

審査報告書

令和7年8月6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6年11月8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（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、がん化学療法後に増悪した **KRAS G12C** 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対するソトラシブとパニツムマブ（遺伝子組換え）との併用投与の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。

[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

がん化学療法後に増悪した **KRAS G12C** 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜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＞

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。

＜がん化学療法後に増悪した **KRAS G12C** 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 7 年 7 月 1 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 6 年 11 月 8 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]

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**
KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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**

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。

＜**KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌**＞

パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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
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	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
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
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	8
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	31
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	31

[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

ソトラシブは、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。

本邦において、ソトラシブは 2022 年 1 月に「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」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与に係る臨床開発として、米国 Amgen 社により、KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者等を対象とした国際共同第 I b 相試験（CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H）及び国際共同第 III 相試験（CodeBreaK 300 試験）が、それぞれ 2020 年 6 月及び 2022 年 4 月より実施された。

米国では、CodeBreaK 300 試験を主要な臨床試験成績として、2024 年 4 月に承認申請が行われ、2025 年 1 月に「Lumakras, in combination with panitumumab, for the treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated mCRC as determined by an FDA approved-test, who have received prior fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy.」を効能・効果として承認された。

なお、2025 年 5 月時点において、KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は 4 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H 及び CodeBreaK 300 試験への患者登録が、それぞれ 20██ 年 █ 月及び 20██ 年 █ 月より開始された。

今般、CodeBreaK 300 試験を主要な試験成績として、KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与に係るソトラシブ及びパニツムマブの一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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 シグナル伝達に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

KRAS G12C 変異を有する CRC 患者由来 █████ 腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス¹⁾（3 例/群）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ソトラシブの阻害作用が、ECLIA 法により検討された。腫瘍体積が約 500 mm³に達した時点で、ソトラシブ 10、30 及び 100 mg/kg が単回経口投与され、対照（30% SBECD）群に対するソトラシブ投与 2 時間後の腫瘍組織におけ

¹⁾ 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

る ERK1/2 のリン酸化率²⁾ が算出された。その結果、ソトラシブ 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±標準誤差、n=3）は、それぞれ 98.38±11.83、42.48±7.56 及び 32.03±2.22%であり、対照群と比較して、ソトラシブ 30 及び 100 mg 群で統計学的に有意な ERK1/2 のリン酸化に対する阻害作用が認められた（30 mg 群：p<0.001、100 mg 群：p<0.0001、いずれも Dunnett の多重比較検定）。また、ソトラシブ 100 mg/kg 投与 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（平均値±標準誤差、n=3）は、それぞれ 27.22±1.35、34.41±3.14 及び 57.18±3.86%であった。

3.1.2 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.2.1 *in vivo* (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-3)

腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス¹⁾（10 例/群）を用いて、ソトラシブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 23 日目から、ソトラシブ 3、10、30 及び 100 mg/kg が QD で 24 日間経口投与され、1 週間に 2 回、腫瘍体積が算出された。その結果、第 47 日目において、対照（30% SBEC D）群と比較して、すべてのソトラシブ群及びソトラシブ 3 mg/kg 群と比較して、ソトラシブ 10 mg/kg 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）。

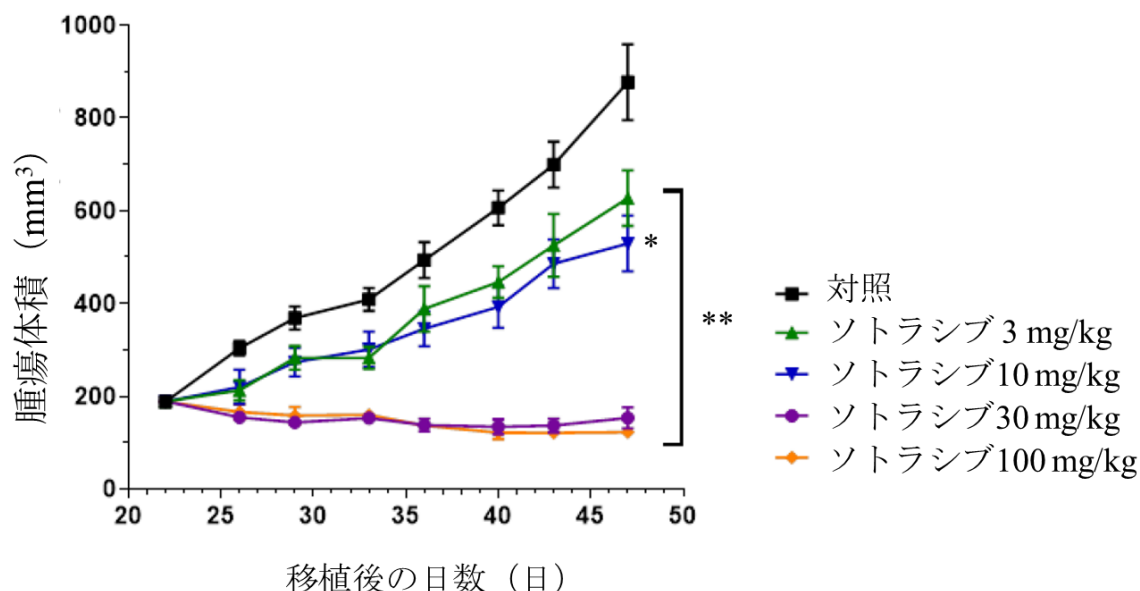


図 1 腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウスにおける腫瘍増殖抑制作用

n=10、平均値±標準誤差、*：ソトラシブ 3 mg/kg 群に対して p<0.05（Dunnett の多重比較検定）、**：対照群に対して p<0.0001（Dunnett の多重比較検定）

KRAS G12C 変異を有する CRC 患者由来 腫瘍組織片を皮下移植した NSG マウス¹⁾（10 例/群）を用いて、ソトラシブ又はパニツムマブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後第 29 日目から、①ソトラシブ 3 若しくは 10 mg/kg、②パニツムマブ 500 µg、又は③ソトラシブ 3 若しくは 10 mg/kg 及びパニツムマブ 500 µg が、QD で経口（ソトラシブ）又は 1 週間に 2 回腹腔内（パニツムマブ）にて 32 日間投与され、1 週間に 2 回、腫瘍体積が算出された。その結果、第 61 日目において、対照（30% SBEC D 及びリン酸緩衝生理食塩水）群と比較して、すべての薬剤群、並びにソトラシブ単独群又はパニツムマブ単独群と比較して、ソトラシブ/パニツムマブ群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認めら

²⁾ リン酸化率 (%) = { (ソトラシブ群における ERK1/2 に対するリン酸化 ERK1/2 の比) / (対照 (30% SBEC D) 群における ERK1/2 に対するリン酸化 ERK1/2 の比) } × 100

れた（図2）。

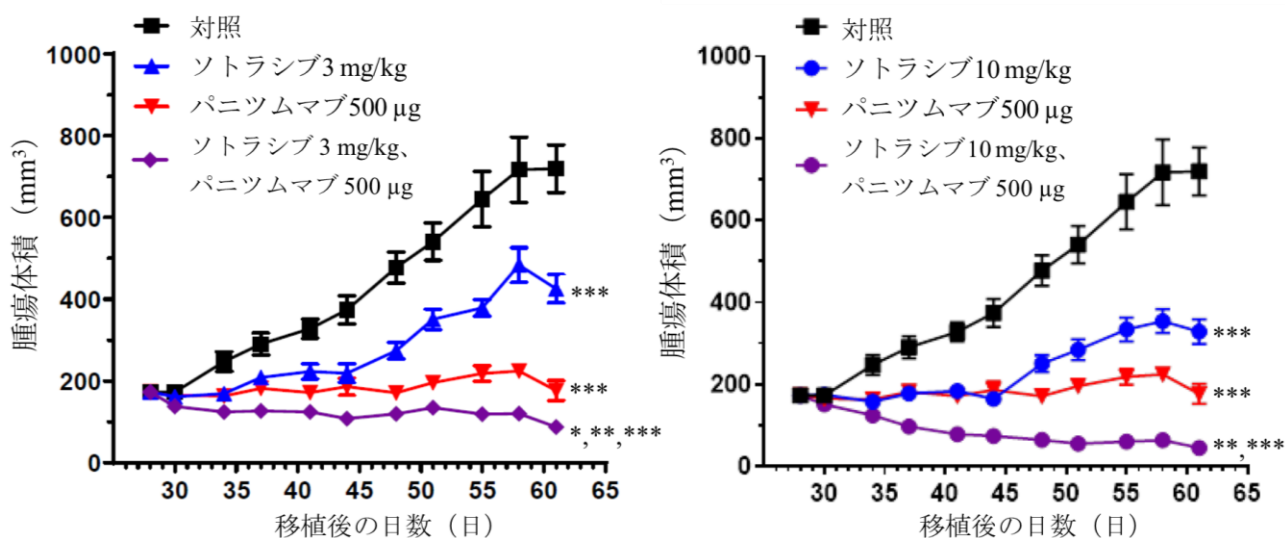


図2 腫瘍組織片を皮下移植したNSGマウスにおける腫瘍増殖抑制作用
(左図：ソトラシブ 3 mg/kg、右図：ソトラシブ 10 mg/kg)

n=10、平均値±標準誤差、*：パニツムマブ単独群に対して $p<0.005$ （Tukeyの多重比較検定）、**：ソトラシブ単独群（左図）、又はソトラシブ単独群若しくはパニツムマブ単独群（右図）に対してそれぞれ $p<0.0001$ （Tukeyの多重比較検定）、***：対照群に対してそれぞれ $p<0.0001$ （Tukeyの多重比較検定）

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、ソトラシブ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。

3.R.1 CRCに対するパニツムマブとの併用による有効性について

申請者は、以下の点を踏まえると、KRAS G12C 変異陽性のCRCに対するソトラシブ/パニツムマブ投与の有効性は期待できる旨を説明している。

- KRAS 阻害剤を添加したヒトCRC由来細胞株では、KRAS 阻害によるMAPK経路の負のフィードバック機構の解除により上流のシグナル伝達分子であるリン酸化EGFRが蓄積し、EGFRを介したシグナル伝達経路であるPI3K/AKT経路の活性化、MAPK経路の再活性化等が認められる旨が報告されていること（Cancer Discov 2020; 10: 1129-39、Clin Canc Res 2020; 26: 1633-43等）を踏まえると、ソトラシブと抗EGFR抗体（パニツムマブ）を併用することにより、当該シグナル伝達経路の活性化に基づくソトラシブに対する耐性獲得を遅延させることが期待できると考えること
- KRAS G12C 変異を有するCRC患者由来腫瘍組織片を皮下移植したNSGマウスにおいて、ソトラシブ又はパニツムマブ単独投与と比較して、ソトラシブ/パニツムマブ投与により腫瘍増殖抑制作用の増強が認められたこと（3.1.2.1 参照）

