

審議結果報告書

令和 3 年 12 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ルマケラス錠120mg
[一 般 名] ソトラシブ
[申 請 者 名] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 4 月 28 日

[審 議 結 果]

令和 3 年 12 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例 が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

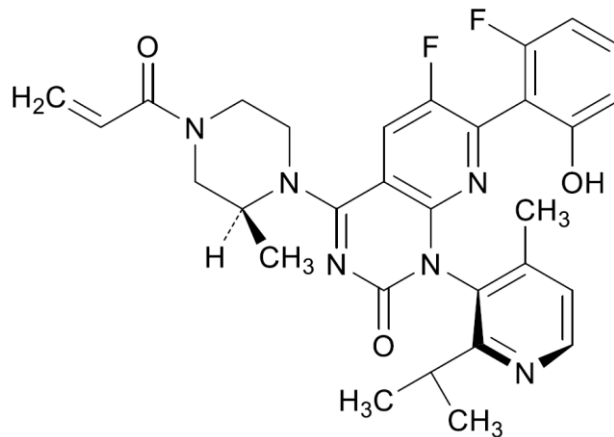
令和 3 年 11 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ルマケラス錠 120 mg
[一 般 名] ソトラシブ
[申 請 者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 4 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にソトラシブ 120 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式 : $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

分子量 : 560.59

化学名 :

(日 本 名) (1*M*)-6-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-1-[4-メチル-2-(プロパン-2-イル)ピリジン-3-イル]-4-[(2*S*)-2-メチル-4-(プロパ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル]ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-2(1*H*)-オン

(英 名) (1*M*)-6-Fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-1-[4-methyl-2-(propan-2-yl)pyridin-3-yl]-4-[(2*S*)-2-methyl-4-(prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 : (R3 薬) 第 513 号、令和 3 年 3 月 11 日付け薬生薬審発 0311 第 1 号)

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のがん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害及び間質性肺疾患について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法及び用量]

通常、成人にはソトラシブとして 960 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和3年10月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	ルマケラス錠 120 mg
〔一 般 名〕	ソトラシブ
〔申 請 者〕	アムジェン株式会社
〔申請年月日〕	令和3年4月28日
〔剤形・含量〕	1錠中にソトラシブ 120 mg を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはソトラシブとして 960 mg を1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	23
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	30
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	52
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	53

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

低分子量 GTP 結合タンパクである KRAS は、EGFR 等の受容体の下流のグアニンヌクレオチド交換因子によって GTP と結合することで活性型となり、MAPK 経路等の下流のシグナル伝達経路を活性化することにより、細胞の増殖に関与することが報告されている (Cell 2008; 133: 1292 等)。KRAS 遺伝子に変異 (G12C 変異) が生じると、活性型 KRAS の GTP 加水分解活性が低下することにより、下流のシグナル伝達分子を恒常的に活性化すると考えられている (Science 1997; 277: 333-8 等)。KRAS G12C 変異は、発癌等における主要な原因の一つであり、NSCLC 細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Clin Cancer Res 2018; 24: 4854-64 等)。

本薬は、米国 Amgen 社により創製された低分子化合物であり、G12C 変異により開口した KRAS における P2 ポケット部位のシステイン残基と共有結合し、GDP と GTP との交換反応を阻害することで KRAS の活性化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、アポトーシスを誘導することで、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

米国 Amgen 社により、化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (543 試験) が 2018 年 8 月より実施された。

米国及び EU では、543 試験を主要な臨床試験成績として、いずれも 2020 年 12 月に承認申請が行われ、米国では 2021 年 5 月に「LUMAKRAS is indicated for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA-approved test, who have received at least one prior systemic therapy. This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate (ORR) and duration of response (DOR). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial(s).」を効能・効果として迅速承認され、EU では審査中である。

なお、2021 年 8 月時点において、本薬は 2 カ国で承認されている。

本邦においては、上記の 543 試験への患者登録が 20 年 月より開始された。

今般、543 試験を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は、2021 年 3 月に「KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (R3 薬) 第 513 号) に指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色～薄い褐色の粉末であり、性状、吸湿性、粒子径分布、溶解性、pH、酸解離定数、示差走査熱量、熱重量及び分配係数について検討されている。原薬には、少なくとも 16 種類の結晶形 (3 種類及び 13 種類) が認められているものの、実生産における製造方法では結晶 I 型 () のみが生成されている。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール： 3 ロット	30℃	65%RH	二重の低密度ポリエチレン袋＋ 蓋付きの高密度ポリエチレンドラム	12 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを蓋付きの高密度ポリエチレンドラムに入れて室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、原薬の長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬120 mgを含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライⅡイエロー（ ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、造粒及び整粒、滑沢化、打錠、フィルムコーティング、包装並びに表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
性状及び外観	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
水分	製造方法、規格及び試験方法

重要工程は 及び 、並びに 工程とされ、 工程において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC 及び紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（LC）、微生物限度試験及び定量法（LC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール：	30℃	65%RH	PTP ()	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	() 及びアルミニウム箔)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP () 及びアルミニウム箔) に包装して室温で保存するとき、24 カ月と設定された。なお、製剤の長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 KRAS G12C に対する本薬の結合部位 (CTD 4.3-10; Nature 2019; 575: 217-23)

KRAS G12C に対する本薬の結合部位が、KRAS G12C (組換えタンパク) 及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、G12C 変異により開口した KRAS における P2 ポケット部位のシステイン残基と本薬のアクリルアミド基との共有結合が確認された。

3.1.2 KRAS と RAF1 との結合に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

各種組換えタンパク (野生型 KRAS、KRAS G12C、RAF1⁷⁾ 及び SOS1) を用いて、SOS1 存在下における①野生型 KRAS と RAF1 及び②KRAS G12C と RAF1 との結合に対する本薬の阻害作用が、蛍光標識基質を指標とした競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ①250,000 nmol/L 超 (n=5) 及び②92.6±15.8 nmol/L (n=16) であった。

3.1.3 KRAS シグナル伝達に対する阻害作用

3.1.3.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

22 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株を用いて、KRAS 等の下流のシグナル伝達分子である ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 5 のとおりであった。

⁷⁾ RAF1 の RAS 結合ドメインが用いられた。

表5 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株における ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	遺伝子変異 又は融合遺伝子	n	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
Calu-1	NSCLC	KRAS G12C	2	0.0158、0.0108
NCI-H23			2	0.0775、0.1020
NCI-H358			3	0.035±0.003
NCI-H1373			2	0.0098、0.0099
NCI-H1792			2	0.0617、0.0286
NCI-H2030			2	0.0538、0.0261
NCI-H2122			2	0.1190、0.1270
SW1573			2	0.0275、0.0268
MIA PaCa-2	膵癌		3	0.036±0.002
SW837	CRC	KRAS G12C	3	0.018±0.002
SW1463			3	0.033±0.004
UM-UC-3	膀胱癌		2	0.0184、0.0404
A-427	NSCLC	KRAS G12D	2	>10、>10
AsPC-1	膵癌		3	>10
LS 174T	CRC		1	>10
A549	NSCLC	KRAS G12S* ¹	3	>10
SW480	CRC	KRAS G12V	2	>10、>100
NCI-H1355	NSCLC	KRAS G13C* ²	2	>10、>10
COLO-205	CRC	BRAF V600E* ³	2	>10、>10
HCC-827	NSCLC	EGFR エクソン 19 欠失	2	>10、>10
NCI-H3122		EML4-ALK* ⁴	2	>10、>10
KM12	CRC	TPM3-NTRK1* ⁵	2	>10、>10

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値、*1: KRAS の 12 番目のグリニンがセリンに置換された変異、*2: KRAS の 13 番目のグリニンがシステインに置換された変異、*3: BRAF の 600 番目のバリンがグルタミン酸に置換された変異、*4: EML4 遺伝子のエクソン 13 と ALK 遺伝子のエクソン 20 が融合、*5: TPM3 遺伝子のエクソン 7 と NTRK1 遺伝子のエクソン 10 が融合

KRAS G12C 変異を有する NCI-H358 細胞株及び MIA PaCa-2 細胞株を用いて、KRAS の下流のシグナル伝達分子である ERK1/2、MEK1/2、AKT 及び S6 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、ERK1/2、MEK1/2、AKT 及び S6 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

KRAS G12C 変異及び KRAS G12D 変異をそれぞれ有するマウス CRC 由来 CT-26 細胞株を用いて、ERK1/2 に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。その結果、KRAS G12C 変異を有する CT-26 細胞株のみに於いて、ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.3.2 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-5、4.2.1.1-6、4.2.1.1-11、4.2.1.1-17、4.2.1.1-18)

KRAS G12C 変異を有する NCI-H358 細胞株を皮下移植したヌードマウス (3 例/群) に、腫瘍体積が約 400 mm³ に達した時点で、本薬 1、3、10、30 及び 100 mg/kg がそれぞれ単回経口投与され、ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。その結果、本薬 1、3 及び 10 mg/kg 投与 2 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率⁸⁾ (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ 78.80 ±10.37、72.51±22.82 及び 30.08±9.17%であった。また、本薬 30 又は 100 mg/kg 投与 2、8、24 及び 48 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率⁸⁾ は、表 6 のとおりであった。

⁸⁾ リン酸化率 (%) = { (本薬群における ERK1/2 に対するリン酸化 ERK1/2 の比) / (対照 (30% SBEDC) 群における ERK1/2 に対するリン酸化 ERK1/2 の比) } ×100。

表 6 本薬 30 及び 100 mg/kg 投与後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率

本薬 30 mg/kg 群		本薬 100 mg/kg 群	
経過時間 (時間)	リン酸化率 (%)	経過時間 (時間)	リン酸化率 (%)
2	10.98±1.75	2	8.55±0.60
8	10.04±1.88	8	7.22±1.24
24	40.39±12.35	24	20.94±3.20
48	51.14±6.11	48	39.36±6.08

平均値±標準偏差、n=3

KRAS G12C 変異を有するヒト膵癌由来 MIA PaCa-2 T2 細胞株を皮下移植したヌードマウス (3 例/群)、腫瘍体積が 330~600 mm³ に達した時点で、本薬 1、3、10、30 及び 100 mg/kg がそれぞれ単回経口投与され、ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。その結果、対照 (1.0% ポリソルベート 80 含有 2.0%HPMC 溶液) に対する本薬投与 2 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率⁸⁾ は、表 7 のとおりであった。

表 7 MIA PaCa-2 T2 細胞株を皮下移植したヌードマウスの腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率

本薬 (mg/kg)	リン酸化率 (%)
1	73.11±8.41
3	63.64±9.62
10	29.49±8.00
30	31.70±13.65
100	19.56±3.31

平均値±標準偏差、n=3

KRAS G12C 変異を有する CT-26 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁹⁾ (3 例/群) を用いて、ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。腫瘍体積が 350~700 mm³ に達した時点で、①0.3、1、3、10、30 及び 100 又は②200 mg/kg が単回経口投与され、対照 (①1.0%ポリソルベート 80 含有 2.0%HPMC 溶液又は②30% SBEC D) 群に対する本薬投与 2 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率⁸⁾ が算出された。その結果は、表 8 のとおりであった。

表 8 CT-26 細胞株を皮下移植した NSG マウスの腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率

本薬 (mg/kg)	リン酸化率 (%)
0.3	99.80±5.18
1	102.79±13.46
3	79.37±8.15
10	80.63±21.92
30	54.07±15.10
100	27.00±7.66
200	11.11±3.81

平均値±標準偏差、n=3

KRAS G12C 変異を有する 1 例の CRC 患者由来腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス⁹⁾ (3 例/群) を用いて、ERK1/2 のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ECLIA 法により検討された。腫瘍体積が約 600 mm³ に達した時点で、本薬 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、対照 (30% SBEC D) 群に対する本薬投与 2 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率⁸⁾ が算出された。その結果、本薬 10、30 及び 100 mg/kg 投与 2 時間後の腫瘍組織における ERK1/2 のリン酸化率 (平均値±標準偏差、n=3) は、それぞれ 85.40±18.43、32.45±2.29 及び 13.56±4.61%であった。

⁹⁾ NOD/SCID マウスを背景系統とし、IL-2 受容体 γ 鎖の欠損を有するマウス。

3.1.4 アポトーシス誘導作用 (CTD 4.2.1.1-3)

KRAS G12C 変異を有する NCI-H358 及び MIA PaCa-2 細胞株に対する本薬のアポトーシス誘導作用が、活性型カスパーゼ 3 の発現を指標に、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、いずれの細胞株に対しても、本薬によるアポトーシス誘導作用が認められた。

3.1.5 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.5.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-2)

22 種類のヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が、生細胞由来の ATP 量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表 9 のとおりであった。

表 9 各種ヒト悪性腫瘍由来細胞株に対する本薬の増殖阻害作用

細胞株	由来	遺伝子変異 又は融合遺伝子	n	IC ₅₀ 値 (μmol/L)
Calu-1	NSCLC	KRAS G12C	2	0.0048、0.0030
NCI-H23			2	0.0055、0.0062
NCI-H358			3	0.004±0.001
NCI-H1373			3	0.021±0.008
NCI-H1792			2	0.0170、0.0051
NCI-H2030			3	0.006±0.003
NCI-H2122			2	0.0282、0.0348
SW1573			2	>7.5、>7.5
MIA PaCa-2	膵癌	KRAS G12D	64	0.005±0.001
SW837	CRC		4	0.009±0.006
SW1463			4	0.015±0.007
UM-UC-3	膀胱癌		2	0.004、0.005
A-427	NSCLC		2	>7.5、>7.5
AsPC-1	膵癌	3	>7.5	
LS 174T	CRC	1	>7.5	
A549	NSCLC	KRAS G12S	64	>7.5
SW480	CRC	KRAS G12V	2	33.3、>7.5
NCI-H1355	NSCLC	KRAS G13C	2	>7.5、>7.5
COLO-205	CRC	BRAF V600E	2	>7.5、>7.5
HCC-827	NSCLC	EGFR エクソン 19 欠失	2	>7.5、>7.5
NCI-H3122		EML4-ALK	2	>7.5、>7.5
KM12	CRC	TPM3-NTRK1	2	>7.5、>7.5

平均値±標準偏差、n=1 又は 2 の場合は個別値

3.1.5.2 *in vivo*

3.1.5.2.1 NSCLC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-9)

KRAS G12C 変異を有する NCI-H358 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 170 mm³ に達した時点を試験開始日 (第 1 日) とし、第 1 日目から本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg が QD で 15 日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、第 15 日目において、対照 (1.0%ポリソルベート 80 含有 2.0%HPMC 溶液) 群と比較して、すべての本薬群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた (図 1)。

