目次

1. 背景及び概観....4
1.1 sotorasib臨床プログラムの概要....4
1.2 20170543試験の概要....4
1.2.1 試験デザインの概要....4
1.2.2 有効性評価項目の適切性....8
1.2.3 統計解析手法....9
1.2.3.1 目標被験者数....9
1.2.3.2 主要な統計解析手法....10
1.2.3.3 日本人部分集団の統計解析....12
2. 個々の試験結果の要約：20170543試験....13
2.1 第I相....13
2.1.1 被験者の内訳....13
2.1.2 ベースラインの人口統計学的特性....13
2.1.3 有効性....13
2.2 第II相....14
2.2.1 被験者の内訳....14
2.2.2 ベースラインの人口統計学的特性....14
2.2.3 有効性....15
2.2.4 患者報告アウトカム....15
3. 全試験を通しての結果の比較と解析....17
3.1 試験対象集団....17
3.1.1 解析対象集団....17
3.1.1.1 第II相....17
3.1.1.2 第I相....17
3.1.2 被験者の内訳....18
3.1.2.1 第II相....18
3.1.2.2 第I相....19
3.1.3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性....21
3.1.3.1 第II相....21
3.1.3.2 第I相....25
3.2 全有効性試験の結果の比較検討....31
3.2.1 第II相：有効性の主要評価項目....31
3.2.2 第II相：有効性の副次評価項目....33
3.2.2.1 奏効期間....33
3.2.2.2 病勢コントロール率....37
3.2.2.3 奏効までの期間....37
3.2.2.4 無増悪生存期間....38
3.2.2.5 全生存期間....41
3.2.3 第I相：有効性の評価項目....43
3.3 部分集団における結果の比較（第II相）....49
3.4 日本人部分集団における有効性....53
3.4.1 被験者の内訳....53
3.4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性....53
3.4.3 有効性の結果....54
3.4.3.1 第II相：主要評価項目....54
3.4.3.2 第II相：副次評価項目....56
3.4.3.3 第I相....58
3.4.3.4 まとめ....59
3.5 有効性の更新データ....59
3.5.1 被験者の内訳....59

3.5.2 有効性の結果....60
3.5.2.1 主要評価項目....60
3.5.2.2 副次評価項目....61
3.5.2.3 部分集団における結果の比較....63
3.5.2.4 日本人部分集団....63
3.5.3 まとめ....64
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....65
5. 効果の持続、耐薬性....67
6. 参考文献....68
7. 付録....70
7.1 有効性データ....70
7.2 有効性データの更新....81
7.2.1 全体集団....81
7.2.2 日本人NSCLC被験者....95

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ALK	anaplastic lymphoma kinase　未分化リンパ腫キナーゼ
BICR	blinded independent central review　盲検下の独立した中央画像判定機関
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
CR	complete response　完全奏効
CRC	colorectal cancer　結腸直腸癌
CT	computed tomography　コンピュータ断層撮影法
DCR	disease control rate　病勢コントロール率
DLT	dose-limiting toxicity　用量制限毒性
DOR	duration of response　奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	epidermal growth factor receptor　上皮成長因子受容体
FDA	Food and Drug Administration　米国食品医薬品局
FIH	first-in-human　ヒト初回投与
GDP	guanosine diphosphate　グアノシン二リン酸
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog　Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
KRAS G12C	KRAS protein with a G12C amino acid substitution　12番目のアミノ酸グリシン（G）がシステイン（C）に置換されたKRASタンパク
KRAS p.G12C	KRAS gene with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution　G12Cにアミノ酸置換を生じる変異を有するKRAS遺伝子
MRI	magnetic resonance imaging　磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose　最大耐量
NE	not estimable　推定不可
NSCLC	non-small cell lung cancer　非小細胞肺癌
ORR	objective response rate　客観的奏効率
OS	overall survival　全生存期間
PCBSD	percent change from baseline in sum of diameters　腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率
PCR	polymerase chain reaction　ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease　進行
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PK	pharmacokinetic(s)　薬物動態
PFS	progression-free survival　無増悪生存期間
PR	partial response　部分奏効
PRO	patient-reported outcomes　患者報告アウトカム
PS	performance status　パフォーマンスステータス
QD	once daily　1日1回
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors　固形がんの治療効果判定規準
ROS1	proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS　癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼROS
RP2D	recommended phase 2 dose　第II相部分における推奨用量
SAP	statistical analysis plan　統計解析計画書
SD	stable disease　安定
TTR	time to response　奏効までの期間
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor　血管内皮増殖因子受容体

1. 背景及び概観

1.1 sotorasib臨床プログラムの概要

KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC）患者に対するAMG 510（以下、sotorasib）の有効性は、第I/II相試験（20170543試験）の結果に基づき評価した（評価資料）。

20170543試験は、第I相部分でKRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌［NSCLC、結腸直腸癌（CRC）及びその他の固形癌］患者又は未治療の転移性NSCLC患者を対象としてsotorasibを単独投与、及びKRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC患者を対象としてsotorasibをペムブロリズマブと併用投与したときの有効性を評価した。第II相部分では、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）患者を対象としてsotorasibを単独投与したときの有効性を評価した。

本概要では、20170543試験の第II相部分の有効性データを主要な結果とし、第I相部分のsotorasib単独投与に関する有効性データを補助的な結果として示す。

1.2 20170543試験の概要

1.2.1 試験デザインの概要

本試験は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）患者を対象としたsotorasib単独投与、及びKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としたsotorasib併用投与の安全性、忍容性、薬物動態（PK）、薬力学及び有効性を評価する多施設共同、非盲検、非ランダム化単群、第I/II相試験（現在実施中）である。本試験の第I相及び第II相部分の概要を表 1に示す。

表 1　20170543試験の第I相及び第II相部分の概要

相／パート （1：用量探索） （2：用量拡大[a]）	対象 KRAS G12C （変異陽性）	投与 レジメン	sotorasibの 用法・用量 （すべて経口投与）	全体 被験者数	日本人 被験者数	主要目的
第I相部分						
パート1a	進行固形癌[b]	単独投与	180, 360, 720, 960 mg QD （空腹時）	69	360 mg: 1 960 mg: 5	安全性 忍容性 MTD/RP2D
パート2a			960 mg QD （空腹時）	60	3	
パート1b	進行固形癌[b]	単独投与	480 mg BID （食後）	13	－	安全性 忍容性
パート2b				13	－	
パート1c	進行NSCLC	ペムブロリズマブ 併用投与	120, 240, 360, 720, 960 mg QD （空腹時）	11	－	安全性 忍容性
パート2c			960 mg QD （空腹時）	0	－	
パート1d	進行固形癌[b]	単独投与	960 mg QD （食後）	4	－	安全性 忍容性
パート2d				14	－	
パート2e	未治療の転移性NSCLC	単独投与	960 mg QD （空腹時）	30[c]	1	安全性 忍容性 抗腫瘍効果
第II相部分						
－	進行固形癌[b]	単独投与	960 mg QD （空腹時）	NSCLC: 126 CRC: 62 その他の固形癌: 36	NSCLC: 11 CRC: 10 その他の固形癌: 7	有効性

BID = twice daily; CRC = colorectal cancer; MTD = maximum tolerated dose; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RP2D = recommended phase 2 dose

[a] パート2：パート1でMTD及び／又はRP2Dを決定した後に開始

[b] 固形癌：NSCLC、CRC、その他の固形癌

[c] 既治療例の4例を含む

本試験の第I相部分は、ヒト初回投与（FIH）用量探索及び用量拡大パートであり、主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌の成人被験者を対象に、sotorasibを単独投与したときの安全性及び忍容性を評価すると共に、sotorasibの最大耐量（MTD）及び／又は第II相部分における推奨用量（RP2D）を推定することであった。第I相部分には、合計214例の被験者が組み入れられた。第I相部分の試験デザインの概要を以下に示し、その詳細を20170543試験第I相部分のCSR（モジュール5.3.5.2-1 8.1項）に示す。

第I相部分は、用量探索（パート1）及び用量拡大（パート2）の2つのパートで実施された。

第I相部分のパート1は、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者を対象に、以下のような異なる条件下でのsotorasib経口投与を評価する複数の用量コホートから構成された。

- パート1a：sotorasibの用量漸増［180、360、720及び960 mgの1日1回（QD）単独投与］
- パート1b：sotorasib 480 mgの1日2回（BID）単独投与（食後）
- パート1c：進行NSCLC患者におけるsotorasib 120、240、360、720及び960 mgのQDとペムブロリズマブの併用投与
- パート1d：sotorasib 960 mgのQD単独投与（食後）

第I相部分のパート2は、パート1でMTD及び／又はRP2D決定後に開始することとし、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、以下のような異なる条件下でのsotorasib経口投与を評価する複数のコホートから構成された。

- パート2a：sotorasib 960 mgのQD単独投与
- パート2b：sotorasib 480 mgのBID単独投与（食後）
- パート2c：進行NSCLC患者におけるsotorasib 960 mgのQDとペムブロリズマブの併用投与
- パート2d：sotorasib 960 mgのQD単独投与（食後）
- パート2e：未治療の転移性NSCLC患者におけるsotorasib 960 mgのQD単独投与（目的：安全性、忍容性、予備的な有効性、PK及び薬力学パラメータを評価する）
  なお、パート2eの一部被験者（約4～6例）をsotorasibとミダゾラムの薬物相互作用を検討するサブスタディに組み入れた。

本試験の第I相部分では、既治療のNSCLC被験者にsotorasib 960 mg QDを、それぞれ空腹時（パート1a及びパート2a）及び食後（パート1d及びパート2d）に単独投与した2つのコホートがある。そのため、本概要では第I相部分のパート1a及びパート2aの結果には「空腹時」を表記する。なお、第II相部分ではすべての被験者に空腹時にsotorasibを投与したため、以降「空腹時」を表記しない。

本試験の第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、主要目的は、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）患者を対象に、sotorasibを単独投与したときの客観的奏効率（ORR）を評価することであった。第II相部分のsotorasibの投与量及び投与スケジュールは、RP2Dである960 mgのQD投与とした（4項）。第II相部分には、約250例（NSCLCが105例以上、CRCが60例以上）を組み入れることとした。第II相部分の試験デザインの概要を以下に示し、その詳細を20170543試験第II相部分のCSR（モジュール5.3.5.2-2 8.1項）に示す。

安全性の中間評価は、30、50、70及び100例の被験者が第II相に組み入れられ、sotorasibを21日以上投与されたそれぞれの時点で実施することとした。なお、これらの安全性評価期間中に組入れは中断しなかった。また、客観的奏効の持続性を確認するため、第II相の主要解析は、NSCLC 105例又はCRC 60例が第II相部分に組み入れられた時点から約8.5カ月後に実施することとした。

なお、sotorasibの単独投与は、増悪又は治験実施計画書で規定した中止理由（被験者の希望、有害事象、sotorasibに対する忍容性不良、服薬不遵守又は他の治療法が必要となった場合など）に該当するまで継続し、休薬日は設けないこととした。

安全性追跡調査のための来院は、sotorasibの最終投与約30日（+ 7日）後、又は新たな抗癌治療を開始する前に実施することとした。また、安全性追跡調査のための来院以降、被験者の健康状態、疾患状態及び後続の抗癌治療に関して長期追跡調査を治験薬の最終投与から12週間（± 2週間）ごとに実施し、最後の被験者が組み入れられてから最長3年間、又は同意撤回、追跡不能若しくは死亡のいずれか早い時点まで継続することとした。なお、増悪が認められず投与を中止し、後続の抗癌治療が実施されていない被験者については、腫瘍評価を長期追跡期間中に12週間（± 2週間）ごとに行

い、最後の被験者の組入れから最長3年間、又は増悪、後続の抗癌治療の開始、死亡、同意撤回、追跡不能若しくは試験終了まで継続することとした。

本試験の対象は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌の18歳以上の被験者とした。非臨床データでは、sotorasibはKRAS G12C変異陰性の腫瘍に対して治療効果がないことが示唆されている（モジュール2.4）ことから、本試験ではKRAS G12C変異を有する固形癌患者のみ組み入れることとした。第II相部分のNSCLC及びCRCについては、保存腫瘍組織検体（5年以内に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋検体）の提供又は投与前の腫瘍生検の実施に同意することを必須とし、組入れ前に中央検査機関で腫瘍生検検体を用いた分子検査によりKRAS G12C変異を確認した。第I相部分（すべての固形癌）及び第II相部分のその他の固形癌では、中央検査機関による検査を必須とせず、治験実施医療機関におけるKRAS G12C変異の確認により組み入れた。

また、第I相部分の未治療の転移性NSCLC患者を対象としたパート2eを除き、本試験では前治療歴がある患者を対象とした。NSCLC患者においては前治療として1つ以上の全身抗癌療法歴があることとし、第II相部分では、抗programmed cell death-1（PD-1）又は抗programmed death-ligand 1（PD-L1）免疫療法及び／又はプラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴がある患者［ドライバー遺伝子変異が確認された場合は、加えて上皮成長因子受容体（EGFR）、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）及び癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼROS（ROS1）などの阻害薬による分子標的療法の前治療歴がある患者］、かつ前治療数が3つ以下の患者、第I相部分ではプラチナ製剤を含む併用療法及び／又は分子標的療法（*EGFR*、*ALK*、*ROS1*及びPD-L1発現状況に応じて）の前治療歴がある患者を適格とした。

その他の主な適格性基準として、固形がんの治療効果判定規準version 1.1（以下、RECIST 1.1）に基づく測定可能病変を有すること、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が1以下（第I相では2以下）、経口製剤が服用可能で、QTcが470 msec以下（スクリーニング時の3回測定の平均値）、かつ血液学検査値、腎機能、肝機能及び血液凝固能検査値がそれぞれの基準値を満たすこととした。

なお、中央検査機関での*KRAS p.G12C*検査にはQIAGEN社の*therascreen*® Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ（KRAS）RGQポリメラーゼ連鎖反応（PCR）体外診断用キットを使用した。

本概要では、本試験の第II相部分の主要解析（データカットオフ日：2020年9月1日）で得られたsotorasib 960 mgのQD単独投与を受けたNSCLC被験者（以下、第II相NSCLC被験者）において、第II相の最大解析対象集団（P2FAS）123例の奏効データ、及び第II相の安全性解析対象集団126例の全生存期間（OS）データの要約を示す。また、第I相部分の中間解析（データカットオフ日：2020年7月6日）で得られた、用法・用量の異なる7つのsotorasib単独投与コホートに組み入れられたNSCLC被験者（以下、第I相NSCLC被験者）124例の有効性のデータについても示す。さらに、第II相NSCLC被験者において行われた有効性データの更新（データカットオフ日：2020年12月1日）の結果も示す。

1.2.2 有効性評価項目の適切性

KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者は現在利用可能な治療法によるベネフィットが限られるため（モジュール2.5 1.1項）、これらの患者集団に対する新しい治療法の承認申請の際には非ランダム化試験の実施を考慮することが許容されている［US Food and Drug Administration（FDA）Guidance for Industry, 2015、EMA, 2015］。

本試験は単群の非盲検試験であることから、バイアスを低減させるため、抗腫瘍効果の評価には盲検下の独立した中央画像判定機関（以下、BICR）がコンピュータ断層撮影法（CT）／磁気共鳴画像法（MRI）検査データをRECIST 1.1（US FDA 2015、Eisenhauer et al, 2009）に基づき評価した判定結果を用いた。画像を読影する放射線専門医には抗腫瘍効果と進行の独立判定に必要なデータのみが与えられ、それ以外のすべてのデータは開示されなかった。

進行又は再発のNSCLC患者においては、奏効が得られることにより無増悪生存期間（PFS）の延長や、咳嗽、呼吸困難など疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（Bezjak A et al, 2006、Blumenthal et al. 2015）、臨床的に意義があると考えることから、ORRを主要評価項目として設定した。また進行固形癌を対象とした単群試験では、ORRは有効性の代替評価項目として用いることの妥当性が示されている（Hierro et al, 2019、US FDA, 2018a、US FDA, 2018b、US FDA, 2015、Drilon et al, 2018、Oxnard et al, 2016、Pignatti et al, 2015）。

本承認申請を支持する臨床的に有意なORRの値は、NSCLC患者に対する標準治療後の転帰に関する過去の文献データを踏まえて設定した。本試験の第II相部分開始時に、米国及び日本でドライバー遺伝子変異／転座陰性NSCLC患者の二次治療として承認されている治療薬と有効性データの一覧を表 2に示す。

表 2 ドライバー遺伝子変異／転座陰性のNSCLCに対する二次治療

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

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

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

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

近年チェックポイント阻害薬が新たな一次治療の標準治療となってから、化学療法［血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害薬の併用あり／なし］がドライバー遺伝子変異／転座陰性NSCLC患者に対する二次治療以降の標準治療となっている。表 2に示したとおり、治療法が存在する発癌ドライバー遺伝子変異／転座のないNSCLCに対する二次治療として利用可能なすべての治療法のうち、大規模第III相試験（REVEL試験）においてドセタキセルとラムシルマブの併用投与が最も高いORR 23%［95%信頼区間（CI）：20, 26］を示した（Garon et al, 2014）。

REVEL試験の対象集団は、プラチナ製剤を含む化学療法による一次治療歴を有するNSCLC患者であり、本試験の第II相部分の対象集団［抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（禁忌でない場合）及び／又はプラチナ製剤を含む併用療法並びに治療可能な発癌ドライバー遺伝子変異が確認された場合には分子標的療法を実施後に進行が認められた患者］とおおむね類似している。加えて、REVEL試験の被験者は二次治療の被験者のみが対象であったのに対し、本試験では二次から四次治療の被験者が対象で、REVEL試験よりも多くの前治療歴を有するため、REVEL試験よりも奏効を示すことが難しい集団であると考えられた。したがって、KRAS G12C変異を有するNSCLC患者を対象とした本試験の第II相部分の閾値奏効率について、REVEL試験におけるドセタキセルとラムシルマブの併用療法のORRである23%を参考に設定したことは妥当であると考える。

また、ORRの臨床的意義は、一般的にその程度及び持続期間の両方で評価されるため、奏効期間（DOR）を主な副次評価項目に設定した。sotorasibの有効性をさらに裏付けるため、奏効までの期間（TTR）、病勢コントロール率（DCR）、PFS及びOSを副次評価項目に設定した。

1.2.3　統計解析手法

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

1.2.3.1　目標被験者数

本試験の第I相部分の目標被験者数は、実施上の検討点に基づくと共に、MTDの推定並びに初期の安全性及び忍容性の評価を目的とする従来の抗癌剤の試験を参考に以下のとおり設定した。

第I相部分：最大で283例［パート1（用量探索）：49例、パート2（用量拡大）：154例］

なお、第I相部分では安全かつ忍容可能と考えられる用量レベルで、1つ以上のコホートに合計40～80例を補完的に組み入れることができた。

第II相部分：約250例（NSCLCが105例以上、CRCが60例以上）

本試験の第II相部分では、各固形癌（NSCLC、CRC）で観察されるORRの95% CIの下限に基づき、事前に規定したベンチマークの値を棄却できる高いORRを目標とした。NSCLCの被験者数を105例とした場合、真のORR改善を15%と仮定すると、ORRの95%CIの下限がNSCLC固有のベンチマ

ークとするORR（=23%）を上回る確率は約90%となる。このとき、ベンチマークとするORRを棄却できる最小のORRの観察値は32%となる。

1.2.3.2　主要な統計解析手法

本試験の第I相部分及び第II相部分における有効性の評価項目並びに統計解析手法の要約を表 3に、詳細を統計解析計画書（SAP、モジュール5.3.5.2-1及び5.3.5.2-2 16.1.9項）に示す。

第II相部分の主要解析は、NSCLC被験者105例又はCRC被験者60例（いずれか早い方）が第II相部分に組み入れられた時点から約8.5カ月後に実施することとした。データの完全性を確保するため、試験チームに有効性データは開示されなかった。主要解析のデータカットオフ日は、第I相部分のsotorasib 960 mg単独投与（空腹時）コホートにおける既治療のNSCLC被験者のデータから、ほとんどの奏効例が1回目又は2回目の腫瘍評価（すなわち投与開始後1.5～3カ月）で奏効を達成したことに基づいている。

P2FASは、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づくBICRによる評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたすべての被験者とした。第II相部分の奏効に関する有効性のすべての主要解析は、P2FASを対象に実施した。OSの評価では、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたすべての被験者である第II相の安全性解析対象集団を用いた。

表 3　有効性評価項目及び統計解析手法

Efficacy Endpoint	Definition	Primary Summary and Analysis Method
Primary[a]		
· objective response rate (ORR)	Proportion of subjects with a best overall response of confirmed complete response or confirmed partial response, measured by CT or MRI and assessed per RECIST 1.1 by blinded independent central review (BICR). Complete response and partial response required CT or MRI repeat assessment at least 4 weeks after the first detection of response.	The number and percentage of subjects with a best overall response of complete response, partial response, stable disease, progressive disease, not evaluable was provided. Objective response rate was summarized with Clopper-Pearson exact 95% CI[b]. Subjects without a post-baseline tumor assessment were considered nonresponders.
Secondary[a]		
· duration of response (DOR)	Time from first partial response or complete response to disease progression per RECIST 1.1 or death, whichever was earlier. The DOR was calculated only for subjects who achieved a confirmed best overall response of partial response or complete response per RECIST 1.1.	Summarized with Kaplan-Meier median, quartiles and rates for select durations (eg, > 3, > 6, > 9, > 12 months)
· disease control rate (DCR)	Proportion of subjects whose best overall response was complete response, partial response, or stable disease ≥ 5 weeks.	Summarized as for ORR.
· time to response (TTR)	Time from the date of the first dose of sotorasib to the date of the first partial response or complete response. The TTR was calculated only for subjects who achieved a confirmed best overall response of partial response or complete response per RECIST 1.1.	Summarized by the nonmissing sample size (n), mean, standard deviation, median, minimum, and maximum for responders.
· progression-free survival (PFS)	Time from the date of the first dose of sotorasib to the date of disease progression (assessed per RECIST 1.1 by BICR) or death due to any cause.	Summarized with Kaplan-Meier curves, median, quartiles, and rates for selected timepoints (eg, 6 and 12 months).
· overall survival (OS)	Time from the date of the first dose of sotorasib until the date of death due to any cause.	Summarized with Kaplan-Meier curves, median, quartiles, and rates for selected timepoints (eg, 6 and 12 months).
· duration of stable disease (phase 1 only)	Time from the date of the first dose of sotorasib to the date of disease progression or death due to any cause. Only calculated in subjects with best overall response of stable disease.	Summarized as for DOR.

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

[a] Primary and secondary endpoints in this table are based on the phase-2 portion of the study and the phase-1 parts other than part 2e. All efficacy endpoints were primary endpoints for phase 1 part 2e.

[b] Clopper and Pearson, 1934

Source: Study 20170543 Statistical Analysis Plan

1.2.3.3　日本人部分集団の統計解析

sotorasibの有効性及び安全性プロファイルを日本人被験者と全体集団で比較するために、日本人被験者の部分集団解析を計画した。解析の詳細は国内申請用SAP（モジュール5.3.5.3-2）に示す。

日本人被験者は、日本の医療機関から本試験に組み入れられ、人種の詳細が「日本人」として入力されたものと定義された。

本試験の第II相部分における目標被験者数の約250例（NSCLCが105例以上、CRCが60例以上）のうち、NSCLC及びCRCのそれぞれについて、日本人被験者の割合は全体集団の約10%を目標とした。

日本人被験者の部分集団解析には、全体集団のSAPで定義された有効性及び安全性の評価項目を用いた。また、各解析に用いる解析対象集団は、全体集団と同様の解析集団から日本人被験者を抽出したサブセットとした。特に記載のない限り、全体集団の解析手法を日本人被験者の部分集団解析にも適用することとした。

2. 個々の試験結果の要約：20170543試験

本項では、KRAS G12C変異を有する進行NSCLCの被験者を対象としたsotorasib単独投与の有効性について、第I相部分の中間解析（データカットオフ日：2020年7月6日）の第I相NSCLC被験者及び第II相部分の主要解析（データカットオフ日：2020年9月1日）の第II相NSCLC被験者の結果を要約する。

なお、被験者の安全性の確保及び試験継続のために実施された変更の影響も含め、本試験に及ぼすCOVID-19パンデミックの影響を評価した（モジュール5.3.5.2-1及び5.3.5.2-2 8.9.1項）。その結果、観察されたCOVID-19による逸脱が、有効性の主要及び副次評価項目（ORR及びDOR）並びに安全性評価に関する特徴づけ及び推論に及ぼす影響は小さいと予想された。

2.1 第I相

2.1.1 被験者の内訳

第I相部分の7つのsotorasib単独投与コホートに組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたNSCLC被験者は合計124例であった。データカットオフ日時点で、124例のうち75例（60.5%）が投与を中止していた。また、55例（44.4%）は試験を中止しており、その内訳は死亡が44例（35.5%）、同意撤回が11例（8.9%）であった。

2.1.2 ベースラインの人口統計学的特性

第I相NSCLC被験者124例のうち、男性が46例（37.1%）、女性が78例（62.9%）であった。年齢の中央値（範囲）は68.0（49～86）歳であった。人種は白人が101例（81.5%）、アジア人が12例（9.7%）、黒人が6例（4.8%）、その他が5例（4.0%）であった。

2.1.3 有効性

抗腫瘍効果は、造影MRI又はCT画像を用い、BICRがRECIST 1.1に基づき評価した。画像評価による奏効［完全奏効（CR）、部分奏効（PR）］は、初回の効果確認後4週以上経過時点で再度評価を行って確定する必要があるが、不要な検査を避けるために治験実施計画書規定の次回の腫瘍評価時まで遅らせることが可能であった。

第I相NSCLC被験者のうち、sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートにおける既治療のNSCLC被験者34例の有効性結果の要約を表 4に示す。

34例のうち16例で客観的奏効（PR）が認められ、ORR（95% CI）は47.1（29.78, 64.87）%であった。DORの追跡期間の中央値（範囲）は9.0（1.5～15.0）カ月であった。Kaplan-Meier法による推定では、DORの中央値は未到達［95% CI：4.2カ月，推定不可（NE）］であった。奏効例16例のうち、DORが3カ月以上の被験者は12例（75.0%）、6カ月以上の被験者は5例（31.3%）、9カ月以上の被験者は4例（25.0%）、12カ月以上の被験者は1例（6.3%）であった。

また、sotorasib QD単独投与（空腹時）のその他の用量コホート［180 mg（3例）、360 mg（16例）、及び720 mg（6例）］における既治療のNSCLC被験者を含めた59例のうち、合計24例に

PRが認められた。PRの24例のうち、DORが3カ月以上の被験者は19例（79.2%）、6カ月以上の被験者は10例（41.7%）、9カ月以上の被験者は7例（29.2%）、12カ月以上の被験者は2例（8.3%）であった（3.2.3項参照）。

表 4　第I相部分のsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートにおける既治療のNSCLC被験者の有効性結果の要約（N=34）

Endpoint	Point estimate/Median	95% CI	Median Follow-up Time (Range) (Months)
ORR (%)[a]	47.1	29.78, 64.87	-
DCR (%)[a]	94.1	80.32, 99.28	-
DOR (months) [a]	NE	4.2, NE	9.0 (1.5, 15.0)
Duration of stable disease (months)	2.9	2.6, 5.2	12.5 (1.3, 12.5)
TTR (months) [a]	1.41 (range: 0.8, 8.3)	-	-
PFS (months)	5.3	3.1, 8.1	11.1 (1.2+, 16.3)
KM estimate at 6 months	42.9	25.5, 59.2	-
KM estimate at 12 months	31.2	15.6, 48.2	-
OS (months)	7.6	6.3, NE	12.2 (2.5+, 17.1)
KM estimate at 6 months	72.2	53.3, 84.4	-
KM estimate at 12 months	41.2	23.8, 57.9	-

- = not applicable; + = censored; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DCR = disease control rate, DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; TTR = time to response

[a] The tumor response was evaluated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging/computed tomography (MRI/CT) according to RECIST 1.1 by BICR. Radiographic response (complete response, partial response) required confirmation by a repeat scan at least 4 weeks after the first documentation of response and could have been delayed until the next scheduled scan to avoid unnecessary procedures.