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.2 : CodeBreaK 100 試験 第 II 相パート パート A <2019 年 8 月～実施中 [データカットオフ日 : 2021 年 3 月 1 日] >)

KRAS G12C 変異陽性の CRC 患者 62 例 (PK 解析対象は 62 例) を対象に、ソトラシブ 960 mg 投与の有効性及び安全性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量はソトラシブ 960 mg を QD 経口投与することとされ、血漿中ソトラシブ濃度が検討された。

ソトラシブの PK パラメータは表 1 のとおりであった³⁾。

表 1 ソトラシブ 960 mg 投与時におけるソトラシブの PK パラメータ
(CodeBreaK 100 試験 第 II 相パート パート A)

測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
1	7	9.2 (74)	2.0 (0.25, 23)	86.3 (92) ^{*2}
8	6	8.9 (54)	1.5 (0.5, 4.0)	56.4 (86)

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 4 例

6.1.2 国際共同第 I b 相試験 (CTD5.3.5.4 : CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H <2020 年 6 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 5 月 23 日] >)

KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者を対象に、ソトラシブ/パニツムマブ投与の忍容性、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実施された。KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象にソトラシブ/パニツムマブ投与が行われた本試験のパート 2 コホート A 及び D (それぞれ 40 例及び 20 例 (PK 解析対象はそれぞれ 40 及び 20 例)) において、ソトラシブの用法・用量は 960 mg を QD 経口投与、パニツムマブの用法・用量は 6 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、血漿中ソトラシブ濃度が検討された。

本試験のパート 2 コホート A 及び D において、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与した際のソトラシブの PK パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与時におけるソトラシブの PK パラメータ
(CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H パート 2 コホート A 及び D)

測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
1	60	8.93 (66)	1.1 (0.85, 6.2)	66.6 (56) ^{*2}
8	55	7.72 (56)	1.1 (0.53, 6.0)	49.8 (53) ^{*3}

幾何平均値 (変動係数%)、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 32 例、*3 : 41 例

³⁾ PK 解析対象とされた 62 例のうち 16 例において、ソトラシブの C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ を算出するための血漿中濃度測定がされた。

申請者は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与した際のソトラシブの曝露量は、ソトラシブ 960 mg 単独投与時の曝露量（6.1.1 参照）と同程度であった旨を説明している。

6.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1：CodeBreak 300 試験＜2022 年 4 月～実施中〔データカットオフ日：2023 年 6 月 19 日〕＞）

化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 160 例（PK 解析対象はソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群及びソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群のいずれも 53 例）を対象に、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与又はソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与と IC（FTD/TPI 若しくはレゴラフェニブ）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が実施された。ソトラシブの用法・用量は 240 又は 960 mg を QD 経口投与、パニツムマブの用法・用量は 6 mg/kg を Q2W で静脈内投与することとされ、血漿中ソトラシブ濃度及び血清中パニツムマブ濃度が検討された。

ソトラシブ/パニツムマブ投与時におけるソトラシブの PK パラメータ及び血清中パニツムマブ濃度は、それぞれ表 3 及び表 4 のとおりであった。

表 3 ソトラシブ/パニツムマブ投与時におけるソトラシブの PK パラメータ

ソトラシブ用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
240	1	52	7.99 (67)	1.1 (0.75, 4.5)	73.6 (64) ^{*2}
	15	52	6.97 (62)	1.0 (0, 24)	46.3 (57) ^{*3}
960	1	46	7.37 (67)	1.3 (0.98, 4.0)	77.9 (59) ^{*4}
	15	49	4.93 (70)	1.1 (0.90, 4.5)	45.4 (53) ^{*5}

幾何平均値（変動係数%）、*1：中央値（最小値，最大値）、*2：35 例、*3：44 例、*4：32 例、*5：33 例

表 4 ソトラシブ/パニツムマブ投与時における血清中パニツムマブ濃度

ソトラシブ用量 (mg)	測定時点	例数	パニツムマブ濃度 (µg/mL)	
			投与前	投与終了後
240	1 日目	47	0	247±563 ^{*1}
	29 日目	44	42.6±23.7	150±61.7 ^{*2}
960	1 日目	46	0	126±36.7 ^{*3}
	29 日目	44	42.1±21.2	166±46.7 ^{*4}

平均値±標準偏差、*1：37 例、*2：20 例、*3：39 例、*4：21 例

申請者は、ソトラシブ/パニツムマブ投与時のパニツムマブの曝露量は、パニツムマブ単独投与時の曝露量⁴⁾と同程度であった旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、ソトラシブ及びパニツムマブの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。

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及び参考資料として、表 5 に示す試験が提出された。

⁴⁾ パニツムマブ 6 mg/kg を Q2W で静脈内投与した際の定常状態における投与前のパニツムマブ濃度（平均値±標準偏差）は 39±14 µg/mL であった（VECTIBIX[®], United States Prescribing Information, 2021）。

表 5 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	CodeBreakK 101 試験 サブプロトコール H ^{*1}	I b	パート 1 コホート A、並びにパート 2 コホート A 及び D:KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者 パート 2 コホート B:KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者 パート 2 コホート C:KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 パート 2 コホート H:KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な肺癌患者	121	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ	忍容性 安全性 PK
		CodeBreakK 300 試験	III	化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者	160 ①53 ②53 ③54	①ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ ②ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ ③IC (FTD/TPI 又はレゴラフェニブ)	有効性 安全性
参考	国際共同	CodeBreakK 100 試験 ^{*2}	I / II	KRAS G12C 変異陽性の進行固形癌患者	122 ^{*3}	第 I 相パート: ソトラシブ 180、360、720 mg 又は 960 mg QD 経口投与、480 mg BID 経口投与 第 II 相パート: ソトラシブ 960 mg QD 経口投与	忍容性 安全性 PK

*1: 本一変申請において、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与のコホート（パート 1 コホート A、並びにパート 2 コホート A、B、C、D 及び H）の結果が提出された、*2: 本一変申請において、CRC 患者を対象とした 2 回目の中間解析結果が提出された、*3: CRC 患者の合計

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。また、各臨床試験で用いられたパニツムマブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブの用法・用量は表 6 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、PK に関する試験成績は「6.1 臨床薬理試験」の項に記載した。なお、CodeBreakK 100 試験の第 I 相パートの 1 回目の中間解析結果及び第 II 相パートの主要解析結果については、ソトラシブの初回承認申請時に提出され評価済みである（「令和 3 年 11 月 18 日付け審査報告書 ルマケラス錠 120 mg」参照）。

表 6 各臨床試験において用いられたソトラシブ以外の治験薬の用法・用量

パニツムマブ	6 mg/kg を Q2W で静脈内投与
FTD/TPI	28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～5 及び 8～12 日目にトリフルリジンとして 35 mg/m ² /回を BID 経口投与
レゴラフェニブ	28 日間を 1 サイクルとして、各サイクルの第 1～21 日目に 160 mg を QD 経口投与

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第 I b 相試験（CTD5.3.5.4: CodeBreakK 101 試験 サブプロトコール H<2020 年 6 月～実施中 [データカットオフ日: 2023 年 5 月 23 日] >）

KRAS G12C 変異陽性⁵⁾ の進行固形癌患者を対象に、ソトラシブ/パニツムマブ投与等の忍容性、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実施された。ソトラシブ/パニツムマブ投与のコホート（目標症例数: パート 1 コホート A は最大 15 例、パート 2 コホート A、B、C、D 及び H は最大 160 例）は、本邦を含む 8 の国又は地域、30 施設で実施された。

⁵⁾ 治験実施国又は地域における規制で認められている検査法を用いて、KRAS G12C 変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。

ソトラシブ/パニツムマブ投与のコホートにおけるソトラシブの用法・用量は、パート 1 コホート A では 960、720 又は 480 mg を QD 経口投与⁶⁾、パート 2 コホート A、B、C、D 及び H ではパート 1 コホート A で決定された RP2D とされ、パニツムマブの用法・用量は表 6 のとおりとされた⁷⁾。いずれも疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

ソトラシブ/パニツムマブ投与のコホートに組み入れられた 121 例（パート 1 コホート A は 8 例、パート 2 コホート A、B、C、D 及び H は、それぞれ 40、20、26、20 及び 7 例）全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はパート 2 コホート A、B、D 及び H で、それぞれ 9、3、4 及び 1 例）。このうち、DLT 評価項目を評価可能⁸⁾であった 107 例（パート 1 コホート A は 7 例、パート 2 コホート A、B、C、D 及び H は、それぞれ 38、19、20、18 及び 5 例）が DLT の解析対象とされた（うち、日本人患者はパート 2 コホート A、B 及び D で、それぞれ 9、3 及び 4 例）。また、ソトラシブ/パニツムマブ投与コホートに組み入れられた CRC 患者 79 例（パート 1 コホート A は 8 例、パート 2 コホート A、B 及び D は、それぞれ 40、11 及び 20 例）全例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はパート 2 コホート A、B 及び D で、それぞれ 9、2 及び 4 例）。

ソトラシブ投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。パート 1 コホート A の DLT の評価対象において DLT は認められず、パニツムマブ 6 mg/kg Q2W 静脈内投与との併用時のソトラシブの RP2D は 960 mg QD 経口投与と決定された。また、パート 2 の DLT の解析対象において、コホート B の 1/19 例（5.3%）に DLT（Grade 1 の疲労⁹⁾）が認められた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、パート 1 コホート A で 2/8 例（25.0%）、パート 2 コホート A で 2/40 例（5.0%）、パート 2 コホート B で 5/20 例（25.0%）、パート 2 コホート C で 2/26 例（7.7%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はパート 2 コホート B で 1 例）。疾患進行による死亡例（パート 1 コホート A：2 例、パート 2 コホート A：2 例、パート 2 コホート B：3 例、パート 2 コホート C：1 例）を除く患者の死因は、パート 2 コホート B で死亡及び不明各 1 例、パート 2 コホート C で死亡 1 例であった（日本人患者における死亡例の死因はパート 2 コホート B の疾患進行 1 例）。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった¹⁰⁾。

