

日本標準商品分類番号

874291

2023年5月改訂(第4版)

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019更新版)に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/KRAS G12C阻害剤

薬価基準収載

ルマケラス錠120mg

LUMAKRAS®

ソトラシブ錠

劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

剤形	フィルムコーティング錠	
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	
規格・含量	1錠中ソトラシブ120mg含有	
一般名	和名:ソトラシブ(JAN) 洋名:Sotorasib(JAN)、sotorasib(INN)	
製造販売承認年月日	ルマケラス錠120mg	製造販売承認年月日:2022年1月20日
薬価基準収載年月日		薬価基準収載年月日:2022年4月20日
販売開始年月日		販売開始年月日:2022年4月20日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売:アムジェン株式会社	
医薬情報担当者の 連絡先		
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians	

本IFは2023年5月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織としてインタビューフォーム検討会を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XⅡ. 参考資料」、「XⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	1
3. 製品の製剤学的特性.....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名.....	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式.....	3
4. 分子式及び分子量.....	3
5. 化学名(命名法)又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形.....	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価.....	5
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	6
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	6
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
9. 溶出性.....	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類.....	6
12. その他.....	6

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果.....	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7

3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績.....	10

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用.....	19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移.....	28
2. 薬物速度論的パラメータ.....	32
3. 母集団(ポピュレーション)解析	33
4. 吸収	34
5. 分布	34
6. 代謝	35
7. 排泄	36
8. トランスポーターに関する情報.....	37
9. 透析等による除去率.....	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由.....	38
2. 禁忌内容とその理由.....	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	38
7. 相互作用.....	39
8. 副作用	40
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	46
10. 過量投与.....	46
11. 適用上の注意	46
12. その他の注意	46

目 次

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 47
- 2. 毒性試験 47

X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 51
- 2. 有効期間 51
- 3. 包装状態での貯法 51
- 4. 取扱い上の注意 51
- 5. 患者向け資材 51
- 6. 同一成分・同効薬 51
- 7. 国際誕生年月日 51
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 51
- 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容 51
- 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 51
- 11. 再審査期間 51
- 12. 投薬期間制限に関する情報 51
- 13. 各種コード 52
- 14. 保険給付上の注意 52

XI. 文献

- 1. 引用文献 53
- 2. その他の参考文献 54

XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 55
- 2. 海外における臨床支援情報 56

XIII. 備考

- 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたったの参考情報 58
- 2. その他の関連資料 59

略語表

略語及び用語の定義

略語又は用語	定義/説明	
AKT	protein kinase B (PKB, AKT1)	プロテインキナーゼB (PKB、AKT1)
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC _{0-24h}	area under the concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0から24時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	area under the concentration-time curve to infinity	0から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{last}	area under the concentration-time curve from time 0 to last quantifiable concentration	0から最終定量可能時点までの濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BICR	blinded independent central review	盲検下の独立した中央画像判定機関
BID	twice a day administration	1日2回投与
BRAF	serine/threonine protein kinase B-Raf	セリン/スレオニンプロテインキナーゼ B-Raf
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total plasma clearance	見かけの血漿クリアランス
C _{max}	maximum observed drug concentration	最高血中濃度
CR	complete response	完全奏効
CRC	colorectal cancer	結腸直腸癌
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクロームP450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
ERK1/2	extracellular signal regulated kinase 1/2	細胞外シグナル制御キナーゼ1/2
G12C	cysteine substitution for glycine at amino acid position 12	アミノ酸位置12におけるグリシンのシステイン置換
GD	gestation day	妊娠日齢
GDP	guanosine 5'-diphosphate	グアノシン5'-二リン酸
GLP	Good Laboratory Practices	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GTP	guanosine 5'-triphosphate	グアノシン5'-三リン酸
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒトether-à-go-go関連遺伝子
IC ₅₀	half-maximal inhibition concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
KIM-1	kidney injury molecule-1	腎障害分子-1
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (protein)	Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ (タンパク)
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (gene)	Kirstenラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ (遺伝子)

略語表

略語又は用語	定義/説明	
KRAS G12C	KRAS protein with a mutation resulting in a G12C amino acid substitution	12番目のアミノ酸グリシン(G)がシステイン(C)に置換されたKRASタンパク
<i>KRAS p.G12C</i>	KRAS gene with a mutation resulting in a G12C mutation at the protein level	G12Cにアミノ酸置換を生じる変異を有する <i>KRAS</i> 遺伝子
MAPK	mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MATE	multidrug and toxin extrusion transporter	—
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	国際医薬用語集
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
P2FAS	full analysis set of the phase II part	第II相の最大の解析対象集団
PD	pharmacodynamics	薬力学
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	phosphoinositol 3-kinase	ホスホイノシトール3キナーゼ
PK	pharmacokinetic(s)	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
Q3W	administered at 3-week intervals	3週間間隔で投与
QD	once daily administration	1日1回投与
QTc	corrected-QT	補正QT
QTcF	Fridericia corrected-QT	Fridericia式によって補正したQT
RAS	rat sarcoma viral oncogene homolog	ラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	固形がんの治療効果判定規準
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
RP2D	recommended phase 2 dose	第II相臨床試験における推奨用量
SD	stable disease	安定
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
TGI	tumor growth inhibition	腫瘍増殖抑制
$t_{\max}$	time at which $C_{\max}$ occurs	最高血中濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
UDP	uridine diphosphate	ウリジン二リン酸
V_z/F	apparent volume of distribution at terminal phase	終末相における見かけの分布容積

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ルマケラス®錠120mg(一般名:ソトラシブ、以下「本剤」)は米国Amgen社が開発した世界初のRas阻害剤で、KRASタンパクの12番目にあるアミノ酸がグリシン(G)からシステイン(C)に変異したKRAS G12Cタンパク(以下「KRAS G12C」)に選択的に結合し、KRASの活性型への構造変化を不可逆的に阻害する。

標的となるKRAS G12Cを生じさせる遺伝子変異(以下「KRAS G12C変異」)は非小細胞肺癌(NSCLC)において認められる発癌ドライバーの1つであり^{1,2)}、白人では肺腺癌の約13%³⁾、日本人では非扁平上皮癌の約4.5%⁴⁾に認められる。KRAS G12C変異によってタンパク構造が変化する結果、KRASが活性型に維持されて下流のシグナル伝達が亢進し、腫瘍細胞の増殖及び生存につながると考えられている。ヒトの癌(NSCLCを含む)におけるKRASの役割については数十年前から知られていたものの、KRAS G12Cを標的とする承認された治療薬はなかった⁵⁾。

本剤は、KRAS G12C変異を有するKRASに対して、選択的阻害作用を示す低分子化合物である。本剤がKRAS G12C変異を有するKRASに結合することにより、KRASの活性化及び下流のシグナル伝達が阻害され、腫瘍増殖が抑制される。2018年8月より、KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象とした、本剤の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学及び有効性を検討する国際共同第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験(20170543試験)が開始され、現在も実施中である(2022年1月時点)。

米国では2020年12月に画期的治療薬に指定され、20170543試験の第Ⅱ相部分の有効性及び安全性を主な臨床成績として、2021年5月に「少なくとも1回の全身治療歴があり、FDAが承認したKRAS G12C変異検査で陽性と判定された成人の局所進行性又は転移性のNSCLC」を適応とする迅速承認を取得した。米国に続いてカナダ及び英国、EUで承認されている(2022年1月時点)。

本邦では2021年3月に希少疾病用医薬品に指定され、アムジェン株式会社が2021年4月に製造販売承認申請を行い、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」に対する治療薬として承認を取得した。

※本邦で承認されている本剤の効能又は効果については「V. 1. 効能又は効果」を参照すること。

2. 製品の治療学的特性

1. ルマケラスは、KRAS G12Cに対し選択的に作用する阻害剤である。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
2. ルマケラスがKRAS G12Cのシステイン残基を共有結合的に修飾し、KRAS G12Cを不活性型に維持して下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。(「VI. 2. 薬理作用」の項参照)
3. ルマケラスは、1日1回経口投与の錠剤である。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
4. KRAS G12C変異陽性の進行固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートにおいて、NSCLC患者126例(日本人11例を含む)に本剤960mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST 1.1に基づく盲検下独立中央画像判定機関(BICR)判定による客観的奏効率(データカットオフ日:2020年9月1日)は、有効性評価対象123例(日本人10例を含む)^{注1)}で37.4(95%信頼区間:28.84, 46.58)%であった。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

注1) 中央判定によりベースライン時に測定可能病変を有しないと判定された3例(日本人1例を含む)が除外された。

5. 重大な副作用として、肝機能障害及び間質性肺疾患が報告されている。主な副作用(発現率5%以上^{注2)})として、下痢、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、疲労、血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加及び嘔吐が認められている。

注2) 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験においてルマケラス960mgを1回以上投与されたNSCLC患者190例(日本人13例を含む)における発現率。

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

I. 概要に関する項目

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル 参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材： ・適正使用ガイド (「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	策定中	
保険適用上の留意事項通知	無	

<希少疾病用医薬品の指定について>

本剤は予定される効能又は効果「KRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」について希少疾病用医薬品に指定されている(令和3年3月11日付 薬生薬審発0311第1号 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知 指定番号(R3薬)第513号)。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)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。
- ・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。
(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

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	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査(全例調査)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる注意喚起
追加のリスク最小化活動 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成及び提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医療用医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ルマケラス錠120mg

(2)洋名

LUMAKRAS Tablets 120mg

(3)名称の由来

LUMA(ラテン語で「光」や「明るさ」を意味する語源を持ち、明確な道筋を照らすことを意味する)
KRAS(NSCLCに認められる変異の1つであるKRAS G12C変異を標的とすることを意味する)

2. 一般名

(1)和名(命名法)

ソトラシブ (JAN)

