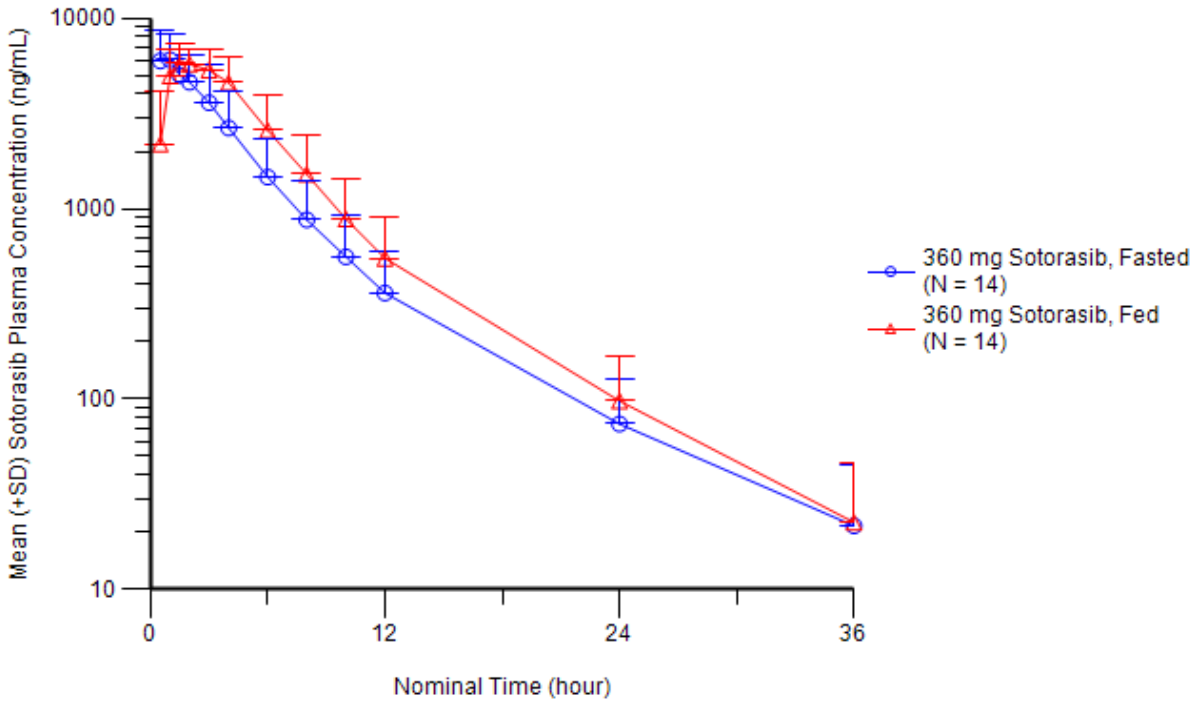
本試験には14例の健康被験者が組み入れられ、7例は投与ABの順で、残りの7例は投与BAの順にランダム化された。sotorasibを投与された全例が治験を終了した。

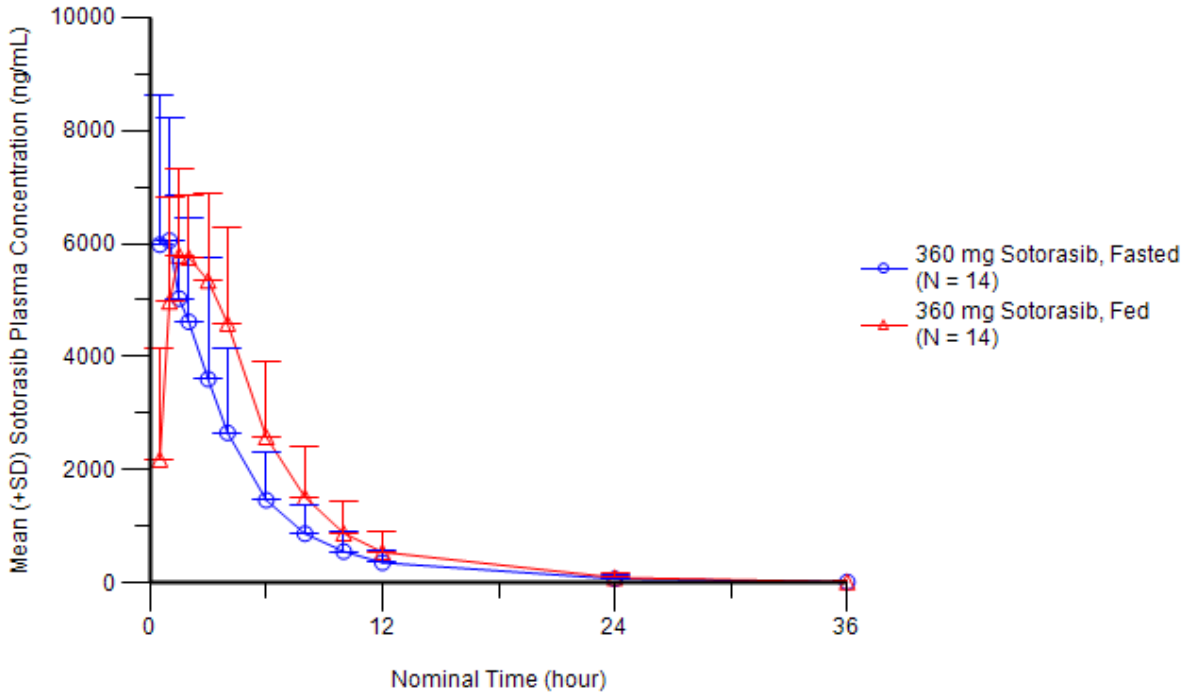
14例のうち女性が4例（28.6%）、男性が10例（71.4%）であった。白人が10例（71.4%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が4例（28.6%）であった。年齢（中央値）は38.5歳（範囲：20-58）であった。

2.2.2.2 薬物動態

14例の被験者に対して、10時間以上の絶食後にsotorasibの単回経口投与（投与A）及び10時間以上の絶食後の食事開始後30分後にsotorasibの単回経口投与（投与B）を実施し、血漿中sotorasib濃度推移及びPKパラメータを得た。血漿中sotorasib濃度推移は二相性の消失を示した（図 3）。高脂肪食摂取後のsotorasibのt_{max}の中央値は1.25時間延長し、AUC及びC_{max}の幾何平均値は増加した（表 5）。sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均（GLSM）比（高脂肪食投与後／空腹時投与後）はそれぞれ1.376及び1.026であった（表 6）。

図 3　健康被験者の空腹時及び食後にsotorasib 360 mgを単回経口投与したときの血漿中sotorasib濃度推移（平均値+SD）





SD = standard deviation

Top panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantification (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

Source: Figure 2 Study 20190316 and [redacted]

表 5　健康被験者の空腹時及び食後にsotorasib 360 mgを単回経口投与したときのsotorasibの薬物動態パラメータ

	Fasted				Fed			
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	14	14	14	14	14	14	14	14
Geometric Mean	0.76	6290	26200	26500	1.6	6460	36200	36400
Mean	0.93	6780	29100	29300	1.9	6550	38200	38400
SD	0.73	2450	13200	13200	1.2	1110	12900	13000
Min	0.50	1990	10400	10500	0.50	4040	18000	18100
Median	0.50	6350	27600	28000	1.8	6670	33900	34100
Max	3.0	11700	51900	52000	4.0	8390	67600	67900
CV%	79	36	45	45	60	17	34	34

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as two significant figures and the nearest integer, respectively.

AUC_{last} = area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach C_{max}

Source: Table 14.2.1-2 of Study 20190316 and [redacted]

表 6　健康被験者の空腹時及び食後にsotorasib 360 mgを単回経口投与したときのsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約

				Fed versus Fasted
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	360 mg sotorasib Fasted (Reference)	14	26200	
	360 mg sotorasib Fed (Test)	14	36200	1.381 (1.143, 1.668)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	360 mg sotorasib Fasted (Reference)	14	26500	
	360 mg sotorasib Fed (Test)	14	36400	1.376 (1.141, 1.661)
C_{max} (ng/mL)	360 mg sotorasib Fasted (Reference)	14	6290	
	360 mg sotorasib Fed (Test)	14	6460	1.026 (0.834, 1.261)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = the geometric least-squares mean; n = number of subjects with valid observations

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190316

2.2.3 結論

高脂肪食摂取後のsotorasib投与後のsotorasibの曝露量（AUC_{inf}及びC_{max}）は、空腹時投与後のそれらと比較してそれぞれ37.6%及び2.6%上昇したが、ほぼ同様と考えられた。健康被験者に高脂肪食摂取後sotorasib 360 mgを投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.3 20190500試験

治験課題名：健康被験者を対象としてsotorasibを錠剤及び錠剤を水に分散して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非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

2.3.1 目的及び試験デザイン

本試験の主目的は、18歳以上55歳以下の健康被験者を対象としてsotorasib 120 mgフィルムコート錠8錠を錠剤として投与したときと水に分散させて投与したときのPKを評価することであった。

本試験は、臨床第I相、単施設（米国）、非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験であった。被験者は2群のうちの1つ（投与群1又は投与群2）にランダム化され、以下の投与を受けた。

- 投与A（錠剤投与）：sotorasib 960 mg（120 mgフィルムコート錠×8）の経口投与
- 投与B（水に分散させて投与）：sotorasib 960 mg（120 mgフィルムコート錠×8）を240 mL（服用時に加えて容器洗浄分も含む）の水に分散させて経口投与

被験者は投与群1では投与期1（Day 1）に投与A、投与期2（Day 4）に投与Bを受け、投与群2では順番を入れ替えて投与した。

2.3.2 結果

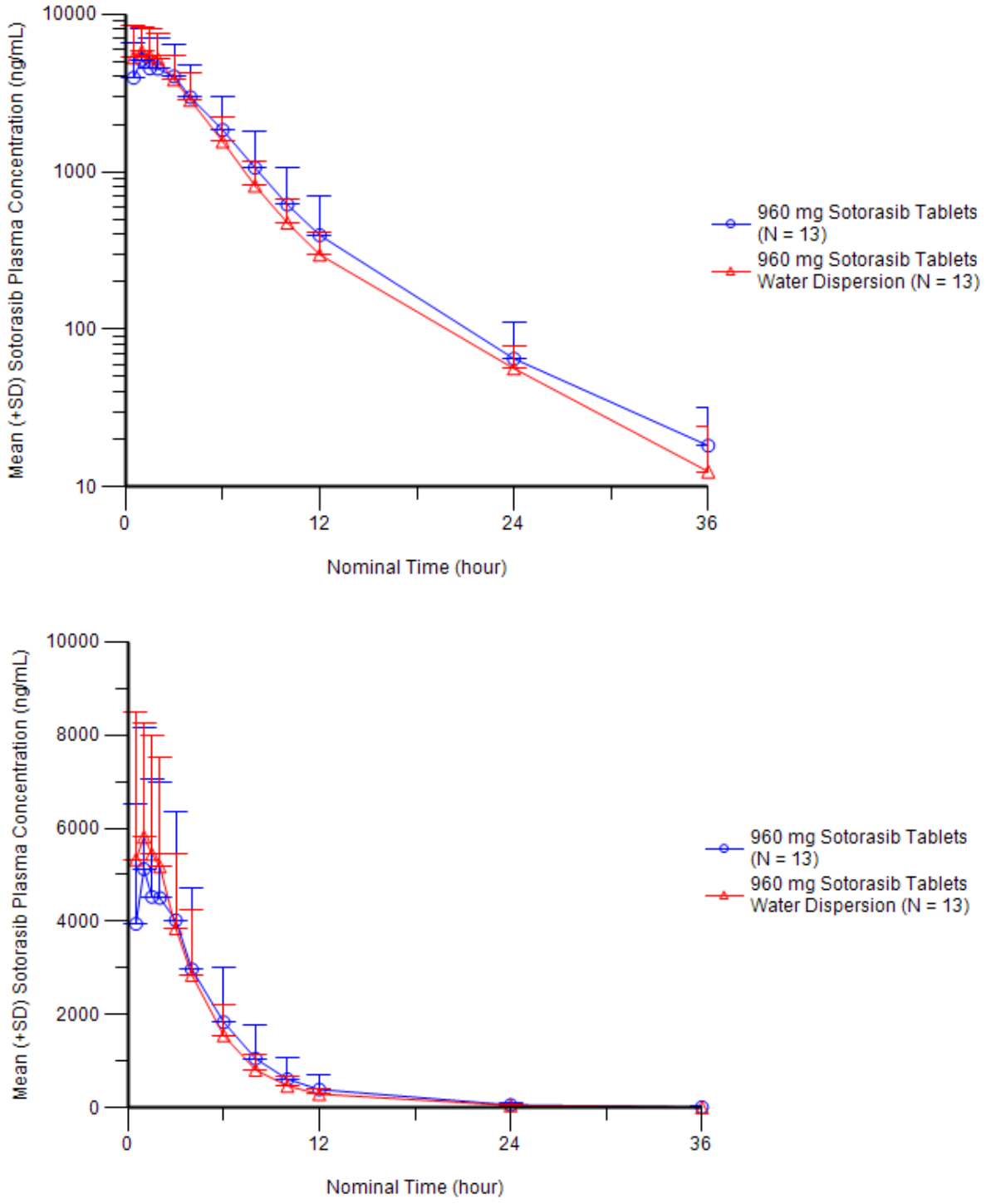
2.3.2.1 被験者の内訳及び人口統計学的特性

本試験には13例の健康被験者が組み入れられ、7例は投与ABの順で、残りの6例は投与BAの順にランダム化された。sotorasibを投与された全例が治験を終了した。13例のうち女性が1例（7.7%）、男性が12例（92.3%）であった。白人が6例（46.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人が6例（46.2%）、多人種が1例（7.7%）であった。年齢（中央値）は33.0歳（範囲：19-55）であった。

2.3.2.2 薬物動態

13例の被験者に対して10時間以上の絶食後にsotorasib錠剤（投与A）及びsotorasibを水に分散させて（投与B）単回経口投与を実施し、血漿中sotorasib濃度推移及びPKパラメータを得た。血漿中sotorasib濃度推移は二相性の消失を示した（図 4）。水に分散させて投与した後のsotorasibのt_{max}の中央値、AUC及びC_{max}の幾何平均値からフィルムコート錠との同等性が確認され、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（水に分散させて投与／錠剤投与）はそれぞれ1.049及び1.080であった（表 7及び表 8）。

図 4　健康被験者に錠剤として及び錠剤を水に分散させてsotorasib 960 mgを単回経口投与したときの血漿中sotorasib濃度推移（平均値+SD）



SD = standard deviation

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantification (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

Source: Figure 2 Study 20190500 and [redacted]

表 7　健康被験者に錠剤及び水に分散させてsotorasib 960 mgを単回経口投与したときのsotorasibの薬物動態パラメータ

	Tablets				Water Dispersion			
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	13	13	13	13	13	13	13	13
Geometric Mean	1.2	5440	25000	25300	1.2	5860	26200	26400
Mean	1.6	6050	29400	29600	1.4	6640	28800	29000
SD	1.2	2710	15800	15800	1.0	2680	11200	11200
Min	0.50	1430	5130	5590	0.50	879	6360	6480
Median	1.0	5780	27700	27800	1.0	6130	26900	27000
Max	4.1	12600	64400	64600	4.0	11600	52900	53000
CV%	80	45	54	53	73	40	39	39

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as two significant figures and the nearest integer, respectively.

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; SD = standard deviation; t_{max} = time to reach C_{max}

Source: Table 14.2.1-2 of Study 20190500 and [redacted]

表 8　健康被験者に錠剤及び水に分散させてsotorasib 960 mgを単回経口投与したときのsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析の要約

				Water Dispersion versus Tablets
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg sotorasib Tablets (Reference)	13	24400	
	960 mg sotorasib Water Dispersion (Test)	13	25700	1.055 (0.950, 1.171)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg sotorasib Tablets (Reference)	13	24700	
	960 mg sotorasib Water Dispersion (Test)	13	25900	1.049 (0.947, 1.162)
C_{max} (ng/mL)	960 mg sotorasib Tablets (Reference)	13	5320	
	960 mg sotorasib Water Dispersion (Test)	13	5740	1.080 (0.939, 1.243)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; GLSM = the geometric least-squares mean; n = number of subjects with valid observations

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190500

2.3.3 結論

10時間以上の絶食後、フィルムコート錠を水に分散させて投与した後のsotorasibの曝露量は、フィルムコート錠投与後のsotorasibの曝露量と同等であった。水に分散させて投与したときのsotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}は、錠剤として投与したときのそれらと比較してそれぞれ1.049倍及び1.080倍であり、sotorasib錠剤を水に分散させることによるsotorasibのPKへの影響は認められなかった。また、健康被験者にsotorasib 960 mgを水に分散させて投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.4 In vitro溶出試験

2.4.1 海外生物学的同等性ガイドラインに基づく同等性評価

素錠及びフィルムコート錠の溶出挙動を比較した。各製剤[redacted]錠を用いて、各試験液におけるsotorasibの溶出率（%）を試験開始後[redacted]分、[redacted]分、[redacted]分、[redacted]分、[redacted]分及び[redacted]分に測定し、解析した。モジュール3.2.P.2.2 1.2項に詳細を示す。

以下に溶出挙動の比較を検討した各試験液を示す。

[redacted]試験

- pH 1.2（[redacted]で調整）
- pH 1.2［[redacted]で調整、[redacted]%の[redacted]（[redacted]）を含有］
- pH 4.5 緩衝液（[redacted]mmol/L[redacted]緩衝液）
- pH 4.5 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液、[redacted]%の[redacted]を含有）
- pH 6.8 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液）
- pH 6.8 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液、[redacted]%の[redacted]を含有）

[redacted]試験

- pH 1.2（[redacted]で調整）
- pH 1.2（[redacted]で調整、[redacted]%の[redacted]を含有）
- pH 4.5 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液）
- pH 4.5 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液、[redacted]%の[redacted]を含有）
- pH 6.8 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液）
- pH 6.8 緩衝液（[redacted] mmol/L[redacted]緩衝液、[redacted]%の[redacted]を含有）

結果

素錠及びフィルムコート錠の溶出率を異なる[redacted]（[redacted]）の濃度（[redacted]下、[redacted]%及び[redacted]%）を有する各試験液（pH 1.2、4.5及び6.8）を用いて、製剤出荷試験、安定性試験及び溶出試験の結果について比較検討した（表 10）。

素錠及びフィルムコート錠の各試験液での溶出挙動は、いずれの試験液においても同様であった。[redacted]下のpH[redacted]及び[redacted]ではsotorasibの[redacted]が[redacted]ため（モジュール3.2.P.2.2）、溶出挙動に同等性は認められたものの、その[redacted]は[redacted]であった。一方、pH[redacted]、並びに[redacted]下のpH[redacted]及び[redacted]では[redacted]分以内に[redacted]%以上の溶出が認められた。

素錠とフィルムコート錠間で製剤出荷試験及び安定性試験の結果に有意な差は認められず、また、すべての試験結果で[redacted]な[redacted]の傾向は認められず、許容基準に適合した。以上の結果より、素錠とフィルムコート錠は同等と判断した。

2.4.2　本邦生物学的同等性ガイドラインに基づく同等性評価

「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）に従い、素錠及びフィルムコート錠の生物学的同等性を確認した。溶出条件は、当該ガイドラインに記載された塩基性薬物を含む製剤（フィルムコート錠）における条件に従って下記のように選択した。詳細はモジュール3.2.P.2.2に記載した。

Paddle[a] Speed	Dissolution Media[b]
50 rpm	Water
50 rpm	pH 1.2
50 rpm	pH 4.0
50 rpm	pH 6.8
100 rpm	pH 6.8

[a] [redacted] used in 900 mL of media at 37°C.

[b] [redacted]

結果

フィルムコート錠及び素錠の各試験液に対する溶出挙動の比較を示す（表 11）。[redacted]の[redacted]が[redacted]ため、試験液のうち、[redacted]、pH[redacted]及びpH[redacted]の試験液では溶出率は[redacted]が、当該ガイドライン（別紙3 経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン）に従い、溶出挙動の同等性を判定した結果、いずれの試験液においても、溶出挙動が同等と判定されたため、生物学的に同等であると判断した（表 12）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

海外及び本邦ガイドラインに基づき各試験液を用いて、製剤出荷試験、安定性試験及び溶出試験により素錠及びフィルムコート錠の溶出率を比較検討した。その結果、すべてのデータから素錠とフィルムコート錠は同等であり溶出挙動に有意な差は認められなかった。

製剤の定量、類縁物質、含量均一性、溶出性及び[redacted]の測定について、素錠及びフィルムコート錠間で有意な差異は認められなかった。すべての製剤出荷試験の結果は規格に適合した（モジュール3.2.P.5.4）。[redacted]においても安定性の挙動に素錠及びフィルムコート錠間で違いは認められなかった（モジュール3.2.P.8.1）。[redacted]（[redacted]℃及び[redacted]% RH）条件下で[redacted]週間保存したとき、[redacted]（[redacted]）のみがわずかに増加した。長期保存試験及び加速試験のいずれにおいても、明確な経時的変化は認められず、安定性試験における規格に適合した（モジュール3.2.P.8.1）。

さらに、sotorasibの[redacted]に[redacted]があるため、[redacted]下pH[redacted]及び[redacted]での溶出率は[redacted]ものの、素錠及びフィルムコート錠の各試験液での溶出挙動は、いずれの試験液でも同様であった。[redacted]下pH[redacted]及び[redacted]の溶出挙動を[redacted]、[redacted]試験液での溶出は15分以内に85%以上の溶出が認められたため、f2の比較は実施しなかった。さらに、本邦生物学的同等性ガイドラインに基づく同等性評価の結果、素錠とフィルムコート錠の溶出挙動は同等であることを確認した。

以上の製剤出荷試験、安定性試験及び溶出試験の結果より、素錠とフィルムコート錠は同等と判断した。

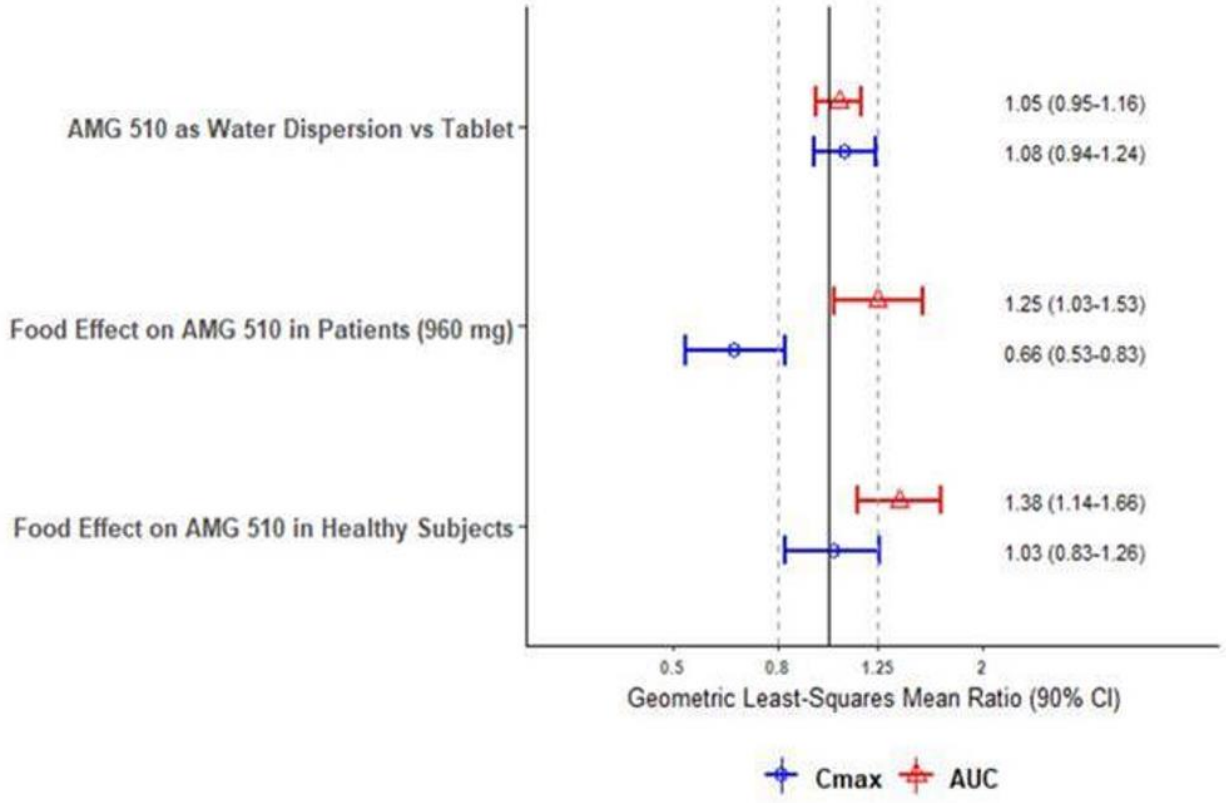
臨床生物薬剤学試験の要約

健康被験者で実施した生物薬剤学試験（20190316試験及び20190500試験）及び進行固形癌患者で実施した20170543試験の結果のフォレストプロットを図 5に示す。

20190500試験において、フィルムコート錠を水に分散させて投与したときのsotorasibの曝露量は、フィルムコート錠を投与したときと同等であり、sotorasibはフィルムコート錠の投与又はフィルムコート錠を水に分散させた後の投与のいずれも可能であると考えられた。

20190316試験において、高脂肪食摂取後のsotorasibの曝露量への影響は、空腹時に投与したときに認められたC_{max}及びAUC_{inf}の個体内変動より小さく、sotorasibの曝露量は、空腹時又は標準的な高脂肪食（800～1,000カロリー）摂取後で同様であった。また、20170543試験において空腹時又は食後にsotorasib 960 mg QD投与したとき、sotorasibの曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は空腹時と食後投与時で同様であった。これらの結果から、sotorasibは空腹時又は食後いずれでも投与可能であると考えられた。

図 5　生物薬剤学試験結果のフォレストプロット



AMG 510 = sotorasib; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration;

X-axis represents semi-log scale.

Figure created based on information in Studies 20190500 (sotorasib as water dispersion versus tablet), 20170543 (food effect on sotorasib in subjects), and 20190316 (food effect on sotorasib in healthy subjects)

[redacted]

4. 付録

4.1 生物薬剤学試験の要約

表 9　生物薬剤学試験の要約

Study Number	Study Objective	Study Design	Treatments (Dose, Dosage Form, Route)	Number of Subjects	Key Results
20190316	To evaluate the PK of sotorasib administered in the fasted and fed state in healthy subjects 18 to 60 years of age	phase 1, open-label, randomized, 2-period, 2-treatment crossover study to assess the effect of food on the PK of sotorasib in healthy subjects	360 mg (3 x 120 mg film-coated tablets) fasted, 360 mg (3 x 120 mg film-coated tablets) fed	14	Geometric least-square mean ratios of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 1.376 and 1.026, respectively when comparing sotorasib following a high-fat meal (test) and sotorasib under fasted conditions (reference)
20190500	To evaluate the PK of sotorasib administered as tablets and as water dispersion in healthy subjects	phase 1, open-label, randomized, 2-period, 2-treatment crossover study to evaluate the relative bioavailability of sotorasib administered as tablets and as a water dispersion in healthy subjects	960 mg (8 x 120 mg film-coated tablets), 960 mg (8 x 120 mg film-coated tablets) dispersion in water	13	Geometric least-square mean ratios of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 1.049 and 1.080, respectively when comparing sotorasib administered as film coated tablets predispersed in water (test) and sotorasib administered as film coated tablets (reference)
20170543 substudy	Food effect substudy to evaluate the effect of a standardized high-fat meal on the oral PK of sotorasib	phase 1 food-effect substudy (phase 1 parts 1a, 1d, and 2d), monotherapy cohort, open-label, dose exploration/ dose expansion	360 mg or 960 mg (fasted day 1; fed day 2)	10 (2 in 360 mg; 8 in 960 mg)	Geometric least squares mean ratio for C_{max} and AUC_{0-24h} were 1.38 and 1.75, respectively, for the 360 mg dose cohort and 0.66 and 1.25, respectively, for the 960 mg dose cohort

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; PK = pharmacokinetics;

表 10 In vitro溶出試験の要約[a]

Study Ref. No.	Product ID/ Batch No.	sotorasib Dosage Form	Dissolution Media	No. of Dosage Units	Mean % Dissolved (range) [minutes]	[minutes]	[minutes]	[minutes]
Study	Batch	mg uncoated tablet	pH 1.2 without		( )	( )	( )	( )
			pH 1.2 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 without		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 without		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 with %		( )	( )	( )	( )
	Batch	mg film-coated tablet	pH 1.2 without		( )	( )	( )	( )
			pH 1.2 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 without		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 without		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 with %		( )	( )	( )	( )
Study	Batch	mg uncoated tablet	pH 1.2 without		( )	( )	( )	( )
			pH 1.2 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 without		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 without		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 with %		( )	( )	( )	( )
	Batch	mg film-coated tablet	pH 1.2 without		( )	( )	( )	( )
			pH 1.2 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 without		( )	( )	( )	( )
			pH 4.5 with %		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 without		( )	( )	( )	( )
			pH 6.8 with %		( )	( )	( )	( )

=

[a] USP <711> Dissolution Apparatus 2 (USP), 900 mL dissolution media, media temperature 37°C, peddle speed rpm

Source: Table 3 and Table 4, 3.2.P.2.2 - Formulation Development

表 11　溶出挙動の同等性評価試験結果（120 mg素錠 vs 120 mgフィルムコート錠）

Dissolution Media / Paddle Speed	Time Point, minutes	% sotorasib Dissolved from Uncoated Tablets (n=)						% sotorasib Dissolved from Film-Coated Tablets (n=)	
		Lot [redacted]		Lot [redacted]		Lot [redacted]		Lot [redacted]	
		Mean	%RSD	Mean	%RSD	Mean	%RSD	Mean	%RSD
Water 50 rpm									
pH 1.2 50 rpm									
pH 4.0 50 rpm									
pH 6.8 50 rpm									
pH 6.8 100 rpm									

RSD = Relative Standard Deviation

Source: 3.2.P.2.2 - Formulation Development

表 12　溶出挙動の同等性評価の総括（120 mg素錠 vs 120 mgフィルムコート錠）

評価項目	試験液	基準	試験結果
平均 溶出率	pH[redacted]	標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出せず、かつ規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が85%以上となるとき、標準製剤の平均溶出率が40%及び85%付近の適当な2時点において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 10%の範囲にある。	基準に適合した。 標準製剤（素錠）と試験製剤（フィルムコート錠）の平均溶出率の差は[redacted]%であった。
	[redacted] pH[redacted] pH[redacted] （[redacted]又は[redacted]回転）	標準製剤が30分以内に平均85%以上溶出せず、かつ規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、標準製剤が規定された試験時間における平均溶出率の1/2の平均溶出率を示す適当な時点、及び規定された試験時間において、試験製剤の平均溶出率が標準製剤の平均溶出率± 6%の範囲にある。	基準に適合した。 標準製剤（素錠）と試験製剤（フィルムコート錠）の平均溶出率の差は[redacted]%であった。
個々の 溶出率	pH[redacted]	標準製剤の平均溶出率が50%以上に達し85%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率± 12%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、± 20%の範囲を超えるものがない。	基準に適合した。 試験製剤の個々の溶出率はいずれも平均溶出率±[redacted]%の範囲であった。
	[redacted] pH[redacted] pH[redacted] （[redacted]又は[redacted]回転）	標準製剤の平均溶出率が50%に達しないとき、試験製剤の平均溶出率± 9%の範囲を超えるものが12個中1個以下で、± 15%の範囲を超えるものがない。	基準に適合した。 試験製剤の個々の溶出率はいずれも平均溶出率±[redacted]%の範囲であった。

4.2 分析報告書及びバリデーション報告書

表 13　分析法の概要

	Method validation 150636	Method validation 151842	Method validation 150840	Method validation 153140
Analyte	AMG 510	AMG 510	AMG 510	AMG 510
Validation type	Full	Full and cross-validation	Full and cross-validation	Full
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	MET-406636	MET-406633	LCMSC 965, P1822	P1807
Duration of time method is in use	07/2018 – 05/2019	05/2019 – 10/2020	08/2019 – 09/2020	01/2020 – 05/2020
Bioanalytical site	Amgen, Thousand Oaks, CA, USA	Amgen, Thousand Oaks, CA, USA	[redacted], USA [redacted], USA	[redacted], USA
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Urine
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry			LCMS: Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG 510: lot [redacted], expiration date 31Oct2019	AMG 510: lot [redacted], expiration date 31Oct2019; lot [redacted], expiration date 30Apr2020; lot [redacted], expiration date 30Apr2021 (expiration has been extended)	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020; lot [redacted], expiration date 30Apr2021 (expiration has been extended)	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	0.5 ng/mL to 2500 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	10.0 ng/mL to 10,000 ng/mL	50.0 ng/mL to 25,000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	Validation Report.150636	Validation Report.151842 Amendment 1 and 2: Validation Report.151842	Validation Report.150840 Validation Report.150840.Add1 Validation Report.150840.Add2 Validation Report.150840.Add3 Validation Report.150840.Add4	Validation Report.153140 Validation Report.153140.Add1

	Method validation 150636	Method validation 151842	Method validation 150840	Method validation 153140
Synopsis of amendment history	Amendment 1: Additional analyte stability in frozen matrix	Amendment 1: Additional analyte stability in frozen matrix	Addendum 1: Method was transferred to [redacted] Addendum 2: Cross-validation using Amgen study samples Addendum 3: Additional analyte stability in frozen matrix and cross validation Addendum 4: Additional analyte stability in frozen matrix	Addendum 1: Additional analyte stability in frozen matrix

	Method validation 153141	Method validation 150840_Digoxin	Method validation 150840_Itraconazole	Method validation 150840_Metformin Plasma
Analyte	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)	Digoxin	Itraconazole	Metformin
Validation type	Full	Full	Full	Full
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4
Method ID	P1816	P1785, LCMSD 455	P1079	ANI 10099, ANI 10028, ANI 9243
Duration of time method is in use	01/2020 – 09/2020	11/2010 – 09/2019	01/2011 – 11/2015	03/2007 – 12/2019
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted], USA [redacted], USA (method was transferred to [redacted])	[redacted], USA	[redacted], Canada
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by solid phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot	Digoxin, lot [redacted], expiration date 30Apr2012; lot [redacted], expiration date 31Oct2019	Itraconazole, lot [redacted], expiration date 30Sep2013	Metformin, lot [redacted], expiration date 31Jan2014; lot [redacted], expiration date 30Sep2009;

	Method validation 153141	Method validation 150840_Digoxin	Method validation 150840_Itraconazole	Method validation 150840_Metformin Plasma
	[redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020			lot [redacted] expiration date 29Jan2014; lot [redacted], expiration date 16Sep2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL	0.01 – 10.0 ng/mL	0.500 – 500 ng/mL	2 – 2000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	Validation Report.153141 Validation Report.153141.Add1 Validation Report.153141.Add2	Validation Report.150840_Digoxin	Validation Report.150840_Itraconazole	Validation Report.150840_Metformin Plasma
Synopsis of amendment history	Addendum 1: analyte stability in thawed matrix, frozen matrix and DMSO. Internal standard stability in methanol. Addendum 2: Freeze-thaw stability and thawed matrix stability (M10 only); analyte stability in frozen matrix (K_2EDTA); stability of standards in solution; whole blood stability	Addendum 1: additional analyte stability in frozen matrix (K_2EDTA) and concomitant medication interference Addendum 2: analyte stability in thawed matrix (K_2EDTA) Addendum 3: method transfer (K_2EDTA)	Addendum 1: additional analyte stability in frozen matrix (K_2EDTA and K_3EDTA), whole blood stability, stability of internal standards in solution, lipemia evaluation, matrix factor evaluation and method revision. Addendum 2: method revision to add an option to use API 4000 Addendum 3: additional analyte stability in frozen matrix (K_3EDTA). Addendum 4: dilution linearity Addendum 5: dilution linearity Addendum 6: method revision (reference standard material supplier changed)	Revision 1: revised to be compliant with current regulations and to present results in a single complete report. Revision 2: add matrix selectivity, matrix effect and four potentially interfering and commonly used drugs. Revision 3: extend the run size evaluation and add the analyte stability in whole blood using the current regulations. Revision 4: update the recovery table (area instead of ratio) and the results. Revision 5: add matrix selectivity test. Revision 6: extend stability of analyte in solution. Revision 7: extend the stability of analyte in solution.

	Method validation 150840_Metformin Urine	Method validation 150840_Midazolam	Method validation 153277	Clinical Study 20190315
Analyte	Metformin	Midazolam	AMG 510	Digoxin
Validation type	Full	Full	Qualified method	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.3.4
Method ID	ANI 10553	P1626	MET-407068	P1785
Duration of time method is in use	02/2013 – 01/2020	03/2018 – 03/2019	01/2020 – 02/2020	12/2019 – 12/2019
Bioanalytical site	[redacted], Canada	[redacted], USA	Amgen, Thousand Oaks, CA, USA	[redacted], USA
Matrix	Urine	Plasma	Urine	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Urine samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	Metformin, lot [redacted], 30Sep2009; lot [redacted], expiration date 29Jan2014; [redacted], expiration date 16Sep2020	Midazolam: lot [redacted], expiration date, current lot per USP catalog; lot [redacted], expiration date 31May2016	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	Digoxin, lot [redacted], expiration date 31Oct2019
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	10 – 2500 ng/mL	0.100 – 100 ng/mL	50.0 – 25,000 ng/mL	10.0 – 10000 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	Validation Report.150840_Metformin Urine	Validation Report.150840_Midazolam	Validation Report.153277	BACSR.20190315_Digoxin
Synopsis of amendment history	Revision 1: Additional analyte stability in matrix. Revision 2: Extend stability of analyte and internal standard in solution. Revision 3: Add validation experiments to be compliant with the current regulations and extend analyte stability in solution. Revision 4: Extend analyte	Addendum 1: add stability of internal standard in solution and analyte stability in frozen matrix. Addendum 2: Method revision using sodium heparin as the anticoagulant, add analyte stability in frozen matrix (sodium heparin) and concomitant medications test.	N/A	N/A

	Method validation 150840_Metformin Urine	Method validation 150840_Midazolam	Method validation 153277	Clinical Study 20190315
	stability in solution. Revision 5: Add dilution integrity.			

	Clinical study 20190315	Clinical study 20190316	Clinical study 20190316	Clinical study 20190317
Analyte	AMG 510	AMG 510	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)	AMG 510
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.3.4	5.3.1.1	5.3.1.1	5.3.3.4
Method ID	LCMSC 965	LCMSC 965	P1816	LCMSC 965
Duration of time method is in use	12/2019 – 12/2019	12/2019 – 12/2019	03/2020 – 03/2020	12/2019 – 12/2019
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	10.0 – 10,000 ng/mL	10.0 – 10,000 ng/mL	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL	10.0 – 100,000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	BACSR.20190315	BACSR.20190316	BACSR.20190316_Metabolite	BACSR.20190317
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	N/A	N/A

	Clinical study 20190317	Clinical study 20190317	Clinical study 20190317	Clinical study 20190318
Analyte	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)	Metformin	AMG 510	AMG 510
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.3.4	5.3.1.4	5.3.3.4	5.3.1.4
Method ID	P1816	Plasma: ANI 10099 Urine: ANI 10553	P1807	LCMSC 965
Duration of time method is in use	03/2020 – 03/2020	12/2019 – 12/2019	02/2020 – 03/2020	01/2020 – 01/2020
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted] Canada	[redacted], USA	[redacted], USA
Matrix	Plasma	Plasma and urine	Urine	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma and urine samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020	Metformin, lot [redacted], expiration date 16Sep2020	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL	Plasma: 2 – 2000 ng/mL Urine: 10.0 – 2500 ng/mL	50.0 to 25,000 ng/mL	10.0 – 100,000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	BACSR.20190317_Metabolite	BACSR.20190317_Metformin	BACSR.20190317_Urine	BACSR.20190318
Synopsis of amendment history	N/A	Amendment 1: Header was corrected with the right information	N/A	N/A

	Clinical study 20190318	Clinical study 20190318	Clinical study 20190319	Clinical study 20190319
Analyte	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)	Itraconazole	AMG 510	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.1.4	5.3.1.4	5.3.3.4	5.3.3.4
Method ID	P1816	P1079	LCMSC 965	P1816
Duration of time method is in use	03/2020 – 03/2020	01/2020 – 01/2020	12/2019 – 01/2020	03/2020 – 03/2020
Bioanalytical site	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], USA
Matrix	Plasma	Plasma	Plasma	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by solid phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020	Itraconazole, lot [redacted], expiration date 31Mar2021	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL	0.500 – 500 ng/mL	10.0 – 10,000 ng/mL	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal
Link to reports and applicable amendments	BACSR.20190318_Metabolite	PKCSR.20190318	PKCSR.20190319	BACSR.20190319_Metabolite
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	N/A	N/A

	Clinical study 20190320	Clinical study 20170543	Clinical study 20170543	Clinical study 20170543
Analyte	AMG 510	AMG 510	AMG 510	Midazolam
Validation type	In-study	In-study	In-study	In-study
eCTD reference number	5.3.3.4	5.3.5.2	5.3.5.2	5.3.5.2
Method ID	LCMSC 965	MET-406636 and MET-406633	MET-407068	P1626
Duration of time method is in use	01/2020 – 02/2020	MET-406636: 10/2018 – 06/2019 MET-406633: 07/2019 – 08/2020	02/2020	04/2020 to 07/2020
Bioanalytical site	[redacted], USA	Amgen, Thousand Oaks, CA, USA	Amgen, Thousand Oaks, CA, USA	[redacted], USA
Matrix	Plasma	Plasma	Urine	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry			
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	LCMS: Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2021 (expiration has been extended)	AMG 510: lot [redacted], expiration date 30Apr2020	Midazolam: lot [redacted], expiration date, current lot per USP catalog
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	10.0 – 10,000 ng/mL	10.0 – 10,000 ng/mL	50.0 – 25,000 ng/mL	0.100 – 100 ng/mL
Matrix study population	Normal	Diseased	Diseased	Normal
Link to reports and applicable amendments	BACSR.20190320	BACSR.20170543	BACSR.20170543	BACSR.20170543_Midazolam
Synopsis of amendment history	N/A	N/A	N/A	N/A

表 13　分析法の概要（続き）

	Clinical study 20170543
Analyte	AMG3375854 (M10) AMG3413829 (M18) AMG3368167 (M24)
Validation type	In-study
eCTD reference number	5.3.5.2
Method ID	P1816
Duration of time method is in use	05/2020 – 08/2020
Bioanalytical site	[redacted], USA
Matrix	Plasma
Platform	Liquid chromatography/mass spectrometry
Format	LCMS: Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Stock reference, lot number, expiration date	AMG3375854 (M10), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3413829 (M18), lot [redacted], expiration date 31Dec2020 AMG3368167 (M24), lot [redacted], expiration date 31May2020
Calibration range from the lower limit of quantitation (LLOQ) to the upper limit of quantitation (ULOQ)	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18: 2.00 – 2000 ng/mL M24: 2.00 – 2000 ng/mL
Matrix study population	Diseased
Link to reports and applicable amendments	BACSR.20170543_Metabolite
Synopsis of amendment history	N/A

表 14a 測定方法及びバリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of AMG 510 in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS Following Protein Precipitation, Validation report 150636 and amendment 1 Hyperlink: Validation Report.150636 Determination of AMG 510 in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS Following Protein Precipitation (Revised range), Validation report 151842, amendment 1 and 2 Hyperlink: Validation Report.151842; Amendment 1: Validation Report.151842		
Method description	Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	AMG 510, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol, DMSO and water. Concentrations (MET-406636): 0.500, 1.00, 5.00, 50.0, 250, 500, 1000, 2500 ng/mL Concentrations (MET-406633): 10.0, 20.0, 50.0, 100, 500, 1000, 5000, 10,000 ng/mL		
Validated assay range	MET-406636: 0.500 – 2500 ng/mL MET-406633: 10.0 – 10,000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	AMG 510, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol, DMSO and water Concentrations (MET-406636): 0.500, 1.50, 80.0, 400 and 2000 ng/mL Concentrations (MET-406633): 10.0, 30.0, 300, 3000 and 8000 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	MET-406636: AMG 510 Source: Amgen; lot [redacted] Source: Amgen; lot [redacted] MET-406633: AMG 510 Source: Amgen; lot [redacted] and lot [redacted] Source: Amgen; lot [redacted] and [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 7-1 of report 150636 Table 6-1 of report 151842
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ MET-406636: AMG 510 MET-406633: AMG 510	 -4.8 to 2.6% -5.7 to 5.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ MET-406636: AMG 510 MET-406633: AMG 510	 ≤ 7.4% ≤ 6.7%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs: MET-406636: AMG 510 MET-406633: AMG 510	 -5.0 to 7.3% -4.6 to 5.0%	Table 7-3 of report 150636 Table 6-5 of report 151842
	Inter-batch %CV MET-406636: AMG 510 MET-406633: AMG 510	 ≤ 8.0% ≤ 8.3%	
Selectivity and matrix effect	MET-406636: 6 lots tested with bias range -2.0 to 3.3%; MET-406633: 6 lots tested with bias range of -11.0 to -2.0% No analyte or internal standard peaks were observed in the double blank samples. Analyte peaks in control blank samples spiked with internal standard were less than 20% of the average response of the LLOQ calibration standards.		Table 7-9 of report 150636 Table 6-16 of report 151842
Interference & specificity	N/A		N/A
Hemolysis effect	MET-406636: 2 lots tested with bias range of -10.5 to 0.7% MET-406633: 2 lots tested with bias range of -7.3 to -1.7%		Table 7-12 of report 150636 Table 6-12 of report 151842