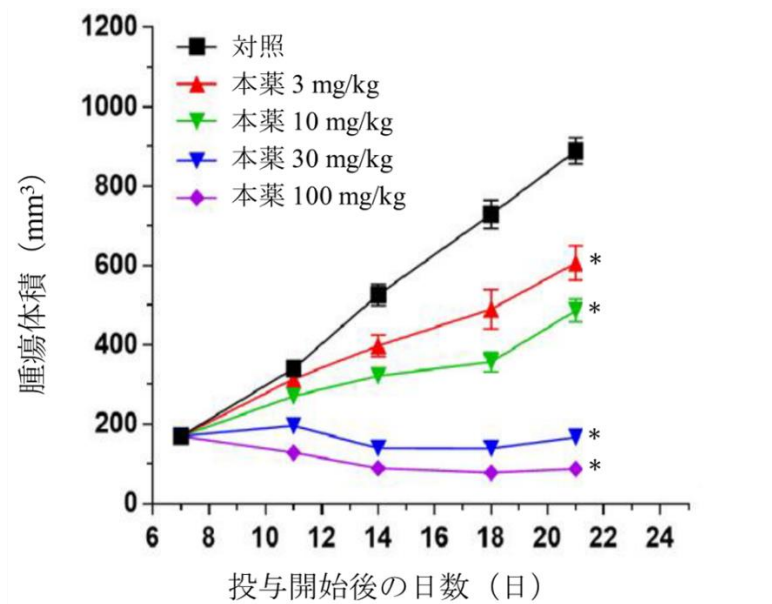


図1 NCI-H358 細胞株を皮下移植した SCID マウスにおける腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p<0.0001$ (Dunnett 検定)

3.1.5.2.2 NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-8、4.2.1.1-10、4.2.1.1-12)

KRAS G12C 変異を有する①MIA PaCa-2 T2 細胞株を皮下移植したヌードマウス (10 例/群)、②1 例の CRC 患者由来腫瘍組織片又は③CT-26 細胞株を皮下移植した NSG マウス⁹⁾ (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。その結果はそれぞれ以下のとおりであった。

- ① 腫瘍体積が約 170 mm³ に達した時点から、本薬 10、30 及び 100 mg/kg が QD で 15 日間経口投与された結果、対照 (1.0%ポリソルベート 80 含有 2.0%HPMC 溶液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.0001$ 、Dunnett 検定)。
- ② 腫瘍体積が約 177 mm³ に達した時点から、本薬 3、10、30 及び 100 mg/kg が QD で 22 日間経口投与された結果、対照 (30%SBECD) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.0001$ 、Dunnett 検定)。
- ③ 腫瘍体積が約 165 mm³ に達した時点から、本薬 100 mg/kg が QD で 20 日間経口投与された結果、対照 (1.0%ポリソルベート 80 含有 2.0%HPMC 溶液) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.001$ 、Dunnett 検定)。腫瘍体積が約 114 mm³ に達した時点から、本薬 200 mg/kg が QD で 29 日間経口投与された結果、対照 (30%SBECD) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた ($p<0.0001$ 、Dunnett 検定)。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-2、4.2.1.2-3、4.2.1.2-6)

146 種類の受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の阻害作用が、放射線標識したリガンド等を用いて検討された。その結果、本薬 10 µmol/L により 50%以上の阻害作用が認められた受容体等はなかった。

468 種類のキナーゼ (組換えタンパク) とリガンドの結合に対する本薬の阻害作用が、競合的結合試

験法により検討された。その結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ による阻害率が 50%以上であったキナーゼは、FLT3、FLT3-ITD^{F691L 10)}、KIT^{A829P 11)}、NDR2、PKNB であった。

申請者は、上記の結果について、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は、臨床での推奨用量 (960 mg QD) における血漿中非結合形本薬の C_{max} (1.0 $\mu\text{mol/L}$)¹²⁾ を上回る濃度であったこと等から、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

3.2.2 システイン残基を含有するタンパクに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-4)

NCI-H358 細胞株を用いて、システイン残基を含有するタンパクと本薬との結合が、質量分析法により検討された。その結果、同定された 3,238 種類のシステイン残基を有するタンパクのうち、KRAS G12C 変異を有するタンパクを除き、本薬との結合が認められたタンパクはなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響

イヌを用いた 28 日間又は 3 カ月間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、一般状態に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬10、30、100及び300 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬10、30、100及び300 $\mu\text{mol/L}$ によるhERGカリウム電流の阻害率 (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=3$) は、それぞれ 15.1 ± 1.1 、 38.3 ± 0.9 、 62.2 ± 1.2 及び $84.0\pm 0.6\%$ であり、 IC_{50} 値は54.8 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.3.2.2 心拍数、血圧及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

イヌ (8 例) に本薬 0、30、100 及び 300 mg/kg が順次単回経口投与され、心拍数、血圧 (平均動脈圧、収縮期血圧及び拡張期血圧) 及び心電図 (PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び補正 QT 間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響

イヌを用いた 3 カ月間反復投与毒性試験 (5.2 参照) において、呼吸数に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

¹⁰⁾ 691 番目のフェニルアラニンがロイシンに置換。

¹¹⁾ 829 番目のアラニンがプロリンに置換。

¹²⁾ 国際共同第 I / II 相試験 (543 試験) において日本人患者に本薬 960 mg を QD で食後に経口投与した際の本薬の C_{max} (5.19 $\mu\text{g/mL}$) (6.2.7 参照) 及びヒトにおける非結合形分率 (0.112) (4.2.2 参照) に基づき算出された。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び KRAS G12C 変異陽性の NSCLC に対する有効性について、以下のよう

に説明している。

低分子量 GTP 結合タンパクである KRAS は、EGFR 等の受容体にリガンドが結合すると、下流のグアニンヌクレオチド交換因子 (SOS1 等) により GDP と GTP との交換反応が生じ、GTP と結合することで活性型となる (Cell 2017; 170: 17-33)。活性型 KRAS は、RAF1 等と結合することにより、MAPK 経路、PI3K/AKT/mTOR 経路等の下流のシグナル伝達分子 (MEK、ERK1/2、AKT、S6 等) を活性化し、細胞の増殖に関与することが報告されている (Cell 2008; 133: 1292、Science 1997; 277: 333-8 等)。また、KRAS は、ヒトの正常肺組織において高発現していることが報告されている (Front Oncol 2019; 9: 1088 等)。

KRAS 遺伝子変異は、NSCLC の約 27% に認められ、主に KRAS の 12、13 又は 61 番目のアミノ酸に変異が認められることが報告されている (J Cell Sci 2016; 129: 1287-92、Cancer Discov 2017; 8: 818-31 等)。KRAS 遺伝子に変異 (G12C 変異) が生じると、KRAS の構造変化により GTP から GDP への加水分解活性が低下し、KRAS シグナル伝達が恒常的に活性化することにより、NSCLC の増殖等に寄与すると考えられている (Science 1997; 277: 333-8、Nature 2019; 575: 217-23 等)。上記の点に加えて、下記の点等を考慮すると、KRAS G12C 変異は、NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されている。

- Cre リコンビナーゼによって G12C 変異を有する KRAS の発現が誘導されるコンディショナルノックインマウスにおいて、Cre リコンビナーゼの発現を誘導するアデノウイルスベクターの鼻腔内投与後に肺腺癌の形成が認められたこと等から、KRAS G12C 変異は NSCLC の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Clin Cancer Res 2018; 24: 4854-64)。

本薬は、G12C 変異を有する KRAS に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、G12C 変異により開口した KRAS における P2 ポケット部位 (Nature 2013; 503: 548-51) のシステイン残基と共有結合し (3.1.1 参照)、GDP と GTP との交換反応を阻害することで KRAS の活性化を阻害し (3.1.2 参照)、下流のシグナル伝達を阻害することにより (3.1.3 参照)、アポトーシスを誘導することで (3.1.4 参照)、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の作用機序に加えて、KRAS G12C 変異を有するヒト NSCLC 由来細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められたこと (3.1.5.2.1 参照) 等から、KRAS G12C 変異陽性の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与、又は本薬 10 若しくは 100 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。本薬 10 及び 100 mg/kg を経口投与した際の BA は、それぞれ 28.2 及び 30.3%であった。

表 10 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
1 mg/kg (静脈内)	3	—	—	0.310±0.0173	0.472±0.0631	3.19±0.257	2.30±1.03
10 mg/kg (経口)	3	0.424±0.129	0.50 (0.25, 2.0)	0.889±0.148	—	11.5±2.01	—
100 mg/kg (経口)	3	5.27±1.020	1.0 (0.5, 2.0)	9.55±2.19	—	10.8±2.27	—

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに本薬 30、100 又は 200 mg/kg を QD で 28 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 11）。200 mg/kg 群の第 1 日目を除き、本薬の C_{max} 及び AUC_{last} は雄と比較して雌で高値を示した。

表 11 本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、28 日間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (µg/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{last} (µg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	30	4	1.43±0.220	3.05±1.81	0.5 (0.5, 0.5)	0.5 (0.5, 0.5)	2.23±0.504	4.40±2.40
	100	4	2.16±0.211	4.91±1.46	0.5 (0.5, 0.5)	0.5 (0.5, 0.5)	4.89±1.55	9.88±3.58
	200	4	6.67±2.59	3.89±0.956	1.0 (0.5, 1.0)	1.0 (1.0, 2.0)	18.6±8.93	14.8±2.08
27	30	4	1.05±0.474	2.62±0.743	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 0.5)	1.72±0.849	3.76±1.05
	100	4	1.92±1.17	6.56±4.70	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 1.0)	3.99±1.85	12.9±12.7
	200	4	6.33±2.35	15.3±8.61	0.5 (0.5, 1.0)	0.5 (0.5, 1.0)	19.9±12.6	50.8±53.7

平均値±標準偏差、*：中央値（最小値，最大値）

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

イヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 10 及び 50 µmol/L の P_{app A→B} はそれぞれ 3.59 及び 7.75×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のプロプラノロール、アセトアミノフェン等の P_{app A→B} は概ね 5×10⁻⁶ cm/秒以上であったこと（Mol Pharm 2012; 9: 1199-212）を考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィー法により、放射能の組織分布が検討された。その結果、雄性有色ラット及び雄性アル

ビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 0.5 時間後までに最高値を示した。雄性有色ラット及び雄性アルビノラットにおいて、①肝臓、②腎臓、③甲状腺、④脾臓、⑤眼窩外涙腺及び⑥眼窩内涙腺における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ①259 及び 248、②159 及び 49.4、③62.7 及び 19.3、④57.4 及び 33.1、⑤51.8 及び 24.3、並びに⑥45.9 及び 23.5 $\mu\text{g Eq./g}$ ）は、血液中放射能濃度の最大値（それぞれ 28.6 及び 10.8 $\mu\text{g Eq./g}$ ）と比較して特に高値を示した。有色ラットの皮膚及びふどう膜における放射能の組織分布は、アルビノラットと同様であった。以上より、申請者は、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合しないと考える旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿と本薬（0.25～25 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 15 分インキュベートし、超遠心法により、①本薬及び②M24（ピペラジンアクリルアミドが脱離した酸化体）の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合率は、それぞれ①5.8～8.6、4.8～6.3、17～26、1.9～15 及び 8.6～15%、並びに②3.3～3.9、0.84～0.97、0.57～0.74、1.8～2.2 及び 2.2～3.5%であった。また、ヒトの血漿と M10（システイン付加体）及び M18（水酸化体）（1～50 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 15 分インキュベートし、超遠心法により、M10 及び M18 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ヒトにおける M10 及び M18 の血漿タンパク非結合率は、それぞれ 16～35 及び 5～30%であった。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液と本薬（0.1～10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.66～0.78、0.53～0.69、0.77～0.98、1.23～5.38 及び 0.61～0.72 であった。

以上より、申請者は、本薬の血球移行性について以下のように説明している。

サルにおける本薬の血液/血漿中濃度比が他の動物種と比較して高値を示した理由について、本薬と血漿タンパクとの結合が飽和し、本薬の血球への移行が増加した可能性があり、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける本薬の血液/血漿中濃度比を踏まえると、本薬の血球移行性は低いと考える。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量：560.59、 $\log D$ ：2.44）を考慮すると、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

ヒト肝細胞と本薬（10 $\mu\text{mol/L}$ ）を 37℃で 2 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として M10、M18 及び M24 が検出された。

申請者は、以下の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A が関与すると考える旨を説明している。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1 µmol/L) を、CYP 分子種 (1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2J2 及び 3A) の阻害剤及び NADPH 存在下において 37°C で 30 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝に対する阻害率は CYP3A の阻害剤存在下で 52.9% であり、検討された他の CYP 分子種の阻害剤存在下で 11% 以下であった。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与、又は胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 72 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M10、M12 (グルタチオン付加体) 及び M24 が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、20.7、12.3、3.81 及び 9.67%)。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 96 時間後までの尿中には、主に未変化体が認められた (投与放射能に対する割合は、0.572%)。
- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットから採取された投与 120 時間後までの糞中には、主に M9 (酸化体)、M18、M20 (メルカプツール代謝体)、M22 (M24 の酸化体) 及び M60 (M55 (チオール付加体) の二量体) が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 7.97、9.98、5.69、8.36 及び 4.80%)。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットから採取された本薬投与 120 時間後の胆汁中には、主に M10、M12 及び M20 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 7.81、10.3 及び 12.8%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 2.77 及び 82.1% であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 60 mg/kg を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 6.17、14.6 及び 66.3% であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁移行性については検討されていない。申請者は、本薬の膜透過性 (4.1.2 参照) 及び物理化学的性質 (分子量: 560.59) を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬、M10、M18 及び M24 による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、M10、M18 及び M24 の $C_{\max}$ （それぞれ 9.12、1.2、0.83 及び 0.47 $\mu\text{g/mL}$ ¹³⁾）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害、並びに M10、M18 及び M24 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の各基質¹⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2D6 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 42.5、34.2 及び 2.63 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと M10（0～88 $\mu\text{mol/L}$ ）、M18（0～75 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M24（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1（M24 のみ）及び 3A）の各基質¹⁵⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する M10、M18 及び M24 の阻害作用が検討された。その結果、①M18 及び②M24 はそれぞれ①CYP2C8 及び 3A、並びに②CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ①68.1 及び 26.7 $\mu\text{mol/L}$ 並びに②25.1、10.4、5.84 及び 11.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、M18 及び M24 は明確な阻害作用を示さなかった。また、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、M10 は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0～100 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の各基質¹⁴⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、 K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 1.92 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.016 min^{-1} であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと M10（0～88 $\mu\text{mol/L}$ ）、M18（0～75 $\mu\text{mol/L}$ ）及び M24（0～200 $\mu\text{mol/L}$ ）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1（M24 のみ）及び 3A）の各基質¹⁵⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する M10、M18 及び M24 の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、①M10 及び②M18 はそれぞれ①CYP3A、並びに②CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示した。

¹³⁾ 国際共同第 I / II 相試験（543 試験）において、本薬 960 mg を QD で食後に経口投与した際の $C_{\max}$ の値。

¹⁴⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルフアン及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてミダゾラムが用いられた。

¹⁵⁾ M10 及び M18 の検討において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及び R-ブフラロール、CYP3A の基質としてミダゾラム（M10）及びテストステロン（M18）が用いられた。M24 の検討において、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルフアン及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてミダゾラムが用いられた。