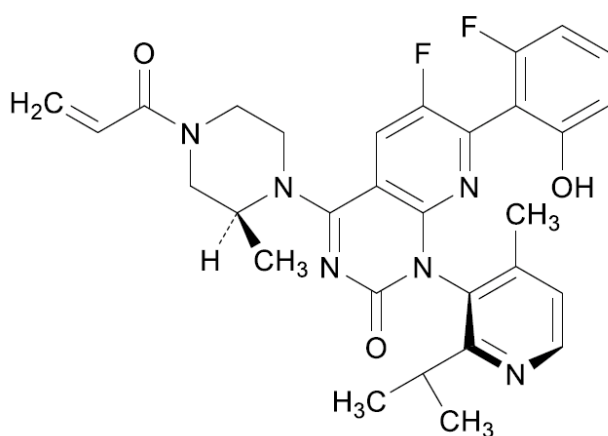
(2)洋名(命名法)

Sotorasib (JAN)、sotorasib (INN)

(3) ステム

Rasタンパク質阻害薬: -rasib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

分子量: 560.59

5. 化学名(命名法)又は本質

化学名: (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-en-1-yl)piperazin-1-yl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2(1*H*)-one (INN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AMG 510

CAS登録番号:2296729-00-3

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

本品は白色～薄い褐色の粉末である。

(2)溶解性

水にほとんど溶けず、エタノールにやや溶けにくい。

(3)吸湿性

相対湿度0%～90%、25℃の条件下では水分増加が0.3wt%未満であり、わずかな吸湿性が認められた。

(4)融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:288.9℃

(5)酸塩基解離定数

pKa=8.06及び4.56

(6)分配係数

フラスコ振盪法:2.44 (Log D_{pH7.4})

(7)その他の主な示性値

pH:5.6 (0.063mg/mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	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ヵ月	規格内(試験継続中)
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験(光)	光照射	開放	総照度として120万lux・hr 及び総近紫外放射エネルギーとして200W・hours/m ² となる期間	経時的変化を認めない

長期保存試験及び加速試験 測定項目:性状、類縁物質、水分、定量

苛酷試験(光) 測定項目:性状、類縁物質、原薬ピーク純度、化学マスバランス、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法:赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法:液体クロマトグラフィー

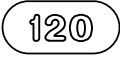
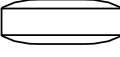
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

色		黄色
剤形		フィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	長径	16.00mm
	短径	7.11mm
	厚さ	5.58mm
重量		618.0mg

(3) 識別コード

表示部位(表示内容): 錠剤の表面(120)、裏面(AMG)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	ルマケラス錠120mg
有効成分	1錠中ソトラシブ120mg
添加剤	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、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	PTP包装	12ヵ月	規格内(試験継続中)
加速試験	40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光照射 25℃	開放	総照度として120万lux・hr及び 総近紫外放射エネルギーとして 200W・hours/m ² となる期間	規格内

長期保存試験 測定項目:性状、類縁物質、水分、溶出性、微生物限度、定量

加速試験、苛酷試験 測定項目:性状、類縁物質、水分、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

溶出試験法・パドル法

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

PTP包装:56錠(8錠×7)

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP包装: PTPシート

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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

＜解説＞

ソラシブは、KRAS G12Cに選択的に結合し、不可逆的に阻害することが*in vitro*及び*in vivo*で確認されており、KRAS G12C変異を有する腫瘍に対する選択的な細胞増殖阻害及び腫瘍退縮が認められている。また、KRAS G12C変異を有する固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験である20170543試験の第Ⅱ相部分⁶⁾の主要解析(データカットオフ日:2020年9月1日)において、既治療の局所進行又は転移性NSCLC被験者126例に本剤960mgを1日1回単独投与したときの主要評価項目である客観的奏効率(ORR)(95%CI)^{注1)}は、有効性評価対象123例(日本人患者10例を含む)^{注2)}で37.4(28.84, 46.58)%, 奏効期間(DOR)の中央値(95%CI)は8.4(6.9, 8.4)ヵ月であった。安全性評価対象190例^{注3)}において、投与中止に至った有害事象の発現率は9.5%であり、重篤な有害事象が半数以上の被験者に報告されたが、治験薬と因果関係があると判断されたものは6.3%で、死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係はなかった。以上の結果から、本剤はKRAS G12C変異を有する既治療のNSCLC患者において良好なリスク・ベネフィットのプロファイルを有し、有用な治療選択肢となり得ると判断し、本剤の効能又は効果は「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・再発の非小細胞肺癌」と設定された。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)

注1) 固形がんの治療効果判定規準(RECIST) version 1.1に基づく盲検下の独立した中央画像判定機関(BICR)による判定。

注2) 中央判定によりベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された3例(日本人1例を含む)が除外された。

注3) 20170543試験の第Ⅰ相及び第Ⅱ相部分においてソラシブ960mg QDの単独投与を1回以上受けたKRAS G12C変異を有するすべてのNSCLC被験者。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 5.2 「17.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。[17.1.1参照]
- 5.3 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。
- 5.4 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。

＜解説＞

- 5.1 本剤の作用機序及び20170543試験の結果に基づき、本剤により期待される効果を得るためには、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変異陽性を確認する必要があると考え、設定した。なお、既承認の薬剤での記載に準じた。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 5.2 本剤の効能又は効果は、20170543試験の結果に基づき設定したことから、本剤の適応患者の選択に際し、臨床成績の項(V. 治療に関する項目 5. 臨床成績)の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解する必要があると考え、注意喚起することとした。また、本剤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し、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤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。(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 5.3 本剤の一次治療における有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。
- 5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

通常、成人にはソラシブとして960mg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。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

用量漸増試験である20170543試験の第Ⅰ相部分⁷⁾のパート1aの成績に基づいて、第Ⅱ相部分における推奨用量(RP2D)を選択した。本パートで本剤180、360、720及び960mgの1日1回(QD)単独投与を検討した結果、

V. 治療に関する項目

いずれの用量でも用量制限毒性 (DLT) は認められず、検討した最高用量である960mgにおいても最大耐量 (MTD) には到達しなかった。また、本パートでの予備的な有効性データの評価において、評価可能な進行NSCLC被験者17例中7例に部分奏効 (PR) が認められ、960mgの用量では7例中4例にPRが認められた。これらの結果から、960mg QD単独投与をRP2Dと決定した。

本試験の第Ⅱ相部分では、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者において、RP2Dである960mg QD単独投与により、有効性解析対象集団123例のうち、RECIST 1.1に基づくBICRの判定により46例がPR又は完全奏効 (CR) を示し [ORR (95%CI) は37.4 (28.84, 46.58) %]、臨床的に意味のある客観的奏効が認められた (データカットオフ日: 2020年9月1日)。KRAS G12C変異を有する進行NSCLC被験者における960mg QD単独投与では有害事象による中止割合は9.5%と低かった。さらに、用量変更が行われた割合は17.9%と低く、忍容可能かつ良好な安全性が確認された。

KRAS G12C変異を有する進行固形癌被験者に本剤180mgから960mgまでをQD経口投与したときの薬物動態 (PK) データでは、検討した用量範囲内における本剤の曝露量は類似しており、反復投与による薬物の蓄積は認められなかった。また、本剤960mgを空腹時又は食後に投与したときの曝露量は、空腹時投与と食後投与で同様であった。母集団PK解析により、性別、人種、病勢、体重、年齢、軽度腎機能障害又は軽度肝機能障害の影響を検討した結果、本剤のPKに臨床的に意味のある差は認められず、これらの共変量に基づく用量調節は必要ないことが示唆された。 (「V. 5. (3) 用量反応探索試験」、 「VII. 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照)

以上より、本剤の安全性及び有効性を含むエビデンスの包括的評価に基づき、KRAS G12C変異を有する進行NSCLC患者に対する本剤の推奨用法及び用量は、960mg QD単独投与とすることが妥当と判断された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 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。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	960mg/日
1段階減量	480mg/日
2段階減量	240mg/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 [8.1、 11.1.1参照]	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 [8.2、 11.1.2参照]	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。

<解説>

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法における本剤の有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。

V. 治療に関する項目

- 7.2 20170543試験の結果、本剤の休薬・減量・中止を要した副作用のうち、多く認められたのは肝酵素増加や悪心、嘔吐、下痢であった。このことから20170543試験での設定に基づき、肝機能障害及びそれ以外の副作用が発現した場合について休薬・減量・中止の基準を設定した。また、間質性肺疾患は死亡を含む重大な転帰に至る可能性のある事象であり、発現時には早期に対応を行うことが肝要であることから、いずれのGradeでも発現が確認された場合は投与中止の処置が推奨されると考え、設定した。（「V. 5. (4) 検証的試験」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