⁶⁾ 開始用量は 960 mg QD 経口投与とされ、当該用量で忍容性が確認されない場合に、必要に応じて 720 及び 480 mg QD 経口投与を検討する計画とされた。

⁷⁾ パニツムマブの毒性により、ソトラシブ 960 mg の忍容性が確認されなかったと判断された場合には、ソトラシブの減量又はパニツムマブ 3 mg/kg を Q2W で静脈内投与との併用も検討する計画とされた。

⁸⁾ DLT 評価期間に DLT が発現した患者、又は DLT 評価期間における治験薬の予定総投与量の 80%以上を投与された患者が評価対象とされた。DLT が発現せず、DLT 評価期間の終了前に治験薬の投与を中止した患者は DLT 評価対象外とされた。

⁹⁾ 治験実施計画書に規定された DLT の定義には該当しない。治験実施医療機関により誤って DLT として入力された。

¹⁰⁾ 有害事象による死亡以外の死亡について因果関係は判定されていない。

7.1.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1：CodeBreakK 300 試験＜2022年4月～実施中〔データカットオフ日：2023年6月19日〕＞）

化学療法歴¹¹⁾のある KRAS G12C 変異陽性¹²⁾の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者（目標症例数：153 例¹³⁾）を対象に、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与又はソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与と IC（FTD/TPI 又はレゴラフェニブ）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 12 の国又は地域、67 施設で実施された。

患者は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群又は IC 群（FTD/TPI レゴラフェニブ）に割付比 1：1：1 で無作為化¹⁴⁾することとされた。

本試験におけるソトラシブの用法・用量は 960 mg 又は 240 mg を QD 経口投与、パニツムマブ、FTD/TPI 及びレゴラフェニブの用法・用量は表 6 のとおりとされ、いずれも疾患進行又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。IC 群の患者は、PFS の主要解析後にソトラシブ/パニツムマブへのクロスオーバーが可能とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS¹⁵⁾とされた¹⁶⁾。PFS の主要解析は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群の合計で約 60 件の PFS イベントが観察された時点で実施することとされた。複数の群間比較及び評価項目を設定することに伴う多重性の調整について、Maurer and Bretz のグラフィカルアプローチ（Stat Biopharm Res 2013; 5: 311-20）により、試験全体の第一種の過誤確率が片側 0.025¹⁷⁾に制御されるよう調整された（図 3）。

11) 治癒切除不能な進行・再発の CRC に対して、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる 1 つ以上の治療歴のある患者が対象とされた。術後補助療法実施中又は終了後 6 カ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該治療を治療歴の 1 つとみなすこととされた。MSI-High を有することが知られている患者は、免疫チェックポイント阻害薬が使用可能な国又は地域では、当該薬剤による治療歴のある患者が対象とされた。BRAF 遺伝子変異を有することが知られている患者は、エンコラフェニブ及びセツキシマブが使用可能な国又は地域では、当該薬剤による治療歴のある患者が対象とされた。なお、試験参加国又は地域により使用状況が異なることから、血管新生阻害薬による治療歴は必須とはされなかった。

12) 中央検査機関における「Qiagen therascreen KRAS RGQ PCR Kit」を用いた検査で、KRAS G12C 変異陽性であることが確認された患者が対象とされた。

13) 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BICR 判定による PFS について、FTD/TPI 及びレゴラフェニブの国際共同第Ⅲ相試験（Lancet 2013; 381: 303-12 及び N Engl J Med 2015; 372: 1909-19）を参考に IC 群における中央値を 2 カ月、IC 群に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群又はソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群のハザード比を 0.4 と仮定し、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群及び IC 群への割付比を 1：1：1、有意水準（片側）0.0125、イベント数を 3 群で合計 90 件とした場合の検出力は 90%であることから、観察期間等を考慮して 153 例と設定された。

14) 無作為化の層別因子は、血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び ECOG PS（0 又は 1、2）とされた。

15) 無作為化された日から、疾患進行又はあらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。なお、以下の患者は、それぞれ該当する日で打ち切りとすることとされた。

- ・ ベースライン後の評価可能な画像評価がなく、死亡が認められなかった患者は、無作為化された日
- ・ 疾患進行及び死亡が認められなかったものの、新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始した患者は、新たな抗悪性腫瘍剤による治療開始日以前の最後の評価可能な画像評価日
- ・ 疾患進行及び死亡が認められず、新たな抗悪性腫瘍剤による治療を開始していない患者は、最後の評価可能な画像評価日
- ・ 1 回以上画像評価が実施されず、その直後に疾患進行又は死亡が認められた患者は、画像評価が実施されなかった前の最後の評価可能な画像評価日

16) ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与と IC 群の有効性の比較及びソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与と IC 群の有効性の比較が主要目的とされた。

17) 試験全体の第一種の過誤確率は片側 0.025 に制御されるように調整されたものの、本試験では両側検定を実施することとされ（治験実施計画書改訂第 3 版（2023 年 3 月 13 日付け））、試験全体の有意水準は両側 0.05 とされた。

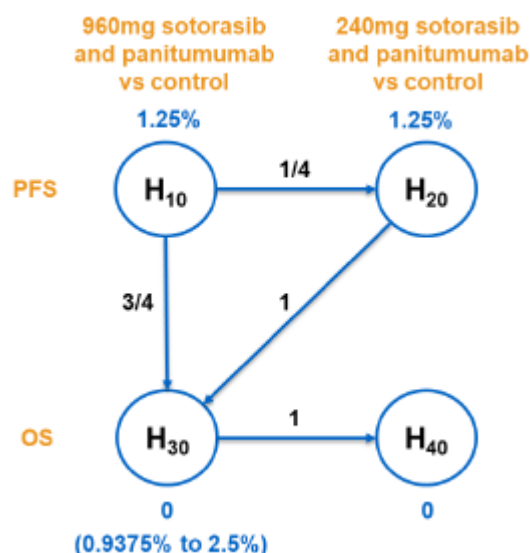


図3 複数の群間比較及び評価項目に関する検定手順

本試験に登録され、無作為化された 160 例（ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群 53 例、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群 53 例、IC 群 54 例）全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群 5 例、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群 12 例、IC 群 8 例）。また、治験薬が投与されなかった IC 群の 3 例を除く 157 例（ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群 53 例、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群 53 例、IC 群 51 例）が安全性の解析対象とされた（うち、日本人患者はソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群 5 例、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群 12 例、IC 群 7 例）。

有効性について、主要評価項目とされた PFS の主要解析（2023 年 6 月 19 日データカットオフ）の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与と IC 群の比較及びソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与と IC 群の比較で、それぞれ表 7 及び図 4 並びに表 8 及び図 5 のとおりであり、IC 群に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の優越性が検証された一方、IC 群に対するソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群の統計学的に有意な PFS の延長は認められなかった。

表 7 PFS の主要解析結果（ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較）
（BICR 判定、FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ）

	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	IC 群
例数	53	54
イベント数 (%)	32 (60.4)	35 (64.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	5.62 [4.21, 6.31]	2.04 [1.91, 3.91]
ハザード比 [95%CI] *1	0.481 [0.297, 0.778] *2	
p 値 (両側) *3	0.005	

*1：血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び、ECOG PS（0 又は 1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、
*2：有意水準に対応した 97.5%CI は [0.277, 0.834]、*3：層別 log-rank 検定（層別 Cox 比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.025

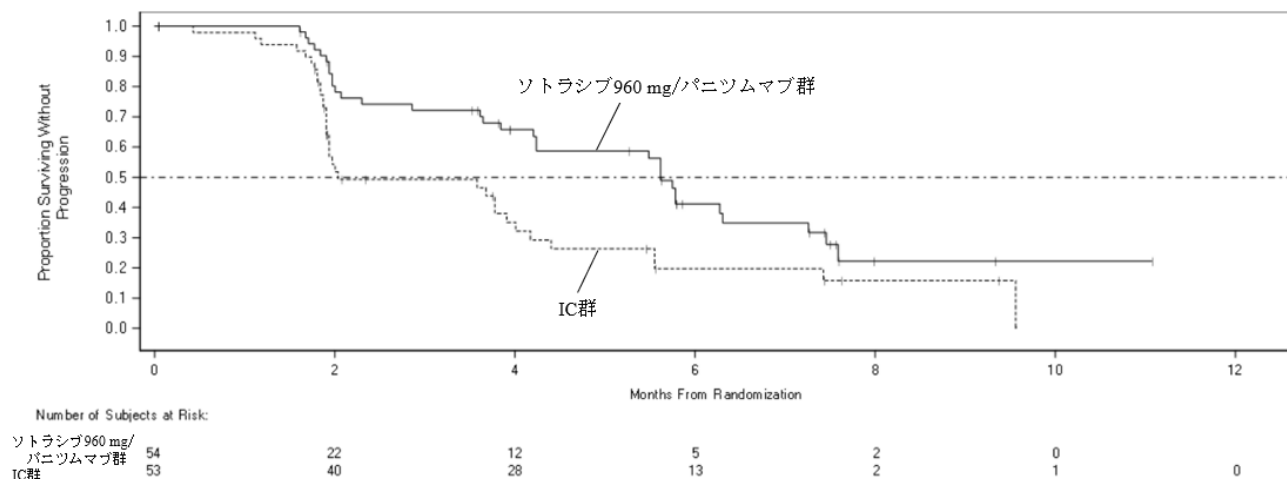


図4 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（ソトラシブ960 mg/パニツムマブ群とIC群との比較）
（BICR判定、FAS、2023年6月19日データカットオフ）

表8 PFSの主要解析結果（ソトラシブ240 mg/パニツムマブ群とIC群との比較）
（BICR判定、FAS、2023年6月19日データカットオフ）

	ソトラシブ240 mg/パニツムマブ群	IC群
例数	53	54
イベント数 (%)	35 (66.0)	35 (64.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	3.91 [3.61, 5.75]	2.04 [1.91, 3.91]
ハザード比 [95%CI] *1	0.593 [0.372, 0.946] *2	
p値 (両側) *3	0.036	

*1：血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発のCRCと診断されてから無作為化までの期間（18カ月以上、18カ月未満）及び、ECOG PS（0又は1、2）を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル、*2：有意水準に対応した96.875%CIは[0.355, 0.991]、*3：層別log-rank検定（層別Cox比例ハザードモデルと同一の層別因子）、有意水準（両側）0.03125

