参考文献

臨床概要で引用した参考文献リストは以下の各モジュールの参考文献の項に記載し、各文献はモジュール5.4に添付した。

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要
2.7.2 臨床薬理の概要
2.7.3 臨床的有効性の概要
2.7.4 臨床的安全性の概要
2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

1. 20190316試験（参考資料）.....6
2. 20190500試験（参考資料）.....13
3. 20190321試験（参考資料）.....18
4. 20190315試験（参考資料）.....26
5. 20190317試験（参考資料）.....32
6. 20190318試験（参考資料）.....41
7. 20190319試験（評価資料）.....47
8. 20190320試験（評価資料）.....54
9. 20200199試験（評価資料）.....60
10. 20170543試験（第I相部分、評価資料）.....67
11. 20170543試験（第II相部分、評価資料）.....82
12. 付録.....99

表 1　臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類 添付場所
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ試験報告書								
薬物動態	20190316 （海外） （参考）	食事の影響、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー	sotorasib 360 mgを錠剤として空腹時又は食後に単回経口投与（Day 1及びDay 4）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	2日	完了 完全な報告書 5.3.1.1-1
5.3.1.2 比較バイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験報告書								
薬物動態	20190500 （海外） （参考）	相対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー	sotorasib 960 mgを錠剤又は水分散液として単回経口投与（Day 1及びDay 4）	13/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～55歳	2日	完了 完全な報告書 5.3.1.2-1
5.3.3.1 健康被験者における薬物動態及び初期忍容性試験報告書								
薬物動態	20190321 （海外） （参考）	吸収/代謝/排泄、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与	約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを懸濁液として単回経口投与（Day 1）	8/8	健康男性被験者 年齢：18～55歳	1日	完了 完全な報告書 5.3.3.1-1
5.3.3.4 外因性要因を検討した薬物動態試験報告書								
薬物動態	20190315 （海外） （参考）	薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序	sotorasib 960 mgを錠剤として単回経口投与（Day 7） ジゴキシン0.5 mgを錠剤として単回経口投与（Day 1及びDay 7）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：1日 ジゴキシン：2日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-1
薬物動態/薬力学	20190317 （海外） （参考）	薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性、薬力学	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序	sotorasib 960 mgを錠剤として単回経口投与（Day 4及びDay 8） メトホルミン850 mgを錠剤として単回経口投与（Day 1及びDay 8）	13/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：2日 メトホルミン：2日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-2

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類添付場所
薬物動態	20190318（海外）（参考）	薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序	sotorasib 360 mgを錠剤として単回経口投与（Day 1及びDay 6） イトラコナゾール200 mgをカプセル剤として経口投与（Day 3：BID投与、及びDay 4～7：QD投与）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：2日 イトラコナゾール：5日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-3
薬物動態	20190319（海外）（評価）	薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序	sotorasib 960 mgを錠剤として単回経口投与（Day 1、Day 3及びDay 18） リファンピシン600 mgをカプセル剤としてQD経口投与（Day 3及びDay 5～19）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：3日 リファンピシン：16日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-4
薬物動態	20190320（海外）（評価）	薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序	sotorasib 960 mgを錠剤として単回経口投与（Day 1及びDay 9） オメプラゾール40 mgを徐放性錠剤としてQD経口投与（Day 4～9）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：2日 オメプラゾール：6日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-5
薬物動態	20200199（海外）（評価）	制酸剤の影響、薬物動態、安全性、忍容性	第I相、単施設、非盲検、固定順序、クロスオーバー	sotorasib 960 mgを錠剤として食後に単回経口投与（Day 1、Day 4及びDay 11） ファモチジン40 mgを錠剤として単回経口投与（Day 3及びDay 4） オメプラゾール40 mgを徐放性錠剤としてQD経口投与（Day 6～11）	14/14	健康男性及び女性被験者 年齢：18～60歳	sotorasib：3日 ファモチジン：2日 オメプラゾール：6日	完了 完全な報告書 5.3.3.4-6

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類添付場所
5.3.5.2 非対照試験報告書								
安全性/有効性/薬物動態/薬力学	20170543 第I相部分 （国内/海外） （評価）	安全性、忍容性、有効性、薬物動態、薬力学	第I/II相、単独投与及び併用投与、非盲検、非ランダム化、用量探索	以下の用法・用量によりsotorasibの錠剤を経口投与 パート1a：sotorasib 180、360、720又は960 mgをQD投与 パート1b：sotorasib 480 mgをBID食後投与 パート1c：sotorasib 120、240、360、720又は960 mgをQD投与 + ペムブロリズマブ200 mgをQ3W静脈内投与 パート1d：sotorasib 960 mg をQD食後投与 パート2a：sotorasib 960 mgをQD投与 パート2b：sotorasib 480 mgをBID食後投与 パート2c：パート1cによるsotorasibの推奨用量（960 mg QD）を投与 + ペムブロリズマブ200 mgをQ3W静脈内投与 パート2d：sotorasib 960 mgをQD食後投与 パート2e：sotorasib 960 mgをQD投与	全コホート：214/283 パート1a：69/20 パート1b：13/3 パート1c：11/20 パート1d：4/3 パート2a：60/60 パート2b：13/40 パート2c：0/15 パート2d：14/9 パート2e：30/30	KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者 パート2eのみ：KRAS G12C変異を有する未治療の進行NSCLC患者 年齢：18歳以上	最長12カ月	継続中 中間解析の完全な報告書 5.3.5.2-1

表 1　臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験番号（実施国又は地域）	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	試験薬、対照薬、投与量、投与方法、投与経路	被験者数（組入れ/計画）	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況報告書の種類添付場所
	20170543 第I相部分（続き） パート2eサブスタディ	薬物相互作用、薬物動態	薬物相互作用サブスタディ	上記のsotorasib 960 mg QD投与に加え、Day 1の1日前（Day -1）及びDay 15にミダゾラム2 mgをシロップ剤として単回経口投与	7/4～6	パート2eに組み入れられた被験者	ミダゾラム：2日	（同上）
安全性/有効性/薬物動態/薬力学	20170543 第II相部分（国内/海外） （評価）	安全性、忍容性、有効性、薬物動態、薬力学、PRO	単独投与、多施設共同、非盲検、非ランダム化	sotorasib 960 mgを錠剤としてQD経口投与	全体：224/250 NSCLC患者：126/105 CRC患者：62/60 その他の固形癌患者：36/85	KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌患者 年齢：18歳以上	最長12カ月	継続中 主要解析の完全な報告書 5.3.5.2-2 PROに関する補足の簡略化された報告書 5.3.5.2-3 第II相部分の補足の中間解析の簡略化された報告書 5.3.5.2-4

BID = twice daily; CRC = colorectal cancer; KRAS = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; NSCLC = non-small cell lung cancer; PRO = patient reported outcome; QD = once daily; Q3W = every 3 weeks

1. 20190316試験（参考資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）の薬物動態に対する食事の影響を検討する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

1.1 試験デザイン及び計画の要約

1.1.1 治験実施施設

米国の1施設

1.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

1.1.3 開発相

第I相

1.1.4 目的

1.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasibを空腹時及び食後に投与したときの薬物動態を評価する。

1.1.4.2 副次目的

- 健康被験者を対象として、sotorasibを空腹時及び食後に投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibを空腹時及び食後に投与したときのsotorasibの代謝物M24の薬物動態を評価する。

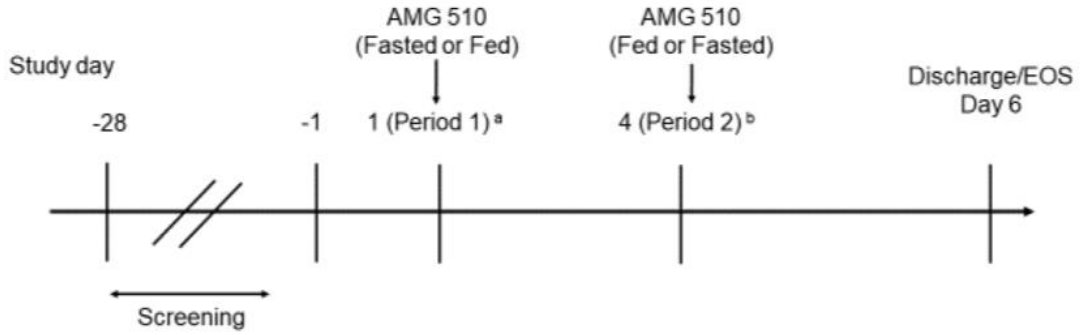
1.1.5 方法

本試験は、健康被験者を対象とした第I相、単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験であった。本試験の試験デザインを図 1に、投与期別の投与条件を表 2に示す。

被験者を投与群1又は投与群2のいずれかにランダム化し、投与群1では投与期1（Day 1）には空腹時（投与A）に、投与期2（Day 4）には食後（投与B）に、それぞれsotorasib 360 mgを投与し、投与群2では空腹時と食後の順番を入れ替えて投与した。

まず最初の4例（投与群1及び投与群2の各2例）にsotorasibを投与し、2日以上経過後に残りの10例（各群5例ずつ）に投与する、段階的な投与計画を設定した。

図 1　試験デザイン（20190316試験）



Abbreviation: EOS = end of study.

[a].On Day 1: Subjects randomized into Group 1 received Treatment A (Period 1; Fasted); Subjects randomized into Group 2 received Treatment B (Period 1; Fed).

[b].On Day 4: Subjects randomized into Group 1 received Treatment B (Period 2; Fed); Subjects randomized into Group 2 received Treatment A (Period 2; Fasted).

表 2　投与期別の投与条件（20190316試験）

Group	Period 1	Period 2
1	Treatment A 360 mg AMG 510 Fasted	Treatment B 360 mg AMG 510 Fed
2	Treatment B 360 mg AMG 510 Fed	Treatment A 360 mg AMG 510 Fasted

1.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例（各群6例）を確保するため、本試験に14例を組み入れる計画とした。解析時の被験者数は14例であった。本試験に組み入れられた14例全例が治験実施計画書に従って治験薬の投与を受け、本試験を完了した。空腹時又は食後に治験薬の投与を1回以上受けた14例全例を安全性及び薬物動態の解析対象集団に含めた。

1.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

1.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 360 mg（120 mg錠×3）、製造ロット番号[redacted]

1.1.9　用量、投与方法及び投与期間

以下に示す各投与条件として設定した食事規定に従い、sotorasib 360 mgを単回経口投与した。

- 投与A（空腹時投与）：10時間以上の絶食後、sotorasibを投与した。投与後4時間以上は食事を禁止した。
- 投与B（食後投与）：10時間以上の絶食後、標準的な高脂肪朝食を摂取した。食事は開始から20分以内に完了し、食事開始30分後にsotorasibを投与した。投与後4時間以上は食事を禁止した。

投与群1ではDay 1（投与期1）に投与A、Day 4（投与期2）に投与Bを行った。投与群2ではDay 1（投与期1）に投与B、Day 4（投与期2）に投与Aを行った。sotorasibはいずれも午前中に投与された。

1.1.10　治験の評価項目

1.1.10.1 薬物動態評価項目

sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}、sotorasibのみ）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）

1.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- バイタルサイン
- 12誘導心電図
- 臨床検査
- 身体検査

1.1.11 統計手法

薬物動態の解析：

Day 1及びDay 4におけるsotorasib及びその代謝物M24の薬物動態パラメータを、標準的なノンコンパートメントモデル解析により算出した。sotorasibの主要な薬物動態パラメータはC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}とした。薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（空腹時投与又は食後投与）、投与順及び投与期を固定効果、投与順にネストされた被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}について、幾何最小二乗平均（GLSM）比（試験投与／標準投与）及びその90%信頼区間（CI）を推定した。投与A（sotorasib 360 mgの空腹時投与）を標準投与、投与B（sotorasib 360 mgの食後投与）を試験投与とした。さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

安全性の解析：

病歴を除く、すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。血液生化学検査、血液学的検査、バイタルサイン及び12誘導心電図パラメータについて、投与条件及び時点別の要約表を作成した。推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

1.2 結果の要約

1.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 3に、食後投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 4に示す。

sotorasib 360 mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する食後投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ1.376（1.141,1.661）、1.381（1.143,1.668）及び1.026（0.834,1.261）であった。また、高脂肪食摂取後にsotorasibを投与したときのt_{max}の中央値は、空腹時投与と比較して1.25時間延長した（0.500時間から1.75時間に延長）。

表 3　sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190316試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	360 mg AMG 510 Fasted (N=14)	360 mg AMG 510 Fed (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	26200 (51.4) [14]	36200 (34.9) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	26500 (50.9) [14]	36400 (34.8) [14]
C_{max} (ng/mL)	6290 (45.0) [14]	6460 (18.5) [14]
t_{max} (h)	0.500 (0.500-3.00) [14]	1.75 (0.500-4.00) [14]
$t_{1/2}$ (h)	6.62 (4.04) [14]	5.55 (1.85) [14]
t_{last} (h)	36.0 (12.0-48.0) [14]	36.0 (24.0-48.0) [14]
CL/F (L/h)	13.6 (50.9) [14]	9.88 (34.8) [14]
V_z/F (L)	115 (61.4) [14]	75.4 (37.4) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 4　食後投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190316試験）

Matrix: Plasma, Analyte: AMG 510

				Fed versus Fasted	
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	360 mg AMG 510 Fasted (Reference)	14	26200		
	360 mg AMG 510 Fed (Test)	14	36200	1.381 (1.143, 1.668)	28.7
AUC_{inf} (h*ng/mL)	360 mg AMG 510 Fasted (Reference)	14	26500		
	360 mg AMG 510 Fed (Test)	14	36400	1.376 (1.141, 1.661)	28.4
C_{max} (ng/mL)	360 mg AMG 510 Fasted (Reference)	14	6290		
	360 mg AMG 510 Fed (Test)	14	6460	1.026 (0.834, 1.261)	31.4

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + period + sequence + random error. The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

M24の薬物動態パラメータの要約を表 5に示す。

M24に対する高脂肪食の影響は、sotorasib未変化体に対する影響と同様であった。

表 5　M24の薬物動態パラメータの要約（20190316試験）

Matrix: Plasma; Analyte: M24

Parameter	360 mg AMG 510 Fasted (N=14)	360 mg AMG 510 Fed (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	7260 (57.8) [14]	11000 (34.7) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	9200 (44.9) [9]	12100 (36.1) [9]
C_{max} (ng/mL)	298 (68.5) [14]	439 (32.2) [14]
t_{max} (h)	4.08 (3.00-10.0) [14]	5.02 (4.00-12.0) [14]
$t_{1/2}$ (h)	19.9 (8.97) [14]	17.7 (3.56) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

1.2.2　安全性の結果

男性及び女性の健康被験者に対してsotorasib 360 mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの忍容性は良好であった。空腹時投与では、14例中2例（14.3%）に3件の有害事象（頭痛、高血糖及び悪心）が認められ、いずれの有害事象も重症度は軽度であった。食後投与では有害事象は認められなかった。重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に重大な所見は認められなかった。

1.3　結論

- 高脂肪食摂取後にsotorasibを投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}は、空腹時投与のそれぞれ1.376倍及び1.026倍であった。
- 高脂肪食摂取後にsotorasibを投与したときのt_{max}の中央値は、空腹時投与と比較して1.25時間延長した。
- sotorasibの代謝物M24に対する高脂肪食の影響は、sotorasib未変化体に対する影響と同様であった。
- 男性及び女性の健康被験者に対して、sotorasib 360 mgを空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2. 20190500試験（参考資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）を錠剤投与及び錠剤を水に分散して投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験

2.1 試験デザイン及び計画の要約

2.1.1 治験実施施設

米国の1施設

2.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

2.1.3 開発相

第I相

2.1.4 目的

2.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasib（120 mg錠×8）を錠剤及び水分散液として投与したときの薬物動態を評価する。

2.1.4.2 副次目的

健康被験者を対象として、sotorasib（120 mg錠×8）を錠剤及び水分散液として投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

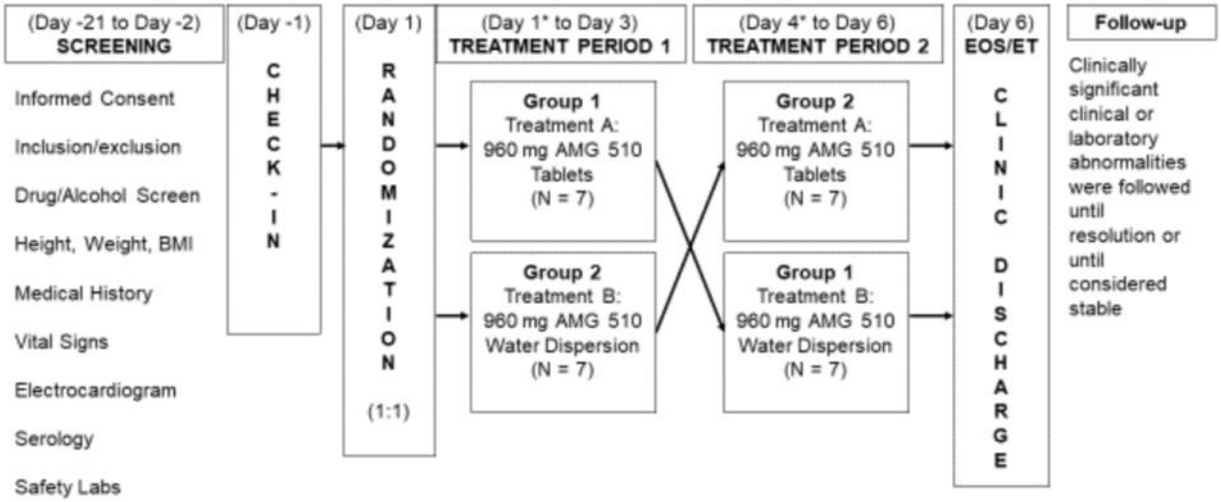
2.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 2に示す。

本試験は、第I相、単施設、ランダム化、非盲検、2期2処置クロスオーバー試験であった。治験薬の初回投与前21日以内に被験者のスクリーニングを実施した。被験者はDay -1からDay 6の試験終了時又は試験中止時まで治験実施施設に入院した。

Day 1に被験者を投与群1又は投与群2のいずれかにランダム化した。投与群1ではsotorasib（120 mg錠×8）を投与期1（Day 1）に錠剤（投与A）、投与期2（Day 4）に総量240 mL（服用時に加えて容器洗浄分も含む）の水分散液（投与B）としてそれぞれ単回投与し、投与群2では錠剤と水分散液の順番を入れ替えて投与した。

図 2　試験デザイン（20190500試験）



2.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例（各群6例）を確保するため、本試験の2つの投与群に計14例（各群7例）を組み入れる計画とした。計13例を本試験に組み入れ（投与群1：7例、投与群2：6例）、13例全例が本試験を完了した。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

2.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上55歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

2.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）、製造ロット番号[redacted]

2.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1及びDay 4において、10時間以上の絶食後、午前中にsotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を錠剤（投与A）又は水分散液（投与B）として単回経口投与した。投与群1ではDay 1に錠剤（投与A）、Day 4に水分散液（投与B）を投与し、投与群2ではDay 1に水分散液（投与B）、Day 4に錠剤（投与A）を投与した。

2.1.10 治験の評価項目

2.1.10.1 薬物動態評価項目

sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）

2.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12誘導心電図

2.1.11 統計手法

薬物動態の解析：

すべての薬物濃度データ及び薬物動態パラメータについて一覧にした。回帰に関連する薬物動態パラメータを除き、すべての薬物動態パラメータについて、投与条件別の要約表を作成した。sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を水分散液として投与したとき（試験投与）と、標準的な経口錠剤として投与したとき（標準投与）の薬物動態を比較する統計解析を行った。AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}などの薬物動態パラメータを推定し、試験投与と標準投与で比較した。薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与又は標準投与）、投与期及び投与順を固定効果、投与順にネストされた被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。各薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}）について、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比及びその90% CIを算出した。さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

安全性の解析：

病歴を除く、すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発

現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 23.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 23.0で翻訳した。

2.2 結果の要約

2.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 6に示す。

sotorasibを水分散液（投与B：試験投与）として投与したときのt_{max}の中央値（1時間）は、錠剤（投与A：標準投与）投与時と同じであり、速やかな吸収を示した。その他の薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}及び$t_{1/2}$など）についても、水分散液投与時と錠剤投与時で同程度であった。錠剤投与時に対する水分散液投与時のAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ1.055（0.950, 1.171）、1.049（0.947, 1.162）及び1.080（0.939, 1.243）であった。これらのGLSM比の90% CIは80%～125%の範囲内であり、1.00（100%）を含んでいた。

表 6 sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190500試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	Treatment A (N=13)	Treatment B (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	25000 (72.4) [13]	26200 (54.1) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25300 (69.9) [13]	26400 (53.6) [13]
C_{max} (ng/mL)	5440 (55.7) [13]	5860 (69.2) [13]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-4.07) [13]	1.00 (0.500-4.00) [13]
t_{last} (h)	36.0 (24.0-48.1) [13]	36.0 (24.0-48.2) [13]
$t_{1/2}$ (h)	6.79 (2.92) [13]	5.74 (1.79) [13]
CL/F (L/h)	37.9 (69.9) [13]	36.3 (53.6) [13]
V_z/F (L)	348 (105.6) [13]	288 (60.1) [13]

Treatment A: 960 mg AMG 510 Tablets; Treatment B: 960 mg AMG 510 Tablets water dispersion.
AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration;
CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%);
n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life;
t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration;
V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented;
for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

M24の薬物動態パラメータの要約を表 7に示す。

M24の薬物動態パラメータは、錠剤投与時と水分散液投与時で同様であった。

表 7　M24の薬物動態パラメータの要約（20190500試験）

Matrix: Plasma; Analyte: M24

Parameter	Treatment A (N=13)	Treatment B (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	12100 (71.5) [13]	14200 (69.2) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	16100 (51.1) [8]	17700 (39.8) [11]
C_{max} (ng/mL)	526 (80.7) [13]	630 (56.9) [13]
t_{max} (h)	8.00 (2.07-12.0) [13]	6.00 (3.00-10.1) [13]
t_{last} (h)	48.0 (46.0-48.2) [13]	48.0 (46.0-48.2) [13]
$t_{1/2}$ (h)	17.5 (4.64) [13]	16.3 (5.44) [13]

Treatment A: 960 mg AMG 510 Tablets; Treatment B: 960 mg AMG 510 Tablets water dispersion.
AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

2.2.2　安全性の結果

本試験で健康被験者に対してsotorasib 960 mgを錠剤及び水分散液として単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。錠剤投与時では13例中2例（15.4%）に3件の有害事象（便秘、悪心及び嘔吐）が認められ、いずれの有害事象も治験担当医師によってsotorasibと関連ありと判断されたが、重症度は軽度で試験終了時までに回復した。水分散液投与時では有害事象は認められなかった。本試験中に臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図で臨床的に重大な所見は認められなかった。

2.3　結論

- sotorasibを水分散液として投与したときのsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}は、錠剤投与時のそれぞれ1.055倍、1.049倍及び1.080倍であり、これらの90% CIは80%～125%の範囲内であった。
- 健康被験者にsotorasib 960 mgを錠剤及び水分散液として単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

3. 20190321試験（参考資料）

治験課題名：健康男性被験者を対象として[^{14}C]-AMG 510（以下、[^{14}C]-sotorasib）を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第I相非盲検試験

3.1 試験デザイン及び計画の要約

3.1.1 治験実施施設

米国の1施設

3.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

3.1.3 開発相

第I相

3.1.4 目的

3.1.4.1 主目的

- マスバランス：健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-sotorasibを経口投与したときの[^{14}C]-sotorasib及び薬物関連物質の主要な排泄経路を検討し、放射標識物質の総回収率を評価する。
- 薬物動態パラメータ：健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-sotorasibを単回経口投与したときの総放射能及びsotorasibの薬物動態を検討する。

3.1.4.2 副次目的

- [^{14}C]-sotorasibの代謝物プロファイルを検討し、また、可能な場合、血漿中、尿中及び糞中代謝物を検討する。
- 健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-sotorasibを投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

3.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 3に示す。

本試験は、健康男性被験者を対象として[^{14}C]-sotorasibの吸収、代謝及び排泄を検討する第I相、単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与試験であった。治験薬投与前28日以内にスクリーニングを実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 14の試験終了時まで治験実施施設に入院した。Day 1において、約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを一晩絶食後に単回経口投与した。血漿中及び尿中sotorasib濃度並びに全血中、血漿中、尿中及び

糞中総放射能の測定のため、また血漿中、尿中及び糞中代謝物プロファイルの検討のために規定した時点に検体を採取した。試験期間を通して安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

図 3　試験デザイン（20190321試験）

Screening	Check-in	Dosing	PK/Radioactivity Sampling	Clinic Discharge
Days -28 to -2	Day -1	Day 1	Day 1 to clinic discharge	Day 14
	← Inpatient Stay →			

Abbreviations: PK = pharmacokinetics

3.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約6例を確保するため、本試験に8例を組み入れた。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

3.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性
- 年齢が18歳以上55歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

3.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mg経口懸濁液、
製造ロット番号[redacted]

3.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを経口投与した。

3.1.10　治験の評価項目

3.1.10.1　薬物動態評価項目

血漿中sotorasib濃度並びに全血中及び血漿中総放射能を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

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

- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 0時間から312時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-312}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）
- 血漿中の総放射能に対するsotorasibの比（AUC_{inf}の血漿中sotorasib／総放射能比）
- 血漿中に対する全血中の総放射能の比（AUC_{inf}の全血／血漿比）

尿中sotorasib濃度及び総放射能を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 尿中排泄量（Aeu）
- 尿中排泄率（feu）
- 腎クリアランス（CL_R、sotorasibのみ）

糞中総放射能を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 糞中排泄量（Aef）
- 糞中排泄率（fef）

3.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 12誘導心電図
- 身体検査
- バイタルサイン

3.1.11 統計手法

sotorasib及び総放射能濃度、並びに薬物動態パラメータについて一覧にした。

全血中及び血漿中薬物濃度及び総放射能について、時点別に要約表、平均値+標準偏差の推移図及び被験者別データのプロット図を作成した。すべての図は線形尺度と片対数尺度により作成した。標準偏差は線形尺度でのみ表示した。

回帰に関連する薬物動態パラメータを除き、すべての薬物動態パラメータについて要約表を作成した。排泄パラメータ及び累積排泄パラメータについて、時間間隔別の要約表を別途作成した。

すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 23.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 23.0で翻訳した。

3.2 結果の要約

3.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 8に、総放射能の血漿中薬物動態パラメータ及び全血中薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 9及び表 10に示す。

約1μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを単回経口投与したとき、sotorasibは速やかに吸収され、t_{max}の中央値は0.75時間（範囲：0.50～1.50時間）であった。C_{max}到達後、sotorasibの血漿中濃度は二相性の減少を示し、$t_{1/2}$の平均値は6.35時間（範囲：3.25～16.1時間）であった。sotorasibの血漿中濃度は大部分の被験者で投与後36時間まで、1例で投与後72時間まで定量限界を超えていた。

また、血漿中及び全血中総放射能のt_{max}の中央値はいずれも1.00時間（範囲：血漿中0.50～2.00時間、全血中0.50～1.50時間）であった。C_{max}到達後、血漿中及び全血中総放射能は多相性の減少を示した。血漿中及び全血中総放射能の減少は、血漿中sotorasibの減少よりも緩やかであり、$t_{1/2}$の平均値はそれぞれ128時間（範囲：67.4～242時間）及び174時間（範囲：90.5～238時間）であった。血漿中及び全血中総放射能濃度は、8例中6例で投与後312時間まで検出可能であった。