用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ①47.8 μmol/L、並びに②65.8、43.9、44.4、56.8 及び 3.48 μmol/L であった。また、M24 は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的阻害作用を示し、K_i 値及び k_{inact} 値はそれぞれ 32.7 μmol/L 及び 0.0102 min⁻¹ であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、M10、M18 及び M24 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、M10、M18 及び M24 の C_{max}（それぞれ 9.12、1.2、0.83 及び 0.47 μg/mL¹³⁾）等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9 及び 2C19 の誘導、並びに M10、M18 及び M24 による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬（0.0005～30 μmol/L）存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は、CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照¹⁶⁾ の 35.3～70.1、10.8～54.9、27.1～60.0、25.2～61.6 及び 26.1～90.4%の誘導作用を示した。一方、CYP1A2 の mRNA 発現に対して、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を M10（0.1～100 μmol/L）存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP2B6、2C8、2C9 及び 3A4 に対する M10 の①EC₅₀ 値及び②E_{max} の範囲は、それぞれ①30.4～34.7、35.3～39.4、35.1¹⁷⁾ 及び 31.8～36.0 μmol/L、並びに②2.55～2.74、3.15～4.99、3.16¹⁷⁾ 及び 14.1～36.3 倍であった。一方、CYP1A2 及び 2C19 の mRNA 発現に対して、M10 は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を M18（0.1～100 μmol/L）存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、CYP2B6 及び 3A4 に対する M18 の①EC₅₀ 値及び②E_{max} の範囲は、それぞれ①11.1¹⁷⁾ 及び 10.4～14.0 μmol/L、並びに②2.25¹⁷⁾ 及び 3.59～6.65 倍であった。一方、CYP1A2、2C8、2C9 及び 2C19 の mRNA 発現に対して、M18 は明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を M24（0.0005～30 μmol/L）存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、M24 は、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照¹⁶⁾ の 8.37～12.3、27.8～45.9、67.1～90.1、37.5～53.6、50.4～59.8 及び 75.5～116%の誘導作用を示した。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬、M10、M18 及び M24 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

¹⁶⁾ CYP1A2 及び 2B6 の陽性対照としてそれぞれオメプラゾール（50 μmol/L）及びフェノバルビタール（1,000 μmol/L）、並びに CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の陽性対照としてリファンピシン（20 μmol/L）が用いられた。

¹⁷⁾ 3 例中 1 例における結果。

下記の検討結果等から、本薬及び M24 は、BCRP の基質ではなく、P-gp の基質であることが示唆された。

- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (エラクリダー 3 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 341 及び 1.75 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、BCRP 発現細胞株及び非発現細胞株における本薬の efflux ratio は、それぞれ 3.26~4.60 及び 2.60~2.66 であった。
- ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp を介した M24 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、M24 の efflux ratio は、P-gp 阻害剤 (エラクリダー 3 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 1.89~2.60 及び 0.789~0.810 であった。
- ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株を用いて、BCRP を介した M24 (0.1~1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、M24 の efflux ratio は、BCRP 阻害剤 (Ko143 1 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下で、それぞれ 1.53~1.58 及び 0.983~1.04 であった。

また、ヒト P-gp を発現させた MDCK 細胞株、並びにヒト BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた MDCK II 細胞株を用いた下記の検討結果に加え、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬、M10、M18 及び M24 の C_{max} (それぞれ 9.12、1.2、0.83 及び 0.47 ng/mL ¹³⁾)、等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害、並びに、M10、M18 及び M24 による P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- 上記の細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾の輸送に対する本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ ¹⁹⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1、OAT1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 60.2、120、64.7、42.8、58.3、29.3、54.2、0.440 及び 2.39 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、OCT2 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- 上記の細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁰⁾の輸送に対する M10 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、M10 は OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 32.6、46.6 及び 18.5 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、M10 は明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁸⁾ P-gp、BCRP、OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてそれぞれ ^3H 標識したキニジン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識したブラゾシン (2 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識した 1-methyl-4-phenylpyridinium (2 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (2 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識したコレシストキニン 8 (2 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3 の基質として ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$)、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ^{14}C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

¹⁹⁾ P-gp 及び BCRP の検討は 1~200 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

²⁰⁾ P-gp、BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質としてそれぞれ ^3H 標識したキニジン (0.1 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識したブラゾシン (2 $\mu\text{mol/L}$)、 ^3H 標識したエストラジオール-17 β -グルクロニド (2 $\mu\text{mol/L}$) 及び ^3H 標識したコレシストキニン 8 (2 $\mu\text{mol/L}$)、OAT1 及び OAT3 の基質として ^3H 標識した *p*-アミノ馬尿酸 (2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$)、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ^{14}C 標識したメトホルミン (10 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

- 上記の細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²⁰⁾の輸送に対する M18 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M18 は OAT1、OAT3、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 76.2、5.86、12.7、11.6、17.9、7.53 及び 21.3 µmol/L であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、M18 は明確な阻害作用を示さなかった。
- 上記の細胞株を用いて、各トランスポーターの基質¹⁸⁾の輸送に対する M24 (0.1~100 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、M24 は P-gp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 41.1、72.7、10.2、5.28、6.63、31.8、0.632 及び 81.2 µmol/L であった。一方、検討された他のトランスポーターの基質の輸送に対して、M24 は明確な阻害作用を示さなかった。

また、CYP3A、P-gp、MATE1 及び MATE2-K を介した本薬の薬物動態学的相互作用については、「6.2.2 薬物相互作用試験」の項に記載する。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、本薬による BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された (4.5.3 参照)。

申請者は、上記の薬物動態学的相互作用について、543 試験において、本薬と BCRP の基質との併用による安全性上の特段の懸念は認められなかったこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。なお、本薬がロスバスタチン (BCRP の基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験 (426 試験) を実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、BCRP を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、当該情報については、426 試験等を含め、今後も情報収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

5.1 単回投与毒性試験

本薬の単回投与毒性試験は実施されておらず、ラット及びイヌ反復投与毒性試験における初回投与後の結果に基づいて本薬の急性毒性及び概略の致死量が評価され、いずれの動物種においても急性毒性は認められなかった。経口投与における概略の致死量は、ラット及びイヌでそれぞれ 750 mg/kg 超及び 1,000 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験（28 日間及び 3 カ月間）が実施された（表 12）。ラット及びイヌに共通した異常所見として赤血球系パラメータの低値、ラットで腎臓尿細管上皮への傷害性に関連した変化が認められ、また、当該所見に関連する変化は回復期間終了時にも認められ、回復性は部分的であると判断された。イヌで認められた肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮肥大及び下垂体の好塩基性細胞肥大は、肝臓での UGT の誘導による甲状腺ホルモン濃度の低下に関連した変化であり、ヒトへの外挿性は低いと判断された（5.6.2 参照）。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験は STD₁₀ 及び HNSTD を求める等のヒトへの忍容性評価の観点から実施され、無毒性量は求められていない。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日 (1 回/日) +回復 28 日	0 ^{*1} 、30、 100、200	≥30：白血球数・リンパ球数・血小板数高値（雄）、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・MCHC 低値、MCV 高値（雌） ≥100：赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・MCHC 低値、MCV・MCH 高値、単球数高値（雄）、白血球数・リンパ球数・血小板数高値（雌） 200：骨髓細胞密度増加、脾臓髄外造血亢進（雌雄）、肝臓髄外造血亢進（雄）、尿中グルコース・ケトン体・タンパク高値、腎臓近位尿細管上皮変性・壊死（雌） 回復期間終了後 200：尿細管周辺部間質性線維増殖^{*3}	—	4.2.3.2-2
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	3 カ月 (1 回/日) +回復 2 カ月	0 ^{*2} 、60、 180、750	≥60：赤血球数低値、血中コレステロール高値、腎臓重量高値、腎臓慢性尿細管変性・壊死（雌雄）、尿量高値（雄） ≥180：血小板数高値、血中トリグリセリド低値、血中無機リン・K・尿素窒素高値（雌雄）、白血球数高値、血中総ビリルビン高値、尿中グルコース・タンパク・KIM-1・クラステリン高値（雌） 750：体重増加抑制、脱水、流涎、円背位、歩行異常、削瘦、背骨の突出、閉眼、摂餌量低値、MCV・MCH 高値、フィブリノゲン低値、血中グルコース・Ca・Na・Cl・グロブリン低値、脾臓白脾髄細胞密度低下（雌雄）、白血球数高値、血中クレアチニン・総ビリルビン高値、尿中グルコース・タンパク・KIM-1・クラステリン高値、腎臓粗造化（雄）、異常発声、網状赤血球数高値、尿量高値、腎臓暗色化（雌） 回復期間終了後 腎臓尿細管変性・再生・拡張	—	4.2.3.2-3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28 日 (1 回/日)	0 ^{*1} 、30、 100、300	≥100：MCV 高値（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・網状赤血球数・MCHC 低値、血中尿素窒素高値（雌） 300：流涎（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・網状赤血球数低値（雄）	—	4.2.3.2-6

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	3 カ月 (2 回/日)	0*1、200、 1,000	≥ 200 : 流涎、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット・MCHC の低値、血中総ビリルビン・コレステロール・トリグリセリド・尿素窒素・クレアチニン高値、肝臓・下垂体重量高値、甲状腺重量低値、肝臓小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺濾胞細胞肥大・コロイド枯渇(雌雄)、網状赤血球数低値、胆嚢異常内容物(雄)、MCV 高値、下垂体前葉好塩基性細胞肥大(雌) 1,000 : 甲状腺萎縮(雌雄)、MCV 高値、血中 ALP 高値、下垂体前葉好塩基性細胞肥大(雄)、網状赤血球数高値、甲状腺蒼白化(雌)	—	4.2.3.2-7

*1 : 2%HPMC、1%ポリソルベート 80 水溶液、*2 : 20% Captisol 水溶液、*3 : 尿管変性・壊死に対する再生反応と判断

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 並びにラット末梢血幼若赤血球を用いた小核試験及びアルカリコメットアッセイの併合試験 (小核・アルカリコメットアッセイ併合試験) が実施され (表 13)、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌 : TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 : WP2uvrA	S9-/+	0*1、50、158、500、1,581、 5,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性	4.2.3.3.1-3
<i>in vivo</i>	小核・アルカリ コメットアッセ イ併合試験	雌ラット (Sprague Dawley) 末梢血、肝細胞		0*2、200、600、2,000 mg/kg	陰性	4.2.3.3.2-1

*1 : DMSO、*2 : 30% Captisol 水溶液

5.4 がん原性試験

本薬は進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器に対する影響が評価され、影響は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 14)。ラットにおいて、胚・胎児への影響は認められなかった。ウサギにおいて、胎児体重低値及び中手骨骨化の低下が認められたが、母動物への全身毒性による二次的な影響と判断された。

申請者は、当該試験成績を踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨、及び授乳婦には、治療上の有益性及び母体栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 7 日 ～17 日 (1 回/日)	0*1、60、180、 540	母動物： 540：体重増加抑制、摂餌量低値 胎児： 影響なし	母動物、胚・ 胎児：540	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日 ～19 日 (1 回/日)	0*2、10、30、100	母動物： 死亡：100 (1/20 例) 100：体重・摂餌量低値 胎児： 100：平均胎児体重低値、平均中 手骨骨化数低値	母動物、胚・ 胎児：30	4.2.3.5.2-3

*1：20% Captisol 水溶液、*2：2% HPMC、1%ポリソルベート 80 水溶液

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された（表 15）。また、国際共同第 I / II 相試験（543 試験）において、本薬 960 mg QD 投与を受けた 339 例のうち、光毒性に関連する有害事象の発現は 1 件のみであった。以上より、本薬は光毒性を有しないと判断された。

表 15 光安全性試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
マウス線維芽細胞 (BALB/c 3T3)	0、0.032、0.1、0.316、1、3.16、10、31.6、100 µg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (21 mJ/cm ²) を照射	光毒性なし	4.2.3.7.7-1 参考

5.6.2 毒性の発現機序に関する試験

本薬の反復投与で認められたラットの腎毒性（5.2 参照）、イヌの肝臓、下垂体及び甲状腺肥大（5.2 参照）の発現機序を検討することを目的として、探索的試験が実施された（表 16）。ラットで認められた腎毒性は、本薬がメルカプツール酸経路により代謝されて生成する代謝物（M10 等）に起因するものであると判断された。また、イヌで認められた肝臓、下垂体及び甲状腺に対する異常所見は、肝細胞における酵素誘導に対する適応性変化によるものであると判断された。

表 16 毒性の発現機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ラット (Sprague Dawley)	本薬 0、60、750 mg/kg を 1、3、7 日目に 経口投与又は本薬 0、750 mg/kg を単回経 口投与 血液及び尿バイオマーカー、トキシコキ ネティクス、血漿・尿・腎臓における代謝 物生成を分析、腎臓の病理組織学的検査 及びトランスクリプトーム解析	750：血中尿素窒素・クレアチニン・K 高値、血中 Cl 低 値、尿中 Na・K・グルコース/クレアチニン比・KIM-1/ クレアチニン比・クラスτεリン/クレアチニン比高値、 腎臓重量高値・退色・蒼白化・近位尿細管変性・壊死、 近位尿細管髓質外層外帯に代謝物 M10 及び M20 局在、 酸化的リン酸化・ミトコンドリア機能不全・炎症関連 遺伝子発現変化	4.2.3.7.3-1 参考
培養イヌ 肝細胞	培養イヌ肝細胞に本薬を 0、2、20、60、 200 µmol/L で 3 日間培養 CYP 及び UGT の mRNA 及び酵素活性誘 導能を検討	≥20：細胞毒性 60：CYP1A1、CYP2B11、CYP3A12、UGT1A6、 UGT2B31 mRNA 発現誘導 20 及び 60：CYP1A1、CYP1A2、CYP2B11、CYP3A12、 UGT1A、UGT2B 活性低下	4.2.3.7.3-2 参考

5.6.3 代謝物の毒性試験

ヒトにおける本薬の代謝物である M24、M10 及び M18 の遺伝毒性を評価することを目的として、M24 の Ames 試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、並びに M10 及び M18 の *in silico* 変異原性評価が実施され、上記の代謝物が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

5.6.4 不純物の毒性試験

ICH Q3A ガイドラインで規定された安全性確認の必要な閾値を超える 9 つの不純物のうち、本薬のラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験（5.2 参照）に用いられた原薬に含まれない 5 つの不純物の安全性を評価することを目的として、本薬に当該不純物を添加した被験物質を用いたラット 28 日間反復投与毒性試験が実施され（表 17）、不純物曝露に関連した毒性所見は認められなかった。また、9 つの不純物の Ames 試験が実施され、変異原性は認められなかった。

表 17 不純物の一般毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日 (1 回/日)	0*1、100*2、200*2	不純物に由来する毒性所見は認められない	4.2.3.7.6-1
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	28 日 (1 回/日)	0*1、100*3、200*3	不純物に由来する毒性所見は認められない	4.2.3.7.6-2

*1：2% HPMC、1%ポリソルベート 80 水溶液、*2：本薬に不純物 3396902 及び 3414168 をそれぞれ 0.45 及び 0.57%含む、*3：本薬に不純物 3422551、3422536 及び 3422547 をそれぞれ 0.47、0.51 及び 0.40%含む

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 赤血球系パラメータへの影響について

申請者は、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において認められた赤血球系パラメータへの影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において認められた赤血球系パラメータの変化の程度は軽微から中等度であり、赤血球量の低値に関連する一般状態の悪化は認められておらず、病理組織学的検査では再生性変化のみが認められ、本薬投与による造血毒性の重篤性は低いと考える。また、本薬の臨床試験において認められた主な血液学的有害事象は貧血であったが、これらの有害事象の大部分は Grade 2 以下であり、臨床使用に際して赤血球系パラメータへの影響は管理可能であった。したがって、臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 腎毒性について