Source: Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-4.1.1, Table 14j-4.2.1, Table 14j-4.3.1

2.2　第II相

2.2.1　被験者の内訳

第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたNSCLC被験者は合計126例であった。データカットオフ日時点で、126例のうち89例（70.6%）が投与を中止していた。また、57例（45.2%）は試験を中止しており、その内訳は死亡が47例（37.3%）、同意撤回が10例（7.9%）であった。

2.2.2　ベースラインの人口統計学的特性

第II相NSCLC被験者126例のうち、男性と女性が各63例（50.0%）であった。年齢の中央値（範囲）は63.5（37～80）歳であった。人種は白人が103例（81.7%）、アジア人が19例（15.1%）、黒人とその他が各2例（1.6%）であった。

2.2.3 有効性

第II相部分でsotorasib 960 mg QDを単独投与された既治療のNSCLC被験者の有効性結果を表 5に示す。

P2FAS 123例のうち46例で客観的奏効［CR 2例（1.6%）、PR 44例（35.8%）］が認められ、ORR（95% CI）は37.4（28.84, 46.58）%であった。ORRの95% CIの下限は、予め定めたORRのベンチマーク23%を上回った。追跡期間の中央値（範囲）6.9（1.3～8.4+）カ月における奏効例46例のDORの中央値（95% CI）は8.4（6.9, 8.4）カ月であった。奏効例46例のうち、DORが3カ月以上の被験者は35例（76.1%）、6カ月以上の被験者は23例（50.0%）であった（3.2.1項）。

また、P2FASのうち、前治療としてプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方を受けた99例では32例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は32.3（23.3, 42.5）%であった。Kaplan-Meier法による推定では、DORの中央値は未到達［95% CI：6.9カ月, NE］であった（3.2.2.1項）。

表 5 第II相部分における既治療のNSCLC被験者の有効性結果の要約（N=123）

Endpoint	Point estimate/Median	95% CI	Median Follow-up Time (Range) (Months)
ORR (%)[a]	37.4	28.84, 46.58	-
DCR (%)[a]	80.5	72.37, 87.08	-
DOR (months)[a]	8.4	6.9, 8.4	6.9 (1.3, 8.4+)
TTR (months)[a]	1.35 (range: 1.2, 6.1)	-	-
PFS (months)	6.7	4.9, 8.1	8.3 (0.3, 11.5+)
KM estimate at 3 months	67.5	58.2, 75.2	-
KM estimate at 6 months	51.5	41.9, 60.4	-
OS (months)	12.0	9.5, NE	9.3 (1.1+, 12.2)
KM estimate at 6 months	75.5	66.8, 82.2	-
KM estimate at 12 months	51.6	36.7, 64.5	-

- = not applicable; + = censored; BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; DCR = disease control rate, DOR = duration of response; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; TTR = time to response

[a] The tumor response was evaluated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging/computed tomography (MRI/CT) according to RECIST 1.1 by BICR. Radiographic response (complete response, partial response) required confirmation by a repeat scan at least 4 weeks after the first documentation of response and could have been delayed until the next scheduled scan to avoid unnecessary procedures.

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1, Table 14n-4.2.1, Table 14n-4.3.1

2.2.4 患者報告アウトカム

第II相部分の探索的目的として、肺癌での使用が検証された患者報告アウトカム（PRO）評価尺度を用いて、癌特異的症状及び全般的健康状態の変化を評価した。全体として、治験実施計画書で規定されていたPROの質問票への回答率は高く、PROデータの意味のある検討が可能であった。ベースライン時点では、第II相NSCLC安全性解析対象集団の78%の被験者が1つ以上のPRO評価を完了し、各評価時点での質問票への回答遵守率（回答が期待される被験者のうち、回答を完了した被験者の割合）は、サイクル2～6で85%超、サイクル7～13で70%超、以降のサイクルでは60%未満であった。ベースライン時点では、第II相NSCLC被験者は疾患関連症状による負担が大きく、身体機能や生活の質の低下が認められた。これらの評価スコアはNSCLC患者の参照値（Scott et al, 2008）と

同程度で、一般集団における標準値（norm value）（Nolte et al, 2019）に比べ、低値あるいはほぼ同様であった。sotorasibの投与開始以降、時間の経過と共に、肺癌の重要な症状である咳嗽、呼吸困難及び胸痛の重症度においては改善又は安定化の傾向が認められた。一方、sotorasib投与による副作用に悩んでいると回答した被験者は少数であった。副作用に悩んでいると回答した被験者のうち、ほとんどが症状の程度は軽度であると回答した（モジュール5.3.5.2-3）。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、20170543試験の第I相部分及び第II相部分から得られたすべての有効性データを示す。sotorasibの有効性は主に、第II相部分で単独投与を受けたKRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC被験者（第II相NSCLC被験者）における持続的な客観的奏効により評価され、また臨床的に意味のある奏効に関する評価項目の総合評価により裏付けられる。したがって、本項では第II相NSCLC被験者の主要解析時の有効性の結果（データカットオフ日：2020年9月1日）を中心に記載する。なお、KRAS G12C変異を有する進行CRC及びその他の固形癌の有効性結果は、20170543試験第II相のCSR（モジュール5.3.5.2-2）に示す。

第I相部分の有効性データ（データカットオフ日：2020年7月6日）は、sotorasibの単独投与を受けたKRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者を対象に、既治療（第I相NSCLC被験者、パート1a、2a、1b、2b、1d及び2d）及び未治療（第I相NSCLC 1L被験者、パート2e）別に示した。なお、sotorasibとペムブロリズマブの併用投与（パート1c、2c）を受けたKRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC被験者の有効性結果の要約を20170543試験第I相のCSR（モジュール5.3.5.2-1）に示す。

また、20170543試験に組み入れられた日本人部分集団の有効性の結果を3.4項に示し、さらに、第II相NSCLC被験者の有効性データの更新（データカットオフ日：2020年12月1日）の結果を3.5項に示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 解析対象集団

3.1.1.1 第II相

第II相部分の抗腫瘍効果及びその他の有効性に関する評価項目の主要解析には、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づくBICRによる評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたNSCLC被験者123例（すなわち、P2FAS）が含まれた。

抗腫瘍効果に関する有効性評価項目の感度分析には、治験担当医師による評価を用いた。この解析の対象集団には、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づく治験担当医師による評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたNSCLC被験者126例が含まれた。

第II相の安全性解析対象集団には、第II相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたNSCLC被験者126例が含まれた。第II相部分のOSの解析には、本解析対象集団を用いた。

3.1.1.2 第I相

第I相の最大の解析対象集団（P1FAS）は、第I相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づくBICRによる評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたすべての被験者とした。sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートの既治療のNSCLC被験者におけるP1FASには34例が含まれ、PFSの解析に用いた。

第I相部分の有効性の中間解析には、第I相のORR解析対象集団（すなわちP1FASのうち投与開始7週までに腫瘍評価を実施したすべての被験者）を用いた。ベースライン後の最初の腫瘍評価は、サイクル1 Day 1の6 ± 1週後に行われるため、投与7週までの評価を選択した。なお、7週までの評価を実施する前に中止した被験者は、データカットオフが当該被験者の初回投与日から7週経過以降であれば、第I相のORR解析対象集団に含めることとした。sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートの既治療のNSCLC被験者におけるORR解析対象集団には34例が含まれた。

第I相単独投与の安全性解析対象集団には、第I相部分に組み入れられ、sotorasibを1回以上投与されたすべての被験者が含まれた。第I相のOSの解析には、本解析対象集団を用いた。sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートの既治療のNSCLC被験者における安全性解析対象集団には34例が含まれた。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 第II相

第II相NSCLC被験者の内訳及び中止理由を表 6に示す。第II相部分に組み入れられたNSCLC被験者は合計126例であり、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、126例のうち89例（70.6%）が投与を中止していた。投与中止理由は、増悪（70例、55.6%）、有害事象（11例、8.7%）、被験者の希望（5例、4.0%）、死亡、服薬不遵守及び他の治療法が必要となった場合（各1例、0.8%）であった。また、57例（45.2%）は試験を中止しており、試験の中止理由は、死亡（47例、37.3%）及び同意撤回（10例、7.9%）であった。

表 6　NSCLC被験者の内訳及び中止理由（第II相部分に組み入れられた被験者）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)
Enrolled - n (%)	126 (100.0)
Investigational product accounting - n (%)	
Subjects who never received sotorasib	0 (0.0)
Subjects who received sotorasib	126 (100.0)
Subjects who discontinued sotorasib	89 (70.6)
Adverse event	11 (8.7)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	1 (0.8)
Subject request	5 (4.0)
Pregnancy	0 (0.0)
Non-compliance	1 (0.8)
Disease progression	70 (55.6)
Requirement for alternative therapy	1 (0.8)
Protocol specified criteria	0 (0.0)
Study completion accounting - n (%)	
Subjects continuing study	69 (54.8)
Subjects who discontinued study	57 (45.2)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	47 (37.3)
Withdrawal of consent from study	10 (7.9)

N = Number of enrolled subjects; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Percentages based on subjects enrolled.　Sixty-eight subjects failed screening in phase 2 NSCLC group.

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14b-1.1

3.1.2.2　第I相

第I相NSCLC被験者の内訳及び中止理由を表 7に示す。第I相部分の7つの単独投与コホートに組み入れられたNSCLC被験者は合計124例で、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。データカットオフ日（2020年7月6日）時点で、124例のうち75例（60.5%）が投与を中止していた。投与中止の主な理由は増悪（53例、42.7%）、有害事象（12例、9.7%）及び被験者の希望（6例、4.8%）であった。また、55例（44.4%）は試験を中止しており、試験の中止理由は死亡（44例、35.5%）及び同意撤回（11例、8.9%）であった。

表 7　NSCLC被験者の内訳及び中止理由
（第I相部分の単独投与に組み入れられた被験者）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted[a] (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
Enrolled - n (%)	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	21 (100.0)	14 (100.0)	30 (100.0)	124 (100.0)
Investigational product accounting - n (%)								
Subjects who never received sotorasib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received sotorasib	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	21 (100.0)	14 (100.0)	30 (100.0)	124 (100.0)
Subjects who discontinued sotorasib	3 (100.0)	13 (81.3)	6 (100.0)	25 (73.5)	10 (47.6)	5 (35.7)	13 (43.3)	75 (60.5)
Adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	4 (19.0)	1 (7.1)	2 (6.7)	12 (9.7)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (3.2)
Subject request	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	6 (4.8)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease progression	3 (100.0)	10 (62.5)	5 (83.3)	19 (55.9)	5 (23.8)	3 (21.4)	8 (26.7)	53 (42.7)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting - n (%)								
Subjects continuing study	0 (0.0)	7 (43.8)	1 (16.7)	12 (35.3)	15 (71.4)	10 (71.4)	24 (80.0)	69 (55.6)
Subjects who discontinued study	3 (100.0)	9 (56.3)	5 (83.3)	22 (64.7)	6 (28.6)	4 (28.6)	6 (20.0)	55 (44.4)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	2 (66.7)	7 (43.8)	5 (83.3)	19 (55.9)	4 (19.0)	1 (7.1)	6 (20.0)	44 (35.5)
Withdrawal of consent from study	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	2 (9.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	11 (8.9)

BID = twice daily; mono = sotorasib monotherapy; N = Number of enrolled subjects; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; QD = once daily

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.　Percentages based on number of subjects enrolled.　Number of subjects screen-failed in phase 1: 38

[a] Four subjects enrolled in sotorasib phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD fasted cohort were later identified by site investigators to have had prior treatments in metastatic setting or in non-metastatic setting with an administration completed within 6 months prior to study enrollment.

Source:　Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-1.1

3.1.3　ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

3.1.3.1　第II相

第II相の安全性解析対象集団におけるNSCLC被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 8及び表 9に示す。第II相部分に組み入れられた被験者126例の大半は白人（81.7%）であり、50.0%が女性であった。年齢の中央値（範囲）は63.5（37～80）歳であった。

ほとんどの被験者は非扁平上皮NSCLC（99.2%）及び臨床病期IV期（96.0%）であった。前治療数の中央値は2であり、126例のうち54例（42.9%）は一次治療、44例（34.9%）は二次治療、28例（22.2%）は三次治療を受けていた。ほとんどの被験者は、プラチナ製剤をベースとした化学療法（113例、89.7%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（115例、91.3%）、若しくはプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方（102例、81.0%）による前治療歴があった。一部の被験者で*KRAS*以外の発癌ドライバー遺伝子とのco-mutationが認められ、*TP53*が10.3%（13例）、*STK11*が5.6%（7例）であった。その他の遺伝子とのco-mutationはいずれも3%未満であったが、その中に*ALK*又は*ROS*の変異は認められなかった。他の遺伝子とのco-mutationは治験実施医療機関で同定され、症例報告書に入力されたデータに基づいている。ほとんどの被験者（92.9%）は元喫煙者又は現喫煙者であった。また、治験実施計画書の適格性基準に従い、すべての被験者のECOG PSは0（38例、30.2%）又は1（88例、69.8%）であった。

全体として、96.8%の被験者に転移が認められた。活動性脳転移を有する被験者集団における安全性及び有効性のデータはないため、活動性脳転移で薬物療法開始前に手術又は放射線による治療を行うという標準的治療に基づき、本試験では活動性脳転移を有する被験者は除外された。なお、治療後で、安定している脳転移を有する被験者は組入れ可能とした。

第II相の安全性解析対象集団におけるNSCLC被験者のベースラインの既往歴及び手術歴の要約を20170543試験第II相のCSR（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-2.3）に示す。

表 8　NSCLC被験者におけるベースラインの人口統計学的特性
（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)
Sex - n (%)	
Men	63 (50.0)
Women	63 (50.0)
Ethnicity - n (%)	
Hispanic or Latino	2 (1.6)
Not Hispanic or Latino	116 (92.1)
Missing	8 (6.3)
Race - n (%)	
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)
Asian	19 (15.1)
Black or African American	2 (1.6)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)
White	103 (81.7)
Multiple	0 (0.0)
Other	2 (1.6)
Age (years)	
n	126
Mean	62.9
SD	9.3
Median	63.5
Q1, Q3	56.0, 70.0
Min, Max	37, 80
Age group - n (%)	
18 to 64 years	67 (53.2)
65 to 74 years	49 (38.9)
75 to 84 years	10 (7.9)
≥ 85 years	0 (0.0)

N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation.

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14b-2.1

表 9　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)
ECOG status at baseline[a] - n (%)	
0	38 (30.2)
1	88 (69.8)
2	0 (0.0)
Weight (kg)	
n	126
Mean	71.08
SD	17.14
Median	70.65
Q1, Q3	57.70, 83.00
Min, Max	36.8, 122.7
Height (cm)	
n	123
Mean	167.83
SD	9.20
Median	168.80
Q1, Q3	161.00, 175.00
Min, Max	146.0, 188.0
Prior line of anticancer therapy - n (%)	
0	0 (0.0)
1	54 (42.9)
2	44 (34.9)
3	28 (22.2)
≥ 4	0 (0.0)
Median (number of prior lines)	2
Type of prior anticancer therapy[b] - n (%)	
Chemotherapy	115 (91.3)
Platinum-base chemotherapy	113 (89.7)
Immunotherapy	116 (92.1)
Checkpoint inhibitor	116 (92.1)
Anti PD-1 or anti PD-L1	115 (91.3)
Platinum-base chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1[c]	102 (81.0)
Hormonal therapy	0 (0.0)
Targeted biologics	30 (23.8)
Anti-VEGF biological therapy	25 (19.8)
Targeted small molecules	9 (7.1)
Other	1 (0.8)
Histopathology type - n (%)	
Squamous	1 (0.8)
Non-squamous	125 (99.2)
Mutations[c] - n (%)	
ATM	1 (0.8)
BRAF	1 (0.8)
CTNNB1	1 (0.8)
EGFR	3 (2.4)
FBXW7	1 (0.8)
GNAS	2 (1.6)
KEAP1	1 (0.8)
KIT	1 (0.8)
KRAS	126 (100.0)
MET	2 (1.6)
MYC	1 (0.8)
PIK3CA	2 (1.6)
RB1	1 (0.8)
SMARCA4	1 (0.8)
SMARCB1	1 (0.8)
STK11	7 (5.6)
TP53	13 (10.3)

表 9　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第II相の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)
Metastatic - n (%)	
Yes	122 (96.8)
No	4 (3.2)
Liver metastasis - n (%)	
Yes	26 (20.6)
No	100 (79.4)
Brain metastasis - n (%)	
Yes	26 (20.6)
No	100 (79.4)
Smoking history - n (%)	
Never	6 (4.8)
Current	15 (11.9)
Former	102 (81.0)
Missing	3 (2.4)
Region - n (%)	
North America	79 (62.7)
Europe	30 (23.8)
Asia	12 (9.5)
Rest of the world	5 (4.0)
Best response to last prior therapy[d] - n (%)	
Complete response	1 (0.8)
Partial response	12 (9.5)
Stable disease	33 (26.2)
Progressive disease	48 (38.1)
Unevaluable	1 (0.8)
Unknown / not applicable / not done	27 (21.4)
Missing	4 (3.2)
Disease stage at screening - n (%)	
Stage I	0 (0.0)
Stage II	0 (0.0)
Stage III	5 (4.0)
Stage IV	121 (96.0)

CTNNB1 = catenin beta 1; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation; VEGF = vascular endothelial growth factor

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] Baseline ECOG is measured at Cycle 1 Day 1 pre-dose. Subject may satisfy ECOG enrollment eligibility during screening period, but subsequently had baseline ECOG = 2 prior to first dose. ECOG 0 = Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1 = Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light house work, office work; 2 = Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3 = Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4 = Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair; 5 = Dead.

[b] Each subject may have multiple prior therapies. Types of prior anticancer therapies were adjudicated and include therapies given in any treatment setting.

[c] Based on available data at local site as entered on case report form.

[d] Subjects with no prior lines of therapy were excluded. Number of prior lines and best response on prior lines of therapy include therapies in metastatic disease and adjuvant therapy immediately before metastasis where progression occurred on or within 6 months of treatment ending.

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-2.2

3.1.3.2 第I相

第I相単独投与の安全性解析対象集団におけるNSCLC被験者のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性をそれぞれ表 10及び表 11に示す。ベースラインの人口統計学的特性は、コホート間でほぼ同様であった。第I相部分に組み入れられた被験者のほとんどは白人（81.5%）であり、62.9%は女性であった。年齢の中央値（範囲）は68.0（49～86）歳であった。

ほとんどの被験者は臨床病期IV期（122例、98.4%）で、ECOG PSは0（27例、21.8%）又は1（91例、73.4%）であり、ECOG PSが2の被験者は6例（4.8%）であった。前治療数の中央値は2であり、四次治療以上の前治療を受けた被験者は124例のうち23例（18.5%）であった。全体として、ほとんどの被験者はプラチナ製剤をベースとした化学療法（102例、82.3%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（90例、72.6%）、若しくはプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方（89例、71.8%）による前治療歴があった。ほとんどの被験者（92.7%）は元喫煙者又は現喫煙者であった。約4分の1の被験者に肝転移（25.0%）又は脳転移（27.4%）が認められ、約半分の被験者に骨転移（46.0%）が認められた。治験実施計画書の適格性基準に従い、すべての被験者が治験実施医療機関における腫瘍生検検体を用いた分子検査によりKRAS G12C変異を有するNSCLCであることが確認されていた。

sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）の既治療のNSCLC被験者コホートにおけるベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は、第I相NSCLC被験者全体とほぼ同様であった。

表 10　NSCLC被験者におけるベースラインの人口統計学的特性
（第I相単独投与の安全性解析対象集団）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124)
Sex - n (%)								
Men	1 (33.3)	5 (31.3)	2 (33.3)	16 (47.1)	9 (42.9)	4 (28.6)	9 (30.0)	46 (37.1)
Women	2 (66.7)	11 (68.8)	4 (66.7)	18 (52.9)	12 (57.1)	10 (71.4)	21 (70.0)	78 (62.9)
Ethnicity - n (%)								
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
Not Hispanic or Latino	3 (100.0)	14 (87.5)	6 (100.0)	33 (97.1)	19 (90.5)	13 (92.9)	28 (93.3)	116 (93.5)
Missing	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (3.3)	6 (4.8)
Race - n (%)								
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	6 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (16.7)	12 (9.7)
Black or African American	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (3.3)	6 (4.8)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	3 (100.0)	14 (87.5)	5 (83.3)	26 (76.5)	18 (85.7)	12 (85.7)	23 (76.7)	101 (81.5)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.5)	1 (7.1)	1 (3.3)	5 (4.0)
Age (years)								
n	3	16	6	34	21	14	30	124
Mean	65.0	65.8	67.0	66.2	68.0	70.1	69.0	67.6
SD	8.7	7.0	7.3	8.6	7.6	7.9	8.1	7.9
Median	61.0	67.5	68.0	68.0	69.0	69.5	70.5	68.0
Q1, Q3	59.0, 75.0	60.0, 69.0	63.0, 72.0	57.0, 73.0	64.0, 73.0	65.0, 77.0	64.0, 74.0	61.0, 73.0
Min, Max	59, 75	55, 78	55, 76	49, 83	53, 80	58, 86	54, 83	49, 86
Age group - n (%)								
18 to 64 years	2 (66.7)	7 (43.8)	2 (33.3)	11 (32.4)	6 (28.6)	3 (21.4)	9 (30.0)	40 (32.3)
65 to 74 years	0 (0.0)	6 (37.5)	3 (50.0)	19 (55.9)	11 (52.4)	7 (50.0)	14 (46.7)	60 (48.4)
75 to 84 years	1 (33.3)	3 (18.8)	1 (16.7)	4 (11.8)	4 (19.0)	3 (21.4)	7 (23.3)	23 (18.5)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

BID = twice daily; mono = sotorasib monotherapy; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation.

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.

Source: Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-2.1

表 11　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第I相単独投与の安全性解析対象集団）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124)
ECOG status at baseline[a] - n (%)								
0	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	8 (23.5)	3 (14.3)	3 (21.4)	9 (30.0)	27 (21.8)
1	2 (66.7)	12 (75.0)	5 (83.3)	26 (76.5)	16 (76.2)	11 (78.6)	19 (63.3)	91 (73.4)
2	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	6 (4.8)
Weight (kg)								
n	3	16	6	34	21	14	30	124
Mean	70.43	65.87	62.43	70.01	66.26	71.25	66.63	67.81
SD	22.50	9.25	15.23	17.23	14.76	17.36	13.55	14.96
Median	58.20	68.45	58.73	69.15	62.90	73.95	67.19	66.70
Q1, Q3	56.70, 96.40	55.65, 72.30	56.70, 72.80	58.40, 80.40	54.90, 80.70	58.40, 85.40	55.80, 73.00	56.40, 77.65
Min, Max	56.7, 96.4	52.3, 79.2	41.6, 86.0	38.4, 109.5	45.8, 100.7	45.6, 103.6	44.6, 94.6	38.4, 109.5
Height (cm)								
n	3	16	6	34	20	14	28	121
Mean	161.87	164.32	166.32	166.75	165.62	168.62	160.90	164.96
SD	16.84	5.74	8.00	8.93	8.15	10.21	9.73	9.13
Median	158.00	163.50	164.60	165.10	165.55	167.69	161.30	165.10
Q1, Q3	147.30, 180.30	160.00, 168.80	161.00, 167.50	161.30, 170.50	157.85, 173.00	164.00, 175.00	153.65, 167.80	158.20, 170.30
Min, Max	147.3, 180.3	157.0, 174.0	159.0, 181.2	151.0, 183.5	151.0, 178.5	149.9, 190.5	144.5, 180.3	144.5, 190.5
Prior line of anticancer therapy - n (%)								
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (86.7)	28 (22.6)
1	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	11 (32.4)	13 (61.9)	6 (42.9)	2 (6.7)	34 (27.4)
2	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	10 (29.4)	6 (28.6)	4 (28.6)	1 (3.3)	25 (20.2)
3	1 (33.3)	2 (12.5)	2 (33.3)	5 (14.7)	2 (9.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	14 (11.3)
≥ 4	1 (33.3)	11 (68.8)	2 (33.3)	6 (17.6)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (3.3)	23 (18.5)
Median (number of prior lines)	3	4	3	2	1	2	0	2

表 11　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第I相単独投与の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124)
Type of prior anticancer therapy[b] - n (%)								
Chemotherapy	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	20 (95.2)	14 (100.0)	9 (30.0)	102 (82.3)
Platinum-base chemotherapy	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	20 (95.2)	14 (100.0)	9 (30.0)	102 (82.3)
Immunotherapy	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	28 (82.4)	20 (95.2)	13 (92.9)	4 (13.3)	90 (72.6)
Checkpoint inhibitor	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	28 (82.4)	20 (95.2)	13 (92.9)	4 (13.3)	90 (72.6)
Anti PD-1 or anti PD-L1	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	28 (82.4)	20 (95.2)	13 (92.9)	4 (13.3)	90 (72.6)
Platinum-base chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1[c]	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	28 (82.4)	19 (90.5)	13 (92.9)	4 (13.3)	89 (71.8)
Hormonal therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Targeted biologics	1 (33.3)	5 (31.3)	1 (16.7)	7 (20.6)	3 (14.3)	4 (28.6)	1 (3.3)	22 (17.7)
Anti-VEGF biological therapy	1 (33.3)	5 (31.3)	1 (16.7)	7 (20.6)	2 (9.5)	3 (21.4)	1 (3.3)	20 (16.1)
Targeted small molecules	1 (33.3)	5 (31.3)	1 (16.7)	9 (26.5)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	18 (14.5)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (2.4)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (70.0)	21 (16.9)
Disease stage at screening - n (%)								
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
Stage IV	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	33 (97.1)	21 (100.0)	14 (100.0)	29 (96.7)	122 (98.4)
Histopathology type - n (%)								
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
Non-squamous	2 (66.7)	16 (100.0)	6 (100.0)	33 (97.1)	19 (90.5)	14 (100.0)	29 (96.7)	119 (96.0)

表 11　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第I相単独投与の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124)
Mutations[c] - n (%)								
EGFR	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
ALK	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
BRAF	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	2 (1.6)
STK11	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (4.8)	2 (14.3)	6 (20.0)	15 (12.1)
TP53	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (16.7)	2 (5.9)	4 (19.0)	0 (0.0)	8 (26.7)	19 (15.3)
ATM	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (4.0)
Metastatic - n (%)								
Yes	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	20 (95.2)	14 (100.0)	28 (93.3)	121 (97.6)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (2.4)
Liver metastasis - n (%)								
Yes	0 (0.0)	6 (37.5)	1 (16.7)	8 (23.5)	5 (23.8)	4 (28.6)	7 (23.3)	31 (25.0)
No	3 (100.0)	10 (62.5)	5 (83.3)	26 (76.5)	16 (76.2)	10 (71.4)	23 (76.7)	93 (75.0)
Brain metastasis - n (%)								
Yes	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	12 (35.3)	8 (38.1)	2 (14.3)	7 (23.3)	34 (27.4)
No	3 (100.0)	11 (68.8)	6 (100.0)	22 (64.7)	13 (61.9)	12 (85.7)	23 (76.7)	90 (72.6)
Smoking history - n (%)								
Never	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	4 (11.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (6.7)	9 (7.3)
Current	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.5)	2 (14.3)	2 (6.7)	10 (8.1)
Former	2 (66.7)	13 (81.3)	5 (83.3)	29 (85.3)	19 (90.5)	11 (78.6)	26 (86.7)	105 (84.7)
Region - n (%)								
North America	3 (100.0)	14 (87.5)	5 (83.3)	29 (85.3)	19 (90.5)	12 (85.7)	28 (93.3)	110 (88.7)
Europe	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
Asia	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	6 (4.8)
Rest of the world	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (9.5)	2 (14.3)	1 (3.3)	6 (4.8)

表 11　NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第I相単独投与の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124)
Best response to last prior therapy[d] - n (%)								
Complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (14.3)	1 (7.1)	1 (3.3)	7 (5.6)
Stable disease	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	7 (20.6)	5 (23.8)	4 (28.6)	1 (3.3)	21 (16.9)
Progressive disease	0 (0.0)	7 (43.8)	3 (50.0)	19 (55.9)	6 (28.6)	5 (35.7)	2 (6.7)	42 (33.9)
Unevaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown/not applicable/not done	3 (100.0)	3 (18.8)	2 (33.3)	5 (14.7)	6 (28.6)	3 (21.4)	0 (0.0)	22 (17.7)
Missing	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.2)

BID = twice daily; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; mono = sotorasib monotherapy; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; SD = standard deviation; VEGF = vascular endothelial growth factor

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.