血漿中総放射能に対する血漿中sotorasibのAUC_{inf}は多くの被験者で算出不能であったため、代わりにAUC_{0-312}の幾何平均比（AUC_{0-312}の血漿中sotorasib／総放射能比）を算出した結果、0.196（変動係数：32.5%）であり、血漿中総放射能に対する全血中総放射能のAUC_{0-312}の幾何平均比（AUC_{0-312}の全血／血漿比）は1.00（変動係数：17.1%）であった。

被験者間変動はsotorasibのC_{max}及びAUC_{0-312}でそれぞれ35.6%及び36.6%、血漿中及び全血中総放射能のC_{max}でそれぞれ27.2%及び26.7%であったのに対し、血漿中及び全血中総放射能のAUC_{0-312}でそれぞれ59.0%及び51.3%であった。

表 8　sotorasibの血漿中薬物動態パラメータの要約（20190321試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	720 mg of AMG 510 containing approximately 1 µCi of [^{14}C]-AMG 510 (N=8)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	26100 (36.6) [8]
AUC_{last} (h*ng/mL)	25900 (36.6) [8]
AUC_{0-312} (h*ng/mL)	26100 (36.6) [8]
C_{max} (ng/mL)	6690 (35.6) [8]
t_{max} (h)	0.750 (0.500-1.50) [8]
t_{last} (h)	36.0 (24.0-72.0) [8]
$t_{1/2}$ (h)	6.35 (4.07) [8]
CL/F (L/h)	27.6 (36.6) [8]
V_z/F (L)	224 (33.5) [8]
AUC_{inf} Plasma AMG 510 / Total Radioactivity Ratio	0.180 (50.1) [4]
AUC_{0-312} Plasma AMG 510 / Total Radioactivity Ratio	0.196 (32.5) [7]

AUC_{0-312}=area under the concentration-time curve from time zero to time 312; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 9　総放射能の血漿中薬物動態パラメータの要約（20190321試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Total Radioactivity

Parameter	720 mg of AMG 510 containing approximately 1 µCi of [^{14}C]-AMG 510 (N=8)
AUC_{inf} (h*ngEq/mL)	150000 (89.6) [4]
AUC_{last} (h*ngEq/mL)	136000 (60.1) [7]
AUC_{0-312} (h*ngEq/mL)	137000 (59.0) [7]
C_{max} (ngEq/mL)	9000 (27.2) [7]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-2.00) [7]
t_{last} (h)	312 (216-312) [7]
$t_{1/2}$ (h)	128 (73.4) [5]

AUC_{0-312}=area under the concentration-time curve from time zero to time 312; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 10　総放射能の全血中薬物動態パラメータの要約（20190321試験）

Matrix: Whole Blood; Analyte: Total Radioactivity

Parameter	720 mg of AMG 510 containing approximately 1 µCi of [^{14}C]-AMG 510 (N=8)
AUC_{inf} (h*ngEq/mL)	NC (NC) [1]
AUC_{last} (h*ngEq/mL)	133000 (49.8) [7]
AUC_{0-312} (h*ngEq/mL)	141000 (51.3) [6]
C_{max} (ngEq/mL)	6670 (26.7) [7]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-1.50) [7]
t_{last} (h)	312 (240-312) [7]
$t_{1/2}$ (h)	174 (75.6) [3]
AUC_{inf} Blood / Plasma Ratio	NC (NC) [1]
AUC_{0-312} Blood / Plasma Ratio	1.00 (17.1) [6]

AUC_{0-312}=area under the concentration-time curve from time zero to time 312; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; NC = not calculated; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max} and t_{last}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

sotorasib及び総放射能の尿中及び糞中薬物動態パラメータの要約を表 11に示す。

投与後312時間までに尿又は糞中から回収された総放射能は80.6%（幾何平均値）であった。主要な排泄経路は糞中であり、糞中回収率の幾何平均値は74.4%、尿中回収率の幾何平均値は5.81%であった。

48時間まで（48時間以降のsotorasib濃度は定量限界未満）のsotorasib未変化体の尿中排泄は、総Aeuの幾何平均値が10.6 mg（変動係数：48.6%）、総feuの幾何平均値が1.47%（変動係数：48.6%）であった。CL_Rの幾何平均値は0.41 L/h（範囲：0.14～0.90 L/h）であった。

表 11　sotorasib及び総放射能の尿中及び糞中薬物動態パラメータの要約（20190321試験）

Parameter	AMG 510 in Urine[a] (n = 8)	Total Radioactivity[a]		
		Urine (n = 7)	Feces (n = 7)	Total (n = 7)
Cumulative A_{eu} and/or A_{ef}	10.6 mg (48.6%)	42100000 (40.4%) ngEq	539000000 (7.03%) ngEq	584000000 (6.94%) ngEq
Cumulative f_{eu} and/or f_{ef}	1.47 (48.6%)	5.81 (40.4%)	74.4 (7.07%)	80.6 (6.99%)
CL_R	0.41 L/h (65.2%)	NA	NA	NA

Abbreviations: A_{ef} = amount of total radioactivity excreted in feces per sampling interval; A_{eu} = amount of AMG 510 or total radioactivity excreted in urine per sampling interval; CL_R = renal clearance of AMG 510; n = number of participants; ngEq = nanogram equivalents; f_{eu} = percentage of total radioactive dose excreted in urine per sampling interval; f_{ef} = percentage of total radioactive dose excreted in feces per sampling interval

[a] Geometric mean (CV%) data are presented.

3.2.2　安全性の結果

[^{14}C]-sotorasib 720 mgの投与後、8例中2例（25.0%）に3件の有害事象が認められた（関節痛：2件、頭痛：1件）。このうち2件（関節痛及び頭痛）は重症度が軽度で、1件（関節痛）は中等度であった。いずれの有害事象も試験終了時までに回復し、sotorasibと関連なしと判断された。死亡、その他の重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に重大な所見は認められなかった。

3.3 結論

- 約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを単回経口投与したとき、血漿中sotorasib並びに血漿中及び全血中総放射能濃度のt_{max}は0.50～2.00時間であった。
- 血漿中sotorasibは血漿中総放射能の約20%を占めた。
- 赤血球への選択的移行性は認められなかった。
- sotorasibの主要な排泄経路は糞中であった。
- sotorasib投与量の1.47%が未変化体として尿中に排泄された。
- 健康男性被験者に約1 μCiの[^{14}C]-sotorasibを含有するsotorasib 720 mgを単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

4. 20190315試験（参考資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてジゴキシン（P-糖タンパク質基質）の薬物動態に対する AMG 510（以下、sotorasib）の影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

4.1 試験デザイン及び計画の要約

4.1.1 治験実施施設

米国の1施設

4.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

4.1.3 開発相

第I相

4.1.4 目的

4.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、ジゴキシンを単独投与及びsotorasibと併用投与したときのジゴキシンの薬物動態を評価する。

4.1.4.2 副次目的

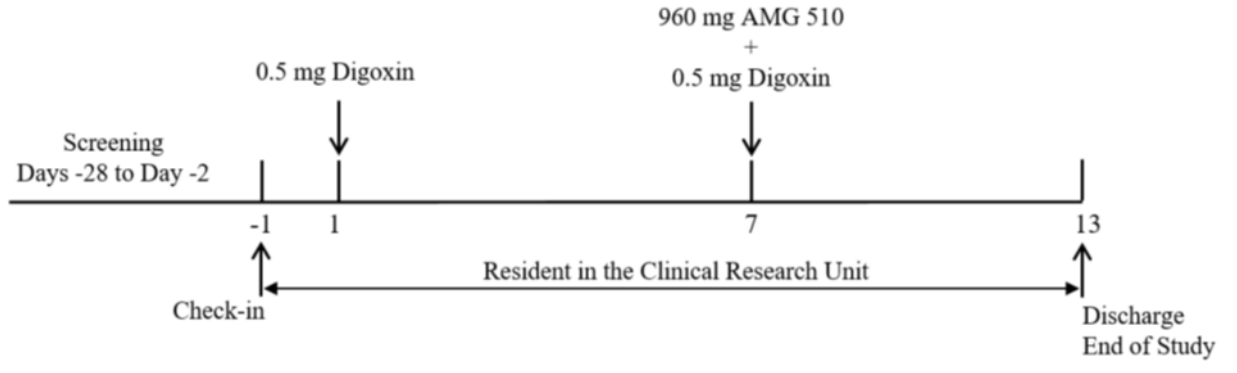
- 健康被験者を対象として、ジゴキシンと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として、ジゴキシンと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する。

4.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 4に示す。

本試験は、健康被験者にジゴキシンを単独投与及びジゴキシンとsotorasibを併用投与したときの薬物動態を検討する第I相、単施設、固定順序、非盲検試験であった。治験薬の初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 13の試験終了時まで治験実施施設に入院した。Day 1ではジゴキシンを単回投与し、Day 7ではsotorasibの単回投与後にジゴキシンを単回投与した。sotorasib及びジゴキシンの血漿中濃度を測定するため、規定した時点に採血した。また、試験期間を通して安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

図 4　試験デザイン（20190315試験）



4.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れた。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

4.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

4.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 120 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]

被験薬以外の薬剤：ジゴキシン0.25 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]

4.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、ジゴキシン0.5 mg（0.25 mg錠×2）を単回経口投与した。

Day 7：10時間以上の絶食後、sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を単回経口投与し、その5分以内にジゴキシン0.5 mg（0.25 mg錠×2）を単回経口投与した。

4.1.10　治験の評価項目

4.1.10.1 薬物動態評価項目

ジゴキシン及びsotorasibの血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

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

- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}、sotorasibのみ）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、ジゴキシンのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、ジゴキシンのみ）

4.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 12誘導心電図
- 身体検査
- バイタルサイン

4.1.11 統計手法

ジゴキシン0.5 mgを投与したときの薬物動態における薬物相互作用について検討するため、ジゴキシン0.5 mgとsotorasib 960 mgの併用投与時（試験投与）と、ジゴキシン0.5 mgの単独投与時（標準投与）でジゴキシンのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}を比較する統計解析を行った。

薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与又は標準投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比及びその90% CIを算出した。

さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

4.2 結果の要約

薬物動態の結果

ジゴキシンの薬物動態パラメータの要約を表 12に、sotorasib併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 13に示す。

ジゴキシンの単独投与時に対するsotorasibとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ1.214（1.105,1.334）、1.244（1.136,1.362）、及び1.914（1.574,2.328）であった。

t_{max}の中央値は、ジゴキシンの単独投与時（1.00時間）とsotorasibとの併用投与時（0.500時間）で同程度であった。$t_{1/2}$の平均値は、ジゴキシンの単独投与時と比較して、sotorasibとの併用投与時でわずかに短縮した。

表 12　ジゴキシンの薬物動態パラメータの要約（20190315試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

Parameter	0.5 mg Digoxin (N=14)	0.5 mg Digoxin + 960 mg AMG 510 (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	30.0 (34.1) [14]	37.3 (24.1) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	33.2 (34.6) [14]	40.3 (24.9) [14]
C_{max} (ng/mL)	1.90 (43.1) [14]	3.64 (42.9) [14]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-2.00) [14]	0.500 (0.500-2.00) [14]
$t_{1/2}$ (h)	44.9 (2.64) [14]	40.8 (3.18) [14]
CL/F (L/h)	15.1 (34.6) [14]	12.4 (24.9) [14]
V_z/F (L)	974 (35.1) [14]	728 (19.7) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 13　sotorasib併用投与時のジゴキシンの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190315試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Digoxin

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference	
				Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV (%)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	33.2		
	0.5 mg Digoxin + 960 mg AMG 510 (Test)	14	40.3	121.4 (110.5, 133.4)	14.1
AUC_{last} (h*ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	30.0		
	0.5 mg Digoxin + 960 mg AMG 510 (Test)	14	37.3	124.4 (113.6, 136.2)	13.6
C_{max} (ng/mL)	0.5 mg Digoxin (Reference)	14	1.90		
	0.5 mg Digoxin + 960 mg AMG 510 (Test)	14	3.64	191.4 (157.4, 232.8)	29.9

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameters) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect.
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

sotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 14に示す。

ジゴキシンとの併用投与時のsotorasibの血漿中濃度推移は、急速な吸収相によって特徴付けられた。t_{max}の中央値（範囲）は0.750時間（0.500～2.00時間）であった。C_{max}到達後、sotorasibの血漿中濃度は多相性の減少を示し、投与後24時間、36時間及び48時間まで定量可能であった。

表 14　sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190315試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	0.5 mg Digoxin + 960 mg AMG 510 (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	28100 (50.7) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	28400 (49.0) [14]
C_{max} (ng/mL)	6830 (58.1) [14]
t_{max} (h)	0.750 (0.500-2.00) [14]
$t_{1/2}$ (h)	6.84 (2.42) [14]
t_{last} (h)	42.0 (24.0-48.0) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

4.2.1　安全性の結果

本試験において、男性及び女性の健康被験者にジゴキシン0.5 mgを単独又はsotorasib 960 mgとの併用で単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

有害事象の発現は、単独投与時及び併用投与時で同様であった。有害事象の発現率は単独投与時が7.1%（1/14例、浮動性めまい：1例）、併用投与時が14.3%（2/14例、腹痛及び血管穿刺部位疼痛：各1例）で、いずれの有害事象も重症度は軽度であった。重篤な有害事象、重度の有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも試験終了時までに回復した。

4.3　結論

- 統計解析の結果、sotorasibと併用投与したときのジゴキシンの全身曝露量は、ジゴキシンの単独投与時と比較してわずかに増加した。
- 健康被験者にジゴキシン0.5 mgを単独又はsotorasib 960 mgとの併用で単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

5. 20190317試験（参考資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてメトホルミンとAMG 510（以下、sotorasib）の薬物相互作用を検討する第I相非盲検試験

5.1 試験デザイン及び計画の要約

5.1.1 治験実施施設

米国の1施設

5.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

5.1.3 開発相

第I相

5.1.4 目的

5.1.4.1 主目的

- 健康被験者を対象として、メトホルミンの薬物動態に対するsotorasibの影響を検討する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibの薬物動態に対するメトホルミンの影響を検討する。

5.1.4.2 副次目的

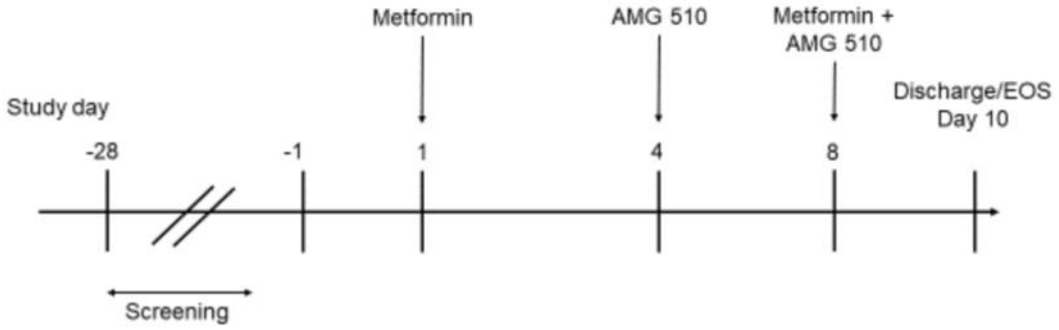
- 健康被験者を対象として、メトホルミンと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びメトホルミンと併用投与したときのsotorasibの代謝物M24の薬物動態を評価する。
- 健康被験者を対象として、メトホルミンを単独投与及びsotorasibと併用投与したときのメトホルミンの尿中薬物動態を評価する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibとメトホルミンを併用投与したときのメトホルミンの血糖降下の薬力学的作用に対するsotorasibの影響を検討する。

5.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 5に示す。

本試験は、健康被験者を対象とした第I相、単施設、非盲検、薬物相互作用試験であり、メトホルミンの薬物動態及び薬力学に対するsotorasibの影響、並びにsotorasibの薬物動態に対するメトホルミンの影響について検討した。Day 1ではメトホルミンを単回投与、Day 4ではsotorasibを単回投与し、さらにDay 8ではsotorasibとメトホルミンを併用でそれぞれ単回投与した。

図 5　試験デザイン（20190317試験）



Abbreviation: EOS = End of Study.

5.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れる計画としたが、解析時の被験者数は13例であった。本試験に組み入れられた13例全例が治験実施計画書に従って治験薬の投与を受け、本試験を完了した。治験薬（sotorasib又はメトホルミン）の投与を1回以上受けた13例全例を安全性、薬力学及び薬物動態の解析対象集団に含めた。

5.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

5.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）、製造ロット番号[redacted]

被験薬以外の薬剤：メトホルミン850 mg（850 mg錠×1）、製造ロット番号[redacted]

5.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、午前中にメトホルミン850 mgを単回経口投与した。

Day 4：10時間以上の絶食後、午前中にsotorasib 960 mgを単回経口投与した。

Day 8：10時間以上の絶食後、午前中にメトホルミン850 mgを単回経口投与し、その5分以内にsotorasib 960 mgを単回経口投与した。

5.1.10 治験の評価項目

5.1.10.1 薬物動態評価項目

メトホルミン、sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- 0時間から36時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-36}、メトホルミン及びsotorasibのみ）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、メトホルミン及びsotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、メトホルミン及びsotorasibのみ）

メトホルミン及びsotorasibの尿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 尿中排泄量（Ae）
- 腎クリアランス（CL_R）
- 尿中排泄率（fe）

5.1.10.2 薬力学評価項目（経口グルコース耐性試験）

経口グルコース耐性試験として、血糖値を測定し、以下の薬力学パラメータを算出した。

- グルコース投与後0時間から2時間までのグルコース濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-2}）

5.1.10.3 安全性評価項目

- 有害事象
- バイタルサイン
- 12誘導心電図
- 臨床検査
- 身体検査

5.1.11 統計手法

薬物動態の解析：

メトホルミン及びsotorasibを投与したときの薬物動態における薬物相互作用について検討するため、以下を比較する統計解析を行った。

- メトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与時（試験投与）と、メトホルミン850 mgの単独投与時（標準投与）のメトホルミンのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}

- メトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与時（試験投与）と、sotorasib 960 mgの単独投与時（標準投与）のsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}

薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与又は標準投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。各薬物動態パラメータ（AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}）について、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比及びその90% CIを算出した。さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

経口グルコース耐性試験の解析：

Day 1（メトホルミンの単独投与）、Day 4（sotorasibの単独投与）、Day 8（メトホルミンとsotorasibの併用投与）におけるメトホルミン又はsotorasibの投与前、並びにグルコース75 gの投与後30分、1時間及び2時間の時点で測定した血糖値より、可能な場合はAUC_{0-2}を算出した。

安全性の解析：

病歴を除く、すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。Day 1の投与後からDay 4の投与前までに発現した有害事象は「メトホルミン850 mgの単独投与時」、Day 4の投与後からDay 8の投与前までに発現した有害事象は「sotorasib 960 mgの単独投与時」、Day 8の投与後に発現した有害事象は「メトホルミン850 mgとsotorasib 960 mgの併用投与時」の有害事象として分類した。安全性データについて推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

5.2 結果の要約

5.2.1 薬物動態の結果

メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータ及び尿中薬物動態パラメータの要約をそれぞれ表 15及び表 16に示す。

メトホルミンのAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値は、メトホルミンの単独投与時とsotorasibとの併用投与時で同程度であった。メトホルミンの単独投与時に対するsotorasibとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）及びその90% CIは、それぞれ0.985（0.909,1.067）、0.990（0.914,1.073）及び0.996（0.913,1.088）であった。これらのGLSM比の90% CIは80%～125%の範囲内であり、1.00（100%）を含んでいた。メトホルミンのAe及びFeは、メトホルミンの単独投与時とsotorasibとの併用投与時で同程度であった。

表 15　メトホルミンの血漿中薬物動態パラメータの要約（20190317試験）

Matrix: Plasma; Analyte: Metformin

Parameter	850 mg Metformin (N=13)	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	7870 (27.8) [13]	7790 (22.0) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	8070 (27.5) [13]	7940 (21.7) [13]
AUC_{0-36} (h*ng/mL)	7750 (28.2) [13]	7660 (22.2) [13]
C_{max} (ng/mL)	1270 (41.2) [13]	1270 (31.4) [13]
t_{max} (h)	2.00 (0.917-3.00) [13]	2.00 (0.917-3.00) [13]
t_{last} (h)	48.0 (36.1-48.0) [13]	48.0 (36.0-48.1) [13]
$t_{1/2}$ (h)	12.7 (8.76) [13]	9.90 (2.84) [13]
CL/F (L/h)	105 (27.5) [13]	107 (21.7) [13]
V_z/F (L)	1660 (71.3) [13]	1470 (43.9) [13]

AUC_{0-36}=area under the plasma concentration time curve from time 0 to 36 hours after dosing; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 16　メトホルミンの尿中薬物動態パラメータの要約（20190317試験）

Matrix: Urine; Analyte: Metformin

Parameter	850 mg Metformin (N=13)	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (N=13)
Total Ae (mg)	243 (21.6) [13]	222 (34.2) [13]
Total fe (%)	28.6 (21.6) [13]	26.1 (34.2) [13]
CL_R (L/h)	31.4 (18.6) [13]	29.0 (33.5) [13]

CL_R=renal clearance; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; N = number of subjects; Total Ae=amount of drug excreted in urine, for the overall collection period; Total Fe=percentage of dose excreted in urine, for the overall collection period.
Geometric mean (CV) [n] statistics presented.

sotorasibの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 17に、メトホルミン併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 18に示す。

sotorasibのt_{max}の中央値並びにAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値は、sotorasibの単独投与時とメトホルミンとの併用投与時で同程度であった。sotorasibの単独投与時に対するメトホルミンとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）及びその90% CIは、それぞれ0.910（0.805,1.030）、0.910（0.803,1.031）及び0.812（0.746,0.885）であった。

表 17　sotorasibの血漿中薬物動態パラメータの要約（20190317試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	960 mg AMG 510 (N=13)	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	26300 (47.2) [13]	23900 (36.0) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	26600 (46.6) [13]	24200 (35.5) [13]
AUC_{0-36} (h*ng/mL)	26200 (47.3) [13]	23900 (35.7) [13]
C_{max} (ng/mL)	6270 (41.7) [13]	5090 (38.3) [13]
t_{max} (h)	0.917 (0.500-3.00) [13]	0.567 (0.500-6.00) [13]
t_{last} (h)	36.0 (24.0-48.0) [13]	36.0 (12.0-48.0) [13]
$t_{1/2}$ (h)	7.02 (3.10) [13]	7.26 (3.67) [13]
CL/F (L/h)	36.2 (46.6) [13]	39.7 (35.5) [13]
V_z/F (L)	339 (76.5) [13]	364 (67.1) [13]

AUC_{0-36}=area under the plasma concentration time curve from time 0 to 36 hours after dosing; AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 18　メトホルミン併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190317試験）

Matrix: Plasma

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference: Ratio of GLSMs (90% CI)	Test versus Reference: Within-subject Geometric CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	13	26300		
	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (Test)	13	23900	0.910 (0.803, 1.031)	18.0
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	13	26600		
	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (Test)	13	24200	0.910 (0.805, 1.030)	17.7
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	13	6270		
	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (Test)	13	5090	0.812 (0.746, 0.885)	12.2

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + random error. The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

M24の血漿中薬物動態パラメータの要約を表 19に示す。

sotorasib 960 mgを単独投与及びメトホルミン850 mgと併用投与したとき、M24のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}に対するメトホルミン併用の有無の影響は、sotorasib未変化体と同様の傾向を示した。

表 19　M24の血漿中薬物動態パラメータの要約（20190317試験）

Matrix: Plasma; Analyte: M24

Parameter	960 mg AMG 510 (N=13)	850 mg Metformin + 960 mg AMG 510 (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	9390 (56.7) [13]	8130 (33.1) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	11400 (58.5) [11]	9520 (35.7) [11]
C_{max} (ng/mL)	369 (56.5) [13]	325 (31.3) [13]
t_{max} (h)	6.00 (3.00-10.0) [13]	6.00 (4.00-10.0) [13]
$t_{1/2}$ (h)	17.3 (4.04) [13]	17.2 (3.69) [13]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

5.2.2　薬力学の結果

グルコースのAUC_{0-2}の幾何平均値は、メトホルミンの単独投与時（179 mg·h/dL）とsotorasibとの併用投与時（194 mg·h/dL）で同程度であった。

5.2.3　安全性の結果

本試験において、男性及び女性の健康被験者にsotorasib 960 mgをメトホルミン850 mgと併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。有害事象の発現は、sotorasibの単独投与時及びメトホルミンとの併用投与時で同様であった。有害事象の発現率は、メトホルミンの単独投与時が30.8%（4/13例、下痢：2例、便通不規則、血管穿刺部位出血及び血管穿刺部位疼痛：各1例）、sotorasibの単独投与時が7.7%（1/13例、引っかき傷：1例）、メトホルミンとの併用投与時が7.7%（1/13例、下痢：1例）で、いずれの有害事象も重症度は軽度であった。重篤な有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも試験終了時までに回復した。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に重大な所見は認められなかった。

5.3　結論

- sotorasibと併用投与したときのメトホルミンのAUC_{inf}及びC_{max}は、メトホルミンの単独投与時のそれぞれ0.985倍及び0.996倍であった。
- メトホルミンのAe及びFeは、メトホルミンの単独投与時とsotorasibとの併用投与時で同程度であった。

- メトホルミンの血糖降下に関する薬力学的作用（グルコースのAUC_{0-2}値）は、メトホルミンの単独投与時とsotorasibとの併用投与時で同程度であった。
- メトホルミンと併用投与したときのsotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}は、sotorasibの単独投与時のそれぞれ0.910倍及び0.812倍であった。
- M24の曝露量は、すべての投与条件下でsotorasib未変化体と同様の傾向を示した。
- 男性及び女性の健康被験者にsotorasib 960 mgをメトホルミン850 mgと併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

6. 20190318試験（参考資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）の薬物動態に対するイトラコナゾール（CYP3A4阻害剤）の影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

6.1 試験デザイン及び計画の要約

6.1.1 治験実施施設

米国の1施設

6.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

6.1.3 開発相

第I相

6.1.4 目的

6.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する。

6.1.4.2 副次目的

- 健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びイトラコナゾールと併用投与したときのsotorasibの代謝物M24の薬物動態を評価する。

6.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 6に示す。

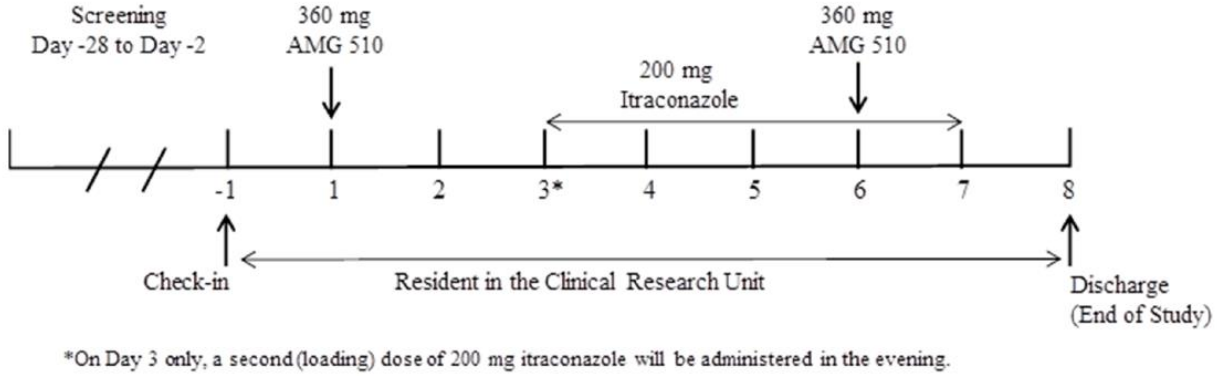
本試験は、健康被験者を対象としてsotorasibをイトラコナゾールと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する第I相、単施設、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験であった。治験薬の初回投与前28日以内にスクリーニング検査を実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 8の試験終了時まで治験実施施設に入院した。

Day 1にsotorasibを1日1回（QD）投与した。イトラコナゾールはDay 3からDay 7まで投与し、Day 3では食後に1日2回（BID）投与し、Day 4からDay 7までは食後にQD投与した。Day 6ではイトラコナゾールとsotorasibを併用投与した。

sotorasib、sotorasibの代謝物M24及びイトラコナゾールの血漿中濃度を測定するため、規定した時間に採血した。また、試験期間を通して安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

スクリーニングから試験終了までの総試験期間は約36日であった。

図 6　試験デザイン（20190318試験）



*On Day 3 only, a second (loading) dose of 200 mg itraconazole will be administered in the evening.