Lipemic effect	MET-406636: 2 lots tested with bias range of -12.0 to 4.0% MET-406633: 2 lots tested with bias range of -10.0 to -5.3%	Table 7-13 of report 150636 Table 6-13 of report 151842
Dilution linearity	MET-406636: Dilution QC concentration: 5000 ng/mL; dilution factor: 5-fold and 25-fold; bias: -3.0 to 9.8%; CV ≤ 5.0% MET-406633: Dilution QC concentration: 20,000 ng/mL; dilution factor: 2-fold, 5-fold and 10-fold; bias: -6.0 to -3.5%; CV ≤ 2.4%	Table 7-3 and Table 7-19 of report 150636 Table 6-5 of report 151842
Bench-top/process stability	MET-406636: 4 hours RT stability bias range of -5.3 to -5.0%; CV ≤ 4.6% MET-406633: 4 hours RT stability bias range of -9.3 to -1.3%; CV ≤ 2.7% MET-406636: 59 hours and 45 min (10ºC) extract stability bias range of -3.5 to -0.7%; CV ≤ 4.6% MET-406633: 79 hours and 55 min (10ºC) extract stability bias range of -2.0 to -0.4%; CV ≤ 4.5%	Table 7-4 and 7-14 of report 150636 Table 6-7 and 6-10 of report 151842
Freeze-Thaw stability	MET-406636: 3 freeze-thaw cycle stability at -70ºC with bias range of -3.3 to -2.5%; CV ≤ 5.2% MET-406633: 3 freeze-thaw cycle stability at -70ºC with bias range of -4.5 to -1.3%; CV ≤ 3.0%	Table 7-5 of report 150636 Table 6-8 of report 151842
Long-term storage	MET-406636: 16 days at -20ºC, bias: -7.3 to -6.5%; CV ≤ 6.9% MET-406636: 294 days at -70ºC, bias: -10.0 to -5.5%; CV ≤ 3.3% MET-406633: 118 days at -20ºC, bias: -11.8 to -8.3%; CV ≤ 4.9% MET-406633: 510 days at -70ºC, bias: -10.3 to -7.0%; CV ≤ 3.8%	Table 7-7 of report 150636 Table 6-11 of amendment 2 of report 151842
Carryover	Carryover was investigated by determining the peak responses of two control samples run after the injection of the upper limit of quantitation (ULOQ) calibration standard. The peak area ratios of the control samples were less than 20% of the average peak area ratio of the lower limit of quantitation calibration standards	NA
Method performance in study 20170543 Report name: A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With KRAS p.G12C Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With KRAS p.G12C Mutation Amgen Report: 20170543 Hyperlink: BACSR.20170543		
Assay passing rate	Study is on-going. Current batch passing rate is 100% and current ISR passing rate is 97.5%	Table 1 and 8 of report 20170543
Standard curve performance	MET-406636: Cumulative bias range: -3.2 to 2.8% Cumulative precision: ≤ 5.9% CV MET-406633: Cumulative bias range: -2.2 to 2.1% Cumulative precision: ≤ 6.0% CV	Table 2 of report 20170543, Table 3 of report 20170543
QC performance	MET-406636: Cumulative bias range: -4.7 to 6.0% Cumulative precision: ≤ 6.4% CV MET-406633: Cumulative bias range: -7.9 to 8.2% Cumulative precision: ≤ 6.8% CV	Table 6 of report 20170543, Table 7 of report 20170543

Method reproducibility	Current total number of samples analyzed is 7149 while the number of ISR samples is 435 which is equivalent to 6.1% of study samples. The passing rate is 97.5% and met the pre-specified criteria.	Table 8 of report 20170543
Study sample analysis / stability	Storage stability for QCs at -70ºC (MET-406636): 294 days Storage stability for QCs at -70ºC (MET-406633): 510 days Maximum time from sample collection to analysis (MET-406636): 110 days Maximum time from sample collection to analysis (MET-406633): 509 days	NA
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	MET-406636: 8 calibration standards from 0.5 to 2500 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -4.8 to 2.6% and CV ≤ 7.4%. MET-406633: 8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -5.7 to 5.0% and CV ≤ 6.7%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen validation report 150840; [redacted] Validation report RMQP2, addendum 1 (ALUZ2), addendum 2 (RMQP2), addendum 3 (RMQP3) and addendum 4 (RMQP3) Hyperlinks: Validation Report.150840, Validation Report.150840.Add1, Validation Report.150840.Add2, Validation Report.150840.Add3, Validation Report.150840.Add4.		
Method description	Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	AMG 510, [redacted], K_2EDTA human plasma, DMSO and methanol. Concentrations: 10.0, 20.0, 40.0, 150, 600, 2500, 8000, 10000 ng/mL		
Validated assay range	10.0 – 10,000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	AMG 510, [redacted], K_2EDTA human plasma, DMSO and methanol Concentrations: 10.0, 30.0, 300, 4000, 7500 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	AMG 510 source: Amgen; lot [redacted] Source: Amgen; lot [redacted] and [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3 of report RMQP2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ AMG 510	-2.81 to 2.32%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ AMG 510	≤ 5.84%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs: 10.0, 30.0, 300, 4000 and 7500 ng/mL	-5.09 to 2.80%	Table 5 of report RMQP2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV QCs: 10.0, 30.0, 300, 4000 and 7500 ng/mL	≤ 6.84%	

Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ and high QC with bias range of -11.1 to 4.02%. There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analytes or the internal standard that would interfere with quantitation.	Table 18A and 18B of report RMQP2, and supporting document: Study 150840 AMG 510 Matrix Effect
Interference & specificity	Concomitant medications (AMG 404, Trametinib, Itraconazole, Rifampin, Omeprazole, Metformin and Digoxin) interference tests were performed. There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions or expected retention times of the unfortified analytes and internal standards. Also, there is no effect on AMG 510 quantitation in human plasma fortified with these compounds to the stated concentrations.	Table 21A and 21B of report RMQP2
Hemolysis effect	1 lot tested with bias range of -5.96 to 2.04%	Table 16 of report RMQP2
Lipemic effect	1 lot tested with bias range of -0.662 to 3.59%	Table 17A and 17B of report RMQP2
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 20,000 ng/mL Dilution factor: 5-fold and 10-fold Bias: 0.226 to 1.23%	Table 7 of report RMQP2
Bench-top/process stability	27.97 hours benchtop stability bias range of -5.80 to -0.599%; CV ≤ 4.08% 94.3 hours (2ºC -8ºC) extract stability bias range of -4.61 to 3.14%; CV ≤ 3.38%	Table 10 and 11 of report RMQP2
Freeze-Thaw (F/T) stability	5 F/T cycle stability -25ºC bias range of -1.77 to 2.87%; CV ≤ 1.44% 5 F/T cycle stability -80ºC bias range of 0.0143 to 3.63%; CV ≤ 3.20%	Table 9A and 9B of report RMQP2
Long-term storage	160 days at -25ºC with bias range of -13.3 to 3.22%; CV ≤ 5.79% 378 days at -80ºC with bias range of -3.99 to 1.87%; CV ≤ 4.64%	Table 1C of addendum 3 and Table 2B of addendum 4 of report RMQP3
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. 3 out of 12 validation runs have analyte peak greater than 20% of the mean analyte response for the LLOQ. Carryover impact can be assessed automatically in Assist LIMS during sample analysis.	Table 22 of report RMQP2
Method performance in study 20190315 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190315; [redacted] report RNKW Hyperlink: BACSR.20190315		
Assay passing rate	100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report RNKW
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.13 to 3.17%; CV: ≤ 5.42%	Table 5 of report RNKW

QC performance	Cumulative bias range: 1.29 to 8.83%; CV: ≤ 5.21%	Table 6 of report RNKW
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.0% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNKW
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 28 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.	
Method performance in study 20190316 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190316; [redacted] report RNLT Hyperlink: BACSR.20190316		
Assay passing rate	100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report RNLT
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.08 to 4.32%; CV: ≤ 5.52%	Table 5 of report RNLT
QC performance	Cumulative bias range: 1.40 to 9.89%; CV: ≤ 6.88%	Table 6 of report RNLT
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 9.95% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNLT
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 33 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.	
Method performance in study 20190317 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190317; [redacted] report RNMW Hyperlink: BACSR.20190317		
Assay passing rate	100% batch passing rate and 91.7% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report RNMW
Standard curve performance	Cumulative bias range: -10.3 to 5.27%; CV: ≤ 4.55%	Table 5 of report RNMW
QC performance	Cumulative bias range: 1.92 to 9.57%; CV: ≤ 5.52%	Table 6 of report RNMW
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 9.89% of study samples, and 91.7% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNMW
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 45 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.	

Method performance in study 20190318 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190318; [redacted] report RNMX Hyperlink: BACSR.20190318		
Assay passing rate	100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 7 of report RNMX
Standard curve performance	Cumulative bias range: -5.56 to 4.46%; CV: ≤ 5.99%	Table 5 of report RNMX
QC performance	Cumulative bias range: -4.42 to 2.99%; CV: ≤ 5.16%	Table 6 of report RNMX
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.3% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNMX
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 37 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.	
Method performance in study 20190319 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190319; [redacted] Report RNLU Hyperlink: PKCSR.20190319		
Assay passing rate	92.3% (12 out of 13) batch passing rate and 98.3% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report RNLU
Standard curve performance	Cumulative bias range: -8.53 to 5.26%; CV: ≤ 4.59%	Table 5B of report RNLU
QC performance	Cumulative bias range: -0.386 to 8.20%; CV: ≤ 5.16%	Table 6B of report RNLU
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.1% of study samples, and 98.3% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNLU
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 59 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.	
Method performance in study 20190320 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190320; [redacted] report RNOQ Hyperlink: BACSR.20190320		
Assay passing rate	90.0% (9 out of 10) batch passing rate and 87.5% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report RNOQ
Standard curve performance	Cumulative bias range: -7.96 to 5.63%; CV: ≤ 8.39%	Table 5B of report RNOQ
QC performance	Cumulative bias range: -4.16 to 9.67%; CV: ≤ 9.93%	Table 6B of report RNOQ
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.2% of study samples, and 87.5% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report RNOQ
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 378 days Maximum time from sample collection to analysis: 31 days	N/A

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 10.0 to 10,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.81 to 2.32% and CV ≤ 5.84%.

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of AMG 510 in Human Urine via LC-MS/MS Amgen validation Report 153140; [redacted] Validation report ALRI2 and addendum 1 Hyperlinks: Validation Report.153140 and Validation Report.153140.Add1		
Method description	Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	AMG 510, [redacted], human urine, methanol, DMSO and water. Concentrations: 50.0, 100, 175, 600, 2000, 7500, 20000, 25000 ng/mL		
Validated assay range	50.0 – 25000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	AMG 510, [redacted], human urine, DMSO, methanol and water Concentrations: 50.0, 150, 10000, 19000 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	AMG 510 source: Amgen, lot [redacted] [redacted] Source: Amgen, lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3 of report ALRI2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ AMG 510 (urine)	-1.35 to 1.01%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ AMG 510 (urine)	≤ 4.96%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs: 50.0, 150, 10000 and 19000 ng/mL	-0.720 to 0.660%	Table 5 of report ALRI2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV QCs: 50.0, 150, 10,000 and 19,000 ng/mL	≤ 4.71%	
Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of 0.278 to 8.69% There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analyte or the internal standards that would interfere with quantitation.		Table 15A and 15B of report ALRI2, and supporting document: Study 153140 AMG 510 Urine_Matrix Effect
Interference & specificity	Concomitant medication of metformin interference test was performed. There is no effect on AMG 510 quantitation in human urine fortified with 3000 ng/mL of metformin.		Table 18 of report ALRI2
Hemolysis effect	N/A		N/A
Lipemic effect	N/A		N/A

Dilution linearity	Dilution QC concentration: 10000 and 50000 ng/mL Dilution factor: 2-fold and 5-fold Bias: -9.80 to 6.85%	Table 7A and 7B of report ALRI2
Bench-top/process stability	25 hours benchtop stability bias range of -0.0577 to 1.63%; CV ≤ 3.03% 172.35 hours extract stability (2ºC to 8ºC) with bias range of -0.0494 to 4.53%; CV ≤ 3.01%	Table 10 and 11 of report ALRI2
Freeze-Thaw (F/T) stability	5 F/T cycle stability -25ºC bias range of -0.380 to 0.845%; CV ≤ 2.39% 5 F/T cycle stability -80ºC bias range of 0.968 to 2.36%; CV ≤ 5.42%	Table 9A and 9B of report ALRI2
Long-term storage	112 days at -25ºC with bias range of 3.04 to 5.22; CV ≤ 11.65% 112 days at -80ºC with bias range of 2.30 to 3.67; CV ≤ 5.36%	Table 1E and 1F of Addendum 1 of report ALRI2
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. There were no contributions from chromatographic peaks, at the expected retention time of the analyte in the blank samples, greater than 20% of the mean analyte response for the LLOQ calibration standards and quality controls in the validation run.	Table 19 of report ALRI2
Method performance in study 20190317 Report name: Quantitation of AMG 510 in Human Urine via LC-MS/MS Amgen report 20190317_Urine; [redacted] report ALVB Hyperlink: BACSR.20190317_Urine		
Assay passing rate	66.7% (2 out of 3) batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report ALVB
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.14 to 2.68%; CV: ≤ 7.07%	Table 5B of report ALVB
QC performance	Cumulative bias range: -0.838 to 6.55%; CV: ≤ 11.6%	Table 6B of report ALVB
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 25.6% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report ALVB
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 112 days Maximum time from sample collection to analysis: 107 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 50.0 to 25000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -1.35 to 1.01% and CV ≤ 4.96%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen Report 153141; [redacted] Validation report ALRJ2, addendum 1 and 2 Hyperlinks: Validation Report.153141, Validation Report.153141.Add1 and Validation Report.153141.Add2
Method description	Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Materials used for standard calibration curve and concentration	M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), M24 (AMG3368167), [redacted], [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol, DMSO, water and L-ascorbic acid. Concentrations of M10: 10.0, 20.0, 35.0, 100, 350, 1200, 3200, 4000 ng/mL Concentrations of M18 and M24: 2.00, 4.00, 8.00, 30.0, 120, 500, 1600, 2000 ng/mL
Validated assay range	M10: 10.0 – 4000 ng/mL M18 and M24: 2.00 – 2000 ng/mL

Material used for quality controls (QCs) and concentration	M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), M24 (AMG3368167), [redacted], [redacted], [redacted], K_2EDTA human plasma, DMSO, water and L-ascorbic acid. M10 Concentrations: 10.0, 30.0, 1600, 3000 ng/mL M18 and M24 Concentrations: 2.00, 6.00, 800, 1500 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	M10 source: Amgen; lot [redacted] M18 source: Amgen; lot [redacted] M24 source: Amgen; lot [redacted] [redacted] source: Amgen; lot [redacted] [redacted] source: Amgen; lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3A, 3B and 3C of report ALRJ2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ M10 M18 M24	 -4.06 to 3.29% -7.30 to 3.80% -4.50 to 2.69%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ M10 M18 M24	 ≤ 6.90% ≤ 4.64% ≤ 3.92%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs: M10 QC: 10.0, 30.0, 1600 and 3000 ng/mL M18 QC: 2.00, 6.00, 800 and 1500 ng/mL M24 QC: 2.00, 6.00, 800 and 1500 ng/mL	 -2.73 to 6.12% 0.402 to 8.57% -0.533 to 3.69%	Table 5A, 5B and 5C of report ALRJ2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV M10 QC: 10.0, 30.0, 1600 and 3000 ng/mL M18 QC: 2.00, 6.00, 800 and 1500 ng/mL M24 QC: 2.00, 6.00, 800 and 1500 ng/mL	 ≤ 5.98% ≤ 7.07% ≤ 6.70%	
Selectivity and matrix effect	M10: 6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of 1.19 to 4.33% M18: 12 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of -14.2 to 0.303% M24: 6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of 2.50 to 10.4% There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analytes or the internal standard that would interfere with quantitation.		Table 18A-1, 18A-2, 18B-3, 18-B4, 18C-1 and 18C-2 of report ALRJ2, and supporting document: Study 153141 Metabolite Matrix Effect

Interference & specificity	Cross-analyte (M10, M18 and M24) interference was evaluated and found that the sample fortified with only M10 at the ULOQ level had a chromatographic peak at the expected retention time for M24 that was greater than 20% of the mean chromatographic response of the lowest calibration level for M24. This contribution is a result of impurities in the reference standard material. The level of M24 (AMG3368167) in M10 standard is estimated to be between 0.402% - 0.436% of the M10 ULOQ based on the relative response of the compounds. This contribution has no significant impact on method applications. Samples fortified with AMG 510 at 10,000 ng/mL have contribution of interfering peaks at the expected retention times of M10, M18, and M24. This contribution is a result of impurities in the AMG 510 reference standard. Since study samples are not spiked with solutions from the reference standard, no impact is expected on the quantitation of study samples. Metformin interference test was also performed. There is no effect on the quantitation of M10, M18, and M24 in human plasma fortified to a concentration of approximately 4000 ng/mL metformin.	Table 20A, 21A, 20B, 21B, 20C, 21C of report ALRJ2 Table 7A, 7B and 7C of report ALVA
Hemolysis effect	M10: 1 lot tested with bias range of -1.42 to 2.51% M18: 1 lot tested with bias range of -11.7 to -41.9% (failed) M24: 1 lot tested with bias range of 0.0799 to 2.34% Hemolysis effects on the quantitation of M18 could be eliminated by diluting 2% hemolyzed plasma 5-fold or 10-fold, and 5% hemolyzed plasma 10-fold.	Table 16A, 16B-1, 16B-2, 16B-3 and 16C of report ALRJ2
Lipemic effect	M10: 1 lot tested with bias range of -1.92 to 4.55% M18: 1 lot tested with bias range of 4.70 to 8.44% M24: 1 lot tested with bias range of 3.29 to 6.50%	Table 17A, 17B and 17C of report ALRJ2
Dilution linearity	M10 Dilution QC concentration: 1600 and 8000 ng/mL Dilution factor: 2-fold and 10-fold with bias range of 1.49 to 6.82% M18 Dilution QC concentration: 800 and 4000 ng/mL Dilution factor: 2-fold and 10-fold with bias range of 3.24 to 5.67% M24 Dilution QC concentration: 800 and 4000 ng/mL Dilution factor: 2-fold and 10-fold with bias range of 1.36 to 5.54%	Table 7A, 7B and 7C of report ALRJ2
Bench-top/process stability	M10: 7.31 hrs in ice (yellow light) bias range of -1.21 to 8.71%; CV ≤ 5.24% M10: 2.95 hrs in ice (white light) bias range of -4.77 to 3.18%; CV ≤ 7.00% M10: 153.4 hrs (2-8ºC) extract stability bias range 3.14 to 3.48%; CV ≤ 3.97% M18: 7.31 hrs in ice (yellow light) bias range of -1.41 to 7.51%; CV ≤ 8.24% M18: 2.95 hrs in ice (white light) bias range of -0.354 to -4.00%; CV ≤ 5.84% M18: 153.4 hrs (2-8ºC) extract stability bias range 3.96 to 5.56%; CV ≤ 4.44% M24: 7.31 hrs in ice (yellow light) bias range of 0.427 to 10.5%; CV ≤ 8.18% M24: 2.95 hrs in ice (white light) bias range of -0.546 to 2.63%; CV ≤ 8.00% M24: 153.4 hrs (2-8ºC) extract stability bias range 4.09 to 8.38%; CV ≤ 3.60%	Table 10A-1, 10A-2, 11A, 10B-1, 10B-2, 11B, 10C-1, 10C-2 and 11C of report ALRJ2

Freeze-Thaw (F/T) stability	M10: 3 F/T cycle stability -25ºC bias range of 4.60 to 12.7%; CV ≤ 5.36% M10: 3 F/T cycle stability -80ºC bias range of 3.65 to 13.7%; CV ≤ 6.58% M18: 3 F/T cycle stability -25ºC bias range of 0.982 to 6.50%; CV≤4.46% M18: 3 F/T cycle stability -80ºC bias range of 5.06 to 10.7%; CV ≤ 7.30% M24: 3 F/T cycle stability -25ºC bias range of 3.42 to 6.12%; CV ≤ 4.93% M24: 3 F/T cycle stability -80ºC bias range of 5.37 to 8.75%; CV ≤ 7.66%	Table 9A-1, 9A-2, 9B-1, 9B-2, 9C-1 and 9C-2 of report ALRJ2
Long-term storage	M10: 196 days at -25ºC with bias range of 4.52 to 7.96%; CV ≤ 3.44% M10: 196 days at -80ºC with bias range of 4.65 to 5.05%; CV ≤ 3.72% M18: 196 days at -25ºC with bias range of 0.300 to 1.17%; CV ≤ 5.06% M18: 196 days at -80ºC with bias range of 6.66 to 12.0%; CV ≤ 4.45% M24: 196 days at -25ºC with bias range of -0.264 to 1.34%; CV≤ 5.15% M24: 196 days at -80ºC with bias range of 1.39 to 3.36%; CV ≤ 4.59%	Table 3A-5, 3A-6, 1B-5, 1B-6, 1C-6 and 1C-7 of addendum 2 of report ALRJ2
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. For M24, there were contributions from chromatographic peaks, at the expected retention time of the analyte in the blank samples, greater than 20% of the mean analyte response for the LLOQ calibration standards. During the validation, carryover ranged from 13.7% to 42.7% of the LLOQ for M24. In one validation run, all analytes had carryover significantly greater than 20% of the LLOQ and was an anomalous, isolated incident. Carryover impact can be assessed automatically in Assist LIMS during sample analysis.	Table 22A, 22B and 22C of report ALRJ2
Method performance in study 20190316 Report name: Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen report 20190316_Metabolite; [redacted] Report ALUW Hyperlink: BACSR.20190316_Metabolite		
Assay passing rate	100% batch passing rate for all analytes (M10, M18 and M24) 100% incurred sample re-analysis passing rate for M10 95.0% incurred sample re-analysis passing rate for both M18 and M24	Table 3A, 3B, 2C, 8A, 8B and 7C of report ALUW
Standard curve performance	M10 Cumulative bias range: -2.42 to 2.85%; CV: ≤ 8.04% M18 Cumulative bias range: -2.64 to 1.51%; CV: ≤ 8.41% M24 Cumulative bias range: -1.88 to 2.82%; CV: ≤ 8.06%	Table 5A, 5B and 4C of report ALUW
QC performance	M10 Cumulative bias range: -7.42 to 4.81%; CV: ≤ 9.67% M18 Cumulative bias range: -6.40 to 0.806%; CV: ≤ 10.9% M24 Cumulative bias range: -5.61 to 2.67%; CV: ≤ 10.3%	Table 6A, 6B and 5C of report ALUW
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.2% of study samples. 100% incurred sample re-analysis passing rate for M10 95.0% incurred sample re-analysis passing rate for M18 and M24	Table 8A, 8B and 7C of report ALUW

Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 196 days Maximum time from sample collection to analysis: 124 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	M10 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.06 to 3.29%; CV ≤ 6.90% M18 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -7.30 to 3.80%; CV ≤ 4.64% M24 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.50 to 2.69%; CV ≤ 3.92%	
Method performance in study 20190317 Report name: Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen report 20190317_Metabolite; [redacted] Report ALVA Hyperlink: BACSR.20190317_Metabolite		
Assay passing rate	100% batch passing rate for M10 and M24 71.4% (5 out of 7) batch passing rate for M18 95.0% incurred sample re-analysis passing rate for M10 97.5% incurred sample re-analysis passing rate for M18 and M24	Table 2A, 2B, 2C, 8A, 8B and 8C of report ALVA
Standard curve performance	M10 Cumulative bias range: -2.40 to 2.85%; CV: ≤ 5.27% M18 Cumulative bias range: -3.63 to 2.94%; CV: ≤ 8.08% M24 Cumulative bias range: -1.34 to 2.01%; CV: ≤ 9.37%	Table 4A, 4B-2 and 4C of report ALVA
QC performance	M10 Cumulative bias range: -1.85 to 5.73%; CV: ≤ 7.61% M18 Cumulative bias range: -7.95 to -2.96%; CV: ≤ 11.1% M24 Cumulative bias range: -2.12 to 5.31; CV: ≤ 8.36%	Table 5A, 5B-2 and 5C of report ALVA
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 11.0% of study samples. 95.0% incurred sample re-analysis passing rate for M10 97.5% incurred sample re-analysis passing rate for M18 and M24	Table 8A, 8B and 8C of report ALVA
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 196 days Maximum time from sample collection to analysis: 118 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	M10 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.06 to 3.29%; CV ≤ 6.90% M18 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -7.30 to 3.80%; CV ≤ 4.64% M24 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.50 to 2.69%; CV ≤ 3.92%	
Method performance in study 20190318 Report name: Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen report 20190318_Metabolite; [redacted] report ALUF Hyperlink: BACSR.20190318_Metabolite		
Assay passing rate	100% batch passing rate for M10, M18 and M24 92.5% incurred sample re-analysis passing rate for M10 97.5% incurred sample re-analysis passing rate for M18 100% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 2A, 3B, 2C, 7A, 9B and 7C of report ALUF
Standard curve performance	M10 Cumulative bias range: -2.92 to 2.08%; CV: ≤ 7.45% M18 Cumulative bias range: -2.77 to 2.41%; CV: ≤ 8.20% M24 Cumulative bias range: -2.05 to 1.97; CV: ≤ 6.32%	Table 4A, 5B and 4C of report ALUF
QC performance	M10 Cumulative bias range: -0.0845 to 7.03%; CV: ≤ 11.0% M18 Cumulative bias range: -4.96 to 2.80%; CV: ≤ 10.40% M24 Cumulative bias range: -1.04 to 4.48%; CV: ≤ 6.32%	Table 5A, 6B and 5C of report ALUF
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.3% of study samples. 92.5% incurred sample re-analysis passing rate for M10 97.5% incurred sample re-analysis passing rate for M18 100% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 7A, 9B and 7C of report ALUF

Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 196 days Maximum time from sample collection to analysis: 107 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	M10 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.06 to 3.29%; CV ≤ 6.90% M18 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -7.30 to 3.80%; CV ≤ 4.64% M24 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.50 to 2.69%; CV ≤ 3.92%	
Method performance in study 20190319 Report name: Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen report 20190319_Metabolite; [redacted] report ALSN Hyperlink: BACSR.20190319_Metabolite		
Assay passing rate	87.5% (7 out of 8) batch passing rate for M10 and M24 88.9% (8 out of 9) batch passing rate for M18 96.6% incurred sample re-analysis passing rate for M10 and M18 84.5% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 3A, 3B, 3C, 8A, 8B and 8C of report ALSN
Standard curve performance	M10 Cumulative bias range: -3.30 to 3.68%; CV: ≤ 7.91% M18 Cumulative bias range: -2.97 to 2.16%; CV: ≤ 5.91% M24 Cumulative bias range: -2.37 to 2.60%; CV: ≤ 5.68%	Table 5A-2, 5B-2 and 5C-2 of report ALSN
QC performance	M10 Cumulative bias range: 1.06 to 6.18%; CV: ≤ 5.80% M18 Cumulative bias range: -9.04 to 2.40%; CV: ≤ 6.30% M24 Cumulative bias range: -0.506 to 2.83%; CV: ≤ 4.10%	Table 6A-2, 6B-2 and 6C-2 of report ALSN
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.1% of study samples. 96.6% incurred sample re-analysis passing rate for M10 and M18 84.5% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 8A, 8B and 8C of report ALSN
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 196 days Maximum time from sample collection to analysis: 134 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	M10 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.06 to 3.29%; CV ≤ 6.90% M18 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -7.30 to 3.80%; CV ≤ 4.64% M24 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.50 to 2.69%; CV ≤ 3.92%	
Method performance in study 20170543 Report name: Quantitation of AMG 510 Metabolites M10 (AMG3375854), M18 (AMG3413829), and M24 (AMG3368167) in Human Plasma via LC-MS/MS Amgen report 20170543_Metabolite; [redacted] report: AMBE Hyperlink: BACSR.20170543_Metabolite		
Assay passing rate	100% batch passing rate for M10, M18, and M24 95.5% incurred sample re-analysis passing rate for M10 90.9% incurred sample re-analysis passing rate for M18 95.5% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 3A, 3B, 3C, 10A, 10B and 10C of report AMBE
Standard curve performance	M10 Cumulative bias range: -3.45% to 2.76%; CV: ≤ 4.96% M18 Cumulative bias range: -5.12% to 3.11%; CV: ≤ 6.37% M24 Cumulative bias range: -1.36 to 1.14%; CV: ≤ 4.08%	Table 5A, 5B and 5C of report AMBE
QC performance	M10 Cumulative bias range: -1.79 to 2.52%; CV: ≤ 4.02% M18 Cumulative bias range: -3.08 to 3.67%; CV: ≤ 6.73% M24 Cumulative bias range: -5.56 to -1.94%; CV: ≤ 3.36%	Table 6A, 6B and 6C of report AMBE

Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.7% of study samples for M10, 10.3% for M18, and 10.2% for M24. 95.5% incurred sample re-analysis passing rate for M10 90.9% incurred sample re-analysis passing rate for M18 95.5% incurred sample re-analysis passing rate for M24	Table 10A, 10B and 10C of report AMBE
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80°C: 196 days Maximum time from sample collection to analysis: 196 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	M10 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.06 to 3.29%; CV ≤ 6.90% M18 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -7.30 to 3.80%; CV ≤ 4.64% M24 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ: -4.50 to 2.69%; CV ≤ 3.92%	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen validation report 150840_Digoxin; [redacted] Validation report QLW2, addendum 1, addendum 2 and addendum 3 Hyperlink: Validation Report.150840_Digoxin		
Method description	Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Digoxin, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol. Concentrations: 0.0100, 0.0200, 0.0400, 0.150, 0.600, 2.50, 8.00, 10.0 ng/mL		
Validated assay range	0.010 – 10.0 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Digoxin, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol Concentrations: 0.0100, 0.0250, 0.0750, 0.300, 1.25, 7.50 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Digoxin Source: [redacted]; lot [redacted] and lot [redacted] [redacted] Source: [redacted]; lot [redacted]: Source: [redacted]; lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2 of report QLW2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ Digoxin	-3.06 to 1.57%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Digoxin	≤ 7.57%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 6 QCs: 0.0100, 0.0250, 0.0750, 0.300, 1.25 and 7.50 ng/mL	-2.03 to 1.47%	Table 4A of report QLW2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV QCs: 0.0100, 0.0250, 0.0750, 0.300, 1.25 and 7.50 ng/mL	≤ 17.1%	

Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of -18.4 to 6.58% There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analytes or the internal standard that would interfere with quantitation.	Table 8A and 8B of addendum 3 of report ALOB2, and supporting document: Study 150840 Digoxin Matrix Effect
Interference & specificity	Interference tests (acetaminophen, caffeine, pseudoephedrine, acetylsalicyclic acid, salicyclic acid, ibuprofen, naproxen, chlorpheniramine, ethinyl estradiol, norgestrel, norethindrone and AMG 510) were performed. There is no effect on digoxin quantitation in human plasma fortified with these compounds to the stated concentrations.	Table 3A and 3B of addendum 1 of report QLW3 Table 7 of report ALPO
Hemolysis effect	1 lot tested with bias range of 0.877 to 2.83%	Table 6 of addendum 3 of report ALOB2
Lipemic effect	1 lot tested with bias range of 0.896 to 5.61%	Table 7 of addendum 3 of report ALOB2
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 0.300 and 20.0 ng/mL Dilution factor: 4-fold and 10-fold Bias: -4.25 to -0.987%	Table 5 of report QLW2
Bench-top/process stability	24 hours at room temperature bias range of -2.98 to 8.01%; CV ≤ 4.47% 24 hours thawing on ice bias range of -4.57 to 6.20%; CV ≤ 5.81% 175 hours LLOQ extract stability (2-8ºC) bias range of -12.2 to 5.75%; CV ≤ 18.7%	Table 8 of report QLW2 Table 1 of addendum 2 of report QLW4 Table 10 of report QLW2
Freeze-Thaw (F/T) stability	5 F/T cycle stability -20ºC bias range of -3.42 to 11.7%; CV ≤ 4.07% 5 F/T cycle stability -70ºC bias range of -2.70 to 9.35%; CV ≤ 7.63%	Table 7A and 7B of report QLW2
Long-term storage	286 days at -20ºC with bias range of 4.92 to 5.87; CV ≤ 7.03% 286 days at -70ºC with bias range of 1.92 to 2.49; CV ≤ 5.49%	Table 1B and 2B of addendum 1 of report QLW3
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. There were analyte contributions ranging from 23.1% to 32.5% of the mean analyte response of the LLOQ. Carryover impact can be assessed automatically in Assist LIMS during sample analysis.	Table 11 of addendum 3 of report ALOB2
Method performance in study 20190315_Digoxin Quantitation of Digoxin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190315_Digoxin; [redacted] report ALPO Hyperlink: BACSR.20190315_Digoxin		
Assay passing rate	83.3% (5 out of 6) batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 3 and 8 of report ALPO

Standard curve performance	Cumulative bias range: -1.38 to 2.07%; CV: ≤ 10.6%	Table 5B of report ALPO
QC performance	Cumulative bias range: -1.55 to 4.74%; CV: ≤ 11.1%	Table 6B of report ALPO
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 10.4% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 8 of report ALPO
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -25°C: 286 days Maximum time from sample collection to analysis: 39 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 0.0100 to 10.0 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -3.06 to 1.57% and CV ≤ 7.57%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of Itraconazole and 2-Hydroxyitraconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen validation report 150840_Itraconazole; [redacted] validation report AFVQ2, addendum 1 – 6. Note: only itraconazole data is needed Hyperlink: Validation Report.150840_Itraconazole		
Method description	Plasma samples were prepared by solid phase extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	itraconazole, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol. Concentrations: 0.500, 1.00, 2.00, 8.00, 30.0, 120, 400 and 500 ng/mL		
Validated assay range	0.500 – 500 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Itraconazole, [redacted], K_2EDTA human plasma, methanol Concentrations: 0.500, 1.50, 4.00, 16.0, 60.0 and 375 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Itraconazole source: [redacted], lot [redacted] [redacted] source: [redacted], lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2A of report AFVQ2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ Itraconazole	-6.64 to 6.33%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Itraconazole	≤ 3.18%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 6 QCs: 0.500, 1.50, 4.00, 16.0, 60.0 and 375 ng/mL	0.872 to 7.68%	Table 4A of report AFVQ2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV QCs: 0.500, 1.50, 4.00, 16.0, 60.0 and 375 ng/mL	≤ 5.81%	
Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of -2.72 to 6.37% There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analyte or the internal standard that would interfere with quantitation.		Table 2A and 3A of addendum 2 of report AFVQ2

Interference & specificity	Interference tests (salicylic acid, acetylsalicylic acid, naproxen, ibuprofen, chlorpheniramine, pseudoephedrine, acetaminophen, caffeine, ethinyl estradiol, levonorgestrel, norethindrone and AMG 510) were performed. There is no effect on itraconazole quantitation in human plasma fortified with these compounds to the stated concentrations.	Table 15A of report AFVQ2 Table 6 of report ALQA
Hemolysis effect	1 lot tested with bias range of 2.28 to 8.18%	Table 16A of report AFVQ2
Lipemic effect	1 lot tested with bias range of 8.36 to 10.1%	Table 4A of addendum 1 of report AFVQ2
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 16.0, 1000, 375, 1300 ng/mL Dilution factor: 2-fold, 5-fold, 8-fold and 10-fold Bias: -3.61 to 5.79%	Table 5A of report AFVQ2, Table 1 of addendum 4 & addendum 5 of report AFVQ2
Bench-top/process stability	25.75 hrs RT stability with bias range of 3.63 to 5.77%; CV ≤ 6.33% 165.25 hrs extract stability (2-8ºC) with bias range of 1.63 to 5.00%; CV ≤ 2.74%	Table 8A and 10A of report AFVQ2
Freeze-Thaw (F/T) stability	5 F/T cycle stability -20ºC with bias range of 3.46 to 7.97%; CV ≤ 2.43% 5 F/T cycle stability -70ºC with bias range of 2.60 to 3.36%; CV ≤ 4.00%	Table 7A-1 and 7A-2 of report AFVQ2
Long-term storage	826 days at -20ºC with bias range of -0.923 to 1.76; CV ≤ 3.70% 826 days at -70ºC with bias range of 1.15 to 4.40; CV ≤ 2.96%	Table 1A-1 and 1A-2 of addendum 1 of report AFVQ2
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. There are analyte contributions ranging from 34% to 80% of the mean analyte response for the LLOQ. Carryover was reduced in the second carryover blank to below or near 20% of the LLOQ. Also, carryover impact can be assessed automatically in Assist LIMS during sample analysis.	N/A
Method performance in study 20190318_Itraconazole Quantitation of Itraconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen report 20190318; [redacted] report ALQA Hyperlink: BACSR.20190318		
Assay passing rate	100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 2 and 7 of report ALQA
Standard curve performance	Cumulative bias range: -2.37 to 1.97%; CV: ≤ 12.5%	Table 4 of report ALQA
QC performance	Cumulative bias range: -2.07 to 8.12%; CV: ≤ 10.2%	Table 5 of report ALQA
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 47.6% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 7 of report ALQA
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -80ºC: 826 days Maximum time from sample collection to analysis: 37 days	N/A

Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 0.500 to 500 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -6.64 to 6.33% and CV ≤ 3.18%.

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of metformin (2 to 2000 ng/mL) in human EDTA K_3 plasma Amgen validation report 150840_Metformin Plasma; [redacted] validation report 105090ABZP, revision 01 to 07 Hyperlink: Validation Report.150840_Metformin Plasma	
Method description	Plasma samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry	
Materials used for standard calibration curve and concentration	Metformin HCl, [redacted] HCl, K_3EDTA human plasma, water and methanol. Concentrations: 2.02, 4.04, 40.44, 202.20, 404.40, 808.80, 1617.60 and 2022.00 ng/mL	
Validated assay range	2 – 2000 ng/mL	
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Metformin HCl, [redacted] HCl, K_3EDTA human plasma and water Concentrations: 2.03, 6.08, 709.80 and 1521.00 ng/mL	
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A	
Source and lot of reagents	Metformin HCl: Source: [redacted], lot [redacted] and lot [redacted] Source: [redacted], lot [redacted] Source: [redacted], lot [redacted] [redacted] HCl: Source: [redacted]; lot [redacted], lot [redacted], lot [redacted] and lot [redacted]	
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2	
Validation parameters	**Method validation summary**	**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ: 8 Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ Metformin (Plasma): -3.73 to 2.97% Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin (Plasma): ≤ 9.95%	Table 3A of report 105090ABZP
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs: 2.03, 6.08, 709.80 and 1521.00 ng/mL: -5.91 to 10.48% Inter-batch %CV QCs: 2.03, 6.08, 709.80 and 1521.00 ng/mL: ≤ 7.49%	Table 4A of report 105090ABZP
Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of -5.50 to 7.50% No significant interference observed in 6 out of 6 tested matrices for metformin and its internal standard.	Table 11A of report 105090ABZP
Interference & specificity	Interference tests (acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, cotinine, dextromethorphan, dimenhydrinate, diphenhydramine, ethinyl estradiol, ibuprofen, levonorgestrel, nicotine, pseudoephedrine, salicylic acid) were performed. There is no effect on metformin quantitation in human plasma fortified with these compounds to the stated concentrations. Specificity: One plasma blank (BLKF) and one zero standard samples were fortified with AMG 510 at its approximate expected maximal matrix concentration. No interference was observed on the metformin plasma assay.	Table 12.1A and 12.2A of report 105090ABZP Table 2A of report 197229AWMY

Hemolysis effect	1 lot tested at LLOQ with bias of -1.50%	Table 11A of report 105090ABZP
Lipemic effect	1 lot tested at LLOQ with bias range of -4.00%	Table 11A of report 105090ABZP
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 2028 ng/mL Dilution factor: 20-fold Bias: -1.79%	Table 9A of report 105090ABZP
Bench-top/process stability	24 hours and 20 min at room temperature with bias range of -6.72 to -4.06%; CV ≤ 4.86% 96 hours and 25 min of extract stability at room temperature with bias range of -9.45 to -8.61%; CV ≤ 5.35%	Table 20A and 25A of report 105090ABZP
Freeze-Thaw (F/T) stability	4 F/T cycle stability -20ºC bias range of -9.80 to -8.72%; CV ≤ 1.78% 4 F/T cycle stability -80ºC bias range of -10.37 to -5.87%; CV ≤ 4.07%	Table 18A and 19A of report 105090ABZP
Long-term storage	245 days at -20ºC with bias range of -11.42 to -7.48%; CV ≤ 2.41% 245 days at -80ºC with bias range of -9.43 to -8.83; CV ≤ 2.72%	Table 22.2A and 23.2A of report 105090ABZP
Carryover	Carryover was evaluated by injecting extracted blank samples immediately after the ULOQ calibration standards in validation runs. No significant carryover was observed.	Table 15A and 16A of report 105090ABZP
Method performance in study 20190317_Metformin Phase 1, Open label study to evaluate the drug-drug interactions between metformin and AMG 510 in healthy subjects Amgen report 20190317_Metformin; [redacted] report 190370 Hyperlink: BACSR.20190317_Metformin		
Assay passing rate	Plasma: 100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 1 and 5 of report 190370
Standard curve performance	Plasma: Cumulative bias range: -3.00 to 1.75%; CV: ≤ 6.49%	Table 7 of report 190370
QC performance	Plasma: Cumulative bias range: -2.00 to 3.00%; CV: ≤ 3.77%	Table 8 of report 190370
Method reproducibility	Plasma: Incurred sample re-analysis was performed in 11.0% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 5 of report 190370
Study sample analysis / stability	Plasma: Storage stability for standard/QCs at -20ºC: 245 days Maximum time from sample collection to analysis: 36 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Plasma: 8 calibration standards from 2.00 to 2000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -3.73 to 2.97% and CV ≤ 9.95%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Validation of a high performance liquid chromatographic method using tandem mass spectrometry detection for the determination of metformin (10 to 2500 ng/mL) in human urine; Amgen report 150840_Metformin Urine; [redacted] validation report 135014AHLR, revision 01 to 05 Hyperlink: Validation Report.150840_Metformin Urine
Method description	Urine samples were prepared by protein precipitation followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry
Materials used for standard calibration curve and concentration	Metformin HCl, [redacted] HCl, human urine, water and methanol. Concentrations: 10, 20, 100, 500, 1000, 1500, 2000 and 2500 ng/mL
Validated assay range	10 – 2500 ng/mL

Material used for quality controls (QCs) and concentration	Metformin HCl, [redacted] HCl, human urine and water Concentrations: 10, 30, 1250 and 1750 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Metformin HCl: Source: [redacted]; lot [redacted] Source: [redacted]; lot [redacted] Source: [redacted]; lot [redacted] [redacted] HCl: Source: [redacted]; lot [redacted], lot [redacted] and lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 3A of report 135014AHLR
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ Metformin (Urine)	-1.58 to 1.81%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Metformin (Urine)	≤ 2.00%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs: 10, 30, 1250 and 1750 ng/mL	-1.18 to 2.91%	Table 4A of report 135014AHLR
	Inter-batch %CV QCs: 10, 30, 1250 and 1750 ng/mL	≤ 5.28%	
Selectivity and matrix effect	No significant interference observed in 8 out of 8 tested matrices for metformin and its internal standard. Mean IS-Normalized matrix factor: 0.998589 (LLOQ) and 0.990885 (ULOQ) CV: 0.01% (LLOQ) and 0.01% (ULOQ)		Table 9A, 11A and 12A of report 135014AHLR
Interference & specificity	Interference tests (acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, cotinine, dextromethorphan, dimenhydrinate, diphenhydramine, ibuprofen, nicotine, pseudoephedrine, salicylic acid, ethinyl estradiol and levonorgestrel) were performed. There is no effect on metformin quantitation in human urine fortified with these compounds to the stated concentrations. Specificity: One urine blank (BLKF) and one zero standard samples were fortified with AMG 510 at its approximate expected maximal matrix concentration. No interference was observed on the metformin urine assay.		Table 10.1A and 10.2A of report 135014AHLR Table 2A of report 197229AWMZ
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 24000 ng/mL and 2000000 ng/mL Dilution factor: 400-fold and 1000-fold Bias: -3.0 to -2.83%		Table 8.1A and 8.2A of report 135014AHLR
Bench-top/process stability	26 hours and 05 min at room temperature with bias range of 1.40 to 3.85%; CV ≤ 2.09% 118 hours and 39 min of extract stability at room temperature with bias range of 1.41 to 6.72%; CV ≤ 3.05%		Table 17A and 23A of report 135014AHLR
Freeze-Thaw (F/T) stability	4 F/T cycle stability -20°C with bias range of -5.85 to -2.43%; CV ≤ 2.08% 4 F/T cycle stability -80°C with bias range of -4.65 to -3.51%; CV ≤ 3.17%		Table 15A and 16A of report 135014AHLR
Long-term storage	156 days at -20°C with bias range of -3.93 to 0.42; CV ≤ 1.96% 7 days at -80°C with bias range of -3.67 to -0.69; CV ≤ 3.79%		Table 21A and 22A of report 135014AHLR

Carryover	A reconstitution solution sample containing neither analyte nor internal standard was injected following a reference solution sample at the upper limit of quantitation level in each run to evaluate carryover. No significant carryover was observed.	Table 13A of report 135014AHLR
Method performance in study 20190317_Metformin Phase 1, Open label study to evaluate the drug-drug interactions between metformin and AMG 510 in healthy subjects Amgen report 20190317_Metformin; [redacted] report 190370 Hyperlink: BACSR.20190317_Metformin		
Assay passing rate	Urine: 100% batch passing rate and 100% of incurred sample re-analysis passing rate	Table 10 and 14 of report 190370
Standard curve performance	Urine: Cumulative bias range: -2.00 to 1.00%; CV: ≤ 6.62%	Table 16 of report 190370
QC performance	Urine: Cumulative bias range: 1.14 to 3.00%; CV: ≤ 5.83%	Table 17 of report 190370
Method reproducibility	Urine: Incurred sample re-analysis was performed in 25.6% of study samples, and 100% of the samples met the pre-specified criteria.	Table 14 of report 190370
Study sample analysis / stability	Urine: Storage stability for standard/QCs at -20°C: 156 days Maximum time from sample collection to analysis: 33 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Urine: 8 calibration standards from 10.0 to 2500 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -1.58 to 1.81% and CV ≤ 2.0%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Quantitation of Midazolam and 1-Hydroxymidazolam in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection; Amgen validation report 150840_Midazolam; [redacted] validation report AKIK2, addendum 1 and addendum 2 Note: only midazolam data is needed. Hyperlink: Validation Report.150840_Midazolam		
Method description	Plasma samples were prepared by supported liquid extraction followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	Midazolam, [redacted], K_2EDTA human plasma, and methanol Concentrations: 0.100, 0.200, 0.400, 1.50, 6.00, 24.0, 80.0 and 100 ng/mL		
Validated assay range	0.100 – 100 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	Midazolam, [redacted], K_2EDTA human plasma, and methanol. Concentrations: 0.100, 0.300, 40.0 and 75.0 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	Midazolam: Source: [redacted]; lot [redacted], [redacted] [redacted]: Source: [redacted]; lot [redacted], [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 2A of report AKIK2 and supporting document:
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ Midazolam	-2.17 to 2.33%	

	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ Midazolam	≤ 4.41%	AMG 510 A&P Supporting Document
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs: 0.100, 0.300, 40.0 and 75.0 ng/mL	-2.86 to 1.55%	Table 4A of report AKIK2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch %CV QCs: 0.100, 0.300, 40.0 and 75.0 ng/mL	≤ 7.07%	
Selectivity and matrix effect	6 lots tested by spiking at LLOQ with bias range of -11.2 to -0.607% There were no significant chromatographic peaks detected at the mass transitions and expected retention times of the analyte or the internal standard that would interfere with quantitation.		Table 17A-1 and 17A-2 of report AKIK2, and supporting document: Study 150840 Midazolam Matrix Effect
Interference & specificity	Interference tests (acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, chlorpheniramine, ibuprofen, naproxen, salicylic acid, ethinyl estradiol, levonorgestrel, norethindrone, AMG 510, M10, M18 and M24) were performed. There is no effect on midazolam quantitation in human plasma fortified with these compounds to the stated concentrations.		Table 20A of report AKIK2 Table 7 of report ALTM
Hemolysis effect	1 lot tested with bias of 0.578 to 1.82%		Table 15A of report AKIK2
Lipemic effect	1 lot tested with bias range of 0.420 to 2.83%		Table 16A of report AKIK2
Dilution linearity	Dilution QC concentration: 40.0 and 200 ng/mL Dilution factor: 5-fold and 10-fold Bias: -5.93 to -1.02%		Table 6A of report AKIK2
Bench-top/process stability	24.33 hours at RT with bias range of -3.84 to 1.85%; CV ≤ 4.13% 139.87 hours of extract stability at RT with bias range of -6.42 to -3.31%; CV ≤ 5.01%		Table 9A and 10A of report AKIK2
Freeze-Thaw (F/T) stability	5 F/T cycle stability -20ºC bias range of -4.94 to -0.298%; CV ≤ 3.09% 5 F/T cycle stability -70ºC bias range of -2.27 to 0.109%; CV ≤ 6.11%		Table 8A-1 and 8A-2 of report AKIK2
Long-term storage	379 days at -20ºC with bias range of -0.537 to 2.86%; CV ≤ 2.90% 379 days at -70ºC with bias range of -2.37 to 3.70%; CV ≤ 4.56%		Table 7A-2 and 7A-3 of addendum 2 of report AKIK2
Carryover	Carryover was evaluated by injecting duplicate extracted matrix blanks immediately after the ULOQ calibration standards in each validation run. There were no contributions from chromatographic peaks, at the expected retention time of the analyte in the blank samples, greater than 20% of the mean analyte response for the LLOQ calibration standards in the validation run.		N/A

Method performance in study 20170543_Midazolam Report name: Quantitation of Midazolam in Human Plasma via LC-MS/MS Detection Amgen Report 20170543; [redacted] Report: ALTM Hyperlink: BACSR.20170543_Midazolam		
Assay passing rate	100% batch passing rate 100% incurred sample re-analysis passing rate	Table 2 and Table 8 of report ALTM
Standard curve performance	Cumulative bias range: -3.82 to 3.73%; CV: ≤ 4.30%	Table 4 of report ALTM
QC performance	Cumulative bias range: -3.69 to 3.51%; CV: ≤ 5.29%	Table 5 of report ALTM
Method reproducibility	Incurred sample re-analysis was performed in 23.8% of study samples. 100% incurred sample re-analysis passing rate	Table 8 of report ALTM
Study sample analysis / stability	Storage stability for standard/QCs at -25°C: 379 days Maximum time from sample collection to analysis: 156 days	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 0.100 to 100 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -2.17 to 2.33% and CV ≤ 4.41%.	