[a] Baseline ECOG is measured at Cycle 1 Day 1 pre-dose. Subject may satisfy ECOG enrollment eligibility during screening period, but subsequently had baseline ECOG = 2 prior to first dose. ECOG 0 = Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1 = Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, eg, light house work, office work; 2 = Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3 = Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4 = Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair; 5 = Dead.

[b] Each subject may have multiple prior therapies. Types of prior anticancer therapies were adjudicated and include therapies given in any treatment setting. Four subjects enrolled in sotorasib 960 mg QD 1L NSCLC fasted cohort were later identified by site investigators to have had prior treatments in metastatic setting or in non-metastatic setting with an administration completed within 6 months prior to study enrollment.

[c] Based on available data at local site as entered on case report form.

[d] Subjects with 0 prior line of therapy are excluded. Number of prior lines and best response on prior lines of therapy include therapies in metastatic disease and adjuvant therapy immediately before metastasis where progression occurred on or within 6 months of treatment ending.

Source: Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-2.2

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

抗腫瘍効果は、造影MRI又はCT画像を用い、BICR及び治験担当医師がRECIST 1.1に基づき、それぞれ評価を行った。画像評価による奏効（CR、PR）は、初回の効果確認後4週以上経過時点で再度評価し確定する必要があるが、不要な検査を避けるために治験実施計画書規定の次回の腫瘍評価時まで遅らせることが可能であった。

3.2.1 第II相：有効性の主要評価項目

P2FASにおけるBICRによる客観的奏効の要約及び最良腫瘍縮小効果［腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率（PCBSD）の最大値］のWaterfall Plotをそれぞれ表 12及び図 1に示す。BICRによる評価では、46例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は37.4（28.84, 46.58）%であった。ORRの95% CIの下限は、REVEL試験より予め定めたORRのベンチマーク23%（1.2.2項参照）を上回っており、臨床的に意味のあるORRが認められた。奏効例46例のうち、CRは2例（1.6%）、PRは44例（35.8%）であった。

ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有する被験者は、BICRによる評価で123例（P2FAS）であったが、治験担当医師による評価では126例（治験担当医師による評価の有効性解析対象集団）であった。治験担当医師による評価では、38例（CRが1例、PRが37例）に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は30.2（22.31, 38.97）%であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.1.3）。治験担当医師による評価と、BICRによる評価の客観的奏効の一致率は82.9%であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.5.2）。

P2FASでは、プラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方の前治療歴を有する99例のうち、BCIRによる評価で32例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は32.3（23.3, 42.5）%であった（表 21）。

表 12 NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	2 (1.6)
Partial response (PR)	44 (35.8)
Stable disease (SD)	53 (43.1)
Progressive disease (PD)	20 (16.3)
Not evaluable (NE)	2 (1.6)
Not done	2 (1.6)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	46 (37.4)
95% CI[a]	(28.84, 46.58)

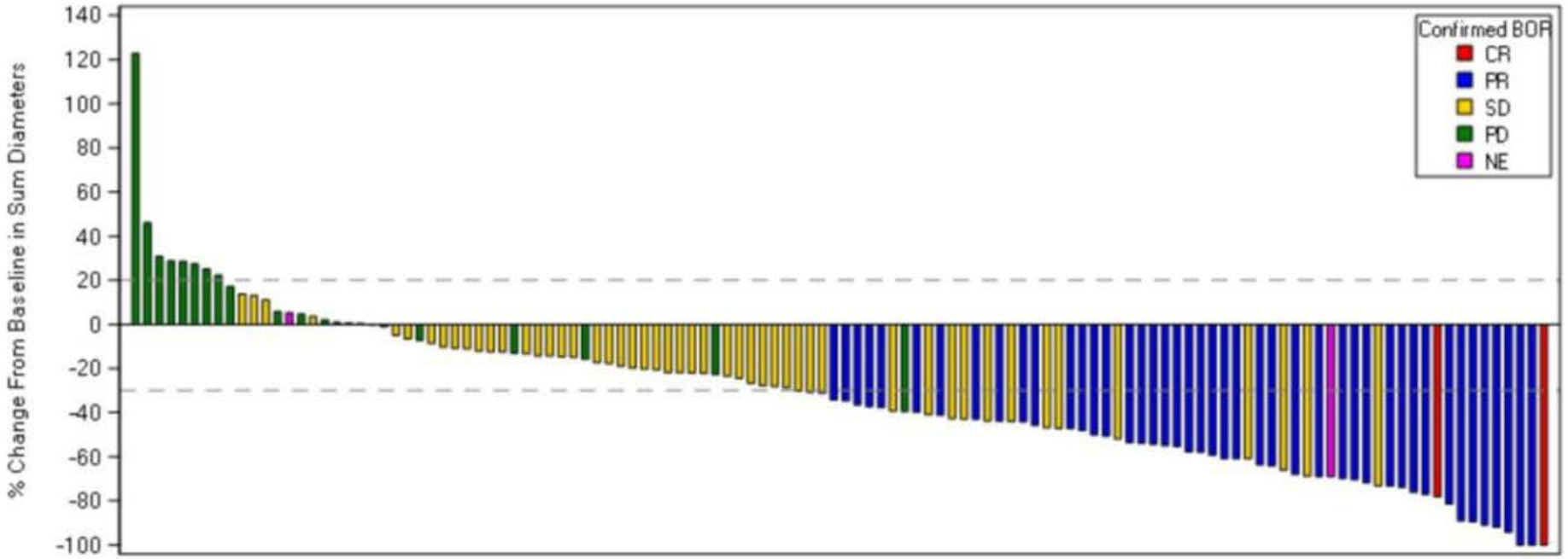
BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method.

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1

図 1　NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot（P2FAS）



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

[redacted]

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

Percent change from baseline in sum of diameters only considers tumor assessments before and including the first assessment where time point response is progressive disease. Three subjects without baseline target lesions and 3 subjects without post-baseline percent changes are not shown.

One CR whose reduction < 100% is because target lesions are in lymph nodes.

Source: Study 20170543 Phase 2 Figure 14n-4.1.401

3.2.2 第II相：有効性の副次評価項目

3.2.2.1 奏効期間

DOR（CR又はPRが確定された被験者のみを対象に算出）は、BICRによる評価で客観的奏効（CR又はPR）が最初に確認された時点から、進行又はあらゆる原因による死亡（いずれか早い方）の時点までの期間と定義した。DORの算出に当たり、最終評価時点で進行が認められなかった奏効例は、その時点で打ち切りとした。

P2FASにおける奏効例のDORの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 13及び図 2に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したDORの追跡期間の中央値（範囲）は6.9（1.3～8.4+）カ月であった。P2FASで客観的奏効が認められた46例のうち、32例（69.6%）は打ち切りとなった。打ち切りの32例の内訳は、増悪を認めずに試験継続中が28例、新規の抗癌療法の開始が3例、同意撤回が1例であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.1.1）。Kaplan-Meier法で推定した客観的奏効例におけるDORの中央値（95% CI）は8.4（6.9, 8.4）カ月であった。奏効例46例のうち、DORが3カ月以上の被験者は35例（76.1%）、6カ月以上の被験者は23例（50.0%）であった。

奏効例ごとのDORのSwimmer Plotを図 3に示す。奏効例46例のうち、41例（89.1%）では最初の奏効からデータカットオフ日までの追跡期間が6カ月以上であった。最初の奏効からデータカットオフ日までの追跡期間が6カ月未満であった5例のうち、1例の追跡期間は5.9カ月であったが、4例は投与から4.2～6.1カ月後に奏効が認められたため、最初の奏効からデータカットオフ日までの追跡期間は3.2～5.1カ月であった。

P2FASのうち、プラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方の前治療歴を有し、客観的奏効が認められた32例では、Kaplan-Meier法によるDORの中央値は推定できなかった（95% CI：6.9カ月, NE）（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.4.1）。

表 13　NSCLC被験者におけるDOR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Duration of objective response (DOR)[a]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	35 (76.1)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	23 (50.0)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.8 (3.5, 7.1)
Median (95% CI)	8.4 (6.9, 8.4)
75th percentile (95% CI)	8.4 (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.3+, 8.4
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[b]	
At 3 months	89.9 (75.3, 96.1)
At 6 months	76.2 (59.1, 86.9)
At 9 months	0.0 (NE, NE)
At 12 months	0.0 (NE, NE)
Follow-up time for DOR[c] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	5.5 (2.8, 6.7)
Median (95% CI)	6.9 (5.6, 7.0)
75th percentile (95% CI)	7.1 (7.0, 8.1)
Min, Max (+ for censored)	1.3, 8.4+

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

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

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

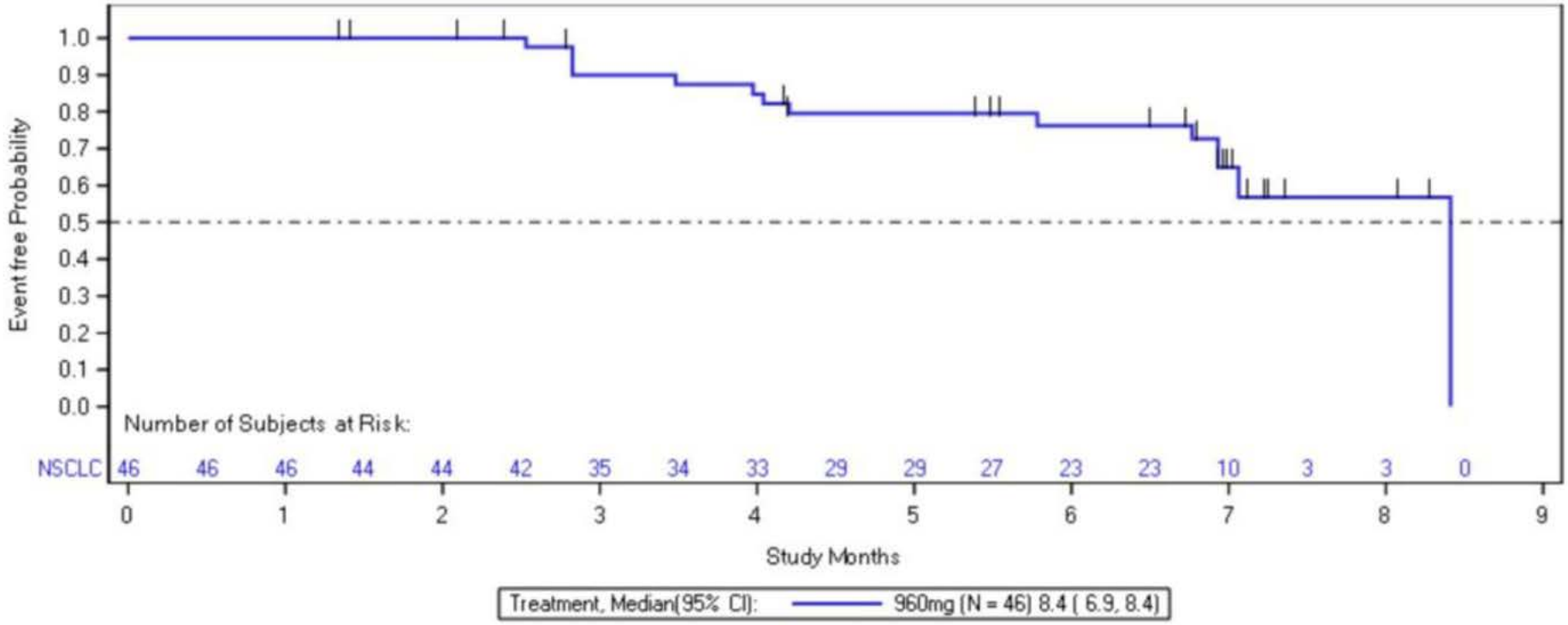
[a] Duration of response is calculated among confirmed responders N1.

[b] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

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

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1

図 2　NSCLC被験者におけるDORのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（P2FAS奏効例）



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

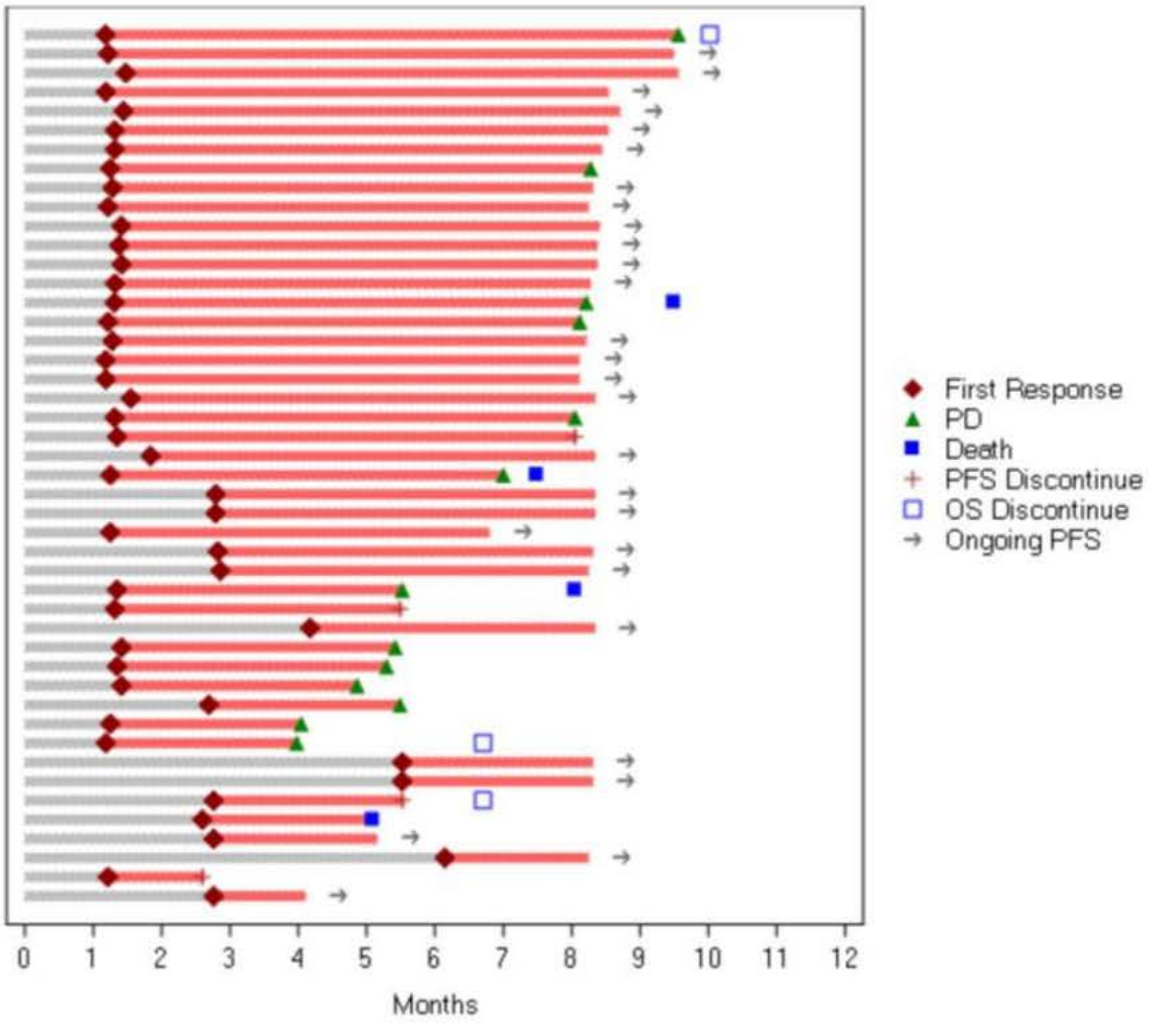
[redacted]

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; CR = complete response; NSCLC = non-small cell lung cancer; PR = partial response; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.　Censor indicated by vertical bar.　Radiological progression or death (whichever occurs earlier after confirmed partial response or confirmed complete response) is an event.

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Figure 14n-4.1.1

図 3　NSCLC被験者におけるDORのSwimmer Plot（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS奏効例）



Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
'PFS Discontinue' indicates PFS censor due to no post-baseline assessment, withdrew consent, started of new anti-cancer therapy, missed two or more consecutive tumor assessments, off study due to sponsor decision, or lost to follow-up.
'OS Discontinue' indicate OS censor due to withdrew consent, completed study, off study due to sponsor decision, or lost to follow-up.

[redacted]

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

The grey bar represents the time to first response (complete response or partial response) among confirmed responders; the pink bar represents the duration of response.

"PFS Discontinue" indicates PFS censor due to no post-baseline assessment, consent withdrawal, start of new anticancer therapy, or if a subject missed ≥ 2 consecutive tumor assessments, was removed from the study due to sponsor decision, or was lost to follow-up.

"OS Discontinue" indicates OS censor due to consent withdrawal, completed study, or if a subject was taken off study due to sponsor decision.

Source: *Study 20170543 Phase 2 CSR Figure 14n-4.1.2*

3.2.2.2 病勢コントロール率

P2FASにおけるDCRを表 14に示す。

NSCLC被験者におけるDCR［BICRによる評価で、最良総合効果がCR、PR又は5週間以上の安定（SD）］は、80.5%（123例中99例、95% CI：72.37, 87.08）であった。123例のうち、客観的奏効が認められた46例（37.4%）に加え、53例（43.1%）にSDが認められた（表 12）。

表 14 NSCLC被験者におけるDCR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Disease control rate (DCR) - n (%)	99 (80.5)
95% CI[a]	(72.37, 87.08)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1

3.2.2.3 奏効までの期間

TTRは、sotorasibの初回投与日からCR又はPRが最初に確認された日までとした。BICRによる評価で最良総合効果がPR以上の被験者を対象に算出した。

P2FASにおける奏効例のTTRを表 15に示す。

奏効例46例におけるTTRの中央値（範囲）は1.35（1.2～6.1）カ月であり、奏効例の70%は初回投与後7週以内に効果が観察された（モジュール5.3.5.2-2 Listing 16b-2.6.1）。

表 15 NSCLC被験者におけるTTR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

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

BICR = blinded independent central review; N = Number of subjects in the analysis set; NSCLC = non-small cell lung cancer; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = standard deviation

[a] Time to response are calculated among confirmed responders N1.

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1

3.2.2.4 無増悪生存期間

sotorasibの初回投与日から、RECIST 1.1に基づきBICR判定による進行又はあらゆる原因による死亡（いずれか早い方）までの期間をPFSとした。試験中に進行や死亡が認められなかった被験者は、最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

P2FASにおけるPFSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 16及び図 4に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値（範囲）は8.3（0.3～11.5+）カ月であった。P2FASにおける進行又は死亡のイベントの発生割合はそれぞれ48.8%（60例）及び8.1%（10例）であった。P2FAS 123例のうち、53例（43.1%）は打ち切りとなった。打ち切りの53例の内訳は、増悪を認めずに試験継続中が40例、新規の抗癌療法の開始が6例、連続して2回以上の評価データの欠測が4例、同意撤回が3例であった。

Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は6.7（4.9, 8.1）カ月であった。治験担当医師が評価したPFSの中央値（95% CI）は6.8（5.5, 8.3）カ月であり、BICRによる評価結果とほぼ同様であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.2.3）。

BICRによる評価では、Kaplan-Meier法で推定した6カ月及び9カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ51.5（41.9, 60.4）%及び36.2（26.7, 45.8）%であった。

BICRによる評価と治験担当医師による評価の一致率は、進行の判定について78.0%、進行の判定及びその時期について65.0%であった（モジュール5.3.5.2-2 Table 14n-4.5.3）。

表 16　NSCLC被験者におけるPFS（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)
Subject Status	
Events - n (%)	70 (56.9)
Progressive disease	60 (48.8)
Death due to any cause	10 (8.1)
Censored - n (%)	53 (43.1)
On study without disease progression	40 (32.5)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than 1 consecutive assessments	4 (3.3)
Started new anticancer therapy	6 (4.9)
Withdrew consent	3 (2.4)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Progression-free survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	2.8 (1.6, 3.9)
Median (95% CI)	6.7 (4.9, 8.1)
75th percentile (95% CI)	11.5 (9.6, 11.5)
Min, Max (+ for censored)	0.3+, 11.5
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	67.5 (58.2, 75.2)
At 6 months	51.5 (41.9, 60.4)
At 9 months	36.2 (26.7, 45.8)
At 12 months	0.0 (NE, NE)
Follow-up time for PFS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.8 (5.4, 8.2)
Median (95% CI)	8.3 (8.2, 8.3)
75th percentile (95% CI)	8.4 (8.3, 9.5)
Min, Max (+ for censored)	0.3, 11.5+

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors.

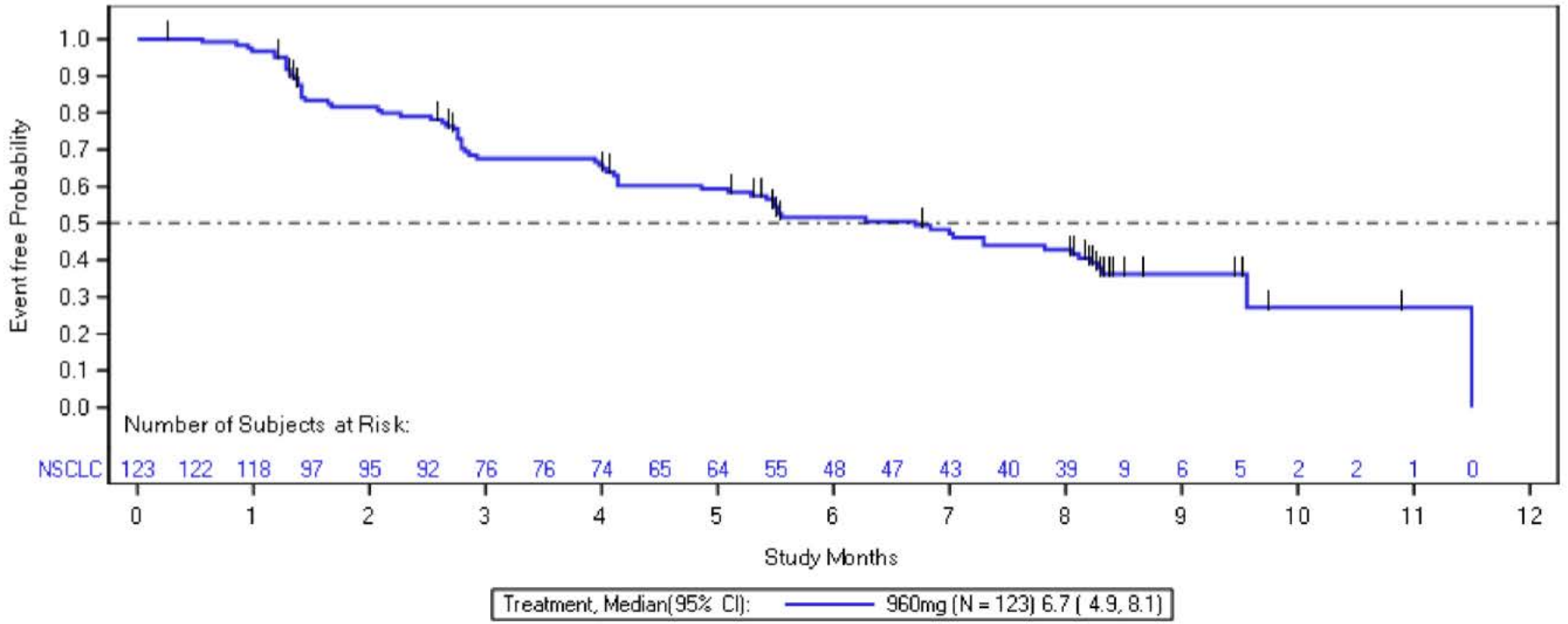
Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

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

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.2.1

図 4　NSCLC被験者におけるPFSのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）



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

[redacted]

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; PFS = progression-free survival; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Censor indicated by vertical bar.　Radiological progression or death (whichever occurs earlier) is an event.