臨床データパッケージ:評価及び参考資料

実施地域	試験番号 (試験名)	相	対象患者	被験者数 (組入れ例数)	用法及び用量	主な評価項目	評価 又は 参考	概要
国際共同	20170543 ^{6,7)} [米国、カナダ、フランス、ベルギー、ドイツ、スイス、オーストリア、日本、韓国、オーストラリア及びブラジル]	I / II	KRAS G12C 変異を有する進行固形癌患者	第 I 相:214 例(日本人 10 例) [NSCLC 135 例、CRC 51 例、その他の固形癌 28 例]	第 I 相:180-960mg/日 以下の用法・用量による経口投与 パート 1a:180, 360, 720 又は 960mg QD パート 1b:480mg BID 食後投与 パート 1c:120, 240, 360, 720 又は 960mg QD+ペムブロリズマブ 200mg Q3W 静脈内 パート 1d:960mg QD 食後投与 パート 2a:960mg QD パート 2b:480mg BID 食後投与 パート 2c:960mg QD+ペムブロリズマブ 200mg Q3W 静脈内 パート 2d:960mg QD 食後投与 パート 2e:960mg QD	安全性、忍容性、有効性、PK、PD	評価	単独投与及び併用投与、非盲検、非ランダム化
				第 II 相:224 例(日本人 28 例) [NSCLC 126 例(11 例)、CRC 62 例(10 例)、その他の固形癌 36 例(7 例)]	第 II 相:960mg QD			
海外	20190319 ⁸⁾	I	健康成人	14 例	960mg(Day1, 3, 18) リファンピシン 600mg(Day3, 5-19)	安全性、忍容性、リファンピシンとの薬物相互作用	評価	単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序
	20190320 ⁹⁾	I	健康成人	14 例	960mg(Day1, 9) オメプラゾール 40mg(Day4-9)	安全性、忍容性、オメプラゾールの本剤の PK に対する影響(空腹下)	評価	単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序
	20200199 ¹⁰⁾	I	健康成人	14 例	960mg(Day1, 4, 11) ファモチジン 40mg(Day3, 4) オメプラゾール 40mg(Day6-11)	安全性、忍容性、オメプラゾール等 PPI の、本剤の PK に対する影響(摂食下)	評価	単施設、非盲検、固定順序、クロスオーバー
	20190315 ¹¹⁾	I	健康成人	14 例	960mg(Day7) ジゴキシン 0.5mg(Day1, 7)	ジゴキシンとの薬物相互作用	参考	単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序
	20190316 ¹²⁾	I	健康成人	14 例	360mg(Day1, 4)	本剤の PK に対する食事の影響	参考	単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー
	20190317 ¹³⁾	I	健康成人	13 例	960mg(Day4, 8) メトホルミン 850mg(Day1, 8)	メトホルミンとの薬物相互作用	参考	単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序
	20190318 ¹⁴⁾	I	健康成人	14 例	360mg(Day1, 6) イトラコナゾール 200mg(Day3 BID, 4-7 QD)	イトラコナゾールとの薬物相互作用	参考	単施設、非盲検、非ランダム化、固定順序

V. 治療に関する項目

20190321 ¹⁵⁾	I	健康成人	8 例	¹⁴ C ソラシブ 720mg 単回	¹⁴ C 標識した本剤の PK 及び回収率	参考	単施設、非盲検、非ランダム化、単回投与
20190500 ¹⁶⁾	I	健康成人	13 例	960mg (Day1, 4)	本剤を錠剤、又は水に分散させて単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティ	参考	単施設、非盲検、ランダム化、クロスオーバー

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

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、成人にはソラシブとして960mg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。」

(2)臨床薬理試験

＜反復投与試験:国際共同試験第 I 相部分＞(20170543試験)⁷⁾

KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者203例[NSCLC 124例、CRC 51例及びその他の固形癌28例]に対して、本剤180mg～960mgを、QD又はBIDで反復経口投与した。第 I 相部分は、安全性及び忍容性の評価を主要目的に用量探索(パート1)及び用量拡大(パート2)の2つのパートで実施され、第 I 相部分のパート2は、パート1でMTD及び/又はRP2D決定後に開始することとした。

第 I 相部分の対象患者内訳

相/パート (1:用量探索) (2:用量拡大 ^{a)})	対象 KRAS G12C 変異陽性	投与 レジメン	ソラシブの 用法及び用量 (すべて経口投与)	全体 被験者数	日本人 被験者数	主要目的
第 I 相部分						
パート1a	進行固形癌 ^{b)}	単独投与	180, 360, 720, 960mg QD (空腹時)	69	360mg:1 960mg:5	安全性 忍容性 MTD/RP2D
パート2a			960mg QD (空腹時)	60	3	
パート1b	進行固形癌 ^{b)}	単独投与	480mg BID (食後)	13	—	安全性 忍容性
パート2b				13	—	
パート1c	進行NSCLC	ペムブロリズ マブ 併用投与	120, 240, 360, 720, 960mg QD (空腹時)	11	—	安全性 忍容性
パート2c			960mg QD (空腹時)	0	—	
パート1d	進行固形癌 ^{b)}	単独投与	960mg QD (食後)	4	—	安全性 忍容性
パート2d				14	—	
パート2e	未治療の転移性 NSCLC	単独投与	960mg QD (空腹時)	30 ^{c)}	1	安全性 忍容性 抗腫瘍効果

a:パート1でMTD及び/又はRP2Dを決定した後に開始、b:NSCLC・CRC・その他の固形癌、c:既治療例の4例を含む

本剤単独投与時、DLTはいずれのコホートにおいても認められなかった。

試験終了時点で臨床検査又はバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。本剤の単独投与では、すべての用量において安全であり、忍容性は良好であった。

本剤単独投与で治験薬と関連のある有害事象を認めた被験者は、NSCLCで80例(64.5%)、CRCで25例(49.0%)、その他の固形癌で14例(50.0%)であった。

Grade 3以上の有害事象を認めた被験者は、NSCLCで72例(58.1%)、CRCで18例(35.3%)、その他の固形癌で17例(60.7%)であった。

重篤な有害事象を認めた被験者は、NSCLCで59例(47.6%)、CRCで16例(31.4%)、その他の固形癌で15例(53.6%)であった。投与中止に至った有害事象を発現した被験者は、NSCLCで12例(9.7%)であった。また、用

V. 治療に関する項目

量変更に至った有害事象で最も発現頻度が高かった事象はALT増加及びAST増加であった。注目すべき有害事象である肝毒性関連の有害事象については、本剤単独投与のNSCLC被験者15例(12.1%)が本剤の投与中断に至り、6例(4.8%)が投与中止に至ったことから、これらの毒性の管理には用量変更ガイドラインの必要性が示唆された。

なお、治験薬と関連のある有害事象に起因する死亡は認められなかった。

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

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、成人にはソラシブとして960mg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。」

＜血漿中濃度-補正QT (QTc) 間隔解析: 外国人データを含む＞¹⁷⁾

Fridericiaの式に基づいて心拍数で補正したQT間隔 (QTcF) と第 I / II 相試験 (20170543試験) から得られた時間を一致させた本剤の血漿中濃度の併合データを用いて濃度-QTc間隔延長の解析を行い、QTcに関連した本剤の安全性を評価した。線形混合効果モデルにより血漿中濃度とQTcFの間に緩やかな傾きの相関傾向が認められた (傾き=0.00044ms/ng/mL、P値<0.05)。Day1に本剤960mgを空腹時投与したときのC_{max} (7,550ng/mL) におけるΔQTcFの推定平均値 (90%CI) は、+3.32ms (2.64ms, 4.00ms) であり、5ms未満であった。この結果から、本剤はQTc間隔に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

(3) 用量反応探索試験

＜反復投与試験＞ (20170543試験: 第 I 相部分パート1a及び2a単独投与コホート)⁷⁾

項 目	内 容						
主要目的	・KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者を対象にソラシブの安全性と忍容性を評価する。 ・KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者を対象に、MTD及び/又は第Ⅱ相臨床試験における推奨用量(RP2D)を検討する。						
試験デザイン	非盲検、多施設共同、非ランダム化[6ヵ国(米国、オーストラリア、カナダ、フランス、日本及び韓国)の37施設]						
治験対象	KRAS G12C変異を有する成人進行固形癌患者 ・パート1a: QD投与(180mg群3例、360mg群16例、720mg群6例、960mg群34例) ・パート2a: 960mg QD単独投与60例						
	相/パート	対象 KRAS G12C 変異陽性	投与 レジメン	ソラシブの 用法及び用量 (すべて経口投与)	全体 被験者数	日本人 被験者数	主要目的
	第Ⅰ相部分						
	パート1a (用量探索)	進行固形癌 ^b	単独投与	180, 360, 720, 960mg QD (空腹時)	69	360mg:1 960mg:5	安全性 忍容性 MTD/RP2D
	パート2a (用量拡大 ^a)			960mg QD (空腹時)	60	3	
a: パート1でMTD及び/又はRP2Dを決定した後に開始、b: NSCLC、CRC、その他の固形癌							
主要選択基準	・成人(18歳以上)の進行固形癌患者 ・腫瘍生検検体を用いた分子検査によりKRAS <i>p.G12C</i> 変異を有することが確認された患者						
方法	・パート1a: KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象に、本剤を用量漸増(180、360、720及び960mg)で、空腹時に単独投与し、安全性、忍容性、PK及びPDパラメータを評価するとともに、ベイズ流ロジスティック回帰モデルを用いて、QD反復投与したときの安全性、忍容性を検討した。DLT評価期間は21日間とした。 ・パート2a: パート1でMTDが認められた及び/又はRP2Dが決定された後に開始することとした。MTD及び/又はRP2Dにおける安全性、忍容性をさらに検討した。						
主要評価項目	・試験治療下で発現した有害事象(以下、有害事象)、治験薬と関連のある有害事象、バイ						

V. 治療に関する項目

	タルサイン、身体検査、心電図 (ECG)、及び臨床検査値における臨床的に重要な変動の発現 ・ DLTの発現など
副次評価項目	・ 本剤のPKパラメータ(ただし、次に限定されない): C_{max}、C_{min}到達時間 (t_{max})、及び血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) ・ コンピュータ断層撮影 (CT) 又は磁気共鳴画像法 (MRI) で測定し、RECIST 1.1に基づき評価した、ORR、DOR、病勢コントロール率 (DCR)、無増悪生存期間 (PFS)、安定期間及び奏効までの期間 (TTR) (抗腫瘍効果はBICRにより評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する) ・ 全生存期間 (OS) ・ 食事の影響を評価するための食後及び/又は空腹時の本剤のPKパラメータ(ただし、次に限定されない): C_{max}、t_{max}及びAUC ・ 本剤曝露/QTc間隔の関連性
結果	<u>安全性及び忍容性:</u> ・ DLTはいずれのコホートにおいても認められなかった。 ・ 臨床検査又はバイタルサインで臨床的に重大な所見は認められなかった。 ・ 本剤単独投与では、すべての癌腫及び用量で安全で忍容性は良好であった。 <u>RP2D:</u> パート1aの成績に基づいてRP2Dを選択した。本パートで検討した最高用量である960mgにおいてもMTDには到達しなかった。また有効性データの評価において、評価可能な進行NSCLC被験者17例中7例にPRが認められ、960mgの用量では評価可能な進行NSCLC被験者7例中4例にPRが認められた。これらの結果から、本剤のRP2Dを960mg QD単独投与と決定した。