申請者は、ラットを用いた 28 日間及び 3 カ月間反復投与毒性試験で認められた腎毒性について、以下のように説明している。

ラットを用いた反復投与毒性試験における標的器官は腎臓であり、代謝酵素に富む髄質外層外帯の近位尿細管上皮に変性・壊死が認められた。ラットを用いた腎毒性の発現機序の検討では、腎臓及び尿中に代謝物 M10 が多く認められ、髄質外層外帯に M10 の局在が認められた。M10 は、 β -リアーゼによる活性化に起因する腎毒性誘発代謝物の元となる代謝物と考えられ（Toxicol Appl Pharmacol 2021; 423: 115578）、ラットでは、当該部位の尿細管でシステイン S 抱合体 β -リアーゼの活性が高いことが報告されている（Toxicol Appl Pharmacol 1990; 103: 77-89、Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005; 45: 147-76 等）ことから、本薬の投与により M10 が多くかつ迅速に形成され、腎毒性誘発代謝物を生成し、腎毒性を誘発すると考えられた。なお、イヌへの反復投与では腎毒性は認められていないこと等から、ラットに特異的な変化であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ラットへの反復投与で認められた腎毒性について、ヒトにおける M10 生成の程度²¹⁾ を考慮すると、ラット特異的であるとする申請者の説明は概ね理解可能である。ただし、臨床試験における腎機能障害の発現状況も踏まえ、本薬投与時の腎機能障害に係る注意喚起の要否等について、7.R.3.5 項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、懸濁液剤、素錠及びフィルムコート錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 18）。なお、市販予定製剤は 120 mg のフィルムコート錠である。市販予定製剤と 543 試験で使用した 120 mg 素錠との間の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、令和 2 年 3 月 19 日付け薬生薬審発 0319 第 1 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により確認されている。

表 18 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含む懸濁液剤	海外第 I 相試験（321試験）
素錠（30及び120 mg）	国際共同第 I / II 相試験（543試験）
フィルムコート錠（120 mg）	国際共同第 I / II 相試験（543試験）、海外第 I 相試験（199試験、315試験、316試験、317試験、318試験、319試験、320試験及び500試験）

6.1.1 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 10 ng/mL²²⁾ であった。

6.1.2 国際共同試験

6.1.2.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2-1 : 543 試験 第 I 相パート コホート 1a、1d 及び 2d <2018 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 7 月 6 日] >）

進行固形癌患者 69 例（PK 解析対象は 67 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

²¹⁾ 国際共同第 I / II 相試験（543 試験）において、本薬 960 mg を QD で食後に経口投与した際の M10 の C_{max} は 1.2 µg/mL であった。

²²⁾ 国際共同第 I / II 相試験（543 試験）の血漿検体は、定量下限値 0.5 又は 10 ng/mL の測定法で定量された。

コホート 1a における用法・用量は、本薬 180、360、720 又は 960 mg を空腹時に QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。また、本薬 960 mg 投与時の PK に及ぼす食事の影響が、コホート 1a、1d 及び 2d に組み入れられた患者のうち 8 例において検討された。当該患者における用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 960 mg を QD で経口投与し、第 2 サイクル以降のいずれかのサイクルの第 1 日目に本薬 960 mg を空腹時²³⁾ に経口投与し、第 2 日目に本薬 960 mg を高脂肪食（総熱量約 1,000 kcal のうち脂質を約 50%含む）の摂取 30 分後に経口投与することとされた。なお、本薬 360 mg 投与時の食事の影響も検討されたものの、2 例での検討であったことから、結果の記載は省略する。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は概ね類似した。当該理由について、水における本薬の溶解度 (0.063 mg/mL) 等を考慮すると、消化管において本薬が十分に溶解しておらず吸収率が低下した可能性がある、と申請者は説明している。また、本薬 960 mg を QD で経口投与した際の本薬の蓄積率²⁴⁾ は、0.532～0.726 であった。本薬 960 mg 投与時の空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.66 [0.53, 0.83] 及び 1.25 [1.03, 1.53] であった。

表 19 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	測定日	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} ^{*1} (h)	AUC_{24h} (µg·h/mL)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ ^{*2} (h)
180	1	6	6.88 (51)	1.0 (0.50, 2.0)	43.6 (57)	40.7 (64) ^{*3}	5.71±0.81 ^{*3}
	8	6	6.44 (67)	0.73 (0.50, 1.2)	31.7 (89)	—	5.13±1.99 ^{*3}
360	1	26	6.19 (64)	1.1 (0.57, 6.2)	58.4 (63) ^{*4}	60.7 (63) ^{*5}	6.45±1.80 ^{*5}
	8	24	6.31 (43)	1.0 (0.50, 4.0)	38.9 (49) ^{*4}	—	5.53±1.84 ^{*8}
720	1	11	7.57 (59)	1.2 (0.50, 4.1)	84.0 (57) ^{*6}	80.8 (52) ^{*7}	6.45±1.95 ^{*7}
	8	11	5.45 (50)	1.1 (0.53, 4.0)	42.1 (49)	—	4.75±1.16 ^{*9}
960	1	24	8.40 (59)	1.5 (0.25, 4.8)	67.7 (77) ^{*4}	67.0 (88) ^{*5}	5.49±2.14 ^{*5}
	8	24	5.39 (65)	1.1 (0.22, 6.5)	32.4 (75) ^{*10}	—	5.07±1.08 ^{*11}

幾何平均値 (変動係数%)、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 平均値±標準偏差、*3: 5 例、*4: 22 例、*5: 17 例、*6: 9 例、*7: 8 例、*8: 21 例、*9: 7 例、*10: 18 例、*11: 15 例

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1-1: 316 試験<20 年 月～ 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 360 mg を空腹時²⁵⁾ 又は高脂肪食（総熱量 800～1,000 kcal のうち脂質を 500～600 kcal 分含む）の摂取後²⁶⁾ に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 3 日間とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.03 [0.834, 1.26] 及び 1.38 [1.14, 1.67] であった。

申請者は、当該結果に加え、543 試験において食事の影響を検討した結果 (6.1.2.1 参照) 等を考慮すると、本薬の PK に及ぼす食事の影響は限定的であり、本薬は食事の摂取状況にかかわらず投与することが可能と考える旨を説明している。

²³⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 3 時間絶食する。

²⁴⁾ 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 8 日目の AUC_{24h} の比。

²⁵⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²⁶⁾ 摂取開始から 20 分以内に完食し、摂取開始から 30 分後に本薬を投与することとされた。

6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-5 : 320 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、オメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 及び 9 日目に本薬 960 mg を空腹時²⁷⁾ に単回経口投与、第 4~9 日目にオメプラゾール 40 mg を空腹時²⁷⁾ に QD で経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.431 [0.333, 0.559] 及び 0.576 [0.472, 0.703] であった。

6.1.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-6 : 199 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 14 例²⁸⁾ を対象に、ファモチジン (H_2 受容体拮抗剤) 及びオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施され、用法・用量は以下のとおりとされた。

本薬：第 1、4 及び 11 日目の中脂肪食摂取後²⁹⁾ に 960 mg を単回経口投与³⁰⁾。

ファモチジン：第 4 日目の本薬投与 10 時間前に 40 mg を単回経口投与、及び第 4 日目の本薬投与 2 時間後に 40 mg を単回経口投与。

オメプラゾール：第 6~10 日目に 40 mg を QD で経口投与、及び第 11 日目の中脂肪食²⁹⁾ 摂取前に 40 mg を単回経口投与²⁷⁾。

その結果、本薬単独投与時に対する①ファモチジン及び②オメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.654 [0.561, 0.764] 及び 0.619 [0.536, 0.714]、並びに②0.349 [0.296, 0.411] 及び 0.414 [0.356, 0.482] であった。

申請者は、当該試験及び 320 試験 (6.1.3.2 参照) において、プロトンポンプ阻害剤及び H_2 受容体拮抗剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、プロトンポンプ阻害剤及び H_2 受容体拮抗剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンとの併用投与時について検討された。また、メトホルミン、ミタゾラム又はジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 321 試験<20 年 月~ 月>)

健康成人 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、 ^{14}C 標識体 720 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

²⁷⁾ 10 時間以上絶食後に投与する。

²⁸⁾ PK 解析対象は、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において、それぞれ 14 及び 13 例。

²⁹⁾ 中脂肪食は、総熱量約 600~850 kcal のうち、脂肪を約 22g 含むものとされた。また、摂取開始から 20 分以内に完食し、摂取開始から 30 分後に本薬を投与することとされた。

³⁰⁾ 10 時間以上絶食後に中脂肪食を摂取し、投与後 4 時間絶食する。

投与 192 時間後までの血漿中において、主に未変化体、M10 及び M24 が検出された（血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ 17.1、26.8 及び 7.81%）。

投与 312 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 5.81 及び 74.4%であった。投与 192 時間後までの尿中において、主に未変化体及び M10（システイン付加体）が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ 1.39 及び 1.49%）。投与 192 時間後までの糞中において、主に未変化体が認められた（投与放射能に対する割合は 53.0%）。

6.2.2 薬物相互作用試験

6.2.2.1 メトホルミンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-2：317 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人 13 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬がメトホルミン（MATE1 及び MATE2-K 基質）の PK 等に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 4 及び 8 日目に本薬 960 mg を経口投与、第 1 及び 8 日目にメトホルミン 850 mg を経口投与することとされた。

その結果、メトホルミン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるメトホルミンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.996 [0.913, 1.088] 及び 0.985 [0.909, 1.07] であった。

以上より、申請者は、本薬との併用投与によるメトホルミンの曝露量の増加は認められなかったことから、MATE1 及び MATE2-K 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2.2.2 イトラコナゾールとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-3：318 試験<20 年 月～ 月>）

健康成人 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、イトラコナゾール（強い CYP3A 及び P-gp 阻害剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 及び 6 日目に本薬 360 mg を経口投与、第 3 日目にイトラコナゾール 200 mg を BID、第 4～7 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.929, 1.16] 及び 1.26 [1.12, 1.42] であった。

以上より、申請者は、イトラコナゾールとの併用による本薬の曝露量の増加は限定的であったことから、CYP3A 阻害剤及び P-gp 阻害剤との併用投与に関する注意喚起は不要と考える旨を説明している。

6.2.2.3 リファンピシンとの薬物相互作用試験（CTD 5.3.3.4-4:319 試験<20 年 月～20 年 月>）

健康成人 14 例（PK 解析対象は 14 例）を対象に、リファンピシン（強い CYP3A 誘導剤）が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1、3 及び 18 日目に本薬 960 mg を経口投与、第 3 及び 5～19 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するリファンピシン反復併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.647 [0.588, 0.713] 及び 0.487 [0.420, 0.563] であった。

以上より、申請者は、CYP3A 誘導剤との併用により本薬の曝露量の低下が認められたことから、CYP3A 誘導剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2.2.4 ジゴキシンの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 315 試験<2017年12月～2018年1月>)

健康成人 14 例 (PK 解析対象は 14 例) を対象に、本薬がジゴキシン (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 及び 7 日目にジゴキシン 0.5 mg を経口投与、第 7 日目に本薬 960 mg を単回経口投与することとされた。

その結果、ジゴキシン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.91 [1.57, 2.33] 及び 1.21 [1.11, 1.33] であった。

以上より、申請者は、本薬との併用により P-gp 基質の曝露量の増加が認められたことから、治療域の狭い P-gp 基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2.2.5 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 543 試験 第 I 相パート コホート 2e<2018 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2020 年 7 月 6 日] >)

NSCLC 患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルの本薬投与開始 1 日前及び第 1 サイクルの第 15 日目にミダゾラム 2 mg を経口投与、第 1 サイクルの第 1～15 日目に本薬 960 mg を QD で経口投与することとされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{6h} の最小二乗幾何平均値の比 [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。

以上より、申請者は、本薬との併用により CYP3A 基質の曝露量の低下が認められたことから、CYP3A の基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (321 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.1 参照)。
- 国際共同第 I / II 相試験 (543 試験) の結果、腎機能³¹⁾ が正常の患者 (134 例)、並びに軽度及び中等度以上の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 180 及び 22 例) における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象、③休薬、減量に至った有害事象、④投与中止に至った有害事象及び⑤死亡に至った有害事象の発現率は、それぞれ①59.7、48.9 及び 36.4%、②51.5、43.9 及び 22.7%、③36.6、29.4 及び 18.2%、④7.5、6.1 及び 4.5%、並びに⑤16.4、14.4 及び 4.5%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

³¹⁾ eGFR (mL/min/1.73 m²) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、60 未満では中等度以上の腎機能障害と分類された。

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第 I / II 相試験（543 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 197 例を対象に、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。

その結果、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連が認められた³²⁾ものの、本薬 960 mg を空腹時に経口投与した際の $C_{\max}$ (7,550 ng/mL) における Δ QTcF の 90%CI の上限値は、4.00 ms と推定された。

以上より、申請者は、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.5 PPK 解析

国際共同第 I / II 相試験（543 試験）及び海外第 I 相試験（316 試験、317 試験、318 試験、319 試験及び 320 試験）で得られた本薬の PK データ（500 例、7,476 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.2）。本薬の PK は吸収過程に 3 つのトランジットコンパートメントと 1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①F1、②Ka、③CL/F 及び④V/F に対する共変量として、それぞれ①併用薬³³⁾、食事、高脂肪食及び疾病（健康成人、NSCLC 患者又は NSCLC 以外のがん種の患者）、②併用薬³⁴⁾及び食事（高脂肪食とそれ以外）、③性別、年齢、人種、体重、疾病（健康成人、NSCLC 患者又は NSCLC 以外のがん種の患者）、腎機能障害³⁵⁾、肝機能障害³⁶⁾、AST、ALT、総ビリルビン、血清アルブミン、ECOG PS（0、1 又は 2）、前治療歴数、スクリーニング時の病期分類、ベースライン時の腫瘍径、国籍（日本又はそれ以外）、強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤、並びに④性別、年齢、人種、体重、疾病（健康成人、NSCLC 患者又は NSCLC 以外のがん種の患者）及び国籍（日本又はそれ以外）が検討された。その結果、①F1、②Ka、③CL/F 及び④V/F に対する共変量として、それぞれ①プロトンポンプ阻害剤の併用及び高脂肪食、②高脂肪食、③性別、人種、血清アルブミン、ECOG PS 及びベースライン時の腫瘍径、並びに④性別が選択された。性別、人種、血清アルブミン、ECOG PS、ベースライン時の腫瘍径が本薬の曝露量に及ぼす影響は限定的であったこと等から、申請者は、当該共変量に基づく用量調節は不要であると考えられる旨を説明している。

6.2.6 曝露量と有効性及び安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（543 試験）から得られたデータに基づき、PPK 解析（6.2.5 参照）により推定された本薬の曝露量と有効性及び安全性との関連が検討された。

6.2.6.1 曝露量と有効性との関連

NSCLC 患者における本薬の曝露量（定常状態における AUC、 $C_{\max}$ 及び C_{trough} ）と最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率、PFS、OS、奏効期間、奏効までの期間、BTSR との関連について検討された。その結果、本薬の曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

³²⁾ 血漿中本薬濃度が 1 ng/mL 上昇することに伴い、 Δ QTcF が 0.00044 ms 延長することが推定された。

³³⁾ 強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤、P-gp の阻害剤及び誘導剤、制酸剤、プロトンポンプ阻害剤並びに H₂ 受容体拮抗剤。