6.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れた。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

6.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時の評価で臨床的に重大な異常所見が認められない者

6.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 120 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]

被験薬以外の薬剤：イトラコナゾール100 mg経口カプセル、製造ロット番号[redacted]

6.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、sotorasib 360 mg（120 mg錠×3）をQD経口投与した。sotorasib投与後2時間以内は摂食を禁止した。

Day 3：イトラコナゾール200 mg（100 mgカプセル×2）を朝夕食後BID経口投与した。

Day 4、Day 5及びDay 7：イトラコナゾール200 mg（100 mgカプセル×2）を朝食後QD経口投与した。

Day 6：10時間以上の絶食後、イトラコナゾール200 mgを経口投与し、その後5分以内にsotorasib 360 mg（120 mg錠×3）を経口投与した。sotorasib投与後2時間以内は摂食を禁止した。

6.1.10 治験の評価項目

6.1.10.1 薬物動態評価項目

sotorasib、sotorasibの代謝物M24及びイトラコナゾールの血漿中濃度を測定し、sotorasib及びsotorasibの代謝物M24について、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）

6.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- バイタルサイン
- 12誘導心電図
- 臨床検査
- 身体検査

6.1.11 統計手法

6.1.11.1 薬物動態

sotorasib単独投与時（Day 1、標準投与）とsotorasibとイトラコナゾールの併用投与時（Day 6、試験投与）で主要評価項目のsotorasibのC_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}を比較することにより薬物相互作用を評価した。sotorasibの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{inf}）を対数変換し、線形混合効果モデルを用いて併用投与時と単独投与時で比較した。本モデルでは、投与条件（試験投与又は標準投与）を固定効果とし、被験者を変量効果とした。試験投与と標準投与の最小二乗平均（LSM）の差及びその両側90%信頼区間（CI）について算出し、これらを逆対数変換することにより、幾何平均値（GLSM）の比（試験投与／標準投与）及びその90% CIを算出した。

sotorasibの代謝物M24についてはAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の薬物動態パラメータを可能な限り算出し、t_{max}及び$t_{1/2}$も算出した。イトラコナゾール血漿中濃度は、Day 6の投与前及び投与後24時間及び48時間に測定し一覧を作成した。

6.1.11.2 安全性

既往歴を除きすべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）について、ICH国際医薬用語集（MedDRA）器官別大分類及び基本語別に、投与群ごと及び

全体の発現頻度を集計した。試験中の死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象及び重要な有害事象の一覧を作成した。臨床検査データ、心電図データ及びバイタルサインは、記述統計量やシフトテーブルを用いて要約した。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

6.2 結果の要約

6.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの単独投与時及びイトラコナゾールとの併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 20に示す。また、イトラコナゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 21に示す。

イトラコナゾールとの併用投与により sotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}は上昇した。sotorasibの単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時のAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI、n=13）は、それぞれ1.350（1.141,1.598）、1.261（1.119,1.420）、及び1.040（0.929,1.164）であった。

表 20 sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190318試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	360 mg AMG 510 (N=14)	360 mg AMG 510 + 200 mg Itraconazole (N=14)[a]
AUC_{last} (h*ng/mL)	22700 (56.5) [14]	30100 (34.6) [13]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25000 (44.7) [13]	30500 (33.8) [13]
C_{max} (ng/mL)	6130 (31.3) [14]	6380 (23.4) [13]
t_{max} (h)	0.508 (0.500-1.55) [14]	1.00 (0.500-2.00) [13]
$t_{1/2}$ (h)	7.16 (3.01) [13]	8.00 (3.00) [13]
t_{last} (h)	41.9 (24.0-47.9) [14]	48.0 (23.8-48.0) [13]
CL/F (L/h)	14.4 (44.7) [13]	11.8 (33.8) [13]
V_z/F (L)	138 (67.5) [13]	130 (46.4) [13]

[a]Subject with missing samples at 0.5, 1 and 1.5 hours postdose on Day 6 was excluded from descriptive statistics for AMG 510 coadministered with itraconazole.
AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 21　イトラコナゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190318試験）

Matrix: Plasma, Analyte: AMG 510

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference	
				Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	360 mg AMG 510 (Reference)	14	22700		
	360 mg AMG 510 + 200 mg Itraconazole (Test)	13	30700	1.350 (1.141, 1.598)	24.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	360 mg AMG 510 (Reference)	13	24600		
	360 mg AMG 510 + 200 mg Itraconazole (Test)	13	31000	1.261 (1.119, 1.420)	16.5
C_{max} (ng/mL)	360 mg AMG 510 (Reference)	14	6130		
	360 mg AMG 510 + 200 mg Itraconazole (Test)	13	6370	1.040 (0.929, 1.164)	16.4

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + random error. The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

sotorasibの代謝物M24の薬物動態パラメータの要約を表 22に示す。イトラコナゾールとの併用投与によりsotorasibの代謝物M24のAUC_{last}及びC_{max}は低下した。

表 22　sotorasibの代謝物M24の薬物動態パラメータの要約（20190318試験）

Matrix: Plasma; Analyte: M24

Parameter	360 mg AMG 510 (N=14)	360 mg AMG 510 + 200 mg Itraconazole (N=14)[a, b]
AUC_{last} (h*ng/mL)	6270 (57.4) [14]	2810 (29.7) [12]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	5260 (90.7) [5]	NC [2]
C_{max} (ng/mL)	249 (43.0) [14]	91.2 (23.4) [12]
t_{max} (h)	3.50 (2.00-8.00) [14]	9.00 (2.00-12.0) [12]
$t_{1/2}$ (h)	21.7 (5.33) [14]	27.3 (7.84) [11]

[a]Two subjects excluded due to missing samples that may have impacted PK results.
[b]On Day 6, predose M24 concentrations were quantifiable in 12 of 14 subjects at concentrations >5% of C_{max}.
AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; NC = not calculated; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

6.2.2　安全性の結果

本試験において、男性及び女性の健康被験者にsotorasib 360 mgを単独又はイトラコナゾール200 mgの反復投与後に併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。死亡を含め重篤な有害事象、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）及び重要な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現率は、sotorasibの単独投与時が14.3%（2/14例、血圧上昇及び接触皮膚炎：各1例）及びイトラコナゾールの単独投与時も14.3%（2/14例、心雑音及び皮膚裂傷：各1例）と同じであり、併用投与時では有害事象は認められなかった。いずれの有害事象も重症度は軽度であり、いずれも試験終了時までに回復した。

6.3　結論

- sotorasib単独投与時に対するイトラコナゾールとの併用投与時のsotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ1.261及び1.040倍であった。
- イトラコナゾールとの併用投与によりsotorasibの代謝物M24の曝露量は低下した。
- 健康被験者にsotorasib 360 mgを単独又はイトラコナゾール200 mgと併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

7. 20190319試験（評価資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）の薬物動態に対するリファンピシン（CYP3A4誘導剤）の影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

7.1 試験デザイン及び計画の要約

7.1.1 治験実施施設

米国の1施設

7.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

7.1.3 開発相

第I相

7.1.4 目的

7.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する。

7.1.4.2 副次目的

- 健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びリファンピシンと併用投与したときのsotorasibの代謝物M24の薬物動態を評価する。

7.1.5 方法

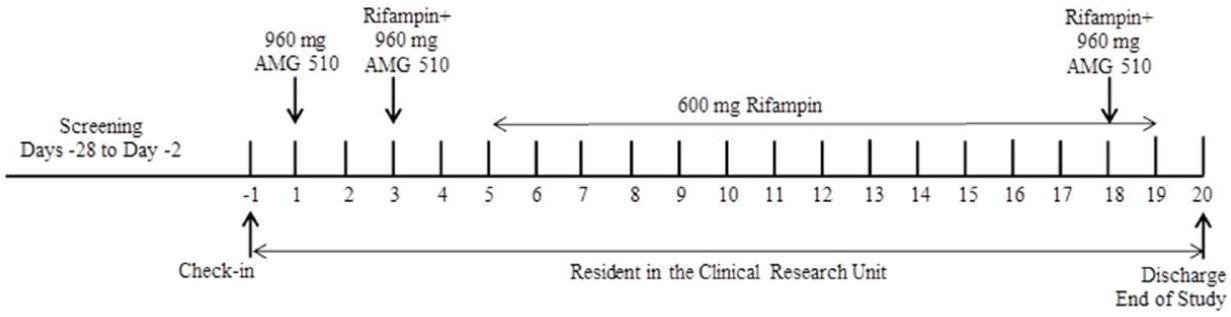
本試験の試験デザインを図 7に示す。

本試験は、健康被験者を対象としてsotorasibをリファンピシンと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する第I相、単施設、非盲検、固定順序、薬物相互作用試験であった。治験薬の初回投与前28日以内にスクリーニング検査を実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 20の試験終了時まで治験実施施設に入院した。

sotorasibはDay 1に1日1回（QD）投与し、Day 3にリファンピシンと共に単回併用投与した。リファンピシンは、Day 5からDay 19まで反復投与（QD）し、Day 18にsotorasibと併用投与した。

sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度測定のために規定した時間に採血し、薬物動態プロファイルを評価した。試験期間中、安全性及び忍容性評価のためのモニタリングを実施した。

図 7　試験デザイン（20190319試験）



7.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れた。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

7.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下である者
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下である者
- スクリーニング時の評価で臨床的に重大な異常所見が認められない者

7.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 120 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]

被験薬以外の薬剤：リファンピシン300 mg経口カプセル、製造ロット番号[redacted]

7.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を経口投与した。sotorasib投与後2時間以内は摂食を禁止した。

Day 5～Day 17及びDay 19：10時間以上の絶食後、リファンピシン600 mg（300 mgカプセル×2）を経口投与した。

Day 3及びDay 18：10時間以上の絶食後、リファンピシン600 mgを経口投与し、その後5分以内にsotorasib 960 mgを経口投与した。sotorasib投与後2時間以内は摂食を禁止した。

7.1.10　治験の評価項目

7.1.10.1　薬物動態評価項目

sotorasib及びsotorasibの代謝物M24の血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}、sotorasibのみ）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）

7.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 12誘導心電図
- 身体検査
- バイタルサイン

7.1.11 統計手法

sotorasibとリファンピシンを併用投与したときの薬物相互作用について検討するため、sotorasib 960 mgとリファンピシン600 mgの単回併用投与（試験投与1：Day 3）及びsotorasib 960 mgとリファンピシン600 mg反復投与後の併用投与（試験投与2：Day 18）と、sotorasib 960 mgの単独投与時（標準投与：Day 1）でsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}を比較する統計解析を行った。

薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与1、2又は標準投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比（試験投与1又は2／標準投与）及びその90% CIを算出した。

さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。推測的な統計解析は実施しなかった。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

7.2 結果の要約

7.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの単独投与時（Day 1）及びリファンピシンとの併用投与時（単回投与時：Day 3及び反復投与時：Day 18）のsotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 23に示す。また、sotorasibとリファンピシン併用投与時（単回投与時：Day 3及び反復投与時：Day 18）のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約をそれぞれ表 24及び表 25に示す。

sotorasibの単独投与時（Day 1）に対するリファンピシン単回併用投与時（Day 3）のsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与1／標準投与）（90% CI）は、それぞれ0.765（0.659, 0.889）、0.766（0.661, 0.887）、及び0.840（0.763, 0.925）であった。

sotorasibの単独投与時（Day 1）に対するリファンピシン反復併用投与時（Day 18）のsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与2／標準投与）（90% CI）は、それぞれ0.484（0.417, 0.562）、0.487（0.420, 0.563）、及び0.647（0.588, 0.713）であった。

表 23 sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190319試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	960 mg AMG 510 on Day 1 (N=14)	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 3 (N=14)	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 18 (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	25400 (36.8) [14]	19400 (42.2) [14]	12300 (60.2) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	25600 (36.4) [14]	19600 (41.7) [14]	12400 (59.2) [14]
C_{max} (ng/mL)	6350 (32.9) [14]	5340 (34.7) [14]	4110 (41.2) [14]
t_{max} (h)	1.00 (0.500-1.07) [14]	0.500 (0.500-1.00) [14]	0.750 (0.500-2.00) [14]
t_{last} (h)	36.0 (24.0-47.8) [14]	36.0 (24.0-47.8) [14]	23.8 (10.0-36.0) [14]
$t_{1/2}$ (h)	6.41 (2.76) [14]	6.19 (2.22) [14]	4.88 (3.62) [14]
CL/F (L/h)	37.5 (36.4) [14]	49.0 (41.7) [14]	77.1 (59.2) [14]
Vz/F (L)	325 (45.0) [14]	417 (62.1) [14]	453 (96.0) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 24　リファンピシン併用投与時（Day 3）のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190319試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference: Ratio of GLSMs (90% CI)	Test versus Reference: Within-subject Geometric CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	25400		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 3 (Test)	14	19400	0.765 (0.659, 0.889)	23.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	25600		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 3 (Test)	14	19600	0.766 (0.661, 0.887)	23.1
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	6350		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 3 (Test)	14	5340	0.840 (0.763, 0.925)	15.0

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + random error. The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

表 25　リファンピシン併用投与時（Day 18）のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190319試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	Treatment	n	GLSM	Test versus Reference: Ratio of GLSMs (90% CI)	Test versus Reference: Within-subject Geometric CV
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	25400		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	12300	0.484 (0.417, 0.562)	23.5
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	25600		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	12400	0.487 (0.420, 0.563)	23.1
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	6350		
	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 18 (Test)	14	4110	0.647 (0.588, 0.713)	15.0

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + random error. The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

sotorasibの代謝物M24の薬物動態パラメータの要約を表 26に示す。

sotorasibの単独投与時（Day 1）に対するリファンピシン単回併用（Day 3）及び反復併用投与（Day 18）時のsotorasibの代謝物M24のAUC及びC_{max}のGLSMは、それぞれsotorasib未変化体で認められた結果のように、リファンピシン併用の有無の影響は同様の傾向を示した。

表 26　sotorasibの代謝物M24の薬物動態パラメータの要約（20190319試験）

Matrix: Plasma; Analyte: M24

Parameter	960 mg AMG 510 on Day 1 (N=14)	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 3* (N=14)	960 mg AMG 510 + 600 mg Rifampin on Day 18 (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	8380 (58.7) [14]	5580 (64.8) [14]	2840 (80.1) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	9140 (71.5) [11]	5860 (66.7) [14]	2920 (78.6) [14]
C_{max} (ng/mL)	348 (43.3) [14]	263 (44.1) [14]	256 (59.8) [14]
t_{max} (h)	6.00 (2.00-10.0) [14]	3.00 (3.00-6.00) [14]	3.00 (2.00-6.00) [14]
$t_{1/2}$ (h)	17.3 (4.67) [14]	9.94 (1.56) [14]	10.1 (3.65) [14]

*Quantifiable predose M24 concentrations were measured for all subjects and were >5% of C_{max} for all but 1 subject.

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration–time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{max}=time of the maximum observed concentration

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

7.2.2　安全性の結果

本試験において、男性及び女性の健康被験者にsotorasib 960 mgを単独又はリファンピシン600 mgと併用投与（単回併用投与及び反復投与後の併用投与）したときの安全性及び忍容性は良好であった。有害事象の発現は、Day 3のsotorasibとリファンピシンの単回併用投与時が最も高く100%（14/14例、着色尿：14例、変色便：3例、非心臓性胸痛及び眼の異常感覚：各1例）、次にDay 5からDay 17までのリファンピシン単独投与時が21.4%（3/14例、変色便：2例、嚥下障害、食道閉塞症及びそう痒性皮疹：各1例）であった。一方、Day 1のsotorasib単独投与時は14.3%（2/14例、非心臓性胸痛、爪変色及び錯感覚：各1例）及びDay 18のsotorasibとリファンピシンの反復併用投与時では7.1%（1/14例、紅斑及びそう痒症：各1例）であった。

すべての有害事象の重症度は軽度であり、試験終了時までに回復した。重篤な有害事象、重度の有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体検査で臨床的に重大な所見は認められなかった。

7.3　結論

- sotorasib単独投与時に対するリファンピシン単回併用投与時のsotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ0.766及び0.840倍であった。
- sotorasib単独投与時に対するリファンピシン反復併用投与時のsotorasibのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ0.487及び0.647倍であった。

- 健康被験者にsotorasib 960 mgを単独又はリファンピシン600 mgと併用投与（単回併用投与及び反復併用投与）したときの安全性及び忍容性は良好であった。

8. 20190320試験（評価資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）の薬物動態に対するオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）の影響を検討する非盲検、薬物相互作用試験

8.1 試験デザイン及び計画の要約

8.1.1 治験実施施設

米国の1施設

8.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日日）

8.1.3 開発相

第I相

8.1.4 目的

8.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する。

8.1.4.2 副次目的

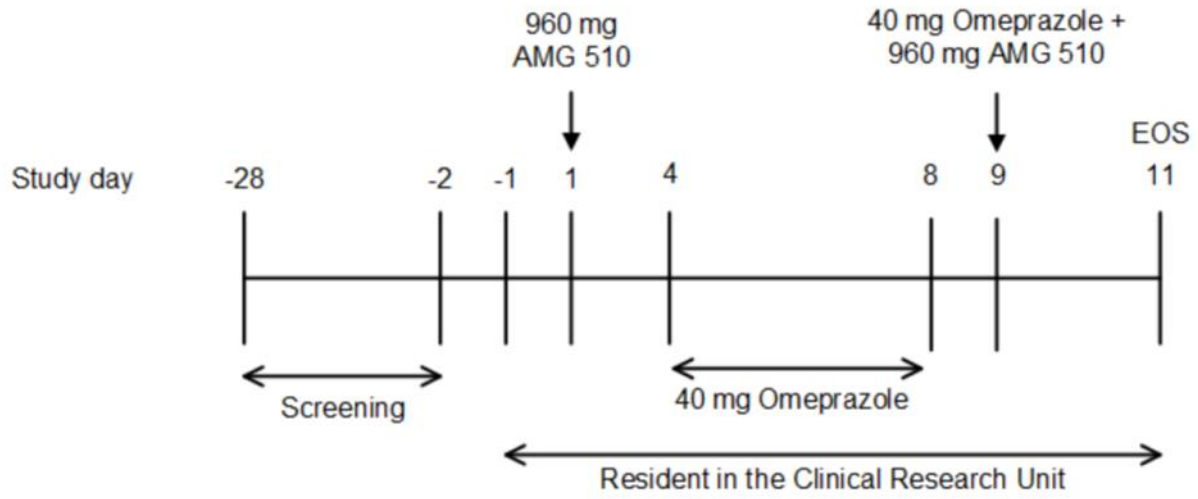
健康被験者を対象として、sotorasibを単独投与及びオメプラゾールと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。

8.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 8に示す。

本試験は、健康被験者にsotorasibを単独投与及びsotorasibとオメプラゾールを併用投与したときの薬物動態を検討する第I相、単施設、固定順序、非盲検試験であった。治験薬の初回投与前28日以内にスクリーニングを実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 11の試験終了時まで治験実施施設に入院した。Day 1ではsotorasibを単回投与、Day 4～8ではオメプラゾールを単回投与（1日1回投与）、Day 9ではオメプラゾールの単回投与後にsotorasibを単回投与した。sotorasibの血漿中濃度を測定するため、規定した時点に採血した。また、試験期間を通して安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

図 8　試験デザイン（20190320試験）



Abbreviation: EOS = end of study.

8.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れた。薬物相互作用試験で一般的に用いられる固定順序試験デザインにより、各被験者自身を対照として用いた。

8.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

8.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 960 mg（120 mg錠×8）、製造ロット番号[redacted]

被験薬以外の薬剤：オメプラゾール40 mg（40 mg徐放性錠×1）、製造ロット番号[redacted]

8.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：10時間以上の絶食後、sotorasib 960 mgを単回経口投与した。

Day 4～8：10時間以上の絶食後、オメプラゾール40 mgを単回経口投与（1日1回）した。

Day 9：10時間以上の絶食後、オメプラゾール40 mgを単回経口投与し、その5分以内にsotorasib 960 mgを単回経口投与した。

8.1.10 治験の評価項目

8.1.10.1 薬物動態評価項目

sotorasibの血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F）

8.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- バイタルサイン
- 12誘導心電図
- 臨床検査
- 身体検査

8.1.11 統計手法

すべての薬物濃度データ及び薬物動態パラメータについて一覧にした。

血漿中薬物濃度について、投与条件及び時点別に要約表、平均値+標準偏差の推移図及び被験者別データのプロット図を作成した。すべての図は線形尺度と片対数尺度により作成した。標準偏差は線形尺度でのみ表示した。

回帰に関連する薬物動態パラメータを除き、すべての薬物動態パラメータについて、投与条件別の要約表を作成した。

sotorasibを投与したときの薬物動態における薬物相互作用について検討するため、sotorasib 960 mgとオメプラゾール40 mgの併用投与時（試験投与）と、sotorasib 960 mgの単独投与時（標準投与）でAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}を比較する統計解析を行った。

薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与又は標準投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比及びその90% CIを算出した。

さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。

なお、有害事象名は、MedDRA version 22.1を用いて読み替え、MedDRA/J version 22.1で翻訳した。

8.2 結果の要約

8.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 27に、オメプラゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約を表 28に示す。

sotorasibの単独投与時に対するオメプラゾールとの併用投与時のAUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ0.582（0.478,0.708）、0.576（0.472,0.703）、及び0.431（0.333,0.559）であった。

sotorasibの単独投与時及びオメプラゾールとの併用投与時の血漿中濃度推移は、比較的急速な吸収相によって特徴付けられたが、t_{max}の中央値は単独投与時と比較してオメプラゾールとの併用投与時でわずかに延長した（0.75時間の延長）。AUC_{inf}、AUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値は、オメプラゾールとの併用投与時で減少した。C_{max}到達後、sotorasibの血漿中濃度はやや多相性の減少を示し、$t_{1/2}$の推定値は約6時間であった。

表 27 sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20190320試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	960 mg AMG 510 (N=14)	960 mg AMG 510 + 40 mg Omeprazole (N=14)
AUC_{last} (h*ng/mL)	29000 (44.9) [14]	16700 (56.1) [14]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	29300 (44.5) [14]	17000 (55.6) [14]
C_{max} (ng/mL)	7200 (54.6) [14]	3100 (57.7) [14]
t_{max} (h)	0.750 (0.500-1.50) [14]	1.50 (0.500-6.00) [14]
t_{last} (h)	42.0 (24.0-48.0) [14]	42.0 (24.0-48.0) [14]
$t_{1/2}$ (h)	7.71 (3.14) [14]	8.44 (2.11) [14]
CL/F (L/h)	32.8 (44.5) [14]	56.4 (55.6) [14]
V_z/F (L)	336 (64.7) [14]	665 (67.4) [14]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}= area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase

Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for $t_{last,}$ and t_{max} median (min-max) [n] statistics presented; .for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 28　オメプラゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20190320試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV (%)
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	14	29300		
	960 mg AMG 510 + 40 mg Omeprazole (Test)	14	17000	0.582 (0.478, 0.708)	30.0
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	14	29000		
	960 mg AMG 510 + 40 mg Omeprazole (Test)	14	16700	0.576 (0.472, 0.703)	30.4
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 (Reference)	14	7200		
	960 mg AMG 510 + 40 mg Omeprazole (Test)	14	3100	0.431 (0.333, 0.559)	40.0

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations
Model: ln(parameters) = treatment + subject + random error, with subject fitted as a random effect.
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

8.2.2 安全性の結果

本試験中の有害事象の発現はオメプラゾール単独投与時の腹痛（1件）のみで、sotorasib単独投与時及び併用投与時では有害事象は認められなかった。腹痛はオメプラゾール40 mgと関連ありと判断されたが、重症度は軽度で試験終了時までに回復した。死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

8.3 結論

- 空腹時にオメプラゾールと併用投与したときのsotorasibのAUC_{inf}は、sotorasibの単独投与時の0.582倍であった。
- 空腹時にオメプラゾールと併用投与したときのsotorasibのC_{max}は、sotorasibの単独投与時の0.431倍であった。
- 空腹時にオメプラゾールと併用投与したときのsotorasibのt_{max}の中央値は、sotorasibの単独投与時と比較して延長した。
- 健康被験者にsotorasib 960 mgを単独又はオメプラゾール40 mgとの併用で単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

9. 20200199試験（評価資料）

治験課題名：健康被験者を対象としてAMG 510（以下、sotorasib）を食後投与したときの薬物動態に対する制酸剤の影響を検討する非盲検試験

9.1 試験デザイン及び計画の要約

9.1.1 治験実施施設

米国の1施設

9.1.2 治験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の全観察終了日）

9.1.3 開発相

第I相

9.1.4 目的

9.1.4.1 主目的

健康被験者を対象として、sotorasibを食後に単独投与及びファモチジン又はオメプラゾールのいずれかと併用投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する。

9.1.4.2 副次目的

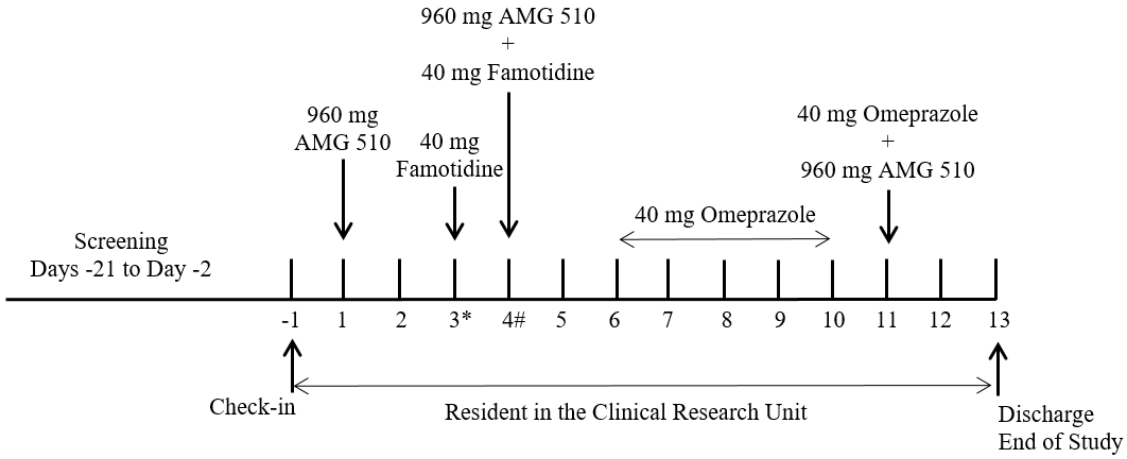
健康被験者を対象として、sotorasibを食後に単独投与及びファモチジン又はオメプラゾールのいずれかと併用投与したときのsotorasibの安全性及び忍容性を評価する。