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

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、成人にはソラシブとして960mg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。」

V. 治療に関する項目

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

＜第Ⅰ/Ⅱ相非盲検試験＞(20170543試験:第Ⅱ相部分)⁶⁾

項 目	内 容
主要目的	KRAS G12C変異を有する既治療の進行固形癌 (NSCLC、CRC及びその他の固形癌) 患者を対象に、本剤を単独投与したときのORRを評価すること。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化単群試験[11ヵ国(米国、カナダ、フランス、ベルギー、ドイツ、スイス、オーストリア、日本、韓国、オーストラリア及びブラジル)の59施設]
治験対象	KRAS G12C変異を有する進行固形癌 (NSCLC、CRC及びその他の固形癌) 患者224例
主要選択基準	・ 進行固形癌を有する成人被験者(18歳以上) ・ KRAS G12C変異を有する固形癌患者 (NSCLCは、組入れ前の中央検査機関による分子検査でKRAS <i>p.G12C</i> 変異を確認) ・ 1つ以上の全身抗癌剤療法の前治療を受けていること ・ RECIST 1.1に基づく測定可能病変を有すること ・ ECOG PS(ECOGパフォーマンスステータス)が1以下 ・ QTcが470msec以下 (スクリーニング時の3回測定の平均値) ・ 経口製剤が服用可能であること ・ 血液学的検査値、腎機能、肝機能及び血液凝固能検査値が規定の基準値を満たすこと
方法	被験者に本剤960mgを、21日間を1サイクルとし、1日1回、増悪、投与中止に至る治療不耐性、他の抗癌療法の開始、同意撤回等の中止基準に合致するまで投与を継続した。休薬日は設けないこととした。
主要評価項目	CT又はMRIで測定し、RECIST 1.1に基づき評価したORR(CR+PR)。抗腫瘍効果はBICRにより評価する。CR及びPRは、初回奏効確認から4週間以上の間隔をあけて再度行うCT又はMRIによる確定を要する。
副次評価項目	DOR、DCR、TTR、PFS、OS、安全性・忍容性(有害事象の発現及び重症度)など (注) 奏効に関する評価項目はBICR判定を用いた

V. 治療に関する項目

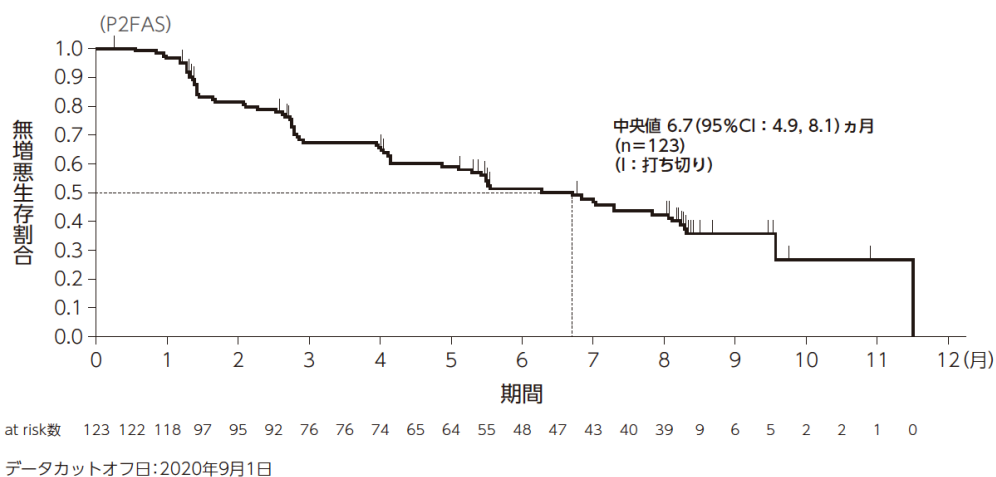
結果	《NSCLC被験者群における成績》 第Ⅱ相部分で本剤960mg QDを単独投与された既治療のNSCLC被験者の結果を以下に示す。 全224例の被験者のうちNSCLC被験者は126例(日本人11例を含む)であった。本剤を1回以上投与され、かつRECIST 1.1に基づくBICRによる評価で、ベースライン時に測定可能病変を1つ以上有すると判定されたすべての被験者を有効性の解析対象とした(P2FAS)。また、本剤を1回以上投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。 <u>有効性(主要解析:2020年9月1日カットオフデータ):</u> 〈主要評価項目:ORR〉 NSCLC被験者126例のうち123例が有効性解析対象集団に含まれ、3例はBICRにより測定可能病変がないと判定され除外された。 RECIST 1.1に基づくBICRの判定によるORR(95%CI)は、NSCLC被験者では37.4%(123例中46例)(28.84, 46.58)であり、CRは2例(1.6%)、PRは44例(35.8%)であった。 腫瘍径和のベースラインからの最大変化率のwaterfall plotは以下の通りであった。 最良総合効果のwaterfall plot(BICR)* * : 123例のうち、標的病変のベースライン後の測定値がない3例を除いた120例 データカットオフ日:2020年9月1日 〈副次評価項目〉 •DOR Kaplan-Meier法で推定した客観的奏効例におけるDORの中央値(95%CI)は8.4(6.9, 8.4)ヵ月であった。奏効例46例のうち、DORが3ヵ月以上の被験者は35例(76.1%)、6ヵ月以上の被験者は23例(50.0%)であった。データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したDORの追跡期間の中央値(範囲)は6.9(1.3~8.4+)ヵ月であった。 •DCR DCRは、80.5%(123例中99例、95%CI:72.37, 87.08)であった。123例のうち、客観的奏効が認められた46例(37.4%)に加え、53例(43.1%)にSDが認められた。 •TTR TTRの中央値(範囲)は1.35(1.2~6.1)ヵ月であり、奏効例の70%は初回投与後7週以内に効果が観察された。
----	--

V. 治療に関する項目

・PFS

Kaplan-Meier法で推定したPFSの中央値(95%CI)は6.7(4.9, 8.1)ヵ月であった。進行又は死亡のイベントの発生割合はそれぞれ48.8%(60例)及び8.1%(10例)であった。6ヵ月及び9ヵ月時点の無増悪生存割合(95%CI)は、それぞれ51.5(41.9, 60.4)%及び36.2(26.7, 45.8)%であった。データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したPFSの追跡期間の中央値(範囲)は8.3(0.3~11.5+)ヵ月であった。

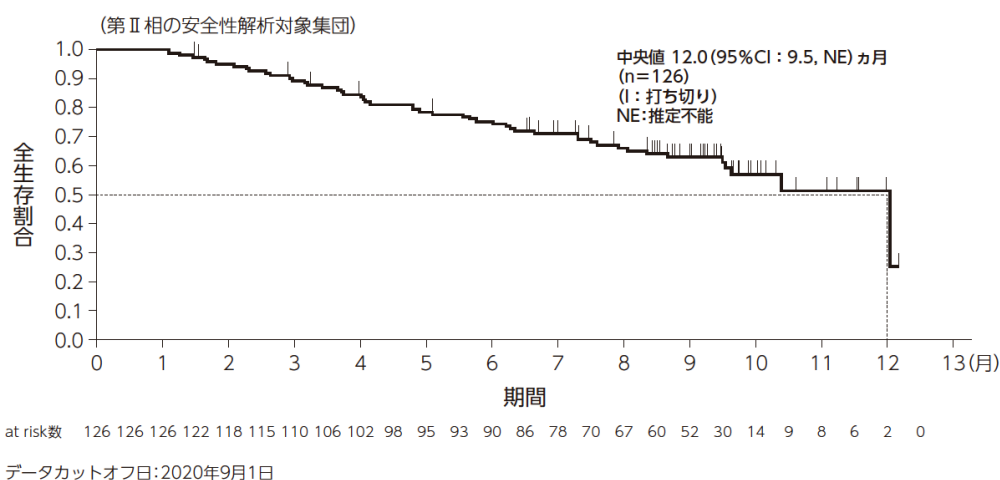
無増悪生存期間(PFS) (RECIST 1.1に基づくBICRによる評価) [副次評価項目]



・OS

Kaplan-Meier法で推定したOSの中央値(95%CI)は12.0(9.5, NE)ヵ月であった。3ヵ月、6ヵ月、9ヵ月及び12ヵ月時点の全生存割合(95%CI)は、それぞれ89.5(82.7, 93.8)%、75.5(66.8, 82.2)%、63.4(53.8, 71.5)%及び51.6(36.7, 64.5)%であった。データカットオフ日時点で、Kaplan-Meier法で推定したOSの追跡期間の中央値(範囲)は9.3(1.1+~12.2)ヵ月であった。

全生存期間(OS) [副次評価項目]