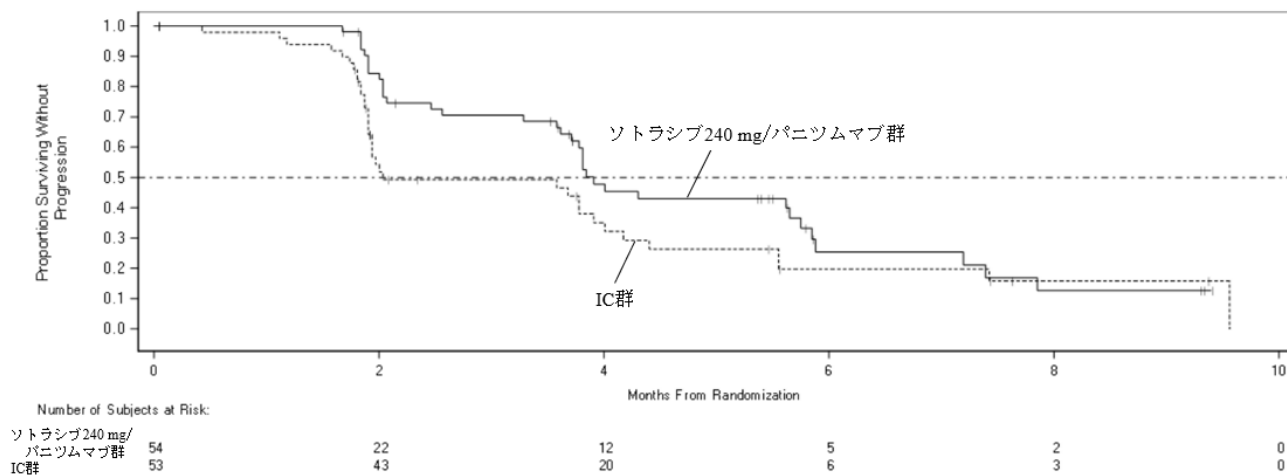


図5 PFSの主要解析時のKaplan-Meier曲線（ソトラシブ240 mg/パニツムマブ群とIC群との比較）
（BICR判定、FAS、2023年6月19日データカットオフ）

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、ソトラシブ960 mg/パニツムマブ群で10/53例（18.9%）、ソトラシブ240 mg/パニツムマブ群で7/53例（13.2%）、IC群で3/51例（5.9%）に認められた（うち、日本人患者における死亡はソトラシブ240 mg/パニツムマブ群1例）。疾患進行による死亡（ソトラシブ960 mg/パニツムマブ群9例、ソトラシブ240 mg/パニツムマブ群7

例、IC 群 2 例) を除く患者の死因は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で疾患進行¹⁸⁾ 1 例、IC 群で急性心不全 1 例であった(日本人患者における死因はソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群の疾患進行 1 例)。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は認められなかった¹⁰⁾。

7.2 参考資料

7.2.1 国際共同試験

7.2.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.2 : CodeBreaK 100 試験<2018 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 2023 年 4 月 1 日] >)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I 相パートの 360 mg 投与群で 1/10 例 (10.0%)、720 mg 投与群で 1/4 例 (25.0%)、480 mg BID 投与群で 2/14 例 (14.3%)、960 mg 投与群で 1/29 例 (3.4%)、第 II 相パートで 3/62 例 (4.8%) に認められた (うち、日本人患者における死亡は 480 mg BID 投与群で 1 例)。いずれの死亡例も死因は疾患進行であった。

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、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の有効性及び安全性については CodeBreaK 300 試験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)」の一部改正について」(令和 3 年 12 月 10 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課事務連絡)、「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、CodeBreaK 300 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 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、CodeBreaK 300 試験における対照群について、以下のように説明している。

CodeBreaK 300 試験の計画時点における国内外の診療ガイドライン¹⁹⁾において、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のある治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、FTD/TPI 及びレゴラフェニブが推奨されていたことから、CodeBreaK 300 試験の対照群は、FTD/TPI 又はレゴラフェニブから治験担当医師の選択する薬剤と設定した。

¹⁸⁾ CodeBreaK 300 試験では、試験を終了した主な理由が死亡の場合、死因を入力するとともに死亡が疾患進行によるものか否か(「Yes」又は「No」)を選択することとされた。当該選択肢が「No」と入力されたため、疾患進行による死亡例に含まれなかった。

¹⁹⁾ 国内診療ガイドライン(2019 年版)、NCCN ガイドライン(結腸癌)(v.2.2021)、NCCN ガイドライン(直腸癌)(v.6.2020)等

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、CodeBreaK 300 試験における主要評価項目について、以下のように説明している。

がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者において PFS が延長することは、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせること及び QOL を改善すること等が期待でき、臨床的意義があると考えことから、CodeBreaK 300 試験の主要評価項目として、PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CodeBreaK 300 試験の対象患者における PFS の延長に臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は一定の理解は可能である。また、KRAS 遺伝子野生型又は他の KRAS 遺伝子変異陽性の CRC 患者と比較して KRAS G12C 変異陽性の患者では既存治療下での予後が不良である旨の報告があり（Oncologist 2021; 26: 845-53 等）、新たな治療選択肢に対する高いアンメットニーズが存在すること、当該患者に対する治療は延命を期待して実施されるものであることを考慮し、CodeBreaK 300 試験における OS の結果も踏まえて、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の有効性評価を行うこととした。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

申請者は、CodeBreaK 300 試験の対象患者におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の有効性について、以下のように説明している。

CodeBreaK 300 試験の主要評価項目とされた BICR 判定による PFS について、IC 群に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の優越性が検証された（7.1.1.2 参照）。

CodeBreaK 300 試験の無作為化における層別因子は、血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び ECOG PS（0 又は 1、2）とされたものの、ECOG PS が 2 の患者はソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群及び IC 群でそれぞれ 2/53 例（3.8%）及び 1/54 例（1.9%）であり、例数及び PFS のイベント数が少ない層が認められた。しかしながら、非層別 Cox 比例ハザードモデルに基づく IC 群に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.496 [0.302, 0.812] であったことを踏まえると、例数及び PFS のイベント数が少ない層が認められたことはソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較における PFS の結果に影響を及ぼさなかったと考える。

また、CodeBreaK 300 試験では、PFS 及び OS に影響を及ぼす可能性のある患者背景因子（Clin Cancer Res 2009; 15: 6391-7、Cancer. 2009; 115: 259-70、J Clin Oncol 2009; 27: 1948-55、J Clin Oncol 2013; 31: 3764-75 等）である、①性別、②人種、③ECOG PS 及び④直近の治療に対する最良効果について、投与群間における分布の不均衡が認められた（表 9）。しかしながら、上記①～④について投与群間における分布の不均衡を考慮した解析²⁰⁾における IC 群に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の PFS のハザー

²⁰⁾ 例数が少ないことを考慮して、各患者背景因子の分類をそれぞれ、性別（男性、女性）、人種（白人、アジア人、黒人又はその他）、直近の治療に対する最良効果（CR 又は PR、Non-CR 又は Non-PD 又は PD、不明）及び ECOG PS（0、1 又は 2）とした上で、性別、人種及び直近の治療に対する最良効果に関しては、それぞれに対して投与群に加えて、各患者背景因子を共変量とし、血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び ECOG PS（0 又は 1、2）を層別因子とした層別

ド比 [95%CI] は、それぞれ①0.481 [0.297, 0.777]、②0.454 [0.275, 0.750]、③0.551 [0.301, 1.007] 及び④0.496 [0.302, 0.813] であり、主要解析の結果と明確に異なる傾向は認められなかったことから、投与群間における分布の不均衡はソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較における PFS の結果に影響を及ぼさなかったと考える。

表 9 CodeBreaK 300 試験において投与群間で不均衡が認められた患者背景因子
(FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群 53 例	IC 群 54 例
①性別		
男性	29 (54.7)	24 (44.4)
女性	24 (45.3)	30 (55.6)
②人種*		
アジア人	6 (11.3)	12 (22.2)
白人	42 (79.2)	37 (68.5)
その他/不明	5 (9.4)	5 (9.3)
③ECOG PS		
0	32 (60.4)	36 (66.7)
1	19 (35.8)	17 (31.5)
2	2 (3.8)	1 (1.9)
④直近の治療に対する最良効果		
CR	0	0
PR	8 (15.1)	5 (9.3)
Non-CR/Non-PD	19 (35.8)	18 (33.3)
PD	21 (39.6)	22 (40.7)
不明	5 (9.4)	9 (16.7)

*：規定された人種の分類のうち「アメリカ先住民又はアラスカ先住民」、「ハワイ先住民又はその他太平洋諸島系住民」、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」及び「複数」に該当する患者はいずれの群においても 0 例であった。

副次評価項目の一つとされた OS について、PFS の主要解析時点 (IC 群と比較してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群又はソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群の PFS が統計学的に有意な延長を示した場合) 及び 3 群の合計で約 77 件の OS イベントが観察された時点でそれぞれ中間解析及び最終解析を実施することとされた。OS の最終解析 (2023 年 12 月 18 日データカットオフ) におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 10 及び図 6 のとおりであった。なお、OS の最終解析時点において PFS の主要解析後に試験内で IC 群からソトラシブ/パニツムマブ群にクロスオーバーされた患者は認められなかったものの、IC 群の 17/54 例 (31.5%) で後治療として KRAS G12C 阻害薬と抗 EGFR 抗体又は他の抗悪性腫瘍剤²¹⁾ との併用投与がされ、当該後治療の影響を調整した OS のハザード比 [95%CI] は 0.648 [0.280, 1.372]²²⁾ であった。なお、上記の結果並びに治癒切除不能な進行・再発の CRC の一次治療及び二次治療における KRAS G12C 阻害薬の開発状況を踏まえると、

Cox 比例ハザードモデルに基づき推定した。また、ECOG PS については、投与群に加えて、交互作用を考慮するため、ECOG PS、投与群及び ECOG PS の交互作用を共変量とし、血管新生阻害薬による治療歴 (あり、なし) 及び治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間 (18 カ月以上、18 カ月未満) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき推定された。

²¹⁾ 15 例では KRAS G12C 阻害薬と抗 EGFR 抗体との併用 (うち、5 例ではソトラシブ/パニツムマブ)、2 例では KRAS G12C 阻害薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用が投与された。

