目次

1. 医薬品への曝露....4
1.1 総括的安全性評価計画....4
1.1.1 安全性の評価対象試験....4
1.1.2 統計解析手法....5
1.1.2.1 併合安全性解析対象集団....6
1.1.2.2 曝露状況の解析....7
1.1.2.3 有害事象の解析....7
1.1.2.4 臨床検査、バイタルサイン及び心電図の解析....8
1.2 被験者の内訳....9
1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性....10
1.3.1 人口統計学的特性....10
1.3.2 ベースライン特性....11
1.4 sotorasibの曝露状況....13
2. 有害事象....17
2.1 有害事象の解析....17
2.1.1 比較的よく見られる有害事象....18
2.1.2 グレード3以上の有害事象....21
2.1.3 死亡....24
2.1.4 重篤な有害事象....27
2.1.5 その他の重要な有害事象....29
2.1.5.1 治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象....29
2.1.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象....30
2.1.5.3 注目すべき有害事象....33
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析....41
2.2 個別有害事象の文章による説明....41
3. 臨床検査値の評価....42
4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目....46
4.1 バイタルサイン....46
4.2 心電図....47
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性....49
5.1 内因性要因....49
5.1.1 人種....49
5.1.2 年齢....52
5.1.3 性別....55
5.2 外因性要因....58
5.2.1 地域....58
5.3 日本人部分集団における安全性....61
5.3.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性....62
5.3.2 曝露状況....62
5.3.3 有害事象....64
5.3.3.1 比較的よく見られる有害事象....65
5.3.3.2 グレード3以上の有害事象....69
5.3.3.3 死亡....70
5.3.3.4 重篤な有害事象....70
5.3.3.5 その他の重要な有害事象....71
5.3.4 まとめ....74
5.4 薬物相互作用....74
5.5 妊娠及び授乳時の使用....74
5.6 過量投与....75

5.7 薬物乱用 75
5.8 離脱症状及び反跳現象....75
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....75
6. 市販後データ....75
7. 参考文献 75
8. 付録 76
8.1 付録表 76
8.2 その他の臨床試験の安全性結果の概要....149

略語一覧

略語又は用語	定義／説明
ADR	adverse drug reaction
ALP	alkaline phosphatase　アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase　アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve　濃度-時間曲線下面積
BID	twice daily　1日2回
CRC	colorectal cancer　結腸直腸癌
CSR	clinical study report 治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events　有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450　チトクロムP450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FOLFIRI	a regimen consisting of irinotecan, leucovorin, and 5-fluorouracil　イリノテカン、ロイコボリン及び5-フルオロウラシルによる療法
ISS	Integrated Summary of Safety　併合安全性概要
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
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities　ICH国際医薬用語集
NSCLC	non-small cell lung cancer　非小細胞肺癌
PD-1	programmed cell death-1
PD-L1	programmed death-ligand 1
PS	performance status　パフォーマンスステータス
QD	once daily　1日1回
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula　Fridericia式を用いて心拍数で補正したQT間隔
SAP	statistical analysis plan　統計解析計画書
SMQB	standardized MedDRA query, broad scope　MedDRA標準検索式（広域）

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画

1.1.1 安全性の評価対象試験

AMG 510（以下、sotorasib）の安全性評価に用いた臨床試験の概略を表 1に示す。

表 1 sotorasibの安全性評価に用いた臨床試験の概略

Integrated Analysis Study 20170543 Monotherapy Cohorts	
Supportive Analyses Sotorasib Monotherapy Studies Study 20190009 [a] Study 20190147 Sotorasib Combination Studies Study 20170543 Part 1c/2c Study 20190135 Subprotocol A Study 20190135 Subprotocol C Study 20190135 Subprotocol D Study 20190135 Subprotocol E Study 20190135 Subprotocol H Clinical Pharmacology / Biopharmaceutic Studies Study 20170543 Part 2e Study 20190315 Study 20190316 Study 20190317 Study 20190318 Study 20190319 Study 20190320 Study 20190321 Study 20190500 Study 20200199	

[a] Data from the randomized study are blinded.

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sotorasibの安全性は、主に20170543試験（評価資料）の第I相及び第II相部分のsotorasib単独投与時の併合解析の結果（データカットオフ：第I相 2020年7月6日、第II相 2020年9月1日）に基づき評価した。

また、参考データとして、以下の実施中のsotorasib単独投与試験及び併用投与試験の結果も示した。

- sotorasib単独投与
  - 20190009試験：KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行切除不能又は転移性NSCLC患者を対象としてsotorasibをドセタキセルと比較する第III相、多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験（データカットオフ：2020年9月1日）
  - 20190147試験：KRAS G12C変異を有する中国人の進行／転移性固形癌患者を対象としてsotorasibの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第I相、非盲検試験（データカットオフ：2020年9月1日）

- sotorasib併用投与
  - 20170543試験（第I相部分パート1c/2c）：KRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC患者を対象としてsotorasibとペムブロリズマブの併用投与を評価するコホート（データカットオフ：2020年7月6日）
  - 20190135試験（マスタープロトコール）：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としたsotorasibの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相マスタープロトコール試験
    - サブプロトコールA：sotorasibとトラメチニブの併用投与を評価する試験（データカットオフ：2020年9月1日）
    - サブプロトコールC：sotorasibとRMC-4630（SHP2阻害剤）の併用投与を評価する試験（データカットオフ：2020年9月1日）
    - サブプロトコールD：sotorasibとアファチニブの併用投与を評価する試験（データカットオフ：2020年9月1日）
    - サブプロトコールE：sotorasibとアテゾリズマブの併用投与を評価する試験（データカットオフ：2020年9月1日）
    - サブプロトコールH：sotorasibとパニツムマブの併用投与又はsotorasibとパニツムマブ + FOLFIRI（イリノテカン、ロイコボリン及び5-フルオロウラシル）の併用投与を評価する試験（データカットオフ：2020年9月1日）

上記の単独投与試験及び併用投与試験の結果の概要を8.2項に、20170543試験の第I相部分におけるsotorasibとペムブロリズマブの併用投与時の安全性の結果を2.1.5.3.1項に示す。

なお、20170543試験の第I相及び第II相部分のsotorasib単独投与時の併合解析における安全性データの詳細はモジュール5.3.5.3-1に示し、20170543試験の第I相又は第II相部分の個々のコホートにおける安全性の結果、及び健康被験者を対象としたsotorasibの臨床薬理学的試験（計9試験）での安全性の結果をモジュール2.7.6に示す。

1.1.2 統計解析手法

本概要では、20170543試験の第I相及び第II相部分のsotorasib単独投与時の併合解析について以下の5つの被験者集団のデータを示す。

- 960 mg QD単独投与NSCLC被験者：
  sotorasib 960 mg 1日1回（QD）の空腹時単独投与を1回以上受けた、KRAS G12C変異を有する既治療及び未治療のNSCLC被験者
- 960 mg QD単独投与CRC被験者：
  sotorasib 960 mg QDの空腹時単独投与を1回以上受けた、KRAS G12C変異を有する結腸直腸癌（CRC）被験者
- 960 mg QD単独投与その他の固形癌被験者：
  sotorasib 960 mg QDの空腹時単独投与を1回以上受けた、KRAS G12C変異を有するその他の固形癌（NSCLC及びCRC以外）の被験者

- 960 mg QD単独投与全癌腫被験者：
  sotorasib 960 mg QDの空腹時単独投与を1回以上受けた、KRAS G12C変異を有するすべての癌腫の被験者
- 単独投与全被験者：
  sotorasibの単独投与（すべての用量、投与レジメン及び食事条件を含む）を1回以上受けた、KRAS G12C変異を有するすべての癌腫の被験者

本概要では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者を対象とした併合解析の結果を中心に記載する。また、sotorasibの安全性に関する考察として、他の癌腫や用量を含めたより大きな集団である960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者の結果と比較した。さらに、必要に応じて960 mg QD単独投与CRC被験者及び960 mg QD単独投与その他の固形癌被験者の安全性データも示し、sotorasibの安全性プロファイルの考察に用いた。なお、日本人被験者の安全性の結果は5.3項に示す。

安全性の併合解析における投与レジメン［QD投与又は1日2回（BID）投与］、癌腫及び食事条件（空腹時／食後投与）別の以下に示すデータの詳細は、モジュール5.3.5.3-1に要約した。

- 癌腫を問わない被験者での様々な用量のsotorasib単独投与及び空腹時／食後投与時のデータ［空腹時180、360、720、960 mgのQD投与、食後960 mgのQD投与、食後480 mgのBID投与、及びすべての用量（すべての投与レジメン及び食事条件を含む）］
- 異なる癌腫別（KRAS G12C変異を有するNSCLC、CRC、その他の固形癌及びすべての癌腫）のsotorasib 960 mg空腹時単独投与のデータ

併合安全性概要（ISS）の統計解析手法の詳細は、補足統計解析計画書（モジュール5.3.5.3-1）に、日本人被験者の部分集団解析手法の詳細は国内申請用統計解析計画書（モジュール5.3.5.3-2）に示す。

なお、20170543試験の統計解析手法に対するCOVID-19の影響については、20170543試験の第I相部分治験総括報告書（CSR）（モジュール5.3.5.2-1 8.10項）及び第II相部分CSR（モジュール5.3.5.2-2 8.10項）に示す。

1.1.2.1 併合安全性解析対象集団

併合安全性解析対象集団は、20170543試験の第I相及び第II相部分のsotorasib単独投与コホートに組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けたすべての被験者とした。曝露状況、有害事象及びその他の安全性評価は、併合安全性解析対象集団を用いて要約した。

日本人部分集団は、全被験者集団のうち、日本の実施医療機関で登録され、人種の詳細が「日本人」として入力された被験者集団と定義し、全体集団と同様に要約した。

1.1.2.2　曝露状況の解析

sotorasibの曝露状況は、開始サイクル数、治験薬の投与回数、累積投与量（単位別）、1日の平均投与量、相対用量強度について記述的に要約した。また、用量変更を行った被験者及び用量変更の理由についても要約した。

1.1.2.3　有害事象の解析

試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）は、治験薬の初回投与から最終投与30日後又は試験終了日のいずれか早い時点までに発現した事象と定義した。治験薬と関連のある有害事象は、治験薬によって引き起こされたと考えられる合理的な可能性があると治験担当医師が判断した有害事象と定義した。

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA）第23.0版を用いてコード化し、和訳にはMedDRA日本語版（MedDRA/J）の同一バージョンを用いた。有害事象の重症度は米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）第5.0版を用いて評価した。

注目すべき有害事象は、進行中の臨床試験データに基づき肝毒性関連の有害事象、及び非臨床試験データ（モジュール2.4）に基づき腎毒性関連の有害事象とし、MedDRA標準検索式の広域（SMQB）用語を用いて事象を特定した。肝毒性は肝障害（SMQB）、腎毒性は急性腎不全（SMQB）及び慢性腎臓病（SMQB）を用いて検索した。

有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び注目すべき有害事象の発現率について、以下の分類ごとに要約した。また、注目すべき有害事象については初回発現までの期間及び回復例における持続期間についても解析した。

- すべての有害事象
- グレード3以上の有害事象
- 重篤な有害事象
- 死亡に至った有害事象
- 治験薬の投与中止に至った有害事象
- 治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象

また、以下の部分集団別に有害事象を要約した。

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

なお、sotorasibのadverse drug reaction（ADR）に関する解析結果は、モジュール2.5 5.7項に示す。

1.1.2.4　臨床検査、バイタルサイン及び心電図の解析

臨床検査値については、測定値及びベースラインからの変化量を要約し、ベースラインのグレードとベースライン後（規定外の来院を含む）の最悪グレードとのシフトテーブルを作成した。また、ベースラインからCTCAEグレードとして3段階以上の悪化、及びHy's Lawに該当する被験者の特定に用いた臨床検査値の変動について要約した。

バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数、体温を含む）については異常変動の発現率を要約し、心電図（3回測定、中央測定による）については以下の発現率について要約した。

QTcF間隔（Fridericia式を用いて心拍数で補正したQT間隔）：

- ベースライン後の最大値が450 msec以下、450 msec超～480 msec以下、480 msec超～500 msec以下、500 msec超
- ベースラインからの変化量が30 msec以下、30 msec超～60 msec以下、60 msec超

心拍数：

- 50 bpm未満かつベースラインからの変化率が25%超の減少
- 100 bpm超かつベースラインからの変化率が25%超の増加

PR間隔：

- 200 msec超かつベースラインからの変化率が25%超の延長

QRS間隔：

- 120 msec超かつベースラインからの変化率が25%超の延長

なお、データセキュリティ上の問題に対処するために一部のデータの入手が遅延した結果、心電図データは20170543試験の第I相及び第II相部分の被験者の約85%から得られた中央判定によるデータ（QRS、QT、QTc、RR及びPR間隔）を本解析に含めた［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 8.9.2項）及び第II相部分CSR（モジュール5.3.5.2-2 8.9.2項）参照］。

1.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2に示す。

20170543試験において、データカットオフ時点の単独投与全被験者は427例であり、このうち960 mg QD単独投与全癌腫被験者は339例、960 mg QD単独投与NSCLC被験者は190例であった。

データカットオフ時点で、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の127例（66.8%）が投与を中止していた。多く認められた投与中止理由（10%以上）は、増悪（51.1%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも同様の結果が認められた。治験薬の投与を中止した被験者はそれぞれ71.1%及び70.0%であり、多く認められた投与中止理由は増悪（それぞれ58.4%及び57.1%）であった。

表 2 被験者の内訳及び中止理由（単独投与コホートに組み入れられた全被験者）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Enrolled	190 (100.0)	87 (100.0)	62 (100.0)	339 (100.0)	427 (100.0)
Investigational product accounting					
Subjects who never received sotorasib	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received sotorasib	190 (100.0)	87 (100.0)	62 (100.0)	339 (100.0)	427 (100.0)
Subjects who discontinued sotorasib	127 (66.8)	70 (80.5)	44 (71.0)	241 (71.1)	299 (70.0)
Adverse event	18 (9.5)	1 (1.1)	3 (4.8)	22 (6.5)	27 (6.3)
Death	4 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	6 (1.8)	8 (1.9)
Subject request	6 (3.2)	5 (5.7)	1 (1.6)	12 (3.5)	17 (4.0)
Noncompliance	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Disease progression	97 (51.1)	64 (73.6)	37 (59.7)	198 (58.4)	244 (57.1)
Requirement for alternative therapy	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Study completion accounting					
Subjects continuing study	105 (55.3)	55 (63.2)	32 (51.6)	192 (56.6)	237 (55.5)
Subjects who discontinued study	85 (44.7)	32 (36.8)	30 (48.4)	147 (43.4)	190 (44.5)
Lost to follow-up	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Death	72 (37.9)	25 (28.7)	25 (40.3)	122 (36.0)	155 (36.3)
Withdrawal of consent from study	13 (6.8)	6 (6.9)	4 (6.5)	23 (6.8)	33 (7.7)

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

Source: ISS Table 14a-1.1 and ISS Table 14b-1.1

1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

ベースラインの人口統計学的特性を表 3に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、女性（53.7%）がわずかに多く、大部分が白人（80.0%）であり、年齢の中央値（範囲）は66.0歳（37～83歳）であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の人口統計学的特性は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とおおむね一致していたが、65歳未満の被験者の割合は低かった（それぞれ45.8%、55.8%及び53.9%）。

表 3 ベースラインの人口統計学的特性（併合安全性解析対象集団）

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

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

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

1.3.2　ベースライン特性

ベースラインの疾患特性を表 4に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、前治療の抗癌療法数（以下、前治療数）の中央値は1.5であり、前治療数0は28例（14.7%）、1は67例（35.3%）、2は55例（28.9%）、3は33例（17.4%）、4以上は7例（3.7%）であった。多く認められた前治療の抗癌療法（20%以上）は、化学療法（83.2%）、免疫療法（77.9%）及び分子標的療法（20.0%）であり、被験者の大部分（70.5%）は、プラチナ製剤を含む化学療法と、抗programmed cell death-1（PD-1）抗体又は抗programmed death-ligand 1（PD-L1）抗体療法の両方の治療歴があった。被験者の大部分は、ベースラインのEastern Cooperative Oncology Group（ECOG）パフォーマンスステータス（PS）が1（70.0%）、転移病変あり（96.8%）、元喫煙者／現喫煙者（92.1%）であった。

ベースライン特性は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でおおむね一致していたが、一部の特性（前治療の抗癌療法の種類及び喫煙歴の有無）では差が認められた。これは主に原疾患の癌腫の違いによるものであった。

また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、前治療数が少なかった。これは第I相部分に未治療NSCLC被験者に960 mg QD単独投与を行うコホートがあるためであり、単独投与全被験者で前治療歴のない被験者28例は全例960 mg QD単独投与を受けたNSCLC被験者であった（このうち26例が未治療コホートの被験者）。前治療数が4以上であった被験者は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で3.7%であったのに対し、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者ではそれぞれ15.9%及び18.5%であった。

表 4　ベースラインの疾患特性（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Region (n [%])					
North America	136 (71.6)	47 (54.0)	34 (54.8)	217 (64.0)	291 (68.1)
Europe	31 (16.3)	13 (14.9)	14 (22.6)	58 (17.1)	59 (13.8)
Asia	17 (8.9)	21 (24.1)	12 (19.4)	50 (14.7)	51 (11.9)
Rest of the world	6 (3.2)	6 (6.9)	2 (3.2)	14 (4.1)	26 (6.1)
Eastern Cooperative Oncology Group performance status at baseline					
0	55 (28.9)	46 (52.9)	17 (27.4)	118 (34.8)	137 (32.1)
1	133 (70.0)	41 (47.1)	40 (64.5)	214 (63.1)	279 (65.3)
≥ 2	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (8.1)	7 (2.1)	11 (2.6)
Number of prior anticancer therapy					
0	28 (14.7)[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (8.3)	28 (6.6)
1	67 (35.3)	4 (4.6)	17 (27.4)	88 (26.0)	113 (26.5)
2	55 (28.9)	25 (28.7)	17 (27.4)	97 (28.6)	116 (27.2)
3	33 (17.4)	26 (29.9)	13 (21.0)	72 (21.2)	91 (21.3)
≥ 4	7 (3.7)	32 (36.8)	15 (24.2)	54 (15.9)	79 (18.5)
Median	1.5	3.0	2.0	2.0	2.0
Type of prior anticancer therapy[b]					
Chemotherapy	158 (83.2)	87 (100.0)	62 (100.0)	307 (90.6)	394 (92.3)
Immunotherapy	148 (77.9)	7 (8.0)	17 (27.4)	172 (50.7)	238 (55.7)
Platinum-based chemotherapy and anti-PD-1 or anti-PD-L1[c]	134 (70.5)	5 (5.7)	14 (22.6)	153 (45.1)	216 (50.6)
Targeted biologics	38 (20.0)	78 (89.7)	14 (22.6)	130 (38.3)	168 (39.3)
Targeted small molecules	18 (9.5)	22 (25.3)	7 (11.3)	47 (13.9)	65 (15.2)
Other	2 (1.1)	29 (33.3)	14 (22.6)	45 (13.3)	62 (14.5)
Unknown	21 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (6.2)	21 (4.9)
Metastatic disease					
Yes	184 (96.8)	87 (100.0)	61 (98.4)	332 (97.9)	419 (98.1)
No	6 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	7 (2.1)	8 (1.9)
Smoking history					
Never	12 (6.3)	47 (54.0)	32 (51.6)	91 (26.8)	111 (26.0)
Current	18 (9.5)	7 (8.0)	7 (11.3)	32 (9.4)	41 (9.6)
Former	157 (82.6)	30 (34.5)	22 (35.5)	209 (61.7)	268 (62.8)
Missing	3 (1.6)	3 (3.4)	1 (1.6)	7 (2.1)	7 (1.6)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD-1 = programmed cell death-1; PD-L1 = programmed death-ligand 1; QD = once-daily

[a] Includes 26 subjects enrolled in the treatment naïve cohort in the phase 1 portion of the study.

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

[c] Platinum-based chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1 therapy could have been in combination or across different lines.

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

1.4 sotorasibの曝露状況

sotorasibの曝露状況の要約を表 5に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者における投与期間の中央値（範囲）は21.3週間（1.0～74.1週間）で、投与期間が6カ月以上及び12カ月以上の被験者はそれぞれ41.1%及び3.2%であった。

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

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

表 5　sotorasibの曝露状況の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of cycles started					
Mean	7.6	6.4	5.0	6.8	6.5
SD	5.0	4.2	3.2	4.6	4.7
Median	6.0	6.0	4.0	6.0	5.0
Q1, Q3	4.0, 12.0	4.0, 8.0	2.0, 7.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
Min, Max	1, 25	1, 20	1, 18	1, 25	1, 27
Number of doses per subject					
Mean	159.7	129.7	96.6	140.4	139.8
SD	105.4	86.0	68.7	97.6	99.0
Median	143.5	119.0	84.0	123.0	122.0
Q1, Q3	68.0, 252.0	84.0, 166.0	42.0, 131.0	62.0, 201.0	62.0, 197.0
Min, Max	7, 454	21, 406	2, 385	2, 454	1, 560
Duration on treatment (weeks)					
Mean	24.05	19.09	14.25	20.98	20.18
SD	15.28	12.54	9.79	14.22	14.44
Median	21.29	18.00	12.29	18.00	16.86
Q1, Q3	12.00, 38.00	12.00, 24.00	6.43, 20.57	10.14, 29.14	9.00, 28.00
Min, Max	1.0, 74.1	3.0, 58.0	0.3, 55.0	0.3, 74.1	0.1, 80.7
Number and percentage of subjects with treatment duration					
< 3 months	61 (32.1)	34 (39.1)	34 (54.8)	129 (38.1)	172 (40.3)
≥ 3 months	129 (67.9)	53 (60.9)	28 (45.2)	210 (61.9)	255 (59.7)
≥ 6 months	78 (41.1)	17 (19.5)	5 (8.1)	100 (29.5)	115 (26.9)
≥ 9 months	45 (23.7)	6 (6.9)	1 (1.6)	52 (15.3)	58 (13.6)
≥ 12 months	6 (3.2)	4 (4.6)	1 (1.6)	11 (3.2)	15 (3.5)
Average dose delivered (mg) per day[a]					
Mean	868.68	924.11	913.76	891.15	850.37
SD	178.03	88.66	121.32	151.78	197.93
Median	960.00	960.00	960.00	960.00	960.00
Q1, Q3	902.61, 960.00	944.09, 960.00	948.43, 960.00	924.88, 960.00	828.31, 960.00
Min, Max	145.1, 965.3	465.7, 960.0	328.0, 974.1	145.1, 974.1	145.1, 974.1
Relative dose intensity (%)[b]					
Mean	90.49	96.26	95.18	92.83	93.24
SD	18.55	9.24	12.64	15.81	15.16
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Q1, Q3	94.02, 100.00	98.34, 100.00	98.80, 100.00	96.34, 100.00	96.34, 100.00
Min, Max	15.1, 100.5	48.5, 100.0	34.2, 101.5	15.1, 101.5	15.1, 102.1

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

[a] Average dose delivered is the cumulative dose divided by the number of days on treatment.