V. 治療に関する項目

	<u>安全性(併合解析結果:20170543試験の第Ⅰ相及び第Ⅱ相のNSCLC被験者*)</u> (データカットオフ日:第Ⅰ相 2020年7月6日、第Ⅱ相 2020年9月1日) ・有害事象は190例中187例(98.4%)に認められた。主な事象(10%以上)は、下痢(43.2%)、悪心(27.4%)、疲労(23.2%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加(21.1%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加(20.0%)、背部痛(18.4%)、便秘、呼吸困難、嘔吐(各16.8%)、咳嗽(14.2%)、血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加(13.7%)、関節痛、食欲減退(各12.6%)、貧血、末梢性浮腫(各12.1%)、肺炎(10.5%)及び頭痛(10.0%)であった。 ・重篤な有害事象は99例(52.1%)に認められた。主な事象(2%以上)は、肺炎(14例)、NSCLC及び胸水(各9例)、呼吸不全(7例)、背部痛(5例)、遠隔転移を伴う肺癌(4例)であった。 ・投与中止に至った有害事象は18例(9.5%)に認められた。2例以上に認められた事象は、ALT増加、AST増加及び薬物性肝障害(各3例)、血中ALP増加、肺臓炎及びトランスアミナーゼ上昇(各2例)であった。 ・死亡に至った有害事象は31例(16.3%)に認められた。2例以上に認められた事象は、NSCLC(8例)、遠隔転移を伴う肺癌及び呼吸不全(各4例)、心停止及び肺の悪性新生物(各2例)であった。死亡に至った呼吸不全及び心停止について医学的評価を行った結果、いずれの被験者にも死亡時点で病歴、疾患に関連する病態及び/又は増悪が認められた。 *:安全性評価対象は、20170543試験の第Ⅰ相及び第Ⅱ相部分で、本剤960mgを1回以上投与されたNSCLC被験者190例。 《NSCLC被験者日本人部分集団における成績》 第Ⅱ相NSCLC被験者126例のうち、日本人は11例で、全例が本剤の単独投与を1回以上受けた。BICRによりベースライン時に1つ以上の測定可能病変を有すると判定された10例が、P2FASに含まれた。 <u>有効性(主要解析:2020年9月1日カットオフデータ):</u> 〈主要評価項目:ORR[第Ⅱ相NSCLC被験者日本人部分集団(10例)]〉 BICRによる評価では、日本人NSCLC被験者のORRは10.0%(95%CI:0.25, 44.50)であり、最良総合効果は、10例のうち、PRが1例(10.0%)、SDが6例(60.0%)であった。 <u>安全性(併合解析結果:20170543試験の第Ⅰ相及び第Ⅱ相のNSCLC日本人部分集団)</u> (データカットオフ日:第Ⅰ相 2020年7月6日、第Ⅱ相 2020年9月1日) ・第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験に組み入れられ、本剤960mgを1回以上投与された日本人NSCLC被験者13例全例(100%)に有害事象が認められた。主な事象(2例以上)は、下痢(4例)、貧血、肺炎、AST増加及びALT増加(各3例)、悪心、嘔吐、疼痛、肝機能異常、血中ALP増加、食欲減退、低ナトリウム血症、非小細胞肺癌、胸水、そう痒症及び斑状丘疹状皮疹(各2例)であった。 ・重篤な有害事象は8例(61.5%)に認められた。主な事象(2例以上)は、肺炎、NSCLC、胸水及び低ナトリウム血症(各2例)であった。治験薬と関連のある事象は、1例に認められたGrade 3の肺臓炎であった。 ・投与中止に至った有害事象は2例(15.4%)に認められ、内訳は肺臓炎及び気胸(各1例)であった。このうち肺臓炎の1例が治験薬と関連ありと判断された。 ・死亡に至った有害事象は4例(30.8%)に認められたが、いずれも治験担当医によって治験薬と関連なしと判断された[内訳:NSCLC(2例)、心不全及び血液量減少性ショック(各1例)]。
--	--

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」は以下のとおりである。

「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」

V. 治療に関する項目

2)安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査(全例調査)の概要

目的	製造販売後の使用実態下において、本剤を投与された全ての患者を対象に、肝機能障害の発現状況及び発現に関与する因子の検討、並びに、間質性肺疾患の発現状況の検討を行う。
安全性検討事項	肝機能障害、間質性肺疾患
調査予定期間 ^{注)}	本剤の販売開始日(2022年4月)から、全例調査の承認条件が解除(2026年6月30日見込み)されるまで
登録予定期間 ^{注)}	本剤の販売開始日(2022年4月)から、全例調査の承認条件が解除(2026年6月30日見込み)されるまで なお、登録症例数が目標症例数に到達する見込みがたった時点で、PMDAに相談し、調査票回収を要さない症例登録への移行の可否を判断する[300例の登録予定期間:本剤の販売開始日(2022年4月)から2023年4月30日(1年)]。
目標症例数	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(NSCLC)患者300例(安全性解析対象集団として)
調査方法	中央登録方式による全例調査
観察期間	本剤の初回投与から12ヵ月

(注)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患者の一部を対象とした倫理的無償提供の期間(承認取得日から薬価基準収載の前日まで)に投与された患者も含む

製造販売後臨床試験(20190009試験から継続)の概要

目的	KRAS G12C変異を有する既治療の切除不能な局所進行又は転移性NSCLC患者を対象に、本剤の有効性について無増悪生存期間(PFS)を用いてドセタキセルと比較検討する。
実施期間	承認日～最後の被験者が長期追跡調査を完了するまでの期間(2026年予定)
被験者数	約330例(本剤投与群:約165例)

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件に基づき、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。

承認条件は、「I. 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」を参照。

(7)その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

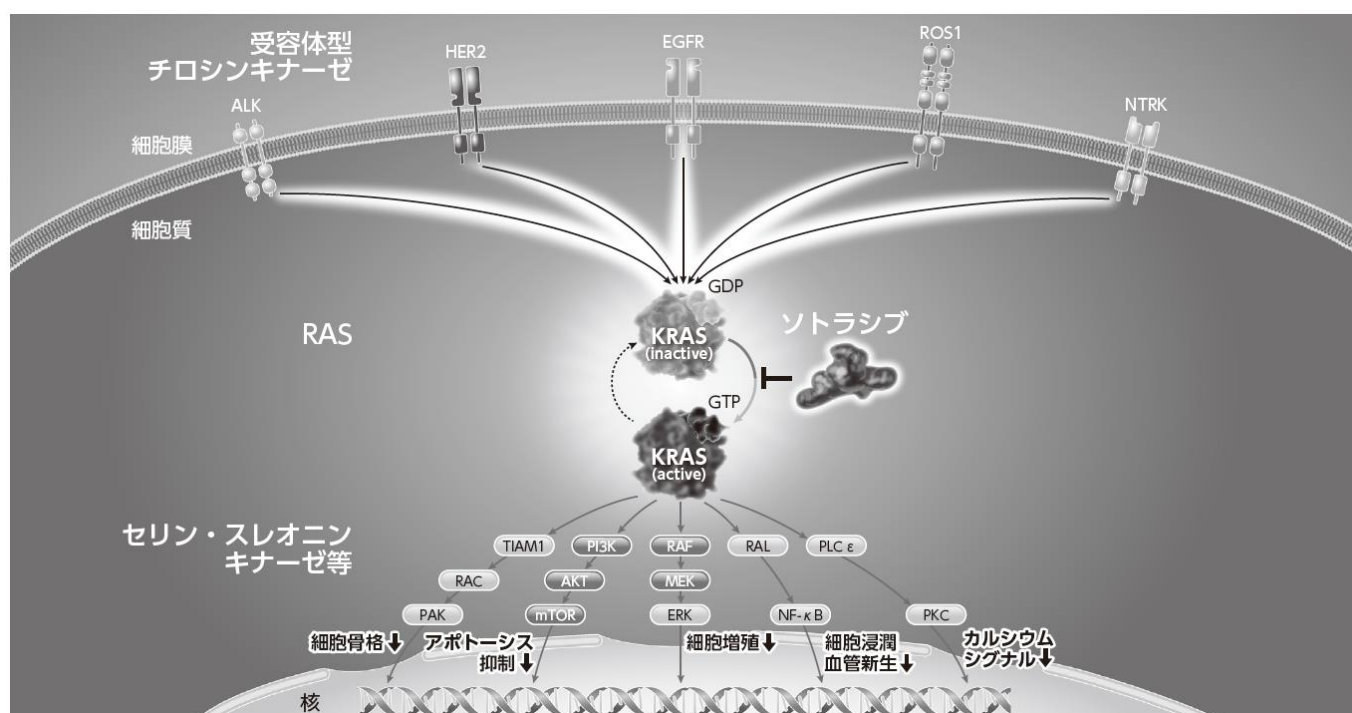
2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

Kirstenラット肉腫ウイルス腫瘍遺伝子ホモログ (KRAS) は、細胞の増殖、分化及び生存における重要な調節因子である。KRAS変異は、多くの癌において腫瘍形成に関与する発癌ドライバーとして特定されている¹⁸⁾。KRAS G12C変異は一塩基の変異に起因しており、12番目のアミノ酸がグリシンからシステインに変換される。このタンパクの構造変化によりKRAS G12Cが活性型に安定化し、下流のシグナル伝達が亢進することで腫瘍細胞の増殖及び生存を引き起こす¹⁹⁾。

ソトラシブは、KRAS G12Cの変異した12番目のシステイン (C12) に隣接するSwitch II ポケットにおいてシステイン残基と共有結合するとともに、95番目のヒスチジン (H95) により形成される特有の溝構造とも相互作用する選択的KRAS G12C阻害剤である²⁰⁾。ソトラシブが結合することで、KRAS G12Cタンパクが不活性状態に維持され、KRASとRAFプロトオンコジーン セリン・スレオニンキナーゼなどのエフェクターとの相互作用を阻害する。この阻害作用により、細胞外シグナル制御キナーゼ (ERK) のリン酸化を含む、下流のシグナル伝達を抑制すると考えられている。