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Figure 14n-4.2.1

3.2.2.5 全生存期間

第II相の安全性解析対象集団におけるOSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 17及び図 5に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値（範囲）は9.3（1.1+～12.2）カ月であった。第II相のNSCLC安全性解析集団126例のうち、48例（38.1%）が死亡し、78例（61.9%）は打ち切りとなった。78例のうち69例（54.8%）は最終の追跡調査来院時に生存が確認され、9例（7.1%）は同意撤回例であった。

Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値（95% CI）は12.0（9.5, NE）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した3カ月、6カ月、9カ月及び12カ月時点の全生存割合（95% CI）は、それぞれ89.5（82.7, 93.8）%、75.5（66.8, 82.2）%、63.4（53.8, 71.5）%及び51.6（36.7, 64.5）%であった。

表 17 NSCLC被験者におけるOS（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)
Subject Status	
Events - n (%)	48 (38.1)
Death due to any cause	48 (38.1)
Censored - n (%)	78 (61.9)
Alive at last follow-up	69 (54.8)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Withdrew consent	9 (7.1)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Overall survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.0 (4.1, 7.9)
Median (95% CI)	12.0 (9.5, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (12.0, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.1, 12.2+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	89.5 (82.7, 93.8)
At 6 months	75.5 (66.8, 82.2)
At 9 months	63.4 (53.8, 71.5)
At 12 months	51.6 (36.7, 64.5)
Follow-up time for OS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	8.5 (7.3, 8.8)
Median (95% CI)	9.3 (9.0, 9.5)
75th percentile (95% CI)	9.8 (9.6, 10.2)
Min, Max (+ for censored)	1.1+, 12.2

CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival; QD = once daily.

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

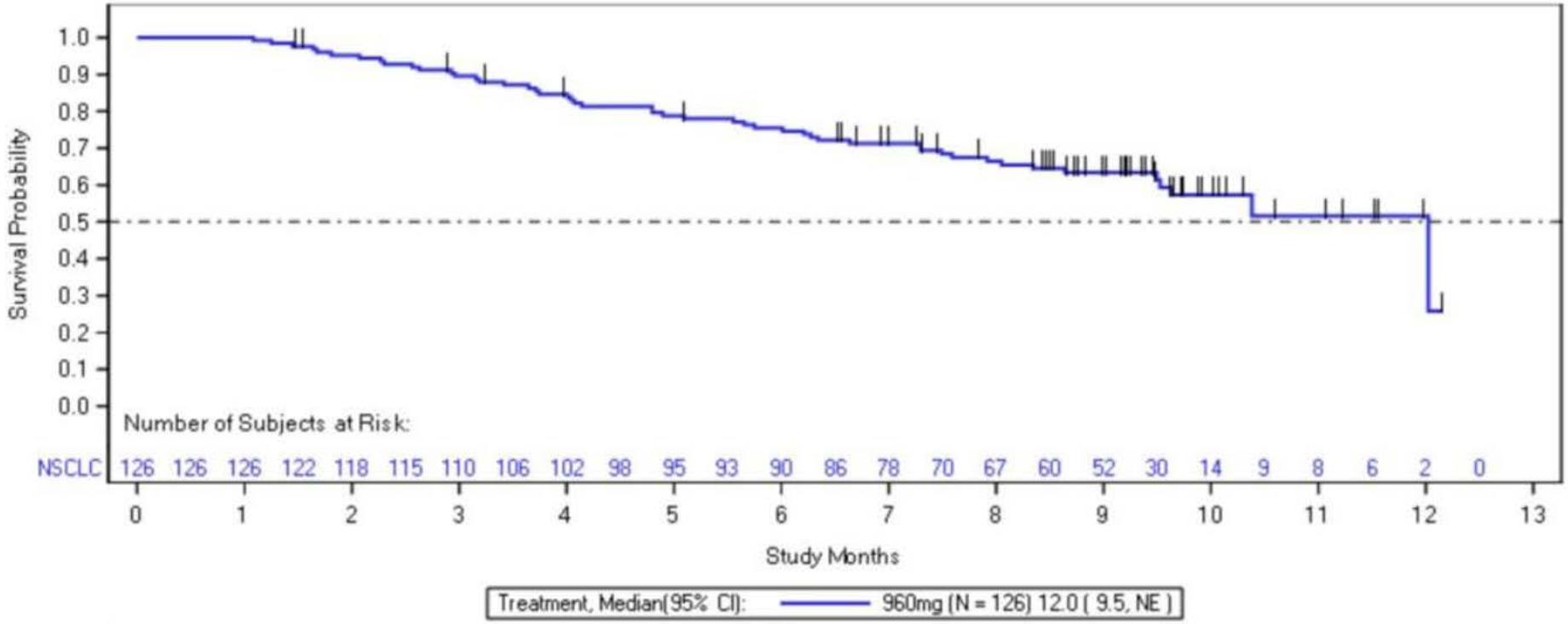
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

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

Survival status may include publicly available records (where permitted) searched by investigator after subject ended study.

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.3.1

図 5　NSCLC被験者におけるOSのKaplan-Meier曲線（第II相の安全性解析対象集団）



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

[redacted]

CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; OS = overall survival
Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.
Censor indicated by vertical bar.　Death is an event.
Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Figure 14n-4.3.1

3.2.3 第I相：有効性の評価項目

本項では、主に第I相部分のsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートにおける既治療のNSCLC被験者34例（ORR解析対象集団）の有効性結果を示す。

このコホートで使用されたsotorasibの用法・用量は、本試験の第II相部分で使用された用法・用量と同一であるため、以下に示す有効性データは、第II相部分NSCLCの有効性データを支持するものである。なお、第I相NSCLC被験者における960 mg QD単独投与（空腹時）以外のコホートの有効性結果については、表 18、表 19及び表 20に示し、その詳細を20170543試験第I相のCSR（モジュール5.3.5.2-1）に示す。

BICRによる評価では、第I相部分のsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）コホートにおける既治療のNSCLC被験者34例（ORR解析対象集団）のうち、16例にPRが認められ、ORR（95% CI）は47.1（29.78, 64.87）%であった。

Kaplan-Meier法で推定したDORの追跡期間の中央値（範囲）は、9.0（1.5～15.0）カ月であった。Kaplan-Meier法による推定で、DORの中央値は未到達であった（95% CI：4.2, NE）。奏効例16例のうち、DORが3カ月以上の被験者は12例（75.0%）、6カ月以上の被験者は5例（31.3%）、9カ月以上の被験者は4例（25.0%）、12カ月以上の被験者は1例（6.3%）であった。TTRの中央値（範囲）は1.41（0.8～8.3）カ月であった。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値（範囲）は、11.1（1.2+～16.3）カ月であった。進行は17例（50.0%）、死亡は4例（11.8%）に認められ、この用量コホートで13例（38.2%）は打ち切りとなった。打ち切りの13例の内訳は、増悪を認めずに試験継続中が10例（29.4%）、連続して2回以上の評価データの欠測が2例（5.9%）、同意撤回が1例（2.9%）であった。Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は、5.3（3.1, 8.1）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した6カ月及び12カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ42.9（25.5, 59.2）%及び31.2（15.6, 48.2）%であった。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値（範囲）は12.2（2.5+～17.1）カ月であった。34例のうち、19例（55.9%）が死亡し、15例（44.1%）は打ち切りとなった。これら15例のうち12例（35.3%）は最後の追跡調査来院時に生存が確認され、3例（8.8%）は同意を撤回していた。Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値（95% CI）は7.6（6.3, NE）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した6カ月及び12カ月時点の全生存割合（95% CI）は、それぞれ72.2（53.3, 84.4）%及び41.2（23.8, 57.9）%であった。

全体として、これらの有効性データは第II相部分のNSCLCでの有効性の結果と一致し、第I相部分でsotorasib 960 mg QD単独投与を受けたKRAS G12C変異を有する進行NSCLCの被験者において持続的な客観的奏効が認められた。

また、第I相部分のパート1a及び2aで異なる用量［180 mg～960 mg QD（空腹時）］のsotorasib単独投与を受けた既治療のNSCLC被験者59例（ORR解析対象集団）のうち、合計24例にPRが認められた。PR 24例のうち、DORが3カ月以上の被験者は19例（79.2%）、6カ月以上の被験者は10例（41.7%）、9カ月以上の被験者は7例（29.2%）、12カ月以上の被験者は2例（8.3%）であった（表18）。

表 18　NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（第I相部分単独投与、ORR解析対象集団）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	**Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)**	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 11)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 28)
Best overall response - n (%)							
Complete response (CR)							
Confirmed	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)
Confirmed and unconfirmed awaiting confirmatory scan	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (7.1)
Partial response (PR)							
Confirmed	1 (33.3)	4 (25.0)	3 (50.0)	**16 (47.1)**	3 (14.3)	2 (18.2)	8 (28.6)
Confirmed and unconfirmed awaiting confirmatory scan	1 (33.3)	4 (25.0)	3 (50.0)	**16 (47.1)**	5 (23.8)	4 (36.4)	9 (32.1)
Stable disease (SD)	2 (66.7)	10 (62.5)	3 (50.0)	**16 (47.1)**	12 (57.1)	6 (54.5)	14 (50.0)
Progressive disease (PD)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	**2 (5.9)**	3 (14.3)	0 (0.0)	2 (7.1)
Not evaluable	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not done	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	3 (14.3)	2 (18.2)	4 (14.3)
Objective response rate (ORR)							
Confirmed - N1 (%)	1 (33.3)	4 (25.0)	3 (50.0)	**16 (47.1)**	3 (14.3)	3 (27.3)	8 (28.6)
95% CI[a]	(0.84, 90.57)	(7.27, 52.38)	(11.81, 88.19)	**(29.78, 64.87)**	(3.05, 36.34)	(6.02, 60.97)	(13.22, 48.67)
Confirmed and unconfirmed awaiting confirmatory scan - n (%)	1 (33.3)	4 (25.0)	3 (50.0)	**16 (47.1)**	5 (23.8)	5 (45.5)	11 (39.3)
95% CI[a]	(0.84, 90.57)	(7.27, 52.38)	(11.81, 88.19)	**(29.78, 64.87)**	(8.22, 47.17)	(16.75, 76.62)	(21.50, 59.42)

表 18　NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（第I相部分単独投与、ORR解析対象集団）（続き）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	**Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)**	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 11)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 28)
Disease control rate (DCR) - n (%)	3 (100.0)	14 (87.5)	6 (100.0)	**32 (94.1)**	15 (71.4)	9 (81.8)	22 (78.6)
95% CI[a]	(29.24, 100.00)	(61.65, 98.45)	(54.07, 100.00)	**(80.32, 99.28)**	(47.82, 88.72)	(48.22, 97.72)	(59.05, 91.70)
Duration of objective response (DOR)[b]							
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	1 (100.0)	4 (100.0)	2 (66.7)	**12 (75.0)**	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (25.0)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	1 (100.0)	2 (50.0)	2 (66.7)	**5 (31.3)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	1 (100.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	**4 (25.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	**1 (6.3)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	-	-	**4.7 (3.0, NE)**	-	-	-
Median (95% CI)	-	-	-	**NE (4.2, NE)**	-	-	-
75th percentile (95% CI)	-	-	-	**NE (5.1, NE)**	-	-	-
Min, Max (+ for censored)	9.5, 9.5	3.1, 13.6	2.8, 10.9	**1.5+, 15.0+**	1.4+, 1.5+	1.4+, 4.9+	1.3+, 4.1+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[c]							
At 3 months	-	-	-	**92.3 (56.6, 98.9)**	-	-	-
At 6 months	-	-	-	**53.7 (21.0, 78.1)**	-	-	-
At 9 months	-	-	-	**53.7 (21.0, 78.1)**	-	-	-
At 12 months	-	-	-	**53.7 (21.0, 78.1)**	-	-	-
Follow-up time for DOR[d] (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	-	-	**4.1 (1.5, 9.0)**	-	-	-
Median (95% CI)	-	-	-	**9.0 (4.1, 11.0)**	-	-	-
75th percentile (95% CI)	-	-	-	**9.8 (9.0, 15.0)**	-	-	-
Min, Max (+ for censored)	9.5+, 9.5+	3.1+, 13.6+	2.8+, 10.9+	**1.5, 15.0**	1.4, 1.5	1.4, 4.9	1.3, 4.1

表 18　NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（第I相部分単独投与、ORR解析対象集団）（続き）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	**Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)**	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 11)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 28)
Duration of stable disease[b]							
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	2 (100.0)	4 (40.0)	2 (66.7)	**7 (43.8)**	1 (8.3)	3 (50.0)	5 (35.7)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	**3 (18.8)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**1 (6.3)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**1 (6.3)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of stable disease (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	2.6 (2.2, 3.6)	-	**2.6 (2.5, 2.8)**	2.8 (2.6, 3.2)	-	2.8 (2.6, 4.1)
Median (95% CI)	-	3.6 (2.2, 4.0)	-	**2.9 (2.6, 5.2)**	3.2 (2.6, 3.2)	-	4.1 (2.6, 4.1)
75th percentile (95% CI)	-	4.0 (2.6, 4.8)	-	**5.3 (2.9, NE)**	3.2 (NE, NE)	-	4.1 (2.8, 4.1)
Min, Max (+ for censored)	4.4, 8.3	1.0+, 4.8	2.2, 7.8	**1.3+, 12.5+**	1.2+, 3.2	2.6+, 4.1+	1.2+, 4.1
Follow-up time for duration of stable disease[d] (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	2.4 (1.0, NE)	-	**12.5 (1.3, 12.5)**	2.0 (1.2, 2.8)	-	1.4 (1.2, 3.9)
Median (95% CI)	-	NE (1.0, NE)	-	**12.5 (NE, NE)**	2.8 (1.3, 3.0)	-	3.9 (1.4, 4.1)
75th percentile (95% CI)	-	NE (NE, NE)	-	**12.5 (NE, NE)**	3.0 (2.8, NE)	-	4.1 (3.9, NE)
Min, Max (+ for censored)	4.4+, 8.3+	1.0, 4.8+	2.2+, 7.8+	**1.3, 12.5**	1.2, 3.2+	2.6, 4.1	1.2, 4.1+
Time to objective response (months)[b]							
Number of subjects with objective response	1	4	3	**16**	3	3	8
Mean (SD)	1.25 (NE)	1.65 (0.59)	2.74 (1.46)	**2.24 (2.16)**	1.28 (0.11)	1.25 (0.07)	1.84 (0.71)
Median	1.25	1.36	2.79	**1.41**	1.22	1.25	1.36
Min, Max	1.2, 1.2	1.3, 2.5	1.2, 4.2	**0.8, 8.3**	1.2, 1.4	1.2, 1.3	1.3, 2.7

BICR = blinded independent central review; BID = twice daily; CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = standard deviation.

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.　Months are derived as days x 12/365.25.

Kaplan-Meier estimates were not provided if the analysis set had < 10 subjects.　Only minimum and maximum values were provided.

[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method.

[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.　Duration of stable disease is calculated among subjects with best overall response of stable disease.

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

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

Source:　Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-4.1.1

表 19　NSCLC被験者におけるPFS（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（第I相部分単独投与、FAS）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	**Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)**	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)
Subject status							
Events - n (%)	3 (100.0)	11 (68.8)	6 (100.0)	**21 (61.8)**	7 (33.3)	2 (14.3)	10 (33.3)
Progressive disease	3 (100.0)	8 (50.0)	3 (50.0)	**17 (50.0)**	6 (28.6)	1 (7.1)	6 (20.0)
Death due to any cause	0 (0.0)	3 (18.8)	3 (50.0)	**4 (11.8)**	1 (4.8)	1 (7.1)	4 (13.3)
Censored - n (%)	0 (0.0)	5 (31.3)	0 (0.0)	**13 (38.2)**	14 (66.7)	12 (85.7)	20 (66.7)
On study without disease progression	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	**10 (29.4)**	12 (57.1)	8 (57.1)	16 (53.3)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	2 (9.5)	3 (21.4)	2 (6.7)
Missed more than 1 consecutive assessments	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	**2 (5.9)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Started new anticancer therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)
Withdrew consent	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	**1 (2.9)**	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	**0 (0.0)**	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Progression-free Survival (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	2.6 (1.2, 3.9)	-	**2.8 (2.5, 4.3)**	2.6 (1.1, 3.2)	NE (0.7, NE)	2.6 (0.9, 4.1)
Median (95% CI)	-	4.0 (2.6, 6.7)	-	**5.3 (3.1, 8.1)**	3.2 (2.6, 3.2)	NE (2.7, NE)	4.1 (2.8, NE)
75th percentile (95% CI)	-	6.7 (3.9, 14.9)	-	**NE (6.3, NE)**	3.2 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (4.1, NE)
Min, Max (+ for censored)	4.4, 10.7	0.0+, 14.9	2.2, 13.7	**1.2, 16.3+**	0.0+, 3.2	0.0+, 6.0+	0.0+, 5.7+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]							
At 3 months	-	68.1 (35.4, 86.8)	-	**69.3 (50.4, 82.2)**	61.2 (31.0, 81.5)	79.5 (39.3, 94.5)	62.7 (39.9, 78.8)
At 6 months	-	25.5 (6.2, 51.2)	-	**42.9 (25.5, 59.2)**	0.0 (NE, NE)	79.5 (39.3, 94.5)	NE (NE, NE)
At 9 months	-	17.0 (2.7, 41.9)	-	**31.2 (15.6, 48.2)**	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months	-	17.0 (2.7, 41.9)	-	**31.2 (15.6, 48.2)**	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Follow-up time for PFS[b] (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	2.4 (0.0, NE)	-	**10.9 (3.0, 11.1)**	1.3 (0.0, 2.7)	1.3 (0.0, 2.7)	1.4 (1.2, 4.0)
Median (95% CI)	-	8.3 (2.4, NE)	-	**11.1 (5.6, 12.5)**	2.7 (1.3, 2.8)	2.7 (0.0, 4.1)	4.0 (2.6, 4.1)
75th percentile (95% CI)	-	NE (8.3, NE)	-	**12.5 (11.1, 16.3)**	2.8 (2.7, NE)	4.1 (2.7, 6.0)	4.1 (4.0, 5.7)
Min, Max (+ for censored)	4.4+, 10.7+	0.0, 14.9+	2.2+, 13.7+	**1.2+, 16.3**	0.0, 3.2+	0.0, 6.0	0.0, 5.7

BICR = blinded independent central review; BID = twice daily; CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.

Kaplan-Meier estimates were not provided if the analysis had < 10 subjects.　Only minimum and maximum values were provided.

[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

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

Source:　Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-4.2.1

表 20　NSCLC被験者におけるOS
（第I相部分単独投与、安全性解析対象集団）

	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6)	**Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34)**	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30)
Subject status							
Events - n (%)	2 (66.7)	7 (43.8)	5 (83.3)	**19 (55.9)**	4 (19.0)	1 (7.1)	6 (20.0)
Death due to any cause	2 (66.7)	7 (43.8)	5 (83.3)	**19 (55.9)**	4 (19.0)	1 (7.1)	6 (20.0)
Censored - n (%)	1 (33.3)	9 (56.3)	1 (16.7)	**15 (44.1)**	17 (81.0)	13 (92.9)	24 (80.0)
Alive at last follow-up	0 (0.0)	7 (43.8)	1 (16.7)	**12 (35.3)**	15 (71.4)	10 (71.4)	24 (80.0)
Withdrew consent	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	**3 (8.8)**	2 (9.5)	3 (21.4)	0 (0.0)
OS (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	4.4 (2.2, 8.2)	-	**5.2 (3.2, 7.1)**	4.1 (1.2, 6.7)	NE (0.7, NE)	NE (1.1, NE)
Median (95% CI)	-	8.2 (4.1, NE)	-	**7.6 (6.3, NE)**	4.1 (4.1, 6.7)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	-	NE (8.2, NE)	-	**NE (8.1, NE)**	6.7 (4.1, 6.7)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	7.8, 18.6	0.5+, 18.4+	2.2, 15.1+	**2.5, 17.1+**	1.2, 6.7	0.4+, 6.6+	0.5, 6.7+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]							
At 3 months	-	93.3 (61.3, 99.0)	-	**97.1 (80.9, 99.6)**	88.9 (61.8, 97.2)	92.3 (56.6, 98.9)	82.8 (63.4, 92.5)
At 6 months	-	71.8 (41.1, 88.4)	-	**72.2 (53.3, 84.4)**	44.4 (1.1, 86.5)	92.3 (56.6, 98.9)	78.2 (57.4, 89.7)
At 9 months	-	47.9 (20.0, 71.4)	-	**41.2 (23.8, 57.9)**	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
At 12 months	-	47.9 (20.0, 71.4)	-	**41.2 (23.8, 57.9)**	0.0 (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Follow-up time for OS[b] (KM) (months)							
25th percentile (95% CI)	-	7.8 (0.5, 8.4)	-	**11.3 (6.0, 12.2)**	2.4 (1.4, 2.9)	1.6 (0.4, 4.1)	3.2 (1.3, 4.4)
Median (95% CI)	-	8.4 (6.9, 9.8)	-	**12.2 (11.3, 13.5)**	3.1 (2.2, 3.5)	4.1 (1.3, 4.6)	4.4 (3.7, 5.0)
75th percentile (95% CI)	-	9.8 (8.2, 18.4)	-	**13.5 (12.2, 17.1)**	3.6 (3.2, NE)	4.6 (4.1, 6.6)	5.0 (4.6, 5.9)
Min, Max (+ for censored)	7.8+, 18.6+	0.5, 18.4	2.2+, 15.1	**2.5+, 17.1**	1.2+, 6.7+	0.4, 6.6	0.5+, 6.7

- = not calculated; BID = twice daily; CI = confidence interval; KM = Kaplan-Meier; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; NSCLC 1L = previously untreated subjects with NSCLC; OS = overall survival; QD= once daily

Phase 1 data cutoff date of 06 July 2020.　OS was defined as the interval from the start of treatment to death due to any cause (whichever came first).

Kaplan-Meier estimates were not provided if the analysis set had < 10 subjects.　Only minimum and maximum values were provided.

[a] 95% CIs were based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

[b] Follow-up time was summarized by reversing the status indicator for censored and events.

Source:　Study 20170543 Phase 1 CSR Table 14j-4.3.1

3.3 部分集団における結果の比較（第II相）

ORRの部分集団解析は、ベースライン時の年齢、抗癌療法の治療歴、免疫療法の治療歴、プラチナ製剤を含めた化学療法の治療歴、PD-L1タンパク発現状況、ECOG PS、人種、性別、組織病理型、転移の有無、肝転移、脳転移又は骨転移の有無、喫煙歴及び地域について実施した。P2FASにおけるORRの部分集団解析の結果及びForest Plotをそれぞれ表 21及び図 6に示す。

プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある部分集団及び脳転移のある部分集団を除き、いずれの部分集団でも部分集団間で治療効果に特記すべき差は認められず、sotorasibの治療効果は部分集団間でおおむね一致していた。

プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のない被験者（13例）では、全体集団及びプラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある被験者よりもORRが高かった。脳転移を有する被験者（26例）は全体集団よりもORRが低かった。しかし、各部分集団の被験者数が少なかったため、単群試験での部分集団解析の解釈に限界がある。

表 21 NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)
Age at baseline	
< 65 years	21/65 (32.3) (21.2, 45.1)
≥ 65 years	25/58 (43.1) (30.2, 56.8)
Prior lines of anticancer therapy	
1	22/53 (41.5) (28.1, 55.9)
2	14/43 (32.6) (19.1, 48.5)
> 2	10/27 (37.0) (19.4, 57.6)
Prior anti PD-1 or anti PD-L1	
Yes	41/112 (36.6) (27.7, 46.2)
No	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)
Prior platinum-based chemotherapy	
Yes	37/110 (33.6) (24.9, 43.3)
No	9/13 (69.2) (38.6, 90.9)
Prior platinum-based chemotherapy and prior anti PD-1 or anti PD-L1	
Yes	32/99 (32.3) (23.3, 42.5)
No	14/24 (58.3) (36.6, 77.9)
PD-L1 protein expression[b]	
< 1%	16/33 (48.5) (30.8, 66.5)
≥ 1% and < 50%	9/22 (40.9) (20.7, 63.6)
≥ 50%	9/34 (26.5) (12.9, 44.4)
ECOG status at baseline	
0	16/37 (43.2) (27.1, 60.5)
1	30/86 (34.9) (24.9, 45.9)
Race	
White	42/101 (41.6) (31.9, 51.8)
Black	0/2 (0.0) (0.0, 84.2)
Asian	3/18 (16.7) (3.6, 41.4)
Other	1/2 (50.0) (1.3, 98.7)
Sex	
Male	26/61 (42.6) (30.0, 55.9)
Female	20/62 (32.3) (20.9, 45.3)

表 21　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)
Histopathology type	
Squamous	0/1 (0.0) (0.0, 97.5)
Non-squamous	46/122 (37.7) (29.1, 46.9)
Metastatic	
Yes	44/119 (37.0) (28.3, 46.3)
No	2/4 (50.0) (6.8, 93.2)
Liver metastasis	
Yes	9/26 (34.6) (17.2, 55.7)
No	37/97 (38.1) (28.5, 48.6)
Brain metastasis	
Yes	4/26 (15.4) (4.4, 34.9)
No	42/97 (43.3) (33.3, 53.7)
Bone metastasis	
Yes	19/58 (32.8) (21.0, 46.3)
No	27/65 (41.5) (29.4, 54.4)
Smoking history	
Never	1/5 (20.0) (0.5, 71.6)
Current	4/15 (26.7) (7.8, 55.1)
Former	41/100 (41.0) (31.3, 51.3)
Region	
North America	35/79 (44.3) (33.1, 55.9)
Europe	8/28 (28.6) (13.2, 48.7)
Asia	1/11 (9.1) (0.2, 41.3)
Rest of the world	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; N = Number of subjects in the analysis set; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Types of prior anticancer therapies were adjudicated and include therapies given in any treatment setting. Number of prior lines of therapy include therapies in metastatic disease and adjuvant therapy immediately before metastasis where progression occurred on or within 6 months of treatment ending.

Subject(s) with unknown or missing subgroup value are not included.

Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method.

[a] Events are confirmed response (partial response or complete response).