²²⁾ RPSFT モデルにより後治療の影響を調整した OS に対して、血管新生阻害薬による治療歴 (あり、なし)、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間 (18 カ月以上、18 カ月未満) 及び、ECOG PS (0 又は 1、2) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデルに基づき推定した。

CodeBreaK 300 試験と同様の患者集団を対象に、OS を主要評価項目とした新たな検証的試験の実施可能性は限られると考える。

表 10 OS の最終解析結果 (ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較)
(FAS、2023 年 12 月 18 日データカットオフ)

	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	IC 群
例数	53	54
イベント数 (%)	24 (45.3)	30 (55.6)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [8.61, —]	10.25 [7.00, —]
ハザード比 [95%CI] *1	0.697 [0.411, 1.183]	

—：推定不能、*1：血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び、ECOG PS（0 又は 1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

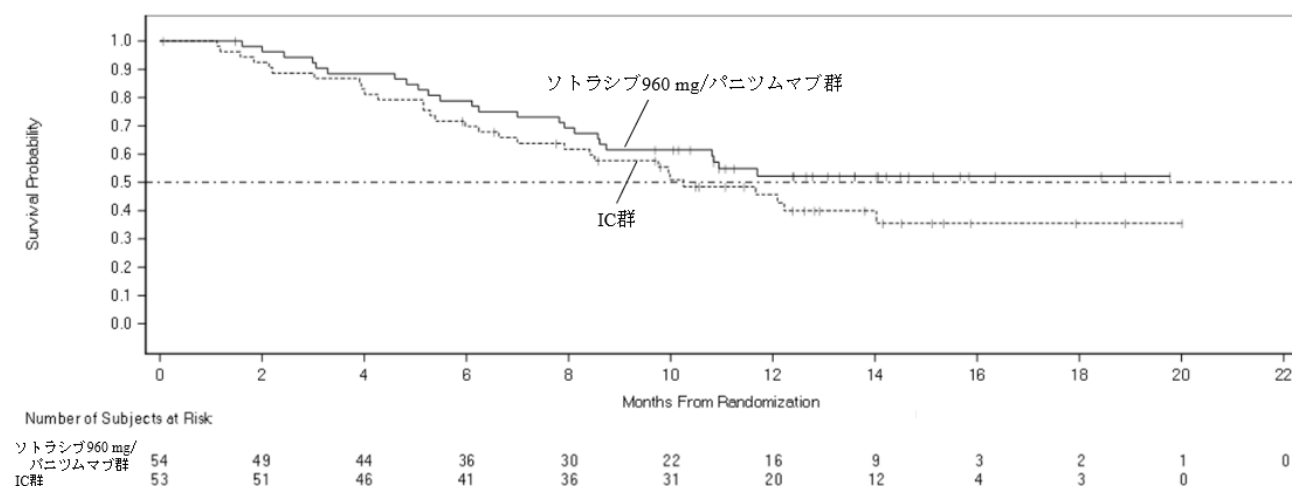


図 6 OS の最終解析時の Kaplan-Meier 曲線 (ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較)
(FAS、2023 年 12 月 18 日データカットオフ)

無作為化前に選択された IC 群の薬剤別の部分集団における PFS の結果は、表 11 のとおりであった。

表 11 無作為化前に選択された IC 群の薬剤別の部分集団における PFS の解析結果
(BICR 判定、FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ)

薬剤	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
FTD/TPI	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	33	17 (51.5)	6.28 [4.24, 7.59]	0.328 [0.173, 0.621]
	IC 群	40	26 (65.0)	2.04 [1.87, 4.01]	
レゴラフェニブ	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	20	15 (75.0)	2.46 [1.91, 5.75]	0.551 [0.212, 1.432]
	IC 群	14	9 (64.3)	1.94 [1.91, —]	

—：推定不能、*：血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び、ECOG PS（0 又は 1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

前治療歴別の有効性について、血管新生阻害剤による治療歴の有無別の部分集団における PFS の結果は、表 12 のとおりであった。

表 12 前治療歴別の部分集団における PFS の解析結果*1
(BICR 判定、FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ)

前治療	治療歴の有無	投与群	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比*2 [95%CI]
血管新生阻害剤	有	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	45	26 (57.8)	5.75 [4.24, 7.26]	0.388 [0.226, 0.668]
		IC 群	48	30 (62.5)	2.04 [1.91, 4.01]	
	無	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	8	6 (75.0)	—	—
		IC 群	6	5 (83.3)	—	

—：算出せず、*1：患者数が 10 例未満の部分集団では中央値及びハザード比は算出されなかった、*2：血管新生阻害薬による治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の CRC と診断されてから無作為化までの期間（18 カ月以上、18 カ月未満）及び、ECOG PS（0 又は 1、2）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

日本人集団における有効性の結果について、PFS の主要解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、表 13 及び図 7 のとおりであった。

表 13 日本人集団における PFS の主要解析結果（ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較）
(BICR 判定、FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ)

	ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群	IC 群
例数	5	8
イベント数 (%)	2 (40.0)	3 (37.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [1.84, —]	3.58 [1.81, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.704 [0.139, 3.571]	

—：推定不能、*：非層別 Cox 比例ハザードモデル

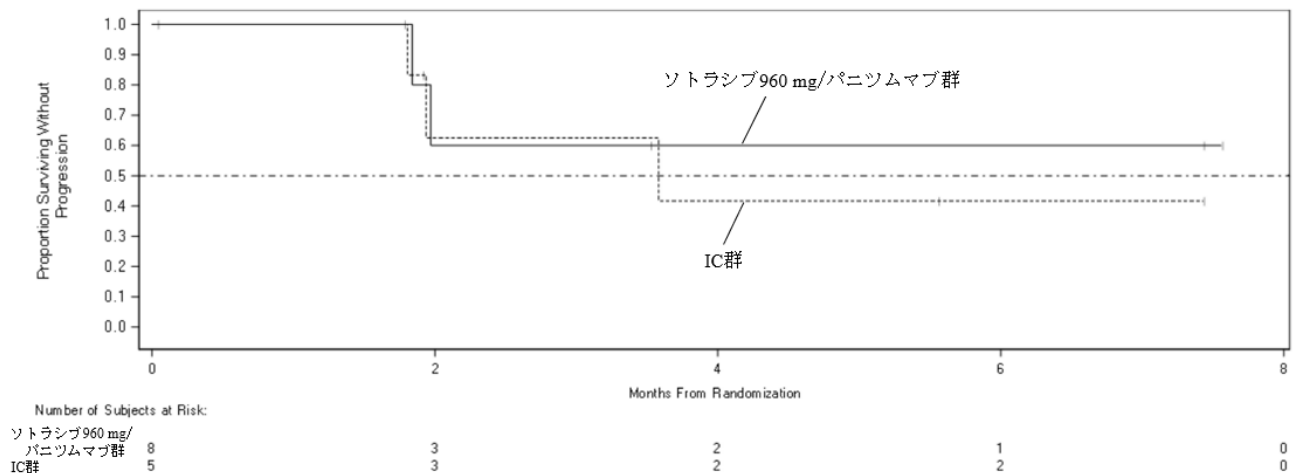


図 7 日本人集団における PFS の主要解析時の Kaplan-Meier 曲線
(ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群と IC 群との比較) (BICR 判定、FAS、2023 年 6 月 19 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CodeBreaK 300 試験の対象患者は、予後不良であり、下記の点を踏まえると、CodeBreaK 300 試験で得られた結果に一定の臨床的意義はあると考えることから、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- CodeBreaK 300 試験において、主要評価項目とされた PFS について、IC 群と比較してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で統計学的に有意な延長が認められ、かつ、得られた効果の大きさに臨床的意義があると考えること
- CodeBreaK 300 試験において、副次評価項目の一つとされた OS について、十分な検出力を有していないことから、評価には限界があるものの、IC 群と比較してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で

短縮する傾向は認められなかったこと

- CodeBreak 300 試験における日本人の患者数は限られており、日本人集団の結果を基に日本人患者におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人集団の PFS の結果について全体集団と明確に異なる傾向は認められなかったこと

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 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与時に特に注意を要する有害事象は、ソトラシブ及びパニツムマブの既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された下表の事象であると判断した。

また、機構は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与にあたっては下表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、患者の観察、有害事象の管理、ソトラシブ又はパニツムマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者においてソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は忍容可能と判断した。

ソトラシブ	肝機能障害及び間質性肺疾患（「令和 3 年 11 月 18 日付け審査報告書 ルマケラス錠 120 mg」参照）
パニツムマブ	重度の皮膚障害、間質性肺疾患、重度の infusion reaction、重度の下痢、低マグネシウム血症、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群（「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ベクティビックス点滴静注 100 mg、同点滴静注 100 mg「タケダバイオ」」等参照）

7.R.3.1 安全性プロファイル等について

CodeBreak 300 試験における安全性の概要は表 14 のとおりであった。また、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で一定以上の発現が認められた有害事象は表 15 のとおりであった。なお、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で 3%以上に認められた死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 14 安全性の概要（CodeBreak 300 試験、2023 年 12 月 18 日データカットオフ）

	例数 (%)			
	ソトラシブ 960 mg/ パニツムマブ群 53 例	ソトラシブ 240 mg/ パニツムマブ群 53 例	IC 群	
			FTD/TPI 37 例	レゴラフェニブ 14 例
全有害事象	53 (100)	53 (100)	35 (94.6)	14 (100)
Grade 3 以上の有害事象	35 (66.0)	33 (62.3)	22 (59.5)	9 (64.3)
死亡に至った有害事象	2 (3.8)	4 (7.5)	1 (2.7)	2 (14.3)
重篤な有害事象	17 (32.1)	18 (34.0)	11 (29.7)	4 (28.6)
投与中止に至った有害事象*	2 (3.8)	4 (7.5)	0	2 (14.3)
ソトラシブ	1 (1.9)	4 (7.5)	—	—
パニツムマブ	2 (3.8)	3 (5.7)	—	—
休薬に至った有害事象*	30 (56.6)	32 (60.4)	20 (54.1)	9 (64.3)
ソトラシブ	19 (35.8)	27 (50.9)	—	—
パニツムマブ	25 (47.2)	29 (54.7)	—	—
減量に至った有害事象*	13 (24.5)	11 (20.8)	4 (10.8)	7 (50.0)
ソトラシブ	3 (5.7)	0	—	—
パニツムマブ	10 (18.9)	11 (20.8)	—	—