[b] Relative dose intensity = actual dose intensity/planned dose intensity*100, where actual (planned) dose intensity is the actual (planned) cumulative dose (mg/kg) divided by the actual (planned) duration of investigational product administration (weeks).

Source: ISS Table 14a-5.1 and ISS Table 14b-5.1

sotorasibの用量変更及び投与中断の要約を表 6に示す。本表において、用量変更回数は変更した用量で投与された回数、投与中断回数は治験薬の投与を中断した回数を示す。なお、BID投与の場合には1日に2回カウントされた。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の17.9%がsotorasibを用量変更し、用量変更回数の中央値（範囲）は0回（0～441回）であった。多く認められた用量変更理由は、有害事象（15.8%）であった（2.1.5.1項参照）。

また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の49.5%が投与を中断し、投与中断回数の中央値（範囲）は0回（0～193回）であった。多く認められた投与中断理由は、有害事象（33.7%）及びその他（10.0%）であった。

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

表 6　sotorasibの用量変更及び投与中断の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with any dose change (n [%])	34 (17.9)	6 (6.9)	6 (9.7)	46 (13.6)	57 (13.3)
Primary reason(s) for dose change[a]					
Adverse event	30 (15.8)	4 (4.6)	4 (6.5)	38 (11.2)	46 (10.8)
Noncompliance	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
Dose administration error	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.2)
Per protocol	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
PI decision	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
Other	5 (2.6)	2 (2.3)	3 (4.8)	10 (2.9)	11 (2.6)
Number of dose change per subject					
Mean	17.6	3.8	2.0	11.2	9.7
SD	59.5	18.8	10.6	46.3	41.8
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 441	0, 139	0, 79	0, 441	0, 441
Number of subjects grouped by number of dose change (n [%])					
0	156 (82.1)	81 (93.1)	56 (90.3)	293 (86.4)	370 (86.7)
1	5 (2.6)	2 (2.3)	2 (3.2)	9 (2.7)	10 (2.3)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 3	29 (15.3)	4 (4.6)	4 (6.5)	37 (10.9)	46 (10.8)
Number of subjects with any dose withheld (n [%])	94 (49.5)	32 (36.8)	21 (33.9)	147 (43.4)	187 (43.8)
Primary reason(s) for dose withheld[a]					
Adverse event	64 (33.7)	22 (25.3)	16 (25.8)	102 (30.1)	129 (30.2)
Noncompliance	18 (9.5)	12 (13.8)	6 (9.7)	36 (10.6)	42 (9.8)
Dose administration error	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	5 (1.2)
Per protocol	12 (6.3)	4 (4.6)	0 (0.0)	16 (4.7)	24 (5.6)
PI decision	10 (5.3)	3 (3.4)	2 (3.2)	15 (4.4)	16 (3.7)
Other	19 (10.0)	4 (4.6)	5 (8.1)	28 (8.3)	37 (8.7)
Number of dose withheld per subject					
Mean	11.4	4.9	5.0	8.5	8.1
SD	23.0	10.5	10.9	18.9	18.0
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 193	0, 59	0, 50	0, 193	0, 193
Number of subjects grouped by number of dose withheld (n [%])					
0	96 (50.5)	55 (63.2)	41 (66.1)	192 (56.6)	240 (56.2)
1	13 (6.8)	5 (5.7)	3 (4.8)	21 (6.2)	26 (6.1)
2	3 (1.6)	2 (2.3)	1 (1.6)	6 (1.8)	11 (2.6)
3	5 (2.6)	3 (3.4)	3 (4.8)	11 (3.2)	13 (3.0)
> 3	73 (38.4)	22 (25.3)	14 (22.6)	109 (32.2)	137 (32.1)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; PI = principal investigator; QD = once-daily

[a] Subjects may be counted more than once.　Multiple modifications with the same reason are counted once per subject.

Source:　ISS Table 14a-5.2 and ISS Table 14b-5.2

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の要約を表 7に示す。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中187例（98.4%）に有害事象が認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は128例（67.4%）に認められた。グレード3以上の有害事象は114例（60.0%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は40例（21.1%）に認められた。重篤な有害事象は99例（52.1%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は14例（7.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は31例（16.3%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は18例（9.5%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は12例（6.3%）に認められた。治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象は67例（35.3%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は41例（21.6%）に認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.34及びISS Table 14b-6.1.501）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の339例中325例（95.9%）に有害事象が認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は195例（57.5%）に認められた。グレード3以上の有害事象は176例（51.9%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は50例（14.7%）に認められた。重篤な有害事象は153例（45.1%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は17例（5.0%）に認められた。死亡に至った有害事象は49例（14.5%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は22例（6.5%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は13例（3.8%）に認められた。治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象は106例（31.3%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は58例（17.1%）に認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.34及びISS Table 14b-6.1.501）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の427例中409例（95.8%）に有害事象が認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は251例（58.8%）に認められた。グレード3以上の有害事象は223例（52.2%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は64例（15.0%）に認められた。重篤な有害事象は187例（43.8%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は22例（5.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は62例（14.5%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は27例（6.3%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は17例（4.0%）に認められた。治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象は134例（31.4%）に認め

られ、このうち治験薬と関連のある事象は73例（17.1%）に認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.34及びISS Table 14a-6.1.501）。

表 7　有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

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

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

Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

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

2.1.1　比較的よく見られる有害事象

いずれかの集団で5%以上の被験者に認められた有害事象を表 8に示す。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の187例（98.4%）に有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（71.6%）、筋骨格系および結合組織障害（49.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各47.4%）、感染症および寄生虫症（41.1%）、臨床検査、代謝および栄養障害（各

39.5%）、神経系障害（28.4%）、皮膚および皮下組織障害（25.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.1）。

基本語別の多く認められた有害事象（発現率10%以上）は、下痢（43.2%）、悪心（27.4%）、疲労（23.2%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（21.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（20.0%）、背部痛（18.4%）、便秘、呼吸困難、嘔吐（各16.8%）、咳嗽（14.2%）、血中アルカリホスファターゼ（ALP）増加（13.7%）、関節痛、食欲減退（各12.6%）、貧血、末梢性浮腫（各12.1%）、肺炎（10.5%）及び頭痛（10.0%）であった（表 8）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の325例（95.9%）に有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（67.3%）、一般・全身障害および投与部位の状態（41.6%）、筋骨格系および結合組織障害（40.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（35.1%）、感染症および寄生虫症（34.8%）、臨床検査（32.2%）、代謝および栄養障害（29.5%）、神経系障害（24.2%）、皮膚および皮下組織障害（22.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.1）。

基本語別の多く認められた有害事象（発現率10%以上）は、下痢（34.2%）、悪心（23.9%）、疲労（19.8%）、嘔吐（17.4%）、AST増加（15.9%）、ALT増加（14.5%）、背部痛、便秘（各13.0%）、腹痛（12.4%）、貧血、咳嗽、呼吸困難（各11.5%）、血中ALP増加及び発熱（各10.0%）であった（表 8）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の409例（95.8%）に有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（66.3%）、筋骨格系および結合組織障害（41.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（40.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（34.4%）、感染症および寄生虫症（34.2%）、臨床検査（33.0%）、代謝および栄養障害（30.7%）、神経系障害（27.6%）、皮膚および皮下組織障害（21.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.1）。

基本語別の多く認められた有害事象（発現率10%以上）は、下痢（34.4%）、悪心（24.1%）、疲労（20.1%）、嘔吐（16.6%）、AST増加（15.7%）、ALT増加（14.5%）、腹痛（12.9%）、背部痛、便秘（各12.6%）、呼吸困難（11.7%）、貧血、咳嗽（各11.5%）、食欲減退（10.8%）及び頭痛（10.1%）であった（表 8）。

表 8　いずれかの集団で5%以上の被験者に認められた有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with treatment-emergent adverse events	187 (98.4)	83 (95.4)	55 (88.7)	325 (95.9)	409 (95.8)
下痢	82 (43.2)	25 (28.7)	9 (14.5)	116 (34.2)	147 (34.4)
悪心	52 (27.4)	20 (23.0)	9 (14.5)	81 (23.9)	103 (24.1)
疲労	44 (23.2)	13 (14.9)	10 (16.1)	67 (19.8)	86 (20.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (21.1)	9 (10.3)	5 (8.1)	54 (15.9)	67 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38 (20.0)	7 (8.0)	4 (6.5)	49 (14.5)	62 (14.5)
背部痛	35 (18.4)	5 (5.7)	4 (6.5)	44 (13.0)	54 (12.6)
便秘	32 (16.8)	8 (9.2)	4 (6.5)	44 (13.0)	54 (12.6)
呼吸困難	32 (16.8)	5 (5.7)	2 (3.2)	39 (11.5)	50 (11.7)
嘔吐	32 (16.8)	16 (18.4)	11 (17.7)	59 (17.4)	71 (16.6)
咳嗽	27 (14.2)	7 (8.0)	5 (8.1)	39 (11.5)	49 (11.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	26 (13.7)	5 (5.7)	3 (4.8)	34 (10.0)	41 (9.6)
関節痛	24 (12.6)	4 (4.6)	2 (3.2)	30 (8.8)	42 (9.8)
食欲減退	24 (12.6)	5 (5.7)	2 (3.2)	31 (9.1)	46 (10.8)
貧血	23 (12.1)	10 (11.5)	6 (9.7)	39 (11.5)	49 (11.5)
末梢性浮腫	23 (12.1)	4 (4.6)	5 (8.1)	32 (9.4)	40 (9.4)
肺炎	20 (10.5)	1 (1.1)	4 (6.5)	25 (7.4)	31 (7.3)
頭痛	19 (10.0)	11 (12.6)	2 (3.2)	32 (9.4)	43 (10.1)
腹痛	18 (9.5)	11 (12.6)	13 (21.0)	42 (12.4)	55 (12.9)
発熱	18 (9.5)	11 (12.6)	5 (8.1)	34 (10.0)	40 (9.4)
そう痒症	17 (8.9)	5 (5.7)	1 (1.6)	23 (6.8)	29 (6.8)
低カリウム血症	16 (8.4)	2 (2.3)	2 (3.2)	20 (5.9)	23 (5.4)
不眠症	16 (8.4)	5 (5.7)	1 (1.6)	22 (6.5)	31 (7.3)
胸水	16 (8.4)	3 (3.4)	2 (3.2)	21 (6.2)	24 (5.6)
湿性咳嗽	16 (8.4)	0 (0.0)	1 (1.6)	17 (5.0)	22 (5.2)
低ナトリウム血症	15 (7.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	17 (5.0)	20 (4.7)
浮動性めまい	14 (7.4)	5 (5.7)	2 (3.2)	21 (6.2)	34 (8.0)
不安	13 (6.8)	4 (4.6)	2 (3.2)	19 (5.6)	21 (4.9)
筋肉痛	13 (6.8)	7 (8.0)	2 (3.2)	22 (6.5)	28 (6.6)
疼痛	13 (6.8)	0 (0.0)	2 (3.2)	15 (4.4)	16 (3.7)
高血圧	12 (6.3)	2 (2.3)	3 (4.8)	17 (5.0)	19 (4.4)
リンパ球数減少	12 (6.3)	1 (1.1)	0 (0.0)	13 (3.8)	18 (4.2)
四肢痛	12 (6.3)	8 (9.2)	0 (0.0)	20 (5.9)	27 (6.3)
斑状丘疹状皮疹	12 (6.3)	2 (2.3)	2 (3.2)	16 (4.7)	17 (4.0)
体重減少	12 (6.3)	3 (3.4)	1 (1.6)	16 (4.7)	19 (4.4)
転倒	11 (5.8)	3 (3.4)	1 (1.6)	15 (4.4)	18 (4.2)
筋骨格痛	11 (5.8)	5 (5.7)	2 (3.2)	18 (5.3)	26 (6.1)
上気道感染	10 (5.3)	6 (6.9)	2 (3.2)	18 (5.3)	27 (6.3)
尿路感染	10 (5.3)	5 (5.7)	6 (9.7)	21 (6.2)	27 (6.3)
胃食道逆流性疾患	3 (1.6)	3 (3.4)	5 (8.1)	11 (3.2)	12 (2.8)
腹水	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (8.1)	7 (2.1)	7 (1.6)
腫瘍疼痛	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (6.5)	5 (1.5)	6 (1.4)
胆管炎	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (2.1)	7 (1.6)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (2.4)	10 (2.3)

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

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.

Source:　ISS Table 14a-6.2.1 and ISS Table 14b-6.2.1

治験薬と関連のある有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された治験薬と関連のある有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の128例（67.4%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（40.5%）及び臨床検査（23.7%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.35）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率10%以上）は、下痢（27.9%）、悪心、ALT増加、AST増加（各16.3%）及び疲労（11.1%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の195例（57.5%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（33.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.35）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率10%以上）は、下痢（22.1%）、悪心（12.4%）、AST増加（11.2%）及びALT増加（10.9%）であった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の251例（58.8%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（34.2%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.35）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率10%以上）は、下痢（23.0%）、悪心（11.9%）、AST増加（11.5%）及びALT増加（11.2%）であった。

2.1.2　グレード3以上の有害事象

いずれかの集団で2%以上の被験者に認められたグレード3以上の有害事象を表 9に示す。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の114例（60.0%）にグレード3以上の有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（16.8%）、臨床検査（15.8%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、感染症および寄生虫症（各12.1%）、胃腸障害（11.1%）、筋骨格系および結合組織障害（10.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.31）。

基本語別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、ALT増加（7.9%）、AST増加、肺炎（各6.8%）、下痢及び胸水（各5.3%）であった（表 9）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の176例（51.9%）にグレード3以上の有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%以上）は、胃腸障害（14.7%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.8%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（11.5%）、臨床検査（10.9%）、感染症および寄生虫症（10.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.31）。

基本語別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、肺炎（5.3%）であった（表 9）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の223例（52.2%）にグレード3以上の有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%以上）は、胃腸障害（14.3%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.9%）、臨床検査（11.7%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（10.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.31）。

基本語別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、肺炎（5.4%）及びALT増加（5.2%）であった（表 9）。

表 9　いずれかの集団で2%以上の被験者に認められた グレード3以上の有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with grade ≥ 3 adverse events	114 (60.0)	29 (33.3)	33 (53.2)	176 (51.9)	223 (52.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (7.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	16 (4.7)	22 (5.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (6.8)	2 (2.3)	0 (0.0)	15 (4.4)	21 (4.9)
肺炎	13 (6.8)	1 (1.1)	4 (6.5)	18 (5.3)	23 (5.4)
下痢	10 (5.3)	2 (2.3)	2 (3.2)	14 (4.1)	18 (4.2)
胸水	10 (5.3)	2 (2.3)	2 (3.2)	14 (4.1)	15 (3.5)
非小細胞肺癌	9 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	11 (2.6)
背部痛	8 (4.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	9 (2.7)	10 (2.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.6)	10 (2.9)	13 (3.0)
呼吸不全	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.1)	7 (1.6)
呼吸困難	6 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (1.8)	10 (2.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (2.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (1.8)	7 (1.6)
肺塞栓症	5 (2.6)	1 (1.1)	1 (1.6)	7 (2.1)	7 (1.6)
低カリウム血症	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	5 (1.2)
低ナトリウム血症	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.9)
遠隔転移を伴う肺癌	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	7 (1.6)
リンパ球数減少	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	6 (1.4)
貧血	3 (1.6)	5 (5.7)	0 (0.0)	8 (2.4)	13 (3.0)
嘔吐	3 (1.6)	1 (1.1)	4 (6.5)	8 (2.4)	8 (1.9)
腹痛	2 (1.1)	1 (1.1)	4 (6.5)	7 (2.1)	10 (2.3)
疲労	2 (1.1)	1 (1.1)	2 (3.2)	5 (1.5)	7 (1.6)
悪心	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (1.2)	4 (0.9)
急性腎障害	1 (0.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (1.2)	5 (1.2)
腹水	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (4.8)	4 (1.2)	4 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.2)
大腸閉塞	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
胆管炎	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (2.1)	7 (1.6)
十二指腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
水腎症	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
高血圧	4 (2.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	6 (1.8)	6 (1.4)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	4 (4.6)	3 (4.8)	7 (2.1)	9 (2.1)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	3 (0.7)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)

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

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0. Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

Source: ISS Table 14a-6.3.31 and ISS Table 14b-6.3.31

治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の40例（21.1%）に治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、臨床検査（11.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.37）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（7.4%）、AST増加（5.8%）及び下痢（4.2%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の50例（14.7%）に治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、臨床検査（7.4%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.37）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（4.4%）、下痢及びAST増加（各3.5%）であった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の64例（15.0%）に治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率5%以上）は、臨床検査（7.7%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.37）。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（4.9%）、AST増加（4.0%）及び下痢（3.5%）であった。

2.1.3 死亡

死亡に至った有害事象の要約を表 10に示す。また、死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧を表 付録-1に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された死亡に至った有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の31例（16.3%）に死亡に至った有害事象が認められた。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、NSCLC［8例（4.2%）］、遠隔転移を伴う肺癌、呼吸不全［各4例（2.1%）］、心停止及び肺の悪性新生物［各2例（1.1%）］であった。

死亡に至った呼吸不全及び心停止について医学的評価を行った結果、いずれの被験者にも死亡時点で病歴、疾患に関連する病態及び／又は増悪が認められた。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の49例（14.5%）に死亡に至った有害事象が認められた。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、NSCLC［8例（2.4%）］、遠隔転移を伴う肺癌、遠隔転移を伴う膵癌、膵癌、呼吸不全［各4例（1.2%）］、心停止、胆管細胞癌及び肺の悪性新生物［各2例（0.6%）］であった。死亡に至った有害事象は、被験者の癌腫に一致するものであった［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 9.3項）及び第II相部分CSR（モジュール5.3.5.2-2 9.3項）参照］。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の62例（14.5%）に死亡に至った有害事象が認められた。

2例以上に認められた死亡に至った有害事象は、NSCLC［10例（2.3%）］、遠隔転移を伴う肺癌［6例（1.4%）］、遠隔転移を伴う結腸直腸癌、遠隔転移を伴う膵癌、膵癌、呼吸不全［各4例（0.9%）］、肺腺癌［3例（0.7%）］、心停止、胆管細胞癌、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴うNSCLC及び小腸閉塞［各2例（0.5%）］であった。

死亡に至った小腸閉塞について医学的評価を行った結果、いずれの被験者にも死亡時点で病歴、疾患に関連する病態及び／又は増悪が認められた。

表 10　死亡に至った有害事象の要約：基本語別（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with fatal adverse events	31 (16.3)	2 (2.3)	16 (25.8)	49 (14.5)	62 (14.5)
非小細胞肺癌	8 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.4)	10 (2.3)
遠隔転移を伴う肺癌	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	6 (1.4)
呼吸不全	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.9)
心停止	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
肺の悪性新生物	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
心不全	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
胃潰瘍	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
頭蓋内出血	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
血液量減少性ショック	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸閉塞	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
肺腺癌	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.7)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
非小細胞肺癌第４期	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
全身性炎症反応症候群	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
膵腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
誤嚥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
結腸癌	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.9)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
肺大細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
原発巣不明の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily
Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.
Source:　ISS Table 14a-6.3.32 and ISS Table 14b-6.3.32

sotorasibの臨床試験全体で各データカットオフ時点までに報告された死亡に至った有害事象を包括的に評価した結果、臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象

治験薬と関連のある死亡に至った有害事象は、各データカットオフ時点で20170543試験の併合解析及びsotorasibのいずれの臨床試験でも報告されていない。

2.1.4 重篤な有害事象

いずれかの集団で2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象を表 11に示す。また、重篤な有害事象の一覧を表 付録-2に示す。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の99例（52.1%）に重篤な有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（14.7%）、感染症および寄生虫症（12.1%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.1%）、胃腸障害（9.5%）、筋骨格系および結合組織障害（6.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.16）。

基本語別の多く認められた重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（7.4%）、NSCLC、胸水（各4.7%）、呼吸不全（3.7%）、背部痛（2.6%）及び遠隔転移を伴う肺癌（2.1%）であった（表 11）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の153例（45.1%）に重篤な有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた重篤な有害事象（発現率5%以上）は、胃腸障害（12.4%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.2%）、感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各9.7%）及び肝胆道系障害（5.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.16）。

基本語別の多く認められた重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（5.6%）、胸水（3.8%）、NSCLC（2.7%）、小腸閉塞（2.4%）、呼吸不全及び胆管炎（各2.1%）であった（表 11）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の187例（43.8%）に重篤な有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた重篤な有害事象（発現率5%以上）は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.5%）、胃腸障害（11.2%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（9.4%）、感染症および寄生虫症（8.9%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.16）。

基本語別の多く認められた重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（5.6%）、胸水（3.5%）、NSCLC（2.6%）及び小腸閉塞（2.3%）であった（表 11）。

表 11　いずれかの集団で2%以上の被験者に認められた重篤な有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with serious adverse events	99 (52.1)	22 (25.3)	32 (51.6)	153 (45.1)	187 (43.8)
肺炎	14 (7.4)	1 (1.1)	4 (6.5)	19 (5.6)	24 (5.6)
非小細胞肺癌	9 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	11 (2.6)
胸水	9 (4.7)	2 (2.3)	2 (3.2)	13 (3.8)	15 (3.5)
呼吸不全	7 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.1)	7 (1.6)
背部痛	5 (2.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	6 (1.8)	6 (1.4)
遠隔転移を伴う肺癌	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	7 (1.6)
腹痛	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (4.8)	5 (1.5)	6 (1.4)
嘔吐	2 (1.1)	0 (0.0)	2 (3.2)	4 (1.2)	4 (0.9)
腹水	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (3.2)	3 (0.9)	3 (0.7)
大腸閉塞	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
胆管炎	0 (0.0)	3 (3.4)	4 (6.5)	7 (2.1)	7 (1.6)
十二指腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.5)	4 (1.2)	4 (0.9)
小腸閉塞	0 (0.0)	5 (5.7)	3 (4.8)	8 (2.4)	10 (2.3)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	3 (0.7)

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

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.