[b] Per local data availability

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.2

図 6　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot
（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

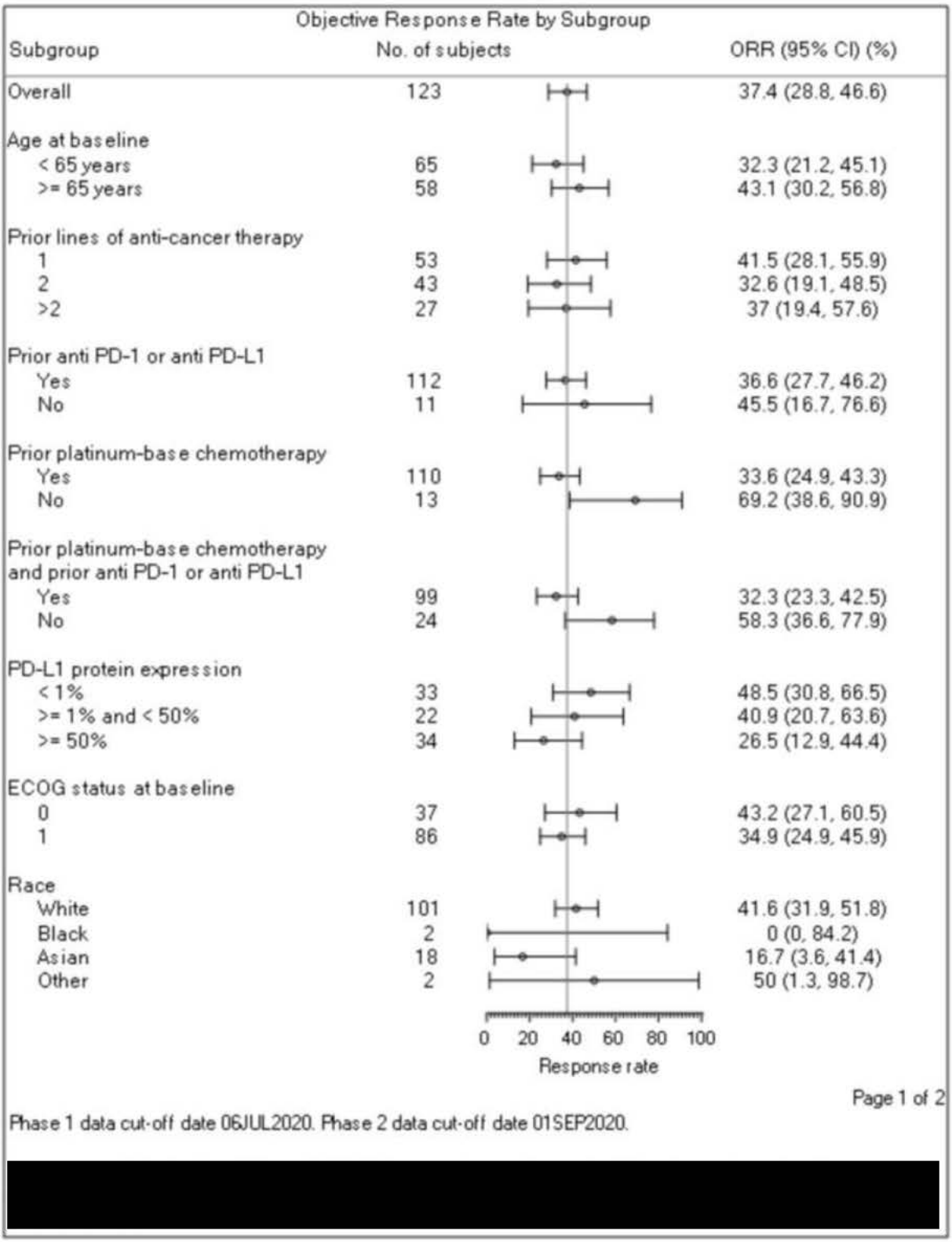
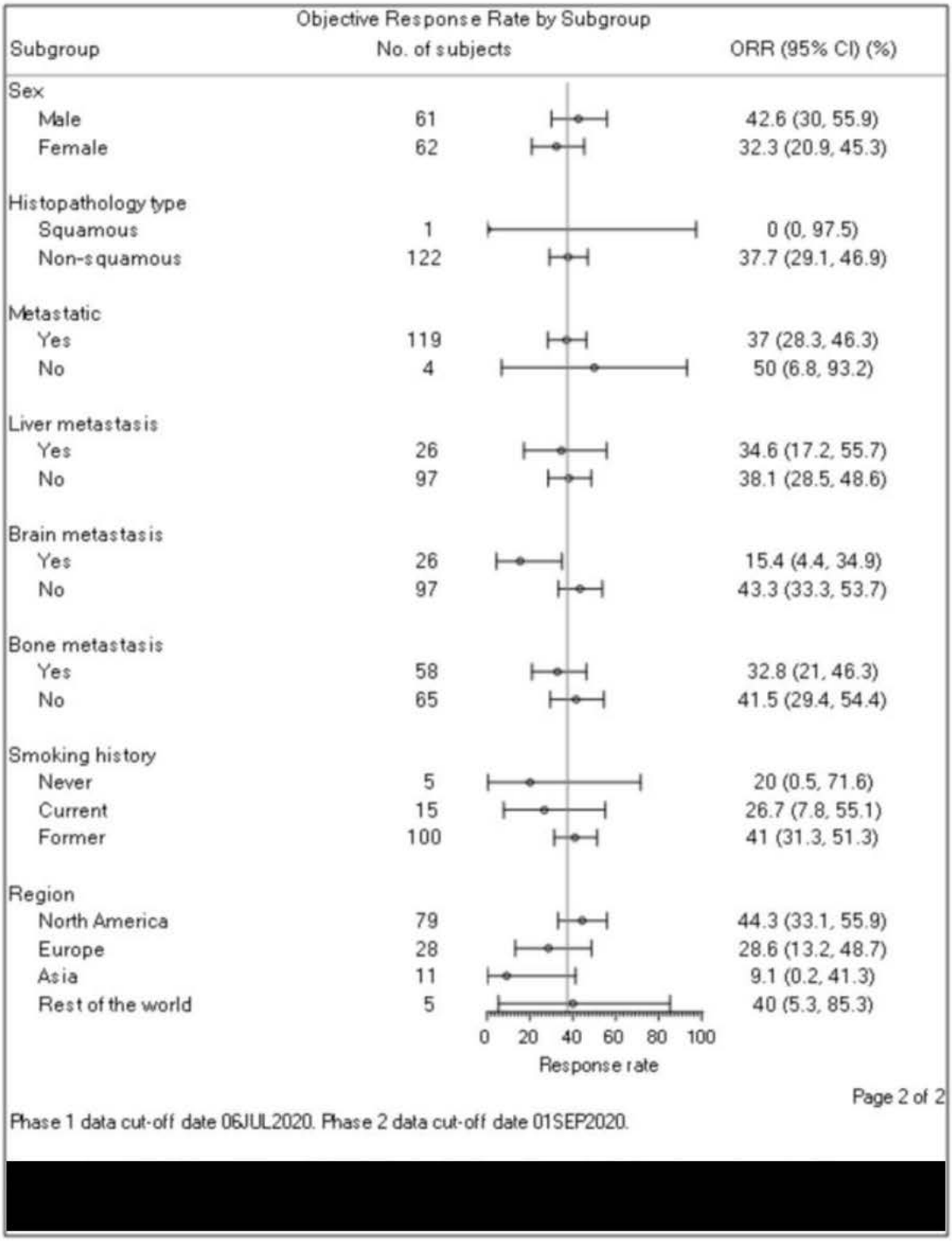


図 6　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot
（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（続き）



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

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

Source:　Study 20170543 Phase 2 CSR Figure 14n-4.5.1

3.4 日本人部分集団における有効性

本項では、20170543試験の第II相部分及び第I相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者の結果を示す。

3.4.1 被験者の内訳

第II相NSCLC被験者126例のうち、日本人NSCLC被験者は11例で、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。データカットオフ日（2020年9月1日）時点で、7例（63.6%）は投与を中止していた。投与中止理由は、増悪（5例、45.5%）及び有害事象（2例、18.2%）であった。また、5例（45.5%）は試験を中止しており、試験の中止理由はいずれも死亡であった（表 付録-1）。

第I相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者は3例で、既治療の2例はそれぞれパート1aでsotorasib 360 mg及び960 mg QD単独投与（空腹時）を受け、前治療歴なしの1例はパート2eでsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）を受けた。データカットオフ日（2020年7月6日）時点で、パート2eの1例は投与を継続し、パート1aの2例は投与を中止していた。投与中止理由は、2例共に増悪であった。また、2例のうち1例（960 mg投与）は死亡により試験を中止していた（モジュール5.3.7 Listing 16-1.1）。

3.4.2 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性

第II相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者11例のうち、男性被験者は9例（81.8%）と多かった。年齢の中央値（範囲）は56.0（41～73）歳であった（表 付録-2）。

11例のうち10例（90.9%）は非扁平上皮NSCLCで、全例が臨床病期IV期であった。ベースライン時のECOG PSは大部分の被験者（81.8%）で1であった。すべての被験者に前治療歴があり、抗癌療法による前治療数の中央値は2であった。すべての被験者は、プラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方の前治療歴を有していた。また、すべての被験者に転移が認められ、脳転移は2例、肝転移は3例、骨転移は6例であった。11例中10例（90.9%）は元喫煙者又は現喫煙者であった（表 付録-3）。

すべての被験者に既往歴があり、また過半数の被験者（54.5%）に原疾患の手術歴があった（モジュール5.3.5.3-2 Table 14-2.3）。

第I相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者は3例全例が臨床病期IV期であった。sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）を受けた2例のうち、既治療の1例は66歳の男性で、前治療歴なしの1例は78歳の女性であり、ECOG PSはそれぞれ0及び1であった。既治療の1例は元喫煙者で、抗癌療法による前治療数は10であった。前治療歴なしの1例は非喫煙者であった。また、sotorasib 360 mg QD単独投与（空腹時）を受けた既治療の1例は75歳の女性、非喫煙者、ECOG PSは0で、抗癌療法による前治療数は5であった（モジュール5.3.7 Listing 16-1.1）。

3.4.3 有効性の結果

本項には、第II相部分の日本人NSCLC被験者（11例）及び第I相部分の日本人NSCLC被験者（3 例）の結果について記載した。抗腫瘍効果は、全体集団と同様に造影MRI又はCT画像を用い、BICR及び治験担当医師がRECIST 1.1に基づき、それぞれ評価を行った。

3.4.3.1 第II相：主要評価項目

第II相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者11例のうち、10例がBICRによりベースライン時に1つ以上の測定可能病変を有すると判定され、P2FASに含まれた。

P2FASにおける日本人NSCLC被験者のBICRによる客観的奏効の要約を表 22に示す。

BICRによる評価では、日本人NSCLC被験者の最良総合効果は、10例のうち、PRが1例（10.0%）、SDが6例（60.0%）で、ORR（95% CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。

P2FASにおける日本人NSCLC被験者のBICRによる最良腫瘍縮小効果（PCBSDの最大値）のWaterfall Plotを図 7に示す。10例のうち6例（60%）に腫瘍縮小効果が認められ、BICRによる判定が奏効（PRの1例）以外の被験者においてもPCBSDの最大値で60%以上の腫瘍縮小が認められた。

治験担当医師による評価では、日本人NSCLC被験者の最良総合効果は、11例のうち、PRが4例（36.4%）、SDが4例（36.4%）で、ORR（95% CI）は36.4（10.93, 69.21）%であった（モジュール5.3.5.3-2 Table 14-4.2.500）。

表 22 日本人NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	0 (0.0)
Partial response (PR)	1 (10.0)
Stable disease (SD)	6 (60.0)
Progressive disease (PD)	2 (20.0)
Not evaluable (NE)	1 (10.0)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	1 (10.0)
95% CI[a]	(0.25, 44.50)

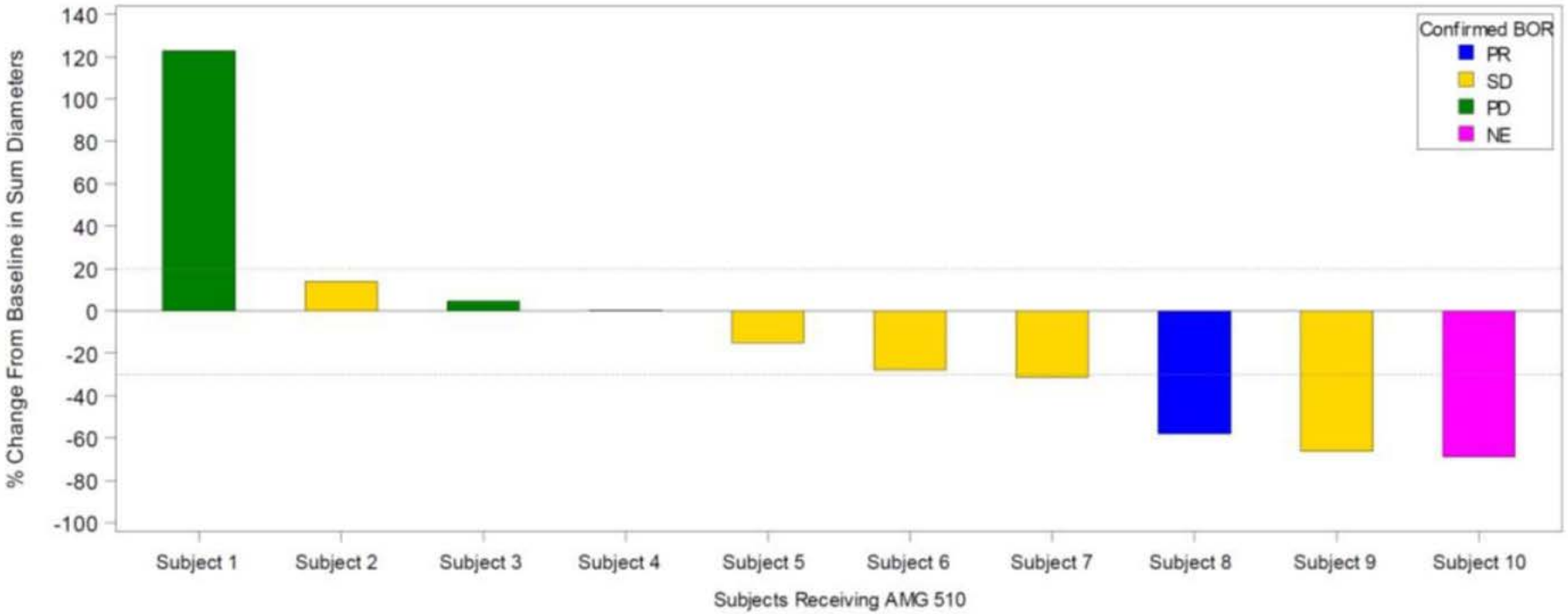
BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method

Source: JNDA Table 14-4.1

図 7　日本人NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot（P2FAS）



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

[redacted]

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

Source: *JNDA Figure 14-4.4.500*

3.4.3.2 第II相：副次評価項目

3.4.3.2.1 奏効期間

P2FASにおける奏効例のDORの要約を表 付録-4に示す。

データカットオフ日時点で、日本人NSCLC被験者のPR 1例は奏効を維持して試験継続中であり、打ち切り時点でのDORは5.6カ月であった。

3.4.3.2.2 病勢コントロール率

P2FASにおけるDCRを表 23に示す。

BICRによる評価では、P2FASにおける日本人NSCLC被験者のDCRは70.0%（10例中7例、95% CI：34.75, 93.33）であった。10例のうち、6例（60.0%）にSDが認められた（表 22）。

日本人NSCLC被験者11例のBICRによる最良総合効果のSwimmer Plotを図 8に示す。

データカットオフ日時点で、病勢コントロールが3カ月以上6カ月未満及び6カ月以上の被験者はそれぞれ2例であり、このうち3例は投与継続中であった。なお、BICRによりベースライン時に測定可能病変がないと判断された1例も病勢コントロールが6カ月以上であり、データカットオフ日時点で投与継続中であった。

表 23 日本人NSCLC被験者におけるDCR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Disease control rate (DCR) - n (%) 95% CI[a]	7 (70.0) (34.75, 93.33)

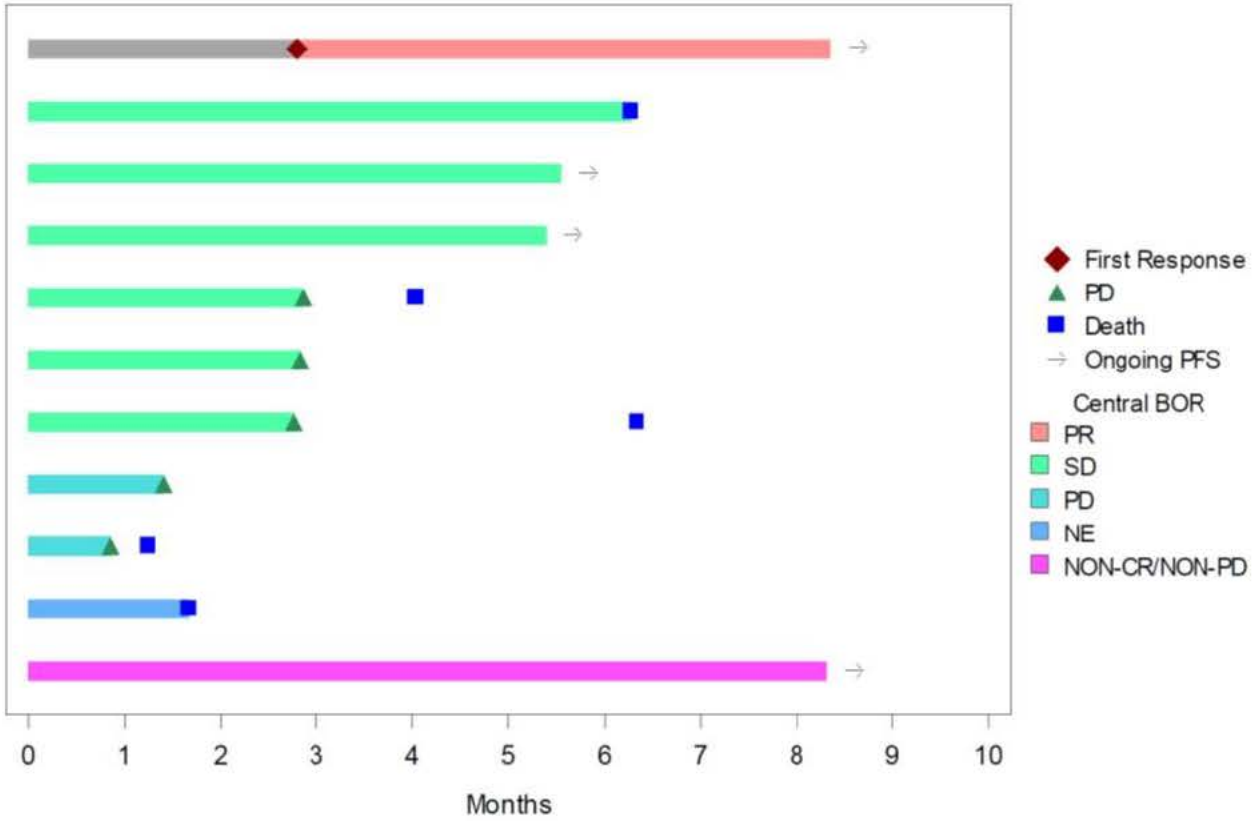
BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 September 2020.

[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper-Pearson method

Source: JNDA Table 14-4.1

図 8　日本人NSCLC被験者における最良総合効果のSwimmer Plot（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（P2FAS又は治験担当医師による評価の有効性解析対象集団）



Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.

[redacted]

BICR = blinded independent central review; BOR = best overall response; CR = complete response; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; PFS = progression free survival; PR = partial response; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors; SD = stable disease

Source:　JNDA Fugure 14-4.4.501

3.4.3.2.3 奏効までの期間

P2FASにおける奏効例のTTRを表 付録-4に示す。

データカットオフ日時点で、日本人NSCLC被験者の奏効例（PR）1例のTTRは2.79カ月であった。

3.4.3.2.4 無増悪生存期間

P2FASにおけるPFSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-5及び図 付録-1に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値（範囲）は6.9（0.9+～8.3）カ月であった。P2FASにおける日本人NSCLC被験者10例のうち、進行は5例（50.0%）、死亡は2例（20.0%）に認められた。他の3例（30.0%）は打ち切りとなり、いずれも進行を認めずに試験継続中であった。Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は2.8（0.9, NE）カ月であった。

3.4.3.2.5 全生存期間

第II相の安全性解析対象集団におけるOSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-6及び図 付録-2に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値（範囲）は8.4（1.2+～9.9）カ月であった。第II相の安全性解析集団における日本人NSCLC被験者11例のうち、あらゆる原因による死亡イベントは5例（45.5%）に認められた。他の6例（54.5%）はいずれも生存が確認され、打ち切りとなった。Kaplan-Meier法によりOSの中央値は推定できなかった。

3.4.3.3 第I相

第I相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者は、既治療の2例及び前治療歴なしの1例であった。sotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）を受けた既治療の1例及び前治療歴なしの1例は共に、BICRによりPRと判定された。PCBSDは、既治療の1例で-86.50%、前治療歴なしの1例で-73.10%であった。

データカットオフ日時点で、既治療の1例は進行（PD）による死亡のため試験を中止していた。DORは5.09カ月、TTRは1.45カ月、PFSは6.51カ月、OSは8.15カ月であった。前治療歴なしの1例は進行を認めずに試験継続中であった。TTRは2.73カ月であり、打ち切り時点のDORは1.41カ月、PFSは4.11カ月、OSは4.11カ月であった。

また、sotorasib 360 mg QD単独投与（空腹時）を受けた既治療の1例は、BICRにより最良総合効果はSDと判定された。PCBSDは-6.80%であった。データカットオフ日時点で、PDのため投与を中止していたが試験継続中であった。PFSは4.83カ月であり、打ち切り時点のOSは7.82カ月であった（モジュール5.3.5.2-1 Listing 16a-2.6.1、モジュール5.3.7 Listing 16-1.1）。

3.4.3.4　まとめ

KRAS G12C変異を有する日本人進行NSCLC被験者において、一部のベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性に全体集団と不均衡が認められた［年齢の中央値（日本人56.0歳、全体集団63.5歳、以下同順）、男性の割合（81.8%、50.0%）、前治療数が2以上の被験者の割合（72.7%、57.1%）、プラチナ製剤をベースにした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法による両方の前治療歴を有する被験者の割合（100.0%、81.0%）、及びPD-L1タンパク発現が1%未満の被験者の割合（45.5%、26.2%）］。しかし、日本人被験者数は少ないこともあり、それらの影響は不明であった。

第II相部分ではBICRにより日本人被験者10例のうち1例で奏効（PR）が認められ、ORR（95% CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。本奏効例はデータカットオフ日（2020年9月1日）時点で奏効が持続していた（打ち切り時点のDORは5.6カ月）。BICRによるDCRは70.0%であり、全体集団におけるDCR（80.5%）と大きな差は認められなかった。

また、第I相部分では、sotorasib 960mg QD単独投与を受けた日本人NSCLC被験者2例中2例（1例は前治療歴なし）でBICRによる奏効（PR）が認められた。

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

3.5　有効性の更新データ

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

なお、画像を読影する放射線専門医が主要解析時点（データカットオフ日：2020年9月1日）以降に得られた画像を評価する際に、4例の被験者について主要解析時以前の画像に遡り経時的な評価が必要であると認識し、一部病変測定値の変更を行った。それに伴い、この4例については、一連の経時的奏効判定（最良総合判定含む）についても更新された。また、この再評価を受けた4例のうち1例は、ベースライン時に測定可能病変がないと判定され主要解析時のP2FASから除外されたが、再評価によりベースライン時の測定可能病変が特定されたため、新たにP2FASに加えられた。この結果、更新データではP2FASは123例から124例になった。

3.5.1　被験者の内訳

第II相NSCLC被験者の内訳及び中止理由を表 付録-7に示す。第II相部分に組み入れられたNSCLC被験者は合計126例であり、全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。

更新データカットオフ日時点で、126例のうち95例（75.4%）が投与を中止していた。投与中止理由は、増悪（75例、59.5%）、有害事象（11例、8.7%）、被験者の希望（5例、4.0%）、死亡

（2例、1.6%）、服薬不遵守及び他の治療法が必要となった場合（各1例、0.8%）であった。また、70例（55.6%）は試験を中止しており、試験の中止理由は、死亡（58例、46.0%）、同意撤回（10例、7.9%）及び追跡不能（2例、1.6%）であった。

3.5.2 有効性の結果

3.5.2.1 主要評価項目

P2FASには評価可能なNSCLC被験者124例が含まれた。P2FASにおけるBICRによる客観的奏効の要約及び最良腫瘍縮小効果（PCBSDの最大値）のWaterfall Plotをそれぞれ表 24及び図 付録-3に示す。

BICRによる評価では、46例に客観的奏効が認められ、更新データのORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%であった。奏効例46例のうち、CRは3例（2.4%）、PRは43例（34.7%）であった。

ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有する被験者は、治験担当医師による評価では126例（治験担当医師による評価の有効性解析対象集団）であった。治験担当医師による評価では、38例に客観的奏効（CRが2例、PRが36例）が認められ、更新データのORR（95% CI）は30.2（22.31, 38.97）%であった（モジュール5.3.5.2-4 Table 14n-4.1.3）。

表 24 NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 124)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	3 (2.4)
Partial response (PR)	43 (34.7)
Stable disease (SD)	54 (43.5)
Progressive disease (PD)	20 (16.1)
Not evaluable (NE)	2 (1.6)
Not done	2 (1.6)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	46 (37.1)
95% CI[a]	(28.60, 46.23)

BICR = blinded independent central review; CI = confidence interval; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RECIST = response evaluation criteria in solid tumors

Phase 2 data cutoff date of 01 December 2020.

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

Source: Study 20170543 Supplemental CSR Table 14n-4.1.1

3.5.2.2 副次評価項目

3.5.2.2.1 奏効期間

P2FASにおける奏効例のDORの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 25及び図 付録-4に示す。

更新データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したDORの追跡期間の中央値（95% CI）は9.6（7.8, 9.7）カ月であった。P2FASで客観的奏効が認められた46例のうち、27例（58.7%）は打ち切りとなった。打ち切りの27例の内訳は、増悪を認めずに試験継続中が21例（45.7%）、新規の抗癌療法の開始が4例（8.7%）、連続して2回以上の評価データの欠測及び同意撤回が各1例（2.2%）であった（表 付録-8）。Kaplan-Meier法で推定した客観的奏効例におけるDORの中央値（95% CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であった。更新データカットオフ日時点で、奏効例46例のうち、DORが3カ月以上の被験者は37例（80.4%）、6カ月以上の被験者は26例（56.5%）、9カ月以上の被験者は15例（32.6%）であった。

奏効例ごとのDORのSwimmer Plotを図 付録-5に示す。

表 25 NSCLC被験者におけるDOR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 124)
Duration of objective response (DOR)[a]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	37 (80.4)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	26 (56.5)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	15 (32.6)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	5.6 (3.5, 6.9)
Median (95% CI)	10.0 (6.9, 11.1)
75th percentile (95% CI)	11.1 (10.0, 11.1)
Min, Max (+ for censored)	1.2+, 11.1
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[b]	
At 3 months	90.3 (76.2, 96.2)
At 6 months	70.2 (53.4, 81.9)
At 9 months	54.7 (37.1, 69.3)
At 12 months	0.0 (NE, NE)
Follow-up time for DOR[c] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.7 (4.2, 8.3)
Median (95% CI)	9.6 (7.8, 9.7)
75th percentile (95% CI)	9.8 (9.7, 11.0)
Min, Max (+ for censored)	1.2, 11.1+

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

Phase 2 data cutoff date of 01 December 2020.

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

[a] Duration of response is calculated among confirmed responders N1.

[b] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.