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

表 15 ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群において一定以上の発現割合*1で認められた有害事象
(CodeBreaK 300 試験、2023 年 12 月 18 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.1)	例数 (%)			
	ソトラシブ 960 mg/ パニツムマブ群 53 例	ソトラシブ 240 mg/ パニツムマブ群 53 例	IC 群	
			FTD/TPI 37 例	レゴラフェニブ 14 例
全有害事象				
低マグネシウム血症	18 (34.0)	18 (34.0)	1 (2.7)	0
下痢	16 (30.2)	14 (26.4)	11 (29.7)	2 (14.3)
発疹	16 (30.2)	14 (26.4)	1 (2.7)	0
ざ瘡様皮膚炎	14 (26.4)	23 (43.4)	0	1 (7.1)
皮膚乾燥	13 (24.5)	14 (26.4)	0	1 (7.1)
そう痒症	11 (20.8)	9 (17.0)	0	2 (14.3)
無力症	9 (17.0)	9 (17.0)	7 (18.9)	3 (21.4)
毛包炎	9 (17.0)	2 (3.8)	0	0
貧血	8 (15.1)	9 (17.0)	11 (29.7)	0
便秘	8 (15.1)	6 (11.3)	4 (10.8)	1 (7.1)
悪心	8 (15.1)	16 (30.2)	17 (45.9)	2 (14.3)
関節痛	8 (15.1)	2 (3.8)	1 (2.7)	1 (7.1)
嘔吐	7 (13.2)	12 (22.6)	5 (13.5)	1 (7.1)
粘膜の炎症	7 (13.2)	1 (1.9)	1 (2.7)	2 (14.3)
爪囲炎	7 (13.2)	10 (18.9)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (13.2)	5 (9.4)	0	5 (35.7)
皮膚亀裂	7 (13.2)	6 (11.3)	0	0
腹痛	6 (11.3)	7 (13.2)	4 (10.8)	1 (7.1)
乾燥症	6 (11.3)	1 (1.9)	0	0
尿路感染	6 (11.3)	3 (5.7)	2 (5.4)	0
皮膚毒性	6 (11.3)	4 (7.5)	0	1 (7.1)
Grade 3 以上の有害事象				
ざ瘡様皮膚炎	9 (17.0)	3 (5.7)	0	0
低マグネシウム血症	5 (9.4)	7 (13.2)	0	0
貧血	4 (7.5)	3 (5.7)	5 (13.5)	0
下痢	3 (5.7)	3 (5.7)	0	0
全身健康状態悪化	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (2.7)	0
敗血症	3 (5.7)	0	0	0
発疹	3 (5.7)	3 (5.7)	0	0
腸閉塞	2 (3.8)	3 (5.7)	0	0
高トランスアミナーゼ血症	2 (3.8)	0	0	0
皮膚毒性	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (7.1)
重篤な有害事象				
敗血症	3 (5.7)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (3.8)	0	0	0
全身健康状態悪化	2 (3.8)	0	0	0
腸閉塞	2 (3.8)	3 (5.7)	0	0
休薬に至った有害事象*2				
ざ瘡様皮膚炎	8 (15.1)	5 (9.4)	0	0
COVID-19	3 (5.7)	2 (3.8)	0	0
低マグネシウム血症	3 (5.7)	5 (9.4)	0	0
減量に至った有害事象*2				
ざ瘡様皮膚炎	5 (9.4)	3 (5.7)	0	0

*1: 全有害事象は 10%以上、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は 3%以上、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は 5%以上、*2: いずれかの治験薬の休薬、減量に至った有害事象

申請者は、CodeBreaK 300 試験において認められた有害事象はそれぞれの薬剤の単独投与において既知の有害事象等であり、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は忍容可能と考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CodeBreak 300 試験のソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群において一定以上の発現が認められた有害事象については、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与時に注意する必要がある。しかしながら、CodeBreak 300 試験のソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群において 2 例以上に認められたソトラシブ又はパニツムマブとの因果関係が否定できない重篤な有害事象は、ざ瘡様皮疹（2 例）のみであり、当該事象はそれぞれの薬剤の単独投与において既知の有害事象であること、その他の事象についても原疾患が影響を及ぼした可能性のある全身健康状態悪化及び腸閉塞並びに COVID-19 を除きソトラシブ又はパニツムマブにおいて既知の有害事象であることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ソトラシブ又はパニツムマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者においてソトラシブ 960 mg/パニツムマブは忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、CodeBreak 300 試験における安全性情報を基に、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与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。

CodeBreak 300 試験のソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 16 のとおりであった。

表 16 国内外の安全性の概要
(CodeBreak 300 試験、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群、2023 年 12 月 18 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	日本人患者 5 例	外国人患者 48 例
全有害事象	5 (100)	48 (100)
Grade 3 以上の有害事象	4 (80.0)	31 (64.6)
死亡に至った有害事象	0	2 (4.2)
重篤な有害事象	3 (60.0)	14 (29.2)
投与中止に至った有害事象*	0	2 (4.2)
休薬に至った有害事象*	3 (60.0)	27 (56.3)
減量に至った有害事象*	2 (40.0)	11 (22.9)

*：いずれかの治験薬の投与中止、休薬又は減量に至った有害事象

外国人患者と比較して日本人患者で発現割合が 10%以上高く、かつ日本人患者で 2 例以上に認められた有害事象は、皮膚乾燥（日本人患者：60.0%、外国人患者：20.8%、以下同順）、低マグネシウム血症（60.0%、31.3%）、爪囲炎（40.0%、10.4%）、ざ瘡様皮膚炎（40.0%、25.0%）及び発疹（40.0%、29.2%）であった。なお、日本人患者に 2 例以上発現した Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象、休薬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。

CodeBreak 300 試験においてソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与された日本人患者数は限られており、安全性の国内外差について評価すること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割合の高い有害事象についてはソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与時に注意する必要がある。しかしながら、当該事象（皮膚乾燥、低マグネシウム血症、爪囲炎、ざ瘡様皮膚炎及び発疹）はソトラシブ又はパニツムマブ投与の既知の事象であることに加え、複数の日本人患者に発現した Grade 3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかったことを考慮すると、がん化

学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、患者の観察、有害事象の管理、ソトラシブ又はパニツムマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、日本人患者においてもソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は忍容可能と判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請に係るソトラシブの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、本一変申請後に申請者より、それぞれ下表のように設定する旨が説明された（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	〈効能共通〉 - 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。なお、がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC</u> に関しては、既存の検査結果を参照することができる。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 〈がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC</u>〉 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者におけるソトラシブの有効性及び安全性は確立していない。
がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u>	

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、本一変申請に係るソトラシブの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	〈がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u>〉 - 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。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 〈がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC</u>〉 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者におけるソトラシブの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、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。
がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u>	

7.R.4.1 臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書²³⁾における、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与に係る記載内容は以下のとおりであった。なお、国内診療ガイドライン（2024 年版）及び ESMO ガイドライン（2023 年版）については関連する記載はなかった。

²³⁾ 国内診療ガイドライン（2024 年版）、NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.2.2025）、NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.2.2025）、NCI-PDQ（結腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）、NCI-PDQ（直腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）、ESMO ガイドライン（2023 年版）及び新臨床腫瘍学（改訂 7 版）

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン（結腸癌）（v.3.2025）及び NCCN ガイドライン（直腸癌）（v.2.2025）
 - がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する治療選択肢の一つとして、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与が推奨される（Category 2A²⁴⁾）。
- NCI-PDQ（結腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）及び NCI-PDQ（直腸癌）（2025 年 2 月 12 日版）
 - ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした CodeBreak 300 試験において、標準的治療と比較して PFS を有意に延長した。

申請者は、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブとパニツムマブを併用することの臨床的意義、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の臨床的位置付け及び投与対象について、以下のように説明している。

下記の結果を踏まえると、KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対して、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与により、いずれの薬剤の単独投与よりも高い抗腫瘍効果が得られることが期待できると考える。

- CodeBreak 300 試験において、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の奏効率は、26.4%（14/53 例）であった。
- CodeBreak 100 試験の第 I 相パート及び第 II 相パートにおけるソトラシブ 960 mg 単独投与の奏効率は、それぞれ 17.2%（5/29 例）及び 11.3%（7/62 例）であった。
- 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象としたパニツムマブの第 III 相試験（20020408 試験）において、KRAS 遺伝子変異陽性の患者集団におけるパニツムマブ単独投与の奏効率は 0%であった（J Clin Oncol 2008; 26: 1626-34）。

CodeBreak 300 試験において、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）から、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

なお、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与と既承認の FTD/TPI と BEV との併用投与との使い分けについて、下記のように考えるものの、各治療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ことから、各治療の有効性及び安全性等を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されると考える。

- 治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象に、FTD/TPI と BEV との併用投与と FTD/TPI の有効性及び安全性を比較した海外第 III 相試験（SUNLIGHT 試験）（N Engl J Med 2023; 388: 1657-67）における FTD/TPI と BEV との併用投与の奏効率（6.1%）と比較して、CodeBreak 300 試験におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の奏効率（26.4%）は高いことから、腫瘍量が多い等で腫瘍の縮小がより期待される患者や、BEV の併用が困難な患者では、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与が選択されると考える。

²⁴⁾ 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

ただし、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の OS の延長効果に係る検証的な臨床試験成績は得られていないことを考慮し、添付文書において、FTD/TPI と BEV との併用投与などソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与以外の OS の延長効果が検証されている治療の実施についても慎重に検討した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起することが適切と考える。

また、術後補助療法としてのソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与、一次治療におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与、並びにフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は現時点では得られていないことから、当該患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は推奨されないと考える。

以上を踏まえ、効能・効果を「がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」とし、効能・効果に関連する注意の項において、下記の注意喚起は既承認の効能・効果と共通する内容であることを明確にした上で、本一変申請の効能・効果に対する注意喚起としてフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者に対する注意喚起を設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。
- ソトラシブ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。
- ソトラシブ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

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概ね了承した。ただし、効能・効果に関連する注意の項において、治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する標準的な治療であるフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することから、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を注意喚起する必要性は低いと判断した。

以上より、ソトラシブの効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定した上で、効能・効果を申請どおり設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	〈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〉 - 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。 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。
がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC〉 - フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者におけるソトラシブの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、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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 遺伝子検査について

申請者は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の適応患者の選択にあたって使用する KRAS 遺伝子検査について、以下のように説明している。