Source:　ISS Table 14a-6.3.16 and ISS Table 14b-6.3.16

治験薬と関連のある重篤な有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された治験薬と関連のある重篤な有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の14例（7.4%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（2.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.36）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、ALT増加、悪心及び肺臓炎［各1.1%（2例）］であった。

sotorasibのデータベース全体で肺臓炎の事象［20170543試験の併合解析で3例に発現した重篤な肺臓炎（このうち2例は治験薬と関連のある重篤な肺臓炎）を含む］に対して包括的な医学的評価を行った。いずれの事象も肺臓炎を説明する交絡因子及び／又は他の病因（例：増悪、放射線療法）が認められ、sotorasib投与との因果関係を示唆するものではなかった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の17例（5.0%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた（表 7）。

被験者の2%以上に認められた器官別大分類別の事象及び1%以上に認められた基本語別の事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.36）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の22例（5.2%）に治験薬と関連のある重篤な有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（2.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.36）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、ALT増加（1.4%）及びAST増加（1.2%）であった。

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の67例（35.3%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.34）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率5%以上）は、臨床検査（12.6%）、胃腸障害（10.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（5.3%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、下痢、ALT増加、AST増加（各8.4%）、血中ALP増加（3.7%）、悪心（3.2%）及び肺炎（2.6%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の106例（31.3%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.34）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率5%以上）は、胃腸障害（12.1%）及び臨床検査（9.7%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、下痢（6.8%）、ALT増加、AST増加（各6.5%）、悪心（3.5%）、血中ALP増加（2.9%）及び嘔吐（2.1%）であった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の134例（31.4%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.34）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率5%以上）は、胃腸障害（11.7%）及び臨床検査（10.3%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、ALT増加（7.3%）、AST増加（7.0%）、下痢（6.6%）、悪心（3.0%）及び血中ALP増加（2.8%）であった。

治験薬と関連のある治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の41例（21.6%）に治験薬と関連のある治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.1.501）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（11.1%）、胃腸障害（8.9%）及び肝胆道系障害（2.1%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、下痢、AST増加（各7.9%）、ALT増加（7.4%）、悪心（3.2%）、血中ALP増加（2.6%）、肝機能異常及び嘔吐（各1.1%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の58例（17.1%）に治験薬と関連のある治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.1.501）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（8.0%）及び胃腸障害（7.4%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、下痢、AST増加（各5.9%）、ALT増加（5.6%）、悪心（2.7%）及び血中ALP増加（2.4%）であった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の73例（17.1%）に治験薬と関連のある治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.1.501）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（8.4%）及び胃腸障害（7.0%）であった。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、AST増加（6.6%）、ALT増加（6.3%）、下痢（5.6%）、悪心（2.3%）及び血中ALP増加（2.1%）であった。

2.1.5.2　治験薬の投与中止に至った有害事象

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

いずれかの集団で2例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象を表 12に示す。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の18例（9.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（3.2%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.33）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、薬物性肝障害、ALT増加、AST増加（各1.6%）、血中ALP増加、肺臓炎及びトランスアミナーゼ上昇（各1.1%）であった（表 12）。

3例に認められた治験薬の投与中止に至った薬物性肝障害について評価した結果、Hy's Lawの基準に該当した被験者はいなかった（2.1.5.3.1項）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の22例（6.5%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

被験者の2%以上に認められた器官別大分類別の事象及び1%以上に認められた基本語別の事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.33）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の27例（6.3%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（2.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.33）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、ALT増加及びAST増加（各1.4%）であった（表 12）。

**表 12　いずれかの集団で2例以上に認められた
治験薬の投与中止に至った有害事象（併合安全性解析対象集団）**

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Number of subjects with adverse events leading to withdrawal of investigational product	18 (9.5)	1 (1.1)	3 (4.8)	22 (6.5)	27 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	6 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	6 (1.4)
薬物性肝障害	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
肺臓炎	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
肺炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily
Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.
Source:　ISS Table 14a-6.3.33 and ISS Table 14b-6.3.33

治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の12例（6.3%）に治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（3.2%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.1.500）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、薬物性肝障害、ALT増加、AST増加（各1.6%）、血中ALP増加、トランスアミナーゼ上昇及び肺臓炎（各1.1%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の13例（3.8%）に治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（表 7）。

被験者の2%以上に認められた器官別大分類別の事象及び1%以上に認められた基本語別の事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.1.500）。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の17例（4.0%）に治験薬と関連のある治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた（表 7）。

器官別大分類別の多く認められた事象（発現率2%以上）は、臨床検査（2.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.1.500）。

基本語別の多く認められた事象（発現率1%以上）は、ALT増加及びAST増加（各1.4%）であった。

2.1.5.3 注目すべき有害事象

1.1.2.3項に記載のとおり、注目すべき有害事象として肝毒性関連の有害事象及び腎毒性関連の有害事象をあらかじめ規定した。なお、肝機能及び腎機能に関する臨床検査値の変化については3項に示す。

2.1.5.3.1 肝毒性関連の有害事象

肝毒性関連の有害事象の要約を表 13に、いずれかの集団で2例以上に認められた肝毒性関連の有害事象を表 14に示す。また、肝毒性関連の有害事象の一覧をモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.4.1に示す。さらに、本項では20170543試験の第I相部分（パート1c/2c）におけるsotorasibとペムブロリズマブの併用投与時の結果についても示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された肝毒性関連の有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

肝毒性関連の有害事象を発現した被験者のいずれもHy's Lawの基準に該当しなかった（3項参照）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の57例（30.0%）に肝毒性関連の有害事象が認められた。

多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、AST増加（21.1%）、ALT増加（20.0%）及び血中ALP増加（13.7%）であった。

グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は30例（15.8%）に認められた。多く認められたグレード3以上の肝毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（7.9%）、AST増加（6.8%）、血中ALP増加（4.2%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（2.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.3）。

重篤な肝毒性関連の有害事象は9例（4.7%）に認められた。多く認められた重篤な肝毒性関連の有害事象（発現率1%以上）は、ALT増加及び薬物性肝障害（各1.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.2）。

肝毒性関連の有害事象が認められた被験者の大部分は投与継続が可能であった。治験薬の投与中断又は投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は、それぞれ24例（12.6%）又は9例（4.7%）に認められた。多く認められた治験薬の用量変更又は投与中断に至った事象（発現率3%以上）は、ALT増

加、AST増加（各8.4%）及び血中ALP増加（3.7%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.5）。多く認められた治験薬の投与中止に至った事象（発現率1%以上）は、ALT増加、AST増加、薬物性肝障害（各1.6%）、血中ALP増加及びトランスアミナーゼ上昇（各1.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.4）。

死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の88例（26.0%）に肝毒性関連の有害事象が認められた。

多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、AST増加（15.9%）、ALT増加（14.5%）及び血中ALP増加（10.0%）であった。

グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は39例（11.5%）に認められた。多く認められたグレード3以上の肝毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（4.7%）、AST増加（4.4%）及び血中ALP増加（2.9%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.3）。

重篤な肝毒性関連の有害事象は13例（3.8%）に認められた。被験者の1%以上に認められた重篤な肝毒性関連の有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.2）。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は、それぞれ33例（9.7%）又は9例（2.7%）に認められた。多く認められた治験薬の用量変更又は投与中断に至った事象（発現率3%以上）は、ALT増加及びAST増加（各6.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.5）。被験者の1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.4）。

死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の104例（24.4%）に肝毒性関連の有害事象が認められた。

多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、AST増加（15.7%）、ALT増加（14.5%）及び血中ALP増加（9.6%）であった。

薬物性肝障害の有害事象が5例（1.2%）に認められたが、いずれもHy's Lawの基準に該当しなかった。これらの薬物性肝障害の有害事象は、sotorasib単独投与で認められた他の肝酵素上昇の事象と違いはほとんどなかった。

グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は47例（11.0%）に認められた。多く認められたグレード3以上の肝毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、ALT増加（5.2%）、AST増加（4.9%）及び血中ALP増加（3.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.6.3）。

重篤な肝毒性関連の有害事象は17例（4.0%）に認められた。多く認められた重篤な肝毒性関連の有害事象（発現率1%以上）は、ALT増加（1.4%）及びAST増加（1.2%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14 a-6.6.2）。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は、それぞれ42例（9.8%）又は13例（3.0%）に認められた。多く認められた治験薬の用量変更又は投与中断に至った事象（発現率3%以上）は、ALT増加（7.3%）及びAST増加（7.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-

6.6.5）。多く認められた治験薬の投与中止に至った事象（発現率1%以上）は、ALT増加及びAST増加（各1.4%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.6.4）。

死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

表 13　肝毒性関連の有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Hepatotoxicity	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Treatment-emergent adverse events	57 (30.0)	17 (19.5)	14 (22.6)	88 (26.0)	104 (24.4)
Leading to interruption of investigational product	24 (12.6)	6 (6.9)	3 (4.8)	33 (9.7)	42 (9.8)
Leading to discontinuation of investigational product	9 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.7)	13 (3.0)
Serious	9 (4.7)	0 (0.0)	4 (6.5)	13 (3.8)	17 (4.0)
Grade ≥ 3	30 (15.8)	4 (4.6)	5 (8.1)	39 (11.5)	47 (11.0)
Grade ≥ 4	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	5 (1.2)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CRC = colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; SMQB = standardized MedDRA query, broad scope

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

Hepatotoxicity is based on the hepatic disorders (SMQB) search strategy.

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

表 14　いずれかの集団で2例以上に認められた肝毒性関連の有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Subjects with hepatoxicity treatment-emergent adverse events of interest	57 (30.0)	17 (19.5)	14 (22.6)	88 (26.0)	104 (24.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (21.1)	9 (10.3)	5 (8.1)	54 (15.9)	67 (15.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	38 (20.0)	7 (8.0)	4 (6.5)	49 (14.5)	62 (14.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	26 (13.7)	5 (5.7)	3 (4.8)	34 (10.0)	41 (9.6)
血中ビリルビン増加	7 (3.7)	4 (4.6)	2 (3.2)	13 (3.8)	15 (3.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (3.7)	2 (2.3)	3 (4.8)	12 (3.5)	13 (3.0)
低アルブミン血症	7 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.6)	9 (2.7)	9 (2.1)
薬物性肝障害	4 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	5 (1.5)	5 (1.2)
肝機能検査異常	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.6)	1 (1.1)	1 (1.6)	5 (1.5)	5 (1.2)
肝機能異常	2 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.6)	4 (1.2)	4 (0.9)
国際標準比増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
肝機能検査値上昇	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
腹水	1 (0.5)	1 (1.1)	5 (8.1)	7 (2.1)	7 (1.6)
黄疸	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)

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

Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

Hepatotoxicity is based on the hepatic disorders (standardized MedDRA query, broad scope) search strategy.

Source:　ISS Table 14a-6.6.1 and ISS Table 14b-6.6.1

sotorasibとペムブロリズマブの併用投与

20170543試験の第I相部分におけるsotorasibとペムブロリズマブの併用投与では、sotorasib単独投与と比較して肝毒性関連の有害事象の発現率が高かった。sotorasibとペムブロリズマブの併用投与を受けた11例中7例（63.6%）に肝毒性関連の有害事象が認められ、内訳はALT増加、AST増加［各7例（63.6%）］、血中ALP増加［2例（18.2%）］及び自己免疫性肝炎［1例（9.1%）］であった［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 Table 14p-6.14.1）］。グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は、ALT増加（54.5%）、AST増加（36.4%）及び自己免疫性肝炎（9.1%）であった［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 Table 14p-6.16.1）］。これらの11例のうち6例（54.5%）では、肝毒性関連の有害事象はsotorasibとペムブロリズマブの投与中断により管理可能であった。

肝毒性関連の有害事象の発現までの期間及び持続期間

肝毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められた肝毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ43.0日（1～295日）及び63.5日（16～139日）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.7.1）。

肝毒性関連の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復247件、未回復43件、グレード3以上：回復62件、未回復12件）（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.8.1）。肝毒性関連の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ45.0日（4～250日）及び31.5日（2～148日）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者においても、結果はおおむね一致していた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.7.1及びISS Table 14a-6.8.1）。

ALT増加

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められたALT増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ54.5日（8～295日）及び64.0日（22～131日）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.7.4）。

ALT増加の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復83件、未回復10件、グレード3以上：回復23件、未回復2件）（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.8.4）。ALT増加の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ42.0日（3～189日）及び26.0日（3～54日）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者においても、結果はおおむね一致していた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.7.4及びISS Table 14a-6.8.4）。しかし、全グレードでのALT増加の初回発現までの期間の中央値は、単独投与全被験者（43.5日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者（54.5日）及び960 mg QD単独投与全癌腫被験者（62.0日）で長かった。

AST増加

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められたAST増加の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ62.0日（2～295日）及び49.0日（22～106日）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.7.3）。

AST増加の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復80件、未回復10件、グレード3以上：回復19件、未回復2件）（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.8.3）。AST増加の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ42.0日（3～250日）及び28.0日（3～64日）であった。

AST増加の初回発現までの期間の中央値は、全グレードでは単独投与全被験者（44.0日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者及び960 mg QD単独投与全癌腫被験者（いずれも62.0日）で長く、グレード3以上では960 mg QD単独投与全癌腫被験者（63.0日）及び単独投与全被験者（61.0日）と比較して960 mg QD単独投与NSCLC被験者（49.0日）で短かった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.7.3及びISS Table 14b-6.7.3）。

AST増加の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値は、全グレード及びグレード3以上のいずれについても、960 mg QD単独投与全癌腫被験者（全グレード：30.5日、グレード3以上：21.0日）及び単独投与全被験者（全グレード：30.0日、グレード3以上：13.5日）と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者（全グレード：42.0日、グレード3以上：28.0日）で長かった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.8.3及びISS Table 14b-6.8.3）。

2.1.5.3.2 腎毒性関連の有害事象

腎毒性関連の有害事象の要約を表 15に、いずれかの集団で2例以上に認められた腎毒性関連の有害事象を表 16に示す。また、腎毒性関連の有害事象の一覧をモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.5.1に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で報告された腎毒性関連の有害事象の種類は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者とほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の34例（17.9%）に腎毒性関連の有害事象が認められた。

多く認められた腎毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、低ナトリウム血症（7.9%）であった。

グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は6例（3.2%）に認められた。多く認められたグレード3以上の腎毒性関連の有害事象（発現率2%以上）は、低ナトリウム血症（2.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.3）。

重篤な腎毒性関連の有害事象は2例（1.1%）に認められ、いずれも低ナトリウム血症であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.2）。

腎毒性関連の有害事象が認められた被験者の大部分は投与継続が可能であった。治験薬の投与中断に至った腎毒性関連の有害事象は1例（0.5%）に認められ（急性腎障害、治験薬との関連なし）（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.5.1）、投与中止に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の45例（13.3%）に腎毒性関連の有害事象が認められた。

多く認められた腎毒性関連の有害事象（発現率5%以上）は、低ナトリウム血症（5.0%）であった。

グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は9例（2.7%）に認められた。被験者の2%以上に認められたグレード3以上の腎毒性関連の有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.3）。

重篤な腎毒性関連の有害事象は3例（0.9%）に認められた。被験者の1%以上に認められた重篤な腎毒性関連の有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.6.2）。

治験薬の投与中断に至った腎毒性関連の有害事象は2例（0.6%）に認められ（急性腎障害2例、いずれも治験薬との関連なし）（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.5.1）、投与中止に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

単独投与全被験者

単独投与全被験者の53例（12.4%）に腎毒性関連の有害事象が認められた。被験者の5%以上に認められた腎毒性関連の有害事象はなかった。

グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は10例（2.3%）に認められた。被験者の2%以上に認められたグレード3以上の腎毒性関連の有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.6.3）。

重篤な腎毒性関連の有害事象は4例（0.9%）に認められた。

治験薬の投与中断に至った腎毒性関連の有害事象は2例（0.5%）に認められ、投与中止に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

表 15　腎毒性関連の有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Renal Toxicity	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Treatment-emergent adverse events	34 (17.9)	7 (8.0)	4 (6.5)	45 (13.3)	53 (12.4)
Leading to interruption of investigational product	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious	2 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.9)
Grade ≥ 3	6 (3.2)	2 (2.3)	1 (1.6)	9 (2.7)	10 (2.3)
Grade ≥ 4	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

CRC = colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; SMQB = standardized MedDRA query, broad scope

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

Renal toxicity is based on the combined incidence of the acute renal failure (SMQB) and chronic kidney disease (SMQB) search strategies.

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

表 16　いずれかの集団で2例以上に認められた腎毒性関連の有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Subjects with renal toxicity treatment-emergent adverse events of interest	34 (17.9)	7 (8.0)	4 (6.5)	45 (13.3)	53 (12.4)
低ナトリウム血症	15 (7.9)	0 (0.0)	2 (3.2)	17 (5.0)	20 (4.7)
低アルブミン血症	7 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.6)	9 (2.7)	9 (2.1)
血中クレアチニン増加	6 (3.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	8 (2.4)	9 (2.1)
高カリウム血症	6 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	7 (2.1)	9 (2.1)
低カルシウム血症	4 (2.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.5)	6 (1.4)
高リン酸塩血症	3 (1.6)	1 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.9)
急性腎障害	1 (0.5)	2 (2.3)	1 (1.6)	4 (1.2)	5 (1.2)
蛋白尿	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.6)	3 (0.7)

CRC = colorectal cancer; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; SMQB = standardized MedDRA query, broad scope

Adverse events were coded using MedDRA version 23.0.

Renal toxicity is based on the combined incidence of the acute renal failure (SMQB) and chronic kidney disease (SMQB) search strategies.

Source:　ISS Table 14a-6.6.1 and ISS Table 14b-6.6.1

単独投与全被験者の5例に急性腎障害が認められた（960 mg QD単独投与NSCLC被験者では1例、960 mg QD単独投与全癌腫被験者では4例）（表 16）。これらの急性腎障害はいずれも他の臨床的事象（例：下痢）に併発するものであった。5例中4例は回復し、このうち3例では治験薬の投与を中断後に再開しても再発は認められず、残りの1例は急性腎障害の発現前に治験薬の投与を中止していた。急性腎障害の全例について医学的評価を行った結果、いずれもsotorasib投与との因果関係は認められなかった。

腎毒性関連の有害事象の発現までの期間及び持続期間

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められた腎毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ23.0日（1～252日）及び61.0日（14～141日）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.7.2）。

腎毒性関連の有害事象の大部分は回復した（全グレード：回復53件、未回復9件、グレード3以上：回復5件、未回復0件）（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.8.2）。腎毒性関連の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ19.0日（1～114日）及び4.0日（1～113日）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも、結果はおおむね一致していた。しかし、腎毒性関連の有害事象の初回発現までの期間の中央値は、全グレードでは単独投与全被験者（31.0日）で長く、グレード3以上では960 mg QD単独投与全癌腫被験者（99.0日）及び単独投与全被験者（97.0日）で長かった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.7.2）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

960 mg QD単独投与NSCLC被験者において、最も多く認められた器官別大分類別の有害事象は胃腸障害であり、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも同様であった（詳細は2.1.1項参照）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、注目すべき有害事象（肝毒性関連の有害事象及び腎毒性関連の有害事象）及び妊娠が認められた被験者の叙述の記載箇所を以下に示す。

- 20170543試験：第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 14.6.2項）
- 20170543試験：第II相部分CSR（モジュール5.3.5.2-2 14.6.2項）
- 20190009試験：安全性報告書（モジュール5.3.5.1-1 7項～10項）
- 20190147試験：安全性報告書（モジュール5.3.5.4-8 7項～10項）
- 20190135試験：サブプロトコールA安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.1 7項～10項）
- 20190135試験：サブプロトコールC安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.2 7項～10項）
- 20190135試験：サブプロトコールD安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.3 7項～10項）
- 20190135試験：サブプロトコールE安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.4 7項～10項）
- 20190135試験：サブプロトコールH安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.5 7項～10項）

3. 臨床検査値の評価

本項には、臨床検査値に関する結果を記載し、臨床検査値関連の有害事象のうち肝毒性関連の有害事象及び腎毒性関連の有害事象の結果は2.1項に示した。

ベースラインからCTCAEグレードで3段階以上の悪化が認められた臨床検査値の要約を表 17に示す。

肝毒性

ALT増加及びAST増加はsotorasibのADRとして特定されている。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、ベースラインからCTCAEグレードとして3段階以上の悪化が認められた肝機能検査値（発現率1%以上）は、ALT増加（3段階悪化：10.0%、4段階悪化：1.6%）、AST増加（3段階悪化：8.9%、4段階悪化：1.1%）、総ビリルビン増加（3段階悪化：1.6%）及びALP増加（3段階悪化：2.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-7.2.2、ISS Table 14b-7.2.4、ISS Table 14b-7.2.18及びISS Table 14b-7.2.19）。

ALT又はASTの基準値上限の3倍を超える増加は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の38例（20.1%）に認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-7.3）。また、総ビリルビンの基準値上限の2倍を超える増加は5例（2.6%）に認められた。

ALT及びASTのベースラインからの増加が認められた被験者の割合は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-7.2.18、ISS Table 14a-7.2.19、ISS Table 14a-7.3、ISS Table 14b-7.2.18、ISS Table 14b-7.2.19及びISS Table 14b-7.3）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の1例にpotential Hy's Lawの基準［すなわち、ALT又はASTの基準値上限の3倍を超える増加と総ビリルビンの基準値上限の2倍以上の増加を同時（7日間以内）に発現し、ALPが基準値上限の2倍未満、治験薬以外の原因なし］に合致する臨床検査値が認められた（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-7.3）。当該被験者のsotorasib投与中の肝酵素値は正常であった。増悪によるsotorasib投与中止の2週間後、以前に診断された心不全の悪化により心停止に至った。この時点で、Hy's Lawの基準に合致する肝酵素値の異常値が認められた。sotorasib最終投与からの経過時間、肝酵素上昇を引き起こす可能性のある他の要因、及び上昇したALP値に基づき、当該被験者はHy's Lawの基準に該当しないと判断された。

当該被験者を除き、単独投与全被験者でpotential Hy's Lawの基準に合致する被験者は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-7.3）。

腎毒性

腎機能検査値ではベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められず、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者又は単独投与全被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-7.1.1、ISS Table 14a-7.1.4、ISS Table 14b-7.1.1及びISS Table 14b-7.1.4）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者において、ベースラインからCTCAEグレードとして3段階以上の悪化が認められた腎機能検査値（発現率1%以上）は、尿蛋白増加（3段階悪化：4.2%）及びナトリウム減少（3段階悪化：0.5%、4段階悪化：0.5%）であった。

その他の臨床検査値

その他の臨床検査値では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者においてベースラインからCTCAEグレードとして3段階以上の悪化が認められた臨床検査値（発現率1%以上）は、カリウム減少（3段階悪化：4.7%）、活性化部分トロンボプラスチン時間増加（3段階悪化：1.6%）、リンパ球減少（3段階悪化：1.6%）、リンパ球増加（3段階悪化：1.1%）及びフィブリノゲン減少（3段階悪化：0.5%、4段階悪化：0.5%）であった。

上記以外の臨床検査値のベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められず、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者又は単独投与全被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-7.1.1、ISS Table 14a-7.1.2、ISS Table 14a-7.1.3、ISS Table 14a-7.1.4、ISS Table 14b-7.1.1、ISS Table 14b-7.1.2、ISS Table 14b-7.1.3及びISS Table 14b-7.1.4）。