9.1.5 方法

本試験の試験デザインを図 9に示す。

本試験は、健康被験者に対してsotorasibを食後に単独投与及びファモチジン又はオメプラゾールのいずれかと併用投与したときの薬物動態を評価する第I相、単施設、非盲検、固定順序、クロスオーバー試験であった。治験薬の初回投与前21日以内にスクリーニングを実施し、本試験へ参加する被験者の適格性を評価した。被験者はDay -1からDay 13の試験終了時まで治験実施施設に入院した。Day 1ではsotorasibを食後に単回投与、Day 3ではファモチジンを単回投与、Day 4ではsotorasibとファモチジンを食後に単回投与、Day 6～10ではオメプラゾールを1日1回（QD）投与、Day 11ではオメプラゾールを単回投与した後、食後にsotorasibを単回投与した。sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度を測定するため、規定した時点に採血した。また、試験期間を通して安全性及び忍容性のモニタリングを実施した。

図 9　試験デザイン（20200199試験）



*On Day 3, famotidine administered 10 hours prior to the next scheduled dose of AMG 510.
On Day 4, famotidine administered 2 hours after AMG 510.
All administrations of AMG 510 occurred under fed conditions

9.1.6　被験者数（計画時及び解析時）

試験完了例として約12例を確保するため、本試験に14例を組み入れた。全例を薬物動態及び安全性の解析対象集団に含めた。

9.1.7　診断及び主な適格性基準

以下の基準を満たす健康成人を本試験に適格とした。

- 男性又は女性
- 年齢が18歳以上60歳以下
- 体格指数（BMI）が18 kg/m^{2}以上30 kg/m^{2}以下
- スクリーニング時に臨床的に重大な異常所見が認められない者

9.1.8　治験薬及び製造ロット番号

被験薬：sotorasib 120 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]
被験薬以外の薬剤：ファモチジン20 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]
被験薬以外の薬剤：オメプラゾール20 mg経口錠剤、製造ロット番号[redacted]及び[redacted]

9.1.9　用量、投与方法及び投与期間

Day 1：標準的なカロリーの中脂肪食を摂取し、食事開始から30分後にsotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を単回経口投与した。
Day 3：翌日のsotorasib投与予定時刻の10時間前にファモチジン40 mg（20 mg錠×2）を単回経口投与した。

Day 4：標準的なカロリーの中脂肪食を摂取し、食事開始から30分後にsotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を単回経口投与し、さらに2時間後にファモチジン40 mgを単回経口投与した。
Day 6～10：オメプラゾール40 mg（徐放性錠剤、20 mg錠×2）をQD経口投与した。
Day 11：オメプラゾール40 mgを単回経口投与した後、標準的なカロリーの中脂肪食を摂取し、食事開始から30分後にsotorasib 960 mg（120 mg錠×8）を単回経口投与した。

9.1.10 治験の評価項目

9.1.10.1 薬物動態評価項目

sotorasib及びその代謝物M24の血漿中濃度を測定し、以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）
- 0時間から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）
- 0時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_{inf}）
- C_{max}到達時間（t_{max}）
- 最終定量可能時点（t_{last}）
- 終末相半減期（$t_{1/2}$）
- 見かけの血漿クリアランス（CL/F、sotorasibのみ）
- 終末相における見かけの分布容積（V_z/F、sotorasibのみ）

9.1.10.2 安全性評価項目

- 有害事象
- 臨床検査
- 12誘導心電図
- 身体検査
- バイタルサイン

9.1.11 統計手法

sotorasibとファモチジンの併用投与時（試験投与）又はsotorasibとオメプラゾールの併用投与時（試験投与）と、sotorasibの単独投与時（標準投与）で薬物動態パラメータを比較する統計解析を行った。AUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}などの薬物動態パラメータを推定し、試験投与と標準投与で比較した。

薬物動態パラメータを自然対数変換し、投与条件（試験投与又は標準投与）を固定効果、被験者を変量効果とした混合モデルを用いて解析した。

各薬物動態パラメータについて、投与条件ごとの最小二乗平均（LSM）、投与条件間でのLSMの差及びその90%信頼区間（CI）を算出した。これらの値を逆対数変換することにより、幾何LSM（GLSM）、GLSM比及びその90% CIを算出した。

さらに、被験者内変動係数の推定値（両投与条件の併合による）を算出し、残差プロットを作成してモデル当てはめの適切性について評価した。

すべての安全性データを一覧にした。試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）を投与条件、重症度及び治験薬との因果関係別に要約した。有害事象の発現頻度について発現時期、投与条件、ICH国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。

なお、有害事象名は、MedDRA version 23.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 23.0で翻訳した。

9.2 結果の要約

9.2.1 薬物動態の結果

sotorasibの薬物動態パラメータの要約を表 29に、ファモチジン併用投与時及びオメプラゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約をそれぞれ表 30及び表 31に示す。

sotorasibの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値は、単独投与時と比較してファモチジン40 mgとの併用投与時で減少した。sotorasibの単独投与時に対するファモチジンとの併用投与時のAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ0.6187（0.5362, 0.7139）、0.6224（0.5391, 0.7186）及び0.6543（0.5607, 0.7635）であった。

sotorasibの曝露量（AUC及びC_{max}）の幾何平均値は、単独投与時と比較してオメプラゾール40 mgとの併用投与時で減少した。sotorasibの単独投与時に対するオメプラゾールとの併用投与時のAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}のGLSM比（試験投与／標準投与）（90% CI）は、それぞれ0.4144（0.3561, 0.4822）、0.4296（0.3671, 0.5028）及び0.3487（0.2961, 0.4105）であった。

表 29　sotorasibの薬物動態パラメータの要約（20200199試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

Parameter	960 mg AMG 510 on Day 1 (N=14)	960 mg AMG 510 + 40 mg Famotidine on Day 4 (N=14)	960 mg AMG 510 + 40 mg Omeprazole on Day 11 (N=13)
AUC_{last} (h*ng/mL)	29900 (45.2) [14]	18500 (52.0) [14]	12200 (66.9) [12]
AUC_{inf} (h*ng/mL)	30100 (45.2) [14]	18800 (51.4) [14]	12900 (68.9) [11]
C_{max} (ng/mL)	5700 (30.9) [14]	3730 (43.9) [14]	1950 (46.8) [12]
t_{max} (h)	1.78 (1.50-4.05) [14]	2.02 (1.00-4.00) [14]	3.01 (1.03-4.00) [12]
t_{last} (h)	36.0 (24.0-48.0) [14]	41.8 (24.0-47.8) [14]	48.0 (24.0-48.1) [12]
$t_{1/2}$ (h)	6.72 (2.42) [14]	7.57 (3.65) [14]	11.5 (5.30) [11]
CL/F (L/h)	31.8 (45.2) [14]	51.2 (51.4) [14]	74.5 (68.9) [11]
V_z/F (L)	292 (51.2) [14]	510 (74.7) [14]	1130 (98.7) [11]

AUC_{inf}=area under the concentration-time curve from time zero extrapolated to infinity; AUC_{last}=area under the concentration-time curve from time zero to the time of the last quantifiable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation (%); n=number of subjects with valid observations; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{last}=time of the last quantifiable concentration; t_{max}=time of the maximum observed concentration; V_z/F=apparent volume of distribution during the terminal phase
Geometric mean (CV) [n] statistics presented; for t_{last} and t_{max}, median (min-max) [n] statistics presented; for $t_{1/2}$, arithmetic mean (standard deviation) [n] statistics presented.

表 30　ファモチジン併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20200199試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV (%)
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	29900		
	960 mg AMG 510 + 40 mg famotidine on Day 4 (Test)	14	18500	0.6187 (0.5362, 0.7139)	22.4
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	30100		
	960 mg AMG 510 + 40 mg famotidine on Day 4 (Test)	14	18800	0.6224 (0.5391, 0.7186)	22.5
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	5700		
	960 mg AMG 510 + 40 mg famotidine on Day 4 (Test)	14	3730	0.6543 (0.5607, 0.7635)	24.2

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + subject + random error.
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

表 31　オメプラゾール併用投与時のsotorasibの薬物動態パラメータの統計解析結果の要約（20200199試験）

Matrix: Plasma; Analyte: AMG 510

				Test versus Reference	
Parameter	Treatment	n	GLSM	Ratio of GLSMs (90% CI)	Within-subject Geometric CV (%)
AUC_{last} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	29900		
	960 mg AMG 510 + 40 mg omeprazole on Day 11 (Test)	12	12400	0.4144 (0.3561, 0.4822)	22.4
AUC_{inf} (h*ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	30100		
	960 mg AMG 510 + 40 mg omeprazole on Day 11 (Test)	11	13000	0.4296 (0.3671, 0.5028)	22.5
C_{max} (ng/mL)	960 mg AMG 510 on Day 1 (Reference)	14	5700		
	960 mg AMG 510 + 40 mg omeprazole on Day 11 (Test)	12	1990	0.3487 (0.2961, 0.4105)	24.2

CI = confidence interval, CV = coefficient of variation (%), GLSM = geometric least squares mean, n = number of subjects with valid observations.
Model: ln(parameters) = treatment + subject + random error.
The ratios and CIs were obtained by taking the exponential of the corresponding differences and CIs on the natural-log (ln) scale.

9.2.2 安全性の結果

本試験では、14例中1例（7.1%）のみに1件の有害事象（頭痛）が認められた。本事象はsotorasib単独投与時に認められ、重症度は軽度で試験終了時までに回復し、治験担当医師によりsotorasibとの関連なしと判断された。死亡、試験の中止に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

9.3 結論

- ファモチジン併用下でsotorasibを食後投与したときのsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}は、sotorasib単独投与時のそれぞれ0.6187倍、0.6224倍及び0.6543倍であった。
- オメプラゾール併用下でsotorasibを食後投与したときのsotorasibのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}は、sotorasib単独投与時のそれぞれ0.4144倍、0.4296倍及び0.3487倍であった。
- 健康被験者に対して、sotorasib 960 mgを単独あるいはファモチジン40 mg又はオメプラゾール40 mgと併用で食後単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

10. 20170543試験（第I相部分、評価資料）

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としたAMG 510（以下、sotorasib）単独投与、及びKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としたsotorasib併用投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する第I/II相非盲検試験（CodeBreaK 100）

本概要では、第I相部分の中間解析（データカットオフ：2020年7月6日）の結果を示す。

10.1 試験デザイン及び計画の要約

10.1.1 治験実施施設

6カ国（米国、オーストラリア、カナダ、フランス、日本及び韓国）の37施設

10.1.2 治験期間

2018年8月27日（第I相部分で最初の患者が登録された日）～2020年7月6日（第I相部分のデータカットオフ日、試験は継続中）

10.1.3 開発相

第I/II相

10.1.4 目的及び評価項目

目的	評価項目
第I相 主要目的	
第I相パート1a及びパート2a単独投与コホート［1日1回（QD）投与］－進行固形癌	
・ KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者を対象に、sotorasibの安全性及び忍容性を評価する ・ KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者を対象に、最大耐量（MTD）及び／又は第II相臨床試験における推奨用量（RP2D）を検討する	・ 試験治療下で発現した有害事象（以下、有害事象）、治験薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、身体検査、心電図（ECG）、及び臨床検査値における臨床的に重要な変動の発現 ・ 用量制限毒性（DLT）の発現
第I相パート1b及びパート2b単独投与コホート［1日2回（BID）投与］－進行固形癌 第I相パート1d及びパート2d単独投与コホート（QD）－進行固形癌（食後投与）	
・ KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者を対象に、sotorasibの安全性及び忍容性を評価する	・ DLT、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、ECG、及び臨床検査値における変動の発現
第I相パート1c及びパート2cペムブロリズマブ併用投与コホート－進行非小細胞性肺癌（NSCLC）	
・ KRAS G12C変異を有する成人進行NSCLC患者を対象に、sotorasibとペムブロリズマブ併用投与の安全性及び忍容性を評価する	・ DLT、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、身体検査、 ECG、及び臨床検査値における臨床的に重要な変動の発現
第I相パート2e未治療の転移性NSCLCに対する単独投与コホート（QD）	
・ KRAS G12C変異を有する成人転移性NSCLC患者を対象に、sotorasibの安全性及び忍容性を評価する	・ DLT、有害事象、治験薬と関連のある有害事象、並びにバイタルサイン、ECG、及び臨床検査値における変動の発現

目的	評価項目
・ KRAS G12C変異を有する成人転移性NSCLC患者にsotorasibを単独投与したときの抗腫瘍効果を固形がんの治療効果判定規準（RECIST）1.1を用いて評価する	・ コンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）で測定し、RECIST 1.1に基づき評価した、客観的奏効［完全奏効（CR） + 部分奏効（PR）］、奏効期間（DOR）、病勢コントロール［CR + PR + 安定（SD）］、無増悪生存期間（PFS）、SD期間及び奏効までの期間（TTR）。抗腫瘍効果は盲検下独立中央判定（BICR）により評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週間以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する。
第I相 副次目的	
第I相パート1a及びパート2a単独投与コホート（QD）－進行固形癌 第I相パート1b及びパート2b単独投与コホート（BID）－進行固形癌 第I相パート1d及びパート2d単独投与コホート（QD）－進行固形癌（食後投与）	
・ 錠剤として経口投与したときのsotorasibの薬物動態を明らかにする	・ sotorasibの薬物動態パラメータ（ただし、次に限定されない）：最高血漿中濃度（C_{max}）、C_{max}到達時間（t_{max}）及び濃度-時間曲線下面積（AUC）
・ KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者にsotorasibを単独投与したときの抗腫瘍効果をRECIST 1.1を用いて評価する	・ CT又はMRIで測定し、RECIST 1.1に基づき評価した、客観的奏効、DOR、病勢コントロール、PFS、SD期間及びTTR。抗腫瘍効果はBICRにより評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週間以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する。 ・ 全生存期間（OS）
・ sotorasibの経口投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価する	・ 食事の影響を評価するための食後及び／又は空腹時のsotorasibの薬物動態パラメータ（ただし、次に限定されない）：C_{max}、t_{max}及びAUC
・ 補正QT間隔（QTc）の変化とsotorasibの曝露量との関連性を評価する（パート1a及び2aのみ）	・ sotorasib曝露／QTc間隔の関連性
第I相パート1c及びパート2cペムブロリズマブ併用投与コホート－進行NSCLC	
・ ペムブロリズマブ併用下で、錠剤として経口投与したときのsotorasibの薬物動態を明らかにする	・ sotorasibの薬物動態パラメータ（ただし、次に限定されない）：C_{max}、t_{max}及びAUC
・ KRAS G12C変異を有する成人進行NSCLC患者を対象にペムブロリズマブとsotorasibを併用投与したときの抗腫瘍効果をRECIST 1.1及びその他の有効性指標を用いて評価する	・ CT又はMRIで測定し、RECIST 1.1に基づき評価した、客観的奏効、DOR、病勢コントロール、PFS、SD期間及びTTR。抗腫瘍効果はBICRにより評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週間以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する。 ・ OS
第I相パート2e未治療の転移性NSCLCに対する単独投与コホート（QD）	
・ 錠剤として経口投与したときのsotorasibの薬物動態を明らかにする	・ sotorasibの薬物動態パラメータ（ただし、次に限定されない）：C_{max}、t_{max}及びAUC
・ sotorasib併用時及び非併用時のミダゾラムの薬物動態を評価する（パート2eのみのサブスタディ）	・ ミダゾラムの薬物動態パラメータ（ただし、次に限定されない）：C_{max}、AUC、クリアランス及び終末相半減期（$t_{1/2}$）

10.1.5 方法

本試験は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌［NSCLC、結腸直腸癌（CRC）及びその他の固形癌］患者を対象としたsotorasibの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する単群、非盲検、第I/II相試験（現在継続中）である。被験者は、増悪が認められる又は治験実施計画書で定めた理由（被験者の申し出、有害事象、sotorasibに不耐性、服薬不順守又は他の治療を必要としたとき、等を含む）により試験を中止するまでsotorasib投与を継続した。

第I相

用量探索（パート1）

- パート1a：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、sotorasibを用量漸増（180、360、720及び960 mg）で単独投与し安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学パラメータを評価すると共に、ベイズ流ロジスティック回帰モデルを用いて、QD反復投与したときのMTDを検討した。
- パート1b：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、sotorasib 480 mgを食後にBID単独投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学パラメータを評価した。
- パート1c：KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象に、sotorasib QDとペムブロリズマブを併用投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態パラメータを評価した。
- パート1d：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、sotorasib 960 mgを食後にQD単独投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学パラメータを評価した。

パート1a、1d及び2d（以下に記載）の被験者は、空腹時又は食後にsotorasibを投与したときの、sotorasibの薬物動態への食事の影響を評価するためのサブスタディへの参加が可能であった。

用量拡大（パート2）

第I相用量拡大（パート2）試験は、パート1でMTDが認められた及び／又はRP2Dが決定された後に開始することとした。DLT評価期間は21日間とした。

- パート2a：KRAS G12C変異を有する進行NSCLC、CRC又はその他の固形癌患者におけるsotorasib 960 mgのQD単独投与
- パート2b：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者におけるsotorasib 480 mgのBID単独投与（食後）
- パート2c：KRAS G12C変異を有する局所進行又は転移性NSCLC患者におけるsotorasib 960 mgのQDとペムブロリズマブとの併用投与
- パート2d：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者におけるsotorasib 960 mgのQD単独投与（食後）
- パート2e：KRAS G12C変異を有する未治療の転移性NSCLC患者を対象に、sotorasib 960 mgをQD単独投与したときの安全性、忍容性、予備的な有効性、薬物動態及び薬力学パラメータを評価した。また、パート2eの一部被験者（約4～6例）をsotorasibとミダゾラムの薬物相互作用のサブスタディに組み入れることとした。

パート2b～2dでは、それぞれのパート1において用量レベル評価チーム（DLRT）により安全性及び忍容性が確認された後に開始することとした。

10.1.6 予定被験者数

第I相部分の全体では最大283例、パート1（用量探索パート）では49例、パート2（用量拡大パート）では154例の被験者を組み入れることとした。安全かつ忍容可能と判断された1つ以上のsotorasib単独投与コホート（パート1又はパート2）には、補完的組入れとして合計40～80例の追加を許容した。ただし、パート2aには補完的組入れによる被験者の追加は行わないこととし、各パー

ト1又はパート2のいずれかのコホート（b、c、d又はe）への組入れは最大40例とした。パート1aでは食事の影響の評価のために、少なくとも6例の被験者を補完的に組み入れた。

10.1.7 診断及び主な適格性基準

本試験では、成人（18歳以上）の進行固形癌患者を適格とし、腫瘍生検検体を用いた分子検査により*KRAS p G12C*変異を有することが確認された患者に限定して組み入れた。また、sotorasibとペムブロリズマブの併用投与に参加する被験者では、各国のペムブロリズマブの添付文書に従って、PD-L1発現（1%以上）のスクリーニングを行った。

同意取得後に、患者から病歴を聴取すると共に、安全性関連のスクリーニング検査を実施して、本試験の適格性基準をすべて満たしていることを確認した。また、*KRAS p G12C*及びPD-L1検査のために保存腫瘍組織検体（5年以内に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋検体）の提供、又は投与前の腫瘍生検が可能な患者とした。

10.1.8 治験薬、用量及び投与方法、製造ロット番号

sotorasib：sotorasibは30 mg及び120 mgの錠剤を用い、いずれも30錠ボトルで供給した。sotorasibは、被験者が組み入れられた治験の相及び／又はコホートに応じて、QD又はBIDで経口投与した。休薬日は設けず、治療は1サイクル21日間とした。

ペムブロリズマブ（パート1c及びパート2cのみ）：ペムブロリズマブは1回200 mgを3週間間隔（±3日）で投与した。各投与時は、30分かけて点滴静注した。併用投与群に組み入れられたNSCLC被験者では、可能であればsotorasibの投与はペムブロリズマブ投与前に実施することとした。

製造ロット番号を以下に示す。

- sotorasib 30 mg錠剤：[redacted]
- sotorasib 120 mg錠剤：[redacted]
- ペムブロリズマブ（25 mg/mL）：[redacted]

10.1.9 投与期間

sotorasibの投与期間は被験者ごとに異なるが最長12カ月とし、試験実施期間は約4年（スクリーニング期間：28日、治療期間：6～12カ月、長期追跡調査期間：3年）とした。

10.1.10 統計手法

第I相：本試験のパート1a用量探索パートでは、DLRTが各用量の安全性データを評価し、ベイズ流ロジスティック回帰モデルに基づくRP2D又はMTDの推定値を探索するための次用量レベルを決定した。最初に推定された単独投与のRP2Dに20例以上の被験者（用量探索パート又は用量拡大パー

トのいずれかでRP2Dに組み入れられた被験者を含む）を組入れた後、DLRTはすべての利用可能な安全性、臨床検査、薬物動態及び有効性データ、並びに用量拡大及び補完的組入れ以前のすべてのデータをレビューした上で、本試験の第II相部分への移行の可否に関する勧告を行った。用量拡大及び追加登録症例のすべての過去のデータもレビューした。また、抗腫瘍効果については客観的奏効率（ORR）を癌腫別（NSCLC、CRC）にモニタリングした。DLRTによるデータ評価の際には、累積有効性データに基づき、癌腫別にORRの無益性及び有効性の閾値をベイズ流事後確率のアプローチにより算出し、DLRTのガイダンスとした。DLRTはRP2Dでの追加の被験者（60例を超えない）のレビューを行うこととした。

すべてのパートの有効性及び安全性解析の結果は、癌腫及び用量ごとに要約した。客観的奏効が認められた被験者の割合を要約し、Clopper-Pearsonの正確な信頼区間（CI）を示した。BICRに基づくORRの解析結果は記述的に要約した。DOR及びSD期間は、Kaplan-Meier四分位点及びあらかじめ定めた期間（例：3、6、9及び12カ月超）でのイベント発生率を用いて要約した。病勢コントロールは客観的奏効と同じ方法を用いて解析した。TTRは奏効例について記述的に要約した。OS及びPFSは、Kaplan-Meier曲線、四分位点及びあらかじめ定めた時点（例：6及び12カ月）でのイベント発生率を用いて要約した。

10.2 結果の要約

10.2.1 被験者の内訳

全214例の被験者（sotorasib単独投与203例、ペムブロリズマブとの併用投与11例）が第I相部分に登録され、全例がsotorasibの投与を1回以上受けた。sotorasib単独投与の203例のうち、NSCLC被験者は124例、CRC被験者は51例、その他の固形癌被験者は28例であった。表 32にデータカットオフ時点（2020年7月6日）での被験者の内訳を示す。

本データカットオフ時点で、NSCLC被験者55例（44.4%）、CRC被験者27例（52.9%）、その他の固形癌被験者20例（71.4%）が試験を中止し、NSCLC被験者75例（60.5%）、CRC被験者43例（84.3%）、その他の固形癌被験者24例（85.7%）がsotorasibの投与を中止していた。

表 32 被験者の内訳（20170543試験）

	sotorasib Monotherapy (All Parts)			Combination Therapy
	NSCLC (N = 124) n (%)	CRC (N = 51) n (%)	Other Tumors (N = 28) n (%)	NSCLC (N = 11) n (%)
Investigational product accounting				
Subjects who received sotorasib	124 (100.0)	51 (100.0)	28 (100.0)	11 (100.0)
Subjects who discontinued sotorasib	75 (60.5)	43 (84.3)	24 (85.7)	7 (63.6)
Study completion accounting				
Subjects continuing study	69 (55.6)	24 (47.1)	8 (28.6)	7 (63.6)
Subjects who discontinued study	55 (44.4)	27 (52.9)	20 (71.4)	4 (36.4)

Combination = combination therapy with Pembrolizumab; CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category

Data cutoff date 06 July 2020

Percentages based on subjects enrolled.

10.2.2 ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の人口統計学的特性を表 33に示す。

sotorasib単独投与のNSCLC被験者では、被験者のほとんどは白人（81.5%）であり、62.9%は女性であった。年齢の中央値（範囲）は68.0（49～86）歳であった。

表 33 ベースライン時の人口統計学的特性（20170543試験）

	sotorasib Monotherapy (All Parts)			Combination Therapy
	NSCLC (N = 124)	CRC (N = 51)	Other Tumors (N = 28)	NSCLC (N = 11)
Sex - n (%)				
Male	46 (37.1)	24 (47.1)	18 (64.3)	2 (18.2)
Female	78 (62.9)	27 (52.9)	10 (35.7)	9 (81.8)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	2 (1.6)	2 (3.9)	1 (3.6)	0 (0.0)
Not Hispanic or Latino	116 (93.5)	46 (90.2)	24 (85.7)	10 (90.9)
Missing	6 (4.8)	3 (5.9)	3 (10.7)	1 (9.1)
Race - n (%)				
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
Asian	12 (9.7)	7 (13.7)	3 (10.7)	0 (0.0)
Black or African American	6 (4.8)	1 (2.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
White	101 (81.5)	40 (78.4)	21 (75.0)	10 (90.9)
Multiple	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	5 (4.0)	1 (2.0)	2 (7.1)	0 (0.0)
Age (years)				
Median	68.0	58.0	60.0	62.0
Min, max	49, 86	33, 82	40, 75	54, 72

Combination = combination therapy with Pembrolizumab (Part 1c); CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category

Data cutoff date 06 July 2020

Percentages based on subjects enrolled.