CodeBreaK 300 試験では、中央検査機関において「Qiagen therascreen KRAS RGQ 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（7.1.1.2 参照）。ただし、治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者においては、一次治療の開始前に治療法の検討に際し RAS 遺伝子検査が実施され、KRAS G12C 変異の有無に係る情報が得られていることから、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブの投与対象となる KRAS G12C 変異陽性の患者を特定する上で、当該検査を再度実施する必要はないと考える。

以上より、ソトラシブの効能・効果に関連する注意の項で下記の旨を注意喚起する。

- KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に関しては、既存の検査結果を参照することができる。

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概ね了承した。ただし、既存の検査結果を参照することができる旨について、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用されることを考慮すると、効能・効果に関連する注意として設定する必要性は低いと判断した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係るソトラシブの用法・用量及び用法・用量に関連する注意は、それぞれ下表のように設定されていた（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈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〉 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。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照） 〈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〉 - 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。 〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC〉 - ソトラシブとパニツムマブ以外の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していない。 - パニツムマブとの併用において、パニツムマブの初回投与前にソトラシブを投与すること。 - パニツムマブとの併用において、パニツムマブを休薬又は中止しても、医師が臨床的に安全であると判断した場合は、ソトラシブの投与を継続することができる。
〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。	

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、並びに以下に示す検討の結果、本一変申請に係るソトラシブの用法・用量及び用法・用量に関連する注意をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
〈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〉 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。	〈効能共通〉 - 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照） 〈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〉 - 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。
〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉 パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。	

7.R.5.1 ソトラシブの用法・用量について

申請者は、本一変申請に係るソトラシブの用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の点を考慮してソトラシブの用法・用量を 240 又は 960 mg QD と設定された CodeBreak 300 試験において、がん化学療法後に増悪した **KRAS G12C** 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の臨床的有用性が示されたこと（7.R.2 及び 7.R.3 参照）及び IC 群に対するソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与の統計学的に有意な PFS の延長は認められなかったこと（7.1.1.2 参照）から、本一変申請に係るソトラシブの用法・用量を 960 mg QD と設定した。

- CodeBreak 100 試験において 180～960 mg QD 投与の忍容性が確認され、単独投与の RP2D は 960 mg QD と決定されたこと。また、CodeBreak 100 試験に組み入れられた CRC 患者のうち、奏効が認められた患者は全例 960 mg QD 投与例であったこと

- CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H において、ソトラシブ 960 mg QD とパニツムマブ 6 mg/kg Q2W との併用投与の忍容性が確認され、当該用法・用量が併用投与の RP2D とされたこと（7.1.1.1 参照）
- FDA からの用量最適化に関する指摘を踏まえ、CodeBreaK 300 試験においてソトラシブ 240 mg/パニツムマブ投与群を設定することが適切と考えたこと

パニツムマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与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、パニツムマブ以外の他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考え、当該内容を注意喚起する。また、CodeBreaK 300 試験において、初回投与時はソトラシブの投与開始から 2 時間後にパニツムマブを投与する設定としたことから、当該内容を注意喚起する。

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概ね了承し、本一変申請に係る用法・用量を申請どおり設定することが適切と判断した。ただし、用法・用量においてパニツムマブと併用する旨を明記していることから、用法・用量に関連する注意の項において他の抗悪性腫瘍剤との併用に係る注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。また、パニツムマブの初回投与前にソトラシブの投与を開始する旨については、用法・用量に関連する注意の項で注意喚起するのではなく、CodeBreaK 300試験の設定を添付文書の「臨床成績」の項において情報提供することが適切と判断した。

以上より、本一変申請に係るソトラシブの用法・用量及び用法・用量に関連する注意をそれぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>〈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〉</u> 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。	<u>〈効能共通〉</u> • 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照） <u>〈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〉</u> • 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。
<u>〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u> パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用に おいて、通常、成人にはソトラシブとして <u>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。</u>	

7.R.5.2 副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について

申請者は、副作用発現時のソトラシブの休薬・減量・中止の目安について、以下のように説明している。

CodeBreaK 300 試験において、有害事象発現時のソトラシブの休薬・減量・中止基準として、既承認の効能・効果の臨床試験と同一の内容が設定された。当該基準に従うことにより、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の臨床的有用性が示されたことから、副作用発現時のソトラシブの休薬・減量・中止の目安として既承認の効能・効果と同一の内容を設定する。

また、CodeBreaK 300 試験では、パニツムマブを休薬又は中止した場合においても、医師が安全であると判断した場合にはソトラシブの投与を継続可能である旨を設定しており、用法・用量に関連する注意の項において、当該内容を注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

副作用発現時のソトラシブの休薬・減量・中止の目安について、申請者の説明を了承した。また、パニツムマブを休薬又は中止した場合にソトラシブの投与を継続可能である旨については、抗悪性腫瘍剤の併用投与において、1 剤を休薬又は中止した場合に、医師の判断により併用していた他の薬剤の投与を継続することは、一般的な内容であることから、用法・用量に関連する注意の項において当該注意喚起を設定する必要性は低いと判断した。

7.R.6 RMP（案）について

ソトラシブは、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、RMP²⁵⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係るソトラシブの RMP（案）において、現在公表されている RMP における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項（表 17）を変更する必要はないと判断した。

表 17 RMP（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 ・ 間質性肺疾患	・ 肝機能障害患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

*：今般の一変申請において変更なし

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、日本人のがん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- ・ CodeBreaK 300 試験のソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与群と既承認の効能・効果に係るソトラシブ又はパニツムマブ投与との間で、安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考えること（7.R.3 参照）
- ・ CodeBreaK 300 試験及び CodeBreaK 101 試験 サブプロトコール H 並びに既承認の効能・効果に係る臨床試験、製造販売後調査²⁶⁾ 及び製造販売後の使用経験において、ソトラシブの安全性プロファイルは一定程度明らかにされていること

²⁵⁾ ルマケラス錠 120 mg に係る RMP（2024 年 2 月 26 日提出）

²⁶⁾ 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 患者を対象とした特定使用成績調査が実施中であり、2025 年 3 月 21 日時点において 358 例の調査票が回収されており、新たな安全性の懸念事項は特定されていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

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 b 相試験 (CodeBreak 101 試験 サブプロトコール H)

7.3.1.1 パート 1 コホート A

有害事象は、8/8 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 8/8 例 (100%) に認められた。3 例以上に認められた有害事象は表 18 のとおりであった。

表 18 3 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	8 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	6 (75.0)
皮膚および皮下組織障害		
湿疹様皮膚炎	8 (100)	1 (12.5)
皮膚乾燥	6 (75.0)	1 (12.5)
そう痒症	3 (37.5)	0
代謝および栄養障害		
低マグネシウム血症	5 (62.5)	1 (12.5)
低カリウム血症	4 (50.0)	1 (12.5)
胃腸障害		
悪心	5 (62.5)	0
下痢	3 (37.5)	1 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	5 (62.5)	1 (12.5)
末梢性浮腫	3 (37.5)	0
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	4 (50.0)	0
関節痛	3 (37.5)	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	3 (37.5)	1 (12.5)

重篤な有害事象は、3/8 例 (37.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象は腸炎、中枢神経系転移、脊椎転移、痙攣発作、失神及び腫瘍疼痛各 1 例 (12.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 1/8 例 (12.5%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は皮膚乾燥、疲労、低カリウム血症及び低マグネシウム血症であり、うち、皮膚乾燥、低カリウム血症及び低マグネシウム血症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.1.2 パート 2 (ソトラシブ/パニツムマブ投与のコホート)

有害事象は 112/113 例 (99.1%) (コホート A : 40/40 例 (100%)、コホート B : 20/20 例 (100%)、コホート C : 26/26 例 (100%)、コホート D : 19/20 例 (95.0%)、コホート H : 7/7 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 109/113 例 (96.5%) (コホート A : 39/40 例 (97.5%)、コホート B : 20/20 例 (100%)、コホート C : 25/26 例 (96.2%)、コホート D : 19/20 例 (95.0%)、コ

ホート H : 6/7 例 (85.7%)) に認められた。いずれかのコホートで発現割合が 30%以上かつ 3 例以上に認められた有害事象は表 19 のとおりであった。

表 19 いずれかのコホートで発現割合が 30%以上かつ 3 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)									
	コホート A 40 例		コホート B 20 例		コホート C 26 例		コホート D 20 例		コホート H 7 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	40 (100)	19 (47.5)	20 (100)	10 (50.0)	26 (100)	19 (73.1)	19 (95.0)	6 (30.0)	7 (100)	3 (42.9)
胃腸障害										
下痢	17 (42.5)	0	4 (20.0)	0	15 (57.7)	2 (7.7)	5 (25.0)	0	1 (14.3)	0
悪心	16 (40.0)	0	8 (40.0)	1 (5.0)	12 (46.2)	0	5 (25.0)	0	0	0
嘔吐	7 (17.5)	1 (2.5)	8 (40.0)	2 (10.0)	7 (26.9)	0	3 (15.0)	0	1 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
疲労	12 (30.0)	1 (2.5)	4 (20.0)	1 (5.0)	11 (42.3)	2 (7.7)	5 (25.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	6 (15.0)	0	5 (25.0)	0	11 (42.3)	1 (3.8)	3 (15.0)	1 (5.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
低カリウム血症	3 (7.5)	0	4 (20.0)	2 (10.0)	1 (3.8)	0	7 (35.0)	2 (10.0)	1 (14.3)	1 (14.3)
低マグネシウム血症	16 (40.0)	2 (5.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	10 (38.5)	3 (11.5)	8 (40.0)	2 (10.0)	1 (14.3)	0
神経系障害										
頭痛	2 (5.0)	0	2 (10.0)	0	2 (7.7)	1 (3.8)	6 (30.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害										
ざ瘡様皮膚炎	20 (50.0)	1 (2.5)	6 (30.0)	0	14 (53.8)	3 (11.5)	12 (60.0)	0	3 (42.9)	0
発疹	18 (45.0)	3 (7.5)	8 (40.0)	0	5 (19.2)	0	5 (25.0)	1 (5.0)	2 (28.6)	0
そう痒症	16 (40.0)	1 (2.5)	3 (15.0)	0	6 (23.1)	0	9 (45.0)	0	1 (14.3)	0
皮膚乾燥	15 (37.5)	0	6 (30.0)	0	12 (46.2)	0	13 (65.0)	0	0	0