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	Determination of AMG 510 in Human Urine Using LC-MS/MS Following Sample Dilution, Amgen qualification report 153277 Hyperlink: Validation Report.153277		
Method description	Urine samples were prepared by sample dilution followed by liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
Materials used for standard calibration curve and concentration	AMG 510, [redacted], human urine, methanol, DMSO and water. Concentrations (MET-407068): 50.0, 100, 500, 1000, 2000, 5000, 10000, 25000 ng/mL		
Validated assay range	50.0 – 25,000 ng/mL		
Material used for quality controls (QCs) and concentration	AMG 510, [redacted], human urine, methanol, DMSO and water Concentrations: 50.0, 150, 8000 and 20,000 ng/mL		
Minimum required dilutions (MRDs)	N/A		
Source and lot of reagents	AMG 510 Source: Amgen, lot [redacted] [redacted] Source: Amgen, lot [redacted]		
Regression model and weighing	Linear 1/concentration^2		
Validation parameters	**Method validation summary**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8	Table 6-1 of report 153277
	Cumulative accuracy (% bias) from LLOQ to ULOQ AMG 510 (urine)	-5.2 to 4.0%	
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ AMG 510 (urine)	≤ 4.3%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs: AMG 510 (urine)	-11.8 to -3.3%	Table 6-3 of report 153277
	Inter-batch %CV AMG 510 (urine)	≤ 5.6%	

Dilution linearity	Dilution QC concentration: 50,000 ng/mL; dilution factor: 2-fold and 5-fold; bias: -12.4 to -11.2%	Table 6-3 of report 153277
Bench-top/process stability	4 hours bench-top stability with bias range of -11.5 to -2.0%; CV ≤ 3.80%	Table 6-4 of report 153277
Freeze-Thaw (F/T) stability	3 F/T cycle at -70ºC with bias range of -11.5 to -2.7%; CV ≤ 1.8%	Table 6-5 of report 153277
Long-term storage	112 days at -25ºC with bias range of 3.04 to 5.22; CV ≤ 11.65% 112 days at -80ºC with bias range of 2.30 to 3.67; CV ≤ 5.36%	Table 1E and 1F of Addendum 1 of report ALRI2
Carryover	Carryover was investigated by determining the peak responses of two control samples run after the injection of the upper limit of quantitation (ULOQ) calibration standard. The peak area ratios of the control samples were less than 20% of the average peak area ratio of the lower limit of quantitation calibration standards	N/A
Method performance in study 20170543 **A Phase 1/2, Open-label Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of AMG 510 Monotherapy in Subjects With Advanced Solid Tumors With *KRAS p.G12C* Mutation and AMG 510 Combination Therapy in Subjects With Advanced NSCLC With *KRAS p.G12C* Mutation** **Amgen Report: 20170543** **Hyperlink: BACSR.20170543**		
Assay passing rate	One out of one batch passed (100% batch passing rate)	Table 11 of report 20170543
Standard curve performance	Cumulative bias range: -6.8 to 5.2%; CV: N/A	Table 12 of report 20170543
QC performance	Cumulative bias range: -15.5 to -4.7%; CV: N/A	Table 14 of report 20170543
Study sample analysis / stability	Storage stability for QCs at -70ºC: 112 days Maximum time from sample collection to analysis: 346 days Additional QCs stability will be performed.	N/A
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	8 calibration standards from 50.0 to 25,000 ng/mL during accuracy and precision runs with bias range of -5.2 to 4.0% and CV ≤ 4.3%.	

表 14b　測定方法の変更及びクロスバリデーション結果の要約

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Determination of AMG 510 in K_2EDTA Human Plasma Using LC-MS/MS Following Protein Precipitation (Revised range), Amgen validation report 151842 Hyperlink: Validation Report.151842		
Changes in method	The calibration standard curve range was revised		
New validated assay range if any	10.0 – 10,000 ng/mL		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-5.7 to 5.0%	Table 6-1 of report 151842
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 6.7%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	-4.6 to 5.0%	Table 6-5 of report 151842
	Inter-batch % CV	≤ 8.3%	
Cross-validation	Number of incurred samples analyzed is 32. Acceptance criteria were met and for 31 out of 32 samples bias between the two results was less than 20%.		Table 6-19 of report 151842

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection Amgen validation report 151842; [redacted] Validation report RMQP2 addendum 2 Hyperlink: Validation Report.150840.Add2		
Changes in method	Cross-validation with incurred samples was performed as a backup in case samples from the same study needed to be analyzed at both [redacted] and Amgen. This contingency was not used.		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-2.81 to 2.32%	Table 3 of report RMQP2 and supporting document: AMG 510 A&P Supporting Document
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	≤ 5.84%	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	-5.09 to 2.80%	Table 5 of report RMQP2 and supporting document: AMG 510 A&P Calculations
	Inter-batch % CV	≤ 6.84%	
Cross-validation	Number of incurred samples analyzed is 32. Acceptance criteria were met and for 22 out of 32 samples (68.75%) bias between the two results was less than 20%.		Table 9 of addendum 2 of report ALUZ2

Bioanalytical method validation report name and hyperlink	Quantitation of AMG 510 in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection [redacted] Validation report ALUZ2 addendum 1 Hyperlink: Validation Report.150840.Add1		
Changes in method	Method was transferred from [redacted] to [redacted]		
New validated assay range if any	N/A		
Validation parameters	**Cross-validation performance**		**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in standard calibrators from LLOQ to ULOQ	-7.73 to 6.77%	Table 2 of addendum 1 of report ALUZ2 and Cross Validation Supporting Document.150840
	Cumulative precision (% CV) from LLOQ to ULOQ	N/A	
Performance of QCs during accuracy and precision runs	Cumulative accuracy (% bias) in 5 QCs	-9.49 to 6.97%	Table 3A of addendum 1 of report ALUZ2
	Inter-batch % CV	≤ 8.23%	
Cross-validation	4 QC levels from [redacted] were used for cross validation in [redacted]. Cumulative accuracy (% bias) in 4 QCs was -10.72 to 0.00% and %CV was ≤ 8.12%.		Table 4 of addendum 1 of report ALUZ2

目次

1. 背景及び概観....6
1.1 緒言....6
1.2 sotorasibの非臨床試験....6
1.2.1 非臨床薬物動態及び薬物代謝....6
1.3 ヒト生体試料を用いた試験の概要....7
1.3.1 sotorasibのin vitro代謝....7
1.3.2 sotorasibのチトクロームP450を介した代謝の阻害と誘導....8
1.3.3 sotorasibのトランスポーターに基づく薬物相互作用....8
1.3.4 臨床的に意味のある薬物相互作用の予測....8
1.4 薬物動態学的及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要....9
2. 個々の試験結果の要約....11
2.1 健康被験者及び患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性に関する試験....11
2.1.1 20170543試験....11
2.1.1.1 試験タイトル....11
2.1.1.2 目的及び試験デザイン....11
2.1.1.3 結果....12
2.1.1.4 結論....23
2.1.2 20190321試験....23
2.1.2.1 試験タイトル....23
2.1.2.2 目的及び試験デザイン....23
2.1.2.3 結果....24
2.1.2.4 結論....30
2.2 内因性要因に関する試験....30
2.3 外因性要因に関する試験....30
2.3.1 20190317試験....31
2.3.1.1 試験タイトル....31
2.3.1.2 目的及び試験デザイン....31
2.3.1.3 結果....31
2.3.1.4 結論....36
2.3.2 20190318試験....37
2.3.2.1 試験タイトル....37
2.3.2.2 目的及び試験デザイン....37
2.3.2.3 結果....37
2.3.2.4 結論....40
2.3.3 20190319試験....40
2.3.3.1 試験タイトル....40
2.3.3.2 目的及び試験デザイン....40
2.3.3.3 結果....41
2.3.3.4 結論....44
2.3.4 20190320試験....45
2.3.4.1 試験タイトル....45
2.3.4.2 目的及び試験デザイン....45
2.3.4.3 結果....45
2.3.4.4 結論....48
2.3.5 20200199試験....48
2.3.5.1 試験タイトル....48
2.3.5.2 目的及び試験デザイン....48
2.3.5.3 結果....49
2.3.5.4 結論....53

2.3.6 20170543試験ミダゾラムサブスタディ....53
2.3.6.1 試験タイトル....53
2.3.6.2 目的及び試験デザイン....53
2.3.6.3 結果....53
2.3.6.4 結論....55
2.3.7 20190315試験....56
2.3.7.1 試験タイトル....56
2.3.7.2 目的及び試験デザイン....56
2.3.7.3 結果....56
2.3.7.4 結論....59
2.3.8 生理学的薬物動態モデルによる解析：153468解析報告書（モジュール5.3.3.4-7）....59
2.3.8.1 試験タイトル....59
2.3.8.2 目的....59
2.3.8.3 解析デザイン....59
2.3.8.4 結果....60
2.3.8.5 結論....60
2.3.9 20170543試験高脂肪食サブスタディ....60
2.3.9.1 試験タイトル....60
2.3.9.2 結果の要約と結論....60
2.3.10 20190316試験....61
2.3.10.1 試験タイトル....61
2.3.10.2 結果の要約と結論....61
2.3.11 20190500試験....61
2.3.11.1 試験タイトル....61
2.3.11.2 結果の要約と結論....61
2.3.12 臨床薬物相互作用試験の要約....61
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....64
3.1 用量選択に関する薬物動態学的及び薬力学的考察....64
3.1.1 進行固形癌被験者の薬物動態....64
3.1.2 用法用量の選択根拠....64
3.2 sotorasibの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的要因の影響....65
3.2.1 性別....65
3.2.2 人種....67
3.2.2.1 アジア人対非アジア人被験者の比較....69
3.2.3 健康被験者対進行固形癌患者の比較....70
3.2.4 体重....72
3.2.5 年齢....73
3.3 進行固形癌被験者におけるsotorasibの有効性及び忍容性評価項目に関する母集団薬物動態/薬力学解析....74
3.3.1 母集団薬物動態解析：152921解析報告書（モジュール5.3.3.5-1）....75
3.3.1.1 目的....75
3.3.1.2 解析に用いたデータ....75
3.3.1.3 モデル構築....75
3.3.1.4 結果の要約....75
3.3.1.5 結論....81
3.3.2 曝露-反応解析：152922解析報告書（モジュール5.3.4.2-1）....82
3.3.2.1 目的....82
3.3.2.2 解析に用いたデータ....82
3.3.2.3 方法....82
3.3.2.4 結果の要点....83
3.3.2.5 結論....85

4. 特別な試験 86
4.1 血漿中濃度-QTc間隔解析 86
4.1.1 目的 86
4.1.2 用いたデータ 86
4.1.2.1 方法及びモデルの構築 86
4.1.3 結果 86
4.1.4 結論 87
5. 日本人のsotorasibの薬物動態及び用法・用量 88
5.1 日本人及び非日本人のsotorasibの薬物動態 88
5.1.1 20170543試験 88
5.1.2 母集団薬物動態解析 92
5.2 薬物動態の類似性及び日本人進行NSCLC患者のsotorasibの用法・用量 93
6. 参考 94
7. 付録 95

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
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-t}	area under the concentration-time curve from time 0 to t hours　0時間からt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
AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration　0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{tau,ss}$	area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady-state　定常状態における投与間隔中の濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein　乳癌耐性タンパク質
BIC	Bayesian information criterion　ベイズ情報量規準
BID	twice daily　1日2回
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
CL/F	apparent total plasma clearance　見かけの血漿クリアランス
CL_{ss}/F（CLSS）	apparent total plasma clearance at steady-state　定常状態における見かけの血漿クリアランス
C_{max}	maximum observed drug concentration　最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	maximum observed drug concentration at steady-state　定常状態における最高血漿中濃度
CR	complete response　完全奏効
CRC	colorectal cancer　結腸直腸癌
CV	coefficient of variation　変動係数
CYP	cytochrome P450　チトクロームP450
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction　薬物相互作用
DOR	duration of response　奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status　ECOGパフォーマンスステータス
EMA	European Medicines Agency　欧州医薬品庁
ER	exposure response　曝露-反応
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FIH	first-in-human　ヒト初回投与
HLM	human liver microsome　ヒト肝ミクロソーム
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration　50%阻害濃度
I_{gut}	intestinal luminal concentration of inhibitor　腸管内の阻害剤濃度
I_{max}	maximum concentration of inhibitor　阻害剤の最高濃度
I_{total}	total concentration of inhibitor　阻害剤の総濃度
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
K_i	inhibition constant　阻害定数
$K_{i,u}$	inhibition constant of unbound form　非結合型阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter
NCI	National Cancer Institute　米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer　非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter　有機アニオントランスポーター
OCT	organic cation transporter　有機カチオントランスポーター
ORR	objective response rate　客観的奏効率
OS	overall survival　全生存期間

略語又は用語	定義／説明
PBPK	physiologically based PK　生理学的薬物速度論
PD	pharmacodynamic(s)　薬力学
PFS	progression free survival　無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein　P-糖タンパク質
PK	pharmacokinetic(s)　薬物動態
PR	partial response　部分奏効
QD	once daily　1日1回
QTcF	Fridericia corrected-QT　Fridericia式に基づいて補正したQTc
SD	standard deviation　標準偏差
$t_{1/2,z}$	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
V_{ss}/F	apparent volume of distribution at steady-state　定常状態における見かけの分布容積
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase　終末相における見かけの分布容積

1. 背景及び概観

1.1 緒言

sotorasibの初期安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学（PD）及び曝露-反応（ER）特性を検討するために、表 26に示す臨床薬理試験の9試験及び臨床薬理サブスタディの2試験を実施した。加えて、第I/II相試験（20170543試験）に組み入れられた被験者から得られたデータを用いて、母集団PK及びER解析も実施した。

高脂肪食摂取後にsotorasibを投与したときの影響を評価する第I/II相試験（20170543試験）のサブスタディ、空腹時及び食後投与時のsotorasibのPKを比較する試験（20190316試験）、並びにsotorasib錠剤投与時の相対的バイオアベイラビリティをsotorasib錠剤をあらかじめ水に分散させて投与したときと比較する試験（20190500試験）については、それぞれ2.3.9、2.3.10及び2.3.11項に概要を記載し、詳細についてはモジュール2.7.1に記載した。

1.2 sotorasibの非臨床試験

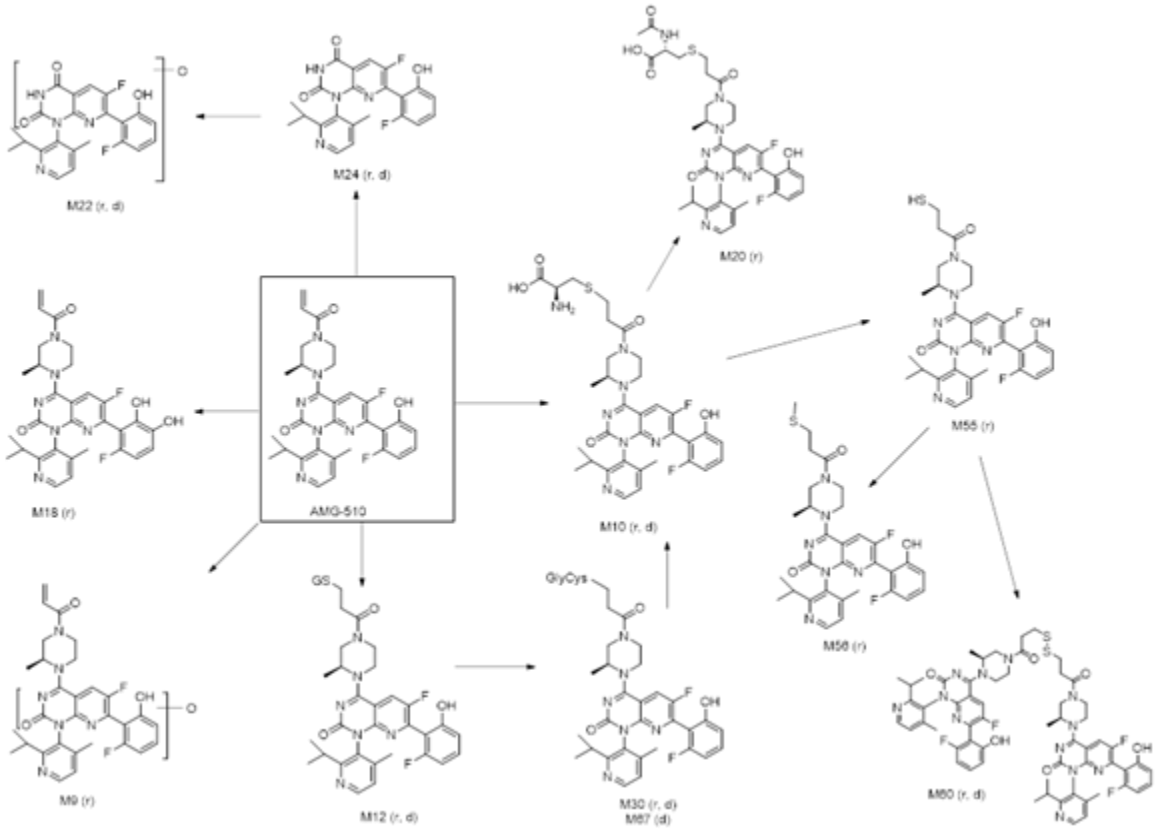
1.2.1 非臨床薬物動態及び薬物代謝

マウス、ラット、イヌ及びヒトのPKをin vitroで検討したとき、sotorasibの血漿タンパク結合率は中程度であり、血球への選択的な移行は認められなかった。このことから、ヒトにおけるsotorasibの曝露を評価するには、血漿中濃度が妥当であることが示された（モジュール2.6.4）。

動物におけるin vivoでの消失

sotorasibの動物におけるin vivoでの主消失経路として、酸化的代謝及び非酵素的抱合が示唆された。広範な代謝と整合して、胆管カニュレーション雄ラットに静脈内又は経口投与したときの胆汁、糞及び尿中のsotorasib未変化体の回収率は低かった（10%未満）（124686試験）。また、ラット及びイヌに経口投与後の[^{14}C]-sotorasibの代謝を検討した。推定代謝経路を図 1に示す。

図 1　ラット及びイヌにおけるsotorasibの推定代謝経路



d = dog; GlyCys = cysteinylglycine; GS = glutathionyl; r = rat.
Source: Study 152495, Study 153304

1.3　ヒト生体試料を用いた試験の概要

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と非酵素的抱合が示唆された（モジュール2.4 3.4項）。

1.3.1　sotorasibのin vitro代謝

ヒト肝ミクロソーム（HLM）及び遺伝子組換え酵素を用いてsotorasibの主代謝酵素を検討した。sotorasibのin vitro代謝物として、M10（システイン付加体）、M18（芳香環の水酸化体）及びM24（ピペラジンアクリルアミド基の結合開裂体）がヒト肝細胞での主代謝物として生成された。HLM及びヒト肝細胞で生成する代謝物は、非臨床における反復投与毒性試験で使用したラット及びイヌの肝ミクロソーム及び肝細胞でも生成された。In vitroにおいて、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。

遺伝子組換えチトクロームP450（CYP）2C8、CYP3A4及びCYP3A5とのインキュベーションにより、sotorasibの減少が認められた。遺伝子組換えCYP3A4及びCYP3A5とのインキュベーションにより代謝物M24が主に生成された（150537試験）。代謝物M12（グルタチオン抱合体）は、主に非酵素的（マイケル付加）抱合反応により生成された（154076試験）。

1.3.2 sotorasibのチトクロームP450を介した代謝の阻害と誘導

HLMを用いて、in vitroでのCYPを介した代謝のsotorasibによる阻害作用を検討した結果、sotorasibは100 μMまでの濃度において、CYP2C8、CYP2D6及びCYP3Aに対するin vitroでの阻害作用が認められた。また、CYP3A4に対する時間依存的な阻害作用も認められた（150535試験）。一方、20170543試験の第I相部分パート2eのミダゾラムサブスタディにおいて、sotorasibは阻害作用以上に誘導作用を示した（2.3.6項）。

sotorasibはin vitroにおいてCYP3A4、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対する誘導作用を示したが、CYP1A2に対する誘導作用は認められなかった（150536試験）。sotorasibの代謝物M24はin vitroにおいてCYP3A4に対する時間依存的な阻害作用（150535試験）、並びにCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9及びCYP2C19に対する誘導作用を示した（150536試験）。

1.3.3 sotorasibのトランスポーターに基づく薬物相互作用

In vitroにおいて、sotorasibはP-糖タンパク質（P-gp）の基質である一方、乳癌耐性タンパク質（BCRP）の基質ではないことが示された（150540試験）。sotorasibは、ヒト有機アニオントランスポーター（OAT）3、OATP1B1、multidrug and toxin extrusion transporter（MATE）1、MATE2-K及びP-gpの阻害剤であった。BCRP、MATE1/MATE2-K及びP-gpの阻害を除いて、sotorasibがトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（150539試験）。sotorasibの代謝物M24はP-gpの基質であり、in vitroにおいてヒトOAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1及びP-gpに対する阻害作用を示した（150539及び150540試験）。

1.3.4 臨床的に意味のある薬物相互作用の予測

Basic-static式に基づいて、20170543試験の第I相部分での960 mg投与コホートで得られた最高血漿中濃度（C_{max}）の実測値を用いて臨床における薬物相互作用の可能性を評価した（モジュール2.6.4 7項）。In vitroでの阻害定数（K_i）を血漿中タンパク非結合率で補正して、非結合型阻害定数（$K_{i,u}$）を算出した。sotorasibはin vitroにおいてCYP3A、CYP2C8、CYP2D6に対して阻害作用を持つことが予測され、特にCYP3AについてはR値が最も大きかった。定常状態におけるM24の非結合型C_{max}は、約0.07 μM（20170543及び150530試験）であり、CYP2C9に対する$K_{i,u}$である約3.5 μM（150535及び154075試験）に比べ、約1/50の低値であった。このことから、M24が臨床での薬物相互作用を起こす可能性は低いと判断した。

sotorasib及びM24は、CYP3A mRNAの発現系において、臨床的に意味のある誘導作用を持つことも予測された。CYP3Aについては、予想される薬物相互作用が複雑（CYP阻害、不活性化及び誘導の同時発現）であることから、sotorasibの臨床試験（20170543試験の第I相部分パート2eミダゾラムサブスタディ）を計画し、実施した。このサブスタディでは、CYP3A4に対するsotorasibと代謝物の両方を含めた薬物相互作用の可能性を評価した。CYP2C8及びCYP2D6については、それぞれメカニズムに基づく静的モデル又は生理学的薬物速度論（PBPK）モデルによる予測を行った（153468試験）。その結果、CYP分子腫に選択的な基質との併用投与による濃度-時間曲線下面積（AUC）の増加の程度は、欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（Guideline on DDI, EMA 2012）及び米国食品医

薬品局（FDA）のガイダンス（Guidance for In Vitro Drug Interaction Studies FDA 2020）が規定する1.25倍の範囲内であると予測されたことから、sotorasibの臨床試験は不要であると考えられた。

EMA及びFDAのトランスポーターに基づく薬物相互作用ガイダンス（Guideline on DDI, EMA 2012及びUS FDA 2020）に準拠して、20170543試験の第I相部分での960 mgコホート1で観察された血漿中曝露量の最高値を用いて各トランスポーターのR値を算出した（モジュール2.6.4 7項）。MATE1及びMATE2-Kにおいて、sotorasibによる阻害に関する最大の推定R値が算出された（$R=1+[I_{max,u}]/[IC_{50}]$：$I_{max,u}$は定常状態での阻害に関わる最高血漿中非結合型濃度、IC_{50}は50%阻害濃度）。P-gp及びBCRPについても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、sotorasibは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。OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3又は有機カチオントランスポーター（OCT）2については、basic-static式に基づいて計算したところ、sotorasibは臨床的に意味のある薬物相互作用は起こさないと予測された。

1.4 薬物動態学的及び薬力学的特性を検討する臨床試験の概要

sotorasibの臨床薬理は、表 26に示す9つの臨床薬理試験で評価した。個々の試験の要約は、2項に示す。

- 20170543試験は、第I/II相、非盲検、用量探索／用量拡大、国際共同試験であり、sotorasibの有効性、安全性、忍容性、PK（単回投与及び定常状態でのsotorasibのAUC及びC_{max}が含まれるが、ただしそれだけに限定せず）を検討した。本試験には日本人も登録された。
- 20190321試験では、健康成人における[^{14}C]-sotorasibの吸収、代謝及び排泄を検討した。
- 薬物相互作用試験（20190317、20190318、20190319、20190320及び20200199試験）では、sotorasibを被相互作用薬として評価した。これらの試験においてsotorasibのPKに対する併用薬であるメトホルミン（MATE1/MATE2-K基質）、イトラコナゾール（CYP3A4/P-gpの強い阻害薬）、リファンピシン（OATP1B1/1B3阻害薬及びCYP3A4/P-gpの誘導薬）及び絶食下でのオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）、又は非絶食下でのファモチジン（ヒスタミンH_2受容体拮抗薬）若しくはオメプラゾールの影響をそれぞれ検討した。
- 以下の3つの薬物相互作用試験では、sotorasibを相互作用薬としての評価も行った。
  - 20170543試験のサブスタディでは、sotorasibの併用時及び非併用時におけるミダゾラム（CYP3A4に感受性の高い基質）のPKを評価した（要約は2.3.6項に記載）。
  - 20190315試験ではsotorasibの併用時及び非併用時におけるジゴキシン（臨床でのP-gpの基質）のPKを評価した。
  - 20190317試験では、sotorasibの併用時及び非併用時におけるメトホルミンのPKを評価した。

sotorasib曝露量と補正QT間隔のベースラインからの変化並びに腎機能及び肝機能障害との関係は、第I/II相試験（20170543試験）で得られたデータに基づいて評価し、解析結果はそれぞれ4.1及び3.3項に示した。

日本人と非日本人のsotorasib PKの類似性並びに第I/II相試験（20170543試験）及び母集団PK解析（152921解析報告書）に基づく日本人のsotorasib用法・用量の評価については、5項に示す。生物薬

剤学的試験（20170543試験に付随した高脂肪食サブスタディ、並びに20190316及び20190500試験）の結果の要約は、それぞれ2.3.9、2.3.10及び2.3.11項に、詳細な記述は、モジュール2.7.1に示す。

2. 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者及び患者を対象とした薬物動態及び初期忍容性に関する試験

2.1.1 20170543試験

2.1.1.1 試験タイトル

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変異を有する進行非小細胞肺癌（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、薬力学及び有効性を評価する第I/II相非盲検試験

2.1.1.2 目的及び試験デザイン

本試験は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者［NSCLC、結腸直腸癌（CRC）及びその他の固形癌］を対象とした現在進行中の第I/II相多施設共同、非ランダム化、非盲検試験である。第I相部分は、ヒト初回投与（FIH）試験であり、用量探索（パート1）及び用量拡大（パート2）の2つのパートで構成された。第II相部分は、多施設共同、非盲検、非ランダム化単群試験であり、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）を対象にsotorasibの単独投与の安全性、忍容性及び有効性を評価した。

PK評価の主目的は、sotorasibを錠剤で経口投与したときのPK特性を検討することであった。

20170543試験のサブスタディとして、第I相部分パート2eではsotorasib併用時及び非併用時でのミダゾラムのPKを検討する薬物相互作用サブスタディ、並びに第I相部分パート1a及び2aで任意の被験者にsotorasib経口投与時のPKに対する高脂肪食の食事の影響を検討するサブスタディの2試験を実施した。薬物相互作用サブスタディは、2.3.6項に要約した。食事の影響サブスタディの結論の要約は、2.3.9項に示し、詳細はモジュール2.7.1に示す。

表 1に20170543試験での試験の相及びパートと対象癌腫、投与量及び用法を示す。

表 1 20170543試験の用量、投与条件及びスケジュール

Phase 1 or 2	Study Part[a]	Indication	Sotorasib Dose (mg)	Regimen (QD)
1	1a, 2a	Advanced Solid Tumors, Monotherapy	180, 360, 720, 960	Fasted
	1d, 2d	Advanced Solid Tumors, Monotherapy	960	Fed
	2e	Previously Untreated Metastatic NSCLC, Monotherapy	960	Fasted
2		Advanced Solid Tumors (NSCLC, CRC, other), Monotherapy	960	Fasted

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small-cell lung cancer; QD = once daily.

[a] Only parts that are relevant to the summary of clinical pharmacology are shown.

2.1.1.3 結果

被験者の内訳とベースライン特性

20170543試験における被験者の内訳、ベースライン特性及び安全性に関する結果は、モジュール2.7.3 2項及びモジュール2.7.4に示す。詳細については、治験総括報告書（モジュール5.3.5.2-1及びモジュール5.3.5.2-2）を参照のこと。

薬物動態

本試験の第I相部分では、KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者に対し、sotorasibは単独又は併用で経口投与された。用量探索（パート1）では、sotorasibは単独投与として、用量範囲180～960 mgで1日1回（QD）の空腹時経口投与（パート1a）、960 mg QDの食後投与（パート1d）、480 mgの1日2回（BID）の経口投与（パート1b）、又は用量範囲360～960 mgでQD経口投与とペムブロリズマブとの併用投与（パート1c）のいずれかで投与された。パート1aにおいて、KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者に単独投与として、Day 1及びDay 8にsotorasib 180、360、720及び960 mgを経口投与（QD）したときのsotorasibの血漿中濃度の平均値（+標準偏差：SD）の時間推移を図 2に示す。Day 1におけるsotorasibのC_{max}及び0時間から24時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-24h}）の幾何平均値は、180 mgから960 mgへの5.3倍の用量増加に対し、それぞれ1.4及び1.9倍の上昇であった（表 2）。同様にDay 8においても、180 mgから960 mgへの用量増加に対し、sotorasibのC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、それぞれ0.8及び1.3倍の上昇であった。パート1dのDay 1及びDay 8におけるsotorasib 960 mgの食後に経口投与（QD）後のsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移を図 3に示す。sotorasibの食後投与後のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、空腹時投与に比べ高値を示した（表 2）。

用量拡大パート（パート2）においても、KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者に空腹時及び食後に単独投与としてsotorasib 960 mgを経口投与（QD）した（それぞれ、パート2a及び2d）。空腹時投与及び食後投与の条件下で、sotorasib 960 mgを経口投与（QD）したときのsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移を、それぞれ図 2及び図 3に示す。未治療の転移性NSCLC被験者に、sotorasib 960 mgを空腹時経口投与（QD）したときのsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移を図 4に示す。パート2eにおける被験者の一部（サブセット）で実施したミダゾラムの薬物相互作用試験の要約を2.3.6項に示す。全体として、パート2におけるC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、パート1の用量探索コホートでの960 mg投与時と同様であった（表 2）。第I相部分において、単独投与コホートでの反復投与後の血漿中濃度の蓄積比の幾何平均値は、0.532～0.726であった。sototasibの血漿中濃度は960 mgを経口投与（QD）したいずれのコホートにおいてもサイクル2 Day 1までに定常状態に到達した。

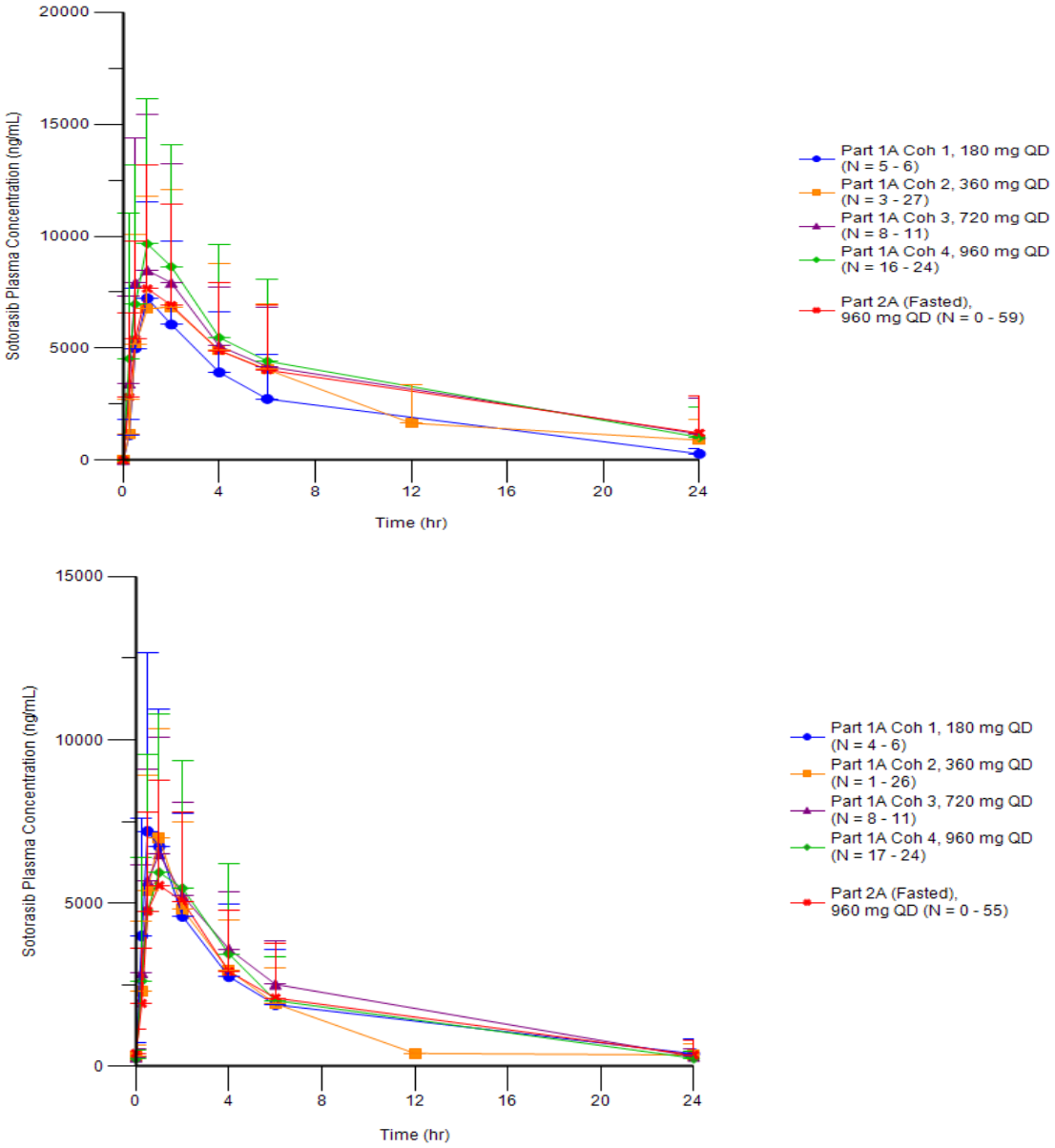
本試験の第II相部分では、KRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）の被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）した。CRC又はNSCLC以外の固形癌を有する被験者におけるsotorasibのPKの要約は、モジュール5.3.5.2-2に示す。血漿中濃度測定のためにグループA被験者では多数回採血、グループB被験者では少数回採血を行った。KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者のDay 1及びDay 8におけるsotorasib血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移を、図 5に示す。C_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、第I相部分と同様であった（表 2）。第I相部分での結果

と同様に、第II相部分の960 mg投与においてもsotorasibの血漿中濃度は、サイクル2 Day 1までに定常状態に到達した。

循環血中代謝物

第I相部分におけるDay 1及びDay 8のsotorasib投与後の代謝物M10、M18及びM24の血漿中濃度の時間推移を、それぞれ図 6及び図 7に示す。PKパラメータについては、表 3に示す。sotorasib QD投与後、M10の曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$）が最も高く、次にM24及びM18であった。すべての代謝物のピーク時の血漿中濃度は、Day 8におけるsotorasibのC_{max}に比べて低かった（表 3）。モジュール2.6.6 8.3項に示したように、M10及びM24に主な薬理作用はないと予想される（R20150198試験）。唯一M18がわずかな薬理作用を有していたが、この作用はsotorasibに比べ著しく低かった（R20150199試験）。

図 2　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 180、360、720及び960 mgを空腹時経口投与（QD）後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第I相部分）

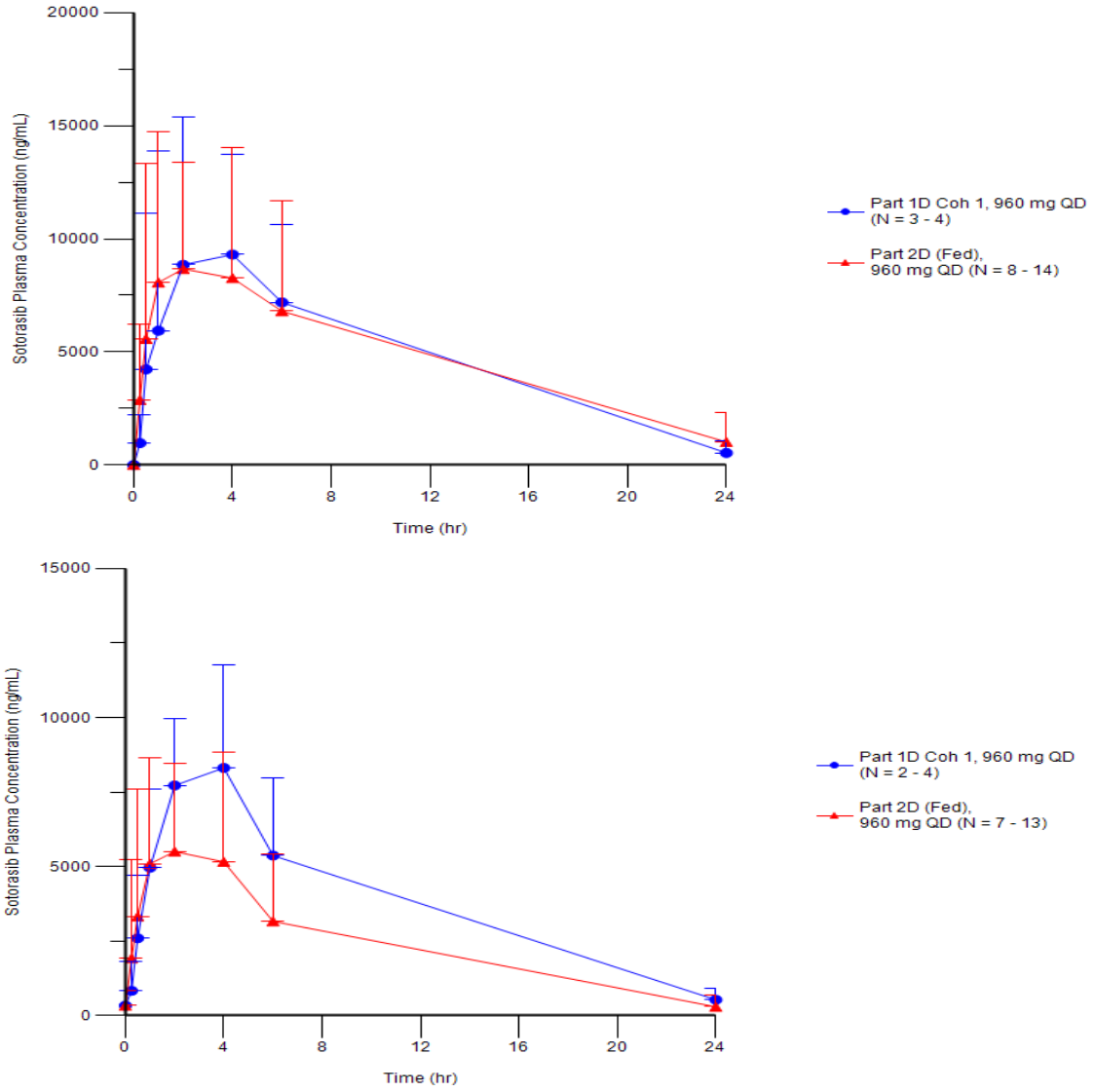


hr = hour; QD = once daily; Coh = Cohort; SD = standard deviation.

The top and bottom figures represent day 1 and 8, respectively.　Both figures are presented in the linear scale.　All parts shown represent data collected under fasted conditions.