³⁴⁾ プロトンポンプ阻害剤及び H₂ 受容体拮抗剤。

³⁵⁾ CKD ステージに基づき分類された。

³⁶⁾ NCI Hepatic Dysfunction Working Group 基準に基づき分類された。

6.2.6.2 曝露量と安全性との関連

本薬の曝露量（定常状態における AUC、C_{max} 及び C_{min}）と、注目した本薬と関連のある有害事象（Grade 3 以上の ALT 上昇、AST 上昇及び総ビリルビン上昇）との関連について検討された。その結果、曝露量と注目した本薬と関連のある有害事象との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.7 本薬の PK の国内外差

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 国際共同第 I / II 相試験（543 試験）において、本薬 960 mg を QD で経口投与した際の本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は表 20 のとおりであり、外国人患者と比較して日本人患者で低値を示した。しかしながら、日本人患者及び外国人患者における投与 8 日目の①C_{max}（μg/mL）及び②AUC_{24h}（μg・h/mL）の中央値（最小値，最大値）は、それぞれ①5.00（1.45, 6.78）及び 6.92（1.29, 16.5）、並びに②25.1（17.5, 33.6）及び 35.6（11.2, 111）と概ね重なったこと。

表 20 本薬の PK パラメータ

投与日 (日)		例数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{24h} (μg・h/mL)
1	日本人患者	7	5.19 (50)	47.8 (38) *1
	外国人患者	76	8.15 (56)	67.4 (70) *2
8	日本人患者	8	4.15 (40)	25.4 (23) *1
	外国人患者	69	5.86 (53)	37.4 (61) *3

幾何平均値（変動係数%）、*1：5 例、*2：64 例、*3：58 例

- PPK 解析(6.2.5 参照)により推定された本薬 960 mg を QD で経口投与した際の日本人患者(37 例)、日本人以外のアジア人患者(30 例)及びその他の外国人患者(433 例)の定常状態における本薬の①C_{max}（μg/mL）及び②AUC_{24h}（μg・h/mL）の中央値（最小値，最大値）は、それぞれ①3.62（1.38, 8.01）、3.70（1.29, 10.5）及び 4.27（0.858, 13.5）、並びに②17.8（9.65, 82.9）、18.2（8.40, 75.3）及び 22.0（4.98, 114）と概ね重なったこと。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮すると、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- PPK 解析において、軽度の肝機能障害、AST、ALT 及び総ビリルビンは本薬の CL/F に対して有意な共変量として選択されなかったこと（6.2.5 項参照）。

- 国際共同第 I / II 相試験（543 試験）の結果、肝機能³⁷⁾が正常の患者（263 例）及び軽度の肝機能障害を有する患者（72 例）における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象、③休薬、減量に至った有害事象、④中止に至った有害事象及び⑤死亡に至った有害事象の発現率は、それぞれ①51.7 及び 51.4%、②43.7 及び 48.6%、③33.8 及び 22.2%、④7.6 及び 2.8%、並びに⑤12.9 及び 19.4%であり、肝機能が正常な患者と軽度の肝機能障害を有する患者との間で有害事象の発現率に明確な差異は認められなかったこと。

一方、本薬は主に肝代謝により消失すること（6.2.1 参照）、及び中等度以上の肝機能障害を有する患者における本薬の安全性情報は限られていることを考慮すると、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与には注意が必要であり、当該内容を添付文書で注意喚起する。

なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者を対象に肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬理試験（20200362 試験）を実施中である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承した。ただし、20200362 試験については、結果が得られ次第、医療現場に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す国際共同第 I / II 相試験 1 試験、海外第 I 相試験 3 試験の計 4 試験が提出された。また、参考資料として、表 21 に示す海外第 I 相試験 6 試験が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	543 試験	I / II	<第 I 相パート> KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者 ①コホート 1a : 用量漸増パート ②コホート 2a : 用量拡大パート ③コホート 1b ④コホート 2b ⑤コホート 1c ⑥コホート 2c ⑦コホート 1d ⑧コホート 2d ⑨コホート 2e <第 II 相パート> KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者	<第 I 相パート> 214 ①69 ②60 ③13 ④13 ⑤11 ⑥0 ⑦4 ⑧14 ⑨30 <第 II 相パート> 224*1	<第 I 相パート> ①本薬 180、360、720 又は 960 mg を空腹時に QD で経口投与 ②⑨本薬 960 mg を空腹時に QD で経口投与 ③④本薬 480 mg を食後に BID で経口投与 ⑤ペムブロリズマブとの併用で、本薬 120、240、360、720 又は 960 mg を空腹時に QD で経口投与 ⑥ペムブロリズマブとの併用で、本薬 960 mg を空腹時に QD で経口投与 ⑦⑧本薬 960 mg を食後に QD で経口投与 <第 II 相パート> 本薬 960 mg を空腹時に QD で経口投与	<第 I 相パート> 忍容性 安全性 PK <第 II 相パート> 有効性 安全性

³⁷⁾ AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値の上限以下では正常、AST 及び ALT が基準値の上限の 2.5 倍未満、並びに総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満、かつ各検査値のいずれかが基準値の上限を超える場合に軽度の肝機能障害と分類された。

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
参考	海外	199 試験	I	健康成人	14	ファモチジン又はオメプラゾールとの併 用で、本薬 960 mg を食後に単回投与	PK
		319 試験	I	健康成人	14	リファンピシンとの併用で、本薬 960 mg を単回経口投与	PK
		320 試験	I	健康成人	14	オメプラゾールとの併用で、本薬 960 mg を単回経口投与	PK
	海外	316 試験	I	健康成人	14	本薬 360 mg を空腹時又は食後に単回経口 投与	PK
		500 試験	I	健康成人	13	第 1 及び 4 日目に本薬 960 mg 又は本薬 (散剤*2) 960 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		321 試験	I	健康成人	8	¹⁴ C 標識した本薬（懸濁液）720 mg を単回 経口投与	PK
		315 試験	I	健康成人	14	ジゴキシンとの併用で、本薬 960 mg を単 回経口投与	PK
		317 試験	I	健康成人	13	メトホルミンとの併用で、本薬 960 mg を 単回経口投与	PK
		318 試験	I	健康成人	14	イトラコナゾールとの併用で、本薬 360 mg を単回経口投与	PK

*1：NSCLC 患者 126 例、CRC 患者 62 例、その他固形癌患者 36 例、*2：錠剤をあらかじめ水に分散させて投与

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出され、いずれの試験においても、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-6：199 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.1.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-4：319 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.1.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-5：320 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.2：543 試験＜2018 年 8 月～実施中〔データカットオフ日：第 I 相パート 2020 年 7 月 6 日、第 II 相パート 2020 年 9 月 1 日〕＞）

KRAS G12C 変異陽性の進行・再発の固形癌患者等（目標症例数は、第 I 相パート 283 例、第 II 相パート 250 例）を対象に、本薬の有効性、安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 11 カ国、59 施設で実施された。なお、第 II 相パートでは、1 つ以上の化学療法歴³⁸⁾のある患者が対象とされた。

³⁸⁾ NSCLC 患者においては、免疫チェックポイント阻害剤、白金系抗悪性腫瘍剤又は分子標的薬（EGFR 遺伝子変異、ALK 融合遺伝子又は ROS1 融合遺伝子を有する患者の場合は、それぞれ EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤又は ROS1 阻害剤）。

用法・用量は、第Ⅰ相パートでは、本薬 180、360、720 若しくは 960 mg を QD で経口投与、480 mg を BID で経口投与、又はペムブロリズマブ³⁹⁾ との併用で、本薬 120、240、360、720 若しくは 960 mg を QD で経口投与することとされ、第Ⅱ相パートでは、本薬 960 mg を QD で経口投与することとされた。いずれのパートも疾患進行又は治験中止基準に該当するまで投与を継続することとされた。

本試験の第Ⅰ相パートに登録された 214 例（うち、日本人患者は 10 例）全例が第Ⅰ相パートの安全性の解析対象とされた。また、第Ⅱ相パートに登録された 224 例（うち、NSCLC 患者は 126 例）全例に本薬が投与され安全性の解析対象とされた。第Ⅱ相パートにおいて本薬が投与され、かつ KRAS G12C 変異陽性が中央検査機関で確認され、BICR によりベースラインにおける標的病変が特定された 218 例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。FAS のうち NSCLC 患者は 123 例（うち、日本人患者は 10 例）であった。以下、本審査報告書では、543 試験の有効性については、第Ⅱ相パートの NSCLC 患者集団（第Ⅱ相パート（NSCLC））の結果を記載する。

第Ⅰ相パートのコホート 1a（用量漸増パート）において、本薬投与開始後 21 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、960 mg QD の忍容性が確認され、安全性等に基づく検討の結果、960 mg QD が RP2D とされた⁴⁰⁾。

第Ⅱ相パートの主要評価項目として、RECIST ver.1.1 に基づく BICR による奏効率が設定された。また、有効性の解析対象のうち、NSCLC 患者集団における閾値奏効率は 23%⁴¹⁾ と設定された。第Ⅱ相パートの主要解析は、①NSCLC 患者 105 例又は②CRC 患者 60 例が登録された時点のより早い時点から 8.5 カ月が経過した時点で実施することとされた（治験実施計画書第 3 版（20 年 月 日付け）、治験実施計画書第 6 版（20 年 月 日付け））。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による奏効率（2020 年 9 月 1 日データカットオフ）の結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における最良総合効果及び奏効率の結果
（RECIST ver.1.1、FAS、BICR 判定、2020 年 9 月 1 日データカットオフ）

最良総合効果	例数 (%)	
	全体集団 123 例	日本人集団 10 例
CR	2 (1.6)	0
PR	44 (35.8)	1 (10.0)
SD	53 (43.1)	6 (60.0)
PD	20 (16.3)	2 (20.0)
NE	4 (3.2)	1 (10.0)
奏効 (CR+PR)	46	1
(奏効率 [95%CI*] (%))	(37.4 [28.8, 46.6])	(10.0 [0.3, 44.5])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第Ⅰ相パートで 30/214 例(14.0%)（360 mg QD 群：5/27 例、720 mg QD 群：3/11 例、960 mg QD 群：18/115 例、480 mg BID（食後）群：2/26 例、960 mg QD（食後）群：1/14 例、960 mg QD とペムブロリズマブとの併用群：1/4 例）、第Ⅱ相パートで 28/224 例（12.5%）に認められた。疾患進行による死亡例（第Ⅰ相パート：9 例（360 mg QD 群：

³⁹⁾ ペムブロリズマブ 200 mg を Q3W で静脈内投与することとされた。

⁴⁰⁾ 用量漸増パートには日本人患者 6 例が登録された。

⁴¹⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象としてラムシルマブとドセタキセルとの併用投与とドセタキセル単独投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験におけるラムシルマブとドセタキセルとの併用投与群の奏効率は 23%であったこと（Lancet 2014; 384: 665-73）等を参考として設定された。

2 例、720 mg QD 群：1 例、960 mg QD 群：6 例)、第Ⅱ相パート：5 例)を除く患者の死因は、第Ⅰ相パートの 360 mg QD 群で遠隔転移を伴う NSCLC 2 例及び遠隔転移を伴う結腸・直腸癌 1 例、720 mg QD 群で遠隔転移を伴う結腸・直腸癌及び遠隔転移を伴う肺癌各 1 例、960 mg QD 群で呼吸不全 2 例、誤嚥、肺腺癌、心停止、死亡、頭蓋内出血、遠隔転移を伴う新生物、膵癌、遠隔転移を伴う膵癌、大腸閉塞及び NSCLC 各 1 例、480 mg BID (食後) 群で遠隔転移を伴う結腸癌及び肺腺癌各 1 例、960 mg QD (食後) 群で NSCLC 1 例、960 mg QD とペムブロリズマブとの併用群で NSCLC 1 例、第Ⅱ相パートでは肺の悪性新生物及び NSCLC 各 4 例、心停止、心不全、胃潰瘍、血液量減少性ショック、肺腺癌、全身性炎症反応症候群、遠隔転移を伴う結腸・直腸癌、胆管細胞癌、結腸・直腸癌、死亡、子宮内膜腺癌、炎症、新生物進行、膵癌及び遠隔転移を伴う膵癌各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 6 試験が提出され、いずれの試験においても、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.1.1-1 : 316 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.2 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.1.2-1 : 500 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.3 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 321 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.4 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : 315 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.5 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.4-2 : 317 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.2.1.6 海外第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.4-3 : 318 試験<20 年 月~20 年 月>)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬の有効性及び安全性については、543 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について」(平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号)等を踏まえ、543 試験等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、543 試験の第Ⅱ相パートにおける主要評価項目及びがん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

543 試験の対象とされた進行・再発の固形癌のうち、切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、奏効が得られることにより、疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（J Clin Oncol 2006; 24: 3831-7、J Clin Oncol 2015; 33: 1008-14 等）、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、543 試験の第Ⅱ相パートにおける主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における奏効率 [95%CI]（%）は 37.4 [28.8, 46.6] であり、95%CI の下限値が閾値奏効率である 23%を上回った（7.1.2.1 参照）。当該結果に加え、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含め KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC において、KRAS G12C 変異は NSCLC 細胞の増殖の本体（oncogenic driver）であると考えられていること（3.R.1 参照）。
- 543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。
- 543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）の日本人患者集団における奏効率 [95%CI]（%）は 10.0 [0.3, 44.5] であったこと（7.1.2.1 参照）。
- 第Ⅰ相パートに登録され本薬 960 mg QD が投与された日本人の NSCLC 患者（2 例）における最良総合効果はいずれも PR であったこと。
- NSCLC の診断・治療体系及び本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと。

なお、543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による標的病変の径の和の最良変化率は図 2 のとおりであった。また、奏効持続期間⁴²⁾の中央値 [95%CI]（カ月）は、8.4 [6.9, 8.4] であった。

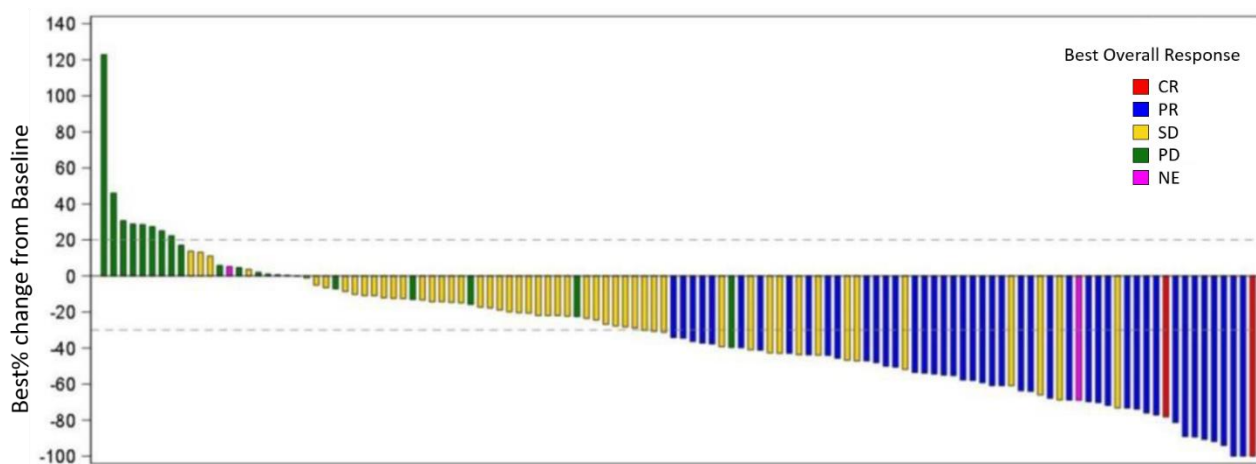


図 2 543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における標的病変の径の和の最良変化率
（RECIST ver.1.1、FAS、BICR 判定、2020 年 9 月 1 日データカットオフ）