ベースライン時の疾患特性を表 34に示す。

sotorasib単独投与のNSCLC被験者では、スクリーニング時にほとんどの被験者は臨床病期IV期（122例、98.4%）で、ECOG PS 0（27例、21.8%）又は1（91例、73.4%）であった。前治療数の中央値は2であり、4次治療以上の治療を受けた被験者は124例のうち23例（18.5%）であった。全体として、ほとんどの被験者はプラチナ製剤をベースとした化学療法（102例、82.3%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（90例、72.6%）又はその両方による治療（89例、71.8%）を受けていた。ほとんどの被験者（92.8%）は現喫煙者又は元喫煙者であった。約4分の1の被験者に肝転移（25.0%）又は脳転移（27.4%）が認められ、約半分の被験者に骨転移（46.0%）が認められた。治験実施計画書の適格性基準に従い、すべての被験者は腫瘍生検検体を用いた分子検査により*KRAS p G12C*変異を有するNSCLCであることが確認された。

表 34　ベースライン時の疾患特性（20170543試験）

	sotorasib Monotherapy (All Parts)			Combination Therapy
	NSCLC (N = 124)	CRC (N = 51)	Other Tumors (N = 28)	NSCLC (N = 11)
ECOG status at baseline[a] – n (%)				
0	27 (21.8)	20 (39.2)	7 (25.0)	4 (36.4)
1	91 (73.4)	31 (60.8)	16 (57.1)	7 (63.6)
2	6 (4.8)	0 (0.0)	5 (17.9)	0 (0.0)
Prior line of anti-cancer therapy – n (%)				
0	28 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
1	34 (27.4)	5 (9.8)	3 (10.7)	6 (54.5)
2	25 (20.2)	16 (31.4)	7 (25.0)	2 (18.2)
3	14 (11.3)	15 (29.4)	6 (21.4)	2 (18.2)
≧4	23 (18.5)	15 (29.4)	12 (42.9)	0 (0.0)
Median (number of prior lines)	2	3	3	1
Type of prior anti-cancer therapy[b] – n (%)				
Chemotherapy	102 (82.3)	51 (100.0)	28 (100.0)	9 (81.8)
Platinum-base chemotherapy	102 (82.3)	47 (92.2)	25 (89.3)	9 (81.8)
Immunotherapy	90 (72.6)	10 (19.6)	11 (39.3)	8 (72.7)
Checkpoint inhibitor	90 (72.6)	9 (17.6)	9 (32.1)	8 (72.7)
Anti PD-1 or anti PD-L1	90 (72.6)	8 (15.7)	9 (32.1)	8 (72.7)
Platinum-base chemotherapy and Anti PD-1 or anti PD-L1[c]	89 (71.8)	8 (15.7)	8 (28.6)	6 (54.5)
Hormonal therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Targeted biologics	22 (17.7)	44 (86.3)	9 (32.1)	1 (9.1)
Anti-VEGF biological therapy	20 (16.1)	44 (86.3)	6 (21.4)	0 (0.0)
Targeted small molecules	18 (14.5)	10 (19.6)	5 (17.9)	1 (9.1)
Other	3 (2.4)	21 (41.2)	5 (17.9)	0 (0.0)
Unknown	21 (16.9)	-	-	-
Disease stage at initial diagnosis – n (%)				
Stage I	13 (10.5)	2 (3.9)	3 (10.7)	2 (18.2)
Stage II	7 (5.6)	3 (5.9)	6 (21.4)	0 (0.0)
Stage III	25 (20.2)	16 (31.4)	2 (7.1)	2 (18.2)
Stage IV	77 (62.1)	28 (54.9)	15 (53.6)	7 (63.6)
Missing	2 (1.6)	2 (3.9)	2 (7.1)	-
Disease stage at screening – n (%)				
Stage I	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)
Stage III	2 (1.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IV	122 (98.4)	49 (96.1)	28 (100.0)	11 (100.0)
Missing	-	1 (2.0)	-	-
Smoking history – n (%)				
Never	9 (7.3)	-	13 (46.4)	1 (9.1)
Current	10 (8.1)	-	2 (7.1)	3 (27.3)
Former	105 (84.7)	-	12 (42.9)	7 (63.6)
Missing	-	-	1 (3.6)	-
Centrally confirmed *KRAS p G12C* (Tissue) - n (%)				
Positive	60 (48.4)	40 (78.4)	18 (64.3)	6 (54.5)
Negative	5 (4.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	59 (47.6)	9 (17.6)	10 (35.7)	5 (45.5)

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; - = not applicable

[a] Baseline ECOG is measured at C1D1 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.

Data cutoff date 06 July 2020

Percentages based on subjects enrolled.

10.2.3 有効性の結果

10.2.3.1 主要評価項目

sotorasib単独投与（パート2e：未治療NSCLC被験者、sotorasib 960 mg QD投与）

2020年7月6日のデータカットオフ時点で、奏効率解析集団として28例の被験者が当該コホートに登録されている。

RECIST 1.1に基づくBICRによるORR（95% CI）は、奏効の確定例のみでは28.6（13.22, 48.67）%、未確定例（次回の腫瘍評価待ち）を含めた場合は39.3（21.50, 59.42）%であった。CRは2例（7.1%、いずれも未確定例）、PRは8例（28.6%、いずれも確定例）であった。28例中4例は既治療の被験者であったが誤って本コホートに登録され解析に含められたが、データカットオフ後に実施した、これら4例のデータを除外した感度分析の結果においても、主要解析の結果はおおむね同様であった。

奏効例におけるDORの中央値は算出できなかった（範囲：1.3+～4.1+カ月）（+：打ち切り、以下同じ）。なお、DORが3カ月以上であった被験者は2例（25.0%）で、追跡期間の中央値は2.7（範囲：1.3～4.1）カ月であった。TTRの中央値は1.36（範囲：1.3～2.7）カ月であった。

病勢コントロール率（DCR）（95% CI）は78.6（59.05, 91.70）%であった。

SDは14例（50%）で認められ、SD期間の追跡期間中央値は3.9（範囲：1.2～4.1+）カ月で、SD期間の中央値（95% CI）は4.1（2.6, 4.1）カ月であった。

PFSの追跡期間の中央値は4.0（範囲：0.0～5.7）カ月で、PFSの中央値（90% CI）は4.1（2.8, 算出不可）カ月であった。

10.2.3.2 副次評価項目

sotorasib単独投与（パート1a及び2a：既治療被験者）

sotorasibのRP2D 960 mg QD投与時の癌腫別の副次的有効性評価の要約を表 35に示す。

表 35　sotorasibの第II相推奨用量960 mg QD投与時の癌腫別の副次的有効性評価の要約（空腹時、コホート4）（20170543試験）

Endpoint	Point Estimate /Median	95% CI	Median Follow-up Time (Range) (Months)
Subjects With NSCLC			
ORR (%)	47.1	29.78, 64.87	-
DCR (%)	94.1	80.32, 99.28	-
DOR (months)	NE	4.2, NE	9.0 (1.5, 15.0)
DoSD (months)	2.9	2.6, 5.2	12.5 (1.3, 12.5)
TTR (months)	1.41 (range: 0.8, 8.3)	-	-
PFS (months)	5.3	3.1, 8.1	11.1 (1.2+, 16.3)
KM estimate at 6 months	42.9	25.5, 59.2	-
KM estimate at 12 months	31.2	15.6, 48.2	-
OS (months)	7.6	6.3, NE	12.2 (2.5+. 17.1)
KM estimate at 6 months	72.2	53.3, 84.4	-
KM estimate at 12 months	41.2	23.8, 57.9	-
Subjects With CRC			
ORR (%)	12.0	2.55, 31.22	-
DCR (%)	84.0	63.92, 95.46	-
DOR (months)	NC	NC	-
DoSD (months)	5.5	2.8, 8.1	5.4 (1.3, 12.5+)
TTR (months)	1.31 (range: 1.3, 2.6)	-	-
PFS (months)	5.5	2.8, 7.5	11.1 (1.2+, 12.5+)
KM estimate at 6 months	34.1	13.6, 56.0	-
KM estimate at 12 months	13.6	2.3, 34.7	-
OS (months)	NE	9.0, NE	12.5 (2.3+, 16.8)
KM estimate at 6 months	79.0	56.7, 90.7	-
KM estimate at 12 months	69.7	46.6, 84.4	-
Subjects With Other Tumors			
ORR (%)	23.1	8.97, 43.65	-
DCR (%)	76.9	56.35, 91.03	-
DOR (months)	NC	NC	-
DoSD (months)	4.1	2.6, 4.3	5.6 (0.5, 5.6+)
TTR (months)	1.36 (range: 1.3, 2.7)	-	-
PFS (months)	3.7	2.3, 4.1	11.0 (0.5, 11.0)
KM estimate at 6 months	14.2	3.2, 33.2	-
KM estimate at 12 months	NE	NE, NE	-
OS (months)	5.8	3.8, NE	7.4 (0.6+, 12.6)
KM estimate at 6 months	46.3	25.8, 64.6	-
KM estimate at 12 months	18.5	1.6, 50.4	-

- = not applicable; + = censored; CRC = colorectal cancer; DCR = disease control rate, DOR = duration of response; DoSD = duration of stable disease; KM = Kaplan-Meier; NC = not calculated because there were fewer than 10 responders; NE = not estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response

Data cutoff date 06 July 2020

Percentages based on subjects enrolled.

ペムブロリズマブ併用投与群（パート1c及び2c）

第I相の中間報告時点では、NSCLC被験者のパート1c（ペムブロリズマブ併用投与時のsotorasib QD投与）の予備的な被験者ごとの有効性データは利用可能であるが、最終的なパート1c及び2cの有効性データは今後の報告書に記載する予定である。

10.2.4 その他の結果

10.2.4.1 薬物動態（全パート）

用量探索（パート1）では、sotorasibは180 mg～960 mgのQD単独投与、480 mg BID単独投与又は360 mg～960 mg QDをペムブロリズマブと併用投与とした。

Day 1及びDay 8のC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、180 mg～960 mgのQD単独投与及び360 mg～960 mg QD併用投与のいずれにおいても用量比を下回って増加した。sotorasibの曝露量は単独投与、併用投与のいずれにおいても同様であった。反復投与によるsotorasibの蓄積は認められなかった。Day 1及びDay 8共に、sotorasib 480 mgのBID投与は960 mgのQD投与に比べ、AUC_{0-24h}の幾何平均値は高かった。

用量拡大（パート2）では、KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者を対象に、sotorasib 960 mgのQD単独投与時の食事の影響を検討した（パート2a及び2d）。C_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は、用量探索パートの960 mgのQD単独投与時の結果と同様であった。

10.2.4.2 sotorasibの薬物動態への食事の影響（パート1a、1d及び2d）

食事の影響を検討するサブスタディでは、登録した被験者（サイクル2以降でスケジュールに適合した者）に、sotorasib 360 mg又は960 mgを空腹時（Day 1）及び食後（Day 2）に投与した。いずれの投与量でも、空腹時及び食後共にAUC_{0-24h}の幾何平均値は同様又は食後投与で増加したが、C_{max}の幾何平均値は360 mg投与群のみで食後投与に比較して空腹時投与で増加した。C_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何最小二乗平均比（食後投与／空腹時投与）（90% CI）は、360 mg群でそれぞれ1.38（0.08, 24.81）及び1.75（0.44, 6.87）、960 mg群でそれぞれ0.66（0.53, 0.83）及び1.25（1.03, 1.53）であった。

10.2.4.3 sotorasibとミダゾラムの薬物相互作用サブスタディ（パート2e）

未治療の転移性NSCLC被験者のパート2eコホートは、sotorasib 960 mgとミダゾラム2 mgを併用投与（薬物相互作用サブスタディ：Day -1及びDay 15の2回単回併用投与を行った）、及びsotorasib 960 mgの単独投与の2群に分けて実施した。その結果、ミダゾラムの平均C_{max}及びAUC_{0-6h}は、sotorasib投与後のDay 15では低下し、幾何最小二乗平均比（併用投与／単独投与）（90% CI）はそれぞれ0.52（0.29, 0.93）及び0.47（0.28, 0.79）であった。

10.2.5 安全性の結果

有害事象名は、ICH国際医薬用語集（MedDRA） version 23.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 23.0で翻訳した。また、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

10.2.5.1 sotorasib単独投与（全パート）

全203例の被験者がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。DLTの評価期間を21日と設定したが、DLTは認められなかった。

NSCLC被験者

NSCLC被験者124例全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。治療開始サイクル数の中央値（範囲）は4.0（1～25）で、平均治療期間（標準偏差）は19.47週（15.67）であった。

sotorasibの単独投与を受けたNSCLC被験者に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録-1及び表 付録-2に示す。

有害事象は121例（97.6%）に認められた。多く認められた有害事象（15%以上）は、下痢（43例、34.7%）、悪心（30例、24.2%）、疲労（25例、20.2%）、ALT増加及びAST増加（各23例、18.5%）、背部痛及び食欲減退（各21例、16.9%）、並びに浮動性めまい（20例、16.1%）であった。

グレード3以上の有害事象は72例（58.1%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（4例以上）は、ALT増加（12例、9.7%）、AST増加（9例、7.3%）、肺炎（8例、6.5%）、遠隔転移を伴う肺癌（7例、5.6%）、呼吸不全（6例、4.8%）、貧血、下痢及び血中ALP増加（各5例、4.0%）、並びに胸水（4例、3.2%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は80例（64.5%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（4例以上）は、下痢（28例、22.6%）、ALT増加及びAST増加（各22例、17.7%）、疲労（14例、11.3%）、悪心（13例、10.5%）、血中ALP増加（10例、8.1%）、腹痛（8例、6.5%）、嘔吐（7例、5.6%）、食欲減退（6例、4.8%）、リンパ球数減少（5例、4.0%）、並びに貧血、口内乾燥、血中ビリルビン増加及び発疹（各4例、3.2%）であった。

sotorasibの用量変更（減量、増量又は投与中断、以下同じ）に至った有害事象は40例（32.3%）に認められた。多く認められた有害事象（4例以上）は、ALT増加及びAST増加（各13例、10.5%）、下痢（8例、6.5%）、並びに悪心及び血中ALP増加（各4例、3.2%）であった。

sotorasibの投与中止に至った有害事象は12例（9.7%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、ALT増加及びAST増加（各4例、3.2%）、並びに血中ALP増加及び肺炎（各2例、1.6%）であった。

重篤な有害事象は59例（47.6%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（4例以上）は、肺炎（9例、7.3%）、遠隔転移を伴う肺癌（7例、5.6%）、呼吸不全（6例、4.8%）、胸水及びALT増加（各5例、4.0%）、並びにAST増加（4例、3.2%）であった。

死亡に至った有害事象は21例（16.9%）に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された被験者はいなかった。

注目すべき有害事象は39例（31.5%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は29例（23.4%）、腎毒性関連の有害事象は19例（15.3%）に発現した。

CRC被験者

CRC被験者51例全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。治療開始サイクル数の中央値（範囲）は5.0（1～20）で、平均治療期間（標準偏差）は18.67週（14.38）であった。

sotorasibの単独投与を受けたCRC被験者に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録-3及び表 付録-4に示す。

有害事象は46例（90.2%）に認められた。多く認められた有害事象（15%以上）は、下痢（13例、25.5%）、疲労（12例、23.5%）、悪心（11例、21.6%）、腹痛（9例、17.6%）及び嘔吐（8例、15.7%）であった。

グレード3以上の有害事象は18例（35.3%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（2例以上）は、貧血、腹痛及び遠隔転移を伴う結腸直腸癌（各4例、7.8%）、並びに小腸閉塞及び胸水（各2例、3.9%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は25例（49.0%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（2例以上）は、下痢（11例、21.6%）、悪心及び嘔吐（各4例、7.8%）、疲労、ALT増加、AST増加（各3例、5.9%）、並びに腹部膨満、貧血、血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びそう痒症（各2例、3.9%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は11例（21.6%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、下痢、ALT増加及び小腸閉塞（各2例、3.9%）であった。

sotorasibの投与中止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16例（31.4%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（2例以上）は、遠隔転移を伴う結腸直腸癌（4例、7.8%）、小腸閉塞（3例、5.9%）及び胸水（2例、3.9%）であった。

死亡に至った有害事象は5例（9.8%）に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された被験者はいなかった。

注目すべき有害事象は10例（19.6%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は7例（13.7%）、腎毒性関連の有害事象は4例（7.8%）に発現した。

その他の固形癌被験者

その他の固形癌被験者28例全例がsotorasibの単独投与を1回以上受けた。治療開始サイクル数の中央値（範囲）は5.0（1～27）で、平均治療期間（標準偏差）は18.97週（17.04）であった。

sotorasibの単独投与を受けたその他の固形癌被験者に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録-5及び表 付録-6に示す。

有害事象は28例全例（100.0%）に認められた。多く認められた有害事象（15%以上）は、腹痛（10例、35.7%）、嘔吐（8例、28.6%）、疲労（7例、25.0%）及び貧血（6例、21.4%）であった。

グレード3以上の有害事象は17例（60.7%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（2例以上）は、肺炎（4例、14.3%）、膵癌、小腸閉塞及び嘔吐（各3例、10.7%）、並びに腹痛、遠隔転移を伴う膵癌及び悪心（各2例、7.1%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は14例（50.0%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（2例以上）は、貧血（4例、14.3%）、下痢（3例、10.7%）、並びに腹痛及び疲労（各2例、7.1%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は7例（25.0%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、腹痛及び嘔吐（各2例、7.1%）であった。

sotorasibの投与中止に至った有害事象は3例（10.7%）に認められた。中枢神経系壊死、嚥下障害及び小腸閉塞（各1例、3.6%）であった。

重篤な有害事象は15例（53.6%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（2例以上）は、肺炎（4例、14.3%）、腹痛、膵癌、及び小腸閉塞（各3例、10.7%）、並びに遠隔転移を伴う膵癌（2例、7.1%）であった。

死亡に至った有害事象は8例（28.6%）に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象と判断された被験者はいなかった。

注目すべき有害事象は8例（28.6%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は7例（25.0%）、腎毒性関連の有害事象は1例（3.6%）に発現した。

10.2.5.2 ペムブロリズマブとの併用投与（パート1c）

NSCLC被験者11例がsotorasibとペムブロリズマブとの併用投与を1回以上受けた。DLTは認められなかった。

sotorasibの治療開始サイクル数の中央値（範囲）は5.0（1～14）で、平均治療期間（標準偏差）は16.31週（14.89）であった。ペムブロリズマブの平均治療期間（標準偏差）は4.47週（4.10）であり、平均累積投与量は（標準偏差）は454.5 mg（180.9）であった。

sotorasibの単独投与を受けたペムブロリズマブとの併用投与NSCLC被験者に発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録-7及び表 付録-8に示す。

有害事象は11例全例（100.0%）に認められた。多く認められた有害事象（30%以上）は、ALT増加及びAST増加（各7例、63.6%）、下痢（6例、54.5%）、疲労（5例、45.5%）、並びに頭痛（4例、36.4%）であった。

グレード3以上の有害事象は8例（72.7%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（3例以上）は、ALT増加（6例、54.5%）及びAST増加（4例、36.4%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は7例（63.6%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（3例以上）は、下痢、ALT増加及びAST増加（各5例、45.5%）、並びに疲労、悪心及び斑状丘疹状皮疹（各3例、27.3%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は9例（81.8%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、ALT増加（6例、54.5%）、AST増加（5例、45.5%）、並びに大腸炎及び血中ALP増加（各2例、18.2%）であった。

sotorasibの投与中止に至った有害事象（大腸炎）及びペムブロリズマブの投与中止に至った有害事象（大腸炎）は、各1例（9.1%）に認められた。

重篤な有害事象は6例（54.5%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（2例以上）は、大腸炎（2例、18.2%）であった。

死亡に至った有害事象（NSCLC）は1例（9.1%）に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連のある有害事象ではないと判断された。

注目すべき有害事象は7例（63.6%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は7例（63.6%）、腎毒性関連の有害事象は2例（18.2%）に発現した。

10.3 結論

第I相部分

- 本試験の主要目的は、安全性及び忍容性の評価（全パート）及び抗腫瘍効果の評価（パート 2e）であった。第I相中間解析の単独投与の安全性解析対象集団には、sotorasibの投与を1回以上受けたすべての被験者が含まれた。その内訳は、KRAS G12C変異を有するNSCLC被験者が124例、CRC被験者が51例及びその他の固形癌被験者が28例であった。併用投与の安全性解析対象集団には、sotorasib及びペムブロリズマブそれぞれの投与を1回以上受けたすべての被験者が含まれ、KRAS G12C変異を有するNSCLC被験者11例が対象であった。
  - DLTはいずれのコホートにおいても認められなかった。
  - sotorasibのRP2Dは、960 mgのQD投与と決定された。これは本試験で設定された最高投与量であった。
  - 試験終了時点で臨床検査又はバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。sotorasibの単独投与では、すべての癌腫及び用量で安全で忍容性は良好であった。
  - sotorasib単独投与で治験薬と関連のある有害事象を認めた被験者は、NSCLCで80例（64.5%）、CRCで25例（49.0%）及びその他の固形癌で14例（50.0%）であった。ペムブロリズマブとの併用投与では、7例（63.6%）であった。また、sotorasib単独投与でグレード3以上の有害事象を認めた被験者は、NSCLCで72例（58.1%）、CRCで18例（35.3%）及びその他の固形癌で17例（60.7%）であった。ペムブロリズマブとの併用投与では、8例（72.7%）であった。sotorasib単独投与で重篤な有害事象を認めた被験者は、NSCLCで59例（47.6%）、CRCで16例（31.4%）及びその他の固形癌で15例（53.6%）であった。ペムブロリズマブとの併用投与では、6例（54.5%）であった。sotorasib単独投与で投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、NSCLCで12例（9.7%）であった。NSCLC被験者のsotorasib単独投与及びペムブロリズマブとの併用投与において、用量変更に至った有害事象で最も発現頻度が高かったのはALT増加及びAST増加であった。注目すべき有害事象である肝毒性関連の有害事象については、sotorasib単独投与のNSCLC被験者15例（12.1%）がsotorasibの投与中断に至り、6例（4.8%）が投与中止に至ったことから、これらの毒性の管理には用量変更ガイドラインの必要性が示唆された。
  - 治験薬と関連のある有害事象に起因する死亡は認められなかった。

- 主要目的としての抗腫瘍効果の評価はパート2eで行った。全解析対象集団には、sotorasibの投与を1回以上受けた被験者で、かつRECIST 1.1を用いたBICRによる評価でベースライン時点に1つ以上の測定可能病変を有する被験者が含まれた。第I相単独投与のORR解析対象集団には、Day 1開始後7週間以上の追跡期間を有する第I相全解析対象集団の全被験者が含まれた。
  - sotorasibの960 mg QD（空腹時）投与を受けた未治療のNSCLC被験者において、確定例でのORRは28.6%であり、未確定を含めたORR（95% CI）は39.3%（21.50, 59.42）であった。未確定ではあるがCRは2例（7.1%）で、PRは8例（28.6%、いずれも確定例）であった。DCRは78.6%であり、DORは中央値が算出できなかったが、範囲は1.3+～4.1+カ月であった。SDは14例（50%）で認められ、SD期間の中央値（95% CI）は4.1（2.6, 4.1）カ月であった。

TTRの中央値は1.36カ月で、その範囲は1.3～2.7カ月であった。パート2eの28例中4例は既治療の被験者が誤って本コホートに登録され（重要な治験実施計画書違反）解析に含められたが、データカットオフ後に実施した、これら4例のデータを除外した感度分析の主要解析の結果はおおむね同様であった。

- 本試験では、副次目的として抗腫瘍効果（パート2eを除く全パート）及び薬物動態を評価した。全解析対象集団には、sotorasibの投与を1回以上受けた被験者で、かつRECIST 1.1を用いたBICRによる評価でベースライン時点に1つ以上の測定可能病変を有する被験者が含まれた。第I相単独投与のORR解析対象集団には、Day 1開始後7週間以上の追跡期間を有する第I相全解析対象集団の全被験者が含まれた。
  - sotorasibの960 mg QD（空腹時）単独投与されたNSCLC被験者（パート1a及び2a）において、16例がPRを示し、ORRは47.1%であった。DCRは94.1%であり、PFSの中央値は5.3カ月であった。sotorasib単独投与時のNSCLC被験者における抗腫瘍効果は、すべての用量で認められた。
  - sotorasibの960 mg QD（空腹時）単独投与されたCRC被験者において、ORRは12.0%であり、1例（4.0%）のCRを認めた。DCRは84.0%であり、PFSの中央値は5.5カ月であった。
  - sotorasibの960 mg QD（空腹時）単独投与されたその他の固形癌被験者において、ORRは23.1%であり、同一投与量下のNSCLC被験者及びCRC被験者のORRの範囲内であった。
  - ペムブロリズマブの併用投与でのsotorasibの最終的な有効性の評価は、今後の報告書に記載する予定である。
  - sotorasib 180 mg～960 mgをQD単独投与した結果、sotorasibのC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量比を下回って増加した。sotorasib 480 mg BID投与後の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は960 mg QD投与後と比較してDay 1及びDay 8のいずれにおいても増加した。反復投与（180 mg～960 mg）によるsotorasibの蓄積は認められなかった。sotorasib 960 mgの投与で食事の影響を検討した結果、sotorasibの曝露量は空腹時投与と比較して同様又は食後投与で増加した。ミダゾラムの曝露量はsotorasib投与後ではミダゾラム単独投与時と比較して低下した。sotorasibの血漿中濃度とQTcFの間には緩やかな傾きの相関関係が認められた。Day 1でのsotorasib 960 mgの空腹時投与後のC_{max}（7,550 ng/mL）時点では、QTcFの平均変化の予測値は5 msec未満であった。

11. 20170543試験（第II相部分、評価資料）

治験課題名：KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象としたAMG 510（以下、sotorasib）単独投与、及びKRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者を対象としたsotorasib併用投与の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する第I/II相非盲検試験（CodeBreaK 100）

本概要では、第II相部分の主要解析（データカットオフ日：2020年9月1日）の結果を示す。

11.1 試験デザイン及び計画の要約

11.1.1 治験実施施設

11カ国（米国、カナダ、フランス、ベルギー、ドイツ、スイス、オーストリア、日本、韓国、オーストラリア及びブラジル）の59施設

11.1.2 治験期間

2019年8月[redacted]日（第II相部分で最初の患者が登録された日）～2020年9月1日（第II相部分のデータカットオフ日、試験は継続中）

11.1.3 開発相

第I/II相

11.1.4 目的及び評価項目

目的	評価項目
第II相主要目的	
・ KRAS G12C変異を有する進行固形癌［非小細胞性肺癌（NSCLC）、結腸直腸癌（CRC）、その他の固形癌］患者にsotorasibを単独投与したときの客観的奏効率（ORR）を固形がんの治療効果判定規準（RECIST）1.1を用いて評価する	・ コンピュータ断層撮影（CT）又は核磁気共鳴画像（MRI）で測定し、RECIST 1.1に基づき評価した客観的奏効［完全奏効（CR）+部分奏効（PR）］。抗腫瘍効果は盲検下独立中央判定（BICR）により評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週間以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する
第II相副次目的	
・ KRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC、その他の固形癌）患者にsotorasibを単独投与したときのその他の有効性指標をRECIST 1.1を用いて評価する	・ 奏効期間（DOR） ・ 病勢コントロール率（DCR） ・ 安定（SD）期間及び奏効までの期間（TTR） ・ 無増悪生存期間（PFS） ・ 全生存期間（OS） ・ 6カ月無増悪生存及び12カ月無増悪生存 ・ 12カ月OS
・ KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌（NSCLC、CRC、その他の固形癌）患者を対象に、sotorasibの安全性及び忍容性を評価する	・ 有害事象の発現及び重症度

目的	評価項目
・ 錠剤として経口投与したときのsotorasibの薬物動態を評価する	・ sotorasibの薬物動態パラメータ（ただし、以下に限定されない）：最高血漿中濃度（C_{max}）、濃度-時間曲線下面積（AUC）、クリアランス及びC_{max}到達時間（t_{max}）
第II相探索的目的	
患者報告アウトカム（PRO）	
・ 右記の中核コンセプトに関する患者報告アウトカム評価尺度を用いて、sotorasib投与時に被験者がどのような経験をしたか探索する	・ 患者報告アウトカム評価尺度を用いた、癌特異的症状及び全般的健康状態の変化 – 疾患関連症状及び健康関連の生活の質（HRQOL）に対する治療の影響［評価尺度：EORTC QLQ-C30＋疾患特異的モジュールQLQ LC13及びNSCLC SAQ（NSCLC）、並びにQLQ Pan 26（膵癌）、NSCLC患者における咳嗽、呼吸困難及び胸痛に関するPatient Global Impression of Severity（PGIS）及びPatient Global Impression of Change（PGIC）］ – 治療関連症状及び被験者に対する影響（EORTC QLQ-C30、PRO-CTCAEライブラリからの一部の質問、症状の煩わしさに関する単項目、FACT-GのGP5項目） – 身体的機能（評価尺度：EORTC QLQ-C30、身体的機能スケール）