表 17　ベースラインからCTCAEグレードで3段階以上の悪化が認められた臨床検査値の要約（併合安全性解析対象集団）

			Sotorasib Monotherapy				
			960 mg QD Fasted				Any Dose
Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Change in Grade From Baseline	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Chemistry							
Alanine aminotransferase	Increase	3	19 (10.0)	2 (2.3)	0 (0.0)	21 (6.2)	24 (5.6)
	Increase	4	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.9)
Albumin	Decrease	3	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	2 (0.6)	2 (0.5)
Alkaline phosphatase	Increase	3	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	8 (1.9)
Aspartate aminotransferase	Increase	3	17 (8.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	19 (5.6)	21 (4.9)
	Increase	4	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
Calcium (corrected)	Increase	3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	2 (0.6)	2 (0.5)
	Increase	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Creatine kinase 2	Increase	3	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.9)
	Increase	4	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
Creatinine	Increase	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)
	Increase	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
Fibrinogen	Decrease	3	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
	Decrease	4	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Magnesium	Increase	3	1 (0.5)	2 (2.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
Potassium	Decrease	3	9 (4.7)	0 (0.0)	1 (1.6)	10 (2.9)	11 (2.6)
Sodium	Decrease	3	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
	Decrease	4	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Total bilirubin	Increase	3	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	4 (0.9)
Coagulation							
Activated partial thromboplastin time	Increase	3	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.7)
Hematology							
Hemoglobin	Increase	3	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
	Decrease	3	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Lymphocytes	Increase	3	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.5)
	Decrease	3	3 (1.6)	4 (4.6)	0 (0.0)	7 (2.1)	11 (2.6)
	Decrease	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
Platelets	Decrease	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)

表 17　ベースラインからCTCAEグレードで3段階以上の悪化が認められた臨床検査値の要約（併合安全性解析対象集団）（続き）

			Sotorasib Monotherapy				
			960 mg QD Fasted				Any Dose
Panel Laboratory Parameter	Direction of Toxicity	Change in Grade From Baseline	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Hematology (continued)							
Total neutrophils	Decrease	3	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
	Decrease	4	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.6)	2 (0.6)	4 (0.9)
White blood cells	Decrease	3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	2 (0.5)
	Decrease	4	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.2)
Urinalysis							
Urine protein	Increase	3	8 (4.2)	1 (1.1)	1 (1.6)	10 (2.9)	14 (3.3)

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

Laboratory abnormalities were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

Source: ISS Table 14a-7.2.2, ISS Table 14a-7.2.4, ISS Table 14a-7.2.18, ISS Table 14a-7.2.19, ISS Table 14a-7.4, ISS Table 14b-7.2.2, ISS Table 14b-7.2.4, ISS Table 14b-7.2.18, ISS Table 14b-7.2.19, and ISS Table 14b-7.4

4. バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

本項には、バイタルサイン及び心電図の結果について記載し、バイタルサイン及び心電図に関連する有害事象は2.1項に示した。

4.1 バイタルサイン

バイタルサインの異常変動を表 18に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、バイタルサインのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-8.2.1、ISS Table 14b-8.2.2、ISS Table 14b-8.2.3、ISS Table 14b-8.2.4、ISS Table 14b-8.2.5及びISS Table 14b-8.2.6）。同様に、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも、バイタルサインのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-8.2.1、ISS Table 14a-8.2.2、ISS Table 14a-8.2.3、ISS Table 14a-8.2.4、ISS Table 14a-8.2.5及びISS Table 14a-8.2.6）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の5%以上に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧160 mmHg以上（17.9%）、ベースラインから10%以上の体重増加（12.1%）、拡張期血圧50 mmHg以下（9.5%）、収縮期血圧90 mmHg以下（7.4%）及びベースラインから10%以上の体重減少（5.3%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも、結果はほぼ同様であった。960 mg QD単独投与全癌腫被験者の5%以上に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧160 mmHg以上（16.2%）、ベースラインから10%以上の体重増加（9.4%）、拡張期血圧50 mmHg以下（7.7%）、収縮期血圧90 mmHg以下（6.5%）及びベースラインから10%以上の体重減少（6.2%）であった。

単独投与全被験者の5%以上に認められたバイタルサインの異常変動は、収縮期血圧160 mmHg以上（15.2%）、ベースラインから10%以上の体重増加（9.6%）、拡張期血圧50 mmHg以下（8.0%）、収縮期血圧90 mmHg以下（8.0%）、ベースラインから10%以上の体重減少（6.8%）及び脈拍数120 bpm超（6.1%）であった。

表 18　バイタルサインの異常変動（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Pulse rate					
> 120 bpm	9 (4.7)	3 (3.4)	1 (1.6)	13 (3.8)	26 (6.1)
< 50 bpm	3 (1.6)	2 (2.3)	7 (11.3)	12 (3.5)	15 (3.5)
Systolic blood pressure					
≥ 160 mmHg	34 (17.9)	9 (10.3)	12 (19.4)	55 (16.2)	65 (15.2)
≤ 90 mmHg	14 (7.4)	2 (2.3)	6 (9.7)	22 (6.5)	34 (8.0)
Diastolic blood pressure					
≥ 105 mmHg	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
≤ 50 mmHg	18 (9.5)	4 (4.6)	4 (6.5)	26 (7.7)	34 (8.0)
Weight					
Decease ≥ 10% from baseline	10 (5.3)	4 (4.6)	7 (11.3)	21 (6.2)	29 (6.8)
Increase ≥ 10% from baseline	23 (12.1)	6 (6.9)	3 (4.8)	32 (9.4)	41 (9.6)
Body temperature					
> 39°C	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.5)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily
Source:　ISS Table 14a-8.1 and ISS Table 14b-8.1

4.2　心電図

心電図パラメータのカテゴリー別の要約を表 19に示す。

心電図データが得られた（1.1.2.4項参照）960 mg QD単独投与NSCLC被験者において、ベースライン後のQTcF間隔の延長が認められた被験者は少なく、ベースライン後のQTcF間隔の最大値が450 msec超～480 msec以下、及び480 msec超～500 msec以下であった被験者はそれぞれ5.8%及び0.5%であった。ベースライン後のQTcF間隔の最大値が500 msec超の被験者は認められなかった。QTcF間隔のベースラインからの変化量についても、30 msec超～60 msec以下であった被験者は少なく7.4%であり、60 msec超の被験者は認められなかった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも、結果はおおむね一致していた。960 mg QD単独投与全癌腫被験者では、ベースライン後のQTcF間隔の延長が認められた被験者は少なく、ベースライン後のQTcF間隔の最大値が450 msec超～480 msec以下、及び480 msec超～500 msec以下であった被験者はそれぞれ5.9%及び0.3%であった。ベースライン後のQTcF間隔の最大値が500 msec超の被験者は認められなかった。QTcF間隔のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下であった被験者は7.7%であり、60 msec超の被験者は認められなかった。

単独投与全被験者では、ベースライン後のQTcF間隔の延長が認められた被験者は少なく、ベースライン後のQTcF間隔の最大値が450 msec超～480 msec以下、及び480 msec超～500 msec以下であった被験者はそれぞれ7.3%及び0.2%であった。ベースライン後のQTcF間隔の最大値が500 msec超の被験者は1例（0.2%）であった。当該被験者のベースラインのQTcF間隔は481 msecであった。QTcF間隔延長時に有害事象は認められず、また、試験期間中のいずれの時点でも器官別大分類の心臓障害及び神経系障害の有害事象や、その他の臨床的に関連が疑われる事象は認められなかった。QTcF間隔

のベースラインからの変化量が30 msec超～60 msec以下であった被験者は8.7%であり、60 msec超の被験者は認められなかった。

表 19　心電図パラメータのカテゴリー別の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Parameter	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
QTcF interval					
Baseline					
≤ 450 msec	144 (75.8)	70 (80.5)	57 (91.9)	271 (79.9)	342 (80.1)
> 450 to 480 msec	5 (2.6)	1 (1.1)	1 (1.6)	7 (2.1)	11 (2.6)
> 480 to 500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
> 500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	41 (21.6)	16 (18.4)	4 (6.5)	61 (18.0)	73 (17.1)
Maximum postbaseline					
≤ 450 msec	137 (72.1)	65 (74.7)	55 (88.7)	257 (75.8)	321 (75.2)
> 450 to 480 msec	11 (5.8)	6 (6.9)	3 (4.8)	20 (5.9)	31 (7.3)
> 480 to 500 msec	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)
> 500 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
Missing	41 (21.6)	16 (18.4)	4 (6.5)	61 (18.0)	73 (17.1)
Maximum increase from baseline					
≤ 30 msec	133 (70.0)	62 (71.3)	52 (83.9)	247 (72.9)	311 (72.8)
> 30 to 60 msec	14 (7.4)	7 (8.0)	5 (8.1)	26 (7.7)	37 (8.7)
> 60 msec	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	43 (22.6)	18 (20.7)	5 (8.1)	66 (19.5)	79 (18.5)
Heart rate					
> 25% decrease from baseline to < 50 bpm	1 (0.5)	2 (2.3)	2 (3.2)	5 (1.5)	5 (1.2)
> 25% increase from baseline to > 100 bpm	5 (2.6)	2 (2.3)	4 (6.5)	11 (3.2)	15 (3.5)
PR interval					
> 25% increase to PR > 200 msec	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.7)
QRS interval					
> 25% increase to QRS > 120 msec	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily; QTcF = QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula

Source:　ISS Table 14a-7.6 and ISS Table 14b-7.6

曝露量-QTc解析では、QT間隔に対するsotorasibの臨床的に重要な影響は認められなかった（モジュール2.7.2 4項）。

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

人種、年齢及び性別の内因性要因による部分集団別に有害事象を解析した結果を以下の項に示す。癌腫別の部分集団の解析結果については、本概要全体にわたり示し、必要に応じて考察した。

なお、一部の部分集団については被験者数が少なく比較が困難であった。

5.1.1 人種

人種の部分集団別による有害事象の要約を表 20に示す。

有害事象の発現率は人種の部分集団間でほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、白人被験者の152例中151例（99.3%）、アジア人被験者の30例中28例（93.3%）、黒人被験者の4例中4例（100%）、その他の人種の被験者の4例中4例（100%）に有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は、白人被験者の103例（67.8%）、アジア人被験者の21例（70.0%）、黒人被験者の1例（25.0%）、その他の人種の被験者の3例（75.0%）に認められた。グレード3以上の有害事象は、白人被験者の92例（60.5%）、アジア人被験者の17例（56.7%）、黒人被験者の3例（75.0%）、その他の人種の被験者の2例（50.0%）に認められた。重篤な有害事象は、白人被験者の80例（52.6%）、アジア人被験者の16例（53.3%）、黒人被験者の3例（75.0%）に認められ、その他の人種の被験者では認められなかった。死亡に至った有害事象は、白人被験者の24例（15.8%）、アジア人被験者の6例（20.0%）、黒人被験者の1例（25.0%）に認められ、その他の人種の被験者では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、白人被験者の16例（10.5%）、アジア人被験者の2例（6.7%）に認められ、黒人被験者及びその他の人種の被験者では認められなかった。

白人被験者及びアジア人被験者では、全体集団での有害事象発現率と同様に、有害事象の発現率は960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。黒人被験者及びその他の人種の被験者については、被験者数が少なく比較が困難であった。

表 20　有害事象の要約：人種の部分集団別（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Race: White					
Number of subjects in this subgroup	152	59	45	256	332
All TEAEs	151 (99.3)	56 (94.9)	43 (95.6)	250 (97.7)	323 (97.3)
Grade ≥ 3	92 (60.5)	21 (35.6)	28 (62.2)	141 (55.1)	178 (53.6)
Grade ≥ 4	29 (19.1)	2 (3.4)	13 (28.9)	44 (17.2)	60 (18.1)
Serious adverse events	80 (52.6)	17 (28.8)	27 (60.0)	124 (48.4)	152 (45.8)
Leading to discontinuation of investigational product	16 (10.5)	1 (1.7)	3 (6.7)	20 (7.8)	23 (6.9)
Fatal adverse events	24 (15.8)	2 (3.4)	13 (28.9)	39 (15.2)	51 (15.4)
Treatment-related TEAEs	103 (67.8)	27 (45.8)	17 (37.8)	147 (57.4)	194 (58.4)
Race: Black					
Number of subjects in this subgroup	4	1	3	8	12
All TEAEs	4 (100.0)	1 (100.0)	3 (100.0)	8 (100.0)	12 (100.0)
Grade ≥ 3	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	8 (66.7)
Grade ≥ 4	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Serious adverse events	3 (75.0)	0 (0.0)	1 (33.3)	4 (50.0)	7 (58.3)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
Fatal adverse events	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (8.3)
Treatment-related TEAEs	1 (25.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	3 (37.5)	7 (58.3)
Race: Asian					
Number of subjects in this subgroup	30	23	12	65	67
All TEAEs	28 (93.3)	22 (95.7)	7 (58.3)	57 (87.7)	58 (86.6)
Grade ≥ 3	17 (56.7)	6 (26.1)	3 (25.0)	26 (40.0)	27 (40.3)
Grade ≥ 4	8 (26.7)	1 (4.3)	3 (25.0)	12 (18.5)	12 (17.9)
Serious adverse events	16 (53.3)	3 (13.0)	4 (33.3)	23 (35.4)	23 (34.3)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.0)
Fatal adverse events	6 (20.0)	0 (0.0)	3 (25.0)	9 (13.8)	9 (13.4)
Treatment-related TEAEs	21 (70.0)	14 (60.9)	4 (33.3)	39 (60.0)	40 (59.7)
Race: Others					
Number of subjects in this subgroup	4	4	2	10	16
All TEAEs	4 (100.0)	4 (100.0)	2 (100.0)	10 (100.0)	16 (100.0)
Grade ≥ 3	2 (50.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	5 (50.0)	10 (62.5)
Grade ≥ 4	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (12.5)
Serious adverse events	0 (0.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (31.3)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)
Treatment-related TEAEs	3 (75.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	6 (60.0)	10 (62.5)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily; TEAEs = treatment emergent adverse events
Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
Source: ISS Table 14a-6.1.8, ISS Table 14a-6.1.9, ISS Table 14a-6.1.10, ISS Table 14a-6.1.11, ISS Table 14b-6.1.8, ISS Table 14b-6.1.9, ISS Table 14b-6.1.10, and ISS Table 14b-6.1.11

比較的よく見られる有害事象（人種別）

人種の部分集団間で、有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

白人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（74.3%）、筋骨格系および結合組織障害（54.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態（51.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（48.7%）、感染症および寄生

虫症（45.4%）、臨床検査（40.1%）、代謝および栄養障害（39.5%）、神経系障害（29.6%）、皮膚および皮下組織障害（24.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.8）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（46.7%）、悪心（30.3%）、疲労（27.0%）、AST増加（20.4%）、ALT増加、背部痛（各19.7%）、便秘、呼吸困難（各19.1%）、嘔吐（17.8%）、咳嗽（15.8%）、末梢性浮腫（14.5%）、関節痛、血中ALP増加（各13.2%）、食欲減退（11.8%）、貧血（11.2%）及び腹痛（10.5%）であった。

アジア人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（63.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（43.3%）、代謝および栄養障害（40.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態、皮膚および皮下組織障害（各33.3%）、臨床検査（30.0%）、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害（各26.7%）及び精神障害（20.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.10）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（26.7%）、食欲減退（20.0%）、AST増加、悪心、肺炎、そう痒症（各16.7%）、低ナトリウム血症、ALT増加、嘔吐（各13.3%）、背部痛、便秘、咳嗽、体重減少、疲労、頭痛、血中ALP増加、不眠症、斑状丘疹状皮疹及び発熱（各10.0%）であった。

黒人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（2例以上に発現）は、胃腸障害、臨床検査、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害及び血管障害（各50.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.9）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（2例以上に発現）は、湿性咳嗽（50.0%）であった。

その他の人種の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（2例以上に発現）は、臨床検査、神経系障害（各75.0%）、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害（各50.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.11）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（2例以上に発現）は、ALT増加、AST増加（各75.0%）、血中ALP増加、背部痛及び下痢（各50.0%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.8、ISS Table 14a-6.3.9、ISS Table 14a-6.3.10及びISS Table 14a-6.3.11）。

重篤な有害事象（人種別）

人種の部分集団間で、重篤な有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

白人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（13.2%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、感染症および寄生虫症（各12.5%）、胃腸障害（9.2%）、筋骨格系および結合組織障害（7.9%）、傷害、中毒および処置合併症（5.9%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.23）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（6.6%）、NSCLC、胸水（各4.6%）、

呼吸不全（3.9%）、背部痛（3.3%）、遠隔転移を伴う肺癌（2.6%）、下痢及び肺塞栓症（各2.0%）であった。

アジア人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率10%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（26.7%）、胃腸障害、代謝および栄養障害（各13.3%）、感染症および寄生虫症（10.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.25）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、肺炎（10.0%）、疲労、低ナトリウム血症、NSCLC、胸水及び肺臓炎（各6.7%）であった。

黒人被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の2例以上に認められた器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.24）。

その他の人種の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者に重篤な有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.26）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.23、ISS Table 14a-6.3.24、ISS Table 14a-6.3.25及びISS Table 14a-6.3.26）。

5.1.2 年齢

年齢の部分集団別による有害事象の要約を表 21に示す。

有害事象の発現率は年齢の部分集団間でほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、65歳未満の被験者87例中86例（98.9%）、65歳以上の被験者103例中101例（98.1%）、75歳未満の被験者169例中166例（98.2%）、75歳以上の被験者21例中21例（100%）に有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は、65歳未満では56例（64.4%）、65歳以上では72例（69.9%）、75歳未満では112例（66.3%）、75歳以上では16例（76.2%）に認められた。グレード3以上の有害事象は、65歳未満では55例（63.2%）、65歳以上では59例（57.3%）、75歳未満では102例（60.4%）、75歳以上では12例（57.1%）に認められた。重篤な有害事象は、65歳未満では48例（55.2%）、65歳以上では51例（49.5%）、75歳未満では91例（53.8%）、75歳以上では8例（38.1%）に認められた。死亡に至った有害事象は、65歳未満では15例（17.2%）、65歳以上では16例（15.5%）、75歳未満では28例（16.6%）、75歳以上では3例（14.3%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、65歳未満では8例（9.2%）、65歳以上では10例（9.7%）、75歳未満では17例（10.1%）、75歳以上では1例（4.8%）に認められた。

65歳未満及び75歳未満の被験者では、全体集団での有害事象発現率と同様に、有害事象の発現率は960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。65歳以上及び75歳以上の被験者では、有害事象の発現率は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者、960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者で同程度であった。

表 21　有害事象の要約：年齢の部分集団別（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Age: < 65					
Number of subjects in this subgroup	87	65	37	189	230
All TEAEs	86 (98.9)	61 (93.8)	36 (97.3)	183 (96.8)	222 (96.5)
Grade ≥ 3	55 (63.2)	20 (30.8)	20 (54.1)	95 (50.3)	116 (50.4)
Grade ≥ 4	18 (20.7)	2 (3.1)	7 (18.9)	27 (14.3)	34 (14.8)
Serious adverse events	48 (55.2)	12 (18.5)	19 (51.4)	79 (41.8)	94 (40.9)
Leading to discontinuation of investigational product	8 (9.2)	0 (0.0)	1 (2.7)	9 (4.8)	11 (4.8)
Fatal adverse events	15 (17.2)	1 (1.5)	7 (18.9)	23 (12.2)	28 (12.2)
Treatment-related TEAEs	56 (64.4)	31 (47.7)	16 (43.2)	103 (54.5)	126 (54.8)
Age: ≥ 65 years					
Number of subjects in this subgroup	103	22	25	150	197
All TEAEs	101 (98.1)	22 (100.0)	19 (76.0)	142 (94.7)	187 (94.9)
Grade ≥ 3	59 (57.3)	9 (40.9)	13 (52.0)	81 (54.0)	107 (54.3)
Grade ≥ 4	21 (20.4)	1 (4.5)	9 (36.0)	31 (20.7)	41 (20.8)
Serious adverse events	51 (49.5)	10 (45.5)	13 (52.0)	74 (49.3)	93 (47.2)
Leading to discontinuation of investigational product	10 (9.7)	1 (4.5)	2 (8.0)	13 (8.7)	16 (8.1)
Fatal adverse events	16 (15.5)	1 (4.5)	9 (36.0)	26 (17.3)	34 (17.3)
Treatment-related TEAEs	72 (69.9)	13 (59.1)	7 (28.0)	92 (61.3)	125 (63.5)
Age: < 75 years					
Number of subjects in this subgroup	169	81	57	307	380
All TEAEs	166 (98.2)	77 (95.1)	52 (91.2)	295 (96.1)	364 (95.8)
Grade ≥ 3	102 (60.4)	28 (34.6)	31 (54.4)	161 (52.4)	197 (51.8)
Grade ≥ 4	36 (21.3)	3 (3.7)	15 (26.3)	54 (17.6)	68 (17.9)
Serious adverse events	91 (53.8)	21 (25.9)	30 (52.6)	142 (46.3)	169 (44.5)
Leading to discontinuation of investigational product	17 (10.1)	0 (0.0)	2 (3.5)	19 (6.2)	23 (6.1)
Fatal adverse events	28 (16.6)	2 (2.5)	15 (26.3)	45 (14.7)	55 (14.5)
Treatment-related TEAEs	112 (66.3)	41 (50.6)	21 (36.8)	174 (56.7)	219 (57.6)
Age: ≥ 75 years					
Number of subjects in this subgroup	21	6	5	32	47
All TEAEs	21 (100.0)	6 (100.0)	3 (60.0)	30 (93.8)	45 (95.7)
Grade ≥ 3	12 (57.1)	1 (16.7)	2 (40.0)	15 (46.9)	26 (55.3)
Grade ≥ 4	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (12.5)	7 (14.9)
Serious adverse events	8 (38.1)	1 (16.7)	2 (40.0)	11 (34.4)	18 (38.3)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (4.8)	1 (16.7)	1 (20.0)	3 (9.4)	4 (8.5)
Fatal adverse events	3 (14.3)	0 (0.0)	1 (20.0)	4 (12.5)	7 (14.9)
Treatment-related TEAEs	16 (76.2)	3 (50.0)	2 (40.0)	21 (65.6)	32 (68.1)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily; TEAEs = treatment emergent adverse events
Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
Source: ISS Table 14a-6.1.2, ISS Table 14a-6.1.3, ISS Table 14a-6.1.4, ISS Table 14a-6.1.5, ISS Table 14b-6.1.2, ISS Table 14b-6.1.3, ISS Table 14b-6.1.4, and ISS Table 14b-6.1.5

比較的よく見られる有害事象（年齢別）

年齢の部分集団間で、有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

65歳未満の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（71.3%）、筋骨格系および結合組織障害（52.9%）、一般・全身障害および投与部位の状態、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各48.3%）、代謝および栄養

障害（40.2%）、感染症および寄生虫症（39.1%）、臨床検査（35.6%）、神経系障害（28.7%）、皮膚および皮下組織障害（24.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.2）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（44.8%）、悪心（28.7%）、AST増加（21.8%）、ALT増加（20.7%）、疲労（19.5%）、嘔吐（18.4%）、呼吸困難（17.2%）、背部痛、便秘（各16.1%）、貧血、関節痛、咳嗽、血中ALP増加（各14.9%）、頭痛（12.6%）、不眠症、肺炎（各11.5%）、食欲減退、末梢性浮腫及び胸水（各10.3%）であった。