⁴²⁾ 奏効（CR 又は PR）が確定した患者において、最初に奏効（CR 又は PR）が認められた時点から PD 又は死亡までの期間と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合には、最終の画像評価時点で打ち切りとされた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、543 試験の第Ⅱ相パートの主要評価項目とされた奏効率の結果を基に、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。また、本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) における日本人集団においても奏効が認められていること等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.3 安全性について (有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害及びILDであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意する必要があると考えるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している (543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) 以外の安全性の概要は 7.3.1.2 参照)。

543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) における安全性の概要は表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要 (543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC))	
	例数 (%)
	126 例
全有害事象	125 (99.2)
Grade 3 以上の有害事象	75 (59.5)
死亡に至った有害事象	18 (14.3)
重篤な有害事象	63 (50.0)
投与中止に至った有害事象	11 (8.7)
休薬に至った有害事象	46 (36.5)
減量に至った有害事象	5 (4.0)

543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、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%)、背部痛 20 例 (15.9%)、末梢性浮腫及び血中 ALP 増加各 17 例 (13.5%)、関節痛及び咳嗽各 16 例 (12.7%)、食欲減退 15 例 (11.9%)、貧血 14 例 (11.1%) であった。発現率が 3%以上の Grade 3 以上の有害事象は、肺炎、AST 増加及び ALT 増加各 9 例 (7.1%)、NSCLC 8 例 (6.3%)、下痢及び胸水各 7 例 (5.6%)、呼吸困難及び血中 ALP 増加各 6 例 (4.8%)、背部痛 5 例 (4.0%)、肺塞栓症、低カリウム血症及び GGT 増加各 4 例 (3.2%) であった。発

現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、NSCLC 7 例 (5.6%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、肺炎 9 例 (7.1%)、NSCLC 8 例 (6.3%)、胸水 6 例 (4.8%)、背部痛 4 例 (3.2%)、呼吸困難及び肺臓炎各 3 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、薬物性肝障害 3 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、ALT 増加 11 例 (8.7%)、下痢及び AST 増加各 10 例 (7.9%)、血中 ALP 増加 5 例 (4.0%)、肺炎 4 例 (3.2%)、悪心及び胸水各 3 例 (2.4%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において、発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC))		
	例数 (%)	
	日本人患者 11 例	外国人患者 115 例
全有害事象	11 (100)	114 (99.1)
Grade 3 以上の有害事象	8 (72.7)	67 (58.3)
死亡に至った有害事象	4 (36.4)	14 (12.2)
重篤な有害事象	6 (54.5)	57 (49.6)
投与中止に至った有害事象	2 (18.2)	9 (7.8)
休薬に至った有害事象	5 (45.5)	41 (35.7)
減量に至った有害事象	1 (9.1)	4 (3.5)

543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、肝機能異常 (日本人患者：2 例 (18.2%)、外国人患者：0 例、以下、同順) であった。同様に、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、AST 増加 (3 例 (27.3%)、6 例 (5.2%))、肺炎 (2 例 (18.2%)、7 例 (6.1%))、NSCLC (2 例 (18.2%)、6 例 (5.2%))、10%以上高かった死亡に至った有害事象は、NSCLC (2 例 (18.2%)、5 例 (4.3%))、10%以上高かった重篤な有害事象は、肺炎 (2 例 (18.2%)、7 例 (6.1%)) 及び NSCLC (2 例 (18.2%)、6 例 (5.2%))、10%以上高かった休薬に至った有害事象は、ALT 増加 (2 例 (18.2%)、9 例 (7.8%))、AST 増加 (2 例 (18.2%)、8 例 (7.0%)) 及び肝機能異常 (2 例 (18.2%)、0 例) であった。同様に、発現率が 10%以上高かった投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象として、肝機能障害、肺炎等が認め

られており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で投与中止に至った有害事象及び減量に至った有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったことに加えて、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象及び日本人患者で注意が必要な有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害としてMedDRA SMQの「肝障害（広域）」に該当する事象を集計した。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における肝機能障害の発現状況は表 25 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	40 (31.7)	22 (17.5)
AST 増加	27 (21.4)	9 (7.1)
ALT 増加	26 (20.6)	9 (7.1)
血中 ALP 増加	17 (13.5)	6 (4.8)
GGT 増加	5 (4.0)	4 (3.2)
薬物性肝障害	4 (3.2)	3 (2.4)
低アルブミン血症	4 (3.2)	0
血中ビリルビン増加	3 (2.4)	1 (0.8)

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、重篤な肝機能障害は、7/126 例（5.6%：薬剤性肝障害 2 例、AST 増加、ALT 増加、腹水、肝毒性、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ異常各 1 例（重複あり））に認められ、うち、薬物性肝障害、肝毒性、ALT 増加、AST 増加、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ異常各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った肝機能障害は、7/126 例（5.6%：薬物性肝障害 3 例、AST 増加及び ALT 増加各 2 例、血中 ALP 増加、肝機能検査値上昇及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例（重複あり））に認められた。休薬に至った肝機能障害は 17/126 例（13.5%：ALT 増加 11 例、AST 増加 10 例、ALP 増加 5 例、薬物性肝障害及び肝機能異常各 2 例、GGT 増加、肝毒性、トランスアミナーゼ異常及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った肝機能障害は 3/126 例（2.4%：ALT 増加及び AST 増加各 2 例（重複あり））に認められた。死亡に至った肝機能障害は認められなかった。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における肝機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、43.0（1、147）日であった。

また、上記以外も含めた本薬の臨床試験⁴³⁾及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

⁴³⁾ KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者を対象に、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与の忍容性等を検討することを目的とした国際共同第Ⅰ相試験（135 試験）、及び KRAS G12C 変異陽性の中国人進行固形癌患者を対象に、本薬の忍容性等を検討することを目的とした海外第Ⅰ相試験（147 試験）。

表 26 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	がん種	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
543 試験	女	6	NSCLC	ALT 増加	2	64	2	休薬	回復
				AST 増加	2	64	2	休薬	回復
	女	6	NSCLC	自己免疫性肝炎	3	51	13	休薬	回復
	男	7	NSCLC	ALT 増加	3	64	14	休薬	回復
				ALT 増加	4	105	5	休薬	回復
	男	6	NSCLC	ALT 増加	4	33	6	休薬	回復
				AST 増加	4	33	4	休薬	回復
				ALT 増加	4	54	6	中止	回復
				AST 増加	4	54	6	中止	回復
	女	8	NSCLC	AST 増加	3	43	3	休薬	回復
				ALT 増加	3	52	4	休薬	回復
				AST 増加	3	52	4	休薬	回復
	女	6	NSCLC	ALT 増加	4	43	43	休薬	回復
				AST 増加	4	43	22	休薬	回復
	女	7	NSCLC	トランスアミナーゼ上昇	4	43	不明	中止	未回復
	女	7	NSCLC	薬物性肝障害	3	70	58	中止	回復
	男	3	NSCLC	トランスアミナーゼ異常	3	44	28	休薬	回復
	男	7	NSCLC	肝毒性	3	63	38	休薬	回復
	男	7	NSCLC	ALT 増加	3	49	40	休薬	回復
				AST 増加	3	49	36	休薬	回復
	男	6	NSCLC	ALT 増加	3	87	4	休薬	回復
				AST 増加	3	87	4	休薬	回復
135 試験	女	6	NSCLC	肝機能検査値上昇	3	64	不明	中止	未回復
	男	5	肺癌	薬物性肝障害	1	25	不明	休薬	未回復
	女	7	NSCLC	ALT 増加	4	84	1	休薬	回復
	女	5	NSCLC	免疫調整性肝炎	3	87	不明	中止	未回復
	女	7	NSCLC	ALT 増加	4	61	12	休薬	回復
				AST 増加	4	61	12	休薬	回復
	男	6	NSCLC	AST 増加	3	23	7	休薬	回復
	女	4	NSCLC	薬物性肝障害	3	77	不明	休薬	未回復
	女	5	NSCLC	トランスアミナーゼ上昇	2	54	6	休薬	回復
	女	8	NSCLC	肝炎	3	93	8	休薬	回復
147 試験	男	8	NSCLC	肝機能検査値異常	2	126	23	中止	回復
	男	7	NSCLC	薬物性肝障害	不明	不明	不明	減量	不明
	男	6	NSCLC	肝細胞障害	不明	34	不明	中止	未回復
				胆汁うっ滞	不明	34	不明	中止	未回復
海外 製造販売後	女	6	肺癌	胆汁うっ滞	不明	63	不明	休薬	未回復
				肝炎	不明	63	不明	休薬	未回復
	女	5	NSCLC	肝炎	不明	不明	不明	休薬	不明
	女	5	NSCLC	肝炎	不明	不明	不明	不明	不明
	女	6	NSCLC	肝炎	不明	不明	不明	休薬	不明
	男	7	NSCLC	肝炎	不明	不明	不明	休薬	不明
	男	6	NSCLC	血中ビリルビン増加	不明	18	不明	中止	回復
				血中 ALP 増加	不明	18	不明	中止	回復
				ALT 増加	不明	12	不明	中止	回復
	女	7	NSCLC	薬物性肝障害	不明	19	不明	中止	不明
	女	5	NSCLC	肝障害	不明	356	不明	休薬	未回復

* : 543 試験では MedDRA ver.23.0、135 試験、147 試験及び海外製造販売後では MedDRA ver.24.0

機構は、本薬投与による肝機能障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下の
ように回答した。

本薬投与による肝機能障害の発現機序及びリスク因子については明確ではないが、非臨床試験において、腫瘍環境における本薬による炎症誘発性機序が示唆されていること（Nature 2019; 575: 217-223）等を考慮すると、肝機能障害は本薬の薬理作用に関連して認められる事象である可能性があると考えられる。また、543 試験において本薬 960 mg が QD 投与された化学療法歴のある NSCLC 患者のうち、（i）PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者（115 例）及び（ii）当該治療歴のない患者（11 例）において、全 Grade の肝機能障害はそれぞれ（i）32.2%及び（ii）27.3%、Grade 3 以上の肝機能障害はそれぞれ（i）17.4%及び（ii）18.2%、重篤な肝機能障害はそれぞれ（i）6.1%及び（ii）0%に認められた。さらに、上記の PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴のある患者のうち、PD-1/PD-L1 阻害剤の最終投与日と本薬開始日の間隔が（iii）3 カ月未満の患者（61 例）、（iv）3 カ月以上 6 カ月未満の患者（17 例）及び（v）6 カ月以上の患者（36 例）において、全 Grade の肝機能障害はそれぞれ（iii）42.6%、（iv）35.3%及び（v）13.9%、Grade 3 以上の肝機能障害はそれぞれ（iii）23.0%、（iv）23.5%及び（v）5.6%、重篤な肝機能障害はそれぞれ（iii）8.2%、（iv）11.8%及び（v）0%に認められた。以上より、肝機能障害の発現について、PD-1/PD-L1 阻害剤による治療歴を有すること、特に PD-1/PD-L1 阻害剤の最終投与と本薬の投与開始の投与間隔が 6 カ月未満であることが影響を及ぼしている可能性があるものの、検討された患者数が限られていること等を考慮すると、明確なリスク因子であると判断することは困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等を考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害が認められた場合の本薬投与に関する休薬、減量及び中止基準並びに肝機能障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、ILD は全 Grade で 3/126 例（2.4%）に認められ、いずれも Grade 3 以上の肺臓炎であった。重篤な ILD は、3/126 例（2.4%：肺臓炎 3 例）に認められ、うち、2 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った ILD は 2/126 例（1.6%：肺臓炎 2 例）に認められた。死亡に至った ILD、休薬に至った ILD 及び減量に至った ILD は認められなかった。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、15.0（15、126 日）日であった。

また、上記以外も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 27 のとおりであった。

表 27 重篤な ILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	がん種	人種	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
543 試験	男	5	NSCLC	日本人	肺臓炎	3	15	不明	中止	未回復
	女	6	NSCLC	外国人	肺臓炎	4	52	18	中止	回復
海外製造 販売後	女	5	NSCLC	外国人	肺臓炎	不明	53	不明	中止	未回復

*：543 試験では MedDRA ver.23.0、海外製造販売後では MedDRA ver.24.0

機構は、本薬投与による ILD の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

ILD が認められた 3 例は PD-1/PD-L1 阻害剤の治療歴、放射線照射歴等の ILD の発現のリスク因子を有する患者であるものの、本薬投与との因果関係が否定されない ILD が認められた患者数は限られていること等より、本薬投与による ILD の発現機序及びリスク因子は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められたこと等から、本薬の投与に際して ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 その他

①消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として MedDRA SOC の「胃腸障害」に該当する事象を集計した。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における消化管毒性の発現状況は表 28 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%) 126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	93 (73.8)	13 (10.3)
下痢	62 (49.2)	7 (5.6)
悪心	37 (29.4)	1 (0.8)
嘔吐	23 (18.3)	1 (0.8)
便秘	22 (17.5)	1 (0.8)
腹痛	11 (8.7)	2 (1.6)
上腹部痛	8 (6.3)	0
痔核	6 (4.8)	0
腹部膨満	5 (4.0)	0
消化不良	4 (3.2)	0
鼓腸	4 (3.2)	0

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、死亡に至った消化管障害は 1/126 例（0.8%：胃潰瘍 1 例）に認められ、本薬との因果関係は否定された。重篤な消化管障害は、11/126 例（8.7%：腹痛、便秘及び下痢各 2 例、腹水、出血性腸炎、胃潰瘍、胃腸出血、腸閉塞、悪心及び亜イレウス各 1 例（重複あり））に認められ、うち、悪心 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った消化管障害は 1/126 例（0.8%：胃潰瘍 1 例）に認められた。休薬に至った消化管障害は 12/126 例（9.5%：下痢 10 例、悪心 3 例、腹痛、嚥下障害及び出血性腸炎 1 例（重複あり））に認められた。減量に至った消化管障害は 2/126 例（1.6%：下痢 2 例）に認められた。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における消化管障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、16.0（1、272）日であった。

また、上記以外も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な消化管障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。

表 29 重篤な消化管障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	がん種	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
543 試験	男	6	NSCLC	悪心	2	85	6	休薬	回復
	女	6	NSCLC	悪心	2	48	12	休薬	回復
				腸炎	3	51	9	休薬	回復
	女	5	NSCLC	腸炎	3	67	7	休薬	回復
	男	5	NSCLC	嘔吐	3	11	2	継続	回復
				悪心	3	12	3	休薬	回復
135 試験	女	6	NSCLC	下痢	3	32	9	休薬	回復
	女	5	NSCLC	下痢	3	69	8	休薬	回復
				下痢	3	90	8	休薬	回復
	女	6	NSCLC	下痢	2	14	5	休薬	回復
	女	7	NSCLC	下痢	3	22	3	休薬	回復
	女	5	NSCLC	下痢	3	80	4	休薬	回復
海外 製造販売後	女	6	NSCLC	腸炎	3	28	5	休薬	回復
	女	不明	NSCLC	出血性下痢	不明	不明	不明	不明	回復
海外 製造販売後	男	6	NSCLC	下痢	不明	10	不明	中止	未回復