ソトラシブの作用機序



VI. 薬効薬理に関する項目

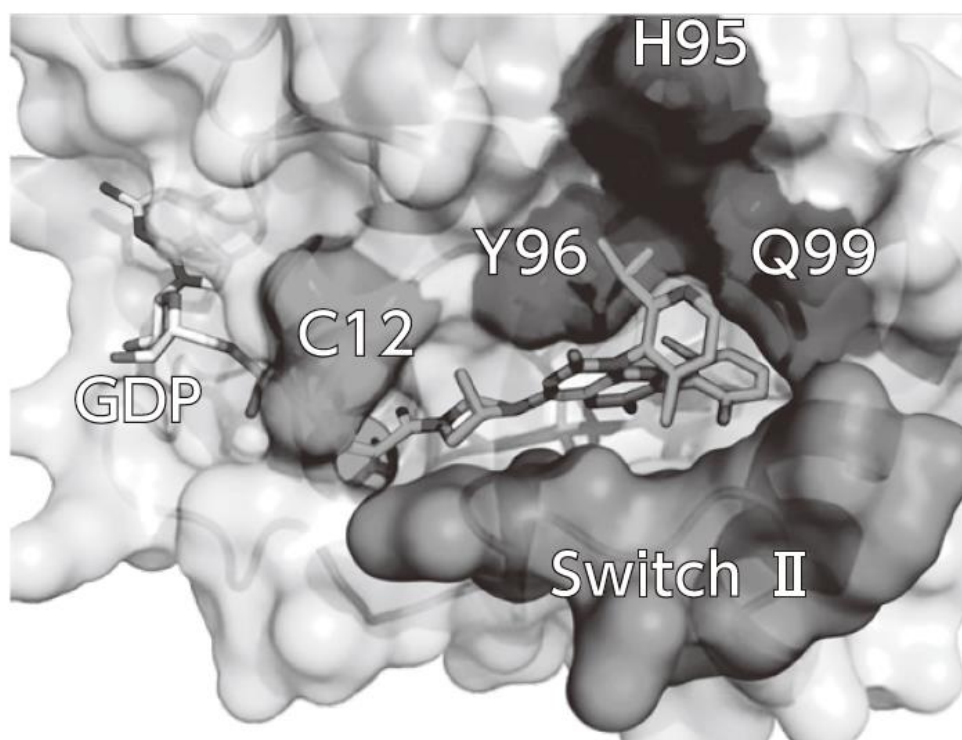
(2)薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* におけるソトラシブの薬理作用²¹⁾

①ソトラシブの構造特性

X線回折を用い、ソトラシブのKRAS G12Cへの結合特性について結晶構造解析を実施した。解析の結果、ソトラシブは不活性型のKRAS G12CにおけるSwitch II ポケットへの結合 (KRAS G12C-GDP)、及びソトラシブのアクリルアミド部位と置換されたシステインにおけるチオールとの間に共有結合を形成することが確認された。さらにこの構造解析から、H95の選択的配向 (構造変化) により生成した新規の溝構造にソトラシブが特異的に結合し、KRAS G12Cとの相互作用を増強することも確認された。

KRAS G12Cの潜在的溝に対するソトラシブの結合



GDP: グアノシン 5'-二リン酸、C12: アミノ酸位置12のシステイン、H95: アミノ酸位置95のヒスチジン、Y96: アミノ酸位置96のチロシン、Q99: アミノ酸位置99のグルタミン

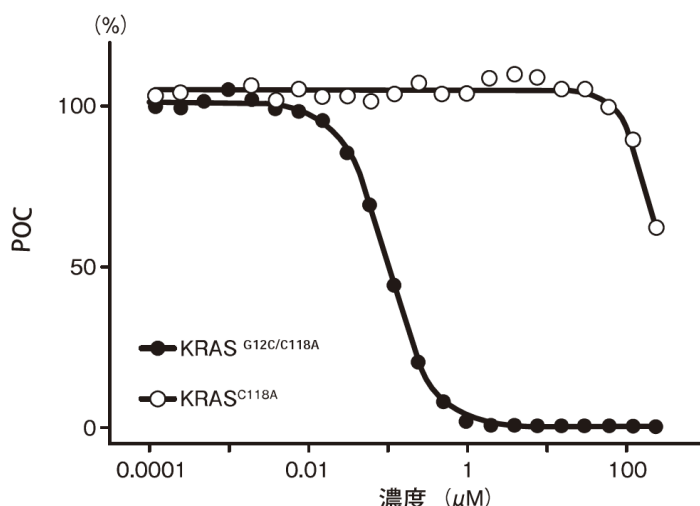
VI. 薬効薬理に関する項目

②ヌクレオチド交換アッセイ(R20150198試験)²²⁾

ソトラシブと3種類のヒト血中代謝物を、組換え酵素を用いたヌクレオチド交換アッセイにより検討した。ソトラシブは組換えKRAS G12C細胞株でSOS1が触媒するヌクレオチド交換を阻害したが[50%阻害濃度(IC₅₀)=0.09 μ M]、G12が野生型であるKRAS細胞株にはほとんど作用しなかった。

ソトラシブの代謝物のうち、M18はソトラシブと同様に共有結合部位を有するが、その活性はソトラシブより弱く、組換えKRAS G12C細胞株におけるIC₅₀は0.31 μ M(平均)であった。M24及びM10は共有結合部位を保持せず、ヌクレオチド交換アッセイにおいて極めて弱い阻害作用しか示さなかった。

SOS1を触媒とするKRAS G12Cのヌクレオチド交換に対するソトラシブの選択的阻害作用



SOS1を触媒とするGDPとGTPのヌクレオチド交換により、cRAFのエフェクタードメイン(RAS結合ドメイン又は受容体結合ドメイン)のKRAS G12C又は野生型KRASに対する結合を評価した。5分間のプレインキュベーション後の受容体結合ドメインとKRAS G12Cとの結合阻害のIC₅₀の平均値を算出した。変異型KRAS G12C及び野生型KRASのSOS1触媒ヌクレオチド交換活性の共有結合阻害剤としてのソトラシブの効力は、Alphaを用いて測定した。

Alpha: 化学増幅型ルミネッセンスプロキシミティホモジニアスアッセイ

POC: 対照に対する制御割合

SOS1: son-of-sevenlessホモログ1、cRAF: RAFプロトオンコジーン セリン・スレオニンキナーゼ

③一般的な選択性プロファイル²³⁾

- ソトラシブの一般的なオフターゲットに対する選択性について、受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターを含む種々の標的に対する*in vitro*放射性リガンド置換試験及び酵素活性アッセイにより評価した。初期のパネルでは41種類、後期のパネルでは105種類の標的について評価した。各標的に対する結合特性は、特異的な放射性標識リガンドの結合阻害率(%)として算出した。複合酵素阻害効果は、対照酵素活性の阻害率(%)として算出した。

その結果、ソトラシブは10 μ Mの濃度で、すべてのターゲットに対し対照活性の50%を超える阻害あるいは刺激活性を示さなかった[10 μ Mの濃度は、空腹時にソトラシブ960mg QD投与した20170543試験第I相部分パート2aでの、ヒトのC_{max}(7,650ng/mL)におけるソトラシブの非結合型の濃度(約1.5 μ M)の約6.5倍高い濃度である]。

- ソトラシブと454種類のヒトキナーゼ[54種類の疾患関連変異体(例えばALK、BRAF [V600E]、EGFR[T790M]、ROS1等)、126種類のチロシンキナーゼ及び22種類の脂質キナーゼを含む]、11種類のヒトキナーゼ変異体並びに3種類の病原体キナーゼとの相互作用を定量的に測定するため、活性部位特異的競合結合分析を用いたキナーゼスクリーニングパネル(KINOME scanMAX)により評価した。

その結果、10 μ Mの濃度では、すべてのキナーゼに対するソトラシブの結合性は対照値の35%未満であり、評価したヒトキナーゼのいずれとも強い相互作用はないことが示された。

以上のことから、ソトラシブはKRAS G12Cに対して高い選択性を有することが示唆された。

- ヒト血中での3種類の代謝物であるM24、M18及びM10のオフターゲットに対する選択性について、ソトラシブと同様の方法で評価した。また、M18及びM10について、ソトラシブと同じキナーゼスクリーニングパネルで評

VI. 薬効薬理に関する項目

価した。

その結果、検討した受容体、酵素、イオンチャネル及びトランスポーターはいずれも、 $10\ \mu\text{M}$ の濃度で50%を超える阻害あるいは刺激活性を示さなかったが、M24を評価した初期パネルの2つの受容体、すなわち、ニューロキニンNK1及びNK2受容体では、それぞれ61.0及び52.3%の阻害活性を示した[$10\ \mu\text{M}$ の濃度は、空腹時にソラシブ960mg QD投与した20170543試験第I相部分パート2aでの、ヒトの $C_{\max}$ (1,180ng/mL)におけるM24の非結合型の濃度(約 $0.072\ \mu\text{M}$)の約138倍高い濃度である]。

以上のことから、予定臨床用量の範囲では、代謝物であるM24とこれらのオフターゲット受容体との臨床的に重要な相互作用は予想されなかった。

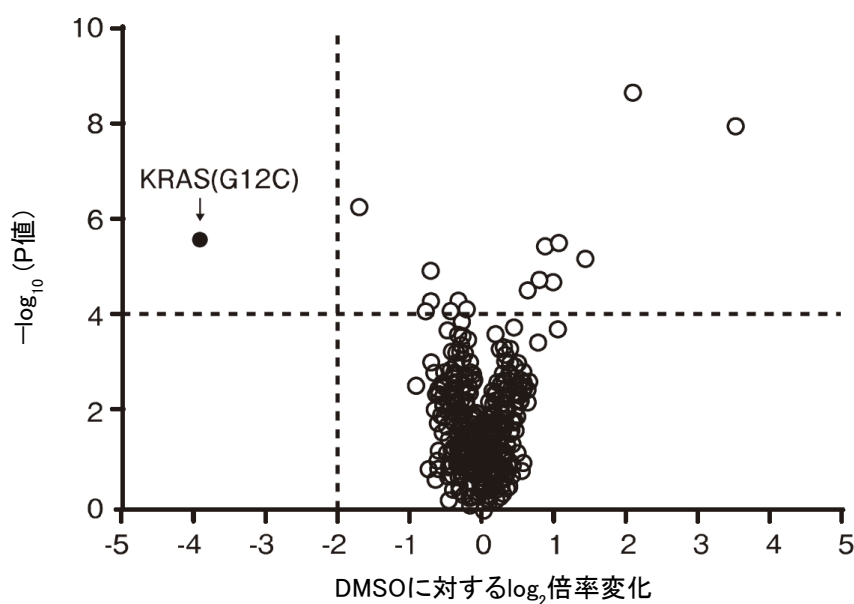
④共有結合選択性プロファイル²⁴⁾

ソラシブとKRAS G12C及び細胞内の他のオフターゲットであるシステイン含有タンパクとの共有結合による相互作用について検討する目的で、質量分析によるシステインプロテオームプロファイリング試験を実施した。