65歳以上の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（71.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態、筋骨格系および結合組織障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各46.6%）、感染症および寄生虫症、臨床検査（各42.7%）、代謝および栄養障害（38.8%）、神経系障害（28.2%）、皮膚および皮下組織障害（26.2%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.3）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（41.7%）、疲労、悪心（各26.2%）、AST増加、背部痛（各20.4%）、ALT増加（19.4%）、便秘（17.5%）、呼吸困難（16.5%）、嘔吐（15.5%）、食欲減退（14.6%）、咳嗽、末梢性浮腫（各13.6%）、血中ALP増加（12.6%）、腹痛、関節痛及び湿性咳嗽（各10.7%）であった。

75歳未満の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（71.0%）、筋骨格系および結合組織障害（51.5%）、一般・全身障害および投与部位の状態（48.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（47.3%）、感染症および寄生虫症（42.0%）、代謝および栄養障害（40.8%）、臨床検査（37.3%）、神経系障害（29.0%）、皮膚および皮下組織障害（26.0%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.4）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（42.6%）、悪心（28.4%）、疲労（22.5%）、AST増加（20.7%）、背部痛、ALT増加（各19.5%）、呼吸困難、嘔吐（各17.2%）、便秘（16.0%）、関節痛、咳嗽、血中ALP増加（各14.2%）、貧血、食欲減退、末梢性浮腫（各12.4%）、肺炎（11.2%）、頭痛（10.7%）、腹痛及び発熱（各10.1%）であった。

75歳以上の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（76.2%）、臨床検査（57.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（47.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態（38.1%）、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害（各33.3%）、代謝および栄養障害、血管障害（各28.6%）及び神経系障害（23.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.5）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（47.6%）、疲労（28.6%）、便秘、ALT増加、AST増加（各23.8%）、悪心（19.0%）、咳嗽、食欲減退、体重減少、白血球数減少、呼吸困難、胸水及び嘔吐（各14.3%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.2、ISS Table 14a-6.3.3、ISS Table 14a-6.3.4及びISS Table 14a-6.3.5）。

重篤な有害事象（年齢別）

年齢の部分集団間で、重篤な有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

65歳未満の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、感染症および寄生虫症（各16.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（14.9%）及び胃腸障害（11.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.17）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（10.3%）、NSCLC（8.0%）、呼吸困難、遠隔転移を伴う肺癌、胸水、肺臓炎（各3.4%）、腹痛、背部痛、蜂巣炎、下痢、悪心、呼吸不全及び嘔吐（各2.3%）であった。

65歳以上の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（14.6%）、感染症および寄生虫症（8.7%）、胃腸障害、筋骨格系および結合組織障害（各7.8%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、心臓障害（各6.8%）、傷害、中毒および処置合併症（5.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.18）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、胸水（5.8%）、肺炎、呼吸不全（各4.9%）及び背部痛（2.9%）であった。

75歳未満の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（13.6%）、感染症および寄生虫症（13.0%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.2%）、胃腸障害（8.9%）、筋骨格系および結合組織障害（6.5%）及び心臓障害（5.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.19）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（7.7%）、NSCLC（5.3%）、胸水（4.1%）、呼吸不全（3.6%）及び背部痛（3.0%）であった。

75歳以上の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（23.8%）、胃腸障害（14.3%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（9.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.20）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、胸水（9.5%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.17、ISS Table 14a-6.3.18、ISS Table 14a-6.3.19及びISS Table 14a-6.3.20）。

5.1.3 性別

性別の部分集団別による有害事象の要約を表 22に示す。

有害事象の発現率は、女性被験者よりも男性被験者で低い傾向が認められた。しかし、死亡に至った有害事象を含め、報告された有害事象を評価した結果、性別間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、男性被験者の88例中86例（97.7%）、女性被験者の102例中101例（99.0%）に有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は、男性被験者の58例（65.9%）、女性被験者の70例（68.6%）に認められた。グレード3以上の有害事象は、男性被験者の50例（56.8%）、女性被験者の64例（62.7%）に認められた。重篤な有害事象は、男性被験者の41例（46.6%）、女性被験者の58例（56.9%）に認められた。死亡に至った有害事象は、男性被験者の11例（12.5%）、女性被験者の20例（19.6%）に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象は、男性被験者の9例（10.2%）、女性被験者の9例（8.8%）に認められた。

男性被験者及び女性被験者のいずれにおいても、全体集団での有害事象発現率と同様に、有害事象の発現率は960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。

表 22　有害事象の要約：性別の部分集団別（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Sex: Men					
Number of subjects in this subgroup	88	43	38	169	200
All TEAEs	86 (97.7)	41 (95.3)	34 (89.5)	161 (95.3)	191 (95.5)
Grade ≥ 3	50 (56.8)	16 (37.2)	19 (50.0)	85 (50.3)	104 (52.0)
Grade ≥ 4	14 (15.9)	2 (4.7)	8 (21.1)	24 (14.2)	31 (15.5)
Serious adverse events	41 (46.6)	11 (25.6)	19 (50.0)	71 (42.0)	83 (41.5)
Leading to discontinuation of investigational product	9 (10.2)	1 (2.3)	2 (5.3)	12 (7.1)	14 (7.0)
Fatal adverse events	11 (12.5)	1 (2.3)	8 (21.1)	20 (11.8)	26 (13.0)
Treatment-related TEAEs	58 (65.9)	23 (53.5)	16 (42.1)	97 (57.4)	114 (57.0)
Sex: Women					
Number of subjects in this subgroup	102	44	24	170	227
All TEAEs	101 (99.0)	42 (95.5)	21 (87.5)	164 (96.5)	218 (96.0)
Grade ≥ 3	64 (62.7)	13 (29.5)	14 (58.3)	91 (53.5)	119 (52.4)
Grade ≥ 4	25 (24.5)	1 (2.3)	8 (33.3)	34 (20.0)	44 (19.4)
Serious adverse events	58 (56.9)	11 (25.0)	13 (54.2)	82 (48.2)	104 (45.8)
Leading to discontinuation of investigational product	9 (8.8)	0 (0.0)	1 (4.2)	10 (5.9)	13 (5.7)
Fatal adverse events	20 (19.6)	1 (2.3)	8 (33.3)	29 (17.1)	36 (15.9)
Treatment-related TEAEs	70 (68.6)	21 (47.7)	7 (29.2)	98 (57.6)	137 (60.4)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily; TEAEs = treatment emergent adverse events
Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
Source: ISS Table 14a-6.1.6, ISS Table 14a-6.1.7, ISS Table 14b-6.1.6, and ISS Table 14b-6.1.7

比較的よく見られる有害事象（性別）

性別の部分集団間で、有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

女性被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（73.5%）、筋骨格系および結合組織障害（51.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（49.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（46.1%）、感染症および寄生虫症（42.2%）、代謝および栄養障害（40.2%）、臨床検査（36.3%）、神経系障害（32.4%）、皮膚および皮下組織障害（24.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.6）。また、960 mg

QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（45.1%）、悪心（32.4%）、背部痛（22.5%）、疲労（21.6%）、AST増加（20.6%）、ALT増加（19.6%）、便秘（18.6%）、嘔吐（16.7%）、貧血（15.7%）、関節痛、呼吸困難（各13.7%）、食欲減退、血中ALP増加（各12.7%）、咳嗽（11.8%）、腹痛及び末梢性浮腫（各10.8%）であった。

男性被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（69.3%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（48.9%）、筋骨格系および結合組織障害（47.7%）、一般・全身障害および投与部位の状態（45.5%）、臨床検査（43.2%）、感染症および寄生虫症（39.8%）、代謝および栄養障害（38.6%）、皮膚および皮下組織障害（26.1%）及び神経系障害（23.9%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.7）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（40.9%）、疲労（25.0%）、悪心、AST増加（各21.6%）、呼吸困難、ALT増加（各20.5%）、咳嗽、嘔吐（各17.0%）、便秘、血中ALP増加（各14.8%）、背部痛、末梢性浮腫、肺炎（各13.6%）、食欲減退（12.5%）、関節痛（11.4%）、頭痛、そう痒症及び発熱（各10.2%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.6及びISS Table 14a-6.3.7）。

重篤な有害事象（性別）

性別の部分集団間で、重篤な有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

女性被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各15.7%）、感染症および寄生虫症（13.7%）及び胃腸障害（9.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.21）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（6.9%）、NSCLC、呼吸不全（各5.9%）、胸水（4.9%）、下痢（2.9%）、蜂巣炎、呼吸困難、喀血、肺の悪性新生物、遠隔転移を伴う肺癌及び疼痛（各2.0%）であった。

男性被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（13.6%）、感染症および寄生虫症、筋骨格系および結合組織障害（各10.2%）、胃腸障害（9.1%）、心臓障害（8.0%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（5.7%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.22）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（8.0%）、背部痛、胸水（各4.5%）、NSCLC（3.4%）、疲労、悪心、低ナトリウム血症、ALT増加、遠隔転移を伴う肺癌、病的骨折、肺臓炎、肺塞栓症及び嘔吐（各2.3%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.21及びISS Table 14a-6.3.22）。

5.2 外因性要因

地域の外因性要因による部分集団別に有害事象を解析した結果を以下の項に示す。投与レジメン別及び食事条件別（食後投与／空腹時投与）の部分集団の解析結果については、モジュール5.3.5.3-1に示す。

5.2.1 地域

地域の部分集団別による有害事象の要約を表 23に示す。

有害事象の発現率は地域の部分集団間でほぼ同様であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、北米の被験者の136例中133例（97.8%）、欧州の被験者の31例中31例（100%）、アジアの被験者の17例中17例（100%）、その他の地域の被験者の6例中6例（100%）に有害事象が認められた。治験薬と関連のある有害事象は、北米の被験者の91例（66.9%）、欧州の被験者の19例（61.3%）、アジアの被験者の12例（70.6%）、その他の地域の被験者の6例（100%）に認められた。グレード3以上の有害事象は、北米の被験者の80例（58.8%）、欧州の被験者の21例（67.7%）、アジアの被験者の11例（64.7%）、その他の地域の被験者の2例（33.3%）に認められた。重篤な有害事象は、北米の被験者の68例（50.0%）、欧州の被験者の18例（58.1%）、アジアの被験者の11例（64.7%）、その他の地域の被験者の2例（33.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は、北米の被験者の23例（16.9%）、欧州の被験者の4例（12.9%）、アジアの被験者の4例（23.5%）に認められ、その他の地域の被験者では認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、北米の被験者の11例（8.1%）、欧州の被験者の4例（12.9%）、アジアの被験者の2例（11.8%）、その他の地域の被験者の1例（16.7%）に認められた。

北米、欧州及びアジアの被験者では、全体集団での有害事象発現率と同様に、有害事象の発現率は960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。その他の地域の被験者については、被験者数が少なく比較が困難であった。

表 23　有害事象の要約：地域の部分集団別（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 190) n (%)	CRC (N = 87) n (%)	Other Tumor Types (N = 62) n (%)	Any Tumor Type (N = 339) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 427) n (%)
Region: North America					
Number of subjects in this subgroup	136	47	34	217	291
All TEAEs	133 (97.8)	45 (95.7)	32 (94.1)	210 (96.8)	280 (96.2)
Grade ≥ 3	80 (58.8)	15 (31.9)	20 (58.8)	115 (53.0)	155 (53.3)
Grade ≥ 4	27 (19.9)	0 (0.0)	9 (26.5)	36 (16.6)	50 (17.2)
Serious adverse events	68 (50.0)	13 (27.7)	18 (52.9)	99 (45.6)	127 (43.6)
Leading to discontinuation of investigational product	11 (8.1)	0 (0.0)	3 (8.8)	14 (6.5)	19 (6.5)
Fatal adverse events	23 (16.9)	0 (0.0)	9 (26.5)	32 (14.7)	42 (14.4)
Treatment-related TEAEs	91 (66.9)	17 (36.2)	13 (38.2)	121 (55.8)	169 (58.1)
Region: Europe					
Number of subjects in this subgroup	31	13	14	58	59
All TEAEs	31 (100.0)	12 (92.3)	14 (100.0)	57 (98.3)	58 (98.3)
Grade ≥ 3	21 (67.7)	4 (30.8)	8 (57.1)	33 (56.9)	34 (57.6)
Grade ≥ 4	6 (19.4)	1 (7.7)	4 (28.6)	11 (19.0)	11 (18.6)
Serious adverse events	18 (58.1)	2 (15.4)	8 (57.1)	28 (48.3)	29 (49.2)
Leading to discontinuation of investigational product	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.9)	4 (6.8)
Fatal adverse events	4 (12.9)	1 (7.7)	4 (28.6)	9 (15.5)	9 (15.3)
Treatment-related TEAEs	19 (61.3)	10 (76.9)	4 (28.6)	33 (56.9)	34 (57.6)
Region: Asia					
Number of subjects in this subgroup	17	21	12	50	51
All TEAEs	17 (100.0)	20 (95.2)	7 (58.3)	44 (88.0)	45 (88.2)
Grade ≥ 3	11 (64.7)	6 (28.6)	3 (25.0)	20 (40.0)	21 (41.2)
Grade ≥ 4	6 (35.3)	1 (4.8)	3 (25.0)	10 (20.0)	10 (19.6)
Serious adverse events	11 (64.7)	3 (14.3)	4 (33.3)	18 (36.0)	18 (35.3)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (3.9)
Fatal adverse events	4 (23.5)	0 (0.0)	3 (25.0)	7 (14.0)	7 (13.7)
Treatment-related TEAEs	12 (70.6)	13 (61.9)	4 (33.3)	29 (58.0)	30 (58.8)
Region: Rest of world					
Number of subjects in this subgroup	6	6	2	14	26
All TEAEs	6 (100.0)	6 (100.0)	2 (100.0)	14 (100.0)	26 (100.0)
Grade ≥ 3	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (100.0)	8 (57.1)	13 (50.0)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (15.4)
Serious adverse events	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (100.0)	8 (57.1)	13 (50.0)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	2 (7.7)
Fatal adverse events	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (15.4)
Treatment-related TEAEs	6 (100.0)	4 (66.7)	2 (100.0)	12 (85.7)	18 (69.2)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once-daily; TEAEs = treatment emergent adverse events
Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
Source: ISS Table 14a-6.1.12, ISS Table 14a-6.1.13, ISS Table 14a-6.1.14, ISS Table 14a-6.1.15, ISS Table 14b-6.1.12, ISS Table 14b-6.1.13, ISS Table 14b-6.1.14, and ISS Table 14b-6.1.15

比較的よく見られる有害事象（地域別）

地域の部分集団間で、有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

北米の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（72.8%）、筋骨格系および結合組織障害（55.9%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（52.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態（49.3%）、代謝および栄養

障害（39.7%）、感染症および寄生虫症、臨床検査（各39.0%）、神経系障害（33.8%）、皮膚および皮下組織障害（21.3%）、精神障害及び血管障害（各20.6%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.12）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（45.6%）、悪心（26.5%）、疲労（25.0%）、背部痛（22.8%）、AST増加（20.6%）、ALT増加（19.9%）、呼吸困難（18.4%）、咳嗽、嘔吐（各17.6%）、便秘（16.9%）、血中ALP増加（13.2%）、頭痛（12.5%）、関節痛、食欲減退、不眠症、肺炎（各11.8%）、腹痛、貧血、末梢性浮腫（各11.0%）、浮動性めまい、低カリウム血症及び湿性咳嗽（各10.3%）であった。

欧州の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（67.7%）、感染症および寄生虫症、臨床検査（各48.4%）、一般・全身障害および投与部位の状態（41.9%）、代謝および栄養障害、筋骨格系および結合組織障害（各35.5%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（32.3%）、皮膚および皮下組織障害（25.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.13）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、下痢（48.4%）、悪心（32.3%）、AST増加（25.8%）、ALT増加、末梢性浮腫（各22.6%）、便秘、呼吸困難（各19.4%）、貧血、関節痛、無力症、疲労、血中ALP増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（各16.1%）、胸水、嘔吐及び体重減少（各12.9%）であった。

アジアの被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（発現率20%以上）は、胃腸障害（70.6%）、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、皮膚および皮下組織障害（各41.2%）、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症（各35.3%）及び臨床検査（23.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.14）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（発現率10%以上）は、食欲減退、下痢、肺炎（各23.5%）、貧血、ALT増加、AST増加、悪心、そう痒症、発熱、嘔吐（各17.6%）、肝機能異常、背部痛、咳嗽、血中ALP増加、疼痛、高カルシウム血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、斑状丘疹状皮疹、NSCLC及び胸水（各11.8%）であった。

その他の地域の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の有害事象（2例以上に発現）は、筋骨格系および結合組織障害（83.3%）、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態、感染症および寄生虫症、皮膚および皮下組織障害（各66.7%）、眼障害、臨床検査、代謝および栄養障害、神経系障害（各50.0%）、精神障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各33.3%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.15）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の有害事象（2例以上に発現）は、疲労（66.7%）、関節痛、悪心（各50.0%）、便秘、口腔カンジダ症、口腔咽頭痛及び四肢痛（各33.3%）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.12、ISS Table 14a-6.3.13、ISS Table 14a-6.3.14及びISS Table 14a-6.3.15）。

重篤な有害事象（地域別）

地域の部分集団間で、重篤な有害事象の種類に臨床的に意味のある差は認められなかった。

北米の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（発現率5%以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（15.4%）、感染症および寄生虫症（13.2%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）（11.0%）、胃腸障害（8.1%）、筋骨格系および結合組織障害（7.4%）、傷害、中毒および処置合併症（5.9%）及び心臓障害（5.1%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.27）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（発現率2%以上）は、肺炎（8.1%）、呼吸不全（5.1%）、NSCLC（4.4%）、胸水（3.7%）、背部痛、遠隔転移を伴う肺癌（各2.9%）、下痢、呼吸困難及び肺塞栓症（各2.2%）であった。

欧州の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）、胃腸障害（各12.9%）、肝胆道系障害、免疫系障害、臨床検査、呼吸器、胸郭および縦隔障害（各6.5%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.28）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、肺の悪性新生物及び胸水（各6.5%）であった。

アジアの被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた器官別大分類別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害（29.4%）、感染症および寄生虫症、代謝および栄養障害（各17.6%）、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）及び胃腸障害（各11.8%）であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.29）。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で多く認められた基本語別の重篤な有害事象（2例以上に発現）は、肺炎（17.6%）、低ナトリウム血症、NSCLC及び胸水（各11.8%）であった。

その他の地域の被験者では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の2例以上に認められた器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象はなかった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14b-6.3.30）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者及び単独投与全被験者でも結果はほぼ同様であった（モジュール5.3.5.3-1 ISS Table 14a-6.3.27、ISS Table 14a-6.3.28、ISS Table 14a-6.3.29及びISS Table 14a-6.3.30）。

5.3 日本人部分集団における安全性

本項には、20170543試験に組み入れられた日本人被験者の部分集団解析の結果を記載した。日本人被験者の部分集団解析のデータの詳細はモジュール5.3.5.3-2に示す。20170543試験（データカットオフ時点）では、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の190例中13例、960 mg QD単独投与全癌腫被験者の339例中37例が日本人被験者であった（表 付録-3）。この他に、20170543試験の第I相部分でNSCLC被験者1例がsotorasib 360 mg QD単独投与を受け、日本人の単独投与全被験者は計38例であった。以下では主に960 mg QD単独投与NSCLC被験者の結果について記載し、960 mg QD単独投与全癌腫被験者の結果と比較した。また必要に応じて、sotorasib 360 mgをQD単独投与されたNSCLC被験者の結果も示した。

5.3.1 被験者の内訳、人口統計学的特性及びその他の特性

日本人被験者の内訳及び中止理由、ベースラインの人口統計学的特性、並びにその他のベースライン特性をそれぞれ表 付録-3、表 付録-4及び表 付録-5に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、データカットオフ時点で8例（61.5%）が投与を中止していた。投与中止理由は増悪が6例（46.2%）、有害事象が2例（15.4%）であった。960 mg QD単独投与全癌腫被験者では、データカットオフ時点で治験薬の投与を中止した被験者は24例（64.9%）であり、投与中止理由は増悪が22例（59.5%）、有害事象が2例（5.4%）であった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者では、大部分が男性［10例（76.9%）］で、年齢の中央値（範囲）は56.0歳（41～78歳）であった。また、大部分が元喫煙者／現喫煙者［11例（84.6%）］、ベースラインのECOG PSが1［10例（76.9%）］で、13例全例（100%）に転移が認められた。前治療数の中央値は2であったが、大部分の被験者では前治療数が2以上［9例（69.2%）］であった。前治療歴のなかった1例を除く12例（92.3%）では、プラチナ製剤を含む化学療法と抗PD-1抗体／抗PD-L1抗体療法の両方の治療歴があった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者では、男性が多く［22例（59.5%）］、年齢の中央値（範囲）は61.0歳（34～82歳）であった。

ベースライン特性は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と960 mg QD単独投与全癌腫被験者でおおむね一致していたが、前治療数は960 mg QD単独投与全癌腫被験者（前治療数中央値：3）と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で少なかった。前治療数が4以上であった被験者は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者で1例（7.7%）であったのに対し、960 mg QD単独投与全癌腫被験者では14例（37.8%）であった。また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者ではベースラインのECOG PSが1［10例（76.9%）］の被験者が多かったのに対し、960 mg QD単独投与全癌腫被験者ではECOG PSが0［23例（62.2%）］の被験者が多かった。

5.3.2 曝露状況

日本人被験者におけるsotorasibの曝露状況の要約を表 24に示し、sotorasibの用量変更及び投与中断の要約を表 付録-6に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者における投与期間の中央値（範囲）は24.0週間（2.0～43.0週間）で、投与期間が6カ月以上及び9カ月以上の被験者はそれぞれ38.5%及び15.4%であった。

曝露量は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と比較して、960 mg QD単独投与全癌腫被験者でわずかに低かった。960 mg QD単独投与全癌腫被験者における投与期間の中央値（範囲）は18.0週間（0.9～43.0週間）で、投与期間が6カ月以上の被験者は21.6%であった。

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

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の3例（23.1%）がsotorasibを用量変更し、用量変更回数の中央値（範囲）は0回（0～217回）であった。用量変更理由はいずれも有害事象であった。

また、960 mg QD単独投与NSCLC被験者の7例（53.8%）が投与を中断し、投与中断回数の中央値（範囲）は7回（0～54回）であった。投与中断理由は有害事象が7例（53.8%）、治験実施計画書による規定が1例（7.7%）であった。

sotorasibを用量変更又は投与中断した被験者の割合は、960 mg QD単独投与NSCLC被験者と比較して、960 mg QD単独投与全癌腫被験者（用量変更：16.2%、投与中断：37.8%）でわずかに低かった。

表 24　日本人被験者におけるsotorasibの曝露状況の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 13) n (%)	CRC (N = 14) n (%)	Other Tumor Types (N = 10) n (%)	Any Tumor Type (N = 37) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 38) n (%)
Number of cycles started					
Mean	7.8	5.9	5.0	6.4	6.4
SD	4.5	3.0	2.9	3.7	3.6
Median	8.0	6.0	4.0	6.0	6.0
Q1, Q3	6.0, 11.0	4.0, 8.0	3.0, 8.0	4.0, 8.0	4.0, 8.0
Min, Max	1, 15	1, 12	1, 9	1, 15	1, 15
Number of doses per subject					
Mean	140.8	116.7	97.4	120.0	119.9
SD	84.8	57.2	62.9	69.8	68.8
Median	143.0	118.5	83.5	125.0	121.5
Q1, Q3	77.0, 211.0	84.0, 149.0	62.0, 153.0	77.0, 169.0	77.0, 169.0
Min, Max	14, 267	21, 233	6, 182	6, 267	6, 267
Duration on treatment (weeks)					
Mean	22.23	17.52	14.06	18.24	18.31
SD	12.87	8.86	8.81	10.67	10.53
Median	24.00	18.00	12.00	18.00	18.00
Q1, Q3	16.86, 30.14	12.00, 24.00	8.86, 21.86	11.86, 24.14	11.86, 24.14
Min, Max	2.0, 43.0	3.0, 35.1	0.9, 26.0	0.9, 43.0	0.9, 43.0
Number and percentage of subjects with treatment duration					
< 3 months	3 (23.1)	5 (35.7)	6 (60.0)	14 (37.8)	14 (36.8)
≥ 3 months	10 (76.9)	9 (64.3)	4 (40.0)	23 (62.2)	24 (63.2)
≥ 6 months	5 (38.5)	3 (21.4)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
≥ 9 months	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
≥ 12 months	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Average dose delivered (mg) per day[a]					
Mean	797.06	890.21	923.70	866.53	849.87
SD	227.70	141.15	110.78	174.40	200.35
Median	960.00	960.00	960.00	960.00	960.00
Q1, Q3	626.44, 960.00	909.27, 960.00	960.00, 960.00	875.65, 960.00	817.14, 960.00
Min, Max	371.6, 960.0	465.7, 960.0	608.6, 960.0	371.6, 960.0	233.4, 960.0
Relative dose intensity (%)[b]					
Mean	83.03	92.73	96.22	90.26	89.59
SD	23.72	14.70	11.54	18.17	18.39
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Q1, Q3	65.25, 100.00	94.72, 100.00	100.00, 100.00	91.21, 100.00	85.12, 100.00
Min, Max	38.7, 100.0	48.5, 100.0	63.4, 100.0	38.7, 100.0	38.7, 100.0

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

[a] Average dose delivered is the cumulative dose divided by the number of days on treatment.