[redacted]

図 3　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgを食後経口投与（QD）後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第I相部分）

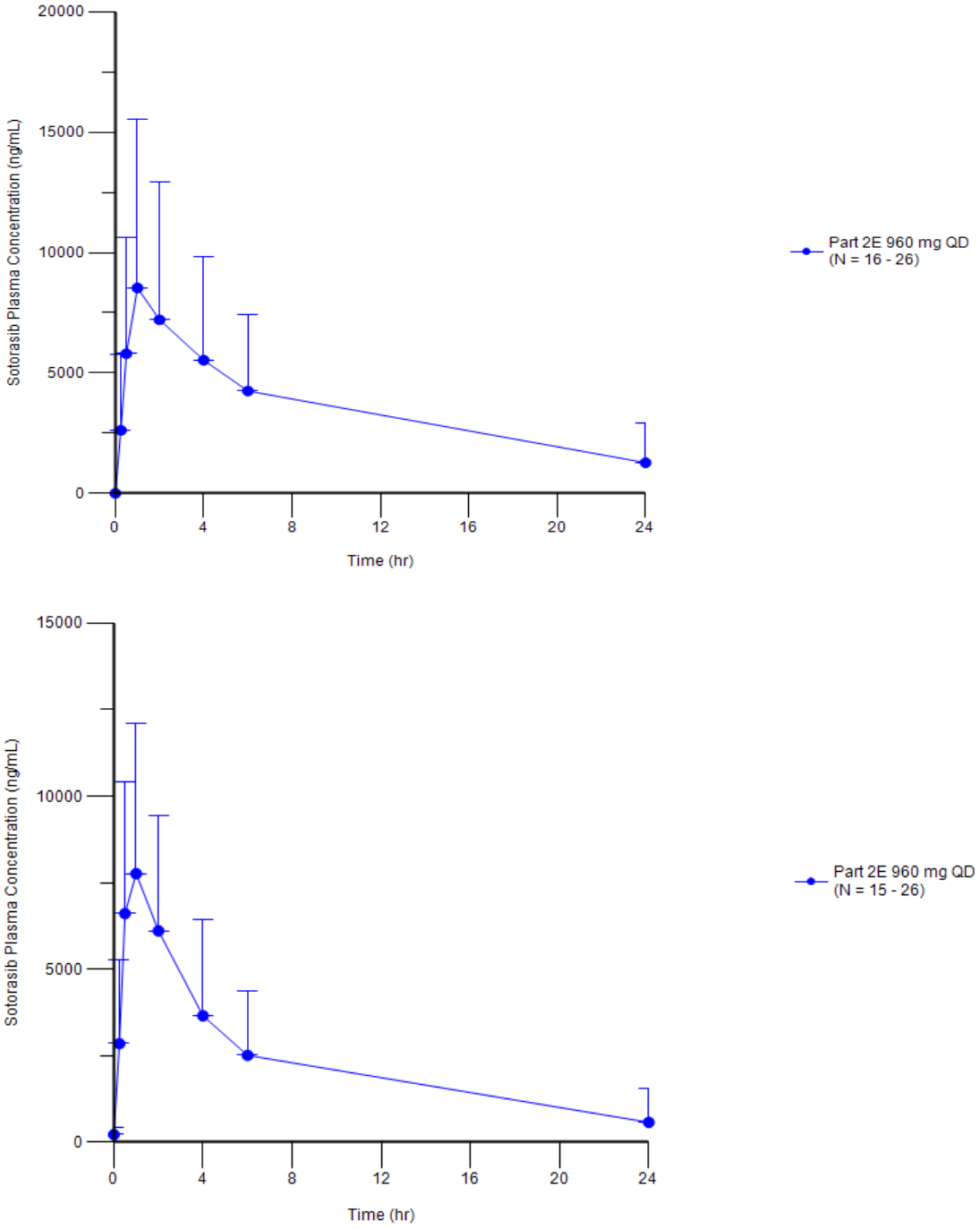


hr = hour; QD = once daily; Coh = Cohort; SD = standard deviation.

The top and bottom figures represent day 1 and 8, respectively.　Both figures are presented in the linear scale.　All parts shown represent data collected under fed conditions.

[redacted]

図 4　KRAS G12C変異の未治療転移NSCLC被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第I相部分、パート2e）



hr = hour; QD = once daily; NSCLC = non-small-cell lung cancer; SD = standard deviation.
The top and bottom figures represent day 1 and 8, respectively.　Both figures are presented in the linear scale.

[redacted]

表 2　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 180、360、720及び960 mgを経口投与（QD）後の薬物動態パラメータ（Day 1及びDay 8）

Treatment	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	AR
Phase 1 Part 1A (Fasted)				Day 1				
Part 1A cohort 1 180 mg, n = 6	1.0 (0.50 – 2.0)	6880 (7870, 51%)	40700 (46800, 64%)[a]	43600 (50200, 57%)	5.71 (0.815)[a]	4.42 (4.96, 50%)[a]	36.1 (41.1, 57%)[a]	NC
Part 1A cohort 2 360 mg, n = 26	1.1 (0.57 – 6.2)	6190 (8390, 64%)	60700 (76700, 63%)[c]	58400 (74300, 63%)[b]	6.45 (1.80)[c]	5.93 (8.35, 108%)[c]	53.1 (80.6, 122%)[c]	NC
Part 1A cohort 3 720 mg, n = 11	1.2 (0.50 – 4.1)	7570 (10300, 59%)	80800 (90500, 52%)[d]	84000 (96300, 57%)[e]	6.45 (1.95)[d]	8.91 (9.91, 48%)[d]	79.8 (83.3, 32%)[d]	NC
Part 1A cohort 4 960 mg, n = 24	1.5 (0.25 – 4.8)	8400 (10600, 59%)	67000 (85800, 88%)[c]	67700 (86700, 77%)[b]	5.49 (2.14)[c]	14.3 (17.4, 62%)[c]	106 (121, 49%)[c]	NC
Phase 1 Part 1A (Fasted)				Day 8				
Part 1A cohort 1 180 mg, n = 6	0.73 (0.50 – 1.2)	6440 (7630, 67%)	NC	31700 (40800, 89%)	5.13 (1.99)[a]	5.68 (6.81, 56%)	37.6 (40.8, 43%)	0.726 (0.769, 42%)
Part 1A cohort 2 360 mg, n = 24	1.0 (0.50 – 4.0)	6310 (7330, 43%)	NC	38900 (43700, 49%)[b]	5.53 (1.84)[f]	9.25 (10.5, 55%)[b]	67.9 (81.0, 95%)[f]	0.666 (0.805, 80%)[g]
Part 1A cohort 3 720 mg, n = 11	1.1 (0.53 – 4.0)	5450 (6760, 50%)	NC	42100 (48500, 49%)	4.75 (1.16)[l]	17.1 (20.9, 82%)	153 (653, 264%)[h]	0.604 (0.641, 36%)[e]
Part 1A cohort 4 960 mg, n = 24	1.1 (0.22 – 6.5)	5390 (6820, 65%)	NC	32400 (42300, 75%)[i]	5.07 (1.08)[j]	29.6 (37.8, 67%)[i]	208 (252, 63%)[j]	0.532 (0.587, 45%)[k]

表 2　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 180、360、720及び960 mgを経口投与（QD）後の薬物動態パラメータ（Day 1及びDay 8）（続き）

Treatment	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (h·ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	AR
Phase 1				Day 1				
Part 1D cohort 1 (Fed) 960 mg QD, N = 4	3.9 (0.88 – 4.1)	9120 (10600, 58%)	177000[m]	86100 (106000, NR)[n]	5.69[m]	5.43[m]	44.6[m]	NC
Part 2A (Fasted), 960 mg QD, N = 59	1.2 (0.28 – 24)	7650 (9230, 57%)	67000 (78400, 63%)[p]	64900 (78700, 71%)[o]	5.32 (1.78)[p]	14.3 (16.4, 52%)[p]	105 (120, 67%)[p]	NC
Part 2D (Fed), 960 mg QD, N = 14	1.9 (0.48 – 5.9)	9710 (11500, 65%)	97200 (111000,55%)[h]	103000 (122000, 64%)[q]	5.25 (2.10)[h]	9.87 (11.3, 54%)[h]	70.7 (75.9, 43%)[h]	NC
Part 2E (First Line and Midazolam DDI [Fasted]), 960 mg QD, N = 26	1.0 (0.52 – 20)	7110 (9250, 70%)	67800 (90500, 76%)[c]	66400 (86000, 71%)[b]	5.16 (1.75)[c]	14.2 (18.6, 72%)[c]	99.0 (122, 70%)[c]	NC
Phase 1				Day 8				
Part 1D cohort 1 (Fed) 960 mg QD, N = 4	4.1 (2.0 – 4.1)	8060 (8520, 37%)	NC	72000 (80300, NR)[n]	3.68[m]	13.3 (14.9, NR)[n]	114[m]	NR
Part 2A (Fasted), 960 mg QD, N = 53	1.0 (0.42 – 6.2)	5780 (6650, 49%)	NC	38200 (44000, 56%)[r]	4.60 (1.09)[w]	25.1 (28.7, 53%)[r]	176 (203, 59%)[s]	0.567 (0.599, 35%)[t]
Part 2D (Fed), 960 mg QD, N = 13	2.0 (0.52 – 4.2)	6500 (7240, 52%)	NC	50300 (58800, 62%)[u]	4.09 (0.612)[h]	19.1 (22.1, 55%)[u]	124 (136, 47%)[h]	0.556 (0.569, 23%)[h]
Part 2E (First Line and Midazolam DDI [Fasted]), 960 mg QD, N = 24	1.0 (0.50 – 6.1)	6970 (8170, 51%)	NC	45800 (55900, 66%)[g]	4.62 (1.87)[v]	20.9 (25.4, 64%)[g]	144 (169, 71%)[g]	0.622 (0.654, 31%)[v]

表 2　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 180、360、720及び960 mgを経口投与（QD）後の薬物動態パラメータ（Day 1及びDay 8）（続き）

Treatment	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	AR
Phase 2				Day 1				
NSCLC, 960 mg QD, N = 25	1.0 (0.23 – 6.3)	5870 (8320, 59%)	75500 (86700, 51%)[j]	73000 (81500, 44%)[v]	5.56 (1.69)[j]	12.7 (15.2, 75%)[j]	98.2 (112, 61%)[j]	NC
Phase 2				Day 8				
NSCLC, 960 mg QD, N = 21	1.0 (0.25 – 10)	4970 (7180, 55%)	NC	36600 (43900, 58%)[i]	5.19 (1.99)[k]	26.2 (32.5, 76%)[i]	211 (367, 135%)[i]	0.557 (0.651, 59%)[c]

AR = accumulation ratio; AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CL_{ss}/F = apparent total plasma clearance at steady-state; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; DDI = drug-drug interaction; NC = not calculated; NR = not reported; NSCLC = non-small-cell lung cancer; QD = once daily; t_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state; V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase; SD = standard deviation; PK = pharmacokinetics.

Data presented as Geometric Mean (Mean, CV%) for all PK Parameters except for t_{max}, and $t_{1/2,z}$ which is presented as Median (Range) and Mean (SD), respectively.

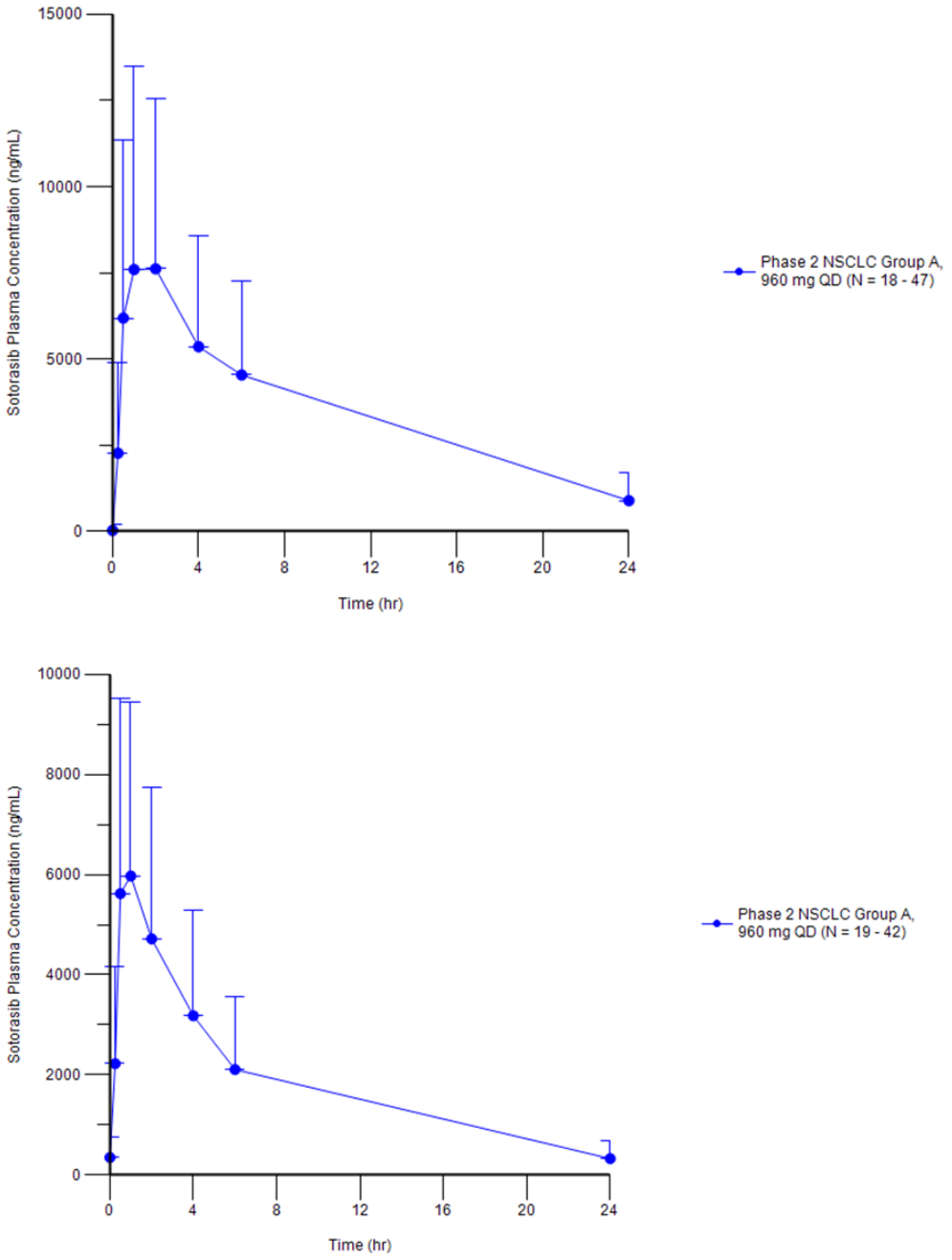
Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Note: CL_{ss}/F and V_{ss}/F are reported for day 8.

[a] N = 5; [b] N = 22; [c] N = 17; [d] N = 8; [e] N = 9; [f] N = 21; [g] N = 20; [h] N = 10; [i] N = 18; [j] N = 15; [k] N = 16; [l] N = 7; [m] N = 1; [n] N = 2; [o] N = 47; [p] N = 36; [q] N = 12; [r] N = 45; [s] N = 41; [t] N = 38; [u] N = 11; [v] N = 19; [w] N = 39

[redacted]

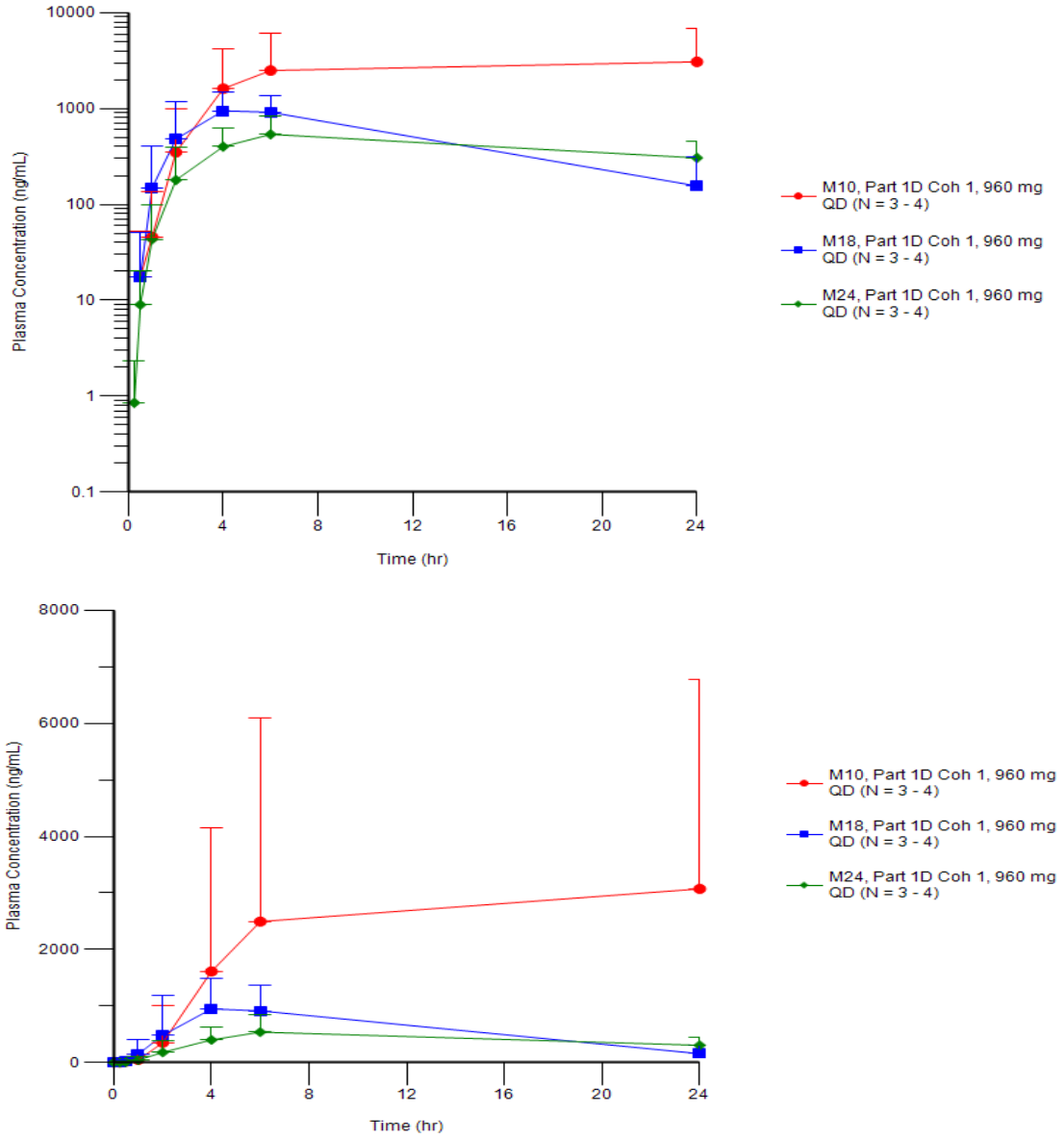
図 5　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第II相部分）



hr = hour; QD = once daily; NSCLC = non-small-cell lung cancer; SD = standard deviation.
The top and bottom figures represent day 1 and 8, respectively and both panels are in linear scale.

[redacted]

図 6　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）後のDay 1における代謝物M10、M18及びM24の血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第I相部分）

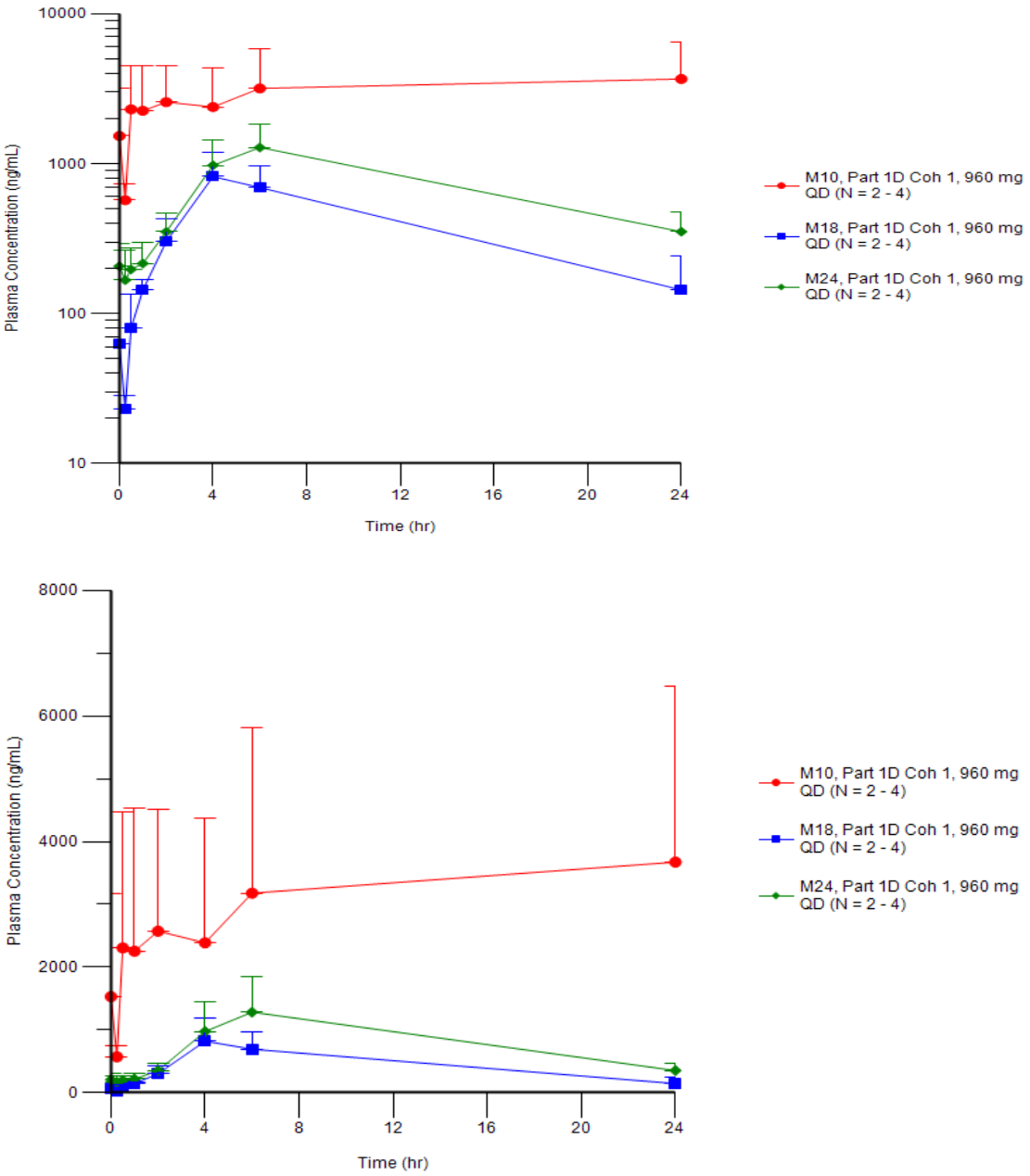


hr = hour; QD = once daily; Coh = Cohort; SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

[redacted]

図 7　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）後のDay 8における代謝物M10、M18及びM24の血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（第I相部分）



hr = hour; QD = once daily; Coh = Cohort; SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

[redacted]

表 3　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mgを経口投与（QD）後のDay 1及びDay 8におけるsotorasib代謝物M10、M18及びM24の薬物動態パラメータ（第I相部分）

Treatment	Day 1			Day 8		
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)
M10						
960 mg QD N = 4	15 (5.9 – 24)	1200 (2580, 138%)	4540[a]	6.0 (6.0 – 24)	2610 (3340, 79%)	78500[a]
M18						
960 mg QD N = 4	5.0 (3.9 – 6.1)	830 (1000, 54%)	3140[a]	4.1 (4.0 – 6.1)	806 (848, 40%)	9760[a]
M24						
960 mg QD N = 4	6.0 (5.8 – 6.1)	470 (538, 56%)	3890[a]	6.0 (6.0 – 6.1)	1180 (1280, 44%)	11500[a]

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; QD = once daily; t_{max} = time to reach C_{max}; PK = pharmacokinetics.

[a] N=1.

Data presented as Geometric Mean (Mean, CV%) for all PK Parameters except for t_{max} which is presented as Median (Range). Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: 20170543 Phase 1 CSR Table 11-6.

2.1.1.4　結論

第I相部分において、sotorasib 180～960 mgの経口投与（QD）後のsotorasibの曝露量（C_{max}及びAUC_{0-24h}）は、用量比を下回って増加した。検討したすべての用量（180～960 mg）において、蓄積はみられなかった。被験者に960 mgを空腹時又は食後に投与したとき、食後投与のsotorasibの曝露量は、空腹時投与と同様であった。第II相部分におけるsotorasib 960 mgの経口投与（QD）後の曝露量（C_{max}及びAUC_{0-24h}）は、第I相部分での結果と同様であった。sotorasib 960 mgを経口投与（QD）したとき、第I相及び第II相部分のいずれにおいても血漿中濃度は、サイクル2 Day 1までに定常状態に到達した。

2.1.2　20190321試験

2.1.2.1　試験タイトル

健康男性被験者を対象として[^{14}C]-sotorasibを単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第I相非盲検試験

2.1.2.2　目的及び試験デザイン

本試験は健康男性被験者を対象として[^{14}C]-sotorasibの吸収、代謝及び排泄を検討する第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与試験である。被験者は、一晩絶食した後のDay 1に約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回経口投与を受けた。規定された時点に血液、尿及び糞便をDay 14まで採取し、sotorasib及び総放射能の血漿中濃度を測定した。試験期間中、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- マスバランス：健康男性被験者に[^{14}C]-sotorasibを経口投与したときの、[^{14}C]-sotorasib及び関連する代謝物の主排泄経路の検討及び放射能の総回収率の評価
- PKパラメータ：健康男性被験者に[^{14}C]-sotorasibを単回経口投与したときの、総放射能及びsotorasibのPKの検討

2.1.2.3 結果

被験者の内訳とベースライン特性

合計8例の健康男性被験者を組み入れ、試験を完了した。8例中4例が白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人が4例であった。年齢（中央値）は32.5歳（範囲：23～46）であった。

薬物動態

単回投与後の血漿中sotorasib濃度、並びに全血中及び血漿中総放射能濃度のデータは、sotorasibの投与を受けた8例の被験者から得られた。血漿中sotorasib濃度、並びに全血中及び血漿中総放射能濃度の時間推移は、多相性の消失を示した（図 8）。約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回経口投与後のsotorasibのPKパラメータの記述統計量を、表 4に示す。血漿中総放射能に対する血漿中sotorasibの$AUC_{0\text{-}312h}$の幾何平均比（幾何CV%）は、0.196（32.5%）であった（モジュール5.3.3.1-1 表9）。血漿中総放射能に対する全血中総放射能の$AUC_{0\text{-}312h}$の幾何平均比（幾何CV%）は、1.00（17.1%）であった（モジュール5.3.3.1-1 表11）（図 9）。血漿中sotorasib、全血中総放射能及び血漿中総放射能の$t_{1/2,z}$の平均値（SD）は、それぞれ6.35（4.07）、174（75.6）及び128（73.4）時間であった（モジュール5.3.3.1-1 表9、表10及び表11）。平均して、未変化体の尿中排泄率（幾何平均値、SD）は、sotorasib投与量の1.47%（0.788）であったことから、腎クリアランスの幾何平均値（SD）は、0.41 L/h（0.258）と算出された（表 5）。

投与後24時間及び312時間における循環血漿中総放射能濃度は低く、sotorasibのC_{max}の幾何平均値のそれぞれ1/6及び1/66であった。

放射能回収率

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（CV%）は、80.6%（6.99%）であった（モジュール5.3.3.1-1 表12）（図 10）。糞便への排泄が主排泄経路であり、投与[^{14}C]-sotorasibに対する回収率の幾何平均値（SD）は、糞便中が74.4%（5.14）（未変化体は53.0%）、尿中が5.81%（2.33）（未変化体は1.39%）であった（表 6）。

代謝物プロファイリング

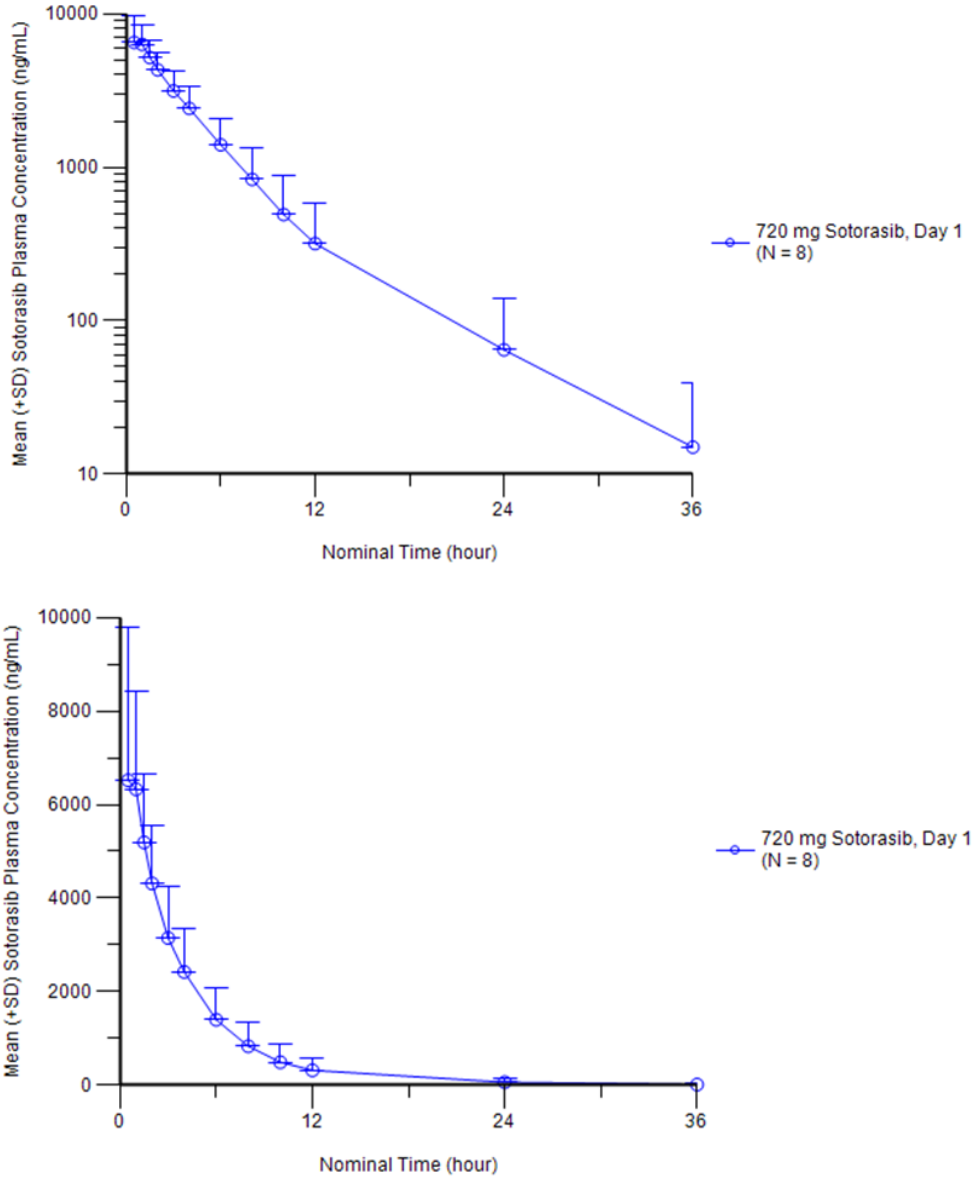
代謝物のプロファイリングは、血漿、尿及び糞便について実施した。希釈した血漿を高速液体クロマトグラフィーに直接注入したとき、M10、sotorasib及びM24がそれぞれ総放射能の26.8%、17.1%及び7.81%存在した。尿においては、M10及びsotorasibの2種が主要な構成成分として同定され、それぞれ投与放射能の1.49%及び1.39%であった。糞便においては、sotorasibが唯一同定され、投与放射能の53%であった。

代謝物の同定

投与放射能の5%以上を占める糞便中の代謝物の構造決定を試みた。尿については、投与放射能の5%以上を占める代謝物は存在しなかったため、尿中代謝物の構造決定は行わなかった。血漿中の放射能成分については、代謝物の構造決定を試みた。同定した血漿、尿及び糞便中の代謝物を表 7に示す。同定された代謝物は、単回及び反復投与した進行固形癌被験者のいずれにおいても検出され、定量も行われた（図 6、図 7及び表 3）。

ヒトにおける推定代謝経路を図 11に示す。

図 8　健康男性被験者に約1 μCiの[^{14}C] sotorasibを含むsotorasib 720 mgを単回経口投与後の血漿中sotorasib濃度の平均値（+SD）の時間推移



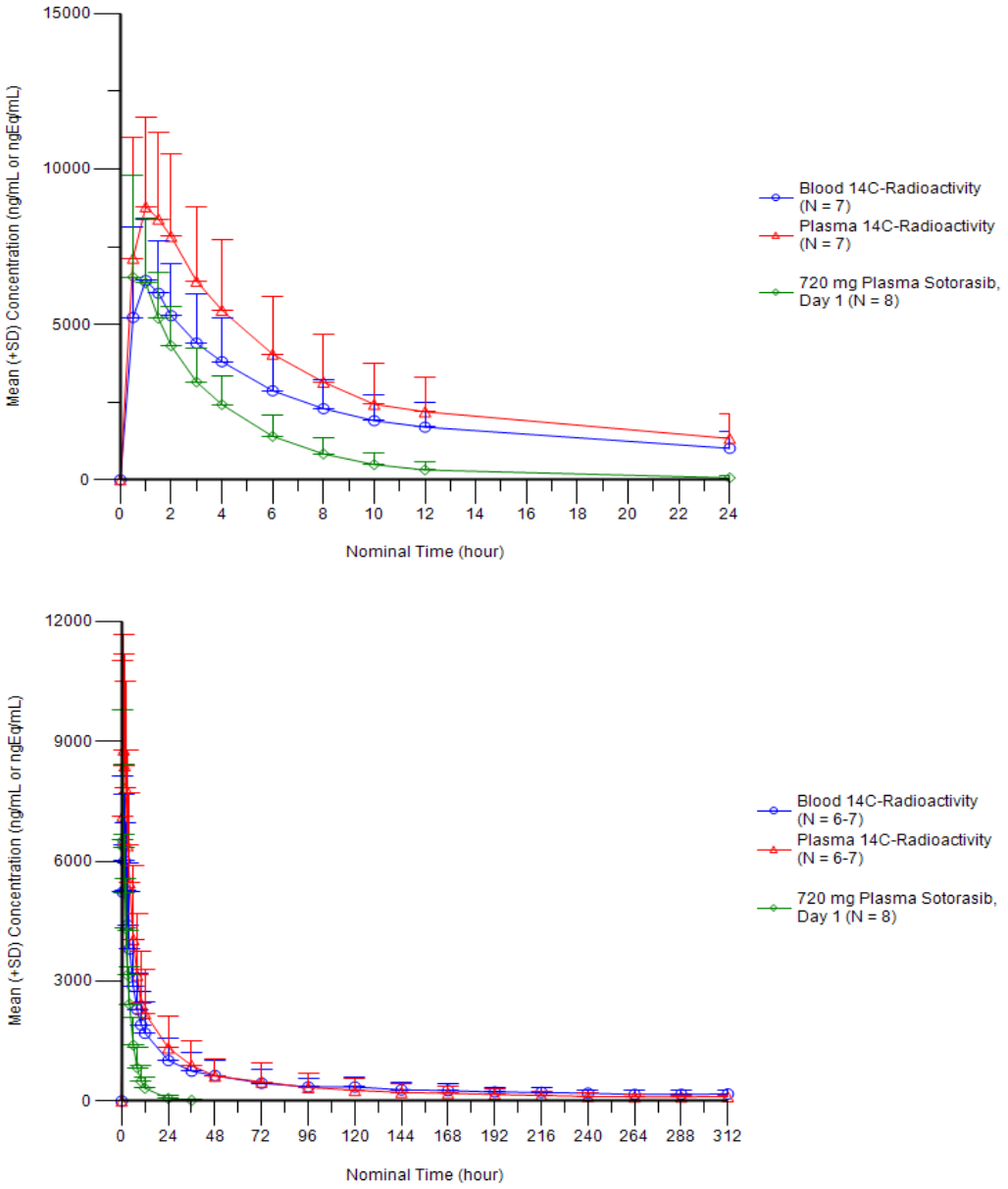
SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

図 9　血漿中sotorasib濃度並びに血漿中及び全血中放射能濃度の算術平均値（+SD）の時間推移



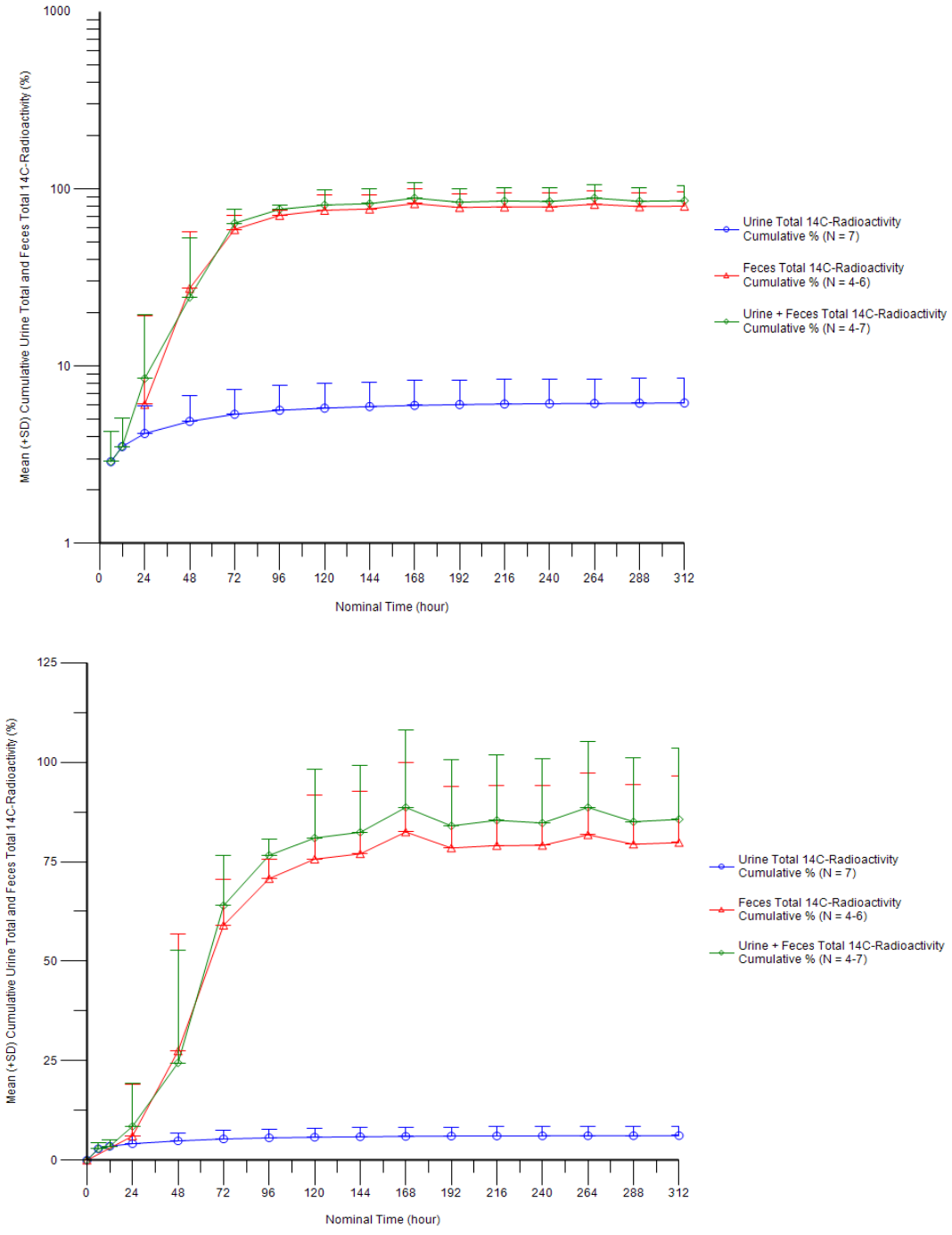
SD = standard deviation.

Top and bottom panel represent linear scale.　Top panel depicts the first 24 hours following dose administration.　Bottom panel depicts the entire collection period (312 hours).

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

図 10　尿中及び糞便中における投与放射能に対する累積回収率（%）の算術平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

One subject had high background radioactivity and therefore was excluded from the urine and feces total ^{14}C-radioactivity cumulative summary statistics. In addition, subjects with no results for total fecal ^{14}C-radioactivity at sample collection timepoints above 48 hours were not included in the urine + feces total ^{14}C-radioactivity cumulative summary statistics.

[redacted]

表 4　健康男性被験者における約1 μCiの[^{14}C] sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回経口投与後の血漿中sotorasibの薬物動態パラメータ

Summary Statistics	720 mg Sotorasib Containing Approximately 1 μCi of [^{14}C]- sotorasib			
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	8	8	8	8
Geometric Mean	0.78	6690	25900	26100
Mean	0.88	7100	27700	27900
SD	0.44	3020	12800	12900
Min	0.50	4610	18800	19000
Median	0.75	6420	24400	24500
Max	1.5	14200	58400	58700
CV%	51	43	46	46

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; t_{max} = time to reach C_{max}; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% (arithmetic) which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

[redacted]

表 5　健康男性被験者における約1 μCiの[^{14}C] sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回経口投与後の尿中排泄sotorasibの薬物動態パラメータ

	Total A_{eu} (mg)	Total f_{eu} (%)	CL_R (L/h)
N	8	8	8
Geometric Mean	10.6	1.47	0.406
Mean	11.7	1.62	0.469
SD	5.68	0.788	0.258
Min	6.21	0.863	0.139
Median	8.68	1.21	0.378
Max	21.0	2.92	0.903
CV%	49	49	55

A_{eu} = cumulative amount of sotorasib excreted in urine per sampling interval; CL_R = renal clearance of sotorasib; CV = coefficient of variation; f_{eu} = cumulative percentage of sotorasib dose excreted in urine per sampling interval; ; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for CV% (arithmetic) which is presented to the nearest integer.

[redacted]

表 6　健康男性被験者における約1 μCiの[^{14}C] sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回経口投与後の総放射能の尿中及び糞中回収率

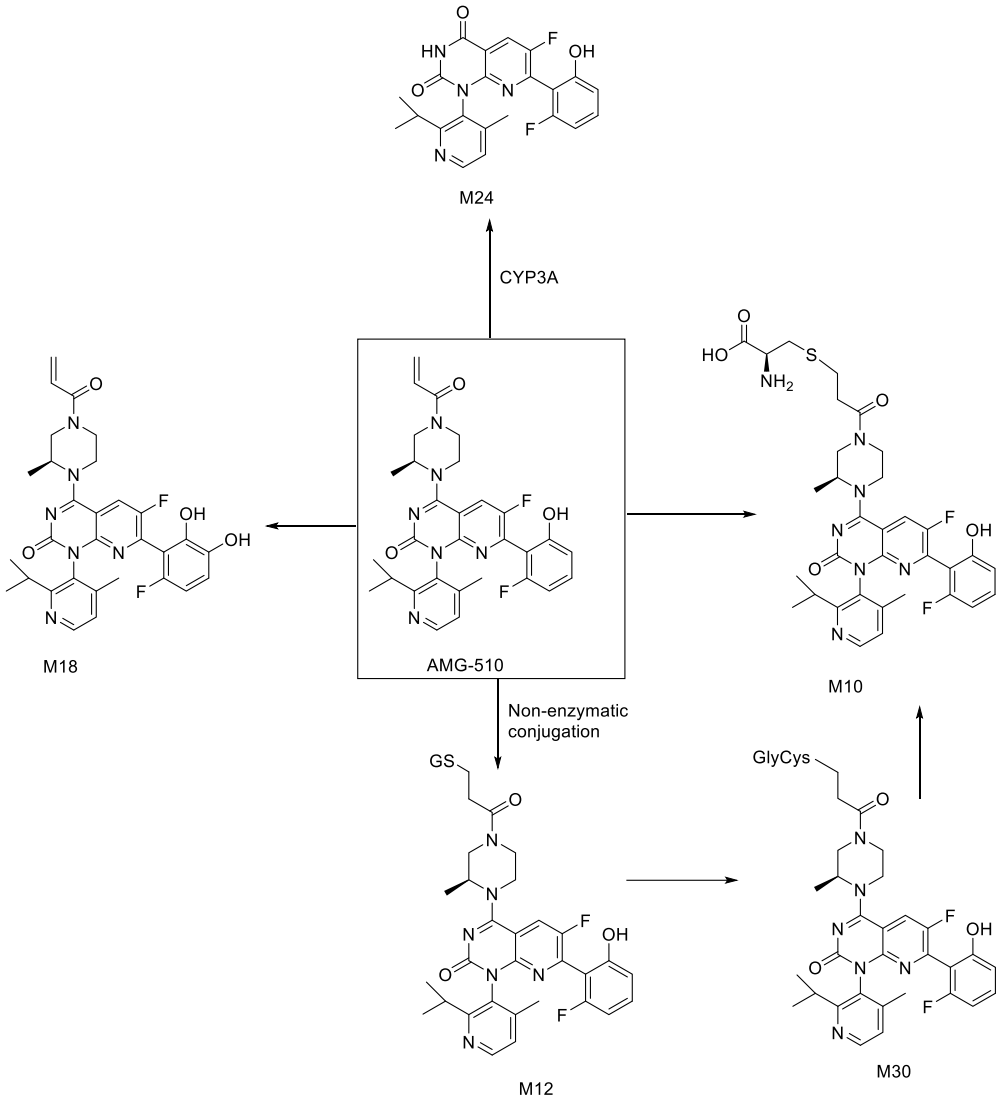
Summary Statistics	720 mg Sotorasib Containing Approximately 1 μCi [^{14}C]-sotorasib			
	Total A_{eu} (mgEq)	Total f_{eu} (%)	Total A_{ef} (mgEq)	Total f_{ef} (%)
N	7	7	7	7
Geometric Mean	42100	5.81	539000	74.4
Mean	44900	6.19	540000	74.6
SD	16800	2.33	36900	5.14

A_{eu} = cumulative amount of total radioactivity excreted in urine per sampling interval; A_{ef} = cumulative amount of total radioactivity excreted in feces per sampling interval; f_{eu} = percentage of total radioactive dose excreted in urine per sampling interval; f_{ef} = percentage of total radioactive dose excreted in feces per sampling interval; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures.

[redacted]

図 11　ヒトにおけるsotorasibの推定代謝経路



GlyCys = cysteinylglycine; GS = glutathionyl.

Figure created based on information in Studies 20190321, 150537, and 154076.

表 7　ヒトの血漿、尿及び糞便中で同定された代謝物

Component	Molecular Weight[a] (Da)	Molecular Formula	Nominal Retention Time (min)[b]	Plasma	Urine (%Dose)	Feces (%Dose)
M154: AMG3414811#2	154	$C_8H_{14}ON_2$	5.3	X	✓ (<0.12%)	X
M681: M10	681	$C_{33}H_{37}O_5N_7F_2S$	21.9	✓	✓ (1.49%[c])	✓ (<1.49%)
M867: M12	867	$C_{40}H_{47}O_9N_9F_2S$	22.6	X	X	✓ (<1.49%)
M576: M18	576	$C_{30}H_{30}O_4N_6F_2$	27.4	✓	✓ (<0.12%)	✓ (<1.49%)
M560: sotorasib	560	$C_{30}H_{30}O_3N_6F_2$	33.9	✓	✓ (1.39%[c])	✓ **(52.97%)**
M424: M24	424	$C_{22}H_{18}O_3N_4F_2$	38.1	✓	✓ (<0.12%)	✓ (<1.49%)

✓ Component confirmed as present by liquid chromatography-mass spec.