KRAS p.G12C 変異を有するNSCLC由来NCI-H358細胞株を用い、ソラシブ $1\ \mu\text{M}$ 又はDMSOで4時間処理したところ、KRAS G12Cシグナル伝達活性は処理2時間後に完全に阻害された。

ソラシブの反応性について、6,451種類のシステイン含有ペプチドを用いてプロファイリングを行った結果、12番目のシステインを含むKRAS G12C由来のペプチドが、ソラシブと共有結合する標的として唯一のペプチドであった。

NCI-H358におけるソラシブのシステインプロテオームプロファイリング



n=5(生物学的反復実験)

DMSO:ジメチルスルホキシド

KRAS(G12C):アミノ酸位置12のグリシンがシステインに置換したKRASタンパク

これらの結果から、ソラシブが細胞内のKRAS G12Cを完全に阻害する濃度において、KRAS G12Cに対して高い選択性を有することが示唆された。

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ソトラシブの細胞生存に対する影響^{20,25)}

■p-ERKを測定する免疫アッセイ及び細胞生存アッセイ(R20150199試験)：ソトラシブの細胞特性を調べる目的で、22種類の細胞株パネル[*KRAS p.G12C* 変異、その他の*KRAS*変異を有する10種類(*p.G12D*、*p.G12V*、*p.G12S* 又は *p.G13C* 変異)又は*KRAS*以外の遺伝子変異]を用い、ERK1/2のリン酸化(p-ERK)を測定する免疫アッセイ又は細胞生存アッセイを実施した。

その結果、ソトラシブは*KRAS p.G12C* 変異を有するすべての細胞株において*KRAS G12C*を共有結合により修飾し、*KRAS G12C*によるシグナル伝達を阻害したが(IC_{50} :0.01~0.12 μ M)、他の様々な*KRAS*変異細胞株、野生型の*KRAS*及び他の癌遺伝子変異を有する細胞株ではp-ERKを阻害しなかった。代謝物M18について細胞アッセイで検討したところ、p-ERK及び生存率アッセイにおける IC_{50} の平均から、ソトラシブと比較して効力はそれぞれ1/11及び1/39であった。

また、ソトラシブは、SW1573を除くすべての*KRAS p.G12C* 変異を有する細胞株の生存を阻害したが(IC_{50} :0.004~0.032 μ M)、他の*KRAS*変異又は野生型の*KRAS*及び他の癌遺伝子変異を有する細胞株の生存率に影響しなかった。

■MAPK及びPI3K経路のシグナル伝達に対するソトラシブの作用(R20190078試験)：MAPK及びPI3K経路のシグナル伝達に対するソトラシブの作用を検討する目的で、*KRAS p.G12C* 変異を有する細胞株であるNCI-H358(ヒトNSCLC由来)及びMIA PaCa-2を用い、ソトラシブを連続滴定により4又は24時間処理し、多重シグナル伝達ノードをイムノブロット解析した。ソトラシブ0.1 μ Mを用い、種々の処理時間での効果についても検討した結果、ソトラシブと*KRAS*との共有結合付加物は時間及び用量とともに増加し、両細胞株におけるMAPK経路の下流への阻害(すなわち、p-MEK1/2及びp-ERK1/2)と相関していた。ソトラシブによる*KRAS*阻害も活性型EGFR(p-EGFR Y1068)の蓄積を誘発した。AKTのリン酸化(p-AKT)の阻害は、一方の細胞株で明らかであったが、リボソームタンパクであるS6のリン酸化(p-S6)の低下は、両細胞株で24時間の処理により観察された。カスパーゼ3の切断についても、両細胞株で24時間の処理により観察され、これはアポトーシスの誘導を示唆するものであった。

処理時間に関する検討では、ソトラシブ0.1 μ Mで処理することによりMAPK及びEGFR経路シグナル伝達に対し、早期(2時間未満)かつ持続的(24時間超)な効果がみられたが、p-S6及びカスパーゼ3の切断は、両細胞株において8~16時間の処理により観察された。

2) *in vivo* におけるソトラシブの薬理作用(マウス)

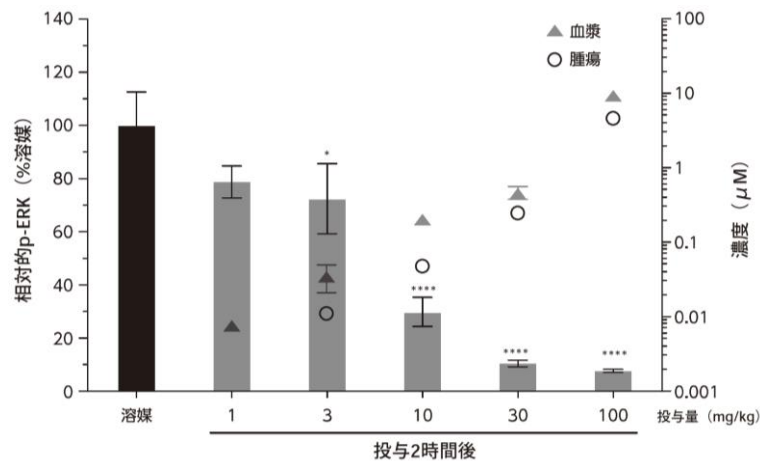
①ソトラシブの*KRAS G12C*への共有結合とシグナル伝達阻害作用及び薬物動態の検討²⁶⁾

ソトラシブの*KRAS G12C*への共有結合及び*KRAS G12C*シグナル伝達の阻害作用について、*KRAS p.G12C* 変異を有するNSCLC由来NCI-H358細胞による腫瘍異種移植マウスモデルを用い、p-ERKを測定することで評価した。雌の胸腺欠損ヌードマウスにNCI-H358を皮下移植し、腫瘍サイズが約400mm³に到達した時点で、溶媒及びソトラシブ1、3、10、30又は100mg/kgを単回経口投与した。投与2時間後に腫瘍検体を採取し、p-ERKレベル及び*KRAS G12C*の共有結合修飾(占有率)について解析した。腫瘍及び血漿試料におけるソトラシブを定量する目的で、PK試験も実施した。

VI. 薬効薬理に関する項目

- NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおいて、ソラシブ3mg/kgの経口投与によりp-ERKの阻害が確認され、100mg/kgで最大阻害作用が認められた。ソラシブは用量依存的な阻害を示し、曝露量及びKRAS G12C占有率の用量依存的な増加と一致していた。

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブのp-ERK阻害作用

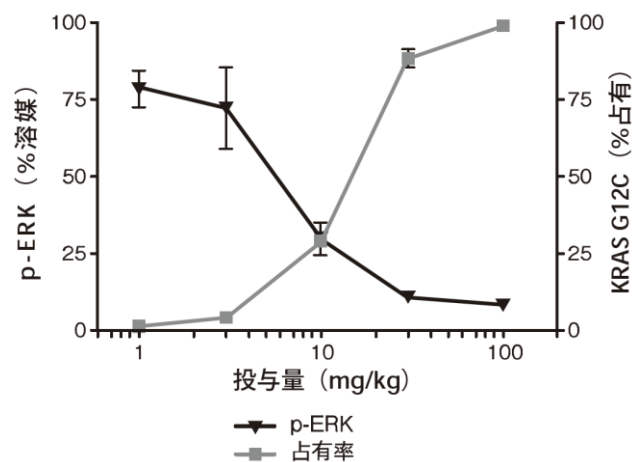


NCI-H358腫瘍は14日目(ソラシブ投与2時間後)に採取し、p-ERK分析のために凍結保存した(n=3)。最終の血漿及び腫瘍検体についてソラシブの定量化アッセイを行った。一元配置分散分析実施後に対照と比較したDunnett'sの事後解析を実施した。データは各群の平均±SEMを表す。バーは、相対的なp-ERK(対照に対する割合%)を表す。

▲: 総血漿中濃度、○: 総腫瘍中濃度、*p<0.05、****p<0.0001

p-ERK: リン酸化ERK1/2、SEM: 平均値の標準誤差

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブのKRAS G12Cに対する用量依存的な共有結合修飾とp-ERKレベルの逆相関性