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

Source: Study 20170543 Supplemental CSR Table 14n-4.1.1

3.5.2.2.2 病勢コントロール率

P2FASにおけるDCRを表 付録-8に示す。

NSCLC被験者におけるDCR（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価で、最良総合効果がCR、PR又は5週間以上のSD）は、80.6%（124例中100例、95% CI：72.58, 87.19）であった。124例のうち、客観的奏効が認められた46例に加え、54例（43.5%）にSDが認められた。

3.5.2.2.3 奏効までの期間

P2FASにおける奏効例のTTRを表 付録-8に示す。

奏効例46例におけるTTRの中央値（範囲）は1.35（1.2～10.1）カ月であり、奏効例の70%は初回投与後7週以内に効果が観察された（モジュール5.3.5.2-4 Listing 16n-2.6.1）。

3.5.2.2.4 無増悪生存期間

P2FASにおけるPFSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-9及び図 付録-6に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値（範囲）は11.0（0.3～12.6+）カ月であった。P2FASにおける進行又は死亡のイベントの発生割合はそれぞれ56.5%（70例）及び10.5%（13例）であった。P2FAS 124例のうち、41例（33.1%）は打ち切りとなった。打ち切りの41例の内訳は、増悪を認めずに試験継続中が25例（20.2%）、新規の抗癌療法の開始が7例（5.6%）、連続して2回以上の評価データの欠測が5例（4.0%）、同意撤回が3例（2.4%）、追跡不能が1例（0.8%）であった。

Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は6.8（5.1, 8.2）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した6カ月、9カ月及び12カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）は、それぞれ52.2（42.6, 60.9）%、37.2（28.1, 46.3）%及び16.3（7.4, 28.2）%であった。

3.5.2.2.5 全生存期間

第II相の安全性解析対象集団におけるOSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-10及び図 付録-7に示す。

データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値（範囲）は12.2（1.1+～15.6）カ月であった。第II相の安全性解析集団におけるNSCLC被験者126例のうち、59例（46.8%）が死亡し、67例（53.2%）は打ち切りとなった。67例のうち56例（44.4%）は最終の追跡調査来院時に生存が確認され、9例（7.1%）は同意撤回例、2例（1.6%）は追跡不能であった。

Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値（95% CI）は12.5（10.0, NE）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した3カ月、6カ月、9カ月及び12カ月時点の全生存割合（95% CI）は、それぞれ89.5（82.7, 93.8）%、75.5（66.8, 82.2）%、63.5（54.3, 71.4）%及び51.4（41.9, 60.1）%であった。

3.5.2.3　部分集団における結果の比較

ORRの部分集団解析は、3.3項に示した項目について実施した。P2FASにおける結果を表 付録-11及び図 付録-8に示す。

更新データにおけるORRの部分集団解析の結果は、主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）の結果（3.3項参照）と同様、プラチナ製剤をベースとした化学療法歴のある部分集団及び脳転移のある部分集団を除き、sotorasibの治療効果は部分集団間でおおむね一致していた。

前治療としてプラチナ製剤をベースとした化学療法及び抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法の両方を受けた100例では、32例に客観的奏効が認められ、ORR（95% CI）は32.0（23.0, 42.1）%であった。

3.5.2.4　日本人部分集団

3.5.2.4.1　有効性の結果

3.5.2.4.1.1　主要評価項目

第II相部分に組み入れられた日本人NSCLC被験者11例のうち、10例が更新データのP2FASに含まれた。P2FASにおける日本人NSCLC被験者のBICRによる客観的奏効の要約及び最良腫瘍縮小効果（PCBSDの最大値）のWaterfall Plotをそれぞれ表 付録-13及び図 付録-9に示す。

更新データにおけるBICRによる評価は主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）と変わらず、日本人NSCLC被験者の最良総合効果は、10例のうち、PRが1例（10.0%）、SDが6例（60.0%）で、ORR（95% CI）は10.0（0.25, 44.50）%であった。

更新データにおける治験担当医師による評価も主要解析時と変わらず、日本人NSCLC被験者の最良総合効果は、11例のうち、PRが4例（36.4%）、SDが4例（36.4%）で、ORR（95% CI）は36.4（10.93, 69.21）%であった（モジュール5.3.5.3-2 Table 14-4.1.3）。

3.5.2.4.1.2　副次評価項目

<u>奏効期間、奏効までの期間、病勢コントロール率</u>

奏効（PR）が認められた日本人NSCLC被験者1例は、更新データカットオフ日時点で奏効を維持して試験継続中であり、打ち切り時点でのDORは8.3カ月であった。本奏効例のTTRは主要解析時と同様、2.79カ月であった（表 付録-13）。

BICR評価によるDCRは主要解析時と変わらず、70.0%（10例中7例、95% CI：34.75, 93.33）であった（表 付録-13）。P2FASにおけるBICRによる最良総合効果のSwimmer Plotを図 付録-10に示す。更新データカットオフ日時点で、病勢コントロールが9カ月以上の日本人NSCLC被験者は2例（PRが1例、SDが1例）であり、いずれも投与継続中であった。

<u>無増悪生存期間、全生存期間</u>

P2FASにおけるPFSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-14及び図 付録-11に示す。更新データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値（範囲）は10.4（0.9+～11.0）カ月であった。P2FASにおける日本人NSCLC被験者10例のうち、進行は6例（60.0%）、死亡は2例（20.0%）に認められた。他の2例（20.0%）は打ち切りとなり、いずれも増

悪を認めずに試験継続中であった。Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値（95% CI）は2.8（0.9, 8.1）カ月であった。

第II相の安全性解析対象集団におけるOSの要約及びKaplan-Meier曲線をそれぞれ表 付録-15及び図 付録-12に示す。更新データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値（範囲）は12.0（1.2+～13.4）カ月であった。第II相の安全性解析集団における日本人NSCLC被験者11例のうち、あらゆる原因による死亡イベントは6例（54.5%）に認められた。他の5例（45.5%）はいずれも生存が確認され、打ち切りとなった。Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値（95% CI）は10.0（1.7, NE）カ月であった。

3.5.3 まとめ

主要解析時のデータカットオフ日から90日後の有効性の更新データ（データカットオフ日：2020年12月1日）におけるORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%であった（表 26）。データの更新により、CRは主要解析時の2例から1例増えて3例となった。DCRは80.6%（124例中100例、95% CI：72.58, 87.19）であった。

奏効例46例におけるDORの中央値（95 % CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であり、追跡期間の増加に伴い、DORの延長が認められた。TTR、PFS及びOSは主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）の結果と同様であった。なお、OSデータは打ち切り例が多く、未成熟であった。

以上より、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者に対するsotorasib単独投与において、有効性の更新データでも、臨床的に意味のある客観的奏効が継続して認められた。

表 26　主要解析及び有効性データの更新における有効性の結果

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

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

Source: Study 20170543 Phase 2 CSR Table 14n-4.1.1, Table 14n-4.2.1, and Table 14n-4.3.1; Study 20170543 Supplemental CSR Table 14n-4.1.1, Table 14n-4.2.1, and Table 14n-4.3.1

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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、960 mg QD単独投与である。

In vitroにおいて、sotorasibは不活性型であるグアノシン二リン酸（GDP）結合型KRAS G12Cに共有結合し、このタンパク質構造を不可逆的に不活性化状態に固定することで発癌シグナル伝達を抑制する。In vivoでの非臨床薬理試験において、sotorasib単回投与後では、KRAS G12C抑制及び修飾作用は2～8時間以内に最大となり、有意な阻害作用は投与後48時間にわたり持続した（モジュール2.6.2 2.2項）。

用量漸増試験である20170543試験の第I相部分のパート1aの成績に基づいて、RP2Dを選択した。本パートではsotorasib 180、360、720及び960 mgのQD単独投与を検討した。その結果、いずれの用量にも用量制限毒性（DLT）は認められず、検討した最高用量である960 mgにおいてもMTDには到達しなかった（モジュール2.7.6 10.2.5.1項）。また、本パートでの予備的な有効性データの評価において、評価可能な進行NSCLC被験者17例中7例にPRが認められ、960 mgの用量では評価可能な進行NSCLC被験者7例中4例にPRが認められた。これらの結果から、960 mg QD単独投与をRP2Dと決定した。

本試験の第II相部分では、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者において、RP2Dである960 mg QD単独投与により臨床的に意味のある客観的奏効率が認められた（2項及び3項）。また、忍容かつ良好な安全性が確認された。KRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者における960 mg QD単独投与では有害事象による中止割合は9.5%と低かった（モジュール2.7.4 2.1.5.2項）。さらに、用量変更が行われた割合は17.9%と低く、960 mg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）。

KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者にsotorasibを180 mgから960 mgまでQD経口投与したときのPKデータでは、sotorasibの曝露量は用量比を下回る増加を示した。反復投与による薬物の蓄積は認められなかった。また、960 mgを空腹時又は食後に投与したときのsotorasibの曝露量は、空腹時投与と食後投与で同様であった（モジュール2.7.1 2.1項）。母集団PK解析により、性別、人種、病勢、体重、年齢、軽度腎機能障害又は軽度肝機能障害の影響を検討した結果、sotorasibのPKに臨床的に意味のある差は認められず、これらの共変量に基づく用量調整は必要ないことが示唆された（モジュール2.7.2 3.2項）。

また、本試験の第I相及び第II相部分でsotorasib QD単独投与を受けた進行NSCLC被験者のデータを用いて、sotorasibの用量と選択した奏効指標の間の関係を検討した。sotorasib 960 mg OQ単独投与は、低用量群（180 mg、360 mg及び720 mg）に比べ、ORR、腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率の最大値（BTSR）、PFS及びOSにおいて数値的に優れていた。さらに、sotorasibの投与を受けた進行固形癌患者のデータを用いて曝露-反応解析を行い、sotorasibの曝露量と治験薬と関連のある有害事象との関係を検討した。治験薬と関連のある肝酵素増加の有害事象について、有意な関係は認められず、sotorasibの曝露量と重篤な肝機能障害の兆候との相関も認められなかった（モジュール2.7.2 3.3.2項）。なお、sotorasib 960 mg QD単独投与を受けた進行固形癌被験者において認められた有害事象の種類及び発現頻度は、低用量で認められたものと同様であった（モジュール5.3.5.2-1 Table 12-4）。

以上より、sotorasibの安全性及び有効性を含むエビデンスの包括的評価に基づき、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、960 mg QD単独投与とすることが妥当と判断された。

5. 効果の持続、耐薬性

本項では、KRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC被験者にsotorasib 960 mgをQD単独投与したときのsotorasibの曝露状況及び有効性の持続性に関する更新データ（データカットオフ日：2020年12月1日）を示す。

第II相部分の更新データカットオフ日時点で、sotorasib 960 mg QD単独投与を1回以上受けたNSCLC被験者126例のうち、投与期間3カ月以上は88例（69.8%）、6カ月以上は60例（47.6%）、9カ月以上は41例（32.5%）、12カ月以上は24例（19.0%）例、18カ月以上は0例であった。第II相部分におけるsotorasib 960 mg QD単独投与（空腹時）の投与回数の中央値（Q1, Q3）は、168.0（68.0, 334.0）回（範囲：7～451回）、最大投与回数は451回であり、最大投与期間は65.1週であった（モジュール5.3.5.2-4 Table 14b-5.1）。

第II相部分でsotorasib 960 mg QD単独投与を受け、BICRによる客観的奏効が認められたNSCLC被験者は46例であった。DORの中央値（95% CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であった。また、PFSの中央値（95% CI）は6.8（5.1, 8.2）カ月であった。Kaplan-Meier法で推定した6カ月、9カ月及び12カ月時点の無増悪生存割合（95% CI）はそれぞれ52.2（42.6, 60.9）%、37.2（28.1, 46.3）%及び16.3（7.4, 28.2）%であった。OSの中央値（95% CI）は12.5（10.0, NE）カ月であった。

以上のデータより、sotorasibの抗腫瘍効果は持続的であり、ほとんどの被験者において、sotorasibの薬効に対する耐性は試験期間中に生じていないことが示された。

6. 参考文献

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

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

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

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

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

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

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

European Medicines Agency. Appendix 4 (Condition Specific Guidance) to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance Accessed 2 April 2020.

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

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

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

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

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

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

Nolte S, Liegl G, Petersen MA, et al; EORTC Quality of Life Group. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. Eur J Cancer. 2019;107:153-163.

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

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

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

Scott NW, Fayers PM, Aaronson NK, et al;. EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 Reference Values: This manual presents reference data for the QLQ-C30 based upon data provided by EORTC Quality of Life Group members and other users of the QLQ-C30. July 2008.

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

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

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

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

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

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

7. 付録

7.1 有効性データ

表 付録-1 日本人被験者の内訳及び中止理由（第II相部分に組み入れられた被験者）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 7) n (%)	Phase 2 Total (N = 28) n (%)
Enrolled	11 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	28 (100.0)
Investigational product accounting				
Subjects who never received AMG 510	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received AMG 510	11 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	28 (100.0)
Subjects who discontinued AMG 510	7 (63.6)	8 (80.0)	2 (28.6)	17 (60.7)
Adverse event	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.1)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject request	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Disease progression	5 (45.5)	8 (80.0)	2 (28.6)	15 (53.6)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol specified criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study completion accounting				
Subjects continuing study	6 (54.5)	7 (70.0)	6 (85.7)	19 (67.9)
Subjects who discontinued study	5 (45.5)	3 (30.0)	1 (14.3)	9 (32.1)
Decision by sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	5 (45.5)	2 (20.0)	1 (14.3)	8 (28.6)
Withdrawal of consent from study	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (3.6)

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
N = Number of enrolled subjects, n = Number of subjects with observed data.
Percentages based on subjects enrolled.
Number of subjects screen-failed in phase 1: 0, phase 2 NSCLC: 8, phase 2 CRC: 3, phase 2 Other Tumor: 2.

[redacted]

表 付録-2 日本人被験者におけるベースラインの人口統計学的特性
（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 10)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 7)	Phase 2 Total (N = 28)
Sex - n (%)				
Male	9 (81.8)	2 (20.0)	5 (71.4)	16 (57.1)
Female	2 (18.2)	8 (80.0)	2 (28.6)	12 (42.9)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	11 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	28 (100.0)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	11 (100.0)	10 (100.0)	7 (100.0)	28 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Multiple	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)				
n	11	10	7	28
Mean	56.5	56.7	67.1	59.3
SD	10.1	9.8	5.7	9.9
Median	56.0	58.5	66.0	59.5
Q1, Q3	50.0, 68.0	54.0, 61.0	64.0, 72.0	52.5, 67.0
Min, Max	41, 73	34, 71	58, 75	34, 75
Age group - n (%)				
18 - 64 years	8 (72.7)	9 (90.0)	2 (28.6)	19 (67.9)
65 - 74 years	3 (27.3)	1 (10.0)	4 (57.1)	8 (28.6)
75 - 84 years	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (3.6)
≥ 85 years	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.

[redacted]

表 付録-3　日本人NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)
ECOG status at baseline[a] - n (%)	
0	2 (18.2)
1	9 (81.8)
2	0 (0.0)
Weight (kg)	
n	11
Mean	58.77
SD	8.52
Median	56.70
Q1, Q3	54.30, 67.70
Min, Max	45.5, 71.8
Height (cm)	
n	11
Mean	166.92
SD	5.92
Median	168.80
Q1, Q3	161.90, 172.60
Min, Max	154.6, 174.0
Type of cancer - n (%)	
Non small cell lung	11 (100.0)
Prior line of anti-cancer therapy - n (%)	
0	0 (0.0)
1	3 (27.3)
2	4 (36.4)
3	4 (36.4)
≥ 4	0 (0.0)
Median (number of prior lines)	2
Type of prior anti-cancer therapy[b] - n (%)	
Chemotherapy	11 (100.0)
Platinum-base chemotherapy	11 (100.0)
Immunotherapy	11 (100.0)
Checkpoint inhibitor	11 (100.0)
Anti PD-1 or anti PD-L1	11 (100.0)
Platinum-base chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1[c]	11 (100.0)
Hormonal therapy	0 (0.0)
Targeted biologics	7 (63.6)
Anti-VEGF biological therapy	6 (54.5)
Targeted small molecules	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Disease stage at initial diagnosis - n (%)	
Stage I	1 (9.1)
Stage II	0 (0.0)
Stage III	2 (18.2)
Stage IV	8 (72.7)

表 付録-3　日本人NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性
（第II相の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)
Disease stage at screening - n (%)	
Stage I	0 (0.0)
Stage II	0 (0.0)
Stage III	0 (0.0)
Stage IV	11 (100.0)
Differentiation - n (%)	
Well differentiated	0 (0.0)
Moderately differentiated	0 (0.0)
Poorly differentiated	2 (18.2)
Undifferentiated	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Unknown	9 (81.8)
PD-L1 protein expression - n (%)	
< 1%	5 (45.5)
≥ 1% and < 50%	2 (18.2)
≥ 50%	3 (27.3)
Unknown	1 (9.1)
Histopathology type - n (%)	
Squamous	1 (9.1)
Adenosquamous carcinoma	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	1 (9.1)
Non-squamous	10 (90.9)
Adenocarcinoma	10 (90.9)
Mucinous	1 (9.1)
Large cell carcinoma	0 (0.0)
Bronchoalveolar carcinoma	0 (0.0)
Sarcomatoid	0 (0.0)
Undifferentiated	0 (0.0)
Other	0 (0.0)
Mutations[d] - n (%)	
KRAS	11 (100.0)
PIK3CA	1 (9.1)
Metastatic - n (%)	
Yes	11 (100.0)
No	0 (0.0)
Number of body sites of metastatic disease - n (%)	
0	0 (0.0)
1	6 (54.5)
2	1 (9.1)
3	3 (27.3)
> 3	1 (9.1)
Liver metastasis - n (%)	
Yes	3 (27.3)
No	8 (72.7)

表 付録-3 日本人NSCLC被験者におけるベースラインの疾患特性（第II相の安全性解析対象集団）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)
Brain metastasis - n (%)	
Yes	2 (18.2)
No	9 (81.8)
Bone metastasis - n (%)	
Yes	6 (54.5)
No	5 (45.5)
Smoking history - n (%)	
Never	1 (9.1)
Current	2 (18.2)
Former	8 (72.7)
Region - n (%)	
North America	0 (0.0)
Europe	0 (0.0)
Asia	11 (100.0)
Rest of the world	0 (0.0)
Best response to last prior line of therapy[e] - n (%)	
Complete response	0 (0.0)
Partial response	1 (9.1)
Stable disease	6 (54.5)
Progressive disease	3 (27.3)
Unevaluable	0 (0.0)
Unknown / not applicable / not done	1 (9.1)
Centrally confirmed KRAS G12C (Tissue) - n (%)	
Positive	11 (100.0)
Negative	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; Q1 = First Quartile; Q3 = Third Quartile; SD = Standard Deviation.

[a] Baseline ECOG is measured at Cycle 1 Day 1 pre-dose. Subject may satisfy ECOG enrollment eligibility during screening period, but subsequently had baseline ECOG = 2 prior to first dose. ECOG 0 = Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction; 1 = Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work; 2 = Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours; 3 = Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours; 4 = Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair; 5 = Dead.

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

[c] Platinum-base chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1 could be in combination or across different lines.

[d] Based on available data at local site as entered on CRF.

[e] Subjects with 0 prior line of therapy are excluded. Number of prior lines and best response on prior lines of therapy include therapies in metastatic disease and adjuvant therapy immediately before metastasis where progression occurred on or within 6 months of treatment ending.

[redacted]

表 付録-4　日本人NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	0 (0.0)
Partial response (PR)	1 (10.0)
Stable disease (SD)	6 (60.0)
Progressive disease (PD)	2 (20.0)
Not evaluable (NE)	1 (10.0)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	1 (10.0)
95% CI[a]	(0.25, 44.50)
Disease control rate (DCR) - n (%)	7 (70.0)
95% CI[a]	(34.75, 93.33)
Duration of objective response (DOR)[b]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	1 (100.0)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)
Subject status - n (%)	
Events	0 (0.0)
Progressive disease	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored	1 (100.0)
On study without disease progression	1 (100.0)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	-
Median (95% CI)	-
75th percentile (95% CI)	-
Min, Max (+ for censored)	5.6+, 5.6+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[c]	
At 3 months	-
At 6 months	-
At 9 months	-
At 12 months	-

表 付録-4　日本人NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Follow-up time for DOR[d] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	-
Median (95% CI)	-
75th percentile (95% CI)	-
Min, Max (+ for censored)	5.6, 5.6
Time to objective response (months)[b]	
Number of subjects with objective response	1
Mean (SD)	2.79 (NE)
Median	2.79
Q1, Q3	2.79, 2.79
Min, Max	2.8, 2.8

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
Months are derived as days x 12/365.25.
Kaplan-Meier estimates was not provided if the analysis had fewer than 10 subjects. Only min, max were provided.
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method
[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.
[c] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[d] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

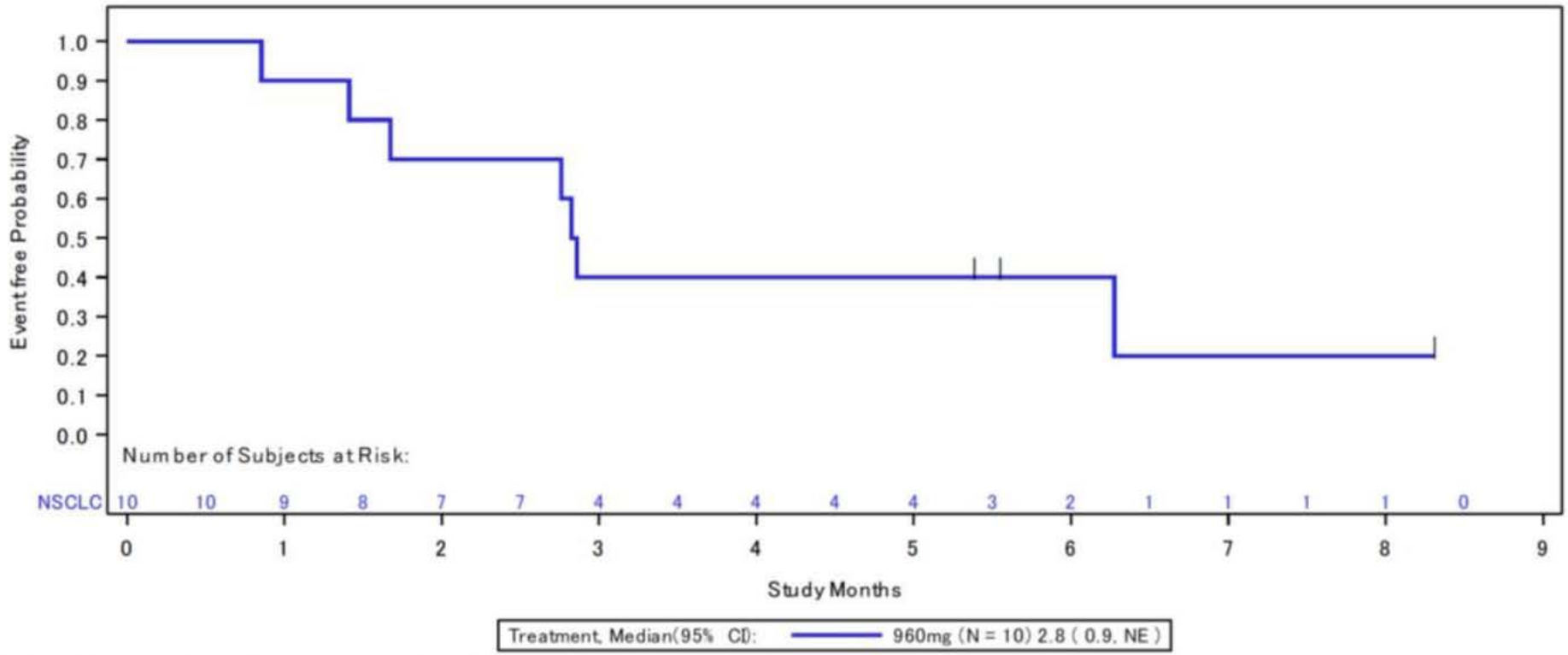
表 付録-5　日本人NSCLC被験者におけるPFS（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Subject status	
Events - n (%)	7 (70.0)
Progressive disease	5 (50.0)
Death due to any cause	2 (20.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored - n (%)	3 (30.0)
On study without disease progression	3 (30.0)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Progression-free survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	1.7 (0.9, 2.9)
Median (95% CI)	2.8 (0.9, NE)
75th percentile (95% CI)	6.3 (2.8, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.9, 8.3+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	40.0 (12.3, 67.0)
At 6 months	40.0 (12.3, 67.0)
At 9 months	NE (NE, NE)
At 12 months	NE (NE, NE)
Follow-up time for PFS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	5.5 (5.4, 8.3)
Median (95% CI)	6.9 (5.4, 8.3)
75th percentile (95% CI)	8.3 (5.4, 8.3)
Min, Max (+ for censored)	0.9+, 8.3

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
Progression-free survival is defined as time from first dose of AMG 510 until disease progression or death from any cause, whichever occurs first.
Disease response is based on independent radiologic assessment.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

図 付録-1　日本人NSCLC被験者におけるPFSのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）



Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Censor indicated by vertical bar |
Radiological Progression or Death (whichever occurs earlier) is an event.