X Component not present or below limit of detection (peak height <1e4)

The region identifier shown in **BOLD** indicates >5% or more of the dose in feces.

[a] Molecular weights quoted are mono-isotopic and refer to unlabelled components

[b] Retention times are nominal and are taken from accurate mass extracted ion chromatograms for a mixed reference standard

[c] Provisionally assigned based on retention time alignment with the urine profile from Pharmaron Advanced Bioanalytical Services (Study 145/006)

Source: Study 20190321 Addendum 1 AGN/2 Metabolite Identification Report; Table: 10.

2.1.2.4　結論

約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含むsotorasib 720 mgを単回経口投与したとき、血漿中sotorasib並びに血漿中及び全血中総放射能濃度は、同様に投与後0.5～2.00時間にピーク濃度に到達した。$AUC_{0\text{-}312h}$で比較したとき、血漿中sotorasibは血漿中総放射能の約20%であった。放射能の赤血球への特異的な移行はみられなかった。投与後24時間及び312時間での循環血漿中総放射能濃度は低く、sotorasibのC_{max}の幾何平均値のそれぞれ1/6及び1/66であった。

希釈した血漿中において、M10とsotorasibは主要な構成成分として同定されたが、M24の存在割合は小さく、それぞれが血漿中総放射能に占める割合は26.8%、17.1%及び7.81%であった。糞便への排泄が主消失経路であった。糞便中には未変化体のsotorasibが最も多く存在し、唯一同定された糞便中放射能成分であり、投与放射能の約53%を占めた。尿中では、M10とsotorasibが主要構成成分として同定されたが、いずれも投与量の5%未満であった。健康男性被験者における約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含むsotorasib 720 mgの単回投与は、安全で忍容性は良好であった。

2.2　内因性要因に関する試験

内因性要因については、母集団PK解析より検討し、その内容は3.3項に記載した。

2.3　外因性要因に関する試験

薬物相互作用に関する5試験（20190317、20190318、20190319、20190320及び20200199試験）において、sotorasibを被相互作用薬として評価した。これらの試験では、sotorasibのPKに対するメトホル

ミン、イトラコナゾール、リファンピシン、オメプラゾール（以上、空腹時投与）、又はファモチジン若しくはオメプラゾール（以上、食後投与）の併用投与の影響を検討した。

また、薬物相互作用に関する3試験（20170543試験パート2eのミダゾラム併用サブスタディ、20190315試験及び20190317試験）において、sotorasibを相互作用薬として評価した。20170543試験には、ミダゾラムの単独投与後及びsotorasibとの併用投与後のミダゾラムのPKを評価することを目的とした薬物相互作用サブスタディが含まれていた（要約は、2.3.6項に記載）。20190315試験では、ジゴキシンの単独投与後及びsotorasibとの併用投与後のジゴキシンのPKを評価した。20190317試験では、メトホルミンの単独投与後及びsotorasibとの併用投与後のメトホルミンのPKを評価した。

2.3.1 20190317試験

2.3.1.1 試験タイトル

健康被験者を対象としてメトホルミンとsotorasibの薬物相互作用を検討する第I相非盲検試験

2.3.1.2 目的及び試験デザイン

本試験は、健康な男性被験者及び妊娠する可能性のない女性被験者を対象とした第I相、単施設、非盲検、薬物相互作用試験である。本試験では、健康被験者を対象としてメトホルミンのPK及び血糖降下作用に対するsotorasibの影響、及びsotorasibのPKに対するメトホルミンの影響を評価した。被験者は、Day 1にメトホルミンの単回投与を受け、ウオッシュアウト期間の後、Day 4にsotorasibの単回投与を受けた。被験者は、Day 8にsotorasib単回投与とメトホルミンの単回投与の併用投与を受けた。規定された時点に採血を行い、メトホルミンとsotorasibの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性と忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者におけるメトホルミンのPKに及ぼすsotorasibの影響の評価
- 健康被験者におけるsotorasibのPKに及ぼすメトホルミンの影響の評価

2.3.1.3 結果

被験者の内訳とベースライン特性

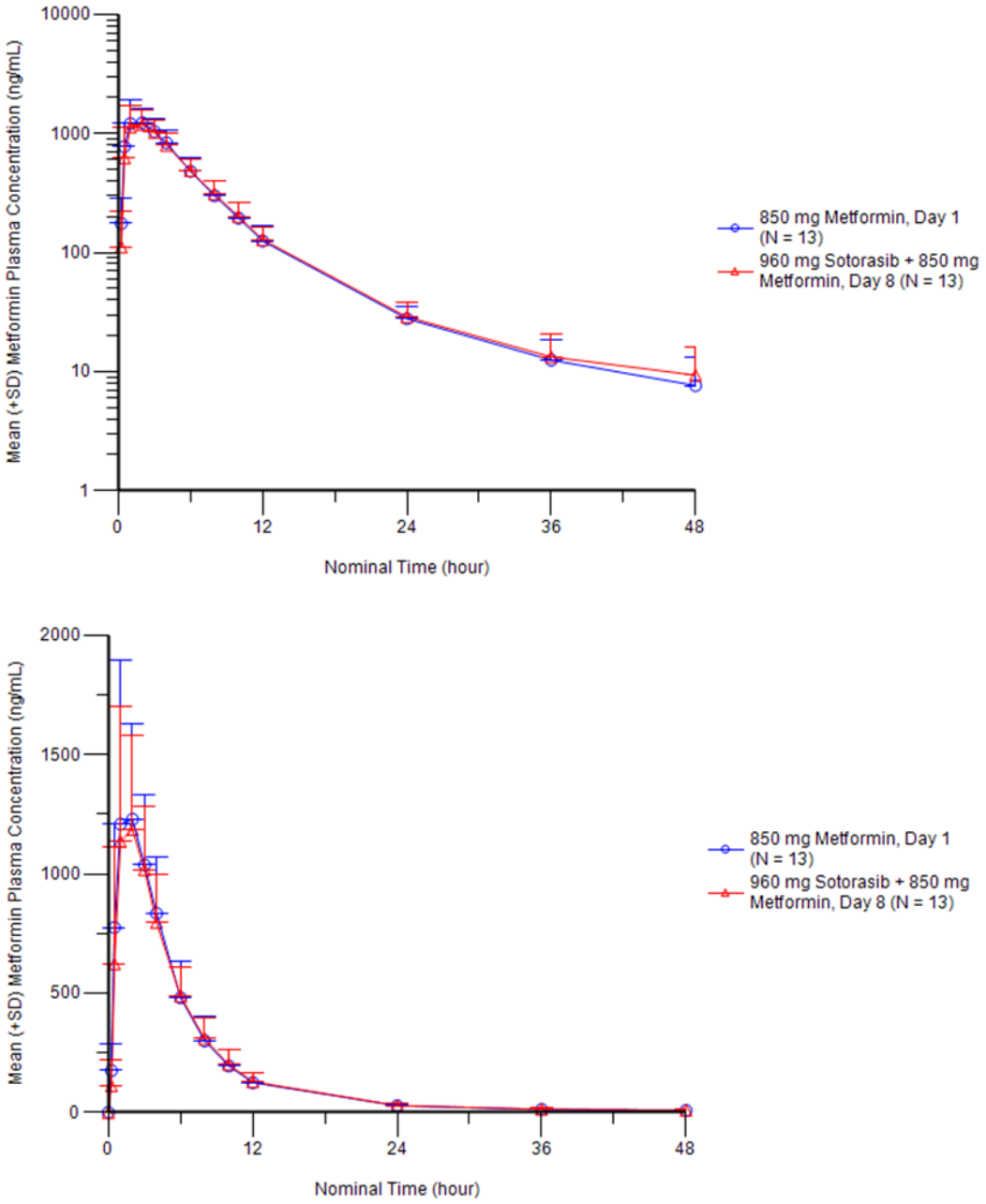
合計13例の健康被験者が試験に組み入れられ、試験を完了した。13例中、1例が女性、12例が男性であった。13例中5例が白人、7例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、そして1例がアジア人であった。年齢（中央値）は33.0歳（範囲：22～56）であった。

薬物動態

単回投与後のメトホルミン及びsotorasibのPKデータは、メトホルミンの単独投与、sotorasibの単独投与及びメトホルミンとの併用投与を受けた13例の被験者から得られた。メトホルミン及びsotorasibの血漿中濃度の時間推移を、それぞれ図 12及び図 13に示す。sotorasibと併用投与したときのメトホルミンのC_{max}の幾何平均値及びC_{max}到達時間（t_{max}）の中央値は、メトホルミンの単独投与

後と同様であった（表 8）。メトホルミンとsotorasibとの併用投与（試験投与）とメトホルミン単独投与（標準投与）を比べたとき、メトホルミンの曝露量［C_{max}及び0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）］の幾何最小二乗平均比（試験投与／標準投与）は、ほぼ1であった（表 9）。sotorasibをメトホルミンと併用投与したとき、sotorasibの曝露量の幾何平均値及びt_{max}の中央値は、sotorasibの単独投与時と同様であった。sotorasibとメトホルミンの併用投与（試験投与）とsotorasibの単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.910及び0.812であった（表 10）。

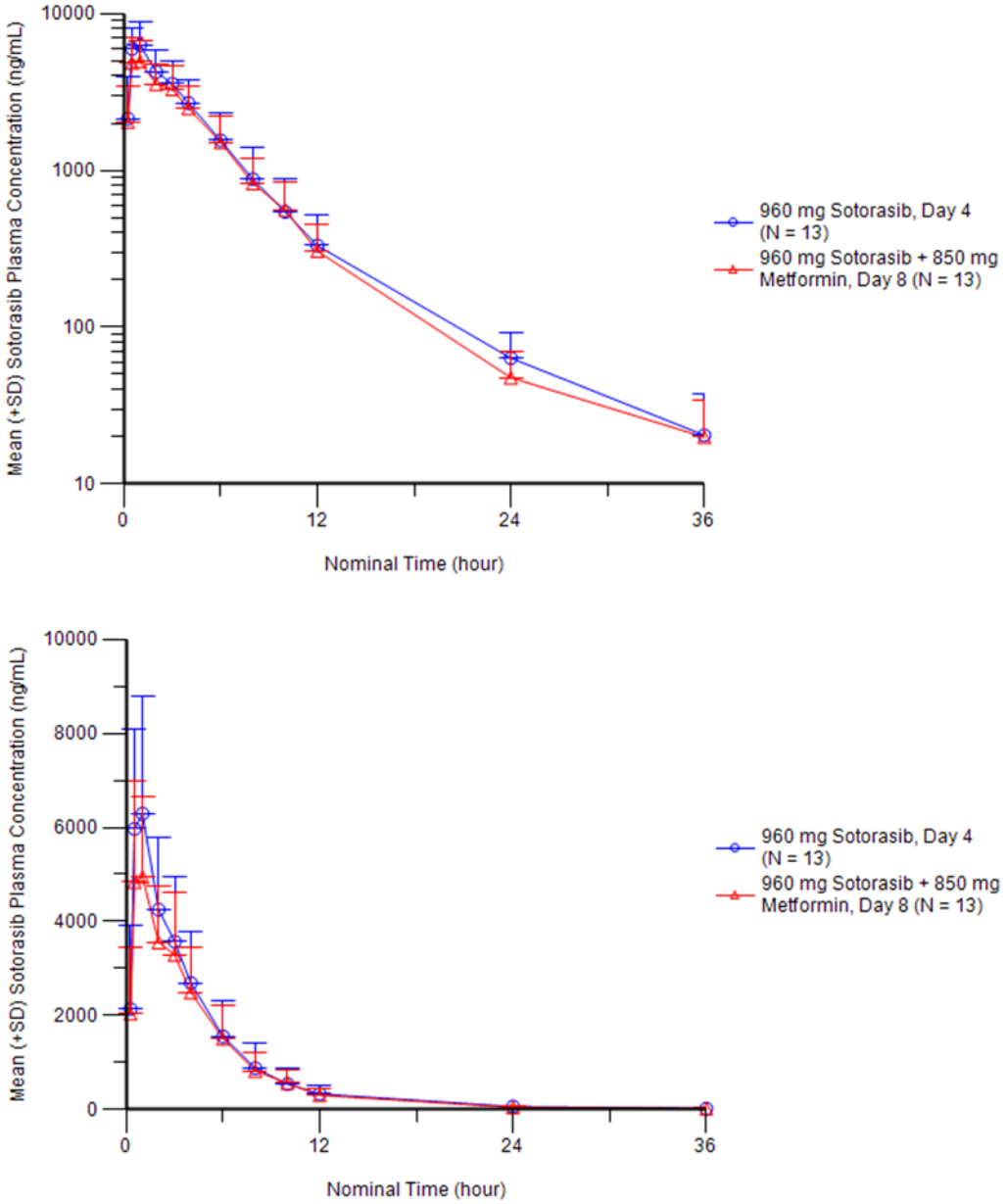
図 12　健康被験者におけるメトホルミン850 mg単剤の単回経口投与後（Day 1）又はメトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与後（Day 8）のメトホルミンの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.
Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

[redacted]

図 13　健康被験者におけるsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与後（Day 4）又はsotorasib 960 mgとメトホルミン850 mgの併用投与後（Day 8）のsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

表 8　健康被験者にメトホルミン850 mg単剤の単回経口投与（Day 1）、sotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 4）又はメトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与（Day 8）後のsotorasib及びメトホルミンの薬物動態パラメータ

	850 mg Metformin Alone (Day 1)				960 mg Sotorasib Alone (Day 4)				960 mg Sotorasib + 850 mg Metformin (Day 8)			
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
Metformin												
N	13	13	13	13	-	-	-	-	13	13	13	13
Geometric Mean	1.5	1270	7870	8070	-	-	-	-	1.5	1270	7790	7940
Mean	1.7	1370	8130	8330	-	-	-	-	1.7	1330	7970	8120
SD	0.67	594	2060	2050	-	-	-	-	0.87	485	1760	1760
Min	0.92	701	4770	4920	-	-	-	-	0.92	888	5350	5440
Median	2.0	1150	8010	8480	-	-	-	-	2.0	1150	7890	8150
Max	3.0	2820	11400	11500	-	-	-	-	3.0	2670	11300	11300
CV%	40	43	25	25	-	-	-	-	50	37	22	22

	850 mg Metformin Alone (Day 1)				960 mg Sotorasib Alone (Day 4)				960 mg Sotorasib + 850 mg Metformin (Day 8)			
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
sotorasib												
N	-	-	-	-	13	13	13	13	13	13	13	13
Geometric Mean	-	-	-	-	0.77	6270	26300	26600	0.84	5090	23900	24200
Mean	-	-	-	-	0.89	6690	28500	28700	1.2	5380	25200	25400
SD	-	-	-	-	0.67	2210	10300	10300	1.6	1680	7710	7650
Min	-	-	-	-	0.50	2380	10200	10300	0.50	1850	11800	12000
Median	-	-	-	-	0.92	7230	29500	29800	0.57	5640	26700	26900
Max	-	-	-	-	3.0	10100	44500	44700	6.0	9240	37600	37700
CV%	-	-	-	-	75	33	36	36	127	31	31	30

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time to reach C_{max}; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20190317; [redacted]

表 9　健康被験者にメトホルミン850 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はメトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与（Day 8）後のメトホルミンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

Parameter	Metformin Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	850 mg Metformin on day 1 (Reference)	13	7870	
	850 mg Metformin + 960 mg Sotorasib on day 8 (Test)	13	7790	0.990 (0.914, 1.073)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	850 mg Metformin on day 1 (Reference)	13	8070	
	850 mg Metformin + 960 mg Sotorasib on day 8 (Test)	13	7940	0.985 (0.909, 1.067)
C_{max} (ng/mL)	850 mg Metformin on day 1 (Reference)	13	1270	
	850 mg Metformin + 960 mg Sotorasib on day 8 (Test)	13	1270	0.996 (0.913, 1.088)

C_{max} = maximum observed drug concentration; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; GLSM = the geometric least-squares mean; CI = confidence interval; n = number of subjects with valid observations.

Source: Table 14.2.1-6.1 of Study 20190317.

表 10　健康被験者にsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 4）又はメトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与（Day 8）後のsotorasibの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

Parameter	Sotorasib Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 4 (Reference)	13	26300	
	960 mg Sotorasib + 850 mg Metformin on day 8 (Test)	13	23900	0.910 (0.803, 1.031)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 4 (Reference)	13	26600	
	960 mg Sotorasib + 850 mg Metformin on day 8 (Test)	13	24200	0.910 (0.805, 1.030)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 4 (Reference)	13	6270	
	960 mg Sotorasib + 850 mg Metformin on day 8 (Test)	13	5090	0.812 (0.746, 0.885)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; GLSM = the geometric least-squares mean; n = number of subjects with valid observations

Source: Table 14.2.1-6.2 of Study 20190317

2.3.1.4　結論

メトホルミンの曝露量は、単独投与後及びsotorasibとの併用投与後で同様であった。メトホルミンとsotorasibの併用投与（試験投与）とメトホルミンの単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）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（試験投与）とsotorasibの単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.910及び0.812であった。健康被験者におけるsotorasibの960 mgとメトホルミンの850 mgの併用

投与は安全で、忍容性も良好であった。これらの結果から、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。

2.3.2 20190318試験

2.3.2.1 試験タイトル

健康被験者を対象としてsotorasibの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

2.3.2.2 目的及び試験デザイン

本試験は、健康男性被験者及び妊娠する可能性のない健康女性被験者を対象として、sotorasibのPKに対するイトラコナゾール（CYP3A4/P-gp阻害薬）併用投与の影響を検討する第I相、単施設、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験であった。被験者はDay 1にsotorasibの単回投与、及びDay 3～Day 7にイトラコナゾールのQD投与［Day 3は、BID投与（負荷投与）］を受けた。Day 6にイトラコナゾール投与と共にsotorasibの単回投与を受けた。規定された時点に採血を行い、sotorasibとイトラコナゾールの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者におけるsotorasibの単独投与、及びイトラコナゾールとの併用投与後のsotorasibのPKプロファイルの検討

2.3.2.3 結果

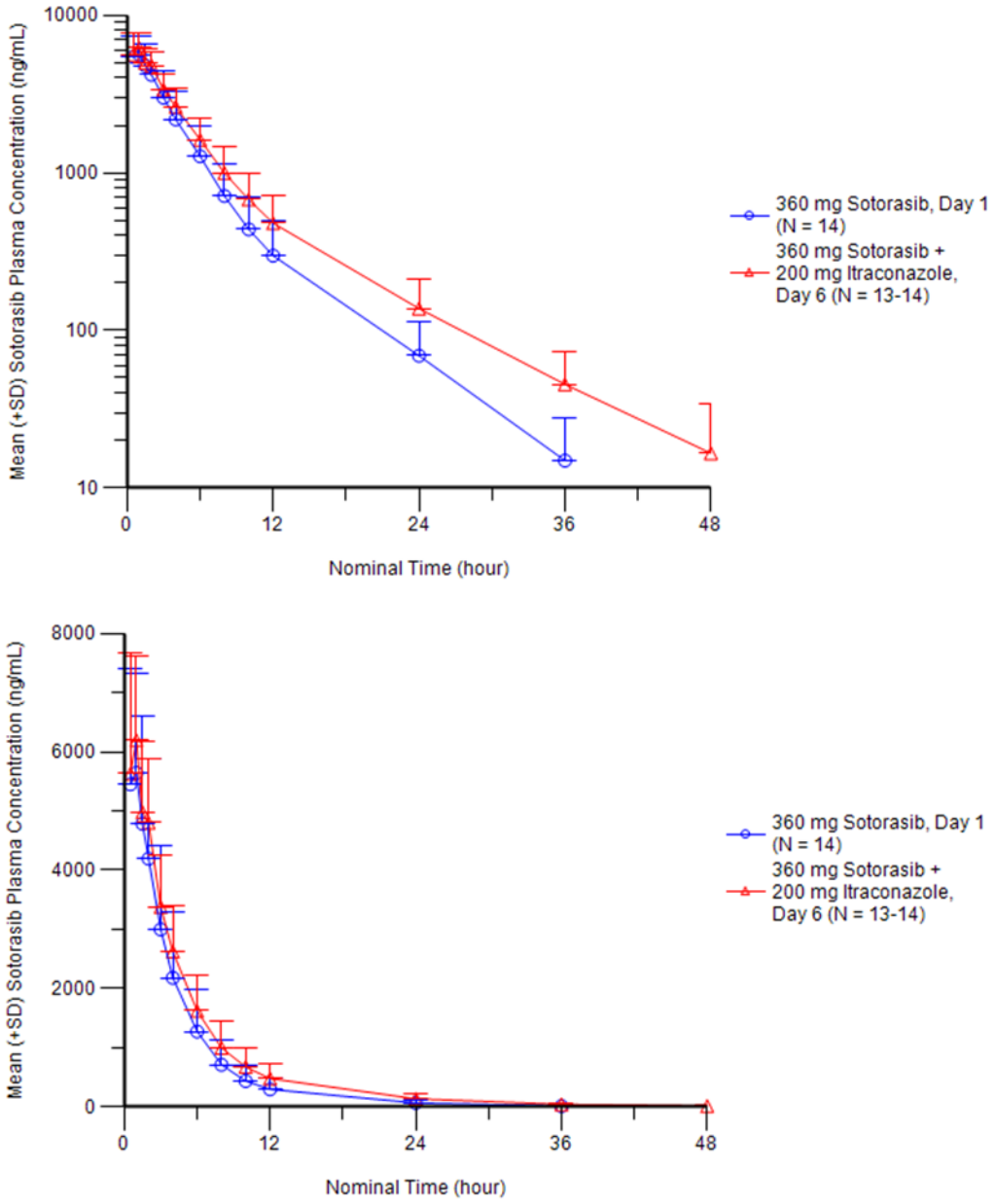
被験者の内訳とベースライン特性

合計14例（女性2例、男性12例）の健康被験者が組み入れられ、試験を完了した。14例中9例が白人、5例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢（中央値）は50.5歳（範囲：20～57）であった。

薬物動態

sotorasib単回投与後の血漿中PKデータは、sotorasibの単独投与及びイトラコナゾールの4日間の連日反復投与中にイトラコナゾールとsotorasibの併用投与を受けた14例の被験者から得られた。sotorasibの単独投与後及びイトラコナゾール反復投与期間中の併用投与後のsotorasibのt_{max}の中央値は、それぞれ0.51及び1.00時間であった（図 14及び表 11）。イトラコナゾールとsotorasibの併用投与（試験投与）とsotorasibの単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.261及び1.040であった（表 12）。

図 14　健康被験者におけるsotorasib 360 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 360 mg とイトラコナゾール200 mgの併用投与（Day 6）後のsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

表 11　健康被験者におけるsotorasib 360 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 360 mgとイトラコナゾール200 mgの併用投与（Day 6）後のsotorasibの薬物動態パラメータ

Summary Statistics	360 mg Sotorasib Alone				200 mg Itraconazole + 360 mg Sotorasib			
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	14	14	14	13	13	13	13	13
Geometric Mean	0.67	6130	22700	25000	0.81	6380	30100	30500
Mean	0.72	6380	25300	26900	0.89	6540	31600	32000
SD	0.33	1710	10600	9550	0.42	1500	10100	10000
Min	0.50	3040	7370	8990	0.50	4530	16900	17200
Median	0.51	6270	24500	26200	1.0	6510	31600	31800
Max	1.6	8320	40500	40700	2.0	8960	46900	47400
CV%	46	27	42	36	47	23	32	31

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time to reach C_{max}; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.　Subject with missing samples at 0.5, 1 and 1.5 hours postdose on day 6 was excluded from descriptive statistics for sotorasib co-administered with itraconazole.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20190318, [redacted]

表 12　健康被験者におけるsotorasib 360 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 360 mgとイトラコナゾール200 mgの併用投与（Day 6）後のsotorasibの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	360 mg Sotorasib (Reference)	14	22700	
	360 mg Sotorasib + 200 mg Itraconazole (Test)	13	30700	1.350 (1.141, 1.598)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	360 mg Sotorasib (Reference)	13	24600	
	360 mg Sotorasib + 200 mg Itraconazole (Test)	13	31000	1.261 (1.119, 1.420)
C_{max} (ng/mL)	360 mg Sotorasib (Reference)	14	6130	
	360 mg Sotorasib + 200 mg Itraconazole (Test)	13	6370	1.040 (0.929, 1.164)

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; GLSM = the geometric least-squares mean; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; n = number of subjects with valid observations.

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190318.

2.3.2.4　結論

sotorasibの単独投与及びイトラコナゾールを連日反復投与中にsotorasibをイトラコナゾールと併用投与したとき、sotorasibの曝露量は同様であった。sotorasibとイトラコナゾールの併用投与（試験投与）とsotorasibの単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.261及び1.040であった。健康被験者にsotorasib 360 mgとイトラコナゾール200 mgの併用投与は、安全で忍容性も良好であった。このことから、sotorasibはCYP3A4及びP-gpに対する強い阻害薬との併用投与が可能であることを示している。

2.3.3　20190319試験

2.3.3.1　試験タイトル

健康被験者を対象としてsotorasibの薬物動態に対するリファンピシンの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

2.3.3.2　目的及び試験デザイン

本試験は、健康男女被験者を対象としてsotorasibのPKに及ぼすリファンピシンの併用投与の影響を評価する第I相、単施設、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験であった。被験者はDay 1にsotorasibの単回投与、Day 3にリファンピシン（OATP1B1/1B3に対する強力な阻害薬）とsotorasibを単回併用投与、及びDay 5～Day 17にリファンピシンの反復投与（QD）を受けた。Day 18にsotorasib（単回投与）とリファンピシン（CYP3A4に対する強力な誘導薬）の併用投与を受けた後、Day 19までリファンピシンの反復投与（QD）を継続した。規定された時間に採血し、sotorasibの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性と忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者におけるsotorasibの単独投与及びリファンピシンとの併用投与後のsotorasibのPKプロファイルの検討

2.3.3.3 結果

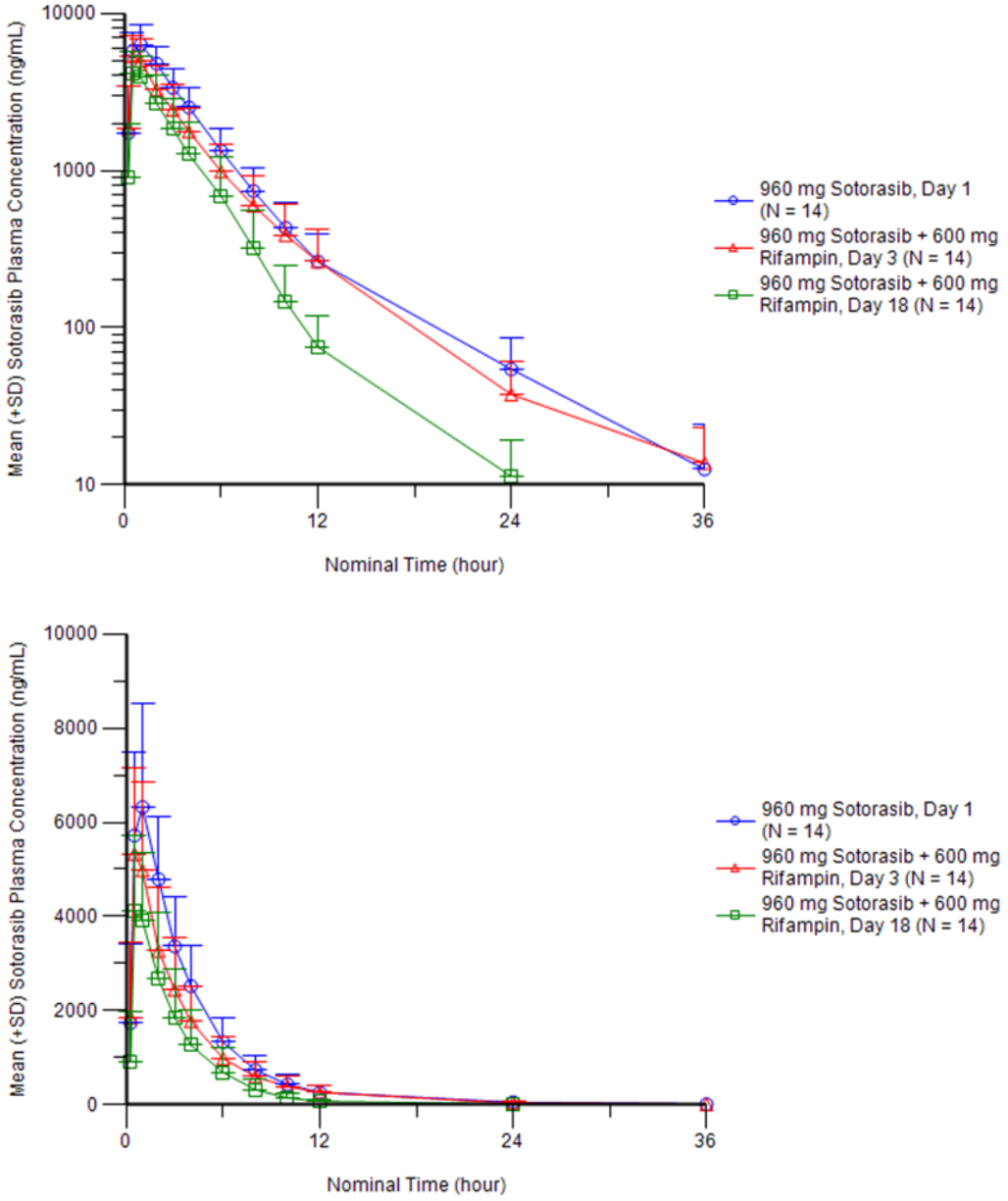
被験者の内訳とベースライン特性

合計14例の被験者（女性1例、男性13例）が組み入れられ、試験を完了した。14例中3例が白人、10例が黒人又はアフリカ系アメリカ人及び1例がアジア人であった。年齢（中央値）は32.0歳（範囲：25～56）であった。

薬物動態

sotorasibの単回投与後の血漿中PKデータは、sotorasibの単独投与（Day 1）、sotorasibと単回投与のリファンピシンとの併用投与（Day 3）、及びsotorasibと14日間連日反復投与後のリファンピシンとの併用投与（Day 18）を受けた14例の被験者から得られた。sotorasibのt_{max}の中央値は、すべての投与において同様であった（図 15及び表 13）。sotorasibの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値は、リファンピシンとの併用投与を行ったDay 3及びDay 18で低値を示した。sotorasibと単回投与のリファンピシンとの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.766及び0.840であった（表 14）。sotorasibと連日反復投与後のリファンピシンとの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.487及び0.647であった（表 14）。

図 15　健康被験者にsotorasib 960 mg単剤を単回経口投与（Day 1）、リファンピシン600 mgの単回投与とsotorasib 960 mg単回投与を併用投与（Day 3）、又はリファンピシン600 mg反復投与後にリファンピシン600 mgとsotorasib 960 mgを併用投与（Day 18）したときのsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

表 13　健康被験者にsotorasib 960 mg単剤を単回経口投与（Day 1）、リファンピシン600 mgの単回投与とsotorasib 960 mgを併用投与（Day 3）、又はリファンピシン600 mg反復投与後にリファンピシン600 mgとsotorasib 960 mgを併用投与（Day 18）したときのsotorasibの薬物動態パラメータ

Summary Statistics	960 mg Sotorasib Alone (Day 1)				600 mg Rifampin + 960 mg Sotorasib (Day 3)				600 mg Rifampin + 960 mg Sotorasib (Day 18)			
	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Geometric Mean	0.79	6350	25400	25600	0.62	5340	19400	19600	0.74	4110	12300	12400
Mean	0.83	6660	26900	27000	0.65	5620	20900	21100	0.82	4400	14000	14100
SD	0.25	2090	9130	9130	0.23	1850	8330	8340	0.42	1580	6620	6600
Min	0.50	3770	13900	14100	0.50	3170	9060	9210	0.50	2120	4510	4560
Median	1.0	6520	27100	27200	0.50	5750	19700	19800	0.75	5030	14900	15000
Max	1.1	10700	44500	44700	1.0	9050	36700	36800	2.0	6690	23900	24000
CV%	30	31	34	34	35	33	40	40	51	36	47	47

AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time to reach C_{max}; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20190319; [redacted]

表 14　健康被験者にsotorasib 960 mg単剤を単回経口投与（Day 1）、リファンピシン600 mgの単回投与とsotorasib 960 mgを併用投与（Day 3）、又はリファンピシン600 mg反復投与後にリファンピシン600 mgとsotorasib 960 mgを併用投与（Day 18）したときのsotorasibの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
Day 3				
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	25400	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on day 3 (Test)	14	19400	0.765 (0.659, 0.889)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	25600	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on day 3 (Test)	14	19600	0.766 (0.661, 0.887)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	6350	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on day 3 (Test)	14	5340	0.840 (0.763, 0.925)

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
Day 18				
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on Day 1 (Reference)	14	25400	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	12300	0.484 (0.417, 0.562)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on Day 1 (Reference)	14	25600	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	12400	0.487 (0.420, 0.563)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib on Day 1 (Reference)	14	6350	
	960 mg Sotorasib + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	4110	0.647 (0.588, 0.713)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; GLSM = the geometric least-squares mean; n = number of subjects with valid observations

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190319.

2.3.3.4　結論

sotorasibと単回投与のリファンピシンとの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）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（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.487及び0.647であった。健康男女被験者においてsotorasib 960 mgを、単回投与のリファンピシン600 mgと併用投与したとき、及び連日反復投与のリファンピシン600 mgと併用投与したとき、安全で忍容性も良好であった。これらの結果から、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。

2.3.4　20190320試験

2.3.4.1　試験タイトル

健康被験者を対象としてsotorasibの薬物動態に対するオメプラゾールの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

2.3.4.2　目的及び試験デザイン

本試験は、健康被験者にsotorasibを単独投与及びsotorasibとオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）を併用投与したときのPKを検討する第I相、単施設、固定順序、非盲検試験であった。被験者は、絶食条件下でDay 1にsotorasibの単独投与、Day 4～Day 8にオメプラゾールの連日反復投与及びDay 9にオメプラゾールとsotorasibの併用投与を受けた。規定された時間に採血を行い、sotorasibの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者におけるsotorasibの単独投与及びオメプラゾールとの併用投与後のsotorasibのPKプロファイルの検討。

2.3.4.3　結果

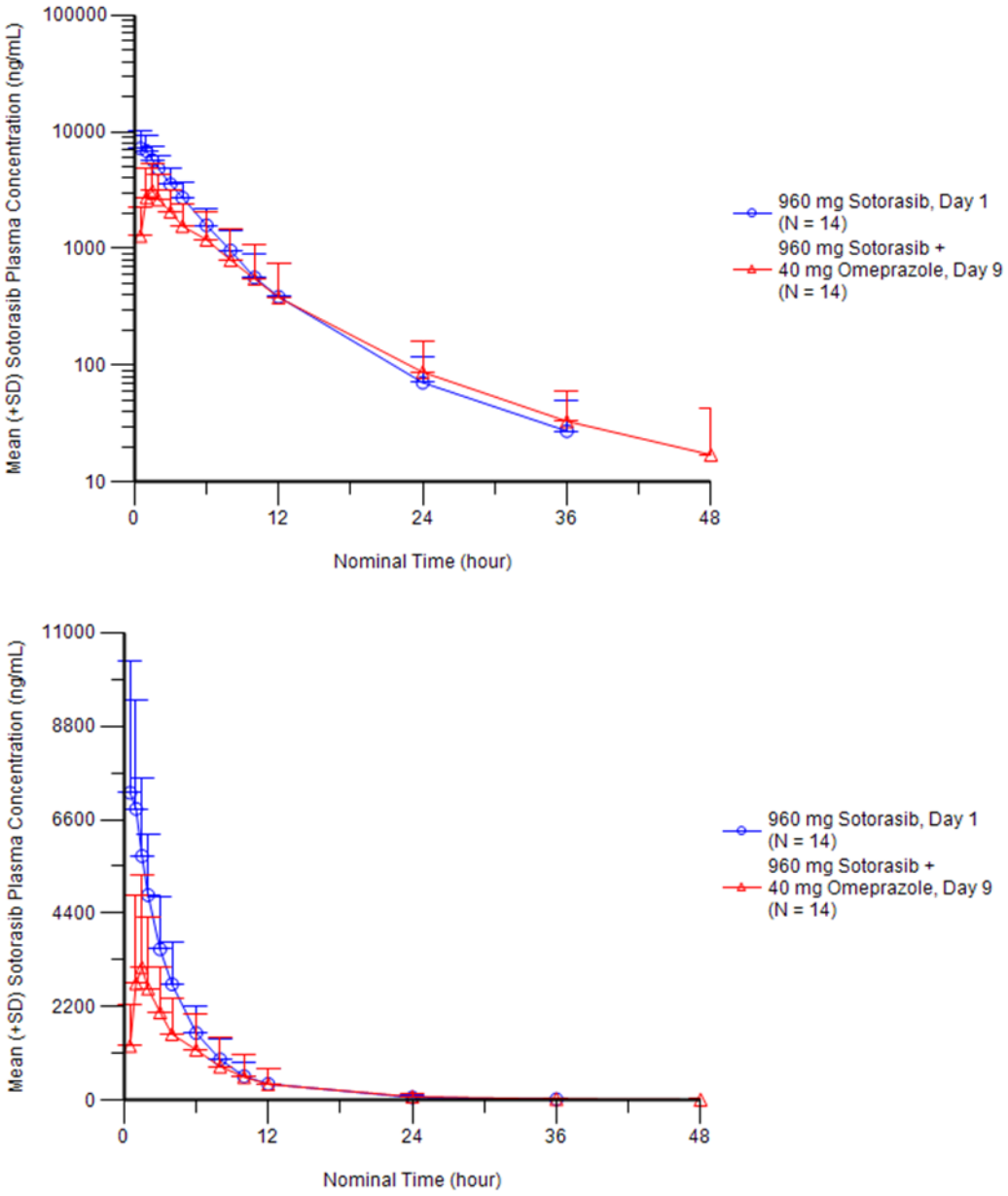
被験者の内訳とベースライン特性

合計14例の健康被験者（女性2例、男性12例）が組み入れられ、試験を完了した。14例中11例が白人、3例が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。年齢（中央値）は36.0歳（範囲：22～57）であった。

薬物動態

sotorasib単回投与後の血漿中PKのデータは、絶食条件下でsotorasibの単独投与及びsotorasibとオメプラゾールの併用投与を受けた14例の被験者から得られた（図 16）。オメプラゾールと併用投与後のsotorasibのt_{max}の中央値は、0.75時間延長し、sotorasibのAUC及びC_{max}の幾何平均値は、sotorasib単独投与に比べ低下した（図 16及び表 15）。sotorasibとオメプラゾールの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.582及び0.431であった（表 16）。

図 16　健康被験者におけるsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 9）後のsotorasib血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

表 15　健康被験者におけるsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 9）後のsotorasibの薬物動態パラメータの記述統計量

Summary Statistics	960 mg Sotorasib Alone t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	14	14	14	14	14	14	14	14
Geometric Mean	0.75	7200	29000	29300	1.4	3100	16700	17000
Mean	0.82	7880	31300	31500	1.7	3590	19200	19500
SD	0.37	2780	12000	12100	1.4	2200	11500	11700
Min	0.50	1610	9540	9750	0.50	1570	8870	9120
Median	0.75	8540	30000	30200	1.5	2970	15200	15400
Max	1.5	12400	60200	60600	6.0	8110	46000	46900
CV%	45	35	38	38	81	61	60	60

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hour; t_{max} = time to reach C_{max}; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% (arithmetic) which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20190320; [redacted]

表 16　健康被験者におけるsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）又はsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 9）後のsotorasibの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib (Reference)	14	29000	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole (Test)	14	16700	0.576 (0.472, 0.703)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib (Reference)	14	29300	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole (Test)	14	17000	0.582 (0.478, 0.708)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib (Reference)	14	7200	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole (Test)	14	3100	0.431 (0.333, 0.559)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; GLSM = the geometric least-squares mean; n = number of subjects with valid observations.

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190320.

2.3.4.4　結論

sotorasibとオメプラゾールの空腹時併用投与（試験投与）とsotorasib空腹時単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.582及び0.431であった。健康被験者におけるsotorasibの960 mg単回投与は、オメプラゾール40 mgと併用投与したとき又は単独投与したとき、安全で忍容性も良好であった。これらの結果から、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。

2.3.5　20200199試験

2.3.5.1　試験タイトル

健康被験者を対象とした食後投与の条件下でのsotorasibの薬物動態に対する胃酸分泌抑制薬の影響を検討する、非盲検、薬物相互作用試験

2.3.5.2　目的及び試験デザイン

本試験は、sotorasibの曝露量に対する胃酸分泌抑制薬の影響を減弱させるための方法を探索するための第I相、非盲検、固定順序、クロスオーバー、単施設、薬物相互作用試験であった。本試験では、健康被験者を対象として、食後投与の条件下でsotorasibの単独投与、及びsotorasibをファモチジン又はオメプラゾールのいずれかと併用投与したときのsotorasibのPKを検討した。被験者はDay 1にsotorasibの単回投与、Day 3の夕方にファモチジン投与（sotorasib投与の10時間前）、Day 4にsotorasibの単回投与、その2時間後にファモチジンの2回目投与を受けた。被験者は、続けてDay 6～Day 10にオメプラゾールの連日反復投与、その後Day 11にオメプラゾールとsotorasibの併用投与を受けた。すべてのsotorasib投与は、中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取した後に行った。規定され

た時点に採血を行い、sotorasibの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者に食後投与の条件下で、sotorasibの単独投与及びファモチジン又はオメプラゾールとの併用投与した後のsotorasibのPKの検討

2.3.5.3 結果

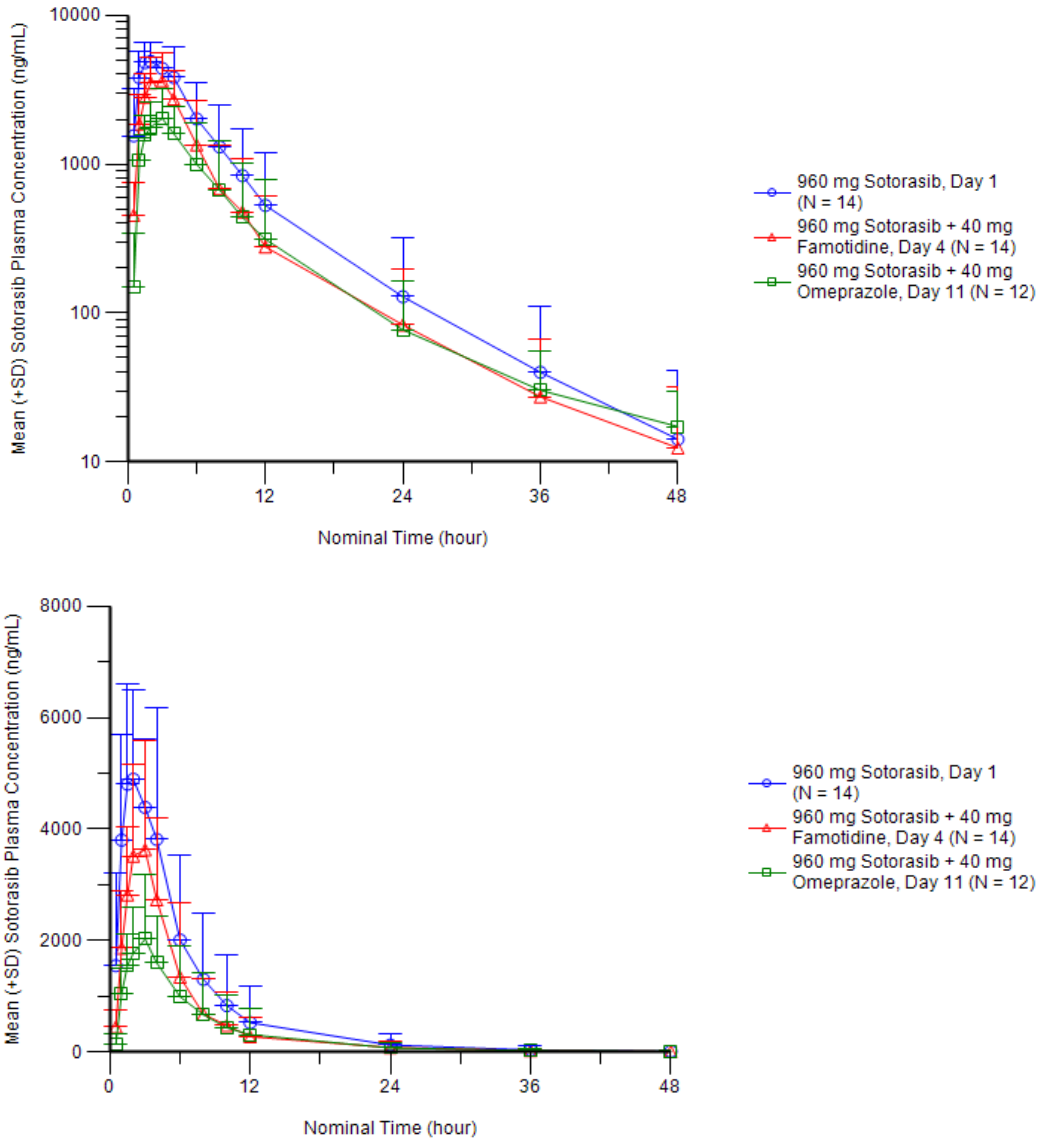
被験者の内訳とベースライン特性

合計14例の健康被験者（女性1例、男性13例）が組み入れられた。14例中13例がすべての投与を受け、試験を完了した。14例中7例が白人、6例が黒人又はアフリカ系アメリカ人、1例が混血であった。年齢（中央値）は41.0歳（範囲：26～56）であった。

薬物動態

単回投与後のsotorasibのPKデータは、食後にsotorasibの単独投与（Day 1）、及び食後にsotorasibとファモチジンの併用投与（Day 4）を受けた14例の被験者、並びに食後にsotorasibとオメプラゾールの併用投与（Day 11）を受けた14例中13例の被験者から得られた（図 17及び表 17）。sotorasibをファモチジンと併用投与したとき、sotorasibのt_{max}の中央値は同様であったが、AUC及びC_{max}の幾何平均値は、sotorasib単独投与時に比べ低下した（表 17）。sotorasibをオメプラゾールと併用投与したとき、sotorasibの単独投与に比べ、sotorasibのt_{max}の中央値は1.2時間延長し、AUC及びC_{max}の幾何平均値は低下した（表 17）。食後投与の条件下でのsotorasibとファモチジンの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.622及び0.654であった（表 18）。食後投与の条件下でのsotorasibとオメプラゾールの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.430及び0.349であった（表 18）。

図 17　食後投与の条件下、健康被験者にsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）後、sotorasib 960 mgとファモチジン40 mgとの併用投与（Day 4）後、又はオメプラゾール40 mg反復投与後のsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 11）後のsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.

Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

Note: Mean sotorasib plasma concentration values that are below the lower limit of quantitation (10 ng/mL) are not displayed on the plots.

[redacted]

表 17　食後投与の条件下、健康被験者にsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）後、sotorasib 960 mgとファモチジン40 mgとの併用投与（Day 4）後、又はオメプラゾール40 mg反復投与後のsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 11）後のsotorasibの薬物動態パラメータの記述統計量

	960 mg Sotorasib Alone				960 mg Sotorasib + 40 mg Famotidine				960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole			
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
N	14	14	14	14	14	14	14	14	12	12	12	11
Geometric Mean	2.0	5700	29900	30100	2.2	3730	18500	18800	2.5	1950	12200	12900
Mean	2.1	5970	33000	33200	2.4	4060	21100	21400	2.7	2150	15000	15800
SD	0.78	2000	17800	18000	0.93	1860	13800	14000	1.1	1110	11800	12200
Min	1.5	3670	15900	16000	1.0	1690	9530	9650	1.0	1010	6460	6630
Median	1.8	5820	29500	29600	2.0	3700	17000	17200	3.0	1890	10700	11800
Max	4.1	11600	87800	88900	4.0	9420	65000	65900	4.0	5120	44100	44300
CV%	38	34	54	54	39	46	66	66	39	52	79	78

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last measurable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; N = number of subjects; t_{max} = time to reach C_{max}; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% (arithmetic) which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20200199; [redacted]

表 18　食後投与の条件下、健康被験者にsotorasib 960 mg単剤の単回経口投与（Day 1）後、sotorasib 960 mgとファモチジン40 mgとの併用投与（Day 4）後、又はオメプラゾール40 mg反復投与後のsotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgとの併用投与（Day 11）後のsotorasibの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
	Day 4			
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	29900	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Famotidine on day 4 (Test)	14	18500	0.6187 (0.5362, 0.7139)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	30100	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Famotidine on day 4 (Test)	14	18800	0.6224 (0.5391, 0.7186)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	5700	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Famotidine on day 4 (Test)	14	3730	0.6543 (0.5607, 0.7635)
	Day 11			
AUC_{last} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	29900	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole on day 11 (Test)	12	12400	0.4144 (0.3561, 0.4822)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	30100	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole on day 11 (Test)	11	13000	0.4296 (0.3671, 0.5028)
C_{max} (ng/mL)	960 mg Sotorasib on day 1 (Reference)	14	5700	
	960 mg Sotorasib + 40 mg Omeprazole on day 11 (Test)	12	1990	0.3487 (0.2961, 0.4105)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; GLSM = the geometric least-squares mean; CI = confidence interval; n = number of subjects with valid observations.

Source: Table 14.2.1-3 of Study 20200199.

2.3.5.4 結論

食後投与の条件下でsotorasibとファモチジンの併用投与（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）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（試験投与）とsotorasib単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.430及び0.349であった。sotorasib 960 mgの投与は、食後投与の条件下で健康被験者を対象としてファモチジン40 mg（単回投与）と併用投与、又はオメプラゾール40 mg（連日反復投与）と併用投与したとき安全で忍容性も良好であった。これらの結果から、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。

2.3.6 20170543試験ミダゾラムサブスタディ

2.3.6.1 試験タイトル

未治療の転移性NSCLC患者を対象として、ミダゾラムの薬物動態に対するsotorasibの影響を検討する第I相薬物相互作用サブスタディ

2.3.6.2 目的及び試験デザイン

20170543試験のパート2eは、未治療の転移性NSCLC患者を対象にした第Ib相薬物相互作用サブスタディであり、ミダゾラムのPKに対するsotorasibの併用投与の影響を検討することを目的とした。被験者は、Day -1にミダゾラム2 mgの単独経口投与を受けた。その後、Day 1～Day 14にsotorasib 960 mgの経口投与（QD）を受け、Day 15にミダゾラム2 mgの単回経口投与とほぼ同時にsotorasib 960 mgの経口投与を受けた。規定された時点に採血を行い、ミダゾラムの単独投与時とsotorasibとの併用投与時のミダゾラムの血漿中濃度を測定した。試験期間を通して、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- ミダゾラム単独投与及びsotorasibとの併用投与後のミダゾラムのPKの検討

2.3.6.3 結果

被験者の内訳とベースライン特性

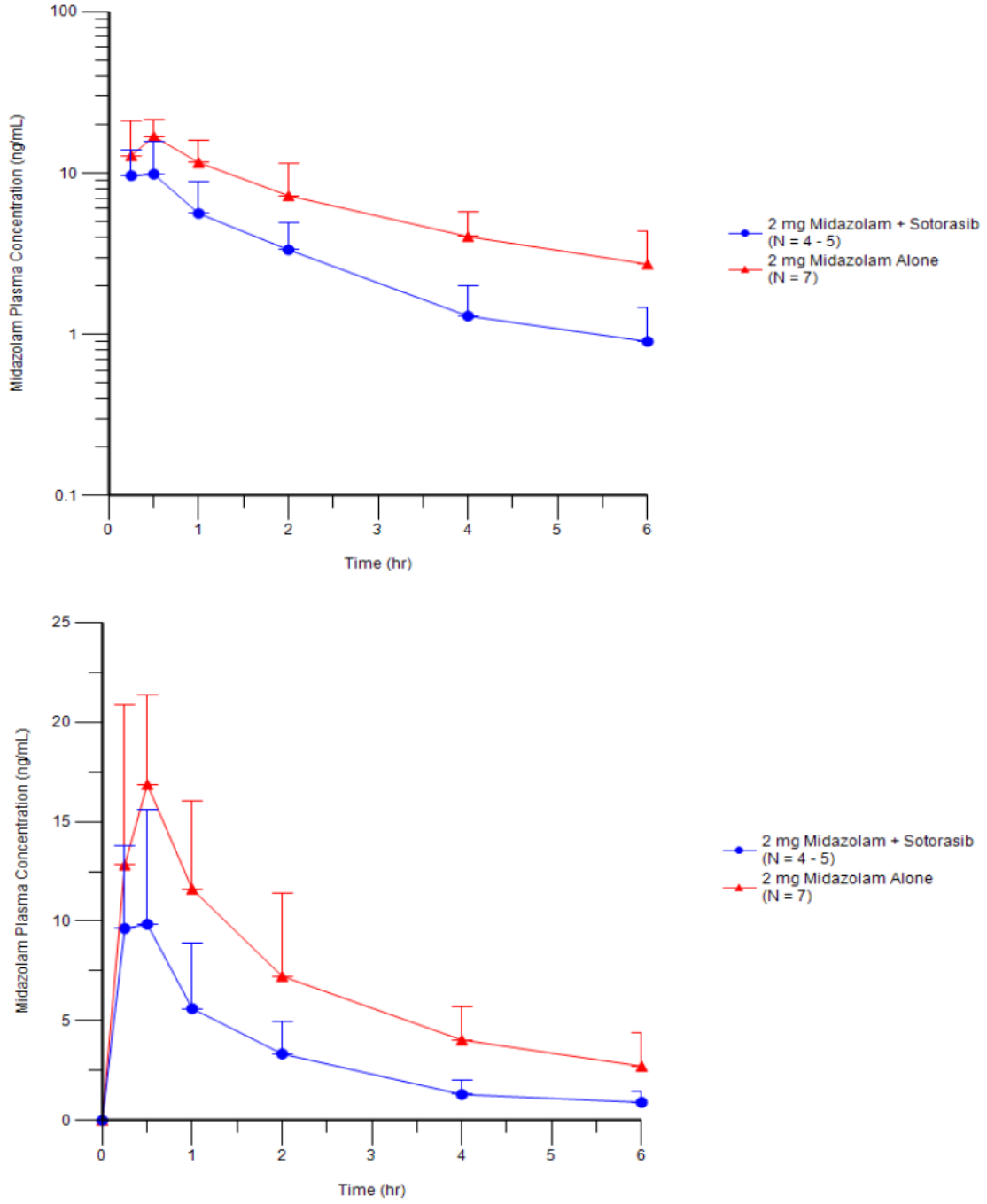
20170543試験の被験者の内訳、ベースライン特性及び安全性に関する結果の要約は、モジュール2.7.3 2項及びモジュール2.7.4に示す。詳細はモジュール5.3.5.2-1に示す。

薬物動態

単回投与後のミダゾラムの血漿中PKデータは、ミダゾラムの単独投与及びsotorasibの14日間の連日反復投与後にミダゾラムとsotorasibの併用投与を受けた5例の被験者から得られた。いずれの投与においても、ミダゾラムのt_{max}は0.5時間であった（図 18及び表 19）。ミダゾラムとsotorasibの併用

投与（試験投与）とミダゾラムの単独投与（標準投与）を比較したとき、ミダゾラムの$AUC_{0\text{-}6h}$及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.47及び0.52であった（表 20）。

図 18　被験者におけるミダゾラム2 mg単剤の単回経口投与（Day -1）後、又はsotorasib 960 mgとミダゾラム2 mgの併用投与（Day 15）後のミダゾラムの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



hr = hour; SD = standard deviation.
Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

[redacted]

表 19　Day -1及びDay 15におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの記述統計量

	Day -1 (2 mg Midazolam Alone)			Day 15 (2 mg Midazolam + 960 mg Sotorasib QD)		
Summary Statistics	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6h} (h·ng/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-6h} (h·ng/mL)
N	7	7	7	5	5	5
Geometric Mean	0.41	18.4	37.5	0.38	9.53	16.7
Mean	0.43	19.1	39.9	0.40	10.9	18.5
SD	0.12	5.38	15.0	0.14	5.76	8.86
Min	0.25	11.7	20.7	0.25	4.16	7.96
Median	0.50	18.7	36.6	0.50	11.6	15.1
Max	0.50	28.4	66.4	0.50	19.0	30.1
CV%	29	28	38	34	53	48

AUC_{0-6h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; t_{max} = time to reach C_{max}; QD = once daily; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% (arithmetic) which are presented as 2 significant figures and the nearest integer, respectively.

Source: 20170543 CSR Phase 1; [redacted]

表 20　Day -1及びDay 15におけるミダゾラムの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均値

	Day -1 (N = 5)	Day 15 (N = 5)	Geometric LSM Ratio (With Sotorasib/Without Sotorasib) (90% CI)
	Geometric LSM (SE)	Geometric LSM (SE)	
C_{max} (ng/mL)	18.22 (4.01)	9.53 (2.10)	0.52 (0.29, 0.93)
AUC_{0-6h} (h·ng/mL)	35.49 (7.13)	16.67 (3.35)	0.47 (0.28, 0.79)

N = Number of subjects enrolled into phase 1 Part 2e, received at least a dose of Midazolam and have Midazolam PK data on both Day -1 and cycle 1 day 15.

AUC_{0-6h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 6 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval. CV = coefficient of variation; LSM = the least-squares mean; SD = standard deviation.

Pharmacokinetics data cut-off date 06JUL2020.

Mixed-effect model includes log-transformed PK parameters for Midazolam as the dependent variable (or response) and presence of sotorasib (Day 15 versus Day -1) as the independent variable.

[redacted]

2.3.6.4　結論

ミダゾラムの曝露量は、sotorasibを連日反復投与後のsotorasibと併用投与したとき低下した。sotorasibとの併用投与後のミダゾラム（試験投与）と単独投与後のミダゾラム（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.47及び0.52であった。これらの結果から、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。

2.3.7　20190315試験

2.3.7.1　試験タイトル

健康被験者を対象としてジゴキシンの薬物動態に対するsotorasibの影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

2.3.7.2　目的及び試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象とした第I相、単施設、非盲検、固定順序薬物相互作用試験で、ジゴキシン（P-gp阻害薬）を単独投与及びsotorasibと併用投与したときのジゴキシンのPKを検討することを目的とした。臨床におけるP-gp基質の指標薬として知られているジゴキシンを選択した（DDI interactions substrate table FDA 2016）。被験者は、Day 1にジゴキシンの単回投与、及びDay 7にsotorasibとジゴキシンの単回投与を受けた。規定された時点に採血を行い、血漿中のジゴキシン及びsotorasib濃度を測定した。試験期間を通して、安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

本試験の主目的を以下に示す。

- 健康被験者におけるジゴキシンの単独投与後、及びsotorasibとの併用投与後のジゴキシンのPKの検討

2.3.7.3　結果

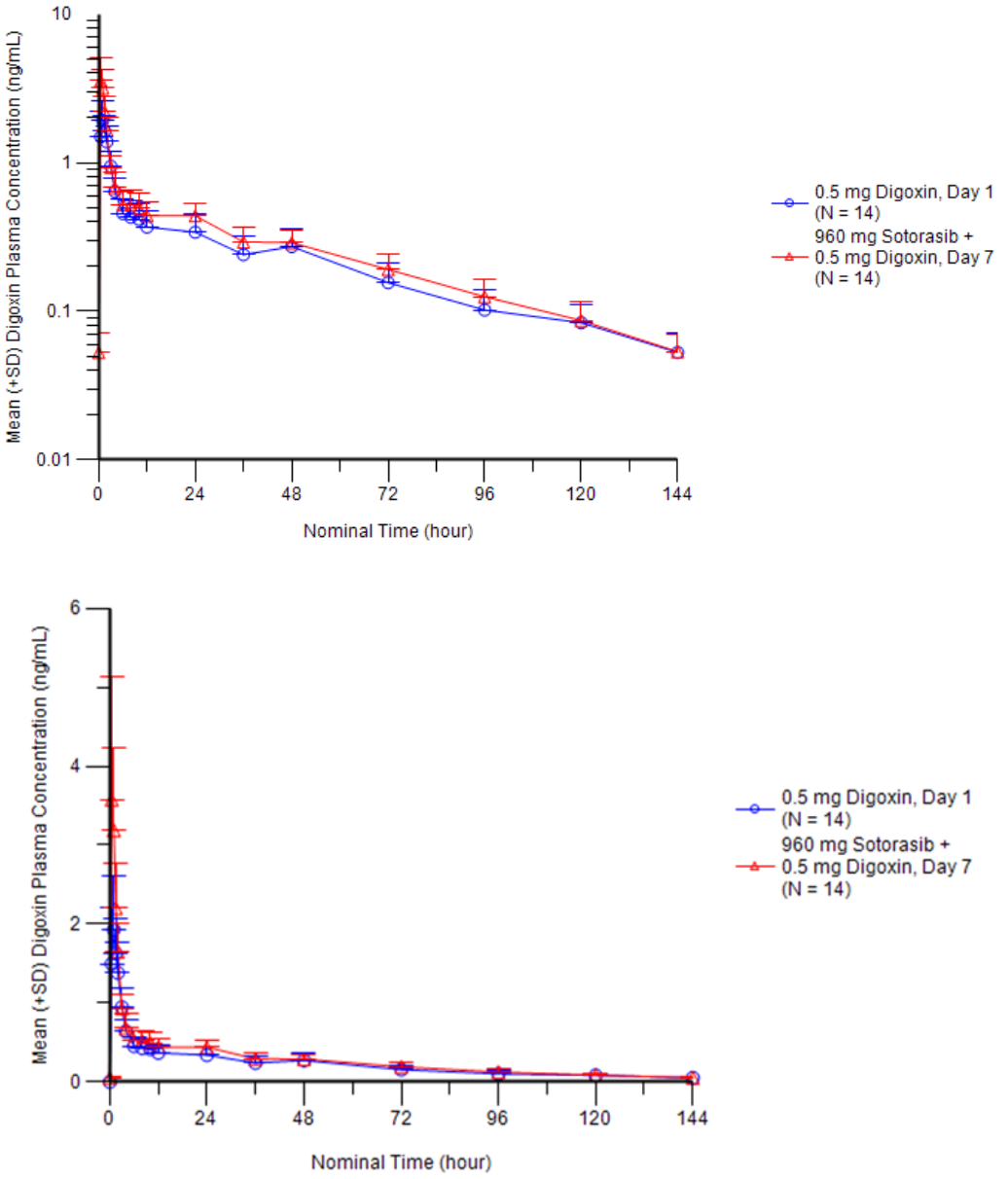
被験者の内訳とベースライン特性

合計14例の被験者（女性3例、男性11例）が組み入れられ、試験を完了した。14例中8例は白人、5例は黒人又はアフリカ系アメリカ人、1例はアジア人であった。年齢（中央値）は39.0歳（範囲：22～60）であった。

薬物動態

単回投与後のジゴキシンのPKデータは、ジゴキシンの単独投与及びsotorasibとの併用投与を受けた14例の被験者から得られた。ジゴキシン単独投与時のC_{max}の幾何平均値は1.90 ng/mL、t_{max}の中央値は投与後1.0時間であったのに対し、sotorasibとの併用投与時ではジゴキシンのC_{max}の幾何平均値は3.64 ng/mLで、t_{max}の中央値は投与後0.50時間であった（図 19及び表 21）。ジゴキシン単独投与（標準投与）に対するsotorasibとの併用投与（試験投与）後のジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何最小二乗平均比（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.914及び1.214であった（表 22）

図 19　健康被験者におけるジゴキシン0.5 mg単剤の単回経口投与（Day 1）、及びsotorasib 960 mgの単回経口投与とジゴキシン0.5 mgの併用投与（Day 7）後のジゴキシンの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移



SD = standard deviation.
Top Panel represents log-linear scale and bottom panel represents linear scale.

[redacted]

表 21　健康被験者におけるジゴキシン0.5 mg単剤の単回経口投与（Day 1）、及びsotorasib 960 mgの単回経口投与とジゴキシン0.5 mgの併用投与（Day 7）後のジゴキシンとsotorasibの薬物動態パラメータ

Summary Statistics	0.5 mg Digoxin Alone t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	0.5 mg Digoxin + 960 mg Sotorasib t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
Digoxin								
N	14	14	14	14	14	14	14	14
Geometric Mean	0.93	1.90	30.0	33.2	0.73	3.64	37.3	40.3
Mean	1.0	2.04	31.4	34.8	0.82	3.89	38.2	41.4
SD	0.43	0.707	9.03	10.1	0.47	1.29	8.50	9.57
Min	0.50	0.674	14.5	16.2	0.50	1.27	21.7	23.7
Median	1.0	2.07	32.0	35.7	0.50	4.02	37.4	40.9
Max	2.0	3.48	48.5	53.9	2.0	6.05	50.7	55.1
CV%	43	35	29	29	57	33	22	23

Summary Statistics	0.5 mg Digoxin Alone t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)	0.5 mg Digoxin + 960 mg Sotorasib t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{inf} (h·ng/mL)
Sotorasib								
N	-	-	-	-	14	14	14	14
Geometric Mean	-	-	-	-	0.84	6830	28100	28400
Mean	-	-	-	-	1.0	7520	30800	31000
SD	-	-	-	-	0.62	2650	12300	12300
Min	-	-	-	-	0.50	1280	8400	9050
Median	-	-	-	-	0.75	7610	31400	31500
Max	-	-	-	-	2.0	11900	58300	58500
CV%	-	-	-	-	62	35	40	40

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; t_{max} = time to reach C_{max}; SD = standard deviation.

Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as two significant figures and the nearest integer, respectively.

Sources: Table 14.2.1-2 of Study 20190315, [redacted]

表 22　健康被験者におけるジゴキシン0.5 mg単剤の単回経口投与（Day 1）、及びsotorasib 960 mgの単回経口投与とジゴキシン0.5 mgの併用投与（Day 7）後のジゴキシンの薬物動態パラメータの幾何最小二乗平均比

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference Ratio of GLSMs (90% CI)
AUC_{last} (h·ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	30.0	
	0.5 mg Digoxin + 960 mg Sotorasib (Test)	14	37.3	1.244 (1.136, 1.362)
AUC_{inf} (h·ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	33.2	
	0.5 mg Digoxin + 960 mg Sotorasib (Test)	14	40.3	1.214 (1.105, 1.334)
C_{max} (ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	1.90	
	0.5 mg Digoxin + 960 mg Sotorasib (Test)	14	3.64	1.914 (1.574, 2.328)

AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; GLSM = the geometric least-squares mean; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; n = number of subjects with valid observations.
Source: Table 14.2.1-3 of Study 20190315.

2.3.7.4　結論

ジゴキシンとsotorasibの併用投与（試験投与）とジゴキシン単独投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.214及び1.914であった。ジゴキシン0.5 mgの単回投与は、健康被験者を対象として単独投与したとき又はsotorasib 960 mgと併用投与したとき、安全で忍容性も良好であった。これらの結果から、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。

2.3.8　生理学的薬物動態モデルによる解析：153468解析報告書（モジュール5.3.3.4-7）

2.3.8.1　試験タイトル

生理学的薬物速度論モデルを用いたsotorasibの臨床薬物相互作用に関する評価

2.3.8.2　目的

本試験の目的は、PBPKモデル解析を用いて、sotorasib 960 mg QDを反復経口投与したときの臨床におけるsotorasibによるCYP2D6に対する可逆的阻害の可能性を予測することであった。

2.3.8.3　解析デザイン

解析には市販のPBPKシミュレーションソフトウェアSimcypを使用するため、in vitro及び臨床データに基づいて、薬物に関するすべての情報を含むsotorasibの化合物ファイルを構築した。In vitroでのK_iをタンパク結合率で補正して$K_{i,u}$を算出し、PBPK解析に用いた。sotorasibのCYP2D6に対する$K_{i,u}$は16.3 μMであった。最も低い$K_{i,u}$は、150535試験で得られたCYP2C9に対する3.5 μMであった。定常状態における非結合型M24のC_{max}（約0.07 μM、20170543及び150530試験）は、$K_{i,u}$の最も低い値

（CYP2C9の3.5 μM、150535及び154075試験）に比べ1/50の低値であったことから、M24は臨床において薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断された。M24は臨床で薬物相互作用を起こさないと予測されたため、M24はPBPK解析に含めなかった。CYP2D6を介したデシプラミンの薬物相互作用のバリデーションには、フルオキセチンを用いた。PBPK解析で用いたCYP2D6に対するフルオキセチンの$K_{i,u}$は、0.012 μMであった。sotorasibの分布容積は、非臨床データから得られた値を用いた。見かけの一次吸収速度定数は、残差法により求めた。sotorasibのin vivoでの分布容積に関連するパラメータは、PKデータのコンパートメントモデル解析により最適化した。sotorasibの化合物ファイルは、モデルによる予測値と複数の独立した臨床試験での健康成人被験者集団から得られた臨床データの実測値とを比較することによって検証した。臨床でのCYP2D6が介する薬物相互作用については、PBPKモデルを用いてsotorasib 960 mg QD反復経口投与したときの薬物相互作用を予測した。

2.3.8.4　結果

構築したsotorasibのPBPKモデルによって予測されたC_{max}、t_{max}及びAUCは、複数の独立した臨床試験で得られたPKデータの実測値の2倍以内であった。sotorasib 960 mg QD反復経口投与したときのシミュレートした被験者におけるデシプラミンの予測AUC値の幾何平均比（90% CI）は、CYP2D6のrapid extensive metabolizers及びslow extensive metabolizersで、それぞれ1.041（1.038, 1.044）及び1.027（1.025, 1.029）であった。また、予測C_{max}値の幾何平均比（90% CI）は、それぞれ1.038（1.036, 1.041）及び1.023（1.021, 1.025）であった。poor metabolizersでは、曝露量に対する影響は認められなかった。

2.3.8.5　結論

In vitroデータ及び入手可能な臨床データに基づいて、sotorasibの化合物ファイルを構築した。モデルは、複数の臨床試験から得られたPKデータの実測値とモデルによる予測値を比較することによって、広範に検証された。その結果、薬物相互作用の予測に使用するモデルの妥当性が確認された。PBPKモデル解析の結果、ヒトにsotorasib 960 mg QD反復経口投与したとき、sotorasibはCYP2D6を阻害しないことが予測された。

2.3.9　20170543試験高脂肪食サブスタディ

2.3.9.1　試験タイトル

進行固形癌患者を対象とした第I相部分における高脂肪食の影響を検討するサブスタディ

2.3.9.2　結果の要約と結論

20170543試験に組み入れられた8例のsotorasib投与被験者を対象として、空腹時投与及び食後投与の条件下でsotorasib 960 mg QD経口投与後のsotorasibのPKを評価するために実施された。sotorasibの標準的な高脂肪食（800～1000カロリー）の食後投与（試験投与）と空腹時投与（標準投与）を比較

したとき、C_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何最小二乗平均比（試験投与／標準投与）は、それぞれ0.66及び1.25であった。詳細はモジュール2.7.1に示す。

この結果から、sotorasibのPKは高脂肪食の食後投与による影響を受けないこと、及びsotorasibは食事の有無にかかわらず投与が可能であることが示された。

2.3.10 20190316試験

2.3.10.1 試験タイトル

健康被験者を対象としてsotorasibの薬物動態に対する食事の影響を検討する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

2.3.10.2 結果の要約と結論

食事の影響試験は、14例の健康被験者を対象として空腹時投与及び食後投与の条件下でsotorasib投与後のPKを評価するために実施された。sotorasibの高脂肪食（800～1000カロリー）の食後投与（試験投与）と空腹時投与（標準投与）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（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.376及び1.026であった。20190316試験の詳細は、モジュール2.7.1に示す。

この結果から、sotorasibのPKは高脂肪食の食後投与による影響を受けなかったことから、sotorasibは食事の有無にかかわらず投与が可能であることが示された。

2.3.11 20190500試験

2.3.11.1 試験タイトル

健康試験者を対象としたsotorasibを錠剤及び錠剤をあらかじめ水に分散させて投与したときの相対的バイオアベイラビリティを検討する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

2.3.11.2 結果の要約と結論

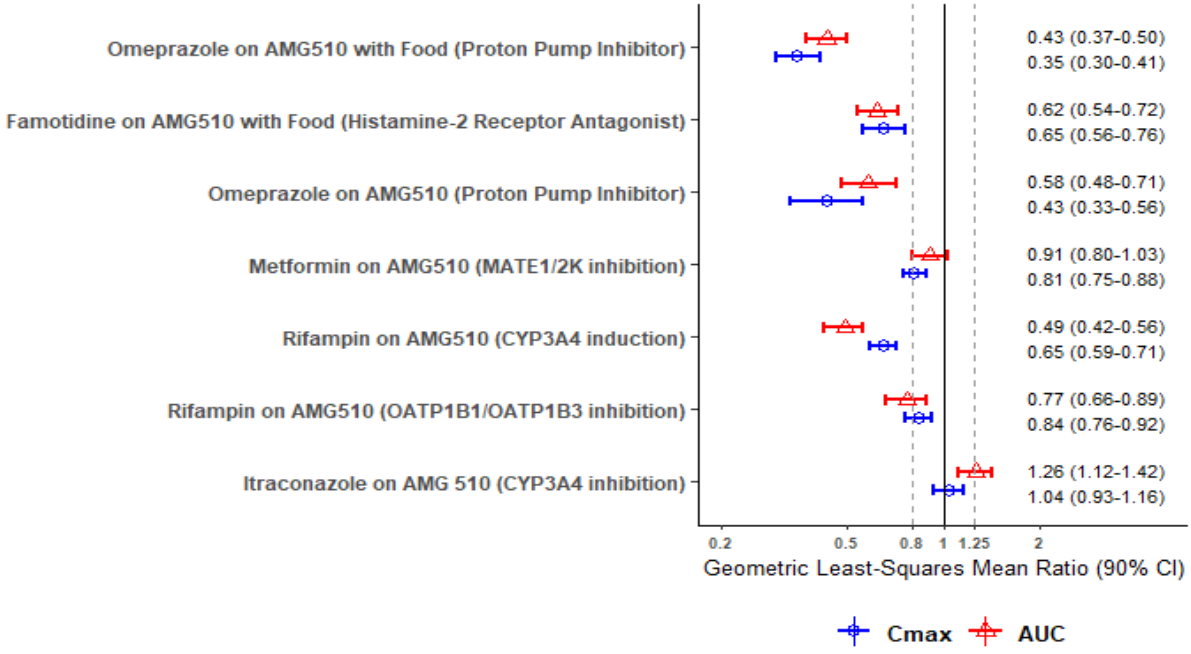
本臨床試験は、13例の健康被験者を対象にしてsotorasibの錠剤をあらかじめ水に分散させて投与した場合と錠剤をそのまま投与した場合のsotorasibのPKを比較するために実施した。水に分散させて錠剤を投与（試験投与）とsotorasib錠剤投与（標準投与）を比較したとき、sotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}の幾何最小二乗平均比（試験投与／標準投与）は、それぞれ1.049及び1.080であった。20190500試験の詳細は、モジュール2.7.1に示す。これらの結果より、sotorasibの錠剤を水に分散させて投与しても、sotorasibのPKに影響を及ぼさないことが明らかとなった。

2.3.12 臨床薬物相互作用試験の要約

健康被験者及び進行固形癌被験者において実施した臨床薬物相互作用試験を要約したフォレストプロットを、図 20（sotorasibを被相互作用薬とした薬物相互作用試験）、及び図 21（sotorasibを相

互作用薬とした薬物相互作用試験）に示す。全体としては、これらの結果から、MATE1/MATE2-Kに感受性の高い基質、CYP2D6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、それらの薬剤はsotorasibのPKに対して臨床的意義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に影響を及ぼす可能性がある。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。

図 20　sotorasibを被相互作用薬として評価したsotorasibの薬物相互作用試験のフォレストプロット



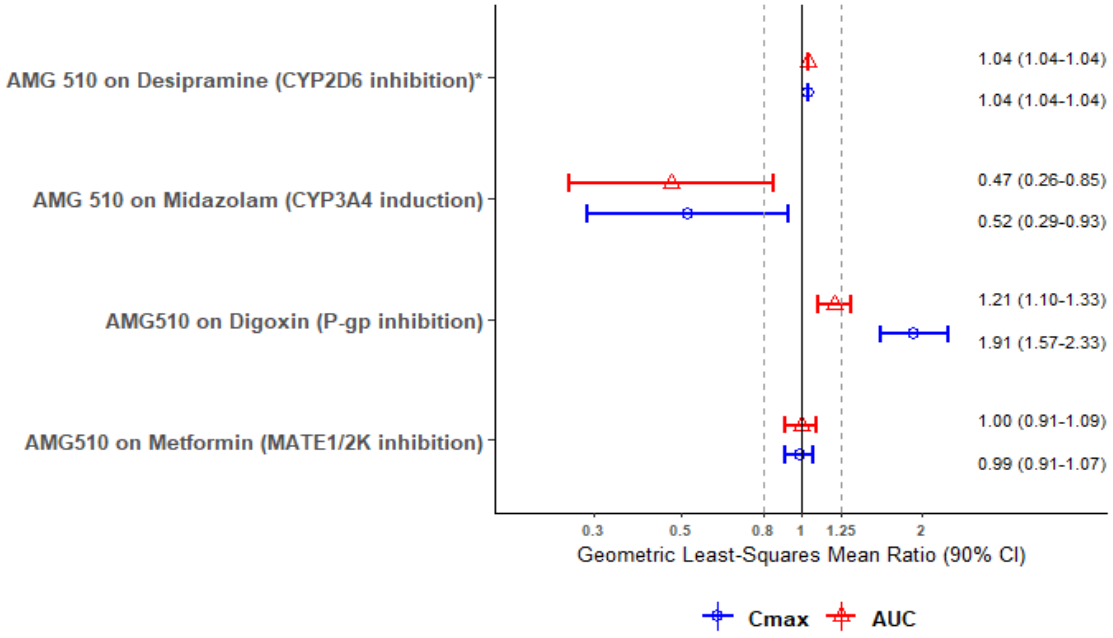
AMG 510 = sotorasib; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome P450; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; OATP = organic anion transporting polypeptide.

X-axis is represented on a $\log_2$ scale.

Figure was created based on Studies 20200199, 20190320, 20190317, 20190319, and 20190318.

[redacted]

図 21　sotorasibを相互作用薬として評価したsotorasibの薬物相互作用試験のフォレストプロット



AMG 510 = sotorasib; AUC = area under the concentration-time curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; CYP = cytochrome P450; MATE = multidrug and toxin extrusion transporter; P-gp = P-glycoprotein; PBPK = physiologically based pharmacokinetics

* PBPK model-predicted geometric mean ratios of C_{max} and AUC for subjects with rapid extensive metabolizing CYP2D6 phenotype

X-axis is represented on a $\log_2$ scale.

Figure was created based on Studies 153468, 2010543, 20190315, and 20190317.

[redacted]

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

sotorasibのPK及びPDに関する要約（3.1項）、共変量の影響（3.2項）並びに母集団PK及びPK/PD解析（3.3項）の結果について、以下に記載する。

3.1 用量選択に関する薬物動態学的及び薬力学的考察

3.1.1 進行固形癌被験者の薬物動態

第I/II相試験（20170543試験）において、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者におけるsotorasibのPK及びPDの主要な特性の検討を行った。最初の第I相部分では、単独投与としてsotorasibの広範囲な用量（180～960 mg）及び用法（空腹時及び食後のQD投与）について検討し、結果の要約を2.1.1項に記載した。第II相部分では、NSCLC患者を含めた進行固形癌を対象として、sotorasibの単独投与としての960 mg QD経口投与の検討を行い、結果の要約を同様に2.1.1項に記載した。各用量における単回及び反復経口投与を通してのsotorasibのPKの要約を、2.1.1.3項（表 2）に記載した。sotorasibは、検討した用量範囲での単回及び反復経口投与において非線形PKを示し、sotorasibのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量比を下回る増加を示した。第I相及び第II相部分を通して960 mg投与では、血漿中濃度はサイクル2 Day 1までに定常状態に到達した。

3.1.2 用法用量の選択根拠

sotorasibの有効性及び安全性データを総合的に考察して用量960 mgを選択した。モジュール2.7.3及びモジュール2.7.4に概要を示すように、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試験での有効性の結果、NSCLC被験者において臨床的に意味のある奏効率が960 mgの用量で認められたため、この用量が有効な用量であることが確認された。20170543試験での安全性の結果、sotorasib 960 mg QDの単独投与が、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のが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（モジュール2.7.4 1.4項）。

臨床薬理学的観点では、20170543試験でsotorasibの投与を受けたNSCLC被験者のデータを用いて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間の関係を検討した（3.3.2項に要約を示す）。客観的奏効率（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）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（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試験においてsotorasibの投与を受けた進行固形癌被験者における別のER解析では、sotorasibの曝露量と治験薬と関連のある有害事象との間の関係を検討した（詳細は、3.3.2項に示す）。治験薬と関連のある肝酵素増加の有害事象との間に有意なER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間の相関も認められなかった。

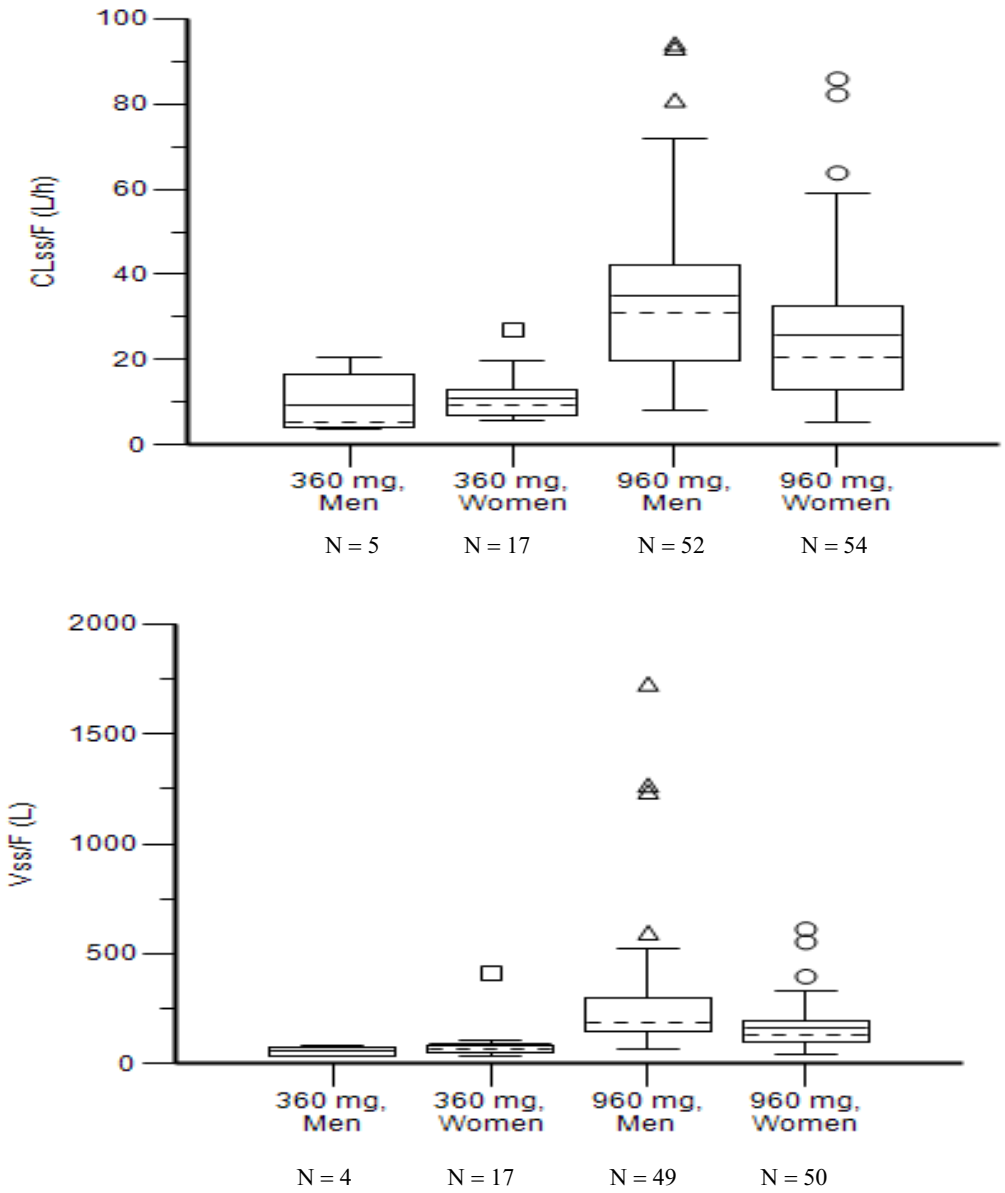
3.2 sotorasibの薬物動態及び薬力学に対する人口統計学的要因の影響

ノンコンパートメント解析の結果、sotorasibのPKに性別、人種、病勢（ECOG PSと腫瘍径に基づき評価）、体重及び年齢による臨床的に意味のある差は認められなかった。母集団PK解析の結果、性別、人種、病勢（ECOG PSと腫瘍径に基づき評価）、体重、及び年齢、軽度腎機能障害又は軽度肝機能障害によって、sotorasibのPKに臨床的に意味のある差は認められなかった（3.3項）。病勢の検討では健康被験者も含めて検討したが、病勢以外の人口統計学的要因の解析では、健康被験者を除いて癌被験者のみについて解析を行った。

3.2.1 性別

進行固形癌被験者を対象にしたsotorasib 960 mg QD経口投与による単独投与コホートにおいて、女性に比べ男性における定常状態における見かけのクリアランス（CL_{ss}/F）及び分布容積（V_{ss}/F）の平均値は高値を示した（図 22）ものの、いずれのパラメータ値の分布についても男女で重なっていた。sotorasib 360 mgの用量では、男性及び女性ではCL_{ss}/F及びV_{ss}/Fの平均値は同様であった。これらの結果から、性別に基づく用量調節は必要ないことが示された。また、母集団PK解析の結果においても、性別とsotorasibのPKの関連は認められなかった（3.3.1.4.1項）。

図 22　KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgの1日1回投与後の定常状態における見かけのクリアランス及び分布容積と性別の関係



CL_{ss}/F = apparent total plasma clearance at steady-state; IQR = interquartile range; QD = once daily; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state.

Top and bottom figures are presented in linear scale.

Boxes display mean (solid lines), median (dashed lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range (IQR); data values that do not fall within 1.5 times the respective IQR are plotted as outliers.

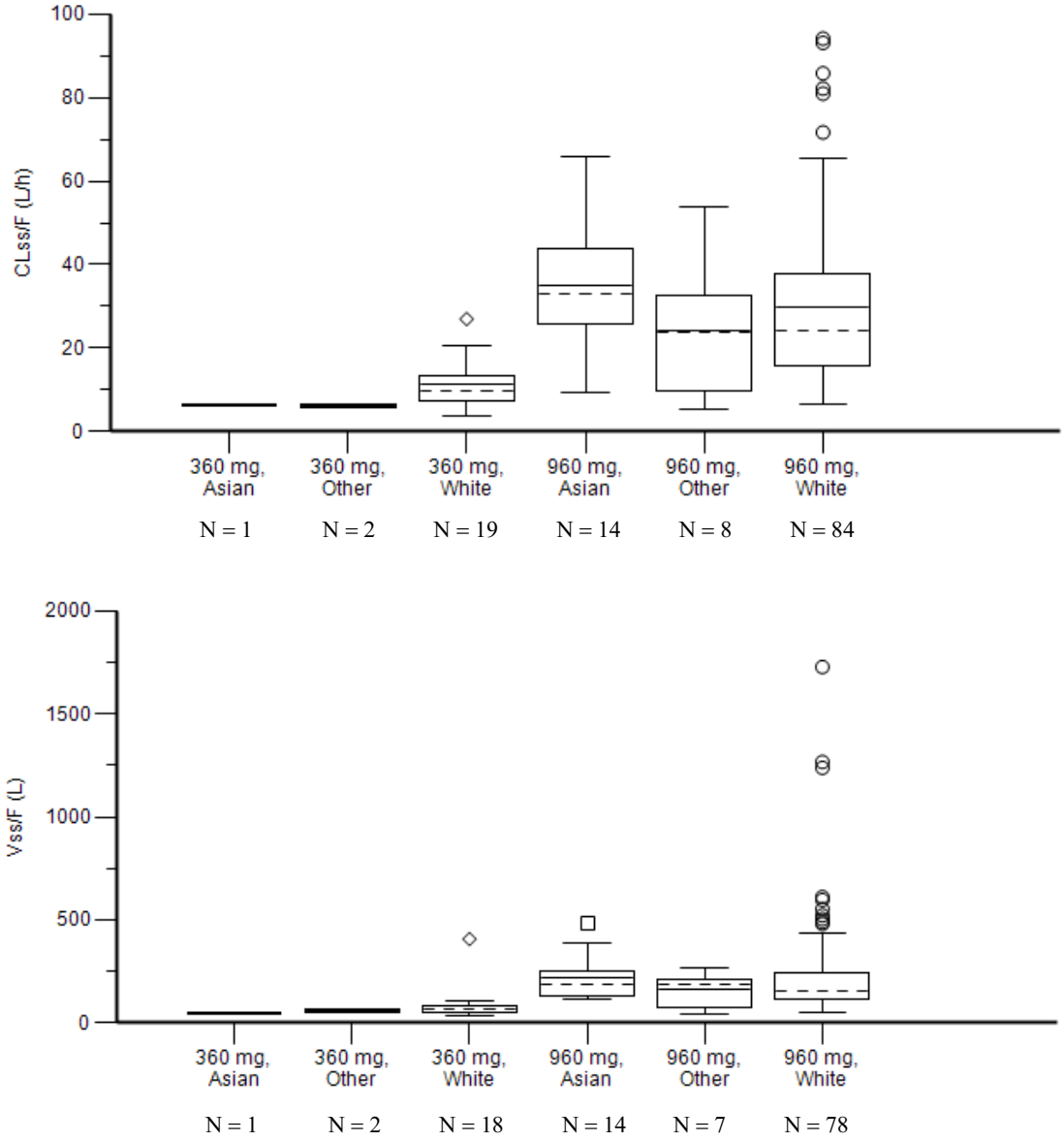
The figure shows pharmacokinetic parameter values from the 20170543 study “Fasted” treatment groups from the 360 mg QD and the 960 mg QD dose groups on Day 8.　Combination treatment groups with PEMBRO, as well as, “Fed” treatment groups were excluded from the figure.

[redacted]

3.2.2　人種

進行固形癌被験者を対象にしたsotorasib 960 mg QD経口投与による単独投与コホートにおいて、人種とsotorasibのCL_{ss}/Fの間に数値上わずかな差異が認められたが、V_{ss}/Fには差は認められなかった（図 23）。アジア人は他の人種に比べCL_{ss}/Fの平均値が高値を示したが、ばらつきの範囲は重なっていた。人種にかかわらず、V_{ss}/Fは同様であった。360 mg投与での白人以外の人種（Asian、Other）では、十分なデータが得られなかったため結論を導き出すことができなかった。これらの結果から、人種に基づく用量調節は必要ないことが示された。また、母集団PK解析の結果においても、人種とsotorasibのPKの関連は認められなかった（3.3.1.4.1項）。

図 23　KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgの1日1回投与後の定常状態における見かけのクリアランス及び分布容積と人種の関係



CL_{ss}/F = apparent total plasma clearance at steady-state; IQR = interquartile range; QD = once daily; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state.

Top and bottom figures are presented in linear scale.

Boxes display mean (solid lines), median (dashed lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range (IQR); data values that do not fall within 1.5 times the respective IQR are plotted as outliers.