[b] Relative dose intensity = actual dose intensity/planned dose intensity*100, where actual (planned) dose intensity is the actual (planned) cumulative dose (mg/kg) divided by the actual (planned) duration of investigational product administration (weeks).

Source: ISS JNDA Table 14-5.1

5.3.3 有害事象

日本人被験者における有害事象の要約を表 25に示す。

有害事象の発現率は、960 mg QD単独投与全癌腫被験者と比較して、960 mg QD単独投与NSCLC被験者でわずかに高かった。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例全例（100%）に有害事象が認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は11例（84.6%）に認められた。グレード3以上の有害事象は10例（76.9%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は4例（30.8%）に認められた。重篤な有害事象は8例（61.5%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は1例（7.7%）に認められた。死亡に至った有害事象は4例（30.8%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（15.4%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は1例（7.7%）に認められた。治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象は6例（46.2%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は4例（30.8%）に認められた（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の37例中32例（86.5%）に有害事象が認められた。このうち、治験薬と関連のある有害事象は22例（59.5%）に認められた。グレード3以上の有害事象は16例（43.2%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は6例（16.2%）に認められた。重篤な有害事象は13例（35.1%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は2例（5.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は7例（18.9%）に認められ、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は2例（5.4%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は1例（2.7%）に認められた。治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象は13例（35.1%）に認められ、このうち治験薬と関連のある事象は10例（27.0%）に認められた（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

表 25　日本人被験者における有害事象の要約（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
	NSCLC (N = 13) n (%)	CRC (N = 14) n (%)	Other Tumor Types (N = 10) n (%)	Any Tumor Type (N = 37) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 38) n (%)
All treatment-emergent adverse events	13 (100.0)	13 (92.9)	6 (60.0)	32 (86.5)	33 (86.8)
Grade ≥ 2	11 (84.6)	9 (64.3)	3 (30.0)	23 (62.2)	24 (63.2)
Grade ≥ 3	10 (76.9)	3 (21.4)	3 (30.0)	16 (43.2)	17 (44.7)
Grade ≥ 4	6 (46.2)	0 (0.0)	3 (30.0)	9 (24.3)	9 (23.7)
Serious adverse events	8 (61.5)	2 (14.3)	3 (30.0)	13 (35.1)	13 (34.2)
Leading to discontinuation of investigational product	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Serious	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	4 (30.8)	0 (0.0)	3 (30.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
Treatment-related treatment-emergent adverse events	11 (84.6)	8 (57.1)	3 (30.0)	22 (59.5)	23 (60.5)
Grade ≥ 2	7 (53.8)	4 (28.6)	1 (10.0)	12 (32.4)	13 (34.2)
Grade ≥ 3	4 (30.8)	1 (7.1)	1 (10.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
Grade ≥ 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Leading to discontinuation of investigational product	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Serious	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Nonserious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fatal adverse events	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Severity was graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

Source:　ISS JNDA Table 14-6.1

5.3.3.1　比較的よく見られる有害事象

日本人被験者に発現したすべての基本語別の有害事象を表 26に示し、また器官別大分類別及び基本語別の有害事象を表 付録-7に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の13例全例（100%）に有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた有害事象（発現率20%、3例以上）は、胃腸障害［10例（76.9%）］、皮膚および皮下組織障害［6例（46.2%）］、感染症および寄生虫症［5例（38.5%）］、臨床検査、代謝および栄養障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害［各4例（30.8%）］、血液およびリンパ系障害、一般・全身障害および投与部位の状態［各3例（23.1%）］であった。

基本語別の多く認められた有害事象（発現率10%、2例以上）は、下痢［4例（30.8%］）、ALT増加、貧血、AST増加、肺炎［各3例（23.1%）］、血中ALP増加、食欲減退、肝機能異常、低ナトリ

ウム血症、悪心、NSCLC、疼痛、胸水、そう痒症、斑状丘疹状皮疹、嘔吐［各2例（15.4%）］であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の32例（86.5%）に有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた有害事象（発現率20%、8例以上）は、胃腸障害［19例（51.4%）］、皮膚および皮下組織障害［11例（29.7%）］、臨床検査、呼吸器、胸郭および縦隔障害、一般・全身障害および投与部位の状態［各10例（27.0%）］、感染症および寄生虫症［8例（21.6%）］であった。

基本語別の多く認められた有害事象（発現率10%、4例以上）は、下痢［8例（21.6%）］、AST増加、悪心［各7例（18.9%）］、ALT増加、貧血［各6例（16.2%）］、嘔吐［5例（13.5%）］、血中ALP増加、食欲減退、肝機能異常、胸水、倦怠感及び発熱［各4例（10.8%）］であった。

表 26　日本人被験者に発現したすべての有害事象（併合安全性解析対象集団）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 13) n (%)	CRC (N = 14) n (%)	Other Tumor Types (N = 10) n (%)	Any Tumor Type (N = 37) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 38) n (%)
Number of subjects with treatment-emergent adverse events	13 (100.0)	13 (92.9)	6 (60.0)	32 (86.5)	33 (86.8)
下痢	4 (30.8)	4 (28.6)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
貧血	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	6 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	3 (21.4)	1 (10.0)	7 (18.9)	8 (21.1)
肺炎	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (15.4)	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (10.8)	5 (13.2)
食欲減退	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
肝機能異常	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
低ナトリウム血症	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
悪心	2 (15.4)	4 (28.6)	1 (10.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
非小細胞肺癌	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
疼痛	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
胸水	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
そう痒症	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
嘔吐	2 (15.4)	3 (21.4)	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
腹痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
不安	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
腹水	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
背部痛	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
心不全	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
便秘	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
褥瘡性潰瘍	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
抑うつ気分	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚乾燥	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
脂質異常症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
骨折	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血便排泄	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
痔核	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
頭痛	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
帯状疱疹	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
裂孔ヘルニア	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高カルシウム血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
低血糖	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
低蛋白血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血液量減少性ショック	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
インフルエンザ	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
倦怠感	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)

表 26　日本人被験者に発現したすべての有害事象（併合安全性解析対象集団）（続き）

	Sotorasib Monotherapy				
	960 mg QD Fasted				Any Dose
Preferred Term	NSCLC (N = 13) n (%)	CRC (N = 14) n (%)	Other Tumor Types (N = 10) n (%)	Any Tumor Type (N = 37) n (%)	Total Any Tumor Type/Any Dose (N = 38) n (%)
上咽頭炎	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
末梢性浮腫	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
心嚢液貯留	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
歯周病	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
咽頭炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
肺臓炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
気胸	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
発熱	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
発疹	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
洞性頻脈	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
軟部組織感染	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
体重減少	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
白血球数減少	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
光線角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
関節痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
出血	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)

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

Adverse events were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 23.0.

Source:　ISS JNDA Table 14-6.2.1

治験薬と関連のある有害事象

日本人被験者における治験薬と関連のある有害事象の発現率を表 付録-8に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の11例（84.6%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率20%、3例以上）は、胃腸障害［4例（30.8%）］、臨床検査、皮膚および皮下組織障害［各3例（23.1%）］であった。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率10%、2例以上）は、下痢［4例（30.8%）］、肝機能異常、ALT増加、AST増加及び斑状丘疹状皮疹［各2例（15.4%）］であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の22例（59.5%）に治験薬と関連のある有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率20%、8例以上）は、胃腸障害［9例（24.3%）］、臨床検査［8例（21.6%）］であった。

基本語別の多く認められた治験薬と関連のある有害事象（発現率10%、4例以上）は、下痢［8例（21.6%）］、AST増加［6例（16.2%）］、ALT増加、悪心［各5例（13.5%）］及び倦怠感［4例（10.8%）］であった。

5.3.3.2　グレード3以上の有害事象

日本人被験者におけるグレード3以上の有害事象の発現率を表 付録-9に示す。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の10例（76.9%）にグレード3以上の有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%、2例以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害［4例（30.8%）］、感染症および寄生虫症、臨床検査［各3例（23.1%）］、代謝および栄養障害、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）［各2例（15.4%）］であった。

基本語別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%、2例以上）は、AST増加［3例（23.1%）］、NSCLC、低ナトリウム血症、胸水及び肺炎［各2例（15.4%）］であった。

また、治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象は4例（30.8%）に認められ（表 25）、内訳はAST増加［2例（15.4%）］、ALT増加、肺臓炎及び肝機能異常［各1例（7.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の16例（43.2%）にグレード3以上の有害事象が認められた。

器官別大分類別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%、4例以上）は、呼吸器、胸郭および縦隔障害［6例（16.2%）］、良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）［5例（13.5%）］であった。

基本語別の多く認められたグレード3以上の有害事象（発現率10%、4例以上）は、胸水［4例（10.8%）］であった。

また、治験薬と関連のあるグレード3以上の有害事象は6例（16.2%）に認められ（表 25）、内訳はAST増加［2例（5.4%）］、ALT増加、肺臓炎、肝機能異常、下痢及び胸水［各1例（2.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

この他に、sotorasib 360 mg QD単独投与を受けたNSCLC被験者1例にグレード3の有害事象が3件認められ（ALT増加、血中ALP増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）

5.3.3.3 死亡

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の4例（30.8%）に死亡に至った有害事象が認められ（表 25）、内訳はNSCLC［2例（15.4%）］、心不全及び血液量減少性ショック［各1例（7.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.3.1）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の7例（18.9%）に死亡に至った有害事象が認められ（表 25）、内訳はNSCLC、膵癌［各2例（5.4%）］、心不全、血液量減少性ショック及び胆管細胞癌［各1例（2.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.3.1）。

いずれの死亡に至った有害事象も治験薬と関連なしと判断された。

5.3.3.4 重篤な有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の8例（61.5%）に重篤な有害事象が認められ（表 25）、多く認められた重篤な有害事象（発現率10%、2例以上）は、肺炎、NSCLC、胸水及び低ナトリウム血症［各2例（15.4%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.2.1）。

治験薬と関連のある重篤な有害事象は、1例（7.7%）に認められたグレード3の肺臓炎のみであった（表 25及び2.1.4項）。本事象は56歳の男性でDay 15に発現し、治験薬の投与を中止した（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.2.1）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の13例（35.1%）に重篤な有害事象が認められ（表 25）、多く認められた重篤な有害事象（発現率10%、4例以上）は、胸水［4例（10.8%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.2.1）。

また、治験薬と関連のある重篤な有害事象は2例（5.4%）に認められ（表 25）、内訳は肺臓炎及び胸水［各1例（2.7%）］であった。肺臓炎を発現したのはNSCLC被験者であり、上記の960 mg QD単独投与NSCLC被験者の項に既述した。胸水はその他の固形癌の70歳の男性でDay 15に発現し、グレード3と判定され、治験薬を用量変更した（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.2.1）。

5.3.3.5 その他の重要な有害事象

5.3.3.5.1 治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の6例（46.2%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は5例（38.5%）に認められ、多く認められた事象（発現率10%、2例以上）は肝機能異常、ALT増加及びAST増加［各2例（15.4%）］であった。治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は、肝機能異常［2例（15.4%）］、ALT増加、AST増加及び下痢［各1例（7.7%）］であった。

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

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の13例（35.1%）に治験薬の用量変更又は投与中断に至った有害事象が認められた（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

治験薬の投与中断に至った有害事象は6例（16.2%）に認められ、多く認められた事象（発現率10%、4例以上）はALT増加及びAST増加［各5例（13.5%）］であった。治験薬の投与中断に至った有害事象のうち、治験薬と関連ありと判断された事象は、ALT増加、AST増加［各4例（10.8%）］、血中ALP増加、下痢、肝機能異常、悪心［各2例（5.4%）］、関節痛、血中ビリルビン増加、食欲減退及び倦怠感［各1例（2.7%）］であった。

治験薬の用量変更に至った有害事象は2例（5.4%）に認められた。内訳はAST増加及び胸水［各1例（2.7%）］で、いずれも治験薬と関連ありと判断された。

この他に、sotorasib 360 mg QD単独投与を受けたNSCLC被験者1例に治験薬の投与中断に至った有害事象が5件認められ（ALT増加：2件、AST増加、血中ALP増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：各1件）、いずれの事象も治験薬と関連ありと判断された（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。

5.3.3.5.2 治験薬の投与中止に至った有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の2例（15.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ（表 25）、内訳は肺臓炎及び気胸［各1例（7.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。このうち肺臓炎の1例が治験薬と関連ありと判断された。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の2例（5.4%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が認められ（表 25）、内訳は肺臓炎及び気胸［各1例（2.7%）］であった（モジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.1.1）。このうち肺臓炎の1例が治験薬と関連ありと判断された。

5.3.3.5.3 注目すべき有害事象

5.3.3.5.3.1 肝毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の6例（46.2%）に肝毒性関連の有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率10%、2例以上）は、ALT増加、AST増加［各3例（23.1%）］、血中ALP増加及び肝機能異常［各2例（15.4%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.501）。

グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は5例（38.5%）に認められ、内訳はAST増加［3例（23.1%）］、ALT増加、腹水、血中ALP増加及び肝機能異常［各1例（7.7%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.502）。

重篤な肝毒性関連の有害事象は、腹水［1例（7.7%）］のみであった。本事象は治験薬との関連なしと判断され、投与の中止又は中断、及び用量変更は行われなかった。（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500及びモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.4.1）。

肝毒性関連の有害事象が認められた被験者の大部分は投与継続が可能であった。治験薬の投与中断に至った肝毒性関連の有害事象は4例（30.8%）に認められ、投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の12例（32.4%）に肝毒性関連の有害事象が認められた（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

多く認められた肝毒性関連の有害事象（発現率10%、4例以上）は、AST増加［7例（18.9%）］、ALT増加［6例（16.2%）］、血中ALP増加及び肝機能異常［各4例（10.8%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.501）。

グレード3以上の肝毒性関連の有害事象は6例（16.2%）に認められ、内訳はAST増加［3例（8.1%）］、肝機能異常［2例（5.4%）］、ALT増加、腹水及び血中ALP増加［各1例（2.7%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.502）。

重篤な肝毒性関連の有害事象は、腹水［1例（2.7%）］のみであった（詳細は上記960 mg QD単独投与NSCLC被験者の項を参照）（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500及びモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.4.1）。

肝毒性関連の有害事象が認められた被験者の大部分は投与継続が可能であった。治験薬の投与中断に至った肝毒性関連の有害事象は7例（18.9%）に認められ、投与中止に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

死亡に至った肝毒性関連の有害事象は認められなかった。

肝毒性関連の有害事象の発現までの期間及び持続期間

960 mg QD単独投与NSCLC被験者で認められた肝毒性関連の有害事象では、初回発現までの期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ35.5日（21～64日）及び37.0日（23～64日）であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.503）。

960 mg QD単独投与NSCLC被験者における肝毒性関連の有害事象の転帰は、全グレードでは回復5件、未回復7件、グレード3以上では回復2件、未回復5件であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.504）。肝毒性関連の有害事象のうち、回復例における持続期間の中央値（範囲）は、全グレード及びグレード3以上でそれぞれ64.0日（16～64日）及び40.0日（16～64日）であった。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者においても、結果はおおむね一致していた（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.503及びISS JNDA Table 14-6.4.504）。

5.3.3.5.3.2　腎毒性関連の有害事象

960 mg QD単独投与NSCLC被験者

960 mg QD単独投与NSCLC被験者の2例（15.4%）に腎毒性関連の有害事象が認められ（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）、内訳は低ナトリウム血症［2例（15.4%）］及び高カリウム血症［1例（7.7%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.501）。

2例に認められた低ナトリウム血症は、いずれもグレード4かつ重篤と判定された。この他に、グレード3以上の腎毒性関連の有害事象及び重篤な腎毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500、ISS JNDA Table 14-6.4.501、ISS JNDA Table 14-6.4.502及びモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.5.1）。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った腎毒性関連の有害事象、及び死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

960 mg QD単独投与全癌腫被験者

960 mg QD単独投与全癌腫被験者の4例（10.8%）に腎毒性関連の有害事象が認められ（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）、内訳は低ナトリウム血症［2例（5.4%）］、高カリウム血

症、血中クレアチニン増加及び高リン酸塩血症［各1例（2.7%）］であった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.501）。

2例に認められた低ナトリウム血症は、いずれもグレード4かつ重篤と判定された。この他に、グレード3以上の腎毒性関連の有害事象及び重篤な腎毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500、ISS JNDA Table 14-6.4.501、ISS JNDA Table 14-6.4.502及びモジュール5.3.7 ISS JNDA Listing 16-2.7.5.1）。

治験薬の投与中断又は投与中止に至った腎毒性関連の有害事象、及び死亡に至った腎毒性関連の有害事象は認められなかった（モジュール5.3.5.3-2 ISS JNDA Table 14-6.4.500）。

5.3.4　まとめ

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

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

5.4　薬物相互作用

非臨床試験から、sotorasibはチトクロムP450（CYP）酵素によって代謝され、CYP酵素の阻害剤及び誘導剤であることが示された（モジュール2.6.4）。In vitroにおいて、sotorasibはP-糖タンパク質の基質であり、各種トランスポーターの阻害剤であることが示された。

健康被験者又はKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、これまでに多くの臨床薬物相互作用試験が実施されている（モジュール2.7.2 2項参照）。sotorasibと強力なCYP3A4誘導剤、プロトンポンプ阻害剤又はH_2受容体拮抗薬との併用投与では、sotorasib濃度の減少が認められた。また、sotorasibは中程度のCYP3A4誘導剤であるため、sotorasibとCYP3A4基質との併用投与ではこれらの血漿中濃度の減少が認められた。健康被験者を対象としたこれらの単回投与試験におけるsotorasibの安全性プロファイルは、併用薬の有無にかかわらず、ほぼ同様であった（20190319試験及び20190320試験）。

5.5　妊娠及び授乳時の使用

妊婦又は授乳婦を対象としたsotorasibの臨床試験は実施されていない。各データカットオフ時点で、sotorasibを投与された男性被験者（父性曝露）のパートナーにおける妊娠が1例報告された。当

該パートナーにおいて妊娠に関連する有害事象は報告されておらず、妊娠の転帰は不明であった［20170543試験 第I相部分CSR（モジュール5.3.5.2-1 14.6.2項）］。母性曝露例は報告されていない。sotorasib投与中の授乳例は報告されていない。

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

5.6 過量投与

臨床試験においてsotorasibの過量投与は報告されていない。

5.7 薬物乱用

sotorasibが常習性又は依存性を誘発することを示すエビデンスはない。

5.8 離脱症状及び反跳現象

sotorasibの離脱症状及び反跳現象を評価する試験は実施していない。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車の運転や機械の操作能力又は精神機能の障害に対するsotorasibの影響は報告されていない。

6. 市販後データ

本承認申請の時点でsotorasibは市販されていない。

7. 参考文献

該当なし

8. 付録

8.1 付録表

表 付録-1 死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE, OTHER: MAORI	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	43	20	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	70	48	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 720 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	111	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	小腸閉塞	[redacted]20	72	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	AUSTRIA	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺大細胞癌	[redacted]20	103	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	結腸癌	[redacted]2 0	70	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺の悪性新生物	[redacted]2 0	114	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2	192	102	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	子宮内膜腺癌	[redacted]2	77	22	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	肺の悪性新生物	[redacted]20	70	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	4[redacted]	F	WHITE	原発巣不明の悪性新生物	[redacted]20	49	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	胆管炎	[redacted]2	60	3	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	ASIAN	胆管細胞癌	[redacted]20	98	75	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	ASIAN	膵癌	[redacted]20	103	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	非小細胞肺癌	[redacted]2	38	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	血液量減少性ショック	[redacted]20	50	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	非小細胞肺癌	[redacted]20	123	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	心不全	[redacted]2	183	11	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	膵癌	[redacted]20	47	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胃潰瘍	[redacted]2	126	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	255	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	97	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	209	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	77	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]20	238	9	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]2	131	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	18	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	6[redacted]	M	WHITE	肺腺癌	[redacted]2	74	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	呼吸不全	[redacted]2	11	35	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	腺癌	[redacted]2	52	18	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	136	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	111	47	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	誤嚥	[redacted]2	47	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]20	135	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2	366	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	全身性炎症反応症候群	[redacted]20	228	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	101	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	心停止	[redacted]2	94	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	ASIAN	大腸閉塞	[redacted]20	99	2	Y	Grade 5	MULTIPLE	FATAL	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌第４期	[redacted]20	146	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	呼吸不全	[redacted]2	30	4	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	[redacted]20	245	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	146	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	膵癌	[redacted]2	112	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺腺癌	[redacted]2	52	17	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺腺癌	[redacted]20	44	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	呼吸困難	[redacted]20	41	26	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2	44	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FED	[redacted]	M	WHITE	小腸閉塞	[redacted]20	56	30	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	[redacted]20	110	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FED	7[redacted]	M	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]20	21	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2 0	27	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]20	89	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	頭蓋内出血	[redacted]2 0	189	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	膵腺癌	[redacted]2 0	86	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	膵癌	[redacted]2 0	52	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-1　死亡に至った有害事象を発現した被験者の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	ASIAN	呼吸不全	[redacted]2 0[redacted]	11	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	呼吸不全	[redacted]2 0[redacted]	31	3	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	心停止	[redacted]20	55	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 480 MG BID FED	7[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	49	22	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2 0[redacted]	63	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	胆管細胞癌	[redacted]20	54	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Coded using MedDRA version 23.0. Severity graded using CTCAE version 5.0.