11.1.5 方法

本試験は、KRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC及びその他の固形癌）患者を対象としたsotorasibの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を評価する単群、非盲検、第I/II相試験（現在継続中）である。

第II相

第II相部分は、多施設共同、非ランダム化、非盲検試験であり、KRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC又はその他の固形癌）患者を対象に、sotorasibを単独投与したときの有効性及び安全性／忍容性を評価した。第II相部分のsotorasibの投与量（及び投与スケジュール）は、第II相臨床試験における推奨用量（RP2D）である960 mgの1日1回（QD）投与とした。第II相部分には、約250例（NSCLCが105例以上、CRCが60例以上）を組み入れ、このうち日本人被験者の割合はNSCLC及びCRCのそれぞれについて全被験者集団の約10%を目標とした。抗腫瘍効果は、CT又はMRI画像を用い、BICRがRECIST 1.1に基づき評価した。安全性の中間評価は、30、50、70及び100例の被験者が組入れられ、sotorasibを21日以上投与されたそれぞれの時点で実施することとした（安全性の中間評価期間中に組入れは中断しなかった）。sotorasibの投与は、増悪、治療不耐性、同意撤回又は死亡まで継続し、休薬日は設けないこととした。安全性追跡調査のための来院は、sotorasibの最終投与約30日（＋7日）後、又は新たな抗癌剤治療を開始する前に行うこととした。また、安全性追跡調査のための来院以降、被験者の健康状態、疾患状態及び後続の抗癌剤治療に関し

て、12週間（± 2週間）ごとに長期追跡調査を実施し、最後の被験者が組み入れられてから最長3年間、又は同意撤回、追跡不能若しくは死亡のいずれか早い時点まで継続することとした。

11.1.6 予定被験者数

約250例（NSCLC 105例以上、CRC 60例以上）を組み入れることとした。

11.1.7 診断及び主な適格性基準

本試験の対象は、進行固形癌を有する成人被験者（18歳以上）とした。本試験ではKRAS G12C変異を有する固形癌患者のみを組み入れることとした。NSCLC及びCRCについては、保存腫瘍組織検体［5年以内に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）検体］の提供又は投与前の腫瘍生検の実施に同意することを必須とし、組入れ前に中央検査機関で腫瘍生検検体を用いた分子検査により*KRAS p G12C*変異を確認することとした。その他の固形癌については、中央検査機関による検査を必須とせず、治験実施施設における*KRAS p G12C*変異の確認により組み入れた。本試験参加に同意した被験者は、過去の治療歴に関する情報を提供すると共に、適格性確認のためのスクリーニング安全性検査を受けた。その他の主な適格性基準は、1つ以上の全身抗癌剤療法の前治療を受けていること、RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有すること、Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）のパフォーマンスステータス（PS）が1以下、補正QT間隔（QTc）が470 msec以下（スクリーニング時の3回測定の平均値）、経口製剤が服用可能、かつ血液学的検査値、腎機能、肝機能及び血液凝固能検査値が規定の基準値を満たすこと、であった。

11.1.8 治験薬、用量及び投与方法、製造ロット番号

sotorasibは120 mg錠剤として供給した。sotorasibは、960 mg（8錠）をQDで経口投与し、休薬期間は設けなかった。製造ロット番号を以下に示す。

sotorasib 120 mg錠剤：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

11.1.9 投与期間

sotorasibの投与期間は被験者により異なり、試験実施期間は約4年（スクリーニング期間：28日、治療期間：6～12カ月、長期追跡調査期間：3年）と設定した。

11.1.10 統計手法

データ評価チーム（DRT）はAmgen社に従事する者でかつsotorasibの治験チームとは独立した立場の者で構成した。DRTは被験者がそれぞれ30、50、70及び100例組み入れられ、sotorasibを21日以上投与された時点で安全性の中間評価を行った。またDRTは、癌腫別のORRに基づく有効性を評価し、無益性解析をモニタリングした。具体的には、NSCLC被験者については25例が評価可能になっ

た時点及びそれ以降は10例ごとに、CRC被験者については20例が評価可能になった時点及びそれ以降は10例ごとにORRに基づく有効性を評価した。第II相部分の主要解析は、NSCLC患者105例又はCRC患者60例が第II相部分に組み入れられた時点から約8.5カ月後に行う計画であった。主要解析は、第II相部分に組み入れられsotorasibの960 mg QD投与を1回以上受けたすべての被験者を対象とした。有効性の解析結果は癌腫別、安全性の解析結果は全被験者及び癌腫別に要約した。客観的奏効が認められた被験者の割合を要約し、Clopper-Pearsonの正確な信頼区間（CI）を示した。DORはKaplan-Meier四分位点及びあらかじめ定めた期間（例：3、6、9及び12カ月超）でのイベント発生率を用いて要約した。病勢コントロールは客観的奏効と同じ方法を用いて要約した。OS及びPFSはKaplan-Meier曲線、四分位点及びあらかじめ定めた時点（例：6及び12カ月）でのイベント発生率を用いて要約した。

11.2 結果の要約

11.2.1 被験者の内訳

全224例の被験者（NSCLC被験者126例、CRC被験者62例及びその他の固形癌被験者36例）が第II相部分に登録され、全例がsotorasibの投与を1回以上受けた。表 36にデータカットオフ時点（2020年9月1日）での被験者の内訳を示す。

試験全体で88例（39.3%）が試験を中止し、157例（70.1%）がsotorasibの投与を中止していた。

NSCLC被験者では57例（45.2%）が試験を中止し、89例（70.6%）がsotorasibの投与を中止していた。CRC被験者では21例（33.9%）が試験を中止し、47例（75.8%）がsotorasibの投与を中止していた。その他の固形癌被験者では10例（27.8%）が試験を中止し、21例（58.3%）がsotorasibの投与を中止していた。

表 36 被験者の内訳（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total 960 mg QD Fasted (N = 224) n (%)
Investigational product accounting				
Subjects who received sotorasib	126 (100.0)	62 (100.0)	36 (100.0)	224 (100.0)
Subjects who discontinued sotorasib	89 (70.6)	47 (75.8)	21 (58.3)	157 (70.1)
Study completion accounting				
Subjects continuing study	69 (54.8)	41 (66.1)	26 (72.2)	136 (60.7)
Subjects who discontinued study	57 (45.2)	21 (33.9)	10 (27.8)	88 (39.3)

Data cutoff date 01SEP2020.

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of enrolled subjects, n = Number of subjects with observed data.
Percentages based on subjects enrolled.
Number of subjects screen-failed in phase 2 NSCLC: 68, phase 2 CRC: 24, phase 2 Other Tumor: 8. One additional subject was captured as a screen fail prior to the data cutoff, but after data transfer. This subject is not included in the screen fails listed herein.

11.2.2 ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性

ベースライン時の人口統計学的特性を表 37に示す。

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

表 37　ベースライン時の人口統計学的特性（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36)	Phase 2 Total 960 mg QD Fasted (N = 224)
Sex - n (%)				
Male	63 (50.0)	28 (45.2)	21 (58.3)	112 (50.0)
Female	63 (50.0)	34 (54.8)	15 (41.7)	112 (50.0)
Ethnicity - n (%)				
Hispanic or Latino	2 (1.6)	5 (8.1)	1 (2.8)	8 (3.6)
Not Hispanic or Latino	116 (92.1)	56 (90.3)	34 (94.4)	206 (92.0)
Missing	8 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.8)	10 (4.5)
Race - n (%)				
Asian	19 (15.1)	17 (27.4)	9 (25.0)	45 (20.1)
Black or African American	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (1.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
White	103 (81.7)	42 (67.7)	25 (69.4)	170 (75.9)
Other	2 (1.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	5 (2.2)
Age (years)				
Median	63.5	56.0	62.5	61.0
Min, Max	37, 80	31, 85	33, 82	31, 85

Data cutoff date 01SEP2020.
CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category

ベースライン時の疾患特性を表 38に示す。

NSCLC被験者では、スクリーニング時にほとんどの被験者は非扁平上皮NSCLC（99.2%）及び臨床病期IV期（96.0%）であった。前治療数の中央値は2であり、126例のうち54例（42.9%）例は1次治療、44例（34.9%）は2次治療、28例（22.2%）は3次治療を受けていた。ほとんどの被験者は、プラチナ製剤をベースとした化学療法（113例、89.7%）、抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法（115例、91.3%）若しくはその化学療法と免疫療法の両方（102例、81.0%）による前治療歴があった。ほとんどの被験者（92.9%）は現喫煙者又は元喫煙者であった。また、治験実施計画書の適格性基準に従い、すべての被験者のECOG PSは0（38例、30.2%）又は1（88例、69.8%）であった。

表 38　ベースライン時の疾患特性（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36)
ECOG status at baseline[a] – n (%)			
0	38 (30.2)	35 (56.5)	10 (27.8)
1	88 (69.8)	27 (43.5)	26 (72.7)
2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Prior line of anti-cancer therapy – n (%)			
0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	54 (42.9)	3 (4.8)	14 (38.9)
2	44 (34.9)	14 (22.6)	10 (27.8)
3	28 (22.2)	19 (30.6)	9 (25.0)
≧4	0 (0.0)	26 (41.9)	3 (8.3)
Median (number of prior lines)	2	3	2
Type of prior anti-cancer therapy[b] – n (%)			
Chemotherapy	115 (91.3)	62 (100.0)	36 (100.0)
Platinum-base chemotherapy	113 (89.7)	61 (98.4)	30 (83.3)
Immunotherapy	116 (92.1)	3 (4.8)	8 (22.2)
Checkpoint inhibitor	116 (92.1)	2 (3.2)	8 (22.2)
Anti PD-1 or anti PD-L1	115 (91.3)	2 (3.2)	8 (22.2)
Platinum-base chemotherapy and Anti PD-1 or anti PD-L1[c]	102 (81.0)	2 (3.2)	7 (19.4)
Hormonal therapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Targeted biologics	30 (23.8)	56 (90.3)	7 (19.4)
Anti-VEGF biological therapy	25 (19.8)	56 (90.3)	6 (16.7)
Targeted small molecules	9 (7.1)	20 (32.3)	3 (8.3)
Other	1 (0.8)	22 (35.5)	10 (27.8)
Disease stage at initial diagnosis – n (%)			
Stage I	11 (8.7)	1 (1.6)	3 (8.3)
Stage II	14 (11.1)	6 (9.7)	7 (19.4)
Stage III	22 (17.5)	20 (32.3)	5 (13.9)
Stage IV	78 (61.9)	34 (54.8)	20 (55.6)
Missing	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (2.8)
Disease stage at screening – n (%)			
Stage I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage II	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage III	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage IV	121 (96.0)	62 (100.0)	36 (100.0)
Smoking history – n (%)			
Never	6 (4.8)	-	21 (58.3)
Current	15 (11.9)	-	5 (13.9)
Former	102 (81.0)	-	10 (27.8)
Missing	3 (2.4)	-	-
Centrally confirmed *KRAS p G12C* (Tissue) - n (%)			
Positive	125 (99.2)	60 (96.8)	-
Negative	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Unknown	1 (0.8)	2 (3.2)	-

CRC = colorectal cancer; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects in the corresponding category; - = not applicable

[a] Baseline ECOG is measured at C1D1 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.

11.2.3 有効性の結果

11.2.3.1 主要評価項目

NSCLC被験者126例のうち123例が有効性解析対象集団に含まれ、3例はBICRにより測定可能病変がないと判定され除外された。CRC被験者62例全例が有効性解析対象集団に含まれた。その他の固形癌被験者36例のうち、33例は有効性解析対象集団に含まれ、3例は組入れからデータカットオフまでが7週間未満であったため除外された。

RECIST 1.1に基づくBICRの判定によるORR（95% CI）は、NSCLC被験者では37.4%（123例中46例）（28.84, 46.58）であり、CRは2例（1.6%）、PRは44例（35.8%）であった。CRC被験者では9.7%（62例中6例）（3.63, 19.88）であり、6例全例（9.7%）がPRであった。その他の固形癌被験者では12.1%（33例中4例）（3.40, 28.20）であり、4例全例（12.1%）がPRであった。

11.2.3.2 副次評価項目

sotorasibの960 mg QD単独投与時の癌腫別の抗腫瘍効果の要約を表 39に示す。また、PFS及びOSの要約を表 40及び表 41に示す。

表 39　抗腫瘍効果の要約（第II相、sotorasib 960 mg QD単独投与ー癌腫別解析対象集団）（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 33)
Best overall response - n (%)			
Complete response (CR)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response (PR)	44 (35.8)	6 (9.7)	4 (12.1)
Stable disease (SD)	53 (43.1)	45 (72.6)	19 (57.6)
Progressive disease (PD)	20 (16.3)	11 (17.7)	8 (24.2)
Not evaluable (NE)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Not done	2 (1.6)	-	2 (6.1)
Disease control rate (DCR) - n (%)	99 (80.5)	51 (82.3)	23 (69.7)
95% CI	(72.37, 87.08)	(70.47, 90.80)	(51.29, 84.41)
Duration of objective response (DOR)			
Observed duration ≥ 3 months - n (%)	35 (76.1)	2 (33.3)	0 (0.0)
Observed duration ≥ 6 months - n (%)	23 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject status - n (%)			
Events	14 (30.4)	2 (33.3)	1 (25.0)
Progressive disease	13 (28.3)	2 (33.3)	1 (25.0)
Death	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Censored	32 (69.6)	4 (66.7)	3 (75.0)
Duration of response (KM) (months)			
Median (95% CI)	8.4 (6.9, 8.4)	-	-
Min, Max (+ for censored)	1.3+, 8.4	1.4+, 4.2	2.8, 2.9+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)			
At 3 months	89.9 (75.3, 96.1)	-	-
At 6 months	76.2 (59.1, 86.9)	-	-
Follow-up time for DOR (KM) (months)			
Median (95% CI)	6.9 (5.6, 7.0)	-	-
Min, Max (+ for censored)	1.3, 8.4+	1.4, 4.2+	2.8+, 2.9
Time to objective response (months)			
Median	1.35	2.00	1.40
Min, Max	1.2, 6.1	1.3, 2.8	1.3, 2.8

BICR = blinded independent central review; CI = Confidence Interval; CRC = colorectal cancer; KM = Kaplan-Meier; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data; NSCLC = non-small cell lung cancer; RECIST 1.1 = response evaluation criteria in solid tumors; - = not applicable

The full analysis set, which included treated subjects with measurable lesions at baseline as assessed by BICR, consisted of 123 subjects with NSCLC, 62 subjects with CRC, and 36 subjects with other tumors. This planned phase 2 primary analysis was triggered by timing of NSCLC cohort, thus the interim summary for ORR-related endpoints in CRC and other tumors were evaluated in the ORR analysis set (N =62 CRC, N = 33 Other solid tumors)

表 40　無増悪生存期間の要約（第II相、sotorasib 960 mg QD単独投与－全解析対象集団）（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 123)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36)
Subject Status			
Events - n (%)	70 (56.9)	43 (69.4)	21 (58.3)
Progressive disease	60 (48.8)	40 (64.5)	16 (44.4)
Death due to any cause	10 (8.1)	3 (4.8)	5 (13.9)
Censored - n (%)	53 (43.1)	19 (30.6)	15 (41.7)
Progression-Free Survival (KM) (months)			
Median (95% CI)	6.7 (4.9, 8.1)	3.9 (2.8, 4.2)	3.0 (1.8, 4.1)
Min, Max (+ for censored)	0.3+, 11.5	0.7, 11.0+	0.0+, 5.7+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)			
At 3 months	67.5 (58.2, 75.2)	51.5 (37.6, 63.8)	51.8 (33.0, 67.6)
At 6 months	51.5 (41.9, 60.4)	17.3 (7.1, 31.2)	NE (NE, NE)
Follow-up time for PFS (KM) (months)			
Median (95% CI)	8.3 (8.2, 8.3)	5.5 (4.3, 11.0)	4.1 (2.8, 5.5)
Min, Max	0.3, 11.5+	0.7+, 11.0	0.0, 5.7

BICR = blinded independent central review; CI = Confidence Interval; CRC = colorectal cancer; CRF = case report form; KM = Kaplan-Meier; NE = not evaluable; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data

The full analysis set, which included treated subjects with measurable lesions at baseline as assessed by BICR, consisted of 123 subjects with NSCLC, 62 subjects with CRC, and 36 subjects with other tumors.　This planned phase 2 primary analysis was triggered by timing of NSCLC cohort, thus the interim summary for ORR-related endpoints in CRC and other tumors were evaluated in the ORR analysis set (N = 62 CRC, N = 33 Other solid tumors).

表 41　全生存期間の要約（第II相、sotorasib 960 mg QD単独投与－安全性解析対象集団）（20170543試験）

	NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126)	CRC 960 mg QD Fasted (N = 62)	Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36)
Subject status			
Events - n (%)	48 (38.1)	17 (27.4)	10 (27.8)
Death due to any cause	48 (38.1)	17 (27.4)	10 (27.8)
Censored - n (%)	78 (61.9)	45 (72.6)	26 (72.2)
Overall survival (KM) (months)			
Median (95% CI)	12.0 (9.5, NE)	8.3 (6.7, NE)	NE (3.4, NE)
Min, Max (+ for censored)	1.1, 12.2+	0.9+, 12.6+	0.2+, 6.4+
Kaplan-Meier estimate (95% CI)			
At 3 months	89.5 (82.7, 93.8)	93.1 (82.7, 97.4)	84.8 (67.4, 93.4)
At 6 months	75.5 (66.8, 82.2)	80.9 (67.1, 89.3)	64.9 (44.0, 79.7)
At 9 months	63.4 (53.8, 71.5)	42.5 (20.9, 62.6)	NE (NE, NE)
At 12 months	51.6 (36.7, 64.5)	42.5 (20.9, 62.6)	NE (NE, NE)
Follow-up time for OS (KM) (months)			
Median (95% CI)	9.3 (9.0, 9.5)	5.9 (5.5, 6.4)	5.0 (3.4, 5.3)
Min, Max (+ for censored)	1.1+, 12.2	0.9, 12.6	0.2, 6.4

CI = Confidence Interval; CRC = colorectal cancer; KM = Kaplan-Meier; NE = Not Estimable; NSCLC = non-small cell lung cancer; N = Number of subjects in the analysis set; n = Number of subjects with observed data;

The safety analysis set, which included KRAS G12C subjects who received sotorasib, consisted of 126 subjects with NSCLC, 62 subjects with CRC, and 36 subjects with other tumors.

11.2.4 薬物動態

第II相部分ではKRAS G12C変異を有する進行固形癌（NSCLC、CRC又はその他の固形癌）患者を対象に、sotorasib 960 mgをQD単独経口投与した。そのときのC_{max}及びAUC_{0-24h}の幾何平均値は第I相部分と同様であり、NSCLC被験者に比較してCRC被験者で高かった。

11.2.5 安全性の結果

有害事象名は、ICH国際医薬用語集（MedDRA）version 23.0を用いて読み替え、MedDRA/J version 23.0で翻訳した。また、治験薬との因果関係は治験責任医師が「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

第II相部分で発現したすべての有害事象及び治験薬と関連のある有害事象を表 付録-9及び表 付録-10に示す。

被験者全体

被験者全体では、224例が安全性解析対象集団に含まれた。治療開始サイクル数（1サイクル21日間の服薬と規定）の平均値（標準偏差）は6.9（4.3）であった。平均治療期間（標準偏差）は21.1週（13.4）で、平均累積投与量（標準偏差）は129,845.4 mg（88,080.3）であった。

全体として、有害事象は224例中214例（95.5%）の被験者に認められた。多く認められた有害事象（15%以上）は、下痢（87例、38.8%）、悪心（59例、26.3%）、疲労（42例、18.8%）、AST増加及び嘔吐（各37例、16.5%）、並びにALT増加（34例、15.2%）であった。

グレード3以上の有害事象は116例（51.8%）に、グレード4以上の有害事象は32例（14.3%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（5例以上）は、AST増加及び下痢（各11例、4.9%）、肺炎及びALT増加（各10例、4.5%）、血中ALP増加、NSCLC及び胸水（各8例、3.6%）、背部痛及び呼吸困難（各6例、2.7%）、並びにγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肺塞栓症（各5例、2.2%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は132例（58.9%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（10例以上）は、下痢（56例、25.0%）、悪心（34例、15.2%）、ALT増加及びAST増加（各23例、10.3%）、疲労（16例、7.1%）、嘔吐（13例、5.8%）、血中ALP増加（11例、4.9%）、並びに斑状丘疹状皮疹（10例、4.5%）であった。また、このうち被験者35例（15.6 %）にグレード3以上の、また2例（0.9%）にグレード4以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。多く認められたグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（5例以上）は、下痢及びALT増加（各9例、4.0%）並びにAST増加（8例、3.6%）であった。

sotorasibの用量変更（減量又は投与中断、以下同じ）に至った有害事象は76例（33.9%）に、重篤な有害事象は97例（43.3%）に認められた。死亡に至った有害事象は28例（12.5%）に認められたが、治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された被験者はいなかった。注目すべき有害事象は71例（31.7%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は61例（27.2%）に、腎毒性関連の有害事象は29例（12.9%）に認められた。

治療終了時の臨床検査及びバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。

NSCLC被験者

NSCLC被験者では、126例が安全性解析対象集団に含まれた。治療開始サイクル数（1サイクル21日間の服薬と規定）の平均値（標準偏差）は8.0（4.7）であった。平均治療期間（標準偏差）は25.1週（14.6）で、平均累積投与量（標準偏差）は151,846.7 mg（98,084.4）であった。

有害事象は126例中125例（99.2%）の被験者に認められた。多く認められた有害事象（15%以上）は、下痢（62例、49.2%）、悪心（37例、29.4%）、疲労（31例、24.6%）、AST増加（27例、21.4%）、ALT増加（26例、20.6%）、呼吸困難（24例、19.0%）、嘔吐（23例、18.3%）、便秘（22例、17.5%）及び背部痛（20例、15.9%）であった。

グレード3以上の有害事象は75例（59.5%）に、グレード4以上の有害事象は21例（16.7%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（5例以上）は、肺炎、ALT増加及びAST増加（各9例、7.1%）、NSCLC（8例、6.3%）、下痢及び胸水（各7例、5.6%）、血中ALP増加及び呼吸困難（各6例、4.8%）、並びに背部痛（5例、4.0%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は88例（69.8%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（10例以上）は、下痢（40例、31.7%）、悪心（24例、19.0%）、ALT増加及びAST増加（各19例、15.1%）、疲労（13例、10.3%）、並びに嘔吐（10例、7.9%）であった。また、このうち被験者26例（20.6 %）にグレード3以上の、また1例（0.8%）にグレード4以上の治験薬と関連のある有害事象が認められた。多く認められたグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（5例以上）は、ALT増加（8例、6.3%）、AST増加（7例、5.6%）、及び下痢（5例、4.0%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は48例（38.1%）に認められた。多く認められた有害事象（3例以上）は、下痢、ALT増加及びAST増加（各11例、8.7%）、血中ALP増加（5例、4.0%）、肺炎（4例、3.2%）、並びに悪心及び胸水（各3例、2.4%）であった。

sotorasibの用量変更に至った治験薬と関連のある有害事象は28例（22.2%）に認められた。用量変更に至った多く認められた有害事象（2例以上）は、下痢及びAST増加（各10例、7.9%）、ALT増加（9例、7.1%）、悪心及び血中ALP増加（各3例、2.4%）、並びに肝機能異常（2例、1.6%）であった。

sotorasibの投与中止に至った有害事象は11例（8.7%）に認められた。その有害事象は、薬物性肝障害（3例、2.4%）、ALT増加、AST増加及び肺臓炎（各2例、1.6%）、並びに胃潰瘍、血中ALP増加、肝機能検査値上昇、トランスアミナーゼ上昇、脱水、呼吸困難及び気胸（各1例、0.8%）であった。

重篤な有害事象は63例（50.0%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（3例以上）は、肺炎（9例、7.1%）、NSCLC（8例、6.3%）、胸水（6例、4.8%）、背部痛（4例、3.2%）、並びに呼吸困難及び肺臓炎（3例、2.4%）であった。

死亡に至った有害事象は18例（14.3%）に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された被験者はいなかった。

肝毒性関連の有害事象は40例（31.7%）に認められた。このうち17例（13.5%）はsotorasibの投与中断に至り、7例（5.6%）は投与中止に至った。重篤な肝毒性関連の有害事象は7例（5.6%）に認められ、グレード3以上の事象は22例（17.5%）であった。グレード4以上又は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。

腎毒性関連の有害事象は21例（16.7%）に認められた。このうち1例（0.8%）がsotorasibの投与中断に至ったが、sotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な腎毒性関連の有害事象は1例（0.8%）に、グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は3例（2.4%）に認められた。

CRC被験者

CRC被験者では、62例が安全性解析対象集団に含まれた。治療開始サイクル数（1サイクル21日間の服薬と規定）の平均値（標準偏差）は5.8（3.3）であった。平均治療期間（標準偏差）は17.5週（10.0）で、平均累積投与量（標準偏差）は112,459.4 mg（66,175.9）であった。

有害事象は60例（96.8%）に認められた。多く認められた有害事象（10%以上）は、下痢（19例、30.6%）、悪心（16例、25.8%）、嘔吐（11例、17.7%）、頭痛（9例、14.5%）、発熱（8例、12.9%）、並びに疲労、AST増加、貧血及び腹痛（各7例、11.3%）であった。

グレード3以上の有害事象は23例（37.1%）に、グレード4以上の有害事象は3例（4.8%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（3例以上）は、小腸閉塞（4例、6.5%）並びに胆管炎及び貧血（各3例、4.8%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は34例（54.8%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（5例以上）は、下痢（13例、21.0%）及び悪心（10例、16.1%）であった。

グレード3以上の治験薬と関連のある有害事象は6例（9.7%）に、グレード4以上の治験薬と関連のある有害事象は1例（1.6%）に認められた。多く認められたグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（2例以上）は、下痢（2例、3.2%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は18例（29.0%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、ALT増加、悪心及びAST増加（各5例、8.1%）、下痢、小腸閉塞、嘔吐及び胆管炎（各3例、4.8%）、並びに発熱、血中ALP増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（各2例、3.2%）であった。1例（1.6%）が背部痛によりsotorasibの投与を中止した。

重篤な有害事象は17例（27.4%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（3例以上）は、小腸閉塞（4例、6.5%）及び胆管炎（3例、4.8%）であった。

死亡に至った有害事象は2例（3.2%）に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された被験者はいなかった。

肝毒性関連の有害事象は13例（21.0%）に認められた。このうち5例（8.1%）はsotorasibの投与中断に至ったが、sotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な肝毒性関連の有害事象は認められなかったが、4例（6.5%）はグレード3以上であった。また、グレード4以上又は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。

腎毒性関連の有害事象は5例（8.1%）に認められた。このうち1例（1.6%）がsotorasibの投与中断に至ったが、sotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な腎毒性関連の有害事象は1例（1.6%）に、グレード3以上の腎毒性関連の有害事象は2例（3.2%）に認められた。

その他の固形癌被験者

その他の固形癌被験者では、36例が安全性解析対象集団に含まれた。治療開始サイクル数（1サイクル21日間の服薬と規定）の平均値（標準偏差）は4.6（2.6）であった。平均治療期間（標準偏差）は13.0週（8.0）で、平均累積投与量（標準偏差）は82,783.3 mg（53,691.6）であった。