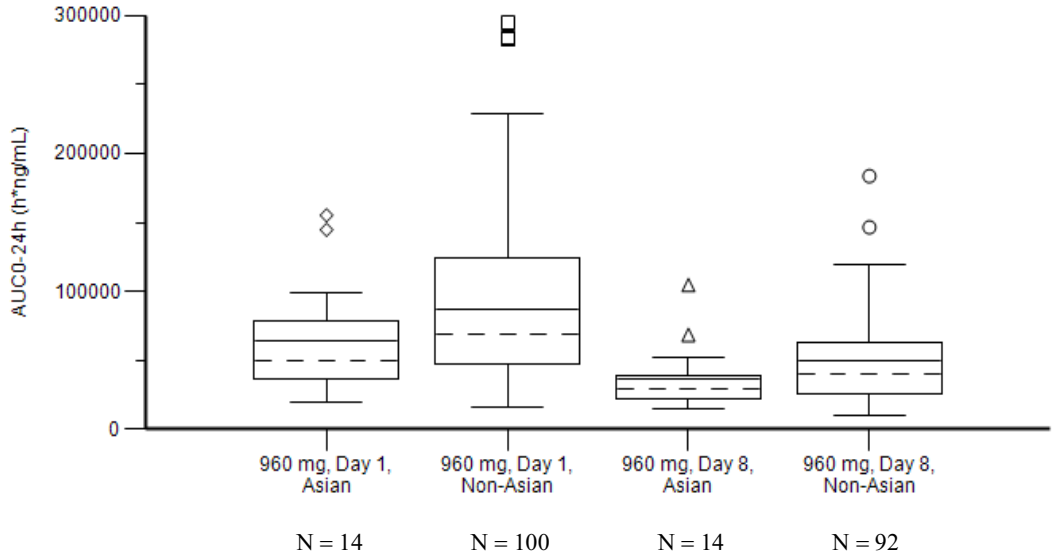
The figure shows pharmacokinetic parameter values from the 20170543 study “Fasted” treatment groups from the 360 mg QD and the 960 mg QD dose groups on Day 8.　Combination treatment groups with PEMBRO, as well as, “Fed” treatment groups were excluded from the figure.

[redacted]

3.2.2.1 アジア人対非アジア人被験者の比較

単回投与後及び定常状態において、アジア人被験者は非アジア人被験者に比べ、sotorasibの曝露量（C_{max}及びAUC_{0-24h}）の平均値は低値を示したものの、いずれのパラメータ値の分布についてもアジア人と非アジア人で重なっていた（図 24及び表 23）。これらの結果から、アジア人において用量調節の必要はないことが示された。また、母集団PK解析の結果においても、人種とsotorasibのPKの関連は認められなかった（3.3.1.4.1項）。

図 24 KRAS G12C変異の進行固形癌を有するアジア人と非アジア人にsotorasib 960 mgを1日1回経口投与したときの単回投与後及び定常状態でのsotorasibのAUC（それぞれ、Day 1及びDay 8）



AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; IQR = interquartile range; QD = once daily.

This figure is presented in linear scale

Boxes display mean (solid lines), median (dashed lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range (IQR); data values that do not fall within 1.5 times the respective IQR are plotted as outliers.

The figure shows pharmacokinetic parameter values from the 20170543 study “Fasted” treatment groups from the 960 mg QD dose groups on Day 1 and Day 8. Combination treatment groups with PEMBRO, as well as, “Fed” treatment groups were excluded from the figure.

[redacted]

表 23　KRAS G12C変異の進行固形癌を有するアジア人と非アジア人にsotorasib 960 mgを1日1回経口投与したときの単回投与後及び定常状態（それぞれ、Day 1及びDay 8）におけるsotorasibの薬物動態パラメータ

Treatment	Race	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
			Day 1		
Part 1 A cohort 4 960 mg, n = 121	Non-Asian Subjects	1.1 (0.23 – 24)	7770 (9860, 60%)	70000 (86500, 69%)[a]	5.41 (1.80)[b]
Part 1 A cohort 4 960 mg, n = 20	Asian Subjects	2.0 (0.53 – 20)	5450 (6750, 60%)	53300 (64000, 66%)[c]	5.12 (2.00)[d]
			Day 8		
Part 1 A cohort 4 960 mg, n = 108	Non-Asian Subjects	1.0 (0.25 – 10)	6030 (7390, 52%)	40200 (49400, 67%)[e]	4.80 (1.42)[f]
Part 1 A cohort 4 960 mg, n = 20	Asian Subjects	1.0 (0.22 – 5.9)	5150 (6210, 66%)	31000 (36200, 67%)[g]	4.61 (1.75)[g]

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; t_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; SD = standard deviation.

Data presented as Geometric Mean (Mean, CV%) for all PK Parameters except for t_{max}, and $t_{1/2,z}$ which is presented as Median (Range) and Mean (SD), respectively.　Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as two significant figures and the nearest integer, respectively.

[a]N = 100; [b]N = 78; [c]N = 14; [d]N = 11; [e]N = 92; [f]N = 79; [g]N = 14.

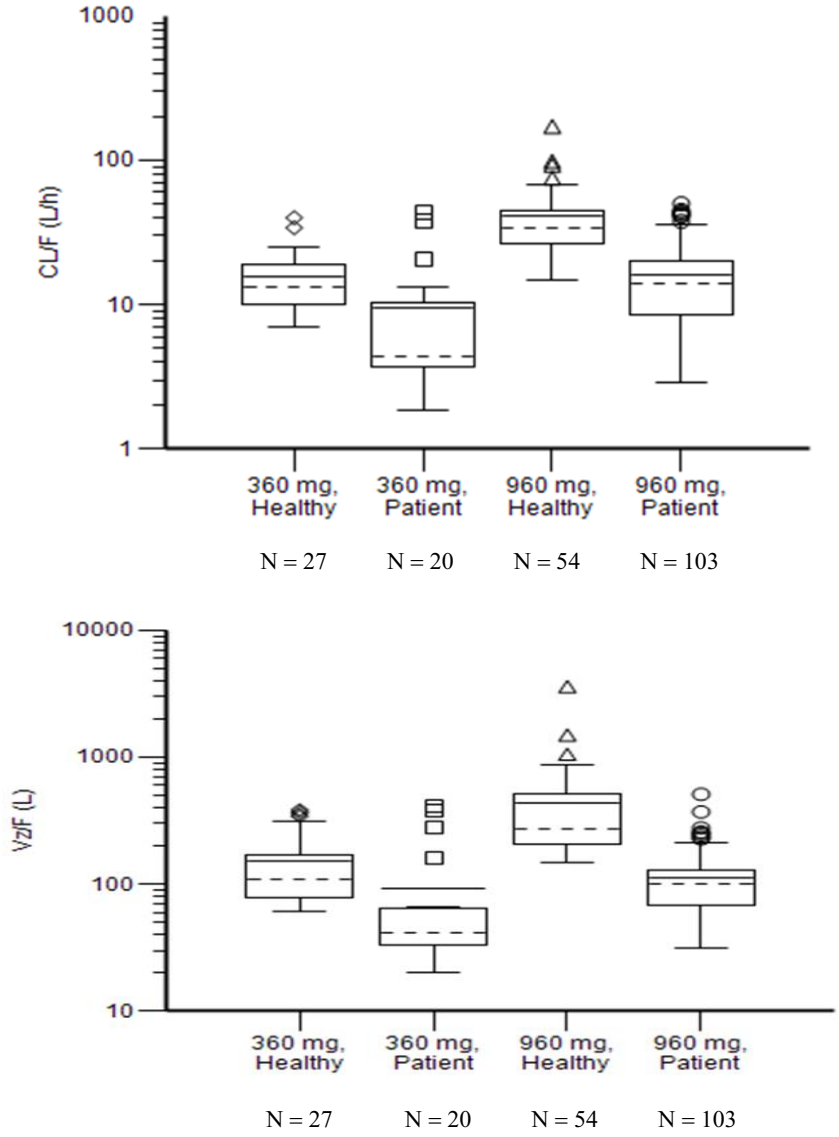
[redacted]

3.2.3　健康被験者対進行固形癌患者の比較

sotorasib 360 mg及び960 mgの両方の用量群において、健康被験者は、進行固形癌被験者に比べCL/F及び終末相における見かけの分布容積（V_z/F）の平均値が高値を示した（図 25及び表 24）。病勢（ECOG PSと腫瘍径に基づき評価）とsotorasibのPKの関係に関する追加的評価を母集団PK解析の中で実施し、その結果を3.3.1項に記載した。

母集団PK解析の結果から、病勢に基づく用量調節は必要ないことが示唆された（3.3.1.4.1項）。

図 25　健康被験者及び進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgの単回経口投与後のsotorasibの見かけのクリアランス（上）及び見かけの分布容積（下）



CL/F = apparent total plasma clearance; IQR = interquartile range; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

This figure is presented in semi-log scale.

Boxes display mean (solid lines), median (dashed lines), 25th (bottom) percentile, and 75th (top) percentile. Whiskers represent the lowest and highest values still within 1.5 times the respective interquartile range (IQR); data values that do not fall within 1.5 times the respective IQR are plotted as outliers.

Note: The figure shows PK parameter values from the 360 mg QD and 960 mg QD dose groups on day 1 from the 20170543, 20190318, 20190319, 20190320, and 20190500 studies and from the 20190317 and 21090500 studies on day 4. PK parameter values for study 20190316 from the 360 mg QD Fasted dose group on day 1 and day 4 were included in the figure. Study 20190316 for the 360 mg sotorasib Fed treatment group and Study 20190500 for the 960 mg sotorasib Tablets Water Dispersion treatment group were excluded from the figure.

[redacted]

表 24　健康被験者及び進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgの単回経口投与後のsotorasibの薬物動態パラメータ

Summary Statistics	Healthy Subjects		Subjects with Advanced Solid Tumors	
	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
N	81	81	123	123
Geometric Mean	26.3	242	11.8	88.7
Mean	32.3	343	15.1	109
SD	24.3	438	10.7	80.6
Min	6.92	61.7	1.83	20.1
Median	28.1	230	12.9	86.1
Max	172	3600	50.1	511
CV%	75	128	71	74

CL/F = apparent total plasma clearance at terminal phase; CV = coefficient of variation; PK = pharmacokinetics; SD = standard deviation; V_z/F = apparent volume of distribution at terminal phase.

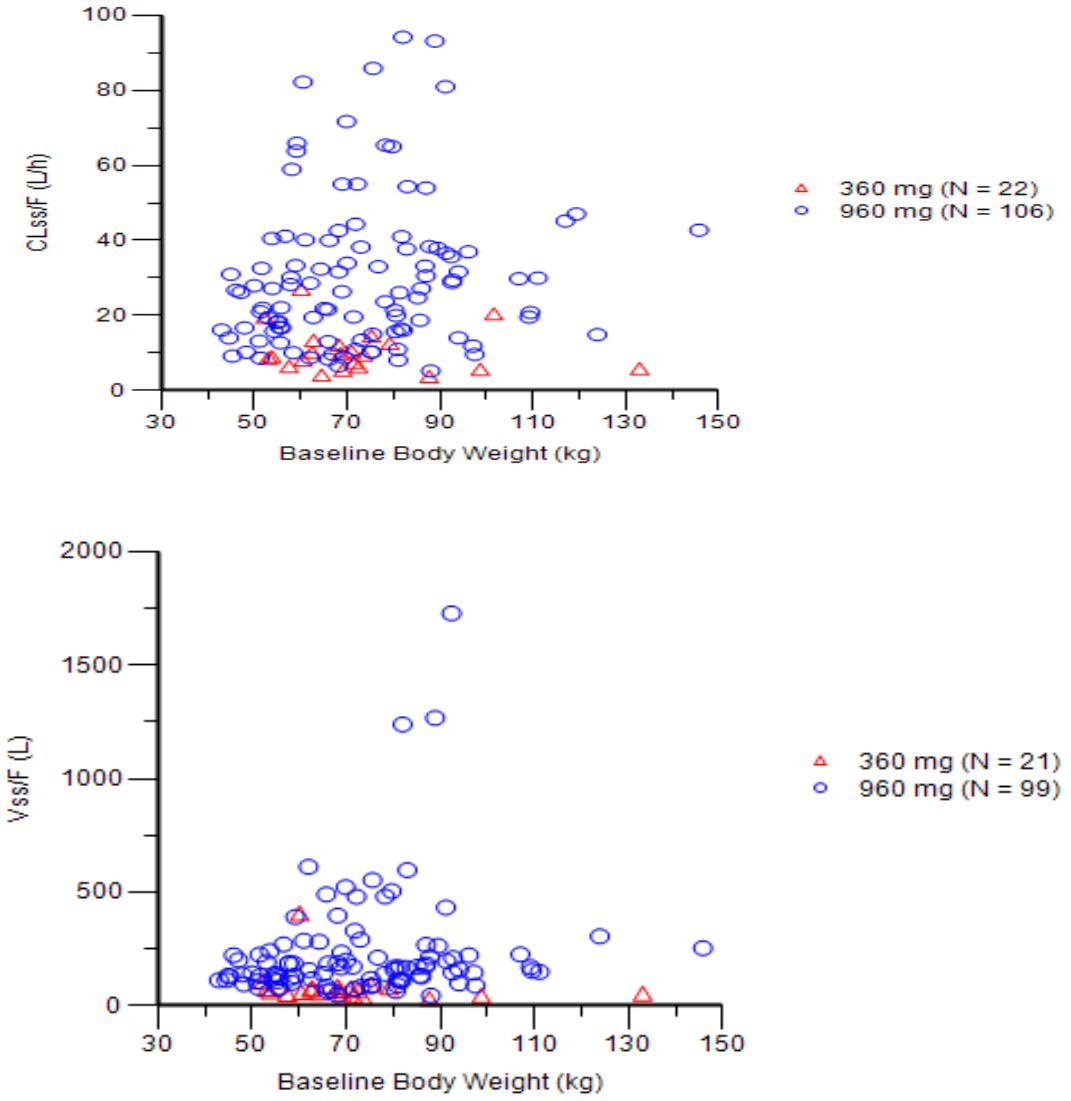
PK parameters are reported to 3 significant figures except for CV% which is presented to the nearest integer.

[redacted]

3.2.4　体重

進行固形癌被験者において、体重とsotorasibのCL_{ss}/F及びV_{ss}/Fとの間に相関傾向は認められなかった（図 26）。これらの結果から、体重に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。また、母集団PK解析の結果においても、体重とsotorasibのPKの関連は認められなかった（3.3.1.4.1項）。

図 26　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgを1日1回投与後のsotorasibの定常状態における見かけのクリアランス（上）及び分布容積（下）とベースライン時の体重の関係



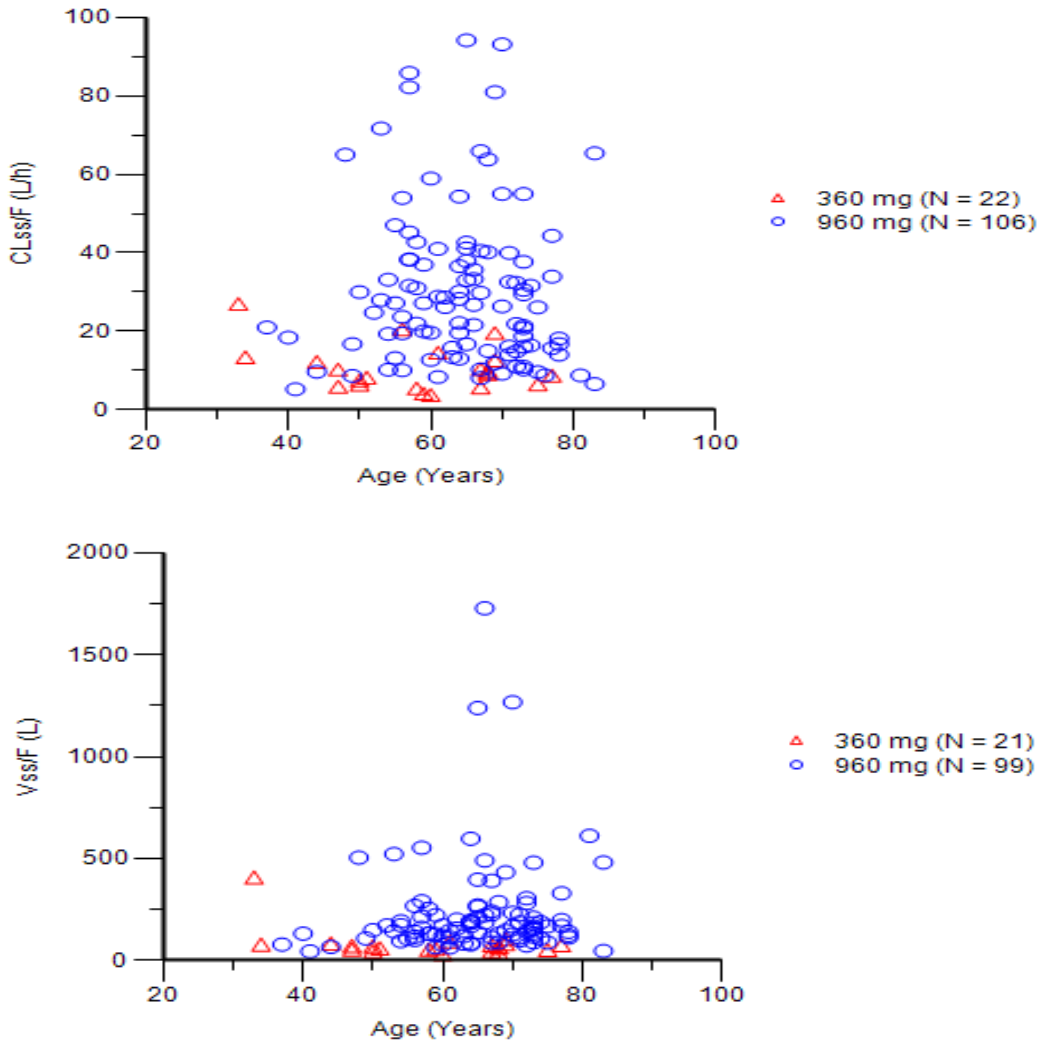
CL_{ss}/F = apparent total plasma clearance at steady-state; QD = once daily; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state.
Top and bottom figures are presented in linear scale.
The figure shows pharmacokinetic parameter values from the 20170543 study “Fasted” treatment groups from the 360 mg QD and the 960 mg QD dose groups on Day 8.　Combination treatment groups with PEMBRO, as well as, “Fed” treatment groups were excluded from the figure.

[redacted]

3.2.5　年齢

進行固形癌被験者において、年齢とsotorasibのCL_{ss}/F及びV_{ss}/Fとの間に相関傾向は認められなかった（図 27）。これらの結果から、年齢に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。また、母集団PK解析の結果においても、年齢とsotorasibのPKの関連は認められなかった（3.3.1.4.1項）。

図 27　KRAS G12C変異の進行固形癌被験者におけるsotorasib 360 mg又は960 mgを1日1回投与後のsotorasibの定常状態における見かけのクリアランス（上）及び分布容積（下）と年齢の関係



CL_{ss}/F = apparent total plasma clearance at steady-state; QD = once daily; V_{ss}/F = apparent volume of distribution at steady-state.
Top and bottom figures are presented in linear scale.
The figure shows pharmacokinetic parameter values from the 20170543 study “Fasted” treatment groups from the 360 mg QD and the 960 mg QD dose groups on day 8.　Combination treatment groups with PEMBRO, as well as, “Fed” treatment groups were excluded from the figure.

[redacted]

3.3　進行固形癌被験者におけるsotorasibの有効性及び忍容性評価項目に関する母集団薬物動態/薬力学解析

ICH及びFDAのガイドライン（ICH, 1994、US FDA, 2003及び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/PD解析を行い、対象とした成人被験者集団におけるsotorasibの血漿中濃度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、PD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）について検討した。本解析で得られた結果を評価することにより、

本剤を有効かつ安全に使用するため、特定の被験者集団において用量調整を行う必要があるか適切に特定できる可能性がある。

3.3.1 母集団薬物動態解析：152921解析報告書（モジュール5.3.3.5-1）

3.3.1.1 目的

母集団PK解析の主目的は、健康被験者及びKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）におけるsotorasibのPK特性を検討すること、並びにsotorasibのPKに対する内因性要因及び外因性要因（共変量）の影響を検討することであった。sotorasibの曝露量に対する母集団PKモデル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。

3.3.1.2 解析に用いたデータ

母集団PK解析には、健康被験者を対象にした5つの第I相臨床試験及びKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象にした1つの第I/II相試験を含む合計6つの臨床試験（20170543、20190316、20190317、20190318、20190319及び20190320試験）から得られたsotorasibの血漿中濃度の時間推移データを用いた。これら試験で用いたsotorasibの用法、用量は、患者対象試験では180 mg、360 mg、720 mg及び960 mg QD又は480 mg BID、また健康被験者においては360 mg及び960 mgの経口投与であった。ほとんどの被験者において、960 mg QD空腹時投与が用いられた。

本解析のデータセットは、健康被験者が69例、及びKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者431例（NSCLC患者の258例を含む）からなる、合計500例の被験者から得られた7476時点のsotorasib濃度データであった。

3.3.1.3 モデル構築

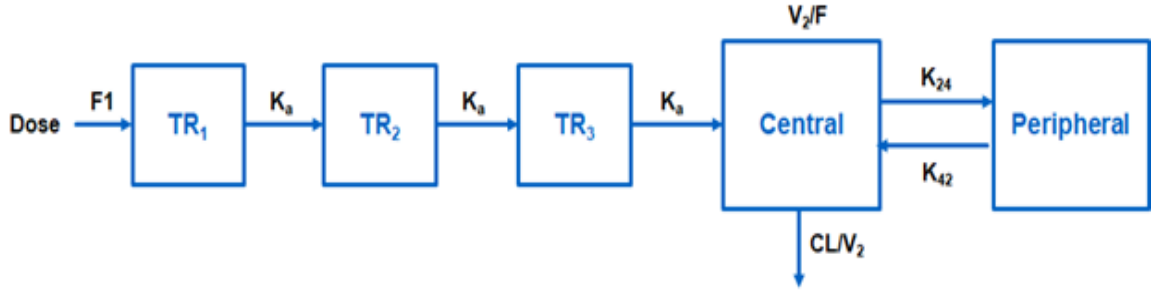
非線形混合効果モデルでの解析により、NONMEM（ICON Development Solutions, Ellicott City, MD）を用いて固定効果（母集団PKパラメータ）と変量効果（個体間変動及び残差変動）を推定した。モデル構築の詳細は、モジュール5.3.3.5-1に示す。

3.3.1.4 結果の要約

3つのトランジットコンパートメントと1次吸収速度過程を伴う2-コンパートメントモデルが、sotorasibの濃度時間推移を最も良く記述した（図 28）。観察された非線形の用量-曝露量の関係及び反復投与後の酵素誘導の影響を記述するために、モデルでは、960 mgを標準用量として用量ごとに異なる相対的バイオアベイラビリティ（F1）値をパラメータとして用いた。

酵素誘導の影響による曝露量の変動については、パラメータとして1次速度定数係数（KIND_F）を持つ指数関数を使ったモデルを構築した。すなわち、F1及びクリアランス（CL）はKIND_Fによって調整され、ベースライン（ベースラインでのF1及びCLは、それぞれF1BS及びCLBS）から酵素誘導の定常状態（定常状態でのF1及びCLは、それぞれF1SS及びCLSS）まで変動した。

図 28　sotorasibの薬物動態モデル

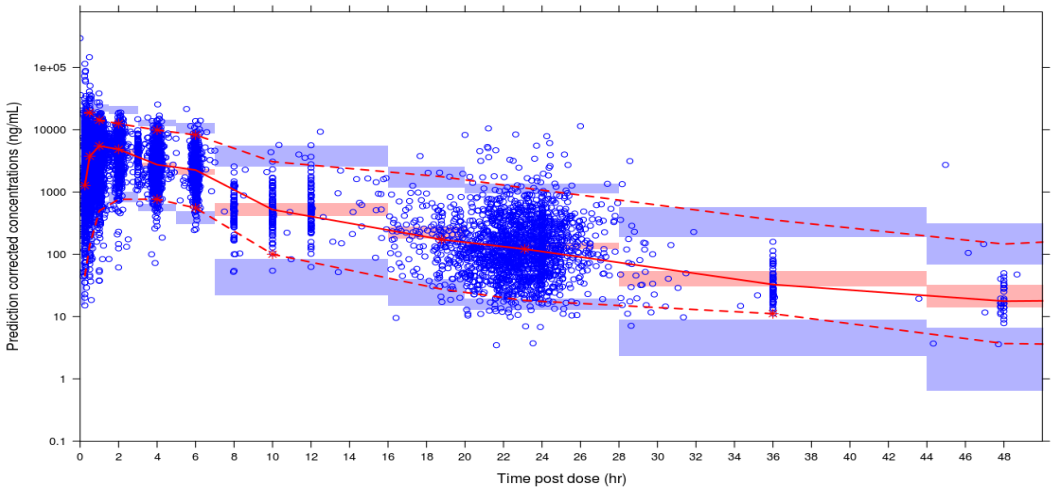


F1: relative bioavailability; $TR_{1/2/3}$: transit compartment 1/2/3; K_a: absorption rate constant; CL: clearance; V_2/F: apparent volume of distribution; K_{24}: rate constant of transfer from central to peripheral compartment; K_{42}: rate constant of transfer from peripheral to central compartment

Source: Figure 1 of Report 152921.

最終モデルについて、母集団予測値で補正した視覚的事後予測性能評価を用いて検討した結果、構築したモデルの良好な予測性が示された（図 29）。sotorasib濃度の実測値の中央値（赤実線）並びに2.5と97.5パーセンタイル（赤点線）は、モデルで予測した中央値の95% CI（赤網掛け部分）及びシミュレーションで求めたパーセンタイルの95%CI（青網掛け部分）に含まれた。

図 29　母集団薬物動態モデルの母集団予測値で補正した視覚的事後予測性能評価



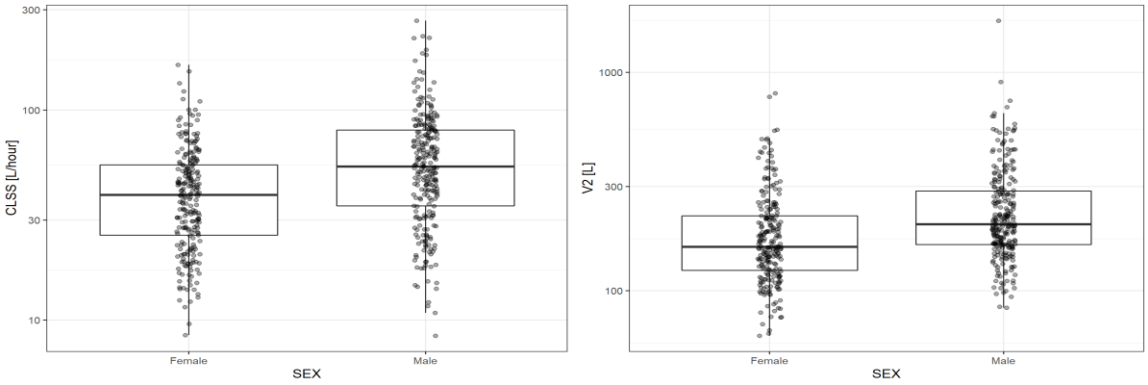
Source: Figure 16 of Report 152921.

3.3.1.4.1　sotorasibの薬物動態に対する共変量の影響

他の有意な共変量を組み入れた最終モデルにおいて、年齢と体重はsotorasibの定常状態におけるクリアランス（CLSS）及び分布容積（V2）に対し有意な関連性を持つ共変量ではないと判断された。

性別は、sotorasibのCLSS及びV2に対する有意な共変量と同定された。男性は女性に比べCLSS及びV2の高値を示したが、いずれのパラメータでも男女の分布は重なっていた（図 30）。

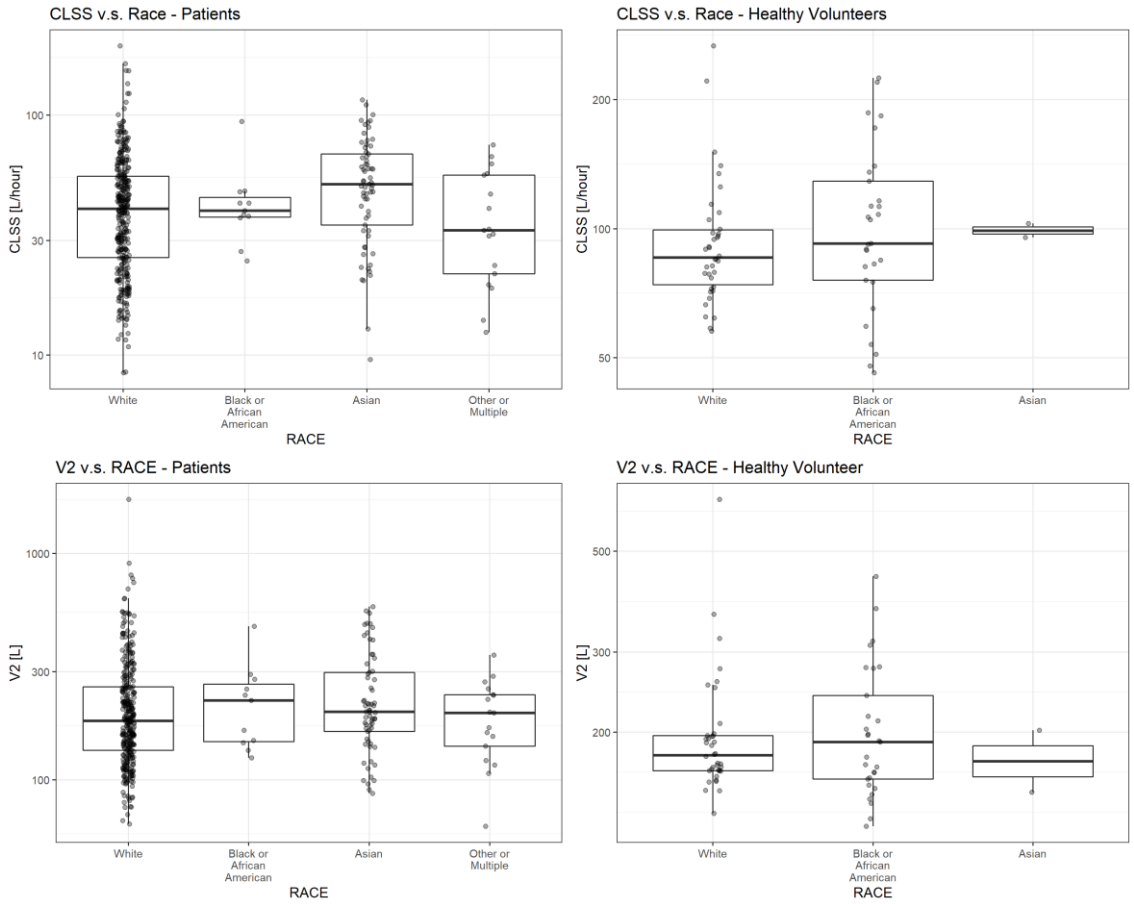
図 30　進行固形癌被験者及び健康被験者における性別とsotorasibの定常状態における見かけのクリアランス及び分布容積の関係



CLSS = clearance at steady state; V2 = volume of distribution.
Source: Figure 9 of Report 152921.

人種はsotorasibのCLSSに対する有意な共変量と同定されたが、V2は有意な共変量ではなかった。進行固形癌被験者及び健康被験者において、アジア人は他の人種に比べ相対的に高いCLSSを示したが、パラメータの個別値の分布はいずれの人種についても重なっていた（図 31）。

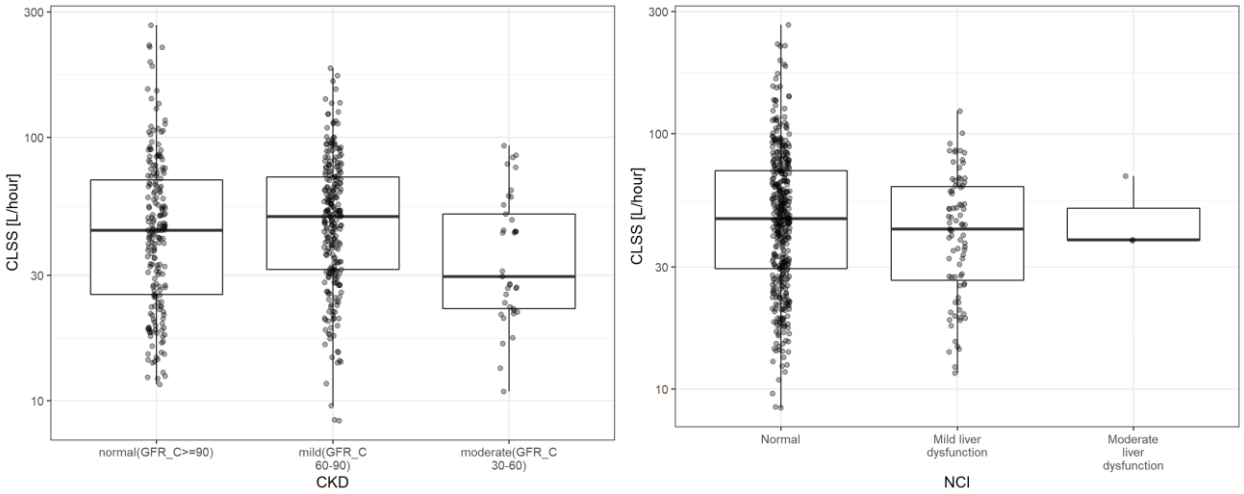
図 31　進行固形癌被験者及び健康被験者における人種とsotorasibの定常状態における見かけのクリアランス及び分布容積の関係



CLSS = clearance at steady state; V2 = volume of distribution.
Source: Figure 10 of Report 152921.

推算糸球体ろ過量による慢性腎臓病のステージ分類に基づく腎機能障害［正常（n=199）、軽度（n=255）及び中等度（n=37）］並びに米国国立がん研究所（NCI）の分類に基づく肝機能障害［正常（n=413）、軽度（n=83）及び中等度（n=3）］は、他の有意な共変量を組み込んだ最終モデルにおいてsotorasibのCLSSに有意な影響を及ぼさなかった（図 32）。

図 32　進行固形癌被験者及び健康被験者における腎又は肝機能とsotorasibの定常状態における見かけのクリアランスの関係

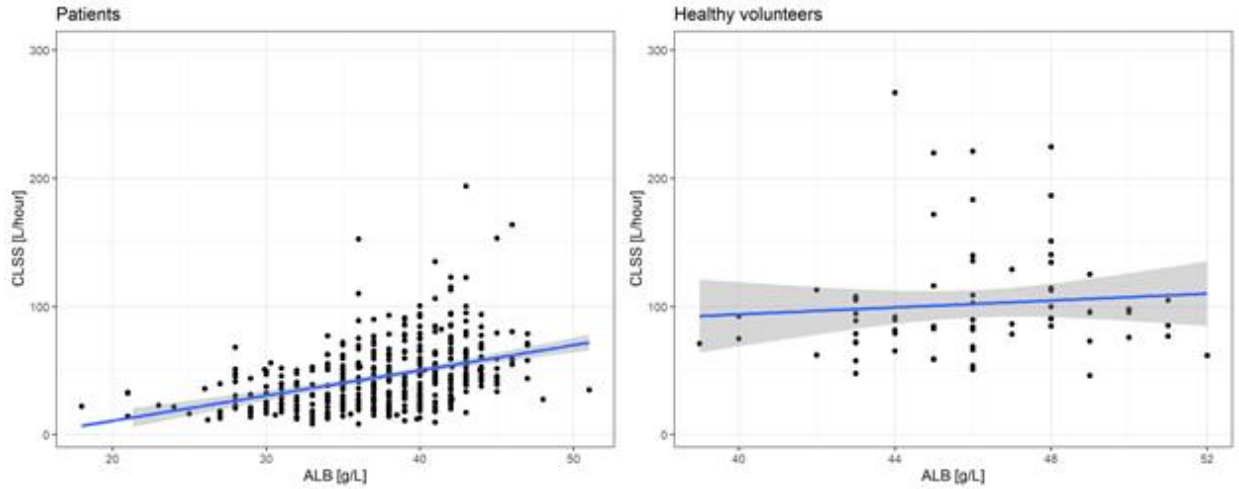


CKD = chronic kidney disease; CLSS = clearance at steady state; GFR_C = glomerular filtration rate cutoffs; NCI = National Cancer Institute.

Source: Figure 11 of Report 152921.

アルブミンのベースライン値は、sotorasibのCLSSに対する有意な共変量であると同定された。図33に示すように、アルブミン高値の進行固形癌被験者は、高いCLSSを示す傾向にあった。

図 33　進行固形癌被験者及び健康被験者におけるアルブミンのベースライン値とsotorasibの定常状態における見かけのクリアランスの関係

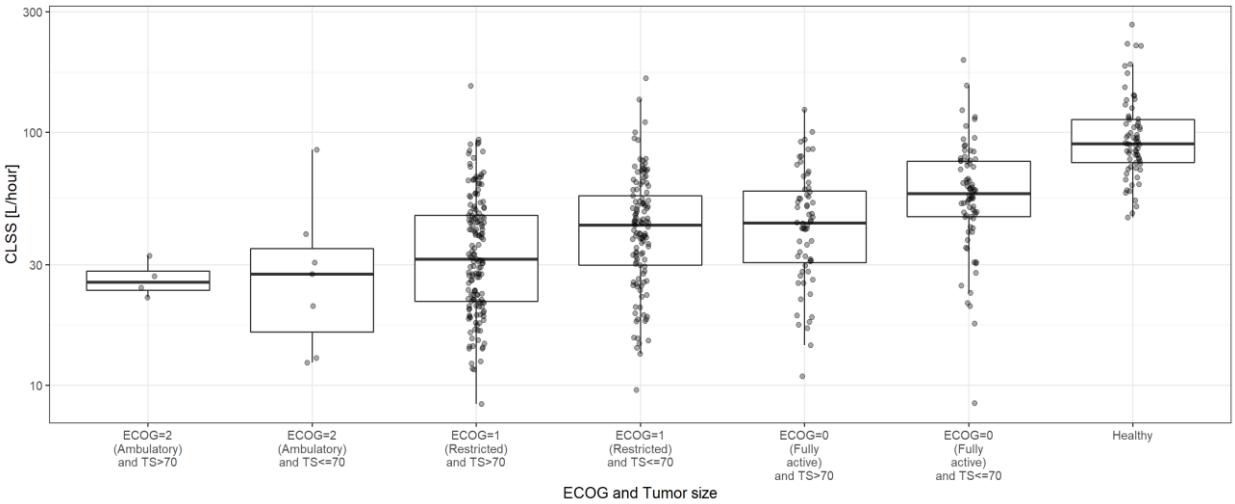


ALB = albumin; CLSS = clearance at steady state

Source: Figure 24 of Report 152921.

ECOG PS及びベースライン時の腫瘍径の大きさによって規定したベースライン時の病勢の高値は、CLSSの低値と関連性がみられた。ECOG PSとベースライン時の腫瘍径を併せて評価したときに、病勢の重症度の低下に伴ってCLSSが上昇する傾向が認められた（図 34）。

図 34　進行固形癌被験者及び健康被験者におけるベースラインのECOG PS及び腫瘍径とsotorasibの定常状態における見かけのクリアランスの関係

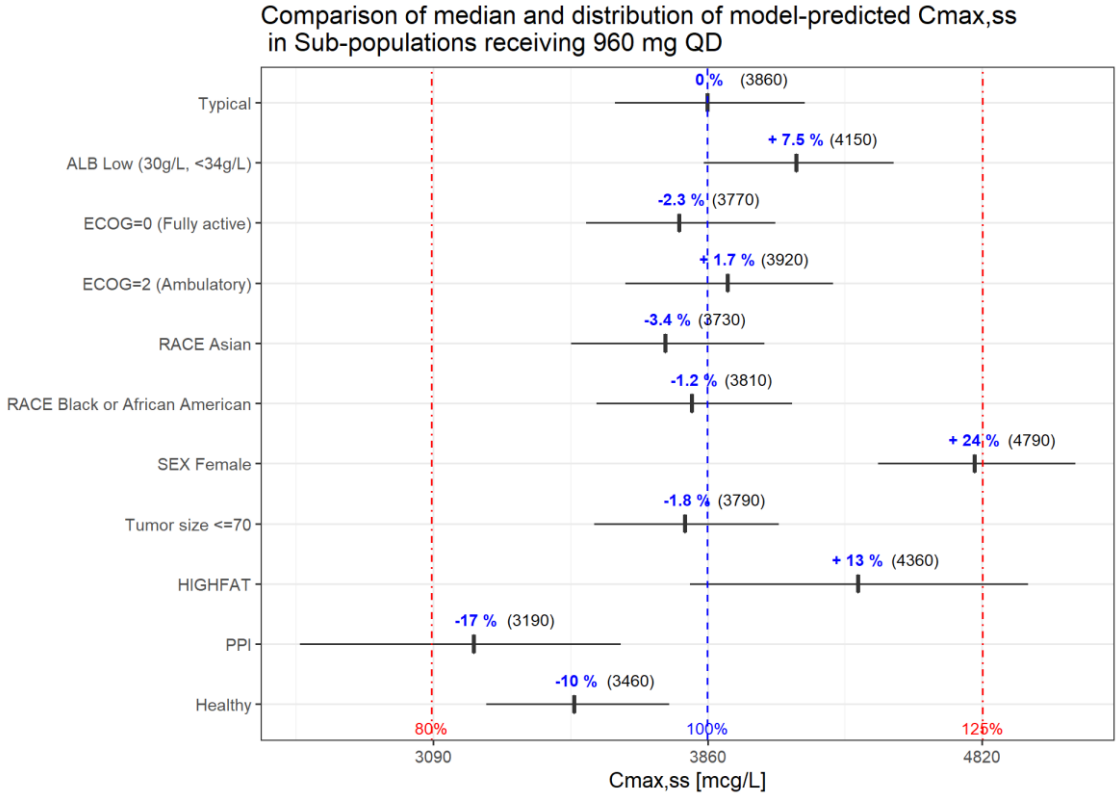


CLSS = clearance at steady state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; TS = tumor size.
Source: Figure 14 of Report 152921.

3.3.1.4.2　sotorasibの曝露量に対する共変量の影響

定常状態におけるsotorasibの曝露量（$AUC_{tau,ss}$及び$C_{max,ss}$）に対する共変量の影響は、モンテカルロシミュレーションを用いて評価した。典型的な被験者を、ECOG PS 1、ベースライン時の腫瘍径の和（>70 mm）、ベースライン時のアルブミンの正常値（>34 g/L、中央値=40 g/L）を有するNSCLCの白人男性で、sotorasib 960 mg QD空腹時投与を受け、プロトンポンプ阻害薬を併用していない被験者と定義した。対応する推定値の分散共分散行列によって求めた母集団PKパラメータの推定値によってシミュレーションを行った。sotorasib 960 mg QD投与後の標準曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{tau,ss}$）及び曝露量に対する共変量の影響を、それぞれ図 35及び図 36に示す。

図 35　sotorasib 960 mgの1日1回投与後のsotorasibの$C_{max,ss}$に対する共変量の影響を示すフォレストプロット

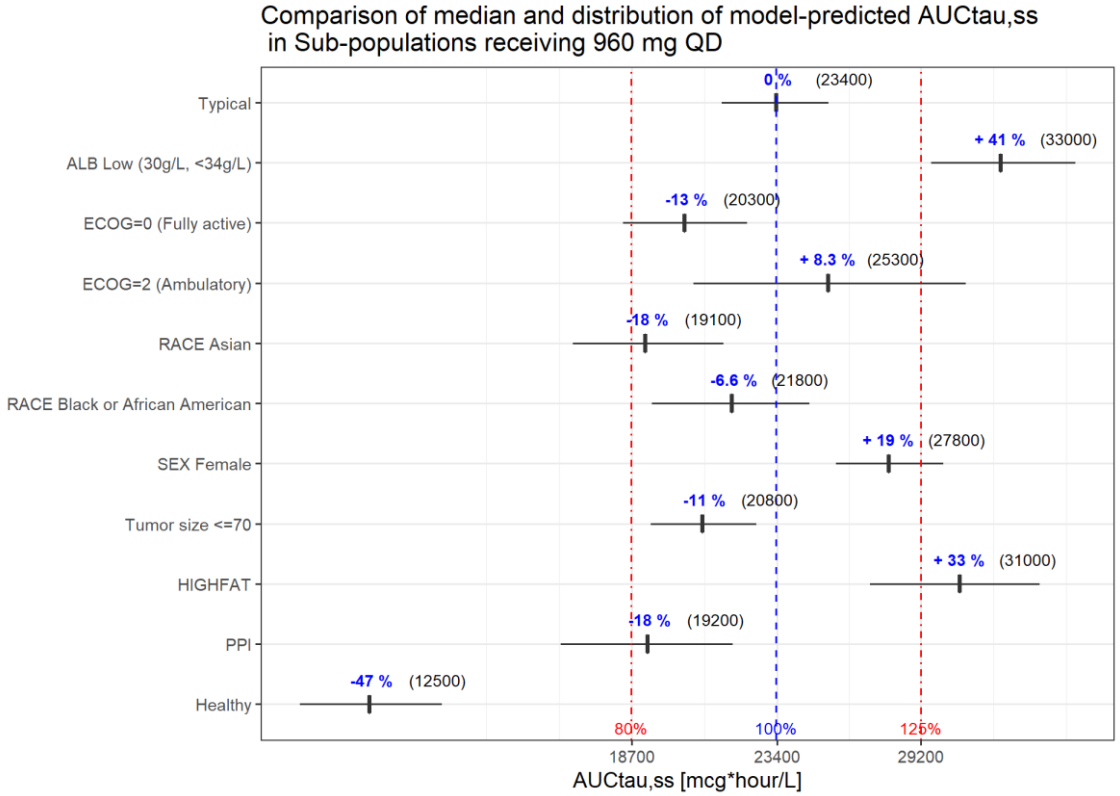


ALB = albumin; CI = confidence interval; $C_{max,ss}$ = maximum observed drug concentration at steady state; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PPI = proton pump inhibitor; QD = once daily.