[redacted]

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	悪性胆管閉塞	[redacted]20	91		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE, OTHER: MAORI	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	43	20	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	急性腎障害	[redacted]2 0	8	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						心電図異常T波	[redacted]2 0	44	1	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	70	48	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 CRC 720 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	脳浮腫	[redacted]20	111		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	111	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	結腸腺癌	[redacted]2 0	87	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						結腸腺癌	[redacted]2 0	97	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	薬物性肝障害	[redacted]2	70	58	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	OTHER
						感染性下痢	[redacted]20	127	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	背部痛	[redacted]2	140	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						便秘	[redacted]2	140	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	細菌性腎盂腎炎	[redacted]20	5	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						小腸閉塞	[redacted]2	26	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						尿路性敗血症	[redacted]2	48	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						小腸閉塞	[redacted]20	72	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]20	6	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	[redacted]	M	WHITE	胸水	[redacted]20	39	20	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						肺炎	[redacted]20	39		Y	Grade 3	NOT RELATED		DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	AUSTRALIA	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆道性敗血症	[redacted]2 0	51	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						胆嚢破裂	[redacted]2 0	61	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	AUSTRIA	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺大細胞癌	[redacted]20	83		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
						肺大細胞癌	[redacted]20	103	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	AUSTRIA	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	低カリウム血症	[redacted]2 0	274		Y	Grade 3	NOT RELATED		DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	結腸癌	[redacted]2 0	70	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	中枢神経系転移	[redacted]20	53		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	トランスアミナーゼ異常	[redacted]2 0	44	28	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胆管狭窄	[redacted]2 0	88	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						胆管閉塞	[redacted]20	156	6	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	病的骨折	[redacted]2 0	193	22	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						病的骨折	[redacted]20	259		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	リンパ浮腫	[redacted]20	57	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	BELGIUM	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	出血性腸炎	[redacted]2 0	31	28	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	BRAZIL	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	背部痛	[redacted]2 0	22	5	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	CANADA	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	骨痛	[redacted]20	116	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	CANADA	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	細菌性肺炎	[redacted]20	226	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						細菌性肺炎	[redacted]20	239	39	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	CANADA	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	上室性頻脈	[redacted]2 0	113	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						肺臓炎	[redacted]20	126		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	CANADA	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	薬物性肝障害	[redacted]20	25		Y	Grade 1	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	急性呼吸窮迫症候群	[redacted]20	197	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺の悪性新生物	[redacted]2 0	114	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆管炎	[redacted]20	9	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						胆管炎	[redacted]20	65	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						嘔吐	[redacted]20	85	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						失神	[redacted]20	119	1	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						腫瘍疼痛	[redacted]2	134	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胸水	[redacted]2	244		Y	Grade 2	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2	192	102	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	腫瘍疼痛	[redacted]2	13	29	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						腫瘍疼痛	[redacted]20	42	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						腫瘍疼痛	[redacted]2	55		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						子宮内膜腺癌	[redacted]2	77	22	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	腸閉塞	[redacted]20	83	8	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	肺の悪性新生物	[redacted]20	70	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	FRANCE	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	4[redacted]	F	WHITE	腸閉塞	[redacted]20	36		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
						原発巣不明の悪性新生物	[redacted]20	49	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	骨盤骨折	[redacted]20	38	17	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						亜イレウス	[redacted]2	118	18	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆汁うっ滞	[redacted]2	61	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆道感染	[redacted]20	71	10	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胸水	[redacted]2	6	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	SURGICAL INTERVENTION
						薬物過敏症	[redacted]20	84	2	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						第二度房室ブロック	[redacted]2	188	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	GERMANY	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	十二指腸閉塞	[redacted]20	48	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	SURGICAL INTERVENTION
						腹水	[redacted]2	59	1	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
						胆管炎	[redacted]2	60	3	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	胸水	[redacted]2	98	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	胆管細胞癌	[redacted]20	98	75	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	膵癌	[redacted]20	103	13	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	肺臓炎	[redacted]20	15		Y	Grade 3	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN
						非小細胞肺癌	[redacted]2 0	38	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	胃腸管閉塞	[redacted]2 0	35	17	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	低ナトリウム血症	[redacted]2 0	107	113	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						胸水	[redacted]20	191		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	歯周病	[redacted]20	104		Y	Grade 2	NOT RELATED		DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	肺炎	[redacted]20	173	12	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	腹水	[redacted]2 0	34		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
						血液量減少性ショック	[redacted]20	50	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	気胸	[redacted]20	31		Y	Grade 4	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						肺炎	[redacted]20	46	41	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	IV ANTIMICROBIAL TAKEN
						低ナトリウム血症	[redacted]20	141	12	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	UNKNOWN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	胸水	[redacted]2 0	107		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						非小細胞肺癌	[redacted]20	123	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	心不全	[redacted]2 0	183	11	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	JAPAN	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	ASIAN	胸水	[redacted]2 0	15		Y	Grade 3	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE REDUCED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						膵癌	[redacted]20	47	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	KOREA, REPUBLIC OF	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	ASIAN	胆管炎	[redacted]2 0	30	27	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	KOREA, REPUBLIC OF	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	ASIAN	肺炎	[redacted]2 0	74	22	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	KOREA, REPUBLIC OF	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	4[redacted]	M	ASIAN	下痢	[redacted]20	85	5	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	KOREA, REPUBLIC OF	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	ASIAN	高カルシウム血症	[redacted]20	4	2	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						無力症	[redacted]20	15	28	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						無力症	[redacted]2 0	67		Y	Grade 2	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						疲労	[redacted]2 0	67	3	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	KOREA, REPUBLIC OF	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	ASIAN	咳嗽	[redacted]2 0	11	29	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	胆嚢炎	[redacted]20	98		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	アナフィラキシーショック	[redacted]20	85	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	肝毒性	[redacted]20	63	38	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	胆管炎	[redacted]20	54	32	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						胆管炎	[redacted]20	133	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	3[redacted]	M	WHITE	胆管炎	[redacted]2 0	1	17	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						麻痺性イレウス	[redacted]2 0	3		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	SWITZERLAND	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	49	40	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	49	36	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						胃潰瘍	[redacted]20	98		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	MULTIPLE
						胃潰瘍	[redacted]20	126	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 180 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	感覚鈍麻	[redacted]20	268	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	228	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	255	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]20	69	11	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	IV ANTIBIOTICS TAKEN

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	97	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	副腎出血	[redacted]2	183	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						胸水	[redacted]2	183	6	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	209	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 720 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	急性腎障害	[redacted]2	95	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						食道炎	[redacted]2	187	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	脊椎圧迫骨折	[redacted]20	70	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	77	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	64	14	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	105	5	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	シュードモナス性尿路感染	[redacted]20	246	14	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						処置後血尿	[redacted]2 0	321	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						血尿	[redacted]20	325	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						骨盤静脈血栓症	[redacted]20	325	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						大静脈血栓症	[redacted]20	325	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						大腸閉塞	[redacted]2 0	375	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	呼吸不全	[redacted]20	134	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						肺炎	[redacted]20	238	9	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺塞栓症	[redacted]2	81	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]2	131	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]20	5	12	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	18	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	[redacted]	M	WHITE	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	33	6	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	33	4	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2	54	6	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2	54	6	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	59	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	69	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						肺腺癌	[redacted]2	74	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	8[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2	43	3	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2	52	4	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2	52	4	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺塞栓症	[redacted]2	11		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						呼吸不全	[redacted]2	11	35	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						尿失禁	[redacted]2	11		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						無気肺	[redacted]2	15		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						ブドウ球菌性肺炎	[redacted]2	15		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						貧血	[redacted]2	21	21	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	小腸閉塞	[redacted]2	50	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	ASIAN	成人ＦＴＴ	[redacted]2	81	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						呼吸困難	[redacted]2	81	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						疲労	[redacted]2	81	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	肺臓炎	[redacted]2	15	27	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						肺臓炎	[redacted]2	52	18	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	UNKNOWN
						呼吸困難	[redacted]2	52		Y	Grade 4	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
						腺癌	[redacted]2	52	18	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	関節痛	[redacted]20	101	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	クロストリジウム・ディフィシレ感染	[redacted]2	11	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						腹痛	[redacted]20	21	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						下痢	[redacted]20	21	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	腹水	[redacted]2 0	116	10	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	136	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]20	111	47	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						悪性胸水	[redacted]20	112	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						呼吸不全	[redacted]20	117	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						嚥下障害	[redacted]20	132	12	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	尿路閉塞	[redacted]20	215	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						胸水	[redacted]20	222	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						小腸閉塞	[redacted]20	270	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	4[redacted]	F	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE, WHITE	小腸閉塞	[redacted]20	92	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]2 0	34	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						胸水	[redacted]2 0	43		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						誤嚥	[redacted]2 0	47	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	坐骨神経痛	[redacted]20	109	11	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						坐骨神経痛	[redacted]2 0	148	18	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						坐骨神経痛	[redacted]2	169		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	呼吸困難	[redacted]2	92	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						非小細胞肺癌	[redacted]20	135	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	大腿骨頚部骨折	[redacted]20	287	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						背部痛	[redacted]2	358		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						非小細胞肺癌	[redacted]2	366	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	水腎症	[redacted]20	147	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	全身性炎症反応症候群	[redacted]20	224	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						全身性炎症反応症候群	[redacted]20	228	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	脳血管発作	[redacted]20	1	1	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						脱水	[redacted]2 0	87		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						遠隔転移を伴う膵癌	[redacted]20	101	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	病的骨折	[redacted]20	54	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						嘔吐	[redacted]20	60	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	骨折	[redacted]2 0	36	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	SURGICAL INTERVENTION
						心停止	[redacted]2 0	94	2	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	痙攣発作	[redacted]2 0	124	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						中枢神経系壊死	[redacted]2 0	147	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	UNKNOWN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FED	6[redacted]	F	WHITE	急性呼吸不全	[redacted]20	4	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	ASIAN	大腸閉塞	[redacted]20	99	2	Y	Grade 5	MULTIPLE	FATAL	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	下痢	[redacted]2 0	16	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						胆嚢炎	[redacted]2 0	22	15	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						胆嚢炎	[redacted]2 0	38	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						脱水	[redacted]20	136	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]2 0	70	10	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIMICROBIAL TAKEN
						肺炎	[redacted]2 0	127	11	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	4[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]2 0	64	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	低血圧	[redacted]20	116	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
						敗血症	[redacted]20	120	5	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						脊髄圧迫	[redacted]20	130	11	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						非小細胞肺癌第４期	[redacted]20	146	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 360 MG QD FASTED	3[redacted]	F	WHITE	発熱	[redacted]2 0	341	6	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	イレウス	[redacted]2 0	256	21	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	胸水	[redacted]20	23	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						急性呼吸不全	[redacted]2 0	54	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						蜂巣炎	[redacted]2 0	59	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	悪性胆管閉塞	[redacted]2	8	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						胃腸出血	[redacted]2	29	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						呼吸不全	[redacted]2	30	4	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	[redacted]20	245	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胆管炎	[redacted]20	142	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	腹痛	[redacted]2	33	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						筋肉内血腫	[redacted]2	80	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]2	25	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
						肺塞栓症	[redacted]2	25	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胸水	[redacted]2	15	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	胃閉塞	[redacted]2	52	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						胃閉塞	[redacted]2	62	10	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]20	72	22	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	小腸閉塞	[redacted]20	5	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	甲状腺機能低下症	[redacted]2	145		Y	Grade 2	NOT RELATED		DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]20	3	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						痙攣発作	[redacted]2	118	1	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						嚥下障害	[redacted]20	146	10	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆管炎	[redacted]2	77	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	発熱	[redacted]20	60	3	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	敗血症	[redacted]20	2	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						痔瘻	[redacted]20	48	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	腹痛	[redacted]20	101	9	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	非心臓性胸痛	[redacted]2	133	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						遠隔転移を伴う肺癌	[redacted]2	146	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]2	19	12	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	6[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	呼吸困難	[redacted]2	10	9	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						無気肺	[redacted]2	15	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						貧血	[redacted]2	16	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	TRANSFUSION PERFORMED
						発育不全	[redacted]2	38	3	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						胸膜痛	[redacted]2	38	3	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						肺出血	[redacted]2	38	3	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	腹痛	[redacted]2	9	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
						嘔吐	[redacted]2	9	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						腹痛	[redacted]2	18	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						嘔吐	[redacted]2	19	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						悪心	[redacted]20	46	6	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						嘔吐	[redacted]20	46	1	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						小腸閉塞	[redacted]20	52	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						腹痛	[redacted]20	57		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						便秘	[redacted]20	57	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						悪心	[redacted]20	57		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						小腸閉塞	[redacted]20	63		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						疲労	[redacted]20	79		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						膵癌	[redacted]2	112	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	小腸閉塞	[redacted]2	43	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						胃閉塞	[redacted]2	71		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						倦怠感	[redacted]2	85		Y	Grade 2	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	腹痛	[redacted]20	85	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						悪心	[redacted]20	85	6	Y	Grade 2	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	背部痛	[redacted]2	17		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	深部静脈血栓症	[redacted]2	93	45	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	放射線性直腸炎	[redacted]20	126	5	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	成人ＦＴＴ	[redacted]2	6	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	代謝性脳症	[redacted]2	48	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
						肺腺癌	[redacted]2	52	17	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						肺炎	[redacted]2	52		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胸水	[redacted]2	10	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						処置による気胸	[redacted]20	43	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						肺腺癌	[redacted]20	44	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	転倒	[redacted]2	55	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	副鼻腔炎	[redacted]2 0	77	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						咳嗽	[redacted]20	106	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						咳嗽	[redacted]20	128	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						喀血	[redacted]20	137	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	背部痛	[redacted]2 0	52	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 720 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	呼吸困難	[redacted]20	41	26	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	肺塞栓症	[redacted]2 0	39	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						薬物性肝障害	[redacted]2 0	62	37	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	カテーテル留置部位感染	[redacted]2 0	23	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						蜂巣炎	[redacted]2 0	29		Y	Grade 3	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
						呼吸困難	[redacted]2 0	29	13	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						呼吸困難	[redacted]2 0	41		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						肺炎	[redacted]2 0	41	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						非小細胞肺癌	[redacted]2 0	44	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	大腸閉塞	[redacted]2 0	46	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 960 MG QD FED	4[redacted]	M	WHITE	十二指腸潰瘍	[redacted]20	43	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						胃潰瘍	[redacted]20	43	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						小腸閉塞	[redacted]20	56	30	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	大腿骨頚部骨折	[redacted]2 0	31	31	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胆嚢炎	[redacted]2 0	64	2	Y	Grade 2	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2 0	64	2	Y	Grade 2	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	NO ACTION TAKEN
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]2 0	64	2	Y	Grade 2	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
						腫瘍疼痛	[redacted]2 0	66	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	[redacted]20	110	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 360 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	心嚢液貯留	[redacted]20	48	17	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	四肢痛	[redacted]2	400	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	腱障害	[redacted]2	40	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						心筋梗塞	[redacted]2	158	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						処置による気胸	[redacted]2	254	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						敗血症	[redacted]2	257	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	嚥下障害	[redacted]2	24	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	MULTIPLE

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	嘔吐	[redacted]20	11	2	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						悪心	[redacted]20	12	3	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						背部痛	[redacted]2 0	37	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	下痢	[redacted]2 0	32	9	Y	Grade 3	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						顕微鏡的大腸炎	[redacted]2 0	85	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FED	[redacted]	M	WHITE	悪性胸水	[redacted]20	8	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						筋骨格系胸痛	[redacted]20	13	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
						非小細胞肺癌	[redacted]20	21	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2 0	27	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	骨痛	[redacted]2	41	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	慢性閉塞性肺疾患	[redacted]2	7	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						脊椎圧迫骨折	[redacted]20	14	9	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						喀血	[redacted]20	17	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	UNKNOWN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	非小細胞肺癌	[redacted]2	62	22	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	便秘	[redacted]2	259	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	肝機能検査値上昇	[redacted]20	64		Y	Grade 3	RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	NO ACTION TAKEN
						非小細胞肺癌	[redacted]20	89	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	洞結節機能不全	[redacted]2 0	127	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
						頭蓋内出血	[redacted]2 0	189	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG WITHDRAWN	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 480 MG BID FED	7[redacted]	F	WHITE	腹痛	[redacted]20	109	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]20	155	13	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	小腸閉塞	[redacted]2 0	189	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	M	WHITE	小腸閉塞	[redacted]2 0	68	16	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	MEDICATION TAKEN
						膵腺癌	[redacted]2 0	86	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	OTHER: UNKNOWN	胆管閉塞	[redacted]20	194		Y	Grade 3	NOT RELATED		DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 OTHER 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	十二指腸閉塞	[redacted]2 0	27		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						膵癌	[redacted]2 0	52	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	疼痛	[redacted]20	35		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	食道運動障害	[redacted]20	83		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	ASIAN	呼吸不全	[redacted]2 0	11	5	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DRUG INTERRUPTED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FED	[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	下痢	[redacted]20	68	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	気胸	[redacted]20	8	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	SURGICAL INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	肺炎	[redacted]2	18	4	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]2	91	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	[redacted]	F	WHITE	胸水	[redacted]20	147	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						心タンポナーデ	[redacted]20	154	2	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						心嚢液貯留	[redacted]20	154	2	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						胸水	[redacted]20	154	8	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						悪性胸水	[redacted]20	163	14	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						肺炎	[redacted]20	163	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
						細菌性肺炎	[redacted]20	165	2	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						呼吸不全	[redacted]20	165	2	Y	Grade 4	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						細菌性肺炎	[redacted]20	166	11	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	誤嚥性肺炎	[redacted]20	27	17	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	7[redacted]	M	OTHER: UNKNOWN	肺炎	[redacted]20	8	3	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
						肺炎	[redacted]20	27	18	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	呼吸不全	[redacted]2 0	31		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						呼吸不全	[redacted]2 0	31	3	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	5[redacted]	F	WHITE	胆管閉塞	[redacted]20	114	8	Y	Grade 3	MULTIPLE	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 1L 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	トランスアミナーゼ上昇	[redacted]20	43		Y	Grade 4	MULTIPLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DRUG WITHDRAWN	

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	心停止	[redacted]20	55	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	F	WHITE	疼痛	[redacted]2 0	258		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	7[redacted]	F	WHITE	肺炎	[redacted]20	42	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						高カルシウム血症	[redacted]20	64	4	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	MEDICATION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 960 MG QD FED	5[redacted]	F	WHITE	大腿骨頚部骨折	[redacted]20	15	22	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	6[redacted]	M	WHITE	肺炎	[redacted]2 0	78	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						小脳梗塞	[redacted]20	119		Y	Grade 2	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	OTHER
						深部静脈血栓症	[redacted]20	134		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE

表 付録-2　重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						急性心筋梗塞	[redacted]20	147	3	Y	Grade 1	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						亜急性心内膜炎	[redacted]20	147	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
						塞栓性脳卒中	[redacted]2 0	194	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 CRC 480 MG BID FED	7[redacted]	M	WHITE	遠隔転移を伴う結腸直腸癌	[redacted]20	49	22	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
						心筋虚血	[redacted]20	49	6	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	MULTIPLE
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 1 NSCLC 480 MG BID FED	6[redacted]	F	WHITE	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	43	43	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
						アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	[redacted]20	43	22	Y	Grade 4	RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DRUG INTERRUPTED	OTHER
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 NSCLC 960 MG QD FASTED	5[redacted]	M	WHITE	胸水	[redacted]2 0	35	5	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION
						胸水	[redacted]2 0	43	7	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	DEVICE/PROCEDURE INTERVENTION

表 付録-2 重篤な有害事象の一覧（併合安全性解析対象集団）（続き）

Subject Identifier for the Study	Country	Actual Treatment	Age	Sex	Race	Adverse Event in Preferred Term	Onset Date of Adverse Event	Study Day of Onset of Adverse Event	Duration in Days	Serious Event	Toxicity Grade	Causality	Outcome	Action Taken with AMG 510	Other Action Taken
						非小細胞肺癌	[redacted]2 0	63	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 CRC 960 MG QD FASTED	4[redacted]	F	OTHER: SUBJECT DECLINED	四肢痛	[redacted]20	108		Y	Grade 3	NOT RELATED	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	EMERGENCY ROOM VISIT
						ブドウ球菌性敗血症	[redacted]20	129	15	Y	Grade 3	NOT RELATED	RECOVERED/RESOLVED	DOSE NOT CHANGED	IV ANTIBIOTICS TAKEN
[redacted]	UNITED STATES	PHASE 2 OTHER 960 MG QD FASTED	7[redacted]	F	WHITE	胆管細胞癌	[redacted]20	54	1	Y	Grade 5	NOT RELATED	FATAL	DOSE NOT CHANGED	NO ACTION TAKEN

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
Coded using MedDRA version 23.0. Severity graded using CTCAE version 5.0.