有害事象は29例（80.6%）に認められた。多く認められた有害事象（6%以上）は、下痢及び悪心（各6例、16.7%）、腹痛（5例、13.9%）、疲労、胆管炎及び尿路感染（各4例、11.1%）、並びにAST増加、ALT増加、嘔吐、腹水、胃食道逆流性疾患及び腫瘍疼痛（各3例、8.3%）であった。

グレード3以上の有害事象は18例（50.0%）に、グレード4以上の有害事象は8例（22.2%）に認められた。多く認められたグレード3以上の有害事象（2例以上）は、胆管炎（4例、11.1%）並びに下痢、腹痛、腹水、遠隔転移を伴う膵癌、高血圧及び腫瘍疼痛（各2例、5.6%）であった。

治験薬と関連のある有害事象は10例（27.8%）に認められた。多く認められた治験薬と関連のある有害事象（2例以上）は、下痢（3例、8.3%）及び腹部膨満（2例、5.6%）であった。

グレード3以上の治験薬と関連のある有害事象は3例（8.3%）に認められたが、グレード4以上の治験薬と関連のある有害事象は認められなかった。多く認められたグレード3以上の治験薬と関連のある有害事象（2例以上）は、下痢（2例、5.6%）であった。

sotorasibの用量変更に至った有害事象は10例（27.8%）に認められた。多く認められた有害事象（2例以上）は、下痢（3例、8.3%）、並びに腹痛及び胆管炎（各2例、5.6%）であった。sotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。

重篤な有害事象は17例（47.2%）に認められた。多く認められた重篤な有害事象（2例以上）は、胆管炎（4例、11.1%）、並びに腹水、遠隔転移を伴う膵癌及び腫瘍疼痛（各2例、5.6%）であった。

死亡に至った有害事象は8例（22.2%）に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された被験者はいなかった。

肝毒性関連の有害事象は8例（22.2%）に認められた。このうち2例（5.6%）はsotorasibの投与中断に至ったが、sotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。重篤な肝毒性関連の有害事象は4例（11.1%）に認められ、このうち4例（11.1%）はグレード3以上であった。また、グレード4以上又は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。

腎毒性関連の有害事象は3例（8.3%）に認められた。sotorasibの投与中断に至った被験者及びsotorasibの投与中止に至った被験者はいなかった。また、重篤な腎毒性関連の有害事象及びグレード3以上の腎毒性関連の有害事象は認められなかった。

11.2.6 患者報告アウトカム（PRO）

PROの評価は第II相部分に組み入れられたすべての被験者を対象に行った。本項ではNSCLC被験者での結果について示す。

- 試験開始時に含まれていたPRO評価について、ベースライン時点でNSCLC安全性解析対象集団の70%～78%の被験者が回答した。本解析対象集団において、治療中の被験者の質問票への回答率は、PGIS及びPGIC以外のすべての質問票で、サイクル2～13の期間で少なくとも69%（範

囲：69%～88%）であった。評価項目のPGIS及びPGICは治験実施計画書の改訂第4版で加えられたため、PGIS及びPGICの質問票への回答率は低かった（9%～73%）。

- ベースライン時点の肺癌症状に関連するPRO項目の解析結果において、NSCLC被験者が症状発現に関して多くの問題点を抱えていることが明らかになった。咳嗽、呼吸困難及び胸痛に関するQLQ-LC13スコアのベースライン時点の平均はそれぞれ、36.1、31.7及び15.1点であり、Scottらが報告したNSCLC患者における参照値［それぞれ、38.4、29.9及び19.5点（Scott et al, 2008）］と同様であった。また、QLQ-C30の身体機能及び全身の健康状態／生活の質のベースライン時点の平均スコアは、それぞれ71.7及び63.9点であり、NSCLC患者における参照値［それぞれ、78.4及び58.8点（Scott et al, 2008）］と同様で、一般集団における標準値（norm value）［それぞれ、85.1及び66.1点（Nolte et al, 2019）］に比べ、低値又はほぼ同様であった。
- 癌患者における呼吸困難の意味のあるグループ内変化に関する一般ガイドライン（Cocks et al, 2012）に基づけば、呼吸困難のQLQ-C30サブスケールにおいてベースラインからの変化の最小二乗平均（95% CI）は、サイクル4で-5.8（-11.1, -0.40）及びサイクル5で-6.6（-12.0, -1.1）と、改善傾向を示した。さらに、NSCLC患者における身体機能や全身の健康状態のグループ内変化の探索を行う追加試験（Maringwa et al, 2011）に基づけば、身体機能と全般的健康のQLQ-C30サブスケールにおいて、ベースラインからの変化の最小二乗平均は、95% CIが0を含み安定化する傾向を示した。
- QLQ-LC13の咳嗽、呼吸困難及び胸痛といった重要な肺癌症状に関して、咳嗽は著明な改善傾向を示し、呼吸困難及び胸痛は安定化する傾向を示した。全体として、サイクル11（15例以上の評価結果）までのベースラインからの変化の最小二乗平均は低下した（すなわち、症状の軽減が認められた）。最大の変化の最小二乗平均（95% CI）は咳嗽で-11.2（-16.2, -6.1）、胸痛で-4.9（-10.3, 0.4）及び呼吸困難で-3.4（-7.8, 1.0）であった。
- FACT GP5（治療による副作用に悩んでいる）に対する回答によって測定した副作用に対する悩みは、治療期間（サイクル13まで）を通じてベースライン時とほぼ変わらず、約21%～46%の被験者が何らかの悩みを持っていた。本項目に対し「かなり当てはまる」又は「非常によく当てはまる」と回答したNSCLC被験者は8%未満であった。

11.3 結論

- 安全性解析対象集団にはsotorasibを投与されたKRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者が含まれ、NSCLC被験者126例、CRC被験者62例及びその他の固形癌被験者36例で構成された。最大の解析対象集団には、安全性解析対象集団のうち、BICRによりベースライン時点に測定可能病変を有すると判定された被験者が含まれ、NSCLC被験者123例、CRC被験者62例及びその他の固形癌被験者36例で構成された。第II相部分で計画した主要解析は、NSCLC被験者の集積タイミングで実施したため、CRC及びその他の固形癌被験者のORR関連評価項目の要約は、ORR解析対象集団（CRC被験者62例及びその他の固形癌被験者33例）として評価された。

- 有効性
  - NSCLC被験者ではORR（95% CI）は37.4%（123例中46例）（28.84, 46.58）であり、CRは2例（1.6%）、PRは44例（35.8%）であった。客観的奏効を示した46例におけるDOR中央値のKaplan-Meier推定値（95% CI）は8.4（6.9, 8.4）カ月であった。
  - CRC被験者ではORR（95% CI）は9.7%（62例中6例）（3.63, 19.88）であり、6例全例（9.7%）がPRであった。
  - その他の固形癌被験者ではORR（95% CI）は12.1%（33例中4例）（3.40, 28.20）であり、4例全例（12.1%）がPRであった。
- 薬物動態
  - sotorasib 960 mgをQD単独経口投与したとき、曝露量（C_{max}及びAUC_{0-24h}）は第I相の結果と同様であった。
  - 曝露量（C_{max}及びAUC_{0-24h}）は、NSCLC被験者に比較してCRC被験者で高かった。
- 安全性
  - sotorasibはいずれの癌腫においても安全で許容可能な忍容性を示した。
  - 第II相部分全体で、214例（95.5%）の被験者に有害事象が認められた。グレード3以上の有害事象は116例（51.8%）に、グレード4以上の有害事象は32例（14.3%）に、治験薬と関連のある有害事象は132例（58.9%）に認められた。また、グレード3以上の治験薬と関連のある有害事象は35例（15.6%）に、グレード4以上の治験薬と関連のある有害事象は2例（0.9%）に認められた。sotorasibの用量変更に至った有害事象は76例（33.9%）に、重篤な有害事象は97例（43.3%）で認められた。死亡に至った有害事象は28例（12.5%）に認められたが、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された被験者はいなかった。注目すべき有害事象は71例（31.7%）に認められ、肝毒性関連の有害事象は61例（27.2%）に、腎毒性関連の有害事象は29例（12.9%）に認められた。
  - 治療終了時の臨床検査及びバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。
- PRO
  - 本試験では、対象被験者（KRAS G12C変異を有する進行NSCLC、CRC及びその他の固形癌）のほとんどがベースライン時に疾患関連症状を有していた。NSCLC被験者は疾患関連症状の負担が大きく、身体機能や生活の質の低下が認められた。
  - 試験開始時に含まれていたPROの質問票の回答率は高く、PROデータの意味のある検討が可能であった。
  - 重要な肺癌症状である咳嗽、呼吸困難及び胸痛の重症度においては改善又は安定化の傾向が認められた。
  - sotorasib投与による副作用に悩んでいると回答した被験者は少数であった。副作用に悩んでいると回答した被験者のうち、ほとんどが症状の程度は軽度であると回答した。
  - NSCLC以外の癌腫の被験者でPRO質問票の回答を完了した被験者において、その結果はNSCLC被験者とほぼ同様であった。

11.4 補遺（有効性の更新データ）

本補遺では、20170543試験の第II相部分のNSCLC被験者を対象とし、主要解析時のデータカットオフ日（2020年9月1日）から90日後の有効性の更新データ（データカットオフ日：2020年12月1日）について示す。

11.4.1 被験者背景

20170543試験の第II相部分に組み入れられ、sotorasibの単独投与を受けたNSCLC被験者126例のうち、95例（75.4%）がsotorasibの投与を中止し、70例（55.6%）が試験を中止していた。試験を中止した70例のうち、58例（46.0%）は死亡、10例（7.9%）は同意撤回、2例（1.6%）は追跡不能であった。

11.4.2 有効性の結果

更新データでは、BICRによる再評価で新たに1例にベースライン時の測定可能病変が特定されたため、有効性解析対象集団は124例であった。有効性の解析結果を表 42に示す。

第II相部分のNSCLC被験者の有効性解析対象集団124例のうち、RECIST 1.1に基づくBICRの判定により46例がPR又はCRを示し、ORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%であった。CRは、主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）の2例から1例増えて3例となった。

客観的奏効を示した46例におけるDOR中央値のKaplan-Meier推定値（95% CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であった。更新データカットオフ時点で、奏効例46例のうち、DORが3カ月以上の被験者は37例（80.4%）、6カ月以上の被験者は26例（56.5%）、9カ月以上の被験者は15例（32.6%）であった。

DCR（95% CI）は80.6（72.58, 87.19）%であった。第II相部分のNSCLC被験者の有効性解析対象集団124例のうち、客観的奏効が認められた46例（37.1%）に加え、54例（43.5%）がSDを示した。

TTRの中央値は、1.35（範囲：1.2～10.1）カ月であった。

PFS及びOSの中央値（95% CI）はそれぞれ6.8（5.1, 8.2）カ月及び12.5（10.0, NE）カ月であった。

表 42 有効性の要約（20170543試験、補遺）

	Efficacy Update 01 December 2020 data cutoff
Number of responders/N (evaluable)	46/124
ORR (95% CI)	37.1% (28.60, 46.23)
Median DOR (95% CI), months	10.0 (6.9, 11.1)
Median TTR (range), months	1.35 (1.2, 10.1)
Median PFS (95% CI), months	6.8 (5.1, 8.2)
Median OS (95% CI), months	12.5 (10.0, NE)

Data cutoff date 01DEC2020

CI = confidence interval; DOR = duration of objective response; NE = not estimable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TTR = time to response

11.4.3 結論

- NSCLC被験者における更新データカットオフ時点のORR（95% CI）は37.1（28.60, 46.23）%、DORの中央値（95 % CI）は10.0（6.9, 11.1）カ月であり、sotorasib単独投与において臨床的に意味のある客観的奏効が継続して認められた。
- PFS及びOSは主要解析時（データカットオフ日：2020年9月1日）の結果と同様であったが、OSデータは打ち切り例が多く、未成熟であった。

11.5 参考文献

Cocks K, King MT, Velikova G, de Castro Jr G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer. 2012;48:1713-1721.

Maringwa JT, Quinten C, King M, et al; EORTC PROBE project and the Lung Cancer Group. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2011;19:1753-1760.

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

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

12. 付録

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	3 (100.0)	16 (100.0)	6 (100.0)	34 (100.0)	20 (95.2)	14 (100.0)	28 (93.3)	121 (97.6)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	4 (11.8)	4 (19.0)	0 (0.0)	6 (20.0)	17 (13.7)
貧血	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	3 (8.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	6 (20.0)	14 (11.3)
高フィブリノゲン血症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
著明な白血球増多	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
赤血球増加症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (11.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	4 (13.3)	10 (8.1)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (2.4)
心嚢液貯留	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
心停止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心タンポナーデ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
上室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
頻脈	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	5 (4.0)
回転性めまい	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (2.4)
耳不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
耳痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
内分泌障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (3.2)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (2.4)
副腎出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼障害	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	4 (19.0)	2 (14.3)	3 (10.0)	11 (8.9)
霧視	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	3 (2.4)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
眼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
眼瞼下垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
羞明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
睫毛乱生	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃腸障害	3 (100.0)	10 (62.5)	6 (100.0)	25 (73.5)	11 (52.4)	6 (42.9)	18 (60.0)	79 (63.7)
下痢	2 (66.7)	8 (50.0)	2 (33.3)	12 (35.3)	7 (33.3)	4 (28.6)	8 (26.7)	43 (34.7)
悪心	2 (66.7)	3 (18.8)	2 (33.3)	10 (29.4)	7 (33.3)	1 (7.1)	5 (16.7)	30 (24.2)
便秘	0 (0.0)	1 (6.3)	5 (83.3)	6 (17.6)	1 (4.8)	1 (7.1)	4 (13.3)	18 (14.5)
嘔吐	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	7 (20.6)	3 (14.3)	2 (14.3)	2 (6.7)	18 (14.5)
腹痛	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	3 (8.8)	1 (4.8)	2 (14.3)	4 (13.3)	13 (10.5)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
上腹部痛	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.0)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	5 (4.0)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
口内炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
嚥下障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
痔出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
食道運動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯周病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (33.3)	8 (50.0)	2 (33.3)	20 (58.8)	5 (23.8)	4 (28.6)	12 (40.0)	52 (41.9)
疲労	1 (33.3)	5 (31.3)	1 (16.7)	6 (17.6)	3 (14.3)	2 (14.3)	7 (23.3)	25 (20.2)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	5 (14.7)	0 (0.0)	2 (14.3)	1 (3.3)	11 (8.9)
発熱	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	9 (7.3)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	2 (6.7)	6 (4.8)
胸痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
倦怠感	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
無力症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
悪寒	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
顔面痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
医療機器使用部位そう痒感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
分泌物分泌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
温度変化不耐症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
胆管閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
過形成性胆嚢症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	2 (66.7)	6 (37.5)	2 (33.3)	14 (41.2)	3 (14.3)	5 (35.7)	8 (26.7)	40 (32.3)
肺炎	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	5 (14.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	13 (10.5)
上気道感染	2 (66.7)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	2 (14.3)	0 (0.0)	8 (6.5)
尿路感染	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (33.3)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	6 (4.8)
インフルエンザ	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (2.4)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
副鼻腔炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
歯感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
気管支炎	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
帯状疱疹	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染性心嚢液貯留	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
気道感染	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
軟部組織感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
レンサ球菌性菌血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
腸球菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腟感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	7 (20.6)	2 (9.5)	1 (7.1)	2 (6.7)	14 (11.3)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
処置による気胸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
大腿骨頚部骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
仙骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
顎の骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
処置後出血	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
皮膚裂傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
臨床検査	1 (33.3)	5 (31.3)	1 (16.7)	16 (47.1)	11 (52.4)	4 (28.6)	9 (30.0)	47 (37.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	10 (29.4)	5 (23.8)	3 (21.4)	2 (6.7)	23 (18.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	10 (29.4)	5 (23.8)	2 (14.3)	3 (10.0)	23 (18.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	5 (14.7)	2 (9.5)	2 (14.3)	4 (13.3)	15 (12.1)
リンパ球数減少	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	3 (14.3)	0 (0.0)	4 (13.3)	10 (8.1)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	5 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (4.0)
体重減少	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.0)
白血球数減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	5 (4.0)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (3.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
血中クレアチン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Ｃ－反応性蛋白増加	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
ｍ－ＡＳＴ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
筋力異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	3 (100.0)	7 (43.8)	3 (50.0)	15 (44.1)	6 (28.6)	7 (50.0)	9 (30.0)	50 (40.3)
食欲減退	2 (66.7)	4 (25.0)	2 (33.3)	6 (17.6)	2 (9.5)	2 (14.3)	3 (10.0)	21 (16.9)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (16.7)	10 (8.1)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	3 (10.0)	7 (5.6)
低リン酸血症	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	6 (4.8)
高カルシウム血症	1 (33.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.0)
高カリウム血症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	5 (4.0)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.2)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (3.3)	4 (3.2)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (10.0)	3 (2.4)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
高血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
成人ＦＴＴ	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
発育不全	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
偽高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (100.0)	8 (50.0)	4 (66.7)	18 (52.9)	10 (47.6)	4 (28.6)	11 (36.7)	58 (46.8)
背部痛	2 (66.7)	3 (18.8)	0 (0.0)	9 (26.5)	0 (0.0)	1 (7.1)	6 (20.0)	21 (16.9)
関節痛	1 (33.3)	3 (18.8)	1 (16.7)	4 (11.8)	4 (19.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	17 (13.7)
筋肉痛	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	11 (8.9)
筋骨格痛	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.8)	2 (9.5)	2 (14.3)	0 (0.0)	10 (8.1)
四肢痛	1 (33.3)	1 (6.3)	1 (16.7)	3 (8.8)	1 (4.8)	2 (14.3)	1 (3.3)	10 (8.1)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (5.9)	2 (9.5)	1 (7.1)	1 (3.3)	8 (6.5)
筋力低下	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.2)
頚部痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (1.6)
病的骨折	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
骨痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節可動域低下	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
四肢不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋攣縮	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
変形性脊椎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
脊椎すべり症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腱障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) 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）	0 (0.0)	3 (18.8)	2 (33.3)	5 (14.7)	1 (4.8)	1 (7.1)	3 (10.0)	15 (12.1)
遠隔転移を伴う肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	4 (11.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.6)
肺腺癌	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
悪性胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	3 (2.4)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	3 (2.4)
癌疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腫瘍疼痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	1 (33.3)	11 (68.8)	3 (50.0)	17 (50.0)	5 (23.8)	4 (28.6)	10 (33.3)	51 (41.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	5 (31.3)	2 (33.3)	4 (11.8)	2 (9.5)	1 (7.1)	6 (20.0)	20 (16.1)
頭痛	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	7 (20.6)	2 (9.5)	1 (7.1)	3 (10.0)	16 (12.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	5 (4.0)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	3 (2.4)
感覚鈍麻	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
認知障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	2 (1.6)
知覚過敏	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
神経痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
坐骨神経痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	1 (7.1)	0 (0.0)	2 (1.6)
脳損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頚髄神経根障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頭蓋内出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
記憶障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
代謝性脳症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
錯感覚	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
下肢静止不能症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
痙攣発作	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
振戦	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	0 (0.0)	4 (25.0)	4 (66.7)	7 (20.6)	6 (28.6)	1 (7.1)	6 (20.0)	28 (22.6)
不眠症	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (33.3)	5 (14.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	4 (13.3)	16 (12.9)
うつ病	0 (0.0)	1 (6.3)	2 (33.3)	1 (2.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	2 (6.7)	8 (6.5)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	3 (10.0)	7 (5.6)
幻覚	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
腎および尿路障害	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	3 (14.3)	1 (7.1)	1 (3.3)	8 (6.5)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
排尿困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
夜間頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蛋白尿	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
尿路痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (4.0)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
萎縮性外陰腟炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
女性化乳房	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	7 (43.8)	5 (83.3)	18 (52.9)	8 (38.1)	2 (14.3)	10 (33.3)	51 (41.1)
咳嗽	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (16.7)	9 (26.5)	2 (9.5)	1 (7.1)	2 (6.7)	18 (14.5)
呼吸困難	1 (33.3)	4 (25.0)	4 (66.7)	6 (17.6)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	18 (14.5)
湿性咳嗽	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	5 (14.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	11 (8.9)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	2 (5.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	7 (5.6)
呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (13.3)	6 (4.8)
鼻閉	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.0)
喘鳴	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	5 (4.0)
低酸素症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
鼻漏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
上気道咳症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
無気肺	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
気胸	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
急性呼吸窮迫症候群	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
急性呼吸不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
発声障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
労作性呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
肺塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
肺出血	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
肺水腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
副鼻腔うっ血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (33.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	7 (20.6)	3 (14.3)	4 (28.6)	6 (20.0)	22 (17.7)
そう痒症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	2 (9.5)	1 (7.1)	1 (3.3)	10 (8.1)
発疹	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (3.3)	5 (4.0)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.2)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
扁平苔癬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚色素過剰	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
副鼻腔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
血管障害	0 (0.0)	3 (18.8)	1 (16.7)	8 (23.5)	1 (4.8)	2 (14.3)	5 (16.7)	20 (16.1)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	2 (6.7)	6 (4.8)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (4.0)
ほてり	0 (0.0)	2 (12.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
塞栓症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
潮紅	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-1　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)

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 total column).



表 付録-2　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	1 (33.3)	11 (68.8)	6 (100.0)	21 (61.8)	13 (61.9)	9 (64.3)	19 (63.3)	80 (64.5)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	5 (4.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	4 (3.2)
白血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
洞性徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
流涙増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
視力障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
胃腸障害	1 (33.3)	5 (31.3)	4 (66.7)	12 (35.3)	7 (33.3)	5 (35.7)	10 (33.3)	44 (35.5)
下痢	1 (33.3)	3 (18.8)	2 (33.3)	9 (26.5)	5 (23.8)	4 (28.6)	4 (13.3)	28 (22.6)
悪心	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	3 (8.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	4 (13.3)	13 (10.5)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	2 (5.9)	1 (4.8)	2 (14.3)	2 (6.7)	8 (6.5)
嘔吐	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	2 (5.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	7 (5.6)
口内乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (3.2)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (16.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.4)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
憩室	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 付録-2　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	4 (25.0)	0 (0.0)	5 (14.7)	2 (9.5)	3 (21.4)	7 (23.3)	21 (16.9)
疲労	0 (0.0)	3 (18.8)	0 (0.0)	3 (8.8)	2 (9.5)	1 (7.1)	5 (16.7)	14 (11.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	3 (2.4)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
臨床検査	1 (33.3)	2 (12.5)	1 (16.7)	11 (32.4)	6 (28.6)	3 (21.4)	6 (20.0)	30 (24.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	10 (29.4)	5 (23.8)	2 (14.3)	2 (6.7)	22 (17.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (33.3)	2 (12.5)	0 (0.0)	10 (29.4)	5 (23.8)	2 (14.3)	2 (6.7)	22 (17.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (33.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	4 (11.8)	1 (4.8)	1 (7.1)	2 (6.7)	10 (8.1)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (4.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (6.7)	4 (3.2)
白血球数減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (2.4)
血中コレステロール増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)

表 付録-2　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
肝機能検査異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	2 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
心電図ＱＴ延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ｍ－ＡＳＴ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
体重減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (33.3)	3 (18.8)	1 (16.7)	5 (14.7)	3 (14.3)	0 (0.0)	3 (10.0)	16 (12.9)
食欲減退	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (16.7)	1 (2.9)	2 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.8)
低リン酸血症	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
高カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
高カリウム血症	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
高脂血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
高トリグリセリド血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
低アルブミン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	4 (3.2)
筋肉痛	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)

表 付録-2　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
関節炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節滲出液	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
神経系障害	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (5.9)	2 (9.5)	2 (14.3)	3 (10.0)	10 (8.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)	1 (3.3)	3 (2.4)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	3 (2.4)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
知覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
蛋白尿	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
乳房痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (14.3)	2 (14.3)	4 (13.3)	12 (9.7)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	1 (7.1)	1 (3.3)	4 (3.2)

表 付録-2 治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 NSCLC 360 mg QD Fasted (N = 16) n (%)	Phase 1 NSCLC 720 mg QD Fasted (N = 6) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 34) n (%)	Phase 1 NSCLC 480 mg BID Fed (N = 21) n (%)	Phase 1 NSCLC 960 mg QD Fed (N = 14) n (%)	Phase 1 NSCLC 1L 960 mg QD Fasted (N = 30) n (%)	Phase 1 NSCLC Mono Total (N = 124) n (%)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.6)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (0.8)
紫斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (0.8)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	2 (1.6)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (3.3)	2 (1.6)

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 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 total column).

[redacted]

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	3 (100.0)	9 (90.0)	4 (100.0)	23 (92.0)	4 (80.0)	3 (75.0)	46 (90.2)
血液およびリンパ系障害	1 (33.3)	1 (10.0)	1 (25.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	7 (13.7)
貧血	1 (33.3)	1 (10.0)	1 (25.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	7 (13.7)
心臓障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
徐脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
心筋虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
動悸	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
ドライアイ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃腸障害	2 (66.7)	6 (60.0)	3 (75.0)	15 (60.0)	3 (60.0)	3 (75.0)	32 (62.7)
下痢	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (50.0)	6 (24.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	13 (25.5)
悪心	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	11 (21.6)
腹痛	2 (66.7)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	9 (17.6)
嘔吐	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	5 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	8 (15.7)
腹部膨満	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	6 (11.8)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
小腸閉塞	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (5.9)
痔瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
消化不良	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
腹部ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
上腹部痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
肛門皮膚垂	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
肛門直腸不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口唇炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口内乾燥	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
十二指腸潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
嚥下障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
鼓腸	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
大腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腸間膜静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口腔内痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (100.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	11 (44.0)	3 (60.0)	1 (25.0)	22 (43.1)
疲労	3 (100.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	6 (24.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	12 (23.5)
発熱	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	7 (13.7)
末梢性浮腫	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	5 (9.8)
胸痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
非心臓性胸痛	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
全身性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
肝腫大	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
悪性胆管閉塞	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
季節性アレルギー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	5 (50.0)	2 (50.0)	9 (36.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	18 (35.3)
上気道感染	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (9.8)
尿路感染	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
上咽頭炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
胆道感染	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
膀胱炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
真菌性食道炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
インフルエンザ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口腔ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
処置後感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
化膿性分泌物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
シュードモナス性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	6 (11.8)
挫傷	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
靭帯捻挫	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
処置後血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
放射線性直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
引っかき傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査	1 (33.3)	4 (40.0)	1 (25.0)	5 (20.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	13 (25.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腎クレアチニン・クリアランス増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体重減少	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
体重増加	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	2 (66.7)	1 (10.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	8 (15.7)
食欲減退	2 (66.7)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.8)
脱水	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
低リン酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	5 (50.0)	1 (25.0)	6 (24.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	13 (25.5)
背部痛	0 (0.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
関節痛	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
四肢痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
筋力低下	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
側腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
ミオパチー	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
変形性関節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
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）	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
遠隔転移を伴う結腸直腸癌	0 (0.0)	2 (20.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
神経系障害	1 (33.3)	4 (40.0)	2 (50.0)	5 (20.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	16 (31.4)
頭痛	1 (33.3)	2 (20.0)	1 (25.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (12.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	5 (9.8)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (5.9)
認知障害	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (3.9)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
脳浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
灼熱感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
片頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
後頭神経痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
ステント機能不良	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	5 (20.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	7 (13.7)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
不安	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
幻覚	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
行動障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
妄想	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
うつ病	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
易刺激性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
腎および尿路障害	1 (33.3)	3 (30.0)	2 (50.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.6)
血尿	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
尿失禁	1 (33.3)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
膀胱刺激症状	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
膀胱出口部閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
排尿困難	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
排尿躊躇	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
尿路閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
勃起不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
外陰腟痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (33.3)	1 (10.0)	1 (25.0)	8 (32.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	12 (23.5)
咳嗽	1 (33.3)	1 (10.0)	1 (25.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (11.8)
呼吸困難	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (7.8)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
喘鳴	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (25.0)	6 (24.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	12 (23.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (5.9)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
寝汗	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
多汗症	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
アレルギー性そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
皮膚病変	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
皮膚腫脹	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
外科および内科処置	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
副鼻腔手術	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
創部ドレナージ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血管障害	1 (33.3)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (9.8)
ほてり	1 (33.3)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
深部静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
骨盤静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-3　発現したすべての有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
大静脈血栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

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 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 total column).