重篤な有害事象は、40/113 例 (35.4%) (コホート A : 16/40 例 (40.0%)、コホート B : 8/20 例 (40.0%)、コホート C : 12/26 例 (46.2%)、コホート D : 2/20 例 (10.0%)、コホート H : 2/7 例 (28.6%)) に認められた。いずれかのコホートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象はコホート A の腹痛 3 例 (7.5%)、コホート C の呼吸困難 4 例 (15.4%)、背部痛 3 例 (11.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 6/113 例 (5.3%) (コホート A : 1/40 例 (2.5%)、コホート B : 1/20 例 (5.0%)、コホート C : 4/26 例 (15.4%)、コホート D : 0/20 例、コホート H : 0/7 例) に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅲ相試験 (CodeBreak 300 試験)

有害事象は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の 53/53 例 (100%)、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群の 53/53 例 (100%)、IC 群の 49/51 例 (96.1%) 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、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群の 51/53 例 (96.2%)、ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ群の 53/53 例 (100%)、IC 群の 42/51 例 (82.4%) に認められた (ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で一定以上の発現が認められた有害事象、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「7.R.3.1 安全性プロファイル等について」参照)。

7.3.3 国際共同第 I / II 相試験 (CodeBreaK 100 試験)

7.3.3.1 第 I 相パート

有害事象は 57/60 例 (95.0%) (180 mg 投与群 : 3/3 例 (100%)、360 mg 投与群 : 9/10 例 (90.0%)、720 mg 投与群 : 4/4 例 (100%)、480 mg BID 投与群 : 14/14 例 (100%)、960 mg 投与群 : 27/29 例 (93.1%)) 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、33/60 例 (55.0%) (180 mg 投与群 : 1/3 例 (33.3%)、360 mg 投与群 : 7/10 例 (70.0%)、720 mg 投与群 : 3/4 例 (75.0%)、480 mg BID 投与群 : 9/14 例 (64.3%)、960 mg 投与群 : 13/29 例 (44.8%)) に認められた。いずれかの群で発現割合が 30% 以上かつ 2 例以上に認められた有害事象は表 20 のとおりであった。

表 20 いずれかの群で発現割合が 30% 以上かつ 2 例以上に認められた有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)									
	180 mg 投与群		360 mg 投与群		720 mg 投与群		480 mg BID 投与群		960 mg 投与群	
	3 例		10 例		4 例		14 例		29 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	2 (66.7)	9 (90.0)	4 (40.0)	4 (100)	2 (50.0)	14 (100)	7 (50.0)	27 (93.1)	9 (31.0)
胃腸障害										
下痢	0	0	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (50.0)	0	7 (50.0)	0	7 (24.1)	0
腹痛	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (10.0)	0	0	0	4 (28.6)	3 (21.4)	5 (17.2)	1 (3.4)
悪心	0	0	4 (40.0)	0	0	0	8 (57.1)	0	5 (17.2)	1 (3.4)
便秘	0	0	0	0	2 (50.0)	0	2 (14.3)	0	3 (10.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
疲労	3 (100)	1 (33.3)	1 (10.0)	0	0	0	5 (35.7)	0	6 (20.7)	0
発熱	0	0	3 (30.0)	0	0	0	2 (14.3)	0	3 (10.3)	0
代謝および栄養障害										
食欲減退	2 (66.7)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (6.9)	0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	0	0	3 (30.0)	0	0	0	3 (21.4)	0	2 (6.9)	0
背部痛	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0	0	1 (7.1)	0	0	0

重篤な有害事象は、16/60 例 (26.7%) (180 mg 投与群 : 0/3 例、360 mg 投与群 : 4/10 例 (40.0%)、720 mg 投与群 : 2/4 例 (50.0%)、480 mg BID 投与群 : 4/14 例 (28.6%)、960 mg 投与群 : 6/29 例 (20.7%)) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は 960 mg 投与群の小腸閉塞及び胸水各 2 例 (6.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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。

7.3.3.2 第 II 相パート

有害事象は、60/62 例 (96.8%) 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 34/62 例 (54.8%) に認められた。発現割合が 20% 以上の有害事象は表 21 のとおりであった。

表 21 発現割合が 20% 以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	60 (96.8)	25 (40.3)
胃腸障害		
下痢	20 (32.3)	2 (3.2)
悪心	17 (27.4)	0

重篤な有害事象は、18/62 例（29.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、小腸閉塞 4 例（6.5%）、胆管炎 3 例（4.8%）及び急性腎障害 2 例（3.2%）であり、うち、急性腎障害 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 2/62 例（3.2%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、背部痛及び浸潤性乳管癌各 1 例（1.6%）であり、うち、背部痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の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。ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与はがん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 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。

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 7 年 8 月 5 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 6 年 11 月 8 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、化学療法歴のある KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者を対象とした CodeBreaK 300 試験における以下の結果等から、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- CodeBreaK 300 試験の主要評価項目とされた PFS について IC 群と比較してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で統計学的に有意な延長が認められ、かつ、得られた効果の大きさに臨床的意義があると考えること
- CodeBreaK 300 試験の副次評価項目の一つとされた OS について、IC 群と比較してソトラシブ 960 mg/パニツムマブ群で短縮する傾向は認められなかったこと

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 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者に対するソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与時に特に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された下表の事象であると判断した。

また、機構は、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与にあたっては、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、患者の観察、有害事象の管理、ソトラシブ又はパニツムマブの休薬等の適切な対応がなされる場合には、ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与は忍容可能と判断した。

ソトラシブ	肝機能障害及び間質性肺疾患
パニツムマブ	重度の皮膚障害、間質性肺疾患、重度の infusion reaction、重度の下痢、低マグネシウム血症、中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群

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、ソトラシブの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
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	〈がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC</u>〉 - 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、<u>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。</u> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。 - ソトラシブ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。
がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u>	〈がん化学療法後に増悪した <u>KRAS G12C 変異陽性の治療切除不能な進行・再発の CRC</u>〉 <u>フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる治療歴のない患者におけるソトラシブの有効性及び安全性は確立していない。</u> 「臨床成績」の項の内容を熟知し、ソトラシブの有効性及び安全性を十分に理解した上で、ソトラシブ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。 <u>ソトラシブ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。</u>

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、ソトラシブの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、それぞれ下表のように設定することが適切と判断した（現行の内容に下線部追記）。

用法・用量	用法・用量に関連する注意
<u>〈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〉</u> 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。	<u>〈効能共通〉</u> ・副作用発現時の休薬・減量・中止の目安について（7.R.5.2 参照） <u>〈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〉</u> ・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。
<u>〈がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉</u> パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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。	

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、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る RMP（案）において、現在公表されている RMP（表 22）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 22 RMP（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 ・間質性肺疾患	・肝機能障害患者への投与	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

*：今般の一変申請において変更なし

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の CRC 患者におけるソトラシブ 960 mg/パニツムマブ投与の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を本一変申請に係る承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるソトラシブの RMP（案）について、表 23 に示す追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 23 RMP（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
• KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査（全例調査）	該当なし	• 医療従事者向け資材の作成及び提供

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

2. 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

2.1 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。

2.2 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 5.3.5.1-1）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。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、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、ソトラシブ及びパニツムマブ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、がん化学療法に対して十分な知識・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、機構は、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。なお、再審査期間は残余期間（令和 14 年 1 月 19 日まで）と設定する。

[効能・効果]（下線部追加）

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
がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

[用法・用量]（下線部追加）

＜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＞
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。

＜がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞
パニツムマブ（遺伝子組換え）との併用において、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]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告]（変更なし）

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] (変更なし)

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] (下線部追加)

＜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＞

- 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。
- 「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。
- 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。
- 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。

＜がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌＞

- フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の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。
- 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] (下線部追加、取消線部削除)

＜効能共通＞

- 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。
240mg/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。

＜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＞

24. 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AKT	protein kinase B	
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC ₀₋₂₄	AUC from time zero to 24 hours	投与 0 時間後から 24 時間後までの AUC
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
BID	bis in die	1 日 2 回
BEV	bevacizumab (genetical recombination)	ベバシズマブ（遺伝子組換え）
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
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max}	maximum concentration	最高濃度
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 による感染症
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸・直腸癌
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECLIA	electrochemiluminescence immunoassay	電気化学発光免疫測定
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1/2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1/2
ESMO	European Society for Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up	
FAS	full analysis sets	最大の解析対象
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FTD/TPI	trifluridine/tipiracil hydrochloride	トリフルリジンとチピラシル塩酸塩との配合剤
GDP	guanosine diphosphate	グアノシン二リン酸
GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
IC	investigator's choice	治験担当医師の選択する薬剤
IL	interleukin	インターロイキン
KRAS 遺伝子		v-Ki-ras2 Kirsten ラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ遺伝子
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
MAPK	mitogen-activated protein kinase	分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSI	microsatellite instability	マイクロサテライト不安定性

MSI-High	microsatellite instability-high	高頻度マイクロサテライト不安定性
NCCN ガイドライン (結腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer	
NCCN ガイドライン (直腸癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Rectal Cancer	
NCI-PDQ (結腸癌)	National Cancer Institute Physician Data Query, Colon Cancer Treatment -Health Professional Version	
NCI-PDQ (直腸癌)	National Cancer Institute Physician Data Query, Rectal Cancer Treatment -Health Professional Version	
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
OS	overall survival	全生存期間
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PI3K	phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PD	progressive disease	進行
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	パフォーマンスステータス
PT	preferred term	基本語
Q2W	quaque 2 weeks	2 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
QOL	quality of life	生活の質
RAS 遺伝子	rat sarcoma viral oncogene homologue	ラット肉腫ウイルスがん遺伝子 ホモログ遺伝子
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
RPSFT	rank-preserving structural failure time	
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
SOC	system organ class	器官別大分類
t _{max}	time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
イリノテカン		イリノテカン塩酸塩水和物
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		大腸癌治療ガイドライン医師用 大腸癌研究会編
CodeBreak 100 試験		20170543 試験
CodeBreak 101 試験		20190135 試験
CodeBreak 300 試験		20190172 試験
セツキシマブ		セツキシマブ (遺伝子組換え)

ソトラシブ/パニツムマブ		ソトラシブとパニツムマブとの併用
ソトラシブ 240 mg/パニツムマブ		ソトラシブ 240 mg とパニツムマブとの併用
ソトラシブ 960 mg/パニツムマブ		ソトラシブ 960 mg とパニツムマブとの併用
パニツムマブ		パニツムマブ（遺伝子組換え）
レゴラフェニブ		レゴラフェニブ水和物