* The simulation was performed with the estimates of the final model using RxODE package in R. The parameters comprising 1000 samples were generated from normal distributions with the respective estimated parameters and standard errors. IIV was not considered in the simulation.
* The impacts of covariate on $C_{max,ss}$ were shown as % (model-predicted $C_{max,ss}$) relative to the model-predicted $C_{max,ss}$ in the typical subject. The solid horizontal lines represent 90%CI of the covariate effect. Dashed blue and red vertical lines represent the reference $C_{max,ss}$ and 80%/125% of the reference $C_{max,ss}$, respectively.
* For a typical patient receiving 960 mg QD with the following covariates: ALB: normal range (>34 g/L, median=40 g/L); ECOG: restricted (1); RACE: Caucasian; SEX: Male; Tumor size: 2 (>70 mm); HIGHFAT: 0; PPI: 0.
* RACE American Indian or Alaska Native, RACE Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and RACE Other or Multiple were not included in the simulation due to the small number of the subjects.

Source: Figure 20 of Report 152921.

図 36　sotorasib 960 mgの1日1回投与後のsotorasibのAUC$_{tau,ss}$に対する共変量の影響を示すフォレストプロット



AUC$_{tau,ss}$ = area under the concentration-time curve during a dosing interval at steady state; ALB = albumin; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; PPI = proton pump inhibitor; QD = once daily.

* The simulation was performed with the estimates of the final model using RxODE package in R. The parameters comprising 1000 samples were generated from normal distributions with the respective estimated parameters and standard errors. IIV was not considered in the simulation.
* The impacts of covariate on AUCtau,ss were shown as % (model-predicted AUCtau,ss) relative to the model-predicted AUCtau,ss in the typical subject. The solid horizontal lines represent 90%CI of the covariate effect. Dashed blue and red vertical lines represent the reference AUCtau,ss and 80%/125% of the reference AUCtau,ss, respectively.
* For a typical patient receiving 960 mg QD with the following covariates: ALB: normal range (>34 g/L, median=40 g/L); ECOG: restricted (1); RACE: Caucasian; SEX: Male; Tumor size: 2 (>70 mm); HIGHFAT: 0; PPI: 0.
* RACE American Indian or Alaska Native, RACE Native Hawaiian or Other Pacific Islander, and RACE Other or Multiple were not included in the simulation due to the small number of the subjects.

Source: Figure 21 of Report 152921.

3.3.1.5　結論

6つの臨床試験に組み入れられた500例の被験者から得られた血漿中濃度-時間データを用いて、sotorasibのPKの特性を検討した。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できた。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。180～960 mgの用量範囲において、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には2～3週間で到達し、相対的バイオアベイラビリティは35%の低下、クリアランスは91%上昇すると予測された。

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、並びに軽度の腎機能及び肝機能障害は、sotorasibのPKに臨床的に意味のある影響を与えなかった。このことから、これら内因性要因による用量調節の必要は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、腫瘍径及びECOG 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（3.3.2項）ため、用量の調節の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の曝露量が上昇することが推定された。一方、プロトンポンプ阻害薬の併用投与により、sotorasibの曝露量は低下することが推定された。

3.3.2　曝露-反応解析：152922解析報告書（モジュール5.3.4.2-1）

3.3.2.1　目的

本解析の目的は、（1）sotorasibの曝露量と第I/II相試験（20170543試験）の有効性評価項目［最良効果、すなわち完全奏功（CR）及び部分奏功（PR）に基づくORR、病勢コントロール率（DCR、CR、PR及び5週以上持続する安定）、PFS、OS、奏効期間（DOR）、奏効までの期間（TTR）及びBTSR］とのER関係を検討すること、（2）sotorasibの曝露量と注目すべき有害事象［治験薬と関連のあるALT上昇、AST上昇、TBIL上昇及びHy’s lawに基づき重篤な肝機能障害の兆候である正常値上限（ULN）の3倍を超えたALT及びAST、並びにULNの2倍を超えたTBILの臨床検査値異常］とのER関係の検討であった。

3.3.2.2　解析に用いたデータ

有効性に関わるER解析に用いたデータセットは、第I/II相試験（20170543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有効性評価を受けた248例のNSCLC被験者から得られた。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。安全性に関わるER解析に用いたデータセットは、20170543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。

3.3.2.3　方法

探索的解析

ER関係の可能性を評価するためにグラフによる探索的解析を行った。評価には、連続量の評価項目については散布図、2値の評価項目については曝露量の四分位数プロット、及びイベントまでの時間に関する評価項目についてはKaplan-Meier生存曲線を用いた。

曝露-反応モデルの構築

連続量の評価項目（TTR及びBTSR）のER関係の解析には、線形モデルを用いた。2値の評価項目［ORR、DCR及び治験薬と関連のある有害事象（ALT、AST又はTBILの上昇）］のER関係解析には、ロジスティック回帰モデルを用いた。イベントまでの時間に関する評価項目［PFS、OS、DOR並びに安全性に関わる事象としてALT（ULNの3倍超）、AST（ULNの3倍超）及びTBIL（ULNの2倍超）］のER関係解析には、Cox比例ハザードモデルを用いた。

説明変数の曝露量と評価項目の関係の評価には、単変量解析を行った。その後、潜在的な共変量を同定するために、ベイズの情報量規準（BIC）に基づいて、ステップワイズ法による多変量回帰分析を行った。BICを低下させない曝露量指標及び／又は共変量は、ステップワイズ法に基づいて多変量回帰分析から除外した。尤度法によりパラメータの推定を行った。すべての解析にはR（バージョン3.6.3又はそれ以上）を用いた。

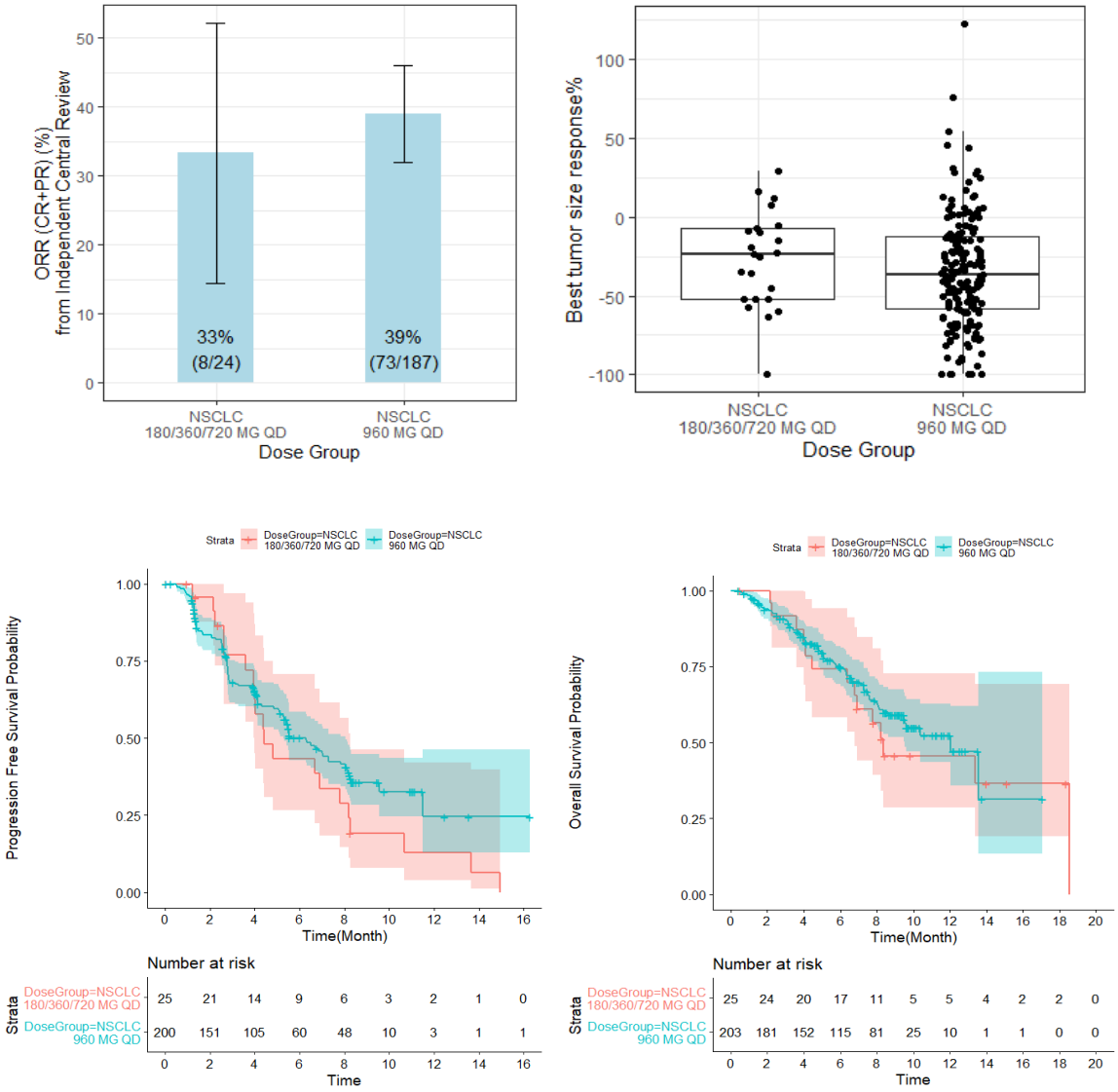
3.3.2.4 結果の要点

曝露-反応（有効性）

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、DCR、OS、PFS及び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。曝露量及び有効性に対するベースライン時の病勢の交絡効果を考慮すると、ER解析の結果から結論は得られなかった。sotorasibの曝露量とDOR又はTTRの間に、明らかな相関傾向は認められなかった。NSCLC被験者集団において、ER関係に影響を及ぼす共変量を探索するため、多変量回帰分析を行った。ベースライン時の腫瘍径の和、試験の相、脳への転移、及び／又はアルブミン値が有効性アウトカムに対する有意な共変量と同定された。ベースライン時の腫瘍量の小さな被験者では、sotorasibの高いクリアランス、sotorasibの低い曝露量（定常状態におけるAUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）及び良好な有効性のアウトカムを示した。逆に言えば、ベースライン時の腫瘍量が大きな被験者は、低いクリアランス、高い曝露量（定常状態におけるAUC_{tau}、C_{max}及びC_{trough}）及び低い有効性アウトカムを示した。このベースライン時の病勢のsotorasibのPKと有効性に与える独立した効果により、ER関係について有益な情報は得られなかった。

用量-反応解析においては、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ORR、BTSR、PFS及びOSでは統計学的に有意な差ではなかったが、数値的には優れていた（図 37）。

図 37　NSCLC被験者におけるsotorasib用量によって層別した客観的奏効率、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、無増悪生存期間及び全生存期間



ORR = objective response rate; CR = complete response; PR = partial response; NSCLC = non-small-cell lung cancer; QD = once daily; BTSR = best tumor size response; PFS = progression free survival.

The top left, top right, bottom left, and bottom right figures represent relationships between ORR, BTSR, PFS, and OS with dose groups, respectively.

Source: Figure 1 of Report 152922.

曝露-反応（安全性）

注目した治験薬と関連のある有害事象（グレード3以上のALT上昇、AST上昇及びTBIL上昇）の発現率とsotorasibの曝露量の関係を評価した。注目した治験薬と関連のある有害事象と曝露の間に有意なER関係はみられなかった。重篤な肝機能障害の指標となるALT（ULNの3倍超の上昇）、AST（ULNの3倍超の上昇）及びTBIL（ULNの2倍超の上昇）について、ER関係を評価した。グラフ解析及びCox回帰分析によって、治験薬と関連のある有害事象はsotorasibの曝露量に相関しないことが示唆された。

3.3.2.5 結論

ベースライン時の病勢のsotorasibのPKと有効性に与える独立した効果により、ER関係について有益な情報は得られなかった。ベースライン時での腫瘍量の小さい被験者は、高いクリアランス及び低いsotorasibの曝露量を示した。960 mg QD投与は、低用量群（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、統計学的に有意な差ではなかったが、数値的には優れていた。

治験薬と関連のあるALT上昇、AST上昇及びTBIL上昇に有意なER関係はみられなかった。曝露量と重篤な肝機能障害の指標（ALT/ASTのULNの3倍超上昇及び／又はTBILのULNの2倍超上昇）との間に、相関関係はみられなかった。

4. 特別な試験

4.1 血漿中濃度-QTc間隔解析

Fridericiaの式に基づいて心拍数で補正したQT間隔（QTc）と第I/II相試験（20170543試験）から得られた時間を一致させたsotorasib血漿中濃度の併合データを用いて濃度-QTc間隔延長の解析を行い、QTcに関連したsotorasibの安全性を評価した。

4.1.1 目的

本解析の目的は、Fridericiaの式に基づいて補正したQTc（QTcF）間隔を測定することによって再分極に対するsotorasibの影響を評価することであった。

4.1.2 用いたデータ

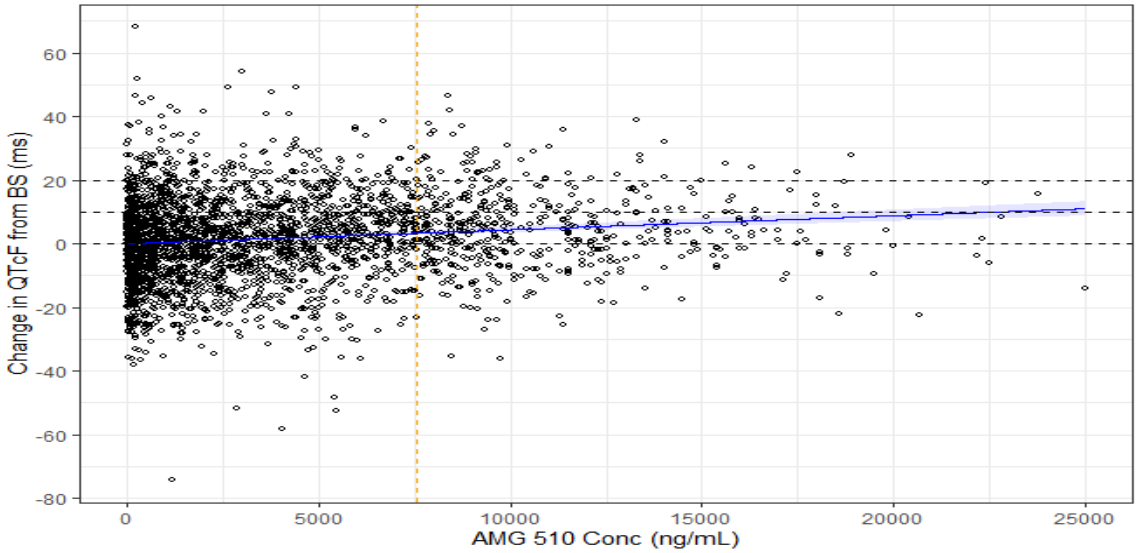
4.1.2.1 方法及びモデルの構築

Day 1において、投与前QTcFの測定後にsotorasibの空腹時投与を受けた被験者を対象として、頻回採血により得られた血漿中濃度／QT解析のデータセットを用いて、血漿中濃度とQTcFのベースラインからの変化量との間の関係を解析した。データセキュリティ上の問題に対処するために一部のデータの入手が遅延した結果、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、QTc、RR及びPR間隔）が中央判読機関から入手でき、そのデータを用いて解析を行った（モジュール5.3.5.2-1及び5.3.5.2-2）。従属変数としてQTcFのベースラインからの変化量を用いて、混合効果モデル解析を行った。時間を一致させた濃度は予測変数として、ベースラインQTcFはモデルにおける共変量として、被験者は切片及び／又は傾きに対する変量効果として解析した。被験者間のばらつきに伴う切片の平均を0に固定したモデルにより、血漿中濃度とQTcFのベースラインからの変化量との関係が最適に記述された。

4.1.3 結果

線形混合効果モデルにより血漿中濃度とQTcFの間に緩やかな傾きの相関傾向が認められた（傾き=0.00044 ms/ng/mL、P値<0.05）（図 38）。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ΔQTcFの推定平均値（90% CI）は、+3.32 ms（2.64 ms, 4.00 ms）であり、5 ms未満であった。

図 38　sotorasibの血漿中濃度とQTcFのベースラインからの変化



AMG 510 = sotorasib; BS = baseline; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; Conc = concentration; QD = once daily; QTcF = Fridericia's correction.

N=197, orange dashed line: geometric mean C_{max} (960 mg QD under fasted condition), blue line: trendline between sotorasib concentration and change in baseline QTcF, blue shaded area: 90% CI of trendline.

Source: Figure 12-2 of Study 20170543 Phase 1 Clinical Study Report.

4.1.4　結論

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ΔQTcF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. 日本人のsotorasibの薬物動態及び用法・用量

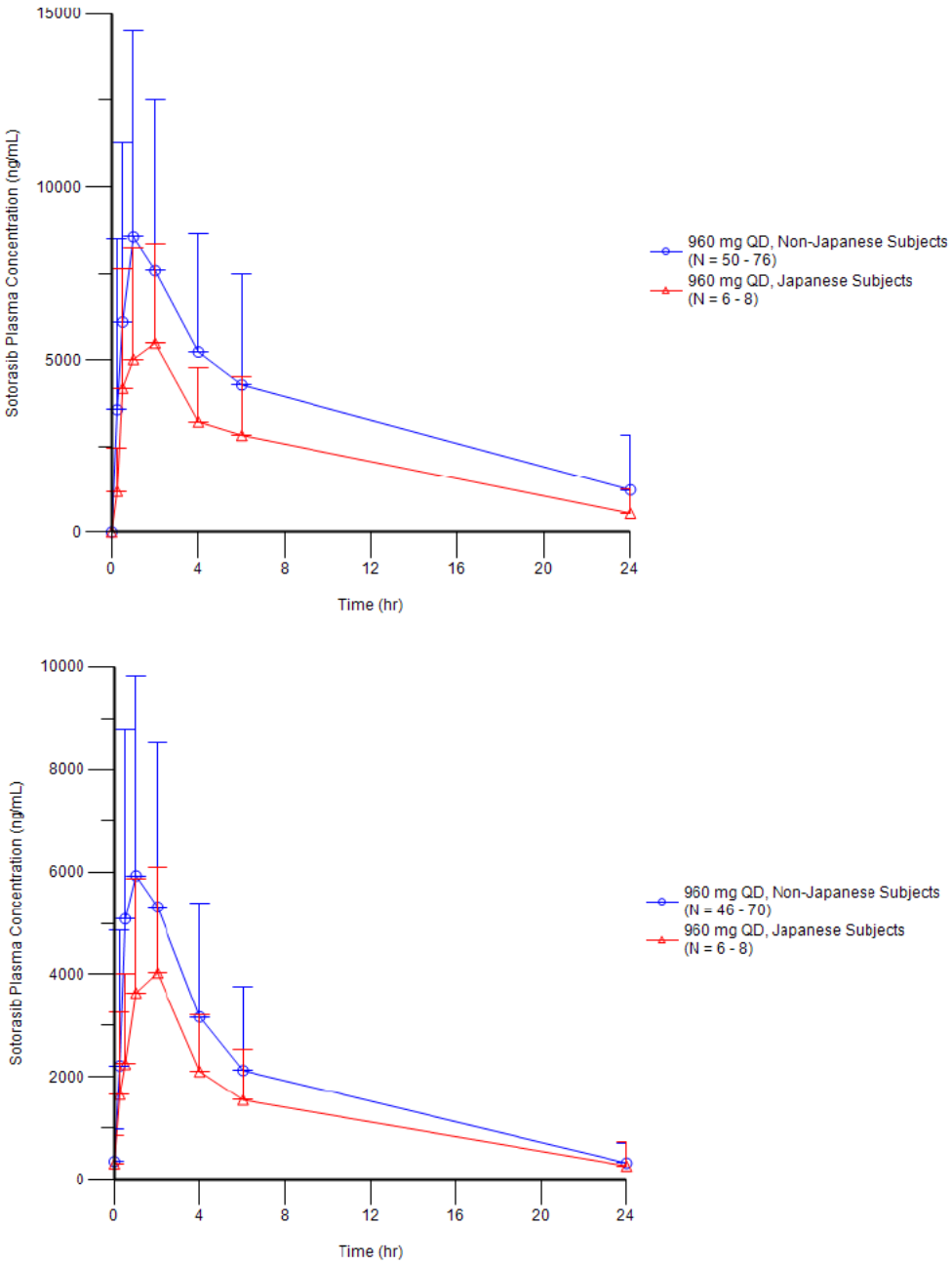
5.1 日本人及び非日本人のsotorasibの薬物動態

5.1.1 20170543試験

日本人及び非日本人被験者（パート1aのコホート4及びパート2a）にsotorasib 960 mgをQD投与したときの血漿中sotorasib濃度の時間推移を図 39に示す。また、sotorasibのPKパラメータを図 40、図 41及び表 25に示す。

日本人被験者にsotorasib 960 mgをQD投与したときの平均血漿中濃度の時間推移は、非日本人の平均血漿中濃度の時間推移と比べて低い傾向が認められたが、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（図 39）。また、PKパラメータ（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$）の個別プロットにおいても、日本人被験者の値は非日本人被験者の値の範囲内であった（図 40及び図 41）。

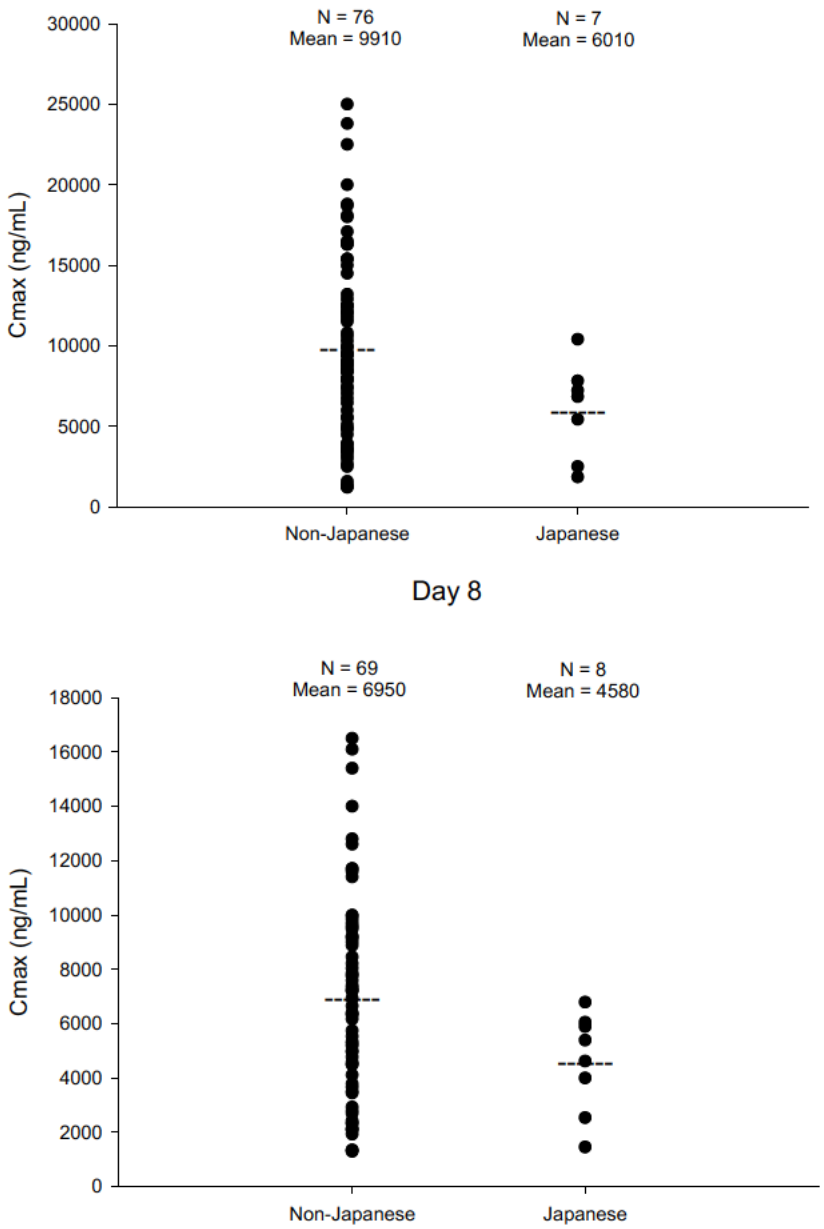
図 39　KRAS G12C変異を有する日本人及び非日本人の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mg QD経口投与後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの血漿中濃度の平均値（+SD）の時間推移（パート1Aコホート4及びパート2A）



hr = hour; N = number of subjects; QD = once daily; SD = standard deviation.
The top and bottom figures represent Day 1 and 8, respectively. Both figures are presented in the linear scale.

[redacted]

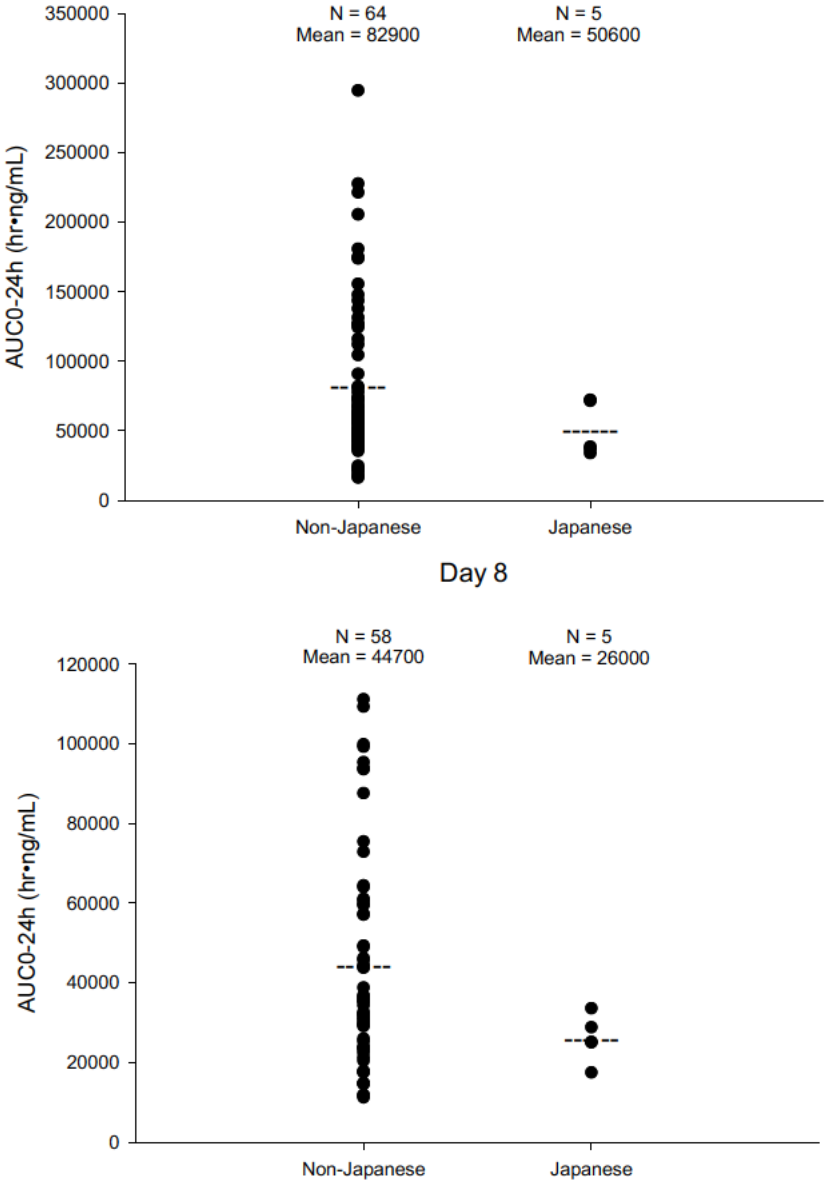
図 40　KRAS G12C変異を有する日本人及び非日本人の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mg QD経口投与後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの個別C_{max}（パート1Aコホート4及びパート2A）



C_{max} = maximum observed drug concentration; QD = once daily.
The top and bottom figures represent Day 1 and 8, respectively. Both figures are presented in the linear scale.

[redacted]

図 41　KRAS G12C変異を有する日本人及び非日本人の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mg QD経口投与後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの個別$AUC_{0\text{-}24h}$



$AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; QD = once daily.
The top and bottom figures represent Day 1 and 8, respectively. Both figures are presented in the linear scale.

[redacted]

表 25　KRAS G12C変異の日本人及び非日本人の進行固形癌被験者にsotorasib 960 mg QD経口投与後のDay 1及びDay 8におけるsotorasibの薬物動態パラメータ（パート1Aコホート4及びパート2A）

Treatment	Race	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h·ng/mL)	$t_{1/2,z}$ (h)
			Day 1		
960 mg, N = 76	Non-Japanese Subjects	1.1 (0.25 – 24)	8150 (9910, 56%)	67400 (82900, 70%)[a]	5.46 (1.92)[b]
960 mg, N = 7	Japanese Subjects	2.0 (0.53 – 6.1)	5190 (6010, 50%)	47800 (50600, 38%)[c]	4.59 (1.50)[c]
			Day 8		
960 mg, N = 69	Non-Japanese Subjects	1.0 (0.22 – 6.5)	5860 (6950, 53%)	37400 (44700, 61%)[d]	4.80 (1.10)[e]
960 mg, N = 8	Japanese Subjects	1.9 (0.90– 5.9)	4150 (4580, 40%)	25400 (26000, 23%)[c]	3.95 (0.832)[c]

AUC_{0-24h} = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; t_{max} = time to reach C_{max}; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; hr = hour; N = number of subjects; CV = coefficient of variation; QD = once daily; SD = standard deviation.

Data presented as Geometric Mean (Mean, CV%) for all PK Parameters except for t_{max}, and $t_{1/2,z}$ which is presented as Median (Range) and Mean (SD), respectively.　Values are reported to 3 significant figures except for t_{max} and CV% which are presented as two significant figures and the nearest integer, respectively.

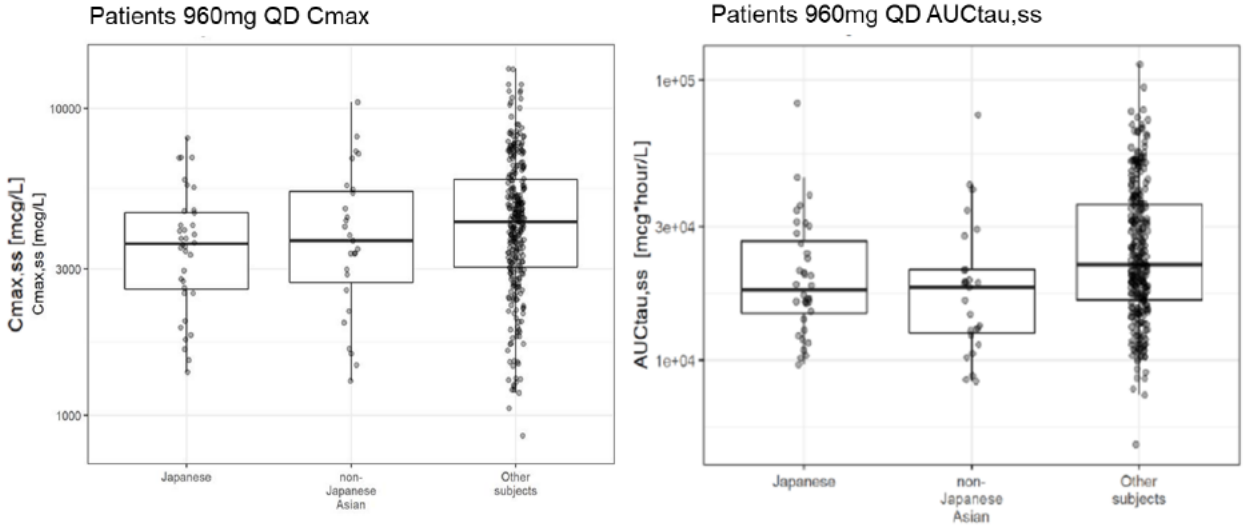
[a] N = 64; [b] N =48; [c] N = 5; [d] N = 58; [e] N = 49

[redacted]

5.1.2　母集団薬物動態解析

20170543試験及び臨床薬理試験（20190316、20190317、20190318、20190319及び20190320試験）においてsotorasibを単独投与したときの血漿中sotorasib濃度を用いて母集団PK解析を実施し、日本人、日本人以外のアジア人及びその他の被験者におけるPKパラメータを推定した。その結果、日本人被験者の曝露量（$C_{max,ss}$及び$AUC_{tau,ss}$）は、日本人以外のアジア人及びその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においてもすべての人種間で重なり、同様であった（図 42）。

図 42　日本人及び他の人種にsotorasib 960 mgを空腹時経口投与（QD）後の定常状態におけるモデルから予測された$C_{max,ss}$及び$AUC_{tau,ss}$（母集団PK解析）



$AUC_{tau,ss}$ = area under the drug concentration-time curve over the dosing interval at steady state; $C_{max,ss}$ = maximum plasma concentration at steady state; QD = once daily

Source: Figure 26 of Report 152921. Scale on the vertical axis of the left panel has been changed.

5.2　薬物動態の類似性及び日本人進行NSCLC患者のsotorasibの用法・用量

KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者に対するsotorasibの推奨用法・用量は、20170543試験の第II相部分の日本人及び非日本人被験者におけるsotorasibの有効性及び安全性の結果に基づき設定されたものである。また、20170543試験及び母集団PK解析の結果より、日本人及び非日本人被験者のsotorasibのPKに明らかな差異は認められなかった（5.1項）。以上のことから、海外でのsotorasibの推奨用法・用量は、日本人被験者でも安全かつ有効であると考えられた。したがって、日本人のKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者に対する治療においても海外と同一の用法・用量が推奨される。

6. 参考

European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions-revision-1_en.pdf. 2012. Accessed March 2021.

International Conference on Harmonisation. International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline: ICH Topic E 4: Dose Response Information to Support Drug Registration. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-4-dose-response-information-support-drug-registration-step-5_en.pdf. 1994. Accessed March 2021.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: In Vitro Drug Interaction Studies — Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. https://www.fda.gov/media/134582/download. 2020. Accessed March 2021.

United States Food and Drug Administration. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers. https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/drug-development-and-drug-interactions-table-substrates-inhibitors-and-inducers. 2016. Accessed March 2021.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Providing Clinical Evidence of Effectiveness for Human Drugs and Biological Products. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/providing-clinical-evidence-effectiveness-human-drug-and-biological-products. 1998. Accessed March 2021.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Exposure-response relationships, study design, data analysis and regulatory applications. https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/exposure-response-relationships-study-design-data-analysis-and-regulatory-applications. 2003. Accessed March 2021.

7. 付録

表 26 臨床薬理試験の試験計画と結果の要点

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Subject Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy – Studies in Subjects With Cancer					
20170543	Phase 1/2, monotherapy and in combination, non-randomized, open-label, dose exploration / expansion study Objective: Characterize the PK of sotorasib following administration as an oral tablet formulation.	Advanced Solid Tumors Part 1a and 2a: Monotherapy 180, 360, 720 or 960 mg sotorasib QD Part 1b and 2b: Monotherapy 480 mg BID Advanced NSCLC Part 1c and 2c: Combination Therapy 360, 720 or 960 mg sotorasib QD + Pembrolizumab Part 1d and 2d: Monotherapy 960 mg sotorasib (FED state) Previously Untreated Metastatic NSCLC Part 2e: Monotherapy 960 mg QD	Men or women, ≥18 years of age who have previously treated NSCLC, CRC, other solid tumors, or previously untreated metastatic NSCLC	Phase 1: 214 (214) Phase 2: 224 (224)	Phase 1 Part 1: GM sotorasib C_{max} and AUC_{0-24h} increased 1.4- and 1.9-fold, respectively, over the dose range of 180 to 960 mg on day 1. The GM sotorasib C_{max} and AUC_{0-24h} increased similarly over the same dose range on day 8. GM C_{max} and AUC_{0-24h} were greater in the fed state than in the fasted state. Phase 1 part 2: Overall, GM C_{max} and AUC_{0-24h} were similar to those of the corresponding dose exploration 960 mg cohorts in Part 1. The GM accumulation ratio ranged from 0.532 to 0.726 for the monotherapy cohorts and across the 960 mg sotorasib cohorts, steady-state plasma concentrations were achieved by cycle 2 day 1. Phase 2: GM sotorasib C_{max} and AUC_{0-24h} were similar to those of the phase 1 cohorts. Steady state sotorasib plasma concentrations for phase 2 were achieved by cycle 2 day 1 at the 960 mg dose.

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Mass Balance Study					
20190321	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, single-dose study Objectives: Mass balance: Characterize the primary route(s) of elimination of [^{14}C]-sotorasib and drug-related material, and estimate the OR of radiolabeled material after PO of [^{14}C]-sotorasib Characterize the PK of total radioactivity and sotorasib following a single oral dose of [^{14}C]-sotorasib.	All subjects received the following treatment after an overnight fast: Day 1: a single oral dose of 720 mg containing approximately 1 µCi of ^{14}[C]- sotorasib	Healthy men, 18 to 55 years of age and a body mass index of 18 to 30 kg/m^2	8 (8)	Following a single oral dose of 720 mg sotorasib, the geometric mean (geometric CV%) of the $AUC_{0\text{-}312}$ ratio of plasma sotorasib to plasma total radioactivity was 0.196 (32.5%). Geometric mean blood to plasma total radioactivity $AUC_{0\text{-}312}$ ratio was 1.00 (17.1%). Mean (SD) of $t_{1/2,z}$ plasma sotorasib, whole blood total radioactivity, and plasma total radioactivity was 6.35 (4.07), 174 (75.6), and 128 (73.4%) hours, respectively. On average, 1.47% (geometric mean, 0.788 SD) of the sotorasib dose was excreted unchanged in the urine with a geometric mean (SD) calculated renal clearance of 0.41 L/h (0.258).
Drug-Drug Interaction Studies					
20170543 substudy	Phase 1 drug interaction substudy in subjects with previously untreated metastatic NSCLC Objectives: PK of midazolam when administered with and without sotorasib	Subjects received the following treatments Day -1: midazolam (2 mg) alone Day 15: midazolam (2 mg) at approximately the same time as the oral dose of sotorasib	Subjects with previously untreated metastatic NSCLC	5 (5)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of midazolam $AUC_{0\text{-}6h}$ and C_{max} were 0.47 and 0.52, respectively, when comparing midazolam coadministered with sotorasib (test) and midazolam administered alone (reference).

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Drug-Drug Interaction Studies (continued)					
20190315	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed-sequence study Objectives: PK of digoxin alone and in combination with sotorasib and PK of sotorasib administered in combination with digoxin.	All subjects received the following treatments after an overnight fast: Day 1: Single 0.5-mg dose of digoxin (2 x 0.25-mg tablets), given orally Day 7: Single 960-mg dose of sotorasib (8 x 120-mg tablets) followed by a single 0.5-mg dose of digoxin (2 x 0.25-mg tablets) both given orally	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2.	14 (14)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of digoxin AUC_{inf} and C_{max} were 1.214 and 1.914, respectively, when comparing digoxin coadministered with sotorasib (test) and digoxin administered alone (reference).
20190317	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed-sequence study Objectives: PK of metformin alone and in combination with sotorasib and PK of sotorasib administered with metformin	All subjects received the following treatments after an overnight fast: Day 1: 850 mg metformin (1 x 850-mg tablet) administered orally. Day 4: 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) administered orally. Day 8: 850 mg metformin (1 x 850-mg tablet) coadministered with 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) both administered orally.	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2.	13 (13)	Geometric least square mean ratio (test/reference) of metformin exposure (C_{max} and AUC_{inf}) were approximately 1 when comparing metformin coadministered with sotorasib (test) to metformin alone (reference). Similarly, geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.910 and 0.812, respectively, when comparing sotorasib coadministered with metformin (test) and sotorasib administered alone (reference).

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Drug-Drug Interaction Studies (continued)					
20190318	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed-sequence study Objectives: PK of sotorasib alone and in combination with itraconazole	All subjects received the following treatments: Day 1: 360 mg sotorasib (3 x 120-mg tablets) administered orally after an overnight fast Day 3: 200 mg itraconazole (2 x 100-mg capsules) administered orally BID after breakfast and dinner Days 4, 5, and 7: 200 mg itraconazole (2 x 100-mg capsules) administered orally QD after breakfast Day 6: 200 mg itraconazole (2 x 100-mg capsules) administered orally first after an overnight fast followed by 360 mg sotorasib (3 x 120-mg tablets)	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2.	14 (14)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 1.261 and 1.040, respectively, when comparing sotorasib coadministered with itraconazole (test) and sotorasib administered alone (reference).
20190319	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed-sequence study Objectives: PK of sotorasib alone and in combination with rifampin	All subjects received the following treatments after an overnight fast: Day 1: 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) administered orally Day 3: 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) administered orally after the oral 600-mg dose of rifampin Days 5 to 19: 600 mg rifampin (2 x 300-mg capsules) administered orally QD Day 18: 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) administered orally after the oral 600-mg dose of rifampin.	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2.	14 (14)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.766 and 0.840, respectively, when comparing sotorasib coadministered with single-dose rifampin (test) and sotorasib administered as tablets (reference). Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.487 and 0.647, respectively, when comparing sotorasib coadministered with multiple daily dosing of rifampin (test) and sotorasib administered alone (reference).

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Drug-Drug Interaction Studies (continued)					
20190320	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed sequence study Objectives: PK and safety of sotorasib alone and in combination with omeprazole	All subjects received the following treatments after an overnight fast: Day 1: a single oral dose of 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) Days 4 to 8: a single oral dose of 40 mg omeprazole Day 9: a single 40-mg omeprazole delayed release tablet were administered followed by 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) within 5 minutes	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2	14 (14)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.582 and 0.431, respectively, when comparing sotorasib administered with omeprazole in the fasted condition (test) and sotorasib administered alone in the fasted condition (reference).
20200199	Phase 1, single-center, non-randomized, open-label, fixed sequence study Objectives: PK of sotorasib alone and in combination with either famotidine or omeprazole under fed conditions	All subjects received the following treatment after an overnight fast: Day 1: a single oral dose of 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) following consumption of a standard-calorie moderate-fat meal Day 3: a single oral dose of 40 mg famotidine given 10 hours prior to the next scheduled sotorasib dose Day 4: a single oral dose of 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) following consumption of a standard-calorie moderate-fat meal, and then a single oral dose of 40 mg famotidine 2 hours later Days 6 to 10: oral doses of 40 mg omeprazole given once daily Day 11: a single oral dose of 40 mg omeprazole was administered followed by consumption of a standard-calorie moderate-fat meal; a single oral dose of 960 mg sotorasib (8 x 120-mg tablets) was administered orally 30 minutes after the start of the meal.	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18 to 30 kg/m^2	14 (14)	Geometric least-square mean ratios of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.622 and 0.654, respectively when comparing sotorasib coadministered with famotidine (test) and sotorasib alone (reference) in fed conditions. Geometric least-square mean ratios of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 0.430 and 0.349, respectively when comparing sotorasib coadministered with omeprazole (test) and sotorasib alone (reference) in fed conditions.

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Additional Clinical Pharmacology Studies (Details of these studies are provided in Module 2.7.1)					
20170543 substudy	Phase 1 high-fat meal sub-study in patients with advanced solid tumors Objectives: PK of sotorasib administered in a fasted and fed state	Subjects received sotorasib in the fasted state on day 1 and fed state on day 2	Subjects from monotherapy dose exploration (Part 1a)	10 (10)	Geometric least squares mean ratio for C_{max} and AUC_{0-24h} were 0.66 and 1.25, respectively for the 960 mg cohort, when comparing sotorasib administered after a standardized high-fat, 800 to 1000-calorie meal (test) and sotorasib administered in the fasted condition (reference).
20190316	Phase 1, single-center, open-label, randomized crossover, food effect study Objectives: PK of sotorasib administered in a fasted and fed state	Subjects received the following treatments: Group 1, Period 1: Treatment A, 360 mg sotorasib, Fasted Group 1, Period 2: Treatment B, 360 mg sotorasib, Fed Group 2, Period 1: Treatment B, 360 mg sotorasib, Fed Group 2, Period 2: Treatment A, 360 mg sotorasib, Fasted	Healthy men or women of nonchildbearing potential, 18 to 60 years of age and a body mass index of 18.0 to 30 kg/m^2.	14 (14)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 1.376 and 1.026, respectively, when comparing sotorasib administered with a high-fat meal (test) and sotorasib administered in the fasted condition (reference).

表 26　臨床薬理試験の試験計画と結果の要点（続き）

Study Number	Study Design; Key PK Objectives	Test Products, Dose, Regimens, and Route of Administration	Key Entry Criteria	Subjects Enrolled (Exposed)	Key Clinical Pharmacology Results
Additional Clinical Pharmacology Studies cont. (Details of these studies are provided in Module 2.7.1)					
20190500	Phase 1, single-center, randomized, open-label, 2-period, 2 treatment crossover study Objectives: PK of sotorasib administered as tablets predispersed in water to sotorasib administered as tablets	Subjects received the following treatments after an overnight fast: Group 1, Period 1: Treatment A, 960 mg sotorasib, Tablets Group 1, Period 2: Treatment B, 960 mg sotorasib, Water Dispersion Group 2, Period 1: Treatment B, 960 mg sotorasib, Water Dispersion Group 2, Period 2: Treatment A, 960 mg sotorasib, Tablets	Healthy men and women of nonchildbearing potential, 18 to 55 years of age and a body mass index of 18 to 30 kg/m^2.	13 (13)	Geometric least squares mean ratio (test/reference) of sotorasib AUC_{inf} and C_{max} were 1.049 and 1.080 when comparing sotorasib administered as tablets predispersed in water (test) and sotorasib administered as tablets (reference).

AUC = area under the concentration-time curve; $AUC_{0\text{-}24h}$ = area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours; AUC_{inf} = area under the concentration-time curve from time 0 to infinity; BID = twice daily; C_{max} = maximum observed drug concentration; CRC = colorectal cancer; GM = geometric mean; NSCLC = non-small-cell lung cancer; OR = overall recovery; PK = pharmacokinetics; PO = oral administration; QD = once daily; $t_{1/2,z}$ = terminal half-life; CV = coefficient of variation; SD = standard deviation.