表 付録-4　治験薬と関連のある有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	1 (33.3)	7 (70.0)	3 (75.0)	10 (40.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	25 (49.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
胃腸障害	1 (33.3)	3 (30.0)	2 (50.0)	5 (20.0)	2 (40.0)	2 (50.0)	15 (29.4)
下痢	0 (0.0)	2 (20.0)	2 (50.0)	4 (16.0)	2 (40.0)	1 (25.0)	11 (21.6)
悪心	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (7.8)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	4 (7.8)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	2 (3.9)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口唇炎	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
口内乾燥	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
おくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
鼓腸	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (7.8)
疲労	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
膿疱性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
臨床検査	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	4 (16.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	7 (13.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-4　治験薬と関連のある有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
食欲減退	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
関節痛	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
味覚不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	3 (5.9)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (3.9)
紅斑性皮疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

表 付録-4　治験薬と関連のある有害事象（第I相、CRC、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 CRC 180 mg QD Fasted (N = 3) n (%)	Phase 1 CRC 360 mg QD Fasted (N = 10) n (%)	Phase 1 CRC 720 mg QD Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fasted (N = 25) n (%)	Phase 1 CRC 480 mg BID Fed (N = 5) n (%)	Phase 1 CRC 960 mg QD Fed (N = 4) n (%)	Phase 1 CRC Mono Total (N = 51) n (%)
血管障害	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
ほてり	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

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 with observed data.
Treatment-related adverse events are treatment-emergent adverse events considered related to 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 total column).

[redacted]

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	26 (100.0)	0 (-)	0 (-)	28 (100.0)
血液およびリンパ系障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (-)	0 (-)	6 (21.4)
貧血	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (-)	0 (-)	6 (21.4)
白血球減少症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血小板減少症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
心臓障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
心嚢液貯留	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
洞性頻脈	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
頻脈	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
胃腸障害	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	15 (57.7)	0 (-)	0 (-)	17 (60.7)
腹痛	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	8 (30.8)	0 (-)	0 (-)	10 (35.7)
嘔吐	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (30.8)	0 (-)	0 (-)	8 (28.6)
下痢	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	4 (14.3)
便秘	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
悪心	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
小腸閉塞	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
腹水	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
消化不良	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
鼓腸	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
胃食道逆流性疾患	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
口内炎	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
腹部膨満	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
上腹部痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血性下痢	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
十二指腸閉塞	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
嚥下障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
おくび	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
口腔内潰瘍形成	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
口腔内痛	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	11 (42.3)	0 (-)	0 (-)	12 (42.9)
疲労	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	6 (23.1)	0 (-)	0 (-)	7 (25.0)
発熱	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (-)	0 (-)	4 (14.3)
末梢性浮腫	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
悪寒	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
疼痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
無力症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
注射部位内出血	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
注射部位血腫	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
小結節	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
顔面腫脹	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
免疫系障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
過敏症	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	10 (38.5)	0 (-)	0 (-)	11 (39.3)
肺炎	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (-)	0 (-)	4 (14.3)
上気道感染	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
尿路感染	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
気管支炎	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
蜂巣炎	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
上咽頭炎	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
口腔カンジダ症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
口腔ヘルペス	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
鼻炎	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
傷害、中毒および処置合併症	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
転倒	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
挫傷	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
臨床検査	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	4 (15.4)	0 (-)	0 (-)	6 (21.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血中ビリルビン増加	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
トランスアミナーゼ上昇	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (23.1)	0 (-)	0 (-)	6 (21.4)
脱水	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
食欲減退	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
脂質異常症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
低カリウム血症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
低マグネシウム血症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)	8 (30.8)	0 (-)	0 (-)	10 (35.7)
背部痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
筋肉痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
関節痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
側腹部痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋肉内血腫	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋痙縮	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋力低下	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋骨格障害	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋骨格痛	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
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）	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (34.6)	0 (-)	0 (-)	9 (32.1)
膵癌	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
膵腺癌	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
胆管細胞癌	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
脂漏性角化症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
腫瘍疼痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
神経系障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	0 (-)	0 (-)	6 (21.4)
浮動性めまい	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
頭痛	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
末梢性ニューロパチー	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
アカシジア	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
中枢神経系壊死	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
痙攣発作	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
傾眠	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
精神障害	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
不安	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
不眠症	0 (-)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
精神状態変化	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
腎および尿路障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
急性腎障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
排尿困難	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
夜間頻尿	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
頻尿	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
生殖系および乳房障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
乳房血腫	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
乳房腫瘤	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
陰嚢痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	6 (23.1)	0 (-)	0 (-)	7 (25.0)
咳嗽	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
呼吸困難	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
口腔咽頭痛	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
誤嚥	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
しゃっくり	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
低酸素症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
胸水	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
湿性咳嗽	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
肺塞栓症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
そう痒症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
発疹	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

表 付録-5　発現したすべての有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
紅斑性皮疹	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
斑状丘疹状皮疹	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血管障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
深部静脈血栓症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
高血圧	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
低血圧	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

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 total column).



表 付録-6　治験薬と関連のある有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	13 (50.0)	0 (-)	0 (-)	14 (50.0)
血液およびリンパ系障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	4 (14.3)
貧血	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	4 (14.3)
白血球減少症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血小板減少症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
胃腸障害	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (-)	0 (-)	5 (17.9)
下痢	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
腹痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
血性下痢	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
おくび	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
口内炎	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
疲労	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
無力症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
臨床検査	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (-)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
トランスアミナーゼ上昇	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
食欲減退	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

表 付録-6　治験薬と関連のある有害事象（第I相、その他の固形癌、単独投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 Other Tumors 180 mg QD Fasted (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 360 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 720 mg QD Fasted (N = 1) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 26) n (%)	Phase 1 Other Tumors 480 mg BID Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors 960 mg QD Fed (N = 0) n (%)	Phase 1 Other Tumors Mono Total (N = 28) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (11.5)	0 (-)	0 (-)	3 (10.7)
関節痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋痙縮	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
筋肉痛	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
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）	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
脂漏性角化症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
神経系障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
末梢性ニューロパチー	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (-)	0 (-)	2 (7.1)
そう痒症	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
発疹	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
紅斑性皮疹	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
血管障害	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)
高血圧	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (-)	0 (-)	1 (3.6)

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 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 total column).

[redacted]

表 付録-7　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	5 (100.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	11 (100.0)
耳および迷路障害	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
耳痛	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
眼瞼浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
胃腸障害	3 (60.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	9 (81.8)
下痢	1 (20.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	6 (54.5)
腹痛	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
悪心	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
嘔吐	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (27.3)
大腸炎	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
鼓腸	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (60.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	7 (63.6)
疲労	2 (40.0)	1 (50.0)	2 (50.0)	5 (45.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (18.2)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
注入部位血管外漏出	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
倦怠感	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)

表 付録-7　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	2 (100.0)	2 (50.0)	4 (36.4)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (18.2)
カンジダ感染	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
大腸感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
粘膜感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
尿路感染	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
過量投与	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
臨床検査	2 (40.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	8 (72.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	7 (63.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (20.0)	2 (100.0)	4 (100.0)	7 (63.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
体重減少	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
体重増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
代謝および栄養障害	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
食欲減退	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
低ナトリウム血症	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)

表 付録-7　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	1 (50.0)	3 (75.0)	5 (45.5)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (18.2)
四肢痛	1 (20.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
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）	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
非小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
腫瘍疼痛	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
神経系障害	2 (40.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	5 (45.5)
頭痛	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (36.4)
ミオクローヌス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
傾眠	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	2 (18.2)
錯乱状態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
腎および尿路障害	1 (20.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
尿意切迫	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
頻尿	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
腎不全	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

表 付録-7　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
外陰腟痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (80.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	7 (63.6)
咳嗽	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
鼻出血	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
低換気	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
低酸素症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
湿性咳嗽	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
肺塞栓症	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (40.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (36.4)
斑状丘疹状皮疹	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (27.3)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
褥瘡性潰瘍	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
外科および内科処置	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
悪心・嘔吐の予防	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
血管障害	2 (40.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
低血圧	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
塞栓症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)

表 付録-7　発現したすべての有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
ほてり	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)

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 total column).

[redacted]

表 付録-8　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	2 (40.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	7 (63.6)
胃腸障害	2 (40.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	7 (63.6)
下痢	1 (20.0)	2 (100.0)	2 (50.0)	5 (45.5)
悪心	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
大腸炎	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
嘔吐	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)
鼓腸	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
疲労	1 (20.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	3 (27.3)
倦怠感	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
自己免疫性肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
臨床検査	0 (0.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (45.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (45.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (100.0)	3 (75.0)	5 (45.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (25.0)	2 (18.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
外陰腟痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)

表 付録-8　治験薬と関連のある有害事象（第I相、NSCLC、併用投与）（安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 1 NSCLC AMG 510 360 mg + Pembro Fasted (N = 5) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 720 mg + Pembro Fasted (N = 2) n (%)	Phase 1 NSCLC AMG 510 960 mg + Pembro Fasted (N = 4) n (%)	Phase 1 NSCLC Combo Total (N = 11) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
咳嗽	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (27.3)
斑状丘疹状皮疹	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	3 (27.3)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	1 (9.1)
外科および内科処置	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)
悪心・嘔吐の予防	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)

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 total column).

[redacted]

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
Number of subjects reporting treatment-emergent adverse events	125 (99.2)	60 (96.8)	29 (80.6)	214 (95.5)
血液およびリンパ系障害	17 (13.5)	10 (16.1)	2 (5.6)	29 (12.9)
貧血	14 (11.1)	7 (11.3)	1 (2.8)	22 (9.8)
悪性疾患下の貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球減少症	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
リンパ球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
正球性貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板減少症	1 (0.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	4 (1.8)
血小板増加症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
心臓障害	10 (7.9)	1 (1.6)	0 (0.0)	11 (4.9)
洞性頻脈	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
上室性頻脈	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
頻脈	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
第二度房室ブロック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心停止	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心嚢液貯留	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
動悸	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
耳および迷路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
耳痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
クッシング様症状	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼障害	11 (8.7)	2 (3.2)	0 (0.0)	13 (5.8)
眼窩周囲浮腫	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
霧視	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
一過性黒内障	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白内障	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
結膜出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ドライアイ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼球乾燥症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
硝子体浮遊物	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	93 (73.8)	43 (69.4)	19 (52.8)	155 (69.2)
下痢	62 (49.2)	19 (30.6)	6 (16.7)	87 (38.8)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
悪心	37 (29.4)	16 (25.8)	6 (16.7)	59 (26.3)
嘔吐	23 (18.3)	11 (17.7)	3 (8.3)	37 (16.5)
便秘	22 (17.5)	6 (9.7)	1 (2.8)	29 (12.9)
腹痛	11 (8.7)	7 (11.3)	5 (13.9)	23 (10.3)
上腹部痛	8 (6.3)	4 (6.5)	2 (5.6)	14 (6.3)
痔核	6 (4.8)	1 (1.6)	1 (2.8)	8 (3.6)
腹部膨満	5 (4.0)	2 (3.2)	2 (5.6)	9 (4.0)
消化不良	4 (3.2)	3 (4.8)	1 (2.8)	8 (3.6)
鼓腸	4 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
嚥下障害	3 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
口内乾燥	2 (1.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	5 (2.2)
胃炎	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (1.3)
腹部不快感	1 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
腹部腫瘤	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腹水	1 (0.8)	1 (1.6)	3 (8.3)	5 (2.2)
呼気臭	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
出血性腸炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
おくび	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
排便回数増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃潰瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.8)	3 (4.8)	3 (8.3)	7 (3.1)
血便排泄	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼠径ヘルニア	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腸閉塞	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
口唇乾燥	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
食道狭窄	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯周病	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
直腸出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口内炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
亜イレウス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
下腹部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
顕微鏡的大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
十二指腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
胃腸管閉塞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
麻痺性イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
偽性腸閉塞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
大腸閉塞	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃閉塞	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (0.9)
膵炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
小腸閉塞	0 (0.0)	4 (6.5)	0 (0.0)	4 (1.8)
歯痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (46.0)	18 (29.0)	11 (30.6)	87 (38.8)
疲労	31 (24.6)	7 (11.3)	4 (11.1)	42 (18.8)
末梢性浮腫	17 (13.5)	2 (3.2)	2 (5.6)	21 (9.4)
発熱	11 (8.7)	8 (12.9)	1 (2.8)	20 (8.9)
疼痛	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)
無力症	7 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	9 (4.0)
悪寒	5 (4.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (2.7)
倦怠感	3 (2.4)	3 (4.8)	1 (2.8)	7 (3.1)
非心臓性胸痛	3 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
胸痛	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (2.8)	4 (1.8)
全身性炎症反応症候群	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
顔面痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
びくびく感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
全身性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
限局性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
カテーテル留置部位分泌物	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
早期満腹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
高体温症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
粘膜の炎症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
肝胆道系障害	11 (8.7)	6 (9.7)	9 (25.0)	26 (11.6)
薬物性肝障害	4 (3.2)	0 (0.0)	1 (2.8)	5 (2.2)
胆嚢炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
肝機能異常	2 (1.6)	1 (1.6)	1 (2.8)	4 (1.8)
胆嚢障害	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
脂肪肝	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝毒性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
水腫性胆嚢炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
黄疸	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
悪性胆管閉塞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管閉塞	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (0.9)
胆管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
胆管炎	0 (0.0)	3 (4.8)	4 (11.1)	7 (3.1)
胆汁うっ滞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
胆嚢破裂	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
門脈圧亢進症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
アナフィラキシーショック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	56 (44.4)	13 (21.0)	8 (22.2)	77 (34.4)
肺炎	12 (9.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	13 (5.8)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
上気道感染	9 (7.1)	3 (4.8)	0 (0.0)	12 (5.4)
尿路感染	8 (6.3)	3 (4.8)	4 (11.1)	15 (6.7)
口腔カンジダ症	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
帯状疱疹	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
口腔真菌感染	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (1.8)
蜂巣炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
インフルエンザ	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
上咽頭炎	2 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.8)
咽頭炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
胆道感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
カンジダ感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
カテーテル留置部位感染	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膀胱炎	1 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
感染性下痢	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
毛包炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔ヘルペス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
膿尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性気道感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
敗血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
副鼻腔炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ブドウ球菌感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
亜急性心内膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
歯感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細菌性尿路感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
真菌性尿路感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ウイルス感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
細菌性腎盂腎炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆道性敗血症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
喉頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
ブドウ球菌性敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿路性敗血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
傷害、中毒および処置合併症	17 (13.5)	4 (6.5)	0 (0.0)	21 (9.4)
転倒	10 (7.9)	2 (3.2)	0 (0.0)	12 (5.4)
大腿骨頚部骨折	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
挫傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
肉離れ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨盤骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊椎圧迫骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
熱傷	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
消化管ストーマ合併症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
ストーマ部刺激感	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	50 (39.7)	20 (32.3)	5 (13.9)	75 (33.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	27 (21.4)	7 (11.3)	3 (8.3)	37 (16.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	26 (20.6)	5 (8.1)	3 (8.3)	34 (15.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	17 (13.5)	4 (6.5)	2 (5.6)	23 (10.3)
体重減少	9 (7.1)	3 (4.8)	1 (2.8)	13 (5.8)
リンパ球数減少	7 (5.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (3.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (4.0)	2 (3.2)	2 (5.6)	9 (4.0)
血中コレステロール増加	4 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
血小板数減少	4 (3.2)	2 (3.2)	1 (2.8)	7 (3.1)
血中ビリルビン増加	3 (2.4)	3 (4.8)	1 (2.8)	7 (3.1)
血中クレアチニン増加	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.6)	3 (4.8)	0 (0.0)	5 (2.2)
心電図ＱＴ延長	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
国際標準比増加	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
リパーゼ増加	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
肝機能検査値上昇	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
白血球数減少	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチン増加	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中ブドウ糖増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中カリウム減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中トリグリセリド増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Ｃ－反応性蛋白増加	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (2.8)	3 (1.3)
心雑音	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
コルチゾール減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃内ｐＨ低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球数増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
赤血球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
トロポニン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
尿中カリウム増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図異常Ｔ波	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
ビタミンＢ１２減少	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	51 (40.5)	10 (16.1)	6 (16.7)	67 (29.9)
食欲減退	15 (11.9)	3 (4.8)	1 (2.8)	19 (8.5)
低カリウム血症	11 (8.7)	2 (3.2)	1 (2.8)	14 (6.3)
低マグネシウム血症	7 (5.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (3.6)
低ナトリウム血症	7 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	9 (4.0)
脱水	6 (4.8)	1 (1.6)	1 (2.8)	8 (3.6)
低アルブミン血症	4 (3.2)	1 (1.6)	1 (2.8)	6 (2.7)
高カリウム血症	3 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
低カルシウム血症	3 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
低血糖	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
高カルシウム血症	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	4 (1.8)
高血糖	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
高リン酸塩血症	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
低リン酸血症	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (5.6)	4 (1.8)
成人ＦＴＴ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
悪液質	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
細胞死	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高脂血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高マグネシウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低蛋白血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蛋白欠乏症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
２型糖尿病	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
栄養障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	65 (51.6)	25 (40.3)	5 (13.9)	95 (42.4)
背部痛	20 (15.9)	5 (8.1)	2 (5.6)	27 (12.1)
関節痛	16 (12.7)	4 (6.5)	1 (2.8)	21 (9.4)
筋骨格痛	8 (6.3)	5 (8.1)	2 (5.6)	15 (6.7)
筋肉痛	8 (6.3)	4 (6.5)	0 (0.0)	12 (5.4)
四肢痛	8 (6.3)	6 (9.7)	0 (0.0)	14 (6.3)
頚部痛	6 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.7)
筋痙縮	5 (4.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (2.7)
側腹部痛	3 (2.4)	3 (4.8)	0 (0.0)	6 (2.7)
筋力低下	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋骨格系胸痛	3 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.8)
顎痛	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
腱炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
骨痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
骨腫脹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ばち状指	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
線維筋痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
尺骨部痛	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
関節可動域低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
四肢不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格不快感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
病的骨折	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊柱管狭窄症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
椎間孔狭窄	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
滑液包炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
尾骨痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
関節硬直	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）	16 (12.7)	2 (3.2)	9 (25.0)	27 (12.1)
非小細胞肺癌	8 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (3.6)
肺の悪性新生物	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
腺癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管筋脂肪腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
癌疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
中枢神経系転移	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
遠隔転移を伴う非小細胞肺癌	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
非小細胞肺癌第４期	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腫瘍疼痛	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (8.3)	4 (1.8)
アクロコルドン	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
結腸腺癌	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胆管細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
結腸癌	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
子宮内膜腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
血管腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺大細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
原発巣不明の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
遠隔転移を伴う膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.6)	2 (0.9)
神経系障害	27 (21.4)	14 (22.6)	4 (11.1)	45 (20.1)
頭痛	9 (7.1)	9 (14.5)	1 (2.8)	19 (8.5)
浮動性めまい	4 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (2.7)
味覚不全	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (1.3)
記憶障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
健忘	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
小脳梗塞	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脳血管発作	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
頚髄神経根障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
塞栓性脳卒中	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
脳軟化	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不全片麻痺	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
錯感覚	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
失神寸前の状態	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
４分の１盲	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
坐骨神経痛	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
痙攣発作	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
会話障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脊髄圧迫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
味覚障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
構語障害	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
緊張性頭痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神障害	22 (17.5)	5 (8.1)	3 (8.3)	30 (13.4)
不安	8 (6.3)	1 (1.6)	1 (2.8)	10 (4.5)
不眠症	7 (5.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	10 (4.5)
うつ病	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
抑うつ気分	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
異常な夢	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
アルコール症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
錯乱状態	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
易刺激性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
落ち着きのなさ	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
激越	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
精神状態変化	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
腎および尿路障害	7 (5.6)	4 (6.5)	2 (5.6)	13 (5.8)
排尿困難	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
頻尿	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (1.3)
急性腎障害	1 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
血尿	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
白血球尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
夜間頻尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
尿失禁	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
糖尿	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
水腎症	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	2 (0.9)
尿閉	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-9　発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
生殖系および乳房障害	6 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	8 (3.6)
乳房痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
勃起不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
女性化乳房	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳頭痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
精巣浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟そう痒症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
腟出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
外陰腟乾燥	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	62 (49.2)	10 (16.1)	5 (13.9)	77 (34.4)
呼吸困難	24 (19.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	26 (11.6)
咳嗽	16 (12.7)	4 (6.5)	2 (5.6)	22 (9.8)
胸水	12 (9.5)	1 (1.6)	1 (2.8)	14 (6.3)
湿性咳嗽	10 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.5)
口腔咽頭痛	7 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)
鼻漏	7 (5.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	8 (3.6)
慢性閉塞性肺疾患	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
発声障害	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
肺塞栓症	4 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
喀血	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
鼻閉	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
肺臓炎	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
アレルギー性鼻炎	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
喘鳴	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (1.8)
気管支閉塞	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
低酸素症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
気道うっ血	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
急性呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乳び胸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気管支分泌増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肺障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸膜炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
気胸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
副鼻腔うっ血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道咳症候群	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼻出血	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (0.9)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸膜痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	35 (27.8)	14 (22.6)	4 (11.1)	53 (23.7)
そう痒症	11 (8.7)	4 (6.5)	0 (0.0)	15 (6.7)

表 付録-9 発現したすべての有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
斑状丘疹状皮疹	9 (7.1)	2 (3.2)	1 (2.8)	12 (5.4)
皮膚乾燥	8 (6.3)	2 (3.2)	0 (0.0)	10 (4.5)
発疹	7 (5.6)	3 (4.8)	1 (2.8)	11 (4.9)
多汗症	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
寝汗	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (1.8)
脱毛症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
褥瘡性潰瘍	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
斑状出血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紅斑	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
丘疹	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紫斑	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
皮膚亀裂	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚病変	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
皮膚腫瘤	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
乾皮症	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
光線角化症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
汗疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
そう痒性皮疹	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
蕁麻疹	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (0.9)
血管障害	21 (16.7)	6 (9.7)	3 (8.3)	30 (13.4)
高血圧	8 (6.3)	2 (3.2)	2 (5.6)	12 (5.4)
低血圧	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
深部静脈血栓症	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
塞栓症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
ほてり	2 (1.6)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.8)
本態性高血圧症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血液量減少性ショック	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢冷感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血腫	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	2 (0.9)
出血	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
血栓症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

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).

[redacted]

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
Number of subjects reporting treatment-related adverse events	88 (69.8)	34 (54.8)	10 (27.8)	132 (58.9)
血液およびリンパ系障害	7 (5.6)	3 (4.8)	1 (2.8)	11 (4.9)
貧血	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
悪性疾患下の貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球減少症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
大赤血球症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
血小板減少症	0 (0.0)	3 (4.8)	0 (0.0)	3 (1.3)
眼障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
霧視	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
眼球乾燥症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃腸障害	55 (43.7)	23 (37.1)	4 (11.1)	82 (36.6)
下痢	40 (31.7)	13 (21.0)	3 (8.3)	56 (25.0)
悪心	24 (19.0)	10 (16.1)	0 (0.0)	34 (15.2)
嘔吐	10 (7.9)	3 (4.8)	0 (0.0)	13 (5.8)
腹部膨満	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (5.6)	5 (2.2)
腹痛	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (1.8)
上腹部痛	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
便秘	2 (1.6)	0 (0.0)	1 (2.8)	3 (1.3)
口内乾燥	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
消化不良	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
呼気臭	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
鼓腸	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔粘膜水疱形成	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口内炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口唇炎	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
歯周病	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	21 (16.7)	6 (9.7)	2 (5.6)	29 (12.9)
疲労	13 (10.3)	2 (3.2)	1 (2.8)	16 (7.1)
末梢性浮腫	5 (4.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	7 (3.1)
無力症	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
倦怠感	2 (1.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	5 (2.2)
びくびく感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
限局性浮腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
非心臓性胸痛	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発熱	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
肝胆道系障害	5 (4.0)	1 (1.6)	1 (2.8)	7 (3.1)
薬物性肝障害	3 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.8)	4 (1.8)
肝機能異常	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
肝毒性	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
免疫系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
薬物過敏症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
蜂巣炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔カンジダ症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
口腔真菌感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
上気道感染	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
臨床検査	28 (22.2)	10 (16.1)	1 (2.8)	39 (17.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (15.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	23 (10.3)

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (15.1)	4 (6.5)	0 (0.0)	23 (10.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (7.1)	2 (3.2)	0 (0.0)	11 (4.9)
体重減少	4 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)
血小板数減少	3 (2.4)	1 (1.6)	1 (2.8)	5 (2.2)
リンパ球数減少	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
血中コルチコトロピン減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
コルチゾール減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胃内ｐＨ低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
リパーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝機能検査値上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
好中球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
赤血球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ異常	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	13 (10.3)	3 (4.8)	1 (2.8)	17 (7.6)
食欲減退	4 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	6 (2.7)
低カリウム血症	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)
脱水	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
脂質異常症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
高トリグリセリド血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低血糖	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
低リン酸血症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (2.8)	2 (0.9)
高リン酸塩血症	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.8)	3 (4.8)	0 (0.0)	9 (4.0)
関節痛	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋肉痛	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
筋力低下	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
変形性関節症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
背部痛	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
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）	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (0.9)
血管筋脂肪腫	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
血管腫	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	6 (4.8)	2 (3.2)	1 (2.8)	9 (4.0)
頭痛	4 (3.2)	1 (1.6)	0 (0.0)	5 (2.2)
味覚不全	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
過眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
味覚障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
精神障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
錯乱状態	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
不眠症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
腎および尿路障害	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
白血球尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
頻尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
女性化乳房	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	6 (2.7)
呼吸困難	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
肺臓炎	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
湿性咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	18 (14.3)	5 (8.1)	1 (2.8)	24 (10.7)
斑状丘疹状皮疹	7 (5.6)	2 (3.2)	1 (2.8)	10 (4.5)
皮膚乾燥	5 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)
そう痒症	5 (4.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	6 (2.7)
脱毛症	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
多汗症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
寝汗	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
光線過敏性反応	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
紫斑	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
発疹	1 (0.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.3)
乾皮症	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)

表 付録-10　治験薬と関連のある有害事象（第II相、安全性解析対象集団）（20170543試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	Phase 2 NSCLC 960 mg QD Fasted (N = 126) n (%)	Phase 2 CRC 960 mg QD Fasted (N = 62) n (%)	Phase 2 Other Tumors 960 mg QD Fasted (N = 36) n (%)	Phase 2 Total (N = 224) n (%)
血管障害	2 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.3)
低血圧	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
末梢冷感	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
ほてり	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)

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 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).

[redacted]