[redacted]

表 付録-3　日本人被験者の内訳及び中止理由（併合安全性解析対象集団）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
Enrolled	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Investigational product accounting					
Subjects who never received AMG 510	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects who received AMG 510	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Subjects who discontinued AMG 510	8 (61.5)	12 (85.7)	4 (40.0)	24 (64.9)	25 (65.8)
Adverse event	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Decision by sponsor	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)
Death	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Pregnancy	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)
Disease progression	6 (46.2)	12 (85.7)	4 (40.0)	22 (59.5)	23 (60.5)
Requirement for alternative therapy	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)
Study completion accounting					
Subjects continuing study	7 (53.8)	10 (71.4)	7 (70.0)	24 (64.9)	25 (65.8)
Subjects who discontinued study	6 (46.2)	4 (28.6)	3 (30.0)	13 (35.1)	13 (34.2)
Decision by sponsor	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)
Death	6 (46.2)	3 (21.4)	3 (30.0)	12 (32.4)	12 (31.6)
Withdrawal of consent from study	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

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 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-4　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（併合安全性解析対象集団）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Sex - n (%)					
Male	10 (76.9)	6 (42.9)	6 (60.0)	22 (59.5)	22 (57.9)
Female	3 (23.1)	8 (57.1)	4 (40.0)	15 (40.5)	16 (42.1)
Ethnicity - n (%)					
Hispanic or Latino	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Race - n (%)					
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Black or African American	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
White	0 (0.0)	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)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Age (years)					
n	13	14	10	37	38
Mean	58.9	60.1	66.7	61.5	61.8
SD	11.2	11.2	5.9	10.3	10.4
Median	56.0	59.5	68.0	61.0	61.5
Q1, Q3	50.0, 68.0	56.0, 64.0	64.0, 70.0	56.0, 70.0	56.0, 70.0
Min, Max	41, 78	34, 82	57, 75	34, 82	34, 82
Age group - n (%)					
18 - 64 years	8 (61.5)	11 (78.6)	3 (30.0)	22 (59.5)	22 (57.9)
65 - 74 years	4 (30.8)	2 (14.3)	6 (60.0)	12 (32.4)	12 (31.6)
75 - 84 years	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
≥ 85 years	0 (0.0)	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-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
ECOG status at baseline[a] - n (%)					
0	3 (23.1)	14 (100.0)	6 (60.0)	23 (62.2)	24 (63.2)
1	10 (76.9)	0 (0.0)	3 (30.0)	13 (35.1)	13 (34.2)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Weight (kg)					
n	13	14	10	37	38
Mean	57.69	57.86	61.21	58.71	58.67
SD	8.71	10.28	11.32	9.89	9.76
Median	56.70	58.55	58.55	57.70	57.60
Q1, Q3	54.30, 59.40	49.40, 62.10	52.80, 66.30	50.90, 62.60	50.90, 62.60
Min, Max	44.6, 71.8	43.9, 74.0	50.6, 87.8	43.9, 87.8	43.9, 87.8
Height (cm)					
n	13	14	10	37	38
Mean	165.30	161.09	164.29	163.44	163.28
SD	8.11	6.98	7.67	7.60	7.56
Median	167.60	160.00	163.70	162.20	162.10
Q1, Q3	161.90, 170.00	157.80, 165.90	158.60, 168.60	158.60, 168.80	158.40, 168.80
Min, Max	145.2, 174.0	146.2, 173.1	154.1, 176.5	145.2, 176.5	145.2, 176.5
Type of cancer - n (%)					
Non small cell lung	13 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (35.1)	14 (36.8)
Colon	0 (0.0)	9 (64.3)	0 (0.0)	9 (24.3)	9 (23.7)
Rectal	0 (0.0)	5 (35.7)	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
Pancreatic	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
Carcinoma of unknown primary	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Cervical	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Cholangiocarcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Endometrial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Small cell lung carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 付録-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Prior line of anti-cancer therapy - n (%)					
0	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
1	3 (23.1)	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
2	4 (30.8)	4 (28.6)	1 (10.0)	9 (24.3)	9 (23.7)
3	4 (30.8)	0 (0.0)	4 (40.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
≥ 4	1 (7.7)	10 (71.4)	3 (30.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Median (number of prior lines)	2	4	3	3	3
Type of prior anti-cancer therapy[b] - n (%)					
Chemotherapy	12 (92.3)	14 (100.0)	10 (100.0)	36 (97.3)	37 (97.4)
Platinum-base chemotherapy	12 (92.3)	12 (85.7)	9 (90.0)	33 (89.2)	34 (89.5)
Immunotherapy	12 (92.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Checkpoint inhibitor	12 (92.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Anti PD-1 or anti PD-L1	12 (92.3)	0 (0.0)	2 (20.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Platinum-base chemotherapy and anti PD-1 or anti PD-L1[c]	12 (92.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	13 (35.1)	14 (36.8)
Hormonal therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Targeted biologics	7 (53.8)	14 (100.0)	2 (20.0)	23 (62.2)	23 (60.5)
Anti-VEGF biological therapy	6 (46.2)	14 (100.0)	2 (20.0)	22 (59.5)	22 (57.9)
Targeted small molecules	1 (7.7)	8 (57.1)	2 (20.0)	11 (29.7)	11 (28.9)
Other	0 (0.0)	2 (14.3)	3 (30.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
Unknown	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Selected prior therapy regimen/agent[b] - n (%)					
Oxaliplatin	0 (0.0)	14 (100.0)	5 (50.0)	19 (51.4)	19 (50.0)
Irinotecan	0 (0.0)	14 (100.0)	6 (60.0)	20 (54.1)	20 (52.6)
Fluoropyrimidine	3 (23.1)	14 (100.0)	6 (60.0)	23 (62.2)	24 (63.2)
TAS-102	0 (0.0)	8 (57.1)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
Regorafenib	0 (0.0)	8 (57.1)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
Bevacizumab	3 (23.1)	14 (100.0)	2 (20.0)	19 (51.4)	19 (50.0)

表 付録-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Disease stage at initial diagnosis - n (%)					
Stage I	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Stage II	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (30.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
Stage III	2 (15.4)	7 (50.0)	1 (10.0)	10 (27.0)	10 (26.3)
Stage IV	10 (76.9)	6 (42.9)	5 (50.0)	21 (56.8)	22 (57.9)
Disease stage at screening - n (%)					
Stage I	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)
Stage III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IV	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Differentiation - n (%)					
Well differentiated	0 (0.0)	6 (42.9)	1 (10.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
Moderately differentiated	0 (0.0)	7 (50.0)	2 (20.0)	9 (24.3)	9 (23.7)
Poorly differentiated	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Undifferentiated	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	11 (84.6)	1 (7.1)	7 (70.0)	19 (51.4)	20 (52.6)
PD-L1 protein expression - n (%)					
< 1%	6 (46.2)	0 (0.0)	1 (10.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
≥ 1% and < 50%	3 (23.1)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
≥ 50%	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
Unknown	1 (7.7)	14 (100.0)	8 (80.0)	23 (62.2)	23 (60.5)

表 付録-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Histopathology type - n (%)					
Squamous[d]	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Adenosquamous carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Squamous cell carcinoma	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Non-squamous[d]	12 (92.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (32.4)	13 (34.2)
Adenocarcinoma	12 (92.3)	14 (100.0)	9 (90.0)	35 (94.6)	36 (94.7)
Mucinous	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Large cell carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bronchoalveolar carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sarcomatoid	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Undifferentiated	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Mutations[e] - n (%)					
KRAS	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
PIK3CA	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
STK11	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
TP53	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Metastatic - n (%)					
Yes	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of body sites of metastatic disease - n (%)					
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	7 (53.8)	6 (42.9)	5 (50.0)	18 (48.6)	18 (47.4)
2	1 (7.7)	5 (35.7)	4 (40.0)	10 (27.0)	10 (26.3)
3	4 (30.8)	2 (14.3)	0 (0.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
> 3	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)

表 付録-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Liver metastasis - n (%)					
Yes	3 (23.1)	8 (57.1)	7 (70.0)	18 (48.6)	18 (47.4)
No	10 (76.9)	6 (42.9)	3 (30.0)	19 (51.4)	20 (52.6)
Brain metastasis - n (%)					
Yes	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
No	10 (76.9)	14 (100.0)	10 (100.0)	34 (91.9)	35 (92.1)
Bone metastasis - n (%)					
Yes	6 (46.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	8 (21.6)	9 (23.7)
No	7 (53.8)	14 (100.0)	8 (80.0)	29 (78.4)	29 (76.3)
Smoking history - n (%)					
Never	2 (15.4)	8 (57.1)	4 (40.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Current	2 (15.4)	0 (0.0)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
Former	9 (69.2)	6 (42.9)	5 (50.0)	20 (54.1)	20 (52.6)
Region - n (%)					
North America	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Europe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asia	13 (100.0)	14 (100.0)	10 (100.0)	37 (100.0)	38 (100.0)
Rest of the world	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Best response to last prior line of therapy[f] - n (%)					
Complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Partial response	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Stable disease	6 (46.2)	5 (35.7)	1 (10.0)	12 (32.4)	12 (31.6)
Progressive disease	3 (23.1)	0 (0.0)	3 (30.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
Unevaluable	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
Unknown / not applicable / not done	2 (15.4)	7 (50.0)	5 (50.0)	14 (37.8)	14 (36.8)

表 付録-5　日本人被験者におけるその他のベースライン特性（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Centrally confirmed KRAS G12C (Tissue)[g] - n (%)					
Positive	11 (84.6)	14 (100.0)	4 (40.0)	29 (78.4)	29 (76.3)
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	2 (15.4)	0 (0.0)	6 (60.0)	8 (21.6)	9 (23.7)

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] Derived histopathology categories Squamous/Non-squamous are only relevant for NSCLC.
[e] Based on available data at local site as entered on CRF.
[f] 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.
[g] Central data is not complete for Other tumor type. Only NSCLC and CRC are required to be tested centrally prior to enrollment.



表 付録-6　日本人被験者におけるsotorasibの用量変更及び投与中断の要約（併合安全性解析対象集団）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Number of subjects with any dose change - n (%)	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
Primary reason(s) for dose change[a]					
Adverse event	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
Noncompliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
Dose administration error	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Per protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PI decision	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of dose change per subject					
n	13	14	10	37	38
Mean	34.6	13.8	0.5	17.5	18.9
SD	75.1	38.8	1.6	51.2	51.2
Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 217	0, 139	0, 5	0, 217	0, 217
Number of subjects grouped by number of dose change - n (%)					
0	10 (76.9)	12 (85.7)	9 (90.0)	31 (83.8)	31 (81.6)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 3	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	7 (18.4)

表 付録-6　日本人被験者におけるsotorasibの用量変更及び投与中断の要約（併合安全性解析対象集団）（続き）

	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38)
Number of subjects with any dose withheld - n (%)	7 (53.8)	5 (35.7)	2 (20.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Primary reason(s) for dose withheld[a]					
Adverse event	7 (53.8)	5 (35.7)	2 (20.0)	14 (37.8)	15 (39.5)
Noncompliance	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	3 (7.9)
Dose administration error	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Per protocol	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
Weight change	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PI decision	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)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of dose withheld per subject					
n	13	14	10	37	38
Mean	16.0	6.7	1.0	8.4	8.9
SD	19.5	11.5	2.8	14.6	14.8
Median	7.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Min, Max	0, 54	0, 40	0, 9	0, 54	0, 54
Number of subjects grouped by number of dose withheld - n (%)					
0	6 (46.2)	9 (64.3)	8 (80.0)	23 (62.2)	23 (60.5)
1	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 3	7 (53.8)	5 (35.7)	1 (10.0)	13 (35.1)	14 (36.8)

Phase 1 data cut-off date 06JUL2020. Phase 2 data cut-off date 01SEP2020.
[a] One subject may be counted in more than one row. Multiple modifications with the same reason are counted once per subject.
AMG 510 non-zero dose unequal planned dose is considered dose change. AMG 510 0 mg is considered dose withheld. The period between date of last dosing record and date decision to end IP are not counted as dose withheld unless there are 0 mg records.

[redacted]

表 付録-7　日本人被験者における有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	13 (100.0)	13 (92.9)	6 (60.0)	32 (86.5)	33 (86.8)
血液およびリンパ系障害	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	6 (15.8)
貧血	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (10.0)	6 (16.2)	6 (15.8)
心臓障害	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
心不全	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
心嚢液貯留	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
洞性頻脈	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸障害	10 (76.9)	8 (57.1)	1 (10.0)	19 (51.4)	19 (50.0)
下痢	4 (30.8)	4 (28.6)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
悪心	2 (15.4)	4 (28.6)	1 (10.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
嘔吐	2 (15.4)	3 (21.4)	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
腹痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
腹水	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
便秘	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血便排泄	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
痔核	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
裂孔ヘルニア	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
歯周病	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 付録-7　日本人被験者における有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (23.1)	3 (21.4)	4 (40.0)	10 (27.0)	10 (26.3)
疼痛	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
倦怠感	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
末梢性浮腫	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
発熱	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
肝胆道系障害	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
肝機能異常	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
感染症および寄生虫症	5 (38.5)	2 (14.3)	1 (10.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
肺炎	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
帯状疱疹	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
インフルエンザ	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
上咽頭炎	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
咽頭炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
軟部組織感染	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
骨折	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
臨床検査	4 (30.8)	5 (35.7)	1 (10.0)	10 (27.0)	11 (28.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	3 (21.4)	0 (0.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	3 (21.4)	1 (10.0)	7 (18.9)	8 (21.1)

表 付録-7　日本人被験者における有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (15.4)	2 (14.3)	0 (0.0)	4 (10.8)	5 (13.2)
体重減少	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
白血球数減少	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	4 (30.8)	2 (14.3)	1 (10.0)	7 (18.9)	7 (18.4)
食欲減退	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
低ナトリウム血症	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
脂質異常症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高カルシウム血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高カリウム血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
低血糖	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
低蛋白血症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
背部痛	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
関節痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
筋骨格痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (30.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
非小細胞肺癌	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.4)	2 (5.3)

表 付録-7　日本人被験者における有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
神経系障害	1 (7.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
頭痛	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
浮動性めまい	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
精神障害	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
不安	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
抑うつ気分	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
不眠症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	4 (28.6)	2 (20.0)	10 (27.0)	10 (26.3)
胸水	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
肺臓炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
気胸	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
咳嗽	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	6 (46.2)	3 (21.4)	2 (20.0)	11 (29.7)	11 (28.9)
そう痒症	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
斑状丘疹状皮疹	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
褥瘡性潰瘍	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚乾燥	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
発疹	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (10.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
光線角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)

表 付録-7　日本人被験者における有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
血管障害	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
血液量減少性ショック	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
出血	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

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 with observed data.
Coded using MedDRA version 23.0.
Rows are sorted by system organ class alphabetically and preferred term within system organ class in descending order of frequency in the NSCLC column, then alphabetically.

[redacted]

表 付録-8　日本人被験者における治験薬と関連のある有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	11 (84.6)	8 (57.1)	3 (30.0)	22 (59.5)	23 (60.5)
胃腸障害	4 (30.8)	5 (35.7)	0 (0.0)	9 (24.3)	9 (23.7)
下痢	4 (30.8)	4 (28.6)	0 (0.0)	8 (21.6)	8 (21.1)
悪心	1 (7.7)	4 (28.6)	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
嘔吐	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
口唇炎	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (15.4)	2 (14.3)	1 (10.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
倦怠感	1 (7.7)	2 (14.3)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
末梢性浮腫	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
発熱	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
肝胆道系障害	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
肝機能異常	2 (15.4)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
臨床検査	3 (23.1)	4 (28.6)	1 (10.0)	8 (21.6)	9 (23.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4)	3 (21.4)	0 (0.0)	5 (13.5)	6 (15.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (15.4)	3 (21.4)	1 (10.0)	6 (16.2)	7 (18.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.7)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
白血球数減少	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	1 (7.7)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
脂質異常症	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
食欲減退	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 付録-8　日本人被験者における治験薬と関連のある有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
関節痛	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
神経系障害	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
頭痛	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
肺臓炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)	2 (14.3)	0 (0.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
斑状丘疹状皮疹	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
皮膚乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
発疹	1 (7.7)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
そう痒症	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

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 with observed data.
Treatment-related adverse events are treatment-emergent adverse events considered related to at least 1 investigational product by the investigator.
Coded using MedDRA version 23.0.
Rows are sorted by system organ class alphabetically and preferred term within system organ class in descending order of frequency in the NSCLC column, then alphabetically.

[redacted]

表 付録-9　日本人被験者におけるグレード3以上の有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
Number of subjects reporting grade 3 and above treatment-emergent adverse events	10 (76.9)	3 (21.4)	3 (30.0)	16 (43.2)	17 (44.7)
心臓障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
心不全	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸障害	1 (7.7)	2 (14.3)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
腹水	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
下痢	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
肝胆道系障害	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
肝機能異常	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
感染症および寄生虫症	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
肺炎	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
軟部組織感染	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
臨床検査	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	4 (10.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (23.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.1)	3 (7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
代謝および栄養障害	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
低ナトリウム血症	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
食欲減退	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
低血糖	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

表 付録-9 日本人被験者におけるグレード3以上の有害事象：器官別大分類別及び基本語別（併合安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	NSCLC Mono 960 mg QD Fasted (N = 13) n (%)	CRC Mono 960 mg QD Fasted (N = 14) n (%)	Other Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Any Tumor Types Mono 960 mg QD Fasted (N = 37) n (%)	Mono Total Any Tumor Types and Any Dose (N = 38) n (%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (15.4)	0 (0.0)	3 (30.0)	5 (13.5)	5 (13.2)
非小細胞肺癌	2 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (5.4)	2 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (30.8)	1 (7.1)	1 (10.0)	6 (16.2)	6 (15.8)
胸水	2 (15.4)	1 (7.1)	1 (10.0)	4 (10.8)	4 (10.5)
肺臓炎	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
気胸	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血管障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)
血液量減少性ショック	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.6)

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 with observed data.
Coded using MedDRA version 23.0. Severity graded using CTCAE version 5.0.
Rows are sorted by system organ class alphabetically and preferred term within system organ class in descending order of frequency in the NSCLC column, then alphabetically.



8.2 その他の臨床試験の安全性結果の概要

20190009試験

治験課題名：KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行切除不能又は転移性NSCLC患者を対象としてsotorasibをドセタキセルと比較する第III相、多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験

方法：

20190009試験は、KRAS G12C変異を有する既治療の局所進行及び切除不能又は転移性のNSCLC患者を対象として、sotorasibの有効性、安全性及び忍容性をドセタキセルと比較する、実施中の第III相、多施設共同、ランダム化（1：1）、非盲検、実薬対照試験である。被験者は、治験担当医師による増悪の判定、治療不耐容による投与中止、他の抗癌療法の開始又は同意撤回まで治験薬の投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する既治療のNSCLC患者を対象として、progression-free survivalにより評価した有効性をsotorasibとドセタキセルで比較することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点で盲検下のデータが報告されている。29例がランダム化され、21例が治験薬の投与を1回以上受けた。3例（10.3%）が治験薬の投与を中止し、中止理由は増悪、死亡及びその他（各1例）であった。

被験者の51.7%は女性で、79.3%は白人であった。年齢の中央値（範囲）は63.0歳（51～80歳）であった。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は2例に認められた［低血糖及び悪心（各1例）］。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象、及び肝毒性関連／腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190009試験 安全性報告書（モジュール5.3.5.1-1）に示す。

20190147試験

治験課題名：KRAS G12C変異を有する中国人の進行／転移性固形癌患者を対象としてsotorasibの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第I相、非盲検試験

方法：

20190147試験は、KRAS G12C変異を有する中国人の進行／転移性固形癌患者を対象として、sotorasibをQD経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な有効性を評価する、実施中の非ランダム化、非盲検、多施設共同、第I相試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容又は同意撤回までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する中国人の進行／転移性固形癌の成人患者を対象として、sotorasibの安全性及び忍容性を評価すること、並びにsotorasibを経口投与したときの薬物動態を検討することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。3例が組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けた。sotorasibの投与を中止した被験者はいなかった。

3例とも男性で、年齢は42歳、57歳及び67歳であった。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例に認められた（呼吸困難）。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象及び肝毒性関連／腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190147試験 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-8）に示す。

20190135試験 サブプロトコールA

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としてsotorasibをトラメチニブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

方法：

20190135試験 サブプロトコールAは、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者を対象として、sotorasibをトラメチニブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する、実施中の第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容、同意撤回又は試験終了までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌の成人患者を対象として、sotorasibをトラメチニブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。35例が組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けた。11例（31.4%）がsotorasibの投与を中止し、多く認められた中止理由は増悪（25.7%）であった。

被験者の51.4%は女性で、80.0%は白人であった。年齢の中央値（範囲）は60.0歳（34～84歳）であった。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は2例に認められた［死亡及び肺炎（各1例）］。

重篤な有害事象は8例に認められた［小腸閉塞、急性呼吸不全、菌血症、癌疼痛、クロストリジウム・ディフィシレ感染、脱水、腸閉塞、発熱、幻視及び嘔吐（各1例）］。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は1例に認められた（下痢）。

肝毒性関連の非重篤な有害事象は6例に認められた［低アルブミン血症（3例）、血中ALP増加（2例）、腹水、ALT増加、AST増加（各1例）］。腎毒性関連の非重篤な有害事象は10例に認められた［低アルブミン血症（3例）、低ナトリウム血症、高カリウム血症、血中クレアチニン増加及び蛋白尿（各2例）］。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190135試験 サブプロトコールA 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.1）に示す。

20190135試験 サブプロトコールC

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としてsotorasibをRMC-4630と併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

方法：

20190135試験 サブプロトコールCは、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者を対象として、sotorasibをRMC-4630（SHP2阻害剤）と併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する、実施中の第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容、同意撤回又は試験終了までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌の成人患者を対象として、sotorasibをRMC-4630と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。3例が組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けた。1例（33.3%）が有害事象のためsotorasibの投与を中止した。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例に認められた（AST増加）。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は1例に認められた（AST増加）。

肝毒性関連の非重篤な有害事象は1例に認められた（ALT増加及びAST増加）。腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190135試験 サブプロトコールC 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.2）に示す。

20190135試験 サブプロトコールD

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としてsotorasibをアファチニブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

方法：

20190135試験 サブプロトコールDは、KRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC患者を対象として、sotorasibをアファチニブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する、実施中の第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容、同意撤回又は試験終了までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行NSCLCの成人患者を対象として、sotorasibをアファチニブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。5例が組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けた。2例（40.0%）がsotorasibの投与を中止し、中止理由は有害事象及び増悪（各1例）であった。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は2例に認められた［下痢、喀血、肺炎及び敗血症（各1例）］。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象は1例に認められた（下痢）。

肝毒性関連の非重篤な有害事象は1例に認められた（ALT増加、AST増加及び血中ALP増加）。腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190135試験 サブプロトコールD 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.3）に示す。

20190135試験 サブプロトコールE

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としてsotorasibをアテゾリズマブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する第Ib相試験

方法：

20190135試験 サブプロトコールEは、KRAS G12C変異を有する既治療の進行NSCLC患者を対象として、sotorasibをアテゾリズマブと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び有効性を評価する、実施中の第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容、同意撤回又は試験終了までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行NSCLCの成人患者を対象として、sotorasibをアテゾリズマブと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。6例が組み入れられ、5例がsotorasibの投与を1回以上受けた。1例（16.7%）が増悪のためsotorasibの投与を中止した。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1例に認められた（尿路感染）。

治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象、及び肝毒性関連／腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細及び被験者の叙述は、20190135試験 サブプロトコールE 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.4）に示す。

20190135試験 サブプロトコールH

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としてsotorasibをパニツムマブ及びパニツムマブ ＋FOLFIRIと併用投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する第Ib相試験

方法：

20190135試験 サブプロトコールHは、KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者を対象として、sotorasibをパニツムマブ又はパニツムマブ ＋FOLFIRIと併用投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する、実施中の第Ib相、多施設共同、非盲検試験である。被験者は増悪、治験薬への不耐容、同意撤回又は試験終了までsotorasibの投与を継続する。

本試験の主要目的は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌の成人患者を対象として、sotorasibをパニツムマブ又はパニツムマブ ＋FOLFIRIと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することである。

結果：

2020年9月1日のカットオフ時点でデータが報告されている。4例が組み入れられ、sotorasibの投与を1回以上受けた。sotorasibの投与を中止した被験者はいなかった。

<u>安全性の結果</u>

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象、及び肝毒性関連／腎毒性関連の非重篤な有害事象は認められなかった。

その他の詳細は、20190135試験 サブプロトコールH 安全性報告書（モジュール5.3.5.4-7.5）に示す。