* : 543 試験では MedDRA ver.23.0、135 試験及び海外製造販売後では MedDRA ver.24.0

②腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」及び「慢性腎臓病（広域）」に該当する事象を集計した。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における腎機能障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 腎機能障害の発現状況（543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC））

PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)	
	126 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	21 (16.7)	3 (2.4)
低ナトリウム血症	7 (5.6)	1 (0.8)
低アルブミン血症	4 (3.2)	0
血中クレアチニン増加	3 (2.4)	0
高カリウム血症	3 (2.4)	0
低カルシウム血症	3 (2.4)	0
高リン酸塩血症	2 (1.6)	0
急性腎障害	1 (0.8)	1 (0.8)
白血球尿	1 (0.8)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.8)	0
正球性貧血	1 (0.8)	1 (0.8)
タンパク尿	1 (0.8)	0

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、重篤な腎機能障害は、1/126 例（0.8%：低ナトリウム血症 1 例）に認められ、本薬との因果関係が否定された。休薬に至った腎機能障害は 1/126 例（0.8%：急性腎障害 1 例）に認められた。死亡に至った腎機能障害、投与中止に至った腎機能障害及び減量に至った腎機能障害は認められなかった。

543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）における腎機能障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）は、16.0（1、252）日であった。

また、上記以外も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により重篤な腎機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤な腎機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	がん種	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
543 試験	男	5	CRC	急性腎障害	3	312	11	休薬	回復
135 試験	女	7	NSCLC	急性腎障害	3	37	不明	休薬	未回復

*：543 試験では MedDRA ver.23.0、135 試験では MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

消化管障害及び腎機能障害について、提出された臨床試験等において、本薬との因果関係が否定できない重篤な事象が認められているものの、多くの消化管障害は休薬等により短期間で軽快していること、重篤な腎機能障害の発現例数は限られていること等から、当該事象の発現状況等について製造販売後にも引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報等を医療現場に情報提供することを前提として、現時点において特別な注意喚起は必要ないと判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「KRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定され、効能・効果に関連する注意の項において、以下の旨が設定されていた。しかしながら、本申請後に、術後補助療法における本薬の有効性及び安全性は検討されていないことを踏まえ、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨が追加された。

- ・ 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、KRAS G12C 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、体外診断用医薬品又は医療機器を用いて測定すること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項で以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、KRAS G12C 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- ・ 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、切除不能な進行・再発のNSCLC に対する本薬投与に係る記載内容は以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.5.2021) :
 - 化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する二次治療として本薬投与は推奨される。

申請者は、KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

543試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) において、本薬の臨床的有用性が示されたことから (7.R.2及び7.R.3参照)、本薬はがん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

543試験の第Ⅱ相パートは化学療法歴のある患者が対象であり、化学療法歴のない患者を対象として本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨及び添付文書の臨床試験の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切である。なお、現時点では、本薬の術後補助療法としての有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「KRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

なお、化学療法歴のあるKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者における本薬と既存の化学療法（ドセタキセル等）との使い分けについて、本薬と他の化学療法との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、543試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) の結果を踏まえると、既存の治療薬と比較して、本薬は良好な有効性及び安全性プロファイルを示したと考えることから、本薬の使用が優先されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

543 試験の第Ⅱ相パートの対象患者は、化学療法歴のある患者であり、化学療法歴のない患者における本薬の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、効能・効果において、本薬の投与対象はがん化学療法後に増悪した患者である旨を明確に設定する必要があると判断した。また、本申請においては、主要評価項目を奏効率とした 543 試験の第Ⅱ相パート (NSCLC) の結果に基づき本薬の有効性が検討されており、本薬の延命効果に関する検証的な臨床試験成績は得られていないこと等を考慮すると、既存の化学療法（ドセタキセル等）よりも本薬の使用が優先されるか否かについて結論付けることは困難である。したがって、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する注意の項において、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本薬投与の可否を判断する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 KRAS G12C遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する KRAS G12C 変異の検査について、以下のよう

に説明している。

543 試験の第Ⅱ相パートにおいては、中央検査機関において「Qiagen therascreen PCR Kit」で実施された腫瘍組織検体を用いた検査結果に基づき、KRAS G12C 変異陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた（7.1.2.1 参照）。

今般、①「Qiagen therascreen PCR Kit」（株式会社キアゲン）及び②「Guardant360」（ガーダントヘルスジャパン株式会社）の承認申請が、本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として行われており、下記の理由から、本薬の有効性及び安全性が期待される KRAS G12C 変異陽性の NSCLC 患者を適切に特定可能であると考えられる。

- 「Guardant360」は、血液検体を用いて腫瘍由来の DNA における遺伝子変異を検出する検査システムであり、同等性試験の結果、腫瘍組織検体を用いた「Qiagen therascreen PCR Kit」との良好な判定一致率が確認されていること。

以上より、本薬の使用にあたっては「Qiagen therascreen PCR Kit」又は「Guardant360」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項を下記のように整備して設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設により、KRAS G12C 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはソトラシブとして 960 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、以下の旨が設定されていた。

- 本薬を投与する時間帯について。
- 飲み忘れ及び嘔吐時の服用について。
- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはソトラシブとして960 mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の試験成績等を基に設定した用法・用量で実施した543試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において、化学療法歴のあるKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬の申請用法・用量を960 mgをQDで経口投与と設定した。

- 543 試験の第Ⅰ相の用量漸増パートにおいて、本薬 180、360、720 又は 960 mg を QD で経口投与した結果、本薬の MTD は決定されなかったものの、960 mg QD 群で奏効が認められたこと等から、本薬の RP2D は 960 mg を QD で経口投与することとされたこと。

なお、下記の点等を踏まえ、543 試験に本薬 240 mg QD 投与と本薬 960 mg QD 投与との有効性及び安全性を比較するコホートを追加し、本邦からも参加を予定している。今後、当該コホートも含めた他の臨床試験の成績、製造販売後の使用経験における情報等を踏まえ、本薬の用量変更について検討する予定である。

- 543 試験において本薬 180、360、720 又は 960 mg を QD 投与した際の曝露量は概ね類似したこと（6.1.2.1 参照）。
- 本薬の 180、360、720 又は 960 mg を QD で投与された各パートにおいて、各 1 例以上で奏効が認められ、安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。
- PPK 解析により本薬 240 mg QD 投与時と 960 mg QD 投与時の曝露量は同様であると推定された⁴⁴⁾ことから、本薬の 240 mg QD 投与の有効性が期待できると考えること。

上記のとおり、用量の適切性について、引き続き検討を行うものの、543 試験の第Ⅱ相パート（NSCLC）において本薬 960 mg QD 投与の一定の有効性が示され、安全性は忍容可能であったことから、当該試験結果に基づき、本薬の用法・用量を設定することは可能と考える。

また、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該併用は推奨できないことについて医療現場に注意喚起する必要があると考えること等から、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

⁴⁴⁾ 本薬 240、480 又は 960 mg を QD 投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC は、いずれも 3.86 µg/mL 及び 24.3 µg·h/mL と推定された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬 960 mg QD 投与以外の用法・用量を投与した際の本薬の有効性及び安全性に関する情報が現時点で限られていること等から、より適切な用量が設定できる可能性はあると考えるものの、543 試験の第 II 相パート（NSCLC）において、化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の NSCLC 患者に対する本薬の一定の有効性が示され、安全性は忍容可能であったこと等から、本薬の用法・用量を 960 mg QD 投与と設定することは可能と判断した。

なお、用法・用量に関連する注意について、内服する時間帯、並びに飲み忘れ及び嘔吐時にかかる注意喚起については、薬剤投与における一般的な注意事項であることから設定不要であり、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を設定することは適切であると判断した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

543試験では、本薬の用量調節基準が設定され、当該設定に従うことにより本薬の臨床的有用性が示されたこと及び下記の点から、当該設定に準じた本薬の休薬・減量・中止の目安を用法・用量に関連する注意の項において設定する。

- 本薬240 mg QD投与時及び480 mg QD投与時の曝露量は960 mg QD投与時と同様であると推定された⁴⁴⁾ものの、543試験の960 mg QD投与患者において本薬との因果関係が否定されないGrade 3以上の有害事象により本薬投与を休薬した後に543試験の用量調整基準に基づき本薬の投与を再開した36/339例（10.6%）のうち、32/36例（88.9%）は当該事象の再発による本薬の投与中止に至らず継続可能であったこと。

ただし、肝機能障害発現時については、下記の変更等を加えた上で、本薬の休薬・減量・中止の目安を用法・用量に関連する注意の項において設定する。

- 543 試験では「AST>3.0×ULN 又は ALT>3.0×ULN、かつ INR>1.5×ULN」が認められた患者において、本薬の投与を中止する旨が規定されていたものの、543 試験において当該規定に該当する患者は認められなかった。本薬の投与中止基準として「AST>3.0×ULN 又は ALT>3.0×ULN、かつ総ビリルビン>2.0×ULN」を設定することにより、肝機能障害に関わる用量調整は適切に実施されることが等から当該規定は設定しない。
- 543 試験では「症状を伴う Grade 2 の AST 増加又は ALT 増加、Grade 3 の AST 増加又は ALT 増加、若しくは ALP>8.0×ULN」を認めた場合に副腎皮質ホルモン剤の投与が規定されていたものの、543 試験において本薬 960 mg が QD 投与された化学療法歴のある NSCLC 患者のうち、肝機能障害が認められ（i）副腎皮質ホルモン剤を投与された患者（14 例）及び（ii）副腎皮質ホルモン剤を投与されなかった患者（37 例）において、回復した Grade 3 以上の肝機能障害はそれぞれ（i）42.9%（3/7 例）及び（ii）88.9%（16/18 例）、回復した重篤な肝機能障害はそれぞれ（i）66.7%（2/3 例）及び（ii）75.0%（3/4 例）に認められたこと等から、本薬投与の休薬及び減量により管理可能であること、副腎皮質ホルモン剤の投与による有用性は明確に示されなかったと考えること等から当該規定は設定しない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

543 試験において認められた肝機能障害の発現状況等を考慮し、肝機能障害発現時に係る本薬の休薬・減量・中止基準の変更について、申請者の説明を了承した。

なお、減量基準として設定された 240 mg QD 投与及び 480 mg QD 投与時と、960 mg QD 投与時の曝露量の推定値は同様であるものの、Grade 3 以上の有害事象により休薬及び減量投与された患者において当該基準に基づく用量調節により適切に管理可能であったこと等から、下記の点について、適切に対応することを前提として、当該基準に基づいた休薬・減量・中止の目安を設定することは適切であると判断した。

- 543 試験で検討された用量範囲における本薬の曝露量に関する情報を、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供すること。
- 543 試験における本薬 240 mg QD 投与と本薬 960 mg QD 投与との有効性及び安全性を比較するコホートの成績を踏まえ、当該試験成績に基づく用量調節基準の再検討が必要となる可能性があることに留意すること。

以上より、用法・用量に関連する注意の項における本薬の休薬・減量・中止基準について、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。
240 mg/日の投与量に対して忍容性が認められない場合は投与を中止すること。

本薬の減量レベル

減量レベル	投与量
通常投与量	960 mg/日
1 段階減量	480 mg/日
2 段階減量	240 mg/日

副作用発現時の休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
肝機能障害	症候性の Grade 2 の AST 増加若しくは ALT 増加又は Grade 3 以上の AST 増加若しくは ALT 増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
	AST>3.0×ULN 又は ALT>3.0×ULN、かつ総ビリルビン>2.0×ULN	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3 又は 4（ただし、悪心、嘔吐、下痢は、適切な処置を行っても症状が継続する場合）	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

*：Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、肝機能障害患者に対する本薬投与時の安全性情報は限られていること等から、肝機能障害患者への投与を設定した。

調査予定症例数については、有害事象を一定の精度で検出可能と考える症例数等を考慮し、300 例と設定した。

観察期間については、543 試験における患者の大部分で本薬の投与期間は 12 カ月以内であったことを考慮し、12 カ月間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含め本薬投与時の安全性情報は限られていることから、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討等を踏まえ、肝機能障害及びILDを設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切であると判断した。

本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国際共同第 I / II 相試験 (543 試験)

7.3.1.1 第 I 相パート

コホート 1a において、有害事象は①本薬 180 mg QD 投与で 6/6 例 (100%)、②本薬 360 mg QD 投与で 26/27 例 (96.3%)、③本薬 720 mg 投与で 11/11 例 (100%)、④本薬 960 mg QD 投与で 24/25 例 (96.0%) に認められ、本薬との関連が否定できない有害事象は①2/6 例 (33.3%)、②19/27 例 (70.4%)、③9/11 例 (81.8%)、④11/25 例 (44.0%) に認められた。各群で 20%以上に認められた有害事象は、①疲労及び食欲減退各 4 例 (66.7%)、下痢、悪心、腹痛、上気道感染、背部痛、筋骨格痛、咳嗽及び呼吸困難各 2 例 (33.3%)、②下痢 11 例 (40.7%)、悪心、疲労及び背部痛各 7 例 (25.9%)、関節痛及び浮動性めまい各 6 例 (22.2%)、③便秘 7 例 (63.6%)、下痢、不眠症及び呼吸困難各 4 例 (36.4%)、浮動性めまい 3 例 (27.3%)、④下痢 6 例 (24.0%)、咳嗽 5 例 (20.0%) であった。

重篤な有害事象は①1/6 例 (16.7%)、②14/27 例 (51.9%)、③6/11 例 (54.5%)、④10/25 例 (40.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は②肺炎、遠隔転移を伴う結腸・直腸癌及び呼吸困難各 2 例 (7.4%)、③遠隔転移を伴う肺癌 2 例 (18.2%)、④遠隔転移を伴う肺癌及び胸水各 3 例 (12.0%) であった (①は該当なし)。

本薬の投与中止に至った有害事象は①0/6 例、②0/27 例、③0/11 例、④1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は④遠隔転移を伴う肺癌 1 例であった。

コホート 2a において、有害事象は 59/60 例 (98.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/60 例 (55.0%) に認められた。20%以上に認められた有害事象は、嘔吐 18 例 (30.0%)、下痢 15 例 (25.0%)、腹痛及び疲労各 14 例 (23.3%)、悪心 13 例 (21.7%) であった。

重篤な有害事象は 29/60 例 (48.3%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 6 例 (10.0%)、小腸閉塞 4 例 (6.7%)、腹痛及び膵癌各 3 例 (5.0%)、嘔吐、疲労及び遠隔転移を伴う膵癌各 2 例 (3.3%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 7/60 例（11.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は心停止、嚥下障害、小腸閉塞、肺炎、ALT 増加、AST 増加、血中 ALP 増加、中枢神経系壊死及び頭蓋内出血各 1 例であり、うち、ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