[redacted]

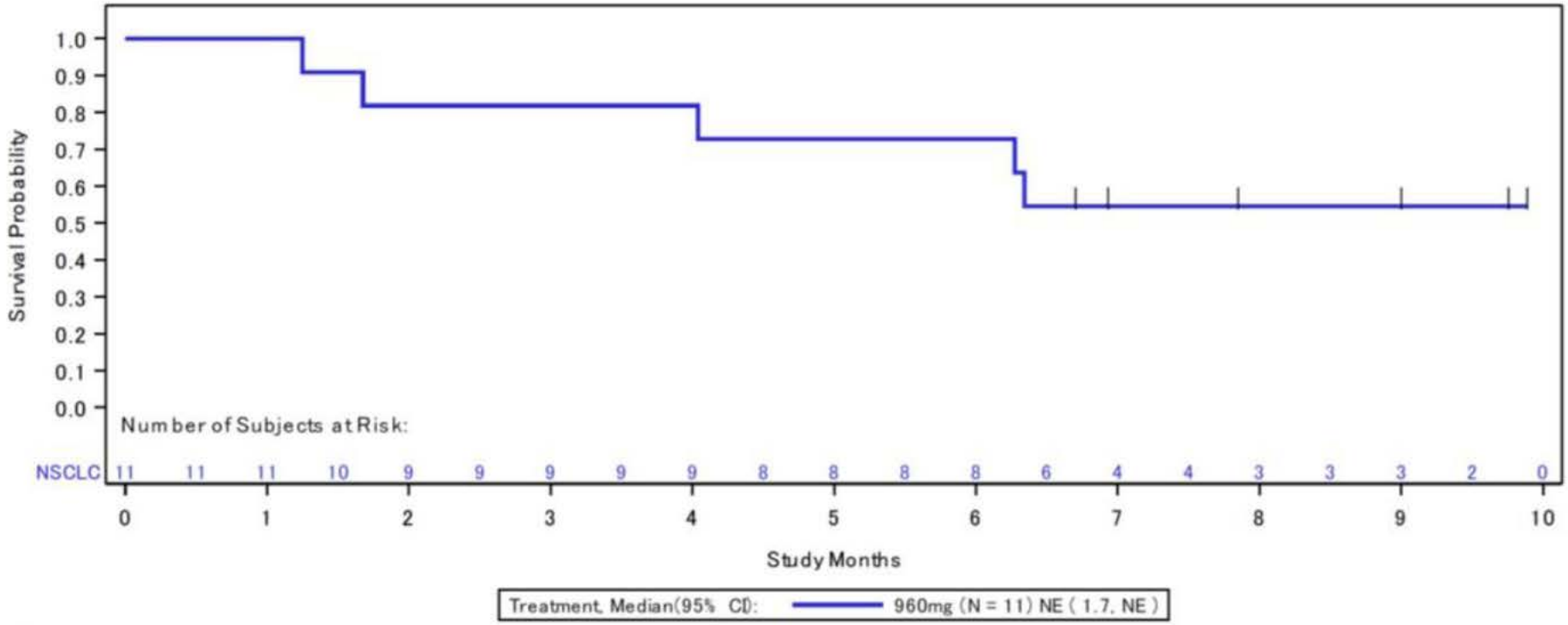
表 付録-6　日本人NSCLC被験者におけるOS（第II相の安全性解析対象集団）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)
Subject status	
Events - n (%)	5 (45.5)
Death due to any cause	5 (45.5)
Censored - n (%)	6 (54.5)
Alive at last follow-up	6 (54.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Overall survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	4.0 (1.2, NE)
Median (95% CI)	NE (1.7, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (6.3, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.2, 9.9+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	81.8 (44.7, 95.1)
At 6 months	72.7 (37.1, 90.3)
At 9 months	54.5 (22.9, 78.0)
At 12 months	NE (NE, NE)
Follow-up time for OS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.9 (6.7, 9.0)
Median (95% CI)	8.4 (6.7, 9.9)
75th percentile (95% CI)	9.8 (6.9, 9.9)
Min, Max (+ for censored)	1.2+, 9.9

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

図 付録-2　日本人NSCLC被験者におけるOSのKaplan-Meier曲線（第II相の安全性解析対象集団）



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

[redacted]

7.2 有効性データの更新

7.2.1 全体集団

表 付録-7 NSCLC被験者の内訳及び中止理由（第II相部分に組み入れられた被験者）
（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)
Enrolled	126 (100.0)
Investigational product accounting	
Subjects who never received AMG 510	0 (0.0)
Subjects who received AMG 510	126 (100.0)
Subjects who discontinued AMG 510	95 (75.4)
Adverse event	11 (8.7)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	2 (1.6)
Subject request	5 (4.0)
Pregnancy	0 (0.0)
Non-compliance	1 (0.8)
Disease progression	75 (59.5)
Requirement for alternative therapy	1 (0.8)
Protocol specified criteria	0 (0.0)
Study completion accounting	
Subjects continuing study	56 (44.4)
Subjects who discontinued study	70 (55.6)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	2 (1.6)
Death	58 (46.0)
Withdrawal of consent from study	10 (7.9)

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
N = Number of enrolled subjects, n = Number of subjects with observed data.
Percentages based on subjects enrolled.

[redacted]

表 付録-8　NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 124)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	3 (2.4)
Partial response (PR)	43 (34.7)
Stable disease (SD)	54 (43.5)
Progressive disease (PD)	20 (16.1)
Not evaluable (NE)	2 (1.6)
Not done	2 (1.6)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	46 (37.1)
95% CI[a]	(28.60, 46.23)
Disease control rate (DCR) - n (%)	100 (80.6)
95% CI[a]	(72.58, 87.19)
Duration of objective response (DOR)[b]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	37 (80.4)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	26 (56.5)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	15 (32.6)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)
Subject status - n (%)	
Events	19 (41.3)
Progressive disease	17 (37.0)
Death	2 (4.3)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored	27 (58.7)
On study without disease progression	21 (45.7)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	1 (2.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	4 (8.7)
Withdrew consent	1 (2.2)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	5.6 (3.5, 6.9)
Median (95% CI)	10.0 (6.9, 11.1)
75th percentile (95% CI)	11.1 (10.0, 11.1)
Min, Max (+ for censored)	1.2+, 11.1
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[c]	
At 3 months	90.3 (76.2, 96.2)
At 6 months	70.2 (53.4, 81.9)
At 9 months	54.7 (37.1, 69.3)
At 12 months	0.0 (NE, NE)

表 付録-8　NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 124)
Follow-up time for DOR[d] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.7 (4.2, 8.3)
Median (95% CI)	9.6 (7.8, 9.7)
75th percentile (95% CI)	9.8 (9.7, 11.0)
Min, Max (+ for censored)	1.2, 11.1+
Time to objective response (months)[b]	
Number of subjects with objective response	46
Mean (SD)	2.11 (1.71)
Median	1.35
Q1, Q3	1.25, 2.69
Min, Max	1.2, 10.1

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
N = Number of subjects in the analysis set. n = Number of subjects with observed data.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
Months are derived as days x (12/365.25).
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.
[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.
[c] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[d] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

表 付録-9　NSCLC被験者におけるPFS（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 124)
Subject status	
Events - n (%)	83 (66.9)
Progressive disease	70 (56.5)
Death due to any cause	13 (10.5)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored - n (%)	41 (33.1)
On study without disease progression	25 (20.2)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	5 (4.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	7 (5.6)
Withdrew consent	3 (2.4)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	1 (0.8)
Related to COVID-19	1 (0.8)
Progression-free survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	2.8 (1.6, 3.9)
Median (95% CI)	6.8 (5.1, 8.2)
75th percentile (95% CI)	11.2 (11.0, 12.4)
Min, Max (+ for censored)	0.3+, 12.6
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	67.8 (58.5, 75.4)
At 6 months	52.2 (42.6, 60.9)
At 9 months	37.2 (28.1, 46.3)
At 12 months	16.3 (7.4, 28.2)
Follow-up time for PFS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	8.4 (5.5, 10.8)
Median (95% CI)	11.0 (10.8, 11.1)
75th percentile (95% CI)	11.7 (11.1, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.3, 12.6+

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

表 付録-10　NSCLC被験者におけるOS（第II相の安全性解析対象集団）
（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)
Subject status	
Events - n (%)	59 (46.8)
Death due to any cause	59 (46.8)
Censored - n (%)	67 (53.2)
Alive at last follow-up	56 (44.4)
Lost to follow-up	2 (1.6)
Related to COVID-19	1 (0.8)
Withdrew consent	9 (7.1)
Related to COVID-19	1 (0.8)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Overall survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	6.0 (4.1, 7.9)
Median (95% CI)	12.5 (10.0, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.1, 15.6+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	89.5 (82.7, 93.8)
At 6 months	75.5 (66.8, 82.2)
At 9 months	63.5 (54.3, 71.4)
At 12 months	51.4 (41.9, 60.1)
Follow-up time for OS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	11.8 (10.8, 12.0)
Median (95% CI)	12.2 (12.0, 12.5)
75th percentile (95% CI)	12.7 (12.6, 13.6)
Min, Max (+ for censored)	1.1+, 15.6

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Survival status may include publicly available records (where permitted) searched by investigator after subject ended study.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

表 付録-11　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	NSCLC (N = 124) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)
Age at baseline	
< 65 years	20/65 (30.8) (19.9, 43.4)
≥ 65 years	26/59 (44.1) (31.2, 57.6)
Prior lines of anti-cancer therapy	
1	21/53 (39.6) (26.5, 54.0)
2	14/43 (32.6) (19.1, 48.5)
> 2	11/28 (39.3) (21.5, 59.4)
Prior anti PD-1 or anti PD-L1	
Yes	41/113 (36.3) (27.4, 45.9)
No	5/11 (45.5) (16.7, 76.6)
Prior platinum-base chemotherapy	
Yes	37/111 (33.3) (24.7, 42.9)
No	9/13 (69.2) (38.6, 90.9)
Prior platinum-base chemotherapy and prior anti PD-1 or anti PD-L1	
Yes	32/100 (32.0) (23.0, 42.1)
No	14/24 (58.3) (36.6, 77.9)
PD-L1 protein expression	
< 1%	16/33 (48.5) (30.8, 66.5)
≥ 1% and < 50%	10/23 (43.5) (23.2, 65.5)
≥ 50%	9/34 (26.5) (12.9, 44.4)
ECOG status at baseline	
0	16/37 (43.2) (27.1, 60.5)
1	30/87 (34.5) (24.6, 45.4)
Race	
White	42/102 (41.2) (31.5, 51.4)
Black	0/2 (0.0) (0.0, 84.2)
Asian	3/18 (16.7) (3.6, 41.4)
Other	1/2 (50.0) (1.3, 98.7)
Sex	
Male	27/62 (43.5) (31.0, 56.7)
Female	19/62 (30.6) (19.6, 43.7)
Histopathology type	
Squamous	0/1 (0.0) (0.0, 97.5)
Non-squamous	46/123 (37.4) (28.8, 46.6)
Metastatic	
Yes	44/120 (36.7) (28.1, 45.9)
No	2/4 (50.0) (6.8, 93.2)
Liver metastasis	
Yes	8/26 (30.8) (14.3, 51.8)
No	38/98 (38.8) (29.1, 49.2)

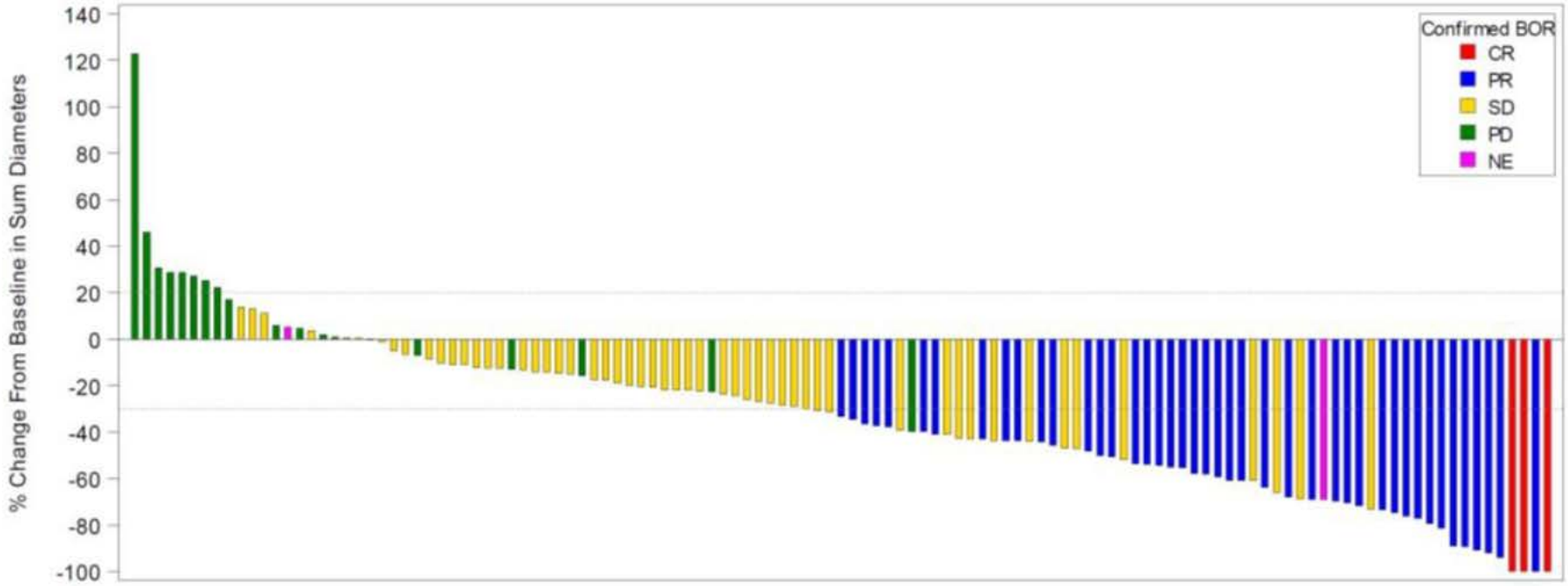
表 付録-11　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）（続き）

	NSCLC (N = 124) Events[a]/Subjects (%) (95% CI)
Brain metastasis	
Yes	4/26 (15.4) (4.4, 34.9)
No	42/98 (42.9) (32.9, 53.3)
Bone metastasis	
Yes	19/59 (32.2) (20.6, 45.6)
No	27/65 (41.5) (29.4, 54.4)
Smoking history	
Never	2/6 (33.3) (4.3, 77.7)
Current	4/15 (26.7) (7.8, 55.1)
Former	40/100 (40.0) (30.3, 50.3)
Region	
North America	34/79 (43.0) (31.9, 54.7)
Europe	9/29 (31.0) (15.3, 50.8)
Asia	1/11 (9.1) (0.2, 41.3)
Rest of the world	2/5 (40.0) (5.3, 85.3)

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
[a] Events are Confirmed Responder (PR/CR).
Types of prior anti-cancer therapies were adjudicated and include therapies given in any treatment setting. Number of prior lines of therapy include therapies in metastatic disease and adjuvant therapy immediately before metastasis where progression occurred on or within 6 months of treatment ending.
Subject(s) with unknown or missing subgroup value are not included.
Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.

[redacted]

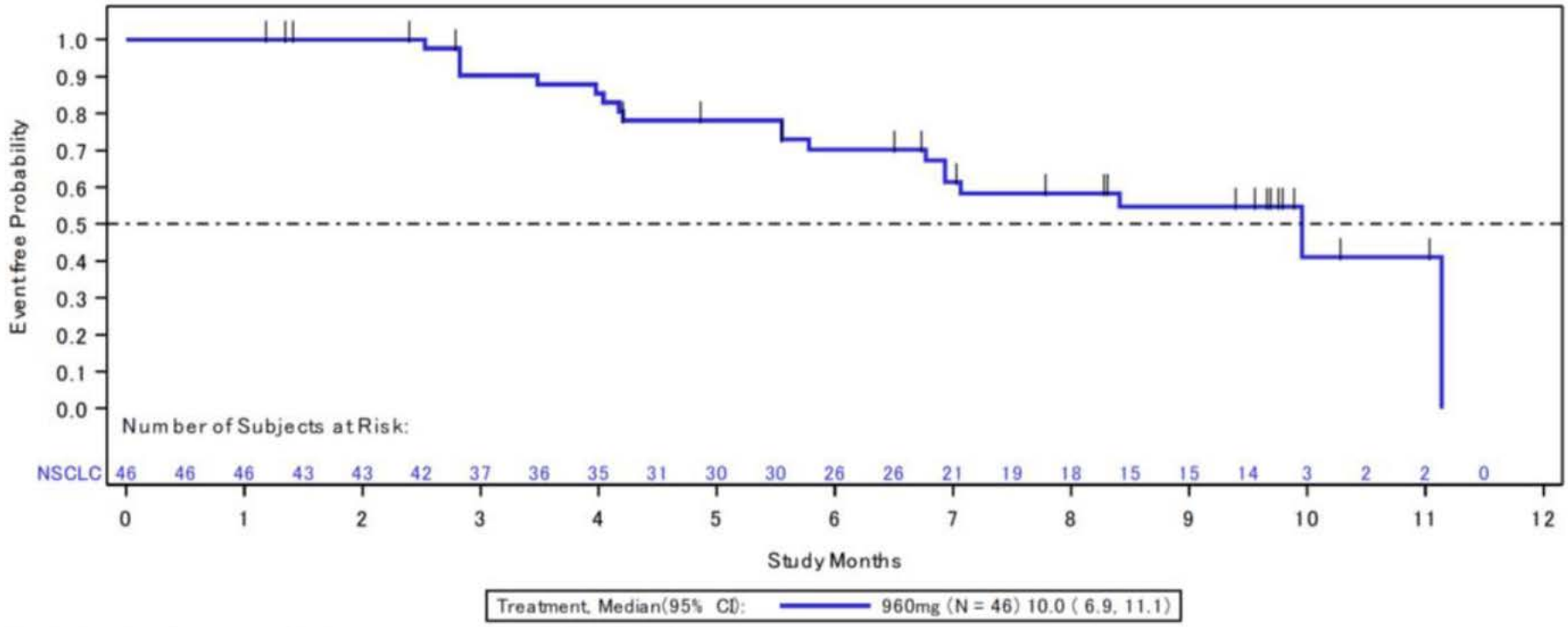
図 付録-3　NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot
（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Percent change from baseline in sum of diameters only considers tumor assessments prior to and include the 1st assessment where timepoint response is progressive disease, and prior to start of next anti-cancer therapy.
Three subjects without post-baseline percent changes are not shown.

[redacted]

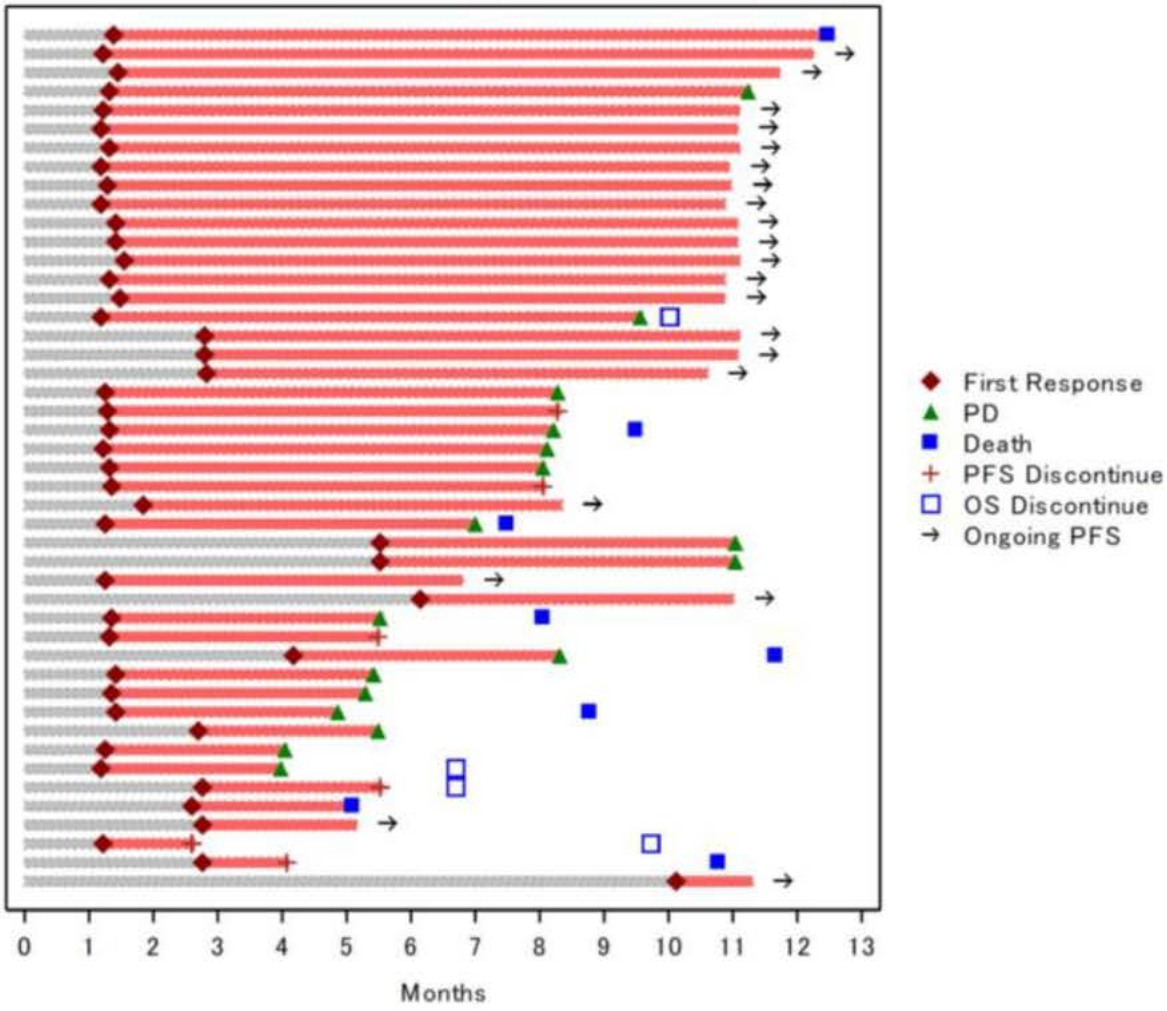
図 付録-4　NSCLC被験者におけるDORのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（P2FAS 奏効例）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Radiological Progression or Death (whichever occurs earlier after confirmed CR/PR) is an event.

[redacted]

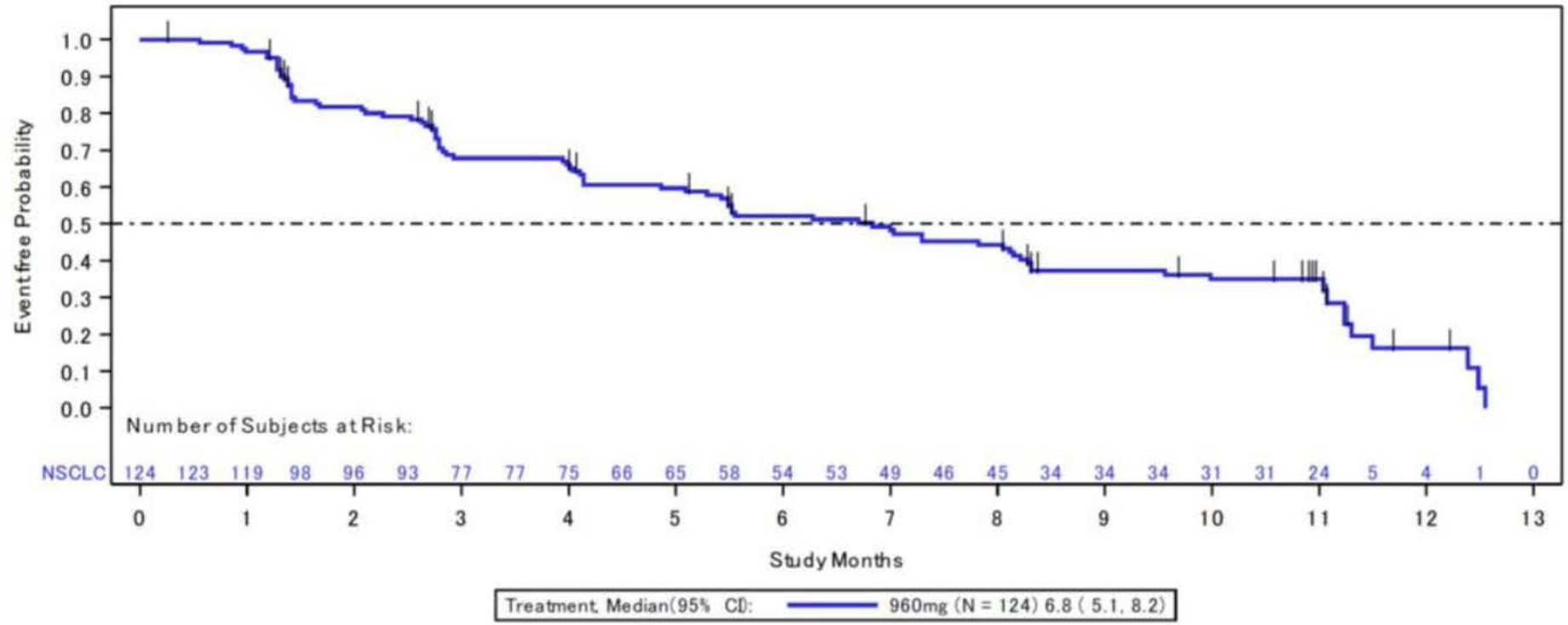
図 付録-5　NSCLC被験者におけるDORのSwimmer Plot（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）
（P2FAS 奏効例）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
'PFS Discontinue' indicates PFS censor due to no post-baseline assessment, withdrew consent, started of new anti-cancer therapy, missed two or more consecutive tumor assessments, off study due to sponsor decision, or lost to follow-up.
'OS Discontinue' indicate OS censor due to withdrew consent, completed study, off study due to sponsor decision, or lost to follow-up.

[redacted]

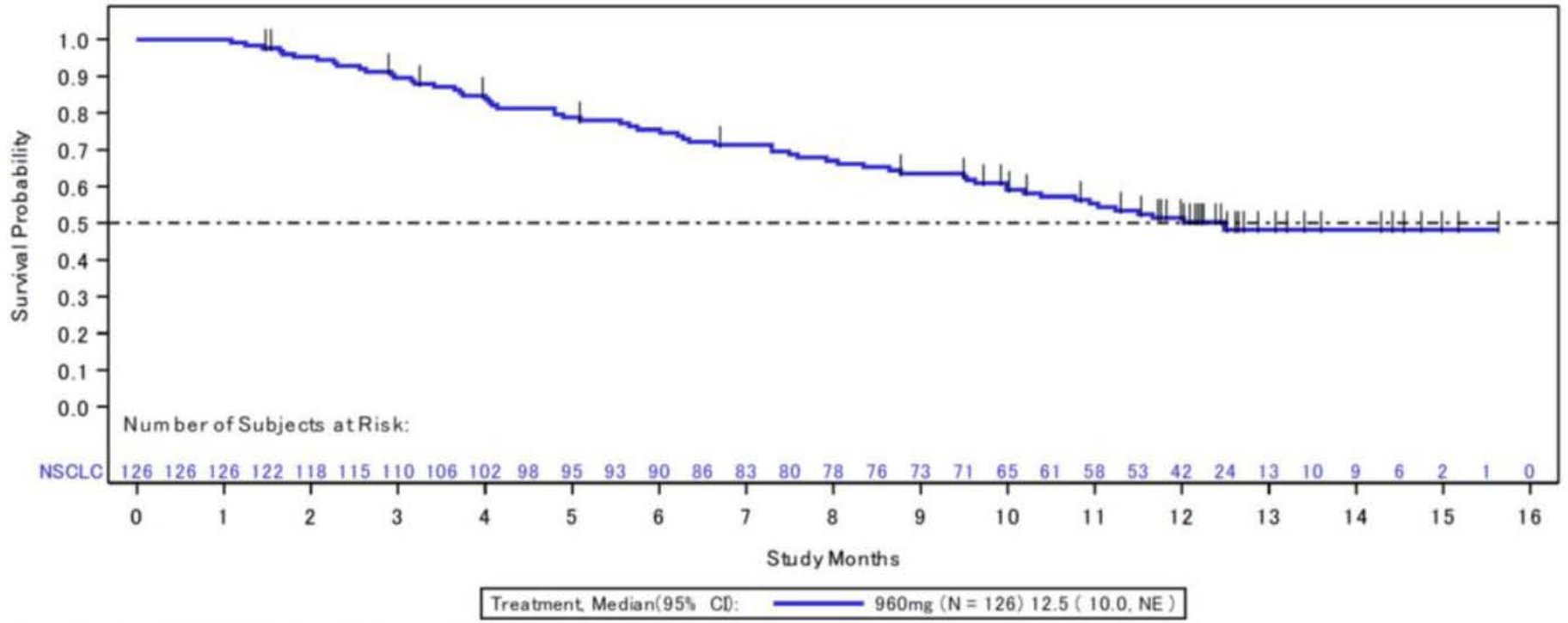
図 付録-6　NSCLC被験者におけるPFSのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Radiological Progression or Death (whichever occurs earlier) is an event.

[redacted]

図 付録-7　NSCLC被験者におけるOSのKaplan-Meier曲線
（第II相の安全性解析対象集団）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Death is an event.

[redacted]

図 付録-8　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot
（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）
（データカットオフ日：2020年12月1日）

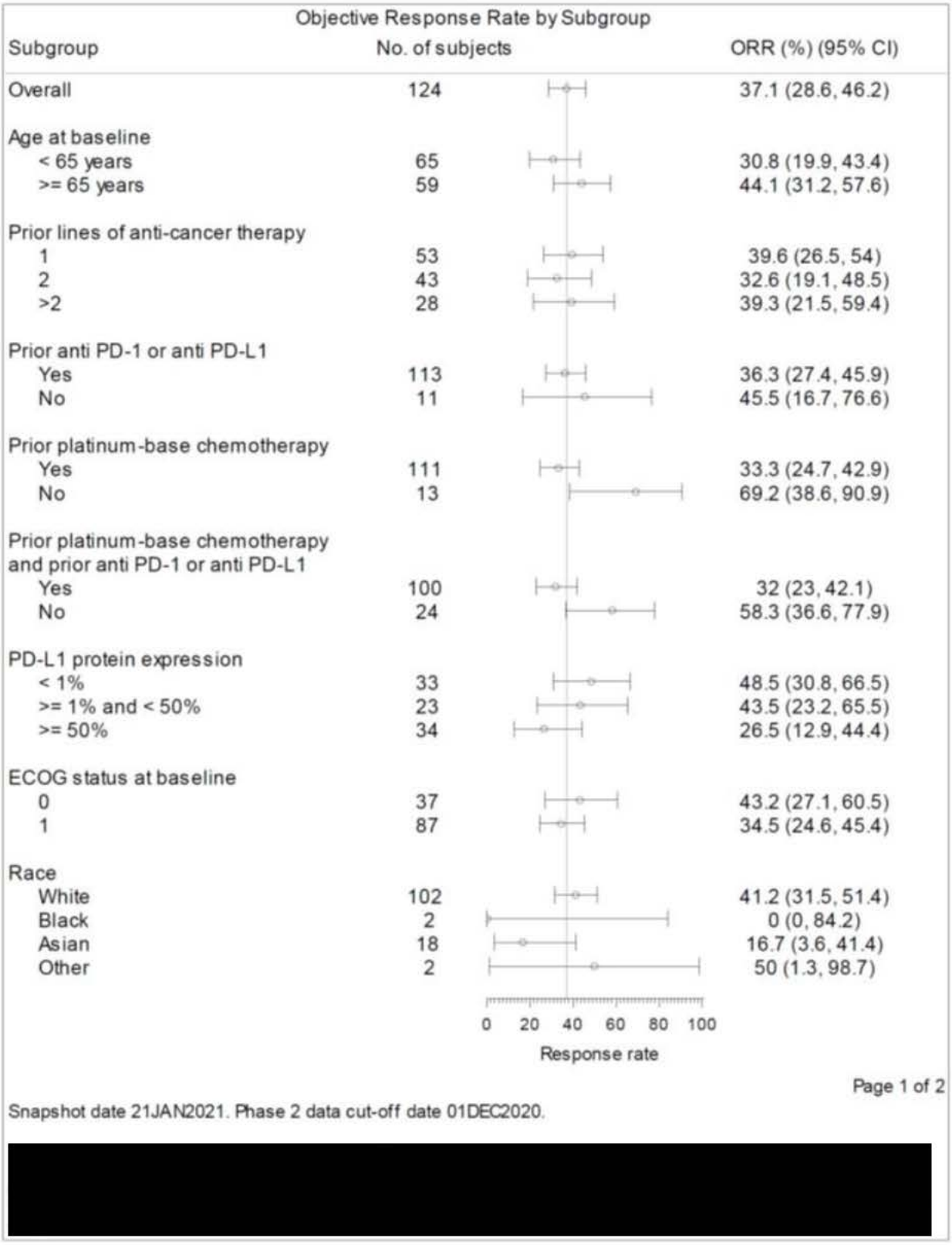
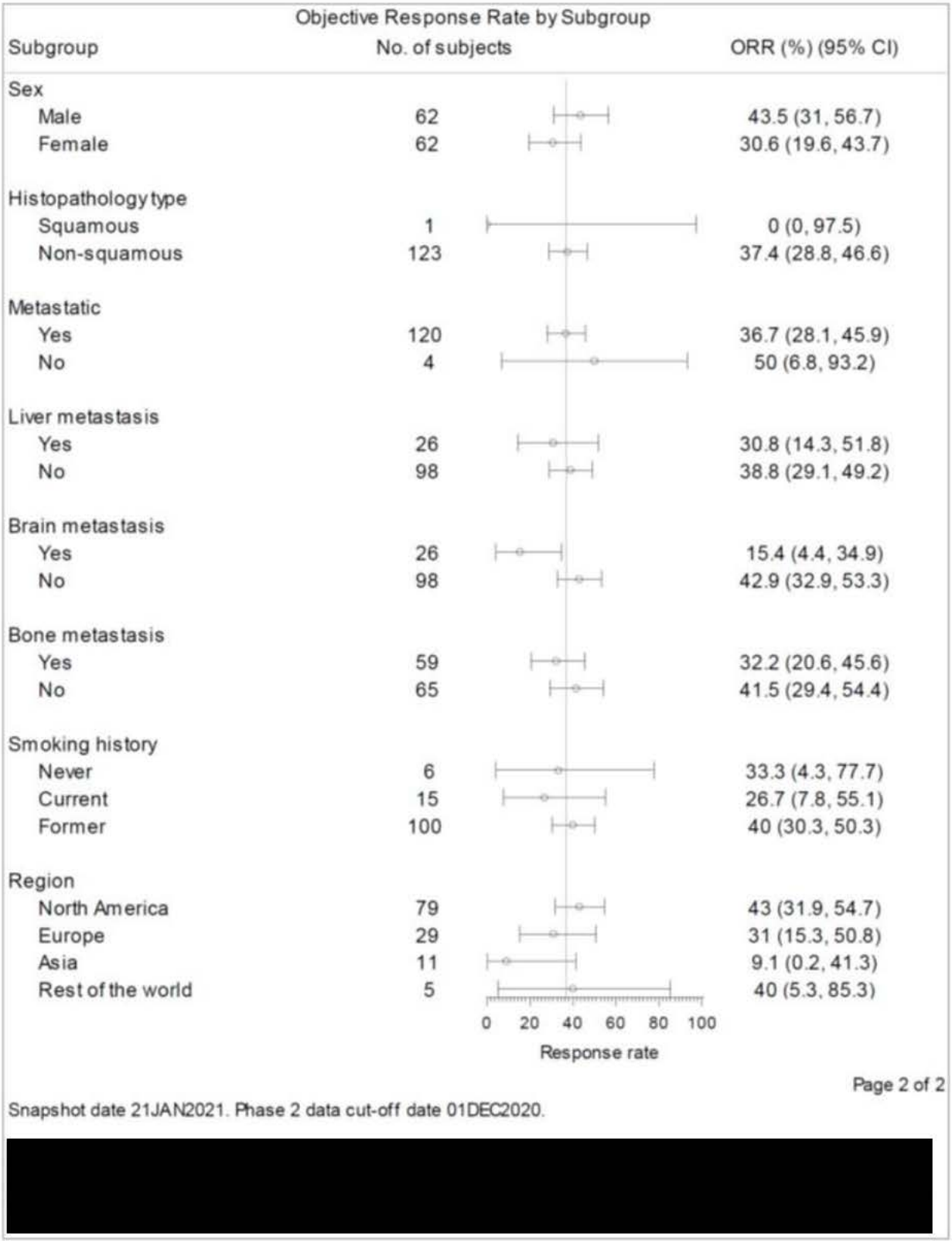


**図 付録-8　NSCLC被験者におけるORRの部分集団解析のForest Plot
（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）
（データカットオフ日：2020年12月1日）（続き）**



7.2.2 日本人NSCLC被験者

表 付録-12 日本人NSCLC被験者の内訳及び中止理由（第II相部分に組み入れられた被験者）
（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11) n (%)
Enrolled	11 (100.0)
Investigational product accounting	
Subjects who never received AMG 510	0 (0.0)
Subjects who received AMG 510	11 (100.0)
Subjects who discontinued AMG 510	8 (72.7)
Adverse event	2 (18.2)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Subject request	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)
Non-compliance	0 (0.0)
Disease progression	6 (54.5)
Requirement for alternative therapy	0 (0.0)
Protocol specified criteria	0 (0.0)
Study completion accounting	
Subjects continuing study	5 (45.5)
Subjects who discontinued study	6 (54.5)
Decision by sponsor	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Death	6 (54.5)
Withdrawal of consent from study	0 (0.0)

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
N = Number of enrolled subjects, n = Number of subjects with observed data.
Percentages based on subjects enrolled.

[redacted]

表 付録-13　日本人NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Best overall response - n (%)	
Complete response (CR)	0 (0.0)
Partial response (PR)	1 (10.0)
Stable disease (SD)	6 (60.0)
Progressive disease (PD)	2 (20.0)
Not evaluable (NE)	1 (10.0)
Objective response rate (ORR)	
Number of overall responders - N1 (%)	1 (10.0)
95% CI[a]	(0.25, 44.50)
Disease control rate (DCR) - n (%)	7 (70.0)
95% CI[a]	(34.75, 93.33)
Duration of objective response (DOR)[b]	
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	1 (100.0)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	1 (100.0)
Observed duration ≥ 9 months - n (%)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 12 months - n (%)	0 (0.0)
Subject status - n (%)	
Events	0 (0.0)
Progressive disease	0 (0.0)
Death	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored	1 (100.0)
On study without disease progression	1 (100.0)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Duration of response (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Median (95% CI)	NE (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	8.3+, 8.3+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[c]	
At 3 months	100.0 (NE, NE)
At 6 months	100.0 (NE, NE)
At 9 months	NE (NE, NE)
At 12 months	NE (NE, NE)

表 付録-13　日本人NSCLC被験者における客観的奏効（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）（続き）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Follow-up time for DOR[d] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	8.3 (NE, NE)
Median (95% CI)	8.3 (NE, NE)
75th percentile (95% CI)	8.3 (NE, NE)
Min, Max (+ for censored)	8.3, 8.3
Time to objective response (months)[b]	
Number of subjects with objective response	1
Mean (SD)	2.79 (NE)
Median	2.79
Q1, Q3	2.79, 2.79
Min, Max	2.8, 2.8

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
N = Number of subjects in the analysis set. n = Number of subjects with observed data.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
Months are derived as days x (12/365.25).
[a] Exact 95% confidence interval was calculated using the Clopper Pearson method.
[b] Time to response and duration of response are calculated among confirmed responders N1.
[c] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[d] Follow-up time is measured by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

表 付録-14　日本人NSCLC被験者におけるPFS（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 10)
Subject status	
Events - n (%)	8 (80.0)
Progressive disease	6 (60.0)
Death due to any cause	2 (20.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Censored - n (%)	2 (20.0)
On study without disease progression	2 (20.0)
No evaluable post-baseline disease assessment	0 (0.0)
Missed more than one consecutive assessments	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Started new anti-cancer therapy	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Progression-free survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	1.7 (0.9, 2.9)
Median (95% CI)	2.8 (0.9, 8.1)
75th percentile (95% CI)	8.1 (2.8, NE)
Min, Max (+ for censored)	0.9, 11.0+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	40.0 (12.3, 67.0)
At 6 months	40.0 (12.3, 67.0)
At 9 months	20.0 (3.1, 47.5)
At 12 months	NE (NE, NE)
Follow-up time for PFS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	9.7 (9.7, 11.0)
Median (95% CI)	10.4 (9.7, 11.0)
75th percentile (95% CI)	11.0 (9.7, 11.0)
Min, Max (+ for censored)	0.9+, 11.0

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

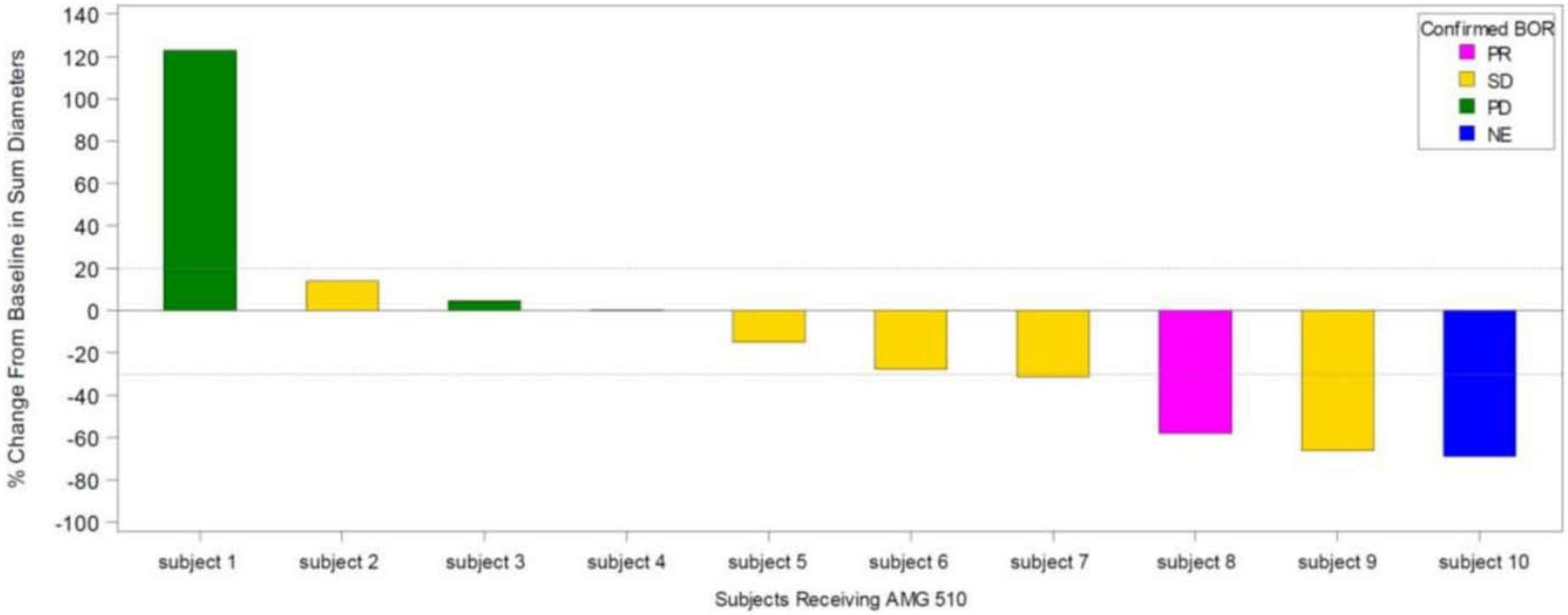
表 付録-15 日本人NSCLC被験者におけるOS（第II相の安全性解析対象集団）（データカットオフ日：2020年12月1日）

	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 11)
Subject status	
Events - n (%)	6 (54.5)
Death due to any cause	6 (54.5)
Censored - n (%)	5 (45.5)
Alive at last follow-up	5 (45.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Withdrew consent	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Off study due to sponsor decision	0 (0.0)
Related to COVID-19	0 (0.0)
Overall survival (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	4.0 (1.2, 10.0)
Median (95% CI)	10.0 (1.7, NE)
75th percentile (95% CI)	NE (6.3, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.2, 13.4+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)[a]	
At 3 months	81.8 (44.7, 95.1)
At 6 months	72.7 (37.1, 90.3)
At 9 months	54.5 (22.9, 78.0)
At 12 months	43.6 (14.7, 69.9)
Follow-up time for OS[b] (KM) (months)	
25th percentile (95% CI)	10.8 (9.9, 12.9)
Median (95% CI)	12.0 (9.9, 13.4)
75th percentile (95% CI)	12.9 (10.8, 13.4)
Min, Max (+ for censored)	1.2+, 13.4

Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
CI = Confidence Interval; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable.
[a] 95% CIs are based on estimated variance for log-log transformation of the Kaplan-Meier survival estimate.
[b] Follow-up time is summarized by reversing the status indicator for censored and events.
Survival status may include publicly available records (where permitted) searched by investigator after subject ended study.
Events marked "Related to COVID-19" were identified from available information collected on CRF and protocol deviation data.

[redacted]

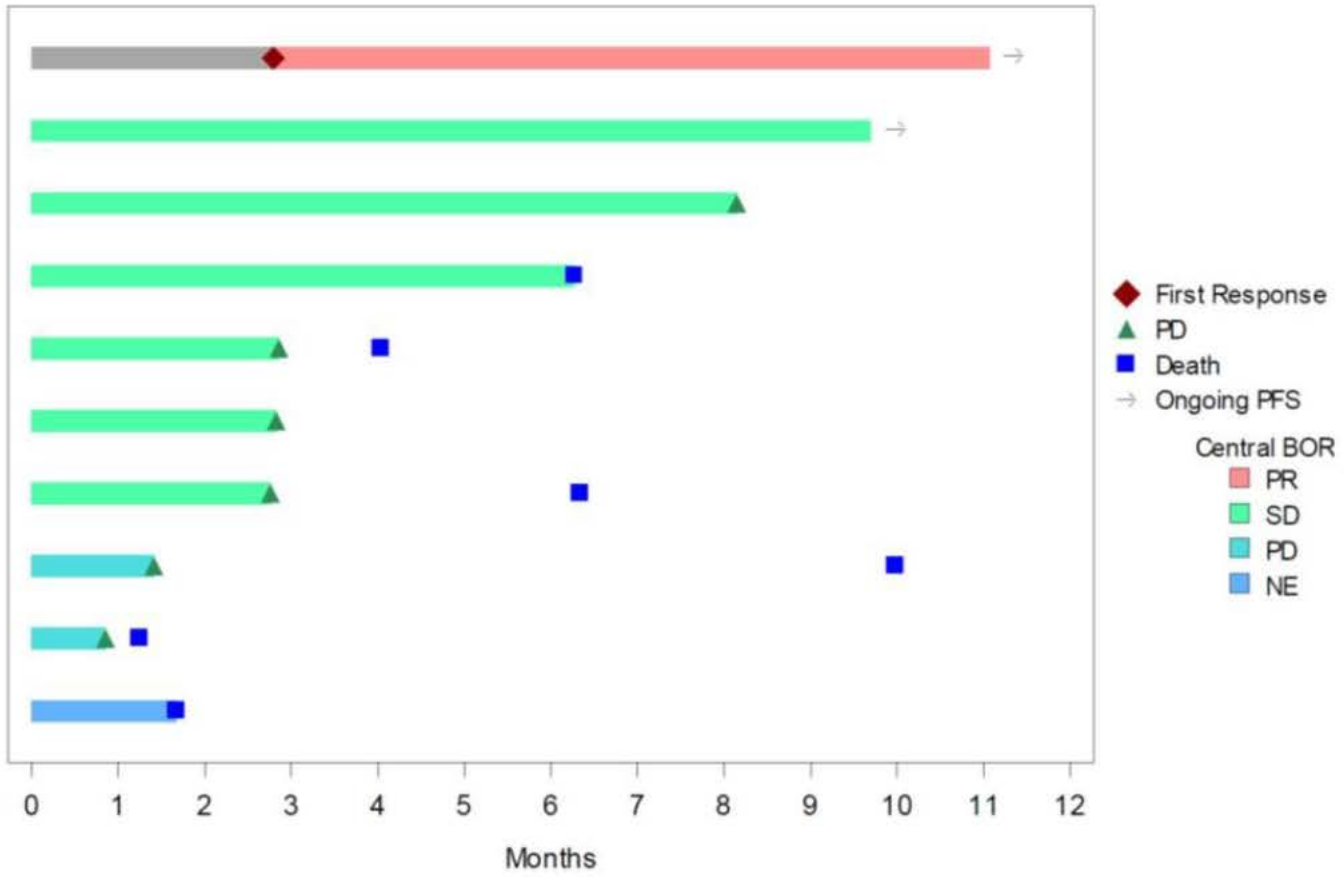
図 付録-9　日本人NSCLC被験者におけるBICRによる最良腫瘍縮小効果のWaterfall Plot
（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Percent change from baseline in sum of diameters only considers tumor assessments prior to and include the 1st assessment where timepoint response is progressive disease, and prior to start of next anti-cancer therapy.

[redacted]

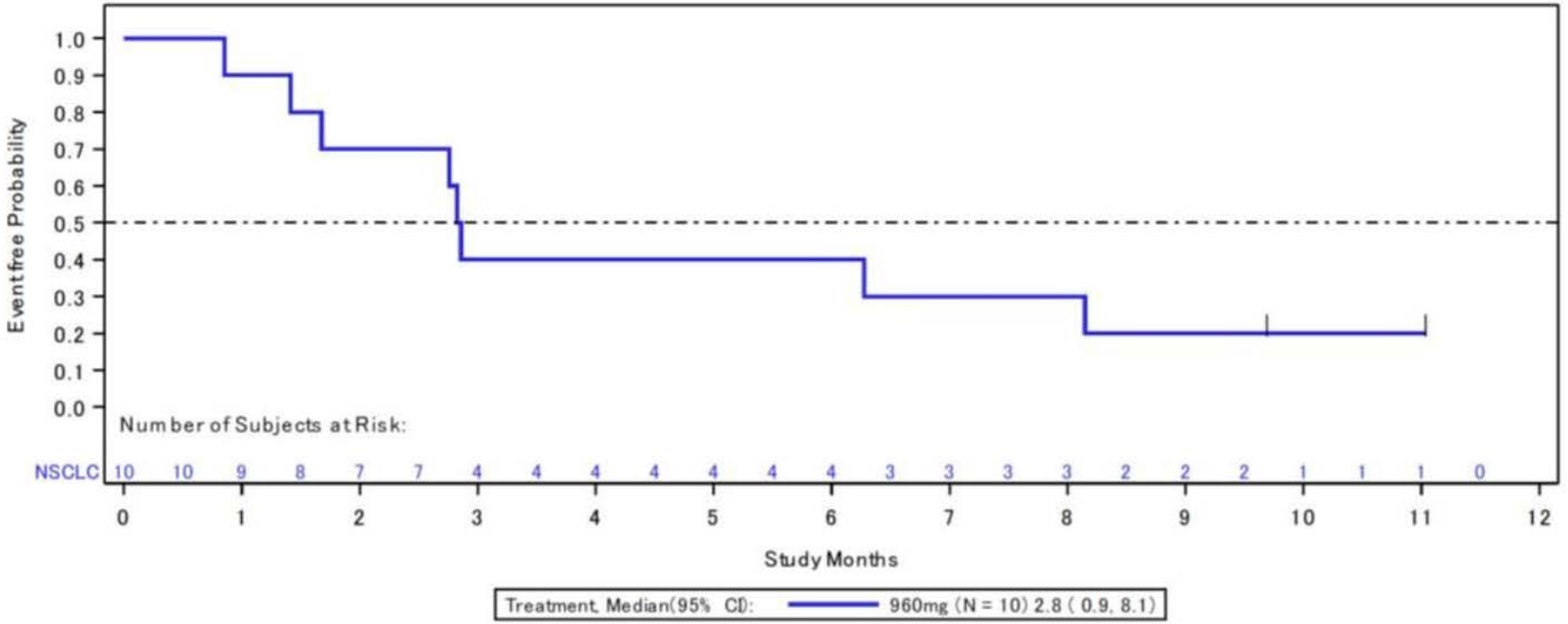
図 付録-10　日本人NSCLC被験者における最良総合効果のSwimmer Plot（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.

[redacted]

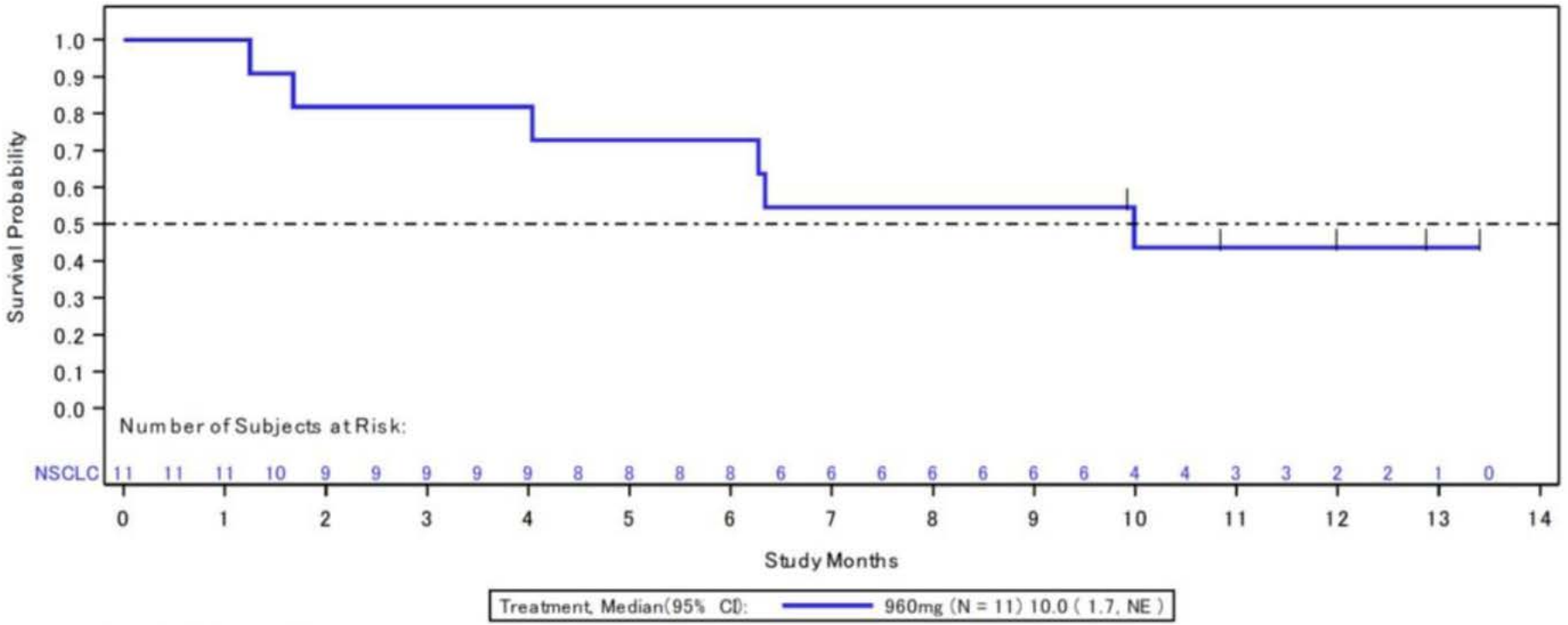
図 付録-11　日本人NSCLC被験者におけるPFSのKaplan-Meier曲線（RECIST 1.1に基づくBICRによる評価）（P2FAS）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Radiological Progression or Death (whichever occurs earlier) is an event.

[redacted]

図 付録-12　日本人NSCLC被験者におけるOSのKaplan-Meier曲線
（第II相の安全性解析対象集団）（データカットオフ日：2020年12月1日）



Snapshot date 21JAN2021. Phase 2 data cut-off date 01DEC2020.
Censor indicated by vertical bar |
NE = Not Estimable.
Death is an event

[redacted]