コホート 1b において、有害事象は 12/13 例（92.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/13 例（61.5%）に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、悪心 5 例、下痢及び疲労各 4 例、ALT 増加、AST 増加及び浮動性めまい各 3 例であった。

重篤な有害事象は 4/13 例（30.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、肺炎 2 例、心筋虚血、腹痛、高カルシウム血症及び遠隔転移を伴う結腸・直腸癌各 1 例であり、うち、高カルシウム血症 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/13（15.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は肺炎、ALT 増加及び AST 増加各 1 例（7.7%）であり、うち ALT 増加及び AST 増加各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

コホート 2b において、有害事象は 12/13 例（92.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 7/13 例（53.8%）に認められた。3 例以上に認められた有害事象は、下痢 5 例（38.5%）、悪心 4 例（30.8%）、ALT 増加及び AST 増加各 3 例（23.1%）であった。

重篤な有害事象は 4/13 例（30.8%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は ALT 増加及び AST 増加各 3 例（23.1%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/13 例（15.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は ALT 増加、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例（7.7%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

コホート 1c において、有害事象はペムブロリズマブと①本薬 360 mg QD との併用投与群 5/5 例（100%）、②本薬 720 mg QD との併用投与群 2/2 例（100%）、③本薬 960 mg QD との併用投与群 4/4 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①2/5 例（40.0%）、②2/2 例（100%）、③3/4 例（75.0%）に認められた。

重篤な有害事象は①2/5 例（40.0%）、②0/2 例、③4/4 例（100%）に認められた。認められた重篤な有害事象は①大腸炎及び肺塞栓症各 1 例（20.0%）、③大腸炎、腹痛、悪心、自己免疫性肝炎、大腸感染、過量投与、NSCLC 及び頭痛各 1 例（25.0%）であり、うち、①大腸炎 1 例、③大腸炎、悪心及び自己免疫性肝炎各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①1/5 例（20.0%）、②0/2 例、③0/4 例に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は①大腸炎 1 例（20.0%）であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

コホート 1d において、有害事象は 4/4 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/4 例（75.0%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は嘔吐、血中 ALP 増加及び低カリウム血症各 2 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 2/4 例（50.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は下痢、十二指腸潰瘍、胃潰瘍及び小腸閉塞各 1 例（25.0%）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 1/4 例（25.0%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は ALT 増加及び AST 増加各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

コホート 2d において、有害事象は 13/14 例（92.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/14 例（57.1%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は下痢 4 例（28.6%）、疲労、末梢性浮腫、ALT 増加、味覚不全及びそう痒症各 2 例（14.3%）であった。

重篤な有害事象は 3/14 例（21.4%）に認められた。認められた重篤な有害事象は大腿骨頸部骨折、筋骨格系胸痛、悪性胸水、NSCLC 及び急性呼吸不全各 1 例（7.1%）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

コホート 2e において、有害事象は 28/30 例（93.3%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 19/30 例（63.3%）に認められた。20%以上に認められた有害事象は下痢 8 例（26.7%）、疲労 7 例（23.3%）、貧血、背部痛及び浮動性めまい各 6 例（20.0%）であった。

重篤な有害事象は 17/30 例（56.7%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は呼吸不全 4 例（13.3%）、肺炎及び胸水各 2 例（6.7%）であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/30 例（6.7%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は嘔吐及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例（3.3%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 第Ⅱ相パート

有害事象は①NSCLC 患者 125/126 例（99.2%）、②CRC 患者 60/62 例（96.8%）、③その他固形癌患者 29/36 例（80.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①88/126 例（69.8%）、②34/62 例（54.8%）、③10/36 例（27.8%）に認められた。①～③のいずれかで発現率が 15%以上の有害事象は表 32 のとおりであった。

表 32 発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)					
	NSCLC 126 例		CRC 62 例		その他固形癌 36 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	125 (99.2)	75 (59.5)	60 (96.8)	23 (37.1)	29 (80.6)	18 (50.0)
胃腸障害						
下痢	62 (49.2)	7 (5.6)	19 (30.6)	2 (3.2)	6 (16.7)	2 (5.6)
悪心	37 (29.4)	1 (0.8)	16 (25.8)	0	6 (16.7)	0
嘔吐	23 (18.3)	1 (0.8)	11 (17.7)	1 (1.6)	3 (8.3)	1 (2.8)
便秘	22 (17.5)	1 (0.8)	6 (9.7)	0	1 (2.8)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	31 (24.6)	2 (1.6)	7 (11.3)	1 (1.6)	4 (11.1)	1 (2.8)
臨床検査						
AST 増加	27 (21.4)	9 (7.1)	7 (11.3)	2 (3.2)	3 (8.3)	0
ALT 増加	26 (20.6)	9 (7.1)	5 (8.1)	1 (1.6)	3 (8.3)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	24 (19.0)	6 (4.8)	2 (3.2)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	20 (15.9)	5 (4.0)	5 (8.1)	1 (1.6)	2 (5.6)	0

重篤な有害事象は①63/126 例 (50.0%)、②17/62 例 (27.4%)、③17/36 例 (47.2%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、①肺炎 9 例 (7.1%)、NSCLC 8 例 (6.3%)、胸水 6 例 (4.8%)、背部痛 4 例 (3.2%)、呼吸困難及び肺臓炎各 3 例 (2.4%)、腹痛、便秘、下痢、胆嚢炎、薬物性肝障害、蜂巣炎、大腿骨頸部骨折、肺の悪性新生物、咳嗽、喀血及び肺塞栓症各 2 例 (1.6%)、②小腸閉塞 4 例 (6.5%)、胆管炎 3 例 (4.8%)、③胆管炎 4 例 (11.1%)、腹水、遠隔転移を伴う膀胱癌及び腫瘍疼痛各 2 例 (5.6%) であり、うち、①肺臓炎 2 例、薬物性肝障害、蜂巣炎及び呼吸困難各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は①11/126 例 (8.7%)、②1/62 例 (1.6%)、③0/36 例に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は①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%) であり (②及び③は該当なし)、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (199 試験)

有害事象は①本薬単独投与時で 1/14 例 (7.1%)、②ファモチジン単独投与時で 0/14 例、③オメプラゾール単独投与時で 0/14 例、④本薬とファモチジンとの併用投与時で 0/14 例、⑤本薬とオメプラゾールとの併用投与時で 0/14 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (319 試験)

有害事象は①第 1 日目の本薬単独投与時で 2/14 例 (14.3%)、②第 3 日目の本薬とリファンピシンとの併用投与時で 14/14 例 (100%)、③第 5～17 日目のリファンピシン単独投与時で 3/14 例 (21.4%)、④第 18 日目の本薬とリファンピシンとの併用投与時で 1/14 例 (7.1%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①1/14 例 (7.1%)、②14/14 例 (100%)、③2/14 例 (14.3%)、④0/14 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は②変色便 3 例 (21.4%)、③変色便 2 例 (14.3%) であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (320 試験)

有害事象は①本薬単独投与時で 0/14 例、②オメプラゾール単独投与時で 1/14 例 (7.1%)、③本薬とオメプラゾールとの併用投与時で 0/14 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①0/14 例、②1/14 例 (7.1%)、③0/14 例に認められた。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験 (316 試験)

有害事象は、①本薬空腹時投与で 2/14 例 (14.3%)、②本薬食後投与で 0/14 例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①1/14 例 (7.1%)、②0/14 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験 (500 試験)

有害事象は①本薬（錠剤）投与時で 2/13 例（15.4%）、②本薬（散剤）投与時で 0/13 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①2/13 例（15.4%）、②0/13 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験 (321 試験)

有害事象は 2/8 例（25.0%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験 (315 試験)

有害事象は①ジゴキシン単独投与時で 1/14 例（7.1%）、②本薬とジゴキシンとの併用投与時で 2/14 例（14.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①0/14 例、②1/14 例（7.1%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第 I 相試験 (317 試験)

有害事象は①本薬単独投与時で 1/13 例（7.7%）、②メトホルミン単独投与時で 4/13 例（30.8%）、③本薬とメトホルミンとの併用投与時で 1/13 例（7.7%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は①0/13 例、②2/13 例（15.4%）、③1/13 例（7.7%）例に認められた。2 例以上に認められた有害事象は②下痢 2 例（15.4%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第 I 相試験 (318 試験)

有害事象は①本薬単独投与時で 2/14 例（14.3%）、②イトラコナゾール単独投与時で 2/14 例（14.3%）、③本薬とイトラコナゾールとの併用投与時で 0/14 例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/14 例（7.1%）、②0/14 例、③0/14 例に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、G12C 変異を有する KRAS を介したシグナル伝達を阻害することにより、アポトーシスを誘導することで、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、当該疾患に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。また機構は、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 11 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ルマケラス錠 120 mg
[一 般 名] ソトラシブ
[申 請 者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和 3 年 4 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、以下の点等を考慮すると、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対し、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- ・ がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の進行・再発の固形癌患者等を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (543 試験) の第 II 相パート (NSCLC) において、主要評価項目とされた BICR 判定による奏効率 [95%CI] (%) は、37.4 [28.8, 46.6] (46/123 例) であったこと。
- ・ 本薬は NSCLC 細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である KRAS G12C 変異を標的とした阻害剤であること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、肝機能障害及びILDであり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、KRAS G12C 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用量の適切性については、引き続き検討を行う必要があると考えるものの、543 試験の第Ⅱ相パート(NSCLC)の結果等を踏まえ、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはソトラシブとして 960 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示したところ、申請者は概ねこれに従う旨を回答した上で、副作用発現時の用量調節基準について、以下のように回答した。

543 試験では ILD に関する用量調節基準は設定されなかったものの、ILD は死亡を含む重大な転帰に至る可能性のある事象であること等を考慮すると、いずれの Grade であっても ILD が確認された場合は投与中止することが適切と考えることから、ILD 発現時の用量調節基準を追加した上で、下記のとおり用法・用量に関連する注意の項を設定する。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。
240 mg/日の投与量に対して忍容性が認められない場合は投与を中止すること。

本薬の減量レベル

減量レベル	投与量
通常投与量	960 mg/日
1 段階減量	480 mg/日
2 段階減量	240 mg/日

副作用発現時の休薬、減量及び中止基準

副作用	程度*	処置
肝機能障害	症候性の Grade 2 の AST 増加若しくは ALT 増加又は Grade 3 以上の AST 増加若しくは ALT 増加	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。
	AST>3.0×ULN 又は ALT>3.0×ULN、かつ総ビリルビン>2.0×ULN	本薬の投与を中止する。
ILD	全 Grade	本薬の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade3 又は 4（ただし、悪心、嘔吐、下痢は、適切な処置を行っても症状が継続する場合）	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は 1 段階減量して投与再開できる。

*：Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明に加え、下記の点を考慮し、申請者の回答を了承した。

- 543 試験において、Grade 3 の ILD 発現後に本薬を休薬した後、ILD の転帰が軽快又は回復し、投与を再開した患者は認められなかったこと。
- 543 試験において、Grade 3 の ILD 発現後に本薬を休薬した後、ILD の転帰が未回復のまま死亡した日本人患者が認められていること⁴⁵⁾。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 300 例、観察期間を 12 カ月間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、肝機能障害及び ILD を設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集することが適切であるとであると判断した。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験にお

⁴⁵⁾ 当該患者については、疾患進行による死亡と判定された。

ける発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、肝機能障害及びILDを設定した上で、肝機能障害患者における本薬の安全性情報を含めて情報収集する計画とする。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ300例及び12カ月間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表33に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表34及び表35に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表33 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• 肝機能障害 • ILD	該当なし	• 肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表34 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 市販直後調査 • 特定使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（20190009試験の継続試験）	該当なし	• 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供

表35 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	12カ月間
調査予定症例数	300例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害及びILD 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症、肝機能障害の有無、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬、抗腫瘍効果等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病

用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

[用法・用量]

通常、成人にはソトラシブとして 960 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告]

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、KRAS G12C 変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。
3. 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。
4. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。
240 mg/日の投与量に対して忍容性が認められない場合は投与を中止すること。

本剤の減量レベル

減量レベル	投与量
通常投与量	960 mg/日
1段階減量	480 mg/日
2段階減量	240 mg/日

副作用発現時の休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
肝機能障害	症候性のGrade 2のAST増加若しくはALT増加又はGrade 3以上のAST増加若しくはALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
	正常値上限の3倍を超えるAST増加又はALT増加、かつ正常値上限の2倍を超える総ビリルビン増加	本剤の投与を中止する。
間質性肺疾患	全Grade	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3又は4（ただし、悪心、嘔吐、下痢は適切な処置を行っても症状が継続する場合）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AKT	protein kinase B	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央判定
BID	bis in die	1 日 2 回
BRAF	B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ B1
BTSR	best tumor size response	腫瘍径の和におけるベースラインからの変化率の最大値
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal carcinoma	結腸・直腸癌
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したソトラシブ
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸がん臨床研究グループ
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	棘皮動物微小管会合タンパク様 4
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GDP	guanosine diphosphate	グアノシン二リン酸
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPMC	hydroxypropylmethylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース

略語	英語	日本語
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）
ICH Q3A ガイドライン		「「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」の一部改定について」（平成 18 年 12 月 4 日付け薬食審査発第 1204001 号）
IL	interleukin	インターロイキン
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	international normalized ratio	国際標準比
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITD	internal tandem duplication	遺伝子内縦列重複
K _i	inhibition constant	阻害定数
KIM-1	kidney injury molecule-1	
KIT	mast/stem cell growth factor receptor	幹細胞増殖因子受容体
KRAS		Kirsten ラット肉腫 2 ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
KRAS G12C 変異		KRAS の 12 番目のグリシンがシステインに置換された変異
KRAS G12D 変異		KRAS の 12 番目のグリシンがアスパラギン酸に置換された変異
KRAS G12V 変異		KRAS の 12 番目のグリシンがバリンに置換された変異
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MEK1/2	mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ 1/2
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳類ラパマイシン標的タンパク
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	
NDR2	nuclear Dbf2 related kinase 2	核 Dbf2 関連キナーゼ 2
NE	not evaluable	評価不能

略語	英語	日本語
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	neurotrophic receptor kinase	
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD	progressive disease	進行
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PKNB	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RAF1	Raf-1 proto-oncogene serine/threonine-protein kinase	v-raf マウス肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ 1
RAS	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子産物ホモログ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
RP2D	recommended phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
S6	ribosomal protein S6	
SBECD	sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium	スルホブチルエーテル β-シクロデキストリンナトリウム
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SMQ	standard MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SOS1	son of sevenless homolog 1	
TPM3	tropomyosin 3	
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素

略語	英語	日本語
ULN	upper limit of normal	正常上限
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 2020 年版 IV期 非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会編
135 試験		20190135 試験
147 試験		20190147 試験
199 試験		20200199 試験
315 試験		20190315 試験
316 試験		20190316 試験
317 試験		20190317 試験
318 試験		20190318 試験
319 試験		20190319 試験
320 試験		20190320 試験
321 試験		20190321 試験
426 試験		20200426 試験
500 試験		20190500 試験
543 試験		20170543 試験
承認申請		製造販売承認申請
ドセタキセル		ドセタキセル水和物
ペムブロリズマブ		ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
本薬		ソトラシブ
メトホルミン		メトホルミン塩酸塩
ラムシルマブ		ラムシルマブ（遺伝子組換え）