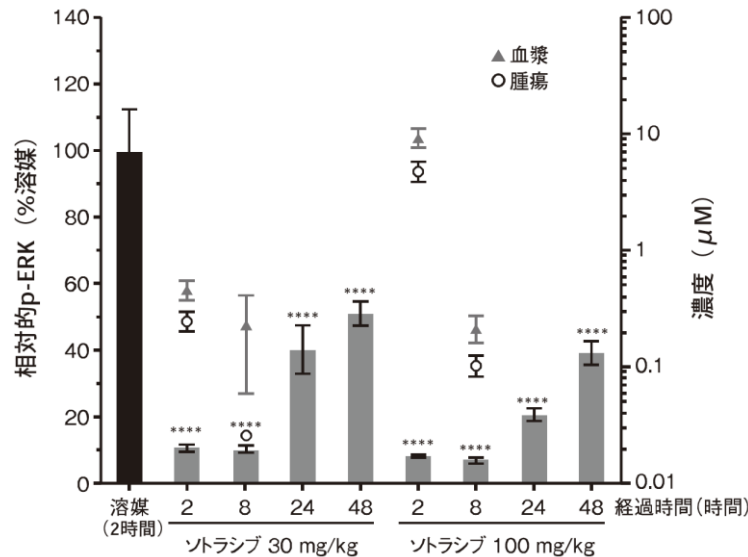
NCI-H358腫瘍は14日目(ソラシブ投与2時間後)に採取し、KRAS G12C占有率分析のために凍結保存した(n=3)。直接比較できるように、占有データをp-ERKデータとともに示す。データは、各グループの平均±SEMを表す。

p-ERK: リン酸化ERK1/2、SEM: 平均値の標準誤差

VI. 薬効薬理に関する項目

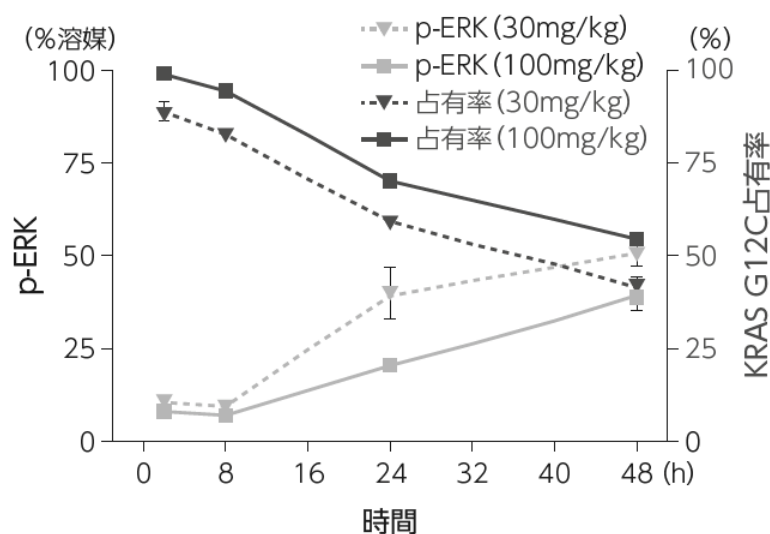
- ・ソラシブは、p-ERKを48時間にわたり阻害し、最大阻害作用は投与2～8時間後に認められた。ソラシブの血漿中濃度及び腫瘍中濃度は、初回測定時(2時間後)に最高値に達し、その後低下して投与24時間後には検出不能となった。経時的なp-ERKレベルはソラシブによるKRAS G12Cの占有率と逆相関を示し、最大占有率は投与2～8時間後において観察された。

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブ単回投与によるp-ERKの最大阻害作用(2時間)及び阻害持続時間(48時間)



NCI-H358腫瘍は14日目(投与2時間及び8時間後)、15日目(投与24時間後)、16日目(投与48時間後)に採取し、p-ERK分析のために凍結保存した(n=3)。最終の血漿及び腫瘍検体についてソラシブの定量化アッセイを行った。一元配置分散分析実施後に対照と比較したDunnett'sの事後解析を実施した。データは各群の平均±SEMを表す。バーは、相対的なp-ERK(対照に対する割合%)を表す。▲:総血漿中濃度、○:総腫瘍中濃度、****p<0.0001
p-ERK:リン酸化ERK1/2、SEM:平均値の標準誤差

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブのKRAS G12Cに対する共有結合修飾とp-ERKの経時的な逆相関性



NCI-H358腫瘍は14日目(投与2時間及び8時間後)、15日目(投与24時間後)、16日目(投与48時間後)に採取し、KRAS G12C占有率分析のために凍結保存した(n=3)。直接比較できるように、占有データをp-ERKデータとともに示す。データは、各群の平均±SEMを表す。
p-ERK:リン酸化ERK1/2、SEM:平均値の標準誤差

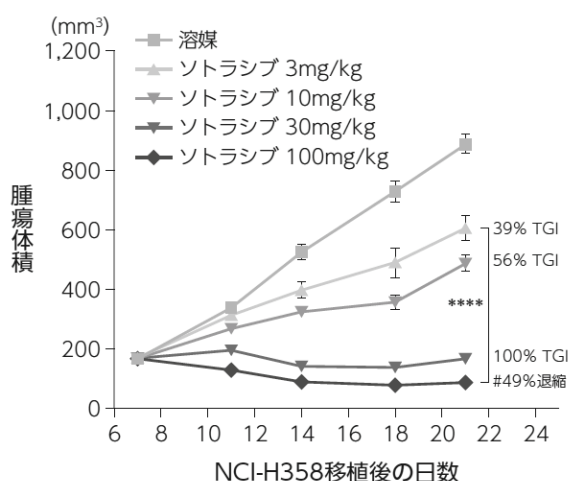
VI. 薬効薬理に関する項目

②ソラシブの腫瘍増殖抑制作用の検討^{20,27)}

KRAS p.G12C 変異を有するNSCLC由来NCI-H358細胞株及び*KRAS p.G12V* 変異を有する大腸癌由来SW480-1AC細胞株を胸腺欠損ヌードマウスに皮下移植したヒト腫瘍異種移植マウスモデルを用い、ソラシブの腫瘍増殖抑制作用について評価した。

- NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデル: ソラシブは溶媒対照群と比較して、すべての用量でNCI-H358の増殖を抑制した。ソラシブ30mg/kgでは100%の腫瘍増殖抑制 (TGI) がみられ、ソラシブ100mg/kgでは49%の腫瘍退縮作用がみられた。

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブの1日1回投与による腫瘍増殖抑制作用



NCI-H358細胞(5×10^6)を、雌無胸腺ヌードマウスの右脇腹に皮下移植した。腫瘍サイズ(平均)が 170mm^3 に達した移植7日目にマウス(各群10匹)を無作為に割付け、溶媒またはソラシブ3, 10, 30又は100mg/kgを1日1回経口投与した。腫瘍サイズは週2回測定した。データは各群の平均±標準誤差を表す。

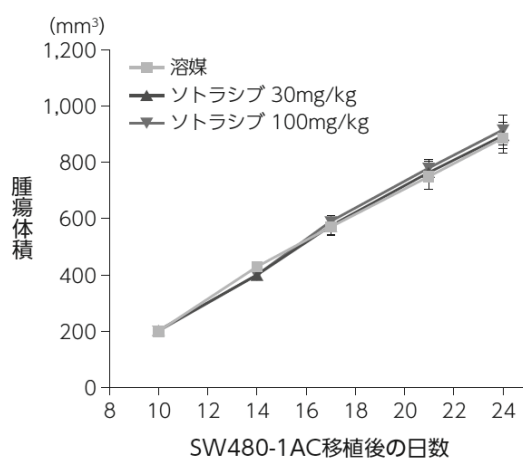
**** < 0.0001 (TGI、二元配置反復測定分散分析実施後の対照と比較したDunnnettの多重比較検定)

$p < 0.0001$ (退縮、21日目までの対応のあるt検定)

TGI: 腫瘍増殖抑制

- SW480-1AC腫瘍異種移植マウスモデル: ソラシブは、SW480-1ACの増殖には影響しなかった。

SW480-1AC腫瘍異種移植マウスモデルにおけるソラシブの1日1回投与による腫瘍増殖抑制作用



SW480-1AC細胞(5×10^6)を雌無胸腺ヌードマウスの右脇腹に皮下移植した。腫瘍サイズ(平均)が 197mm^3 に達した移植10日目にマウス(各群10匹、ただし30mg/kg群は9匹)を無作為に割付け、溶媒またはソラシブ30又は100mg/kgを1日1回経口投与した。腫瘍サイズは週2回測定した。データは各群の平均±標準誤差を表す。

VI. 薬効薬理に関する項目

腫瘍及び血漿中のソトラシブの曝露量は用量の増加に伴って増加し、これらの試験間で同程度であった。いずれの投与群でも、死亡あるいはその他の一般状態の変化はみられなかった (R20150190試験、R20150191試験)。これらの試験は *in vitro* 試験の結果を裏付けるものであり、ソトラシブは *KRAS p.G12C* 変異を有する腫瘍の増殖を阻害し、また、*KRAS p.G12C* 変異を有さない腫瘍に対して影響しないことが示された。

(3)作用発現時間・持続時間

NCI-H358腫瘍異種移植マウスモデルにソトラシブを100mg/kgで単回投与したときのPK/PD試験 (R20190129試験²⁰⁾)の結果から、ソトラシブの曝露がみられる約1～2時間と同じ期間に、*KRAS G12C*シグナル伝達の阻害作用が最大となり、p-ERKの最大阻害作用は投与2時間後に認められ、投与48時間後まで持続することが示された。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

KRAS G12C変異を有する進行固形癌患者におけるソラシブの薬物動態(単回及び反復投与)

〈外国人データ: 20170543試験〉²⁸⁾

進行固形癌患者に、本剤180、360、720又は960mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときのソラシブのPKパラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。検討された用量範囲において、ソラシブのC_{max}及びAUCは概ね類似していた。反復投与した際、ソラシブの蓄積は認められなかった(外国人データ)。

進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与したときの
1日目及び8日目の薬物動態パラメータ

用量 (mg)	投与 (n)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (hr)	AUC _{0-24h} (ng·hr/mL)	T _{1/2} ^{*2} (hr)
180	1日目 (6)	6,880 (51%)	1.0 (0.50-2.0)	43,600 (57%)	5.71 ^{*3} (0.815)
	8日目 (6)	6,440 (67%)	0.73 (0.50-1.2)	31,700 (89%)	5.13 ^{*3} (1.99)
360	1日目 (26)	6,190 (64%)	1.1 (0.57-6.2)	58,400 ^{*4} (63%)	6.45 ^{*5} (1.80)
	8日目 (24)	6,310 (43%)	1.0 (0.50-4.0)	38,900 ^{*4} (49%)	5.53 ^{*6} (1.84)
720	1日目 (11)	7,570 (59%)	1.2 (0.50-4.1)	84,000 ^{*7} (57%)	6.45 ^{*8} (1.95)
	8日目 (11)	5,450 (50%)	1.1 (0.53-4.0)	42,100 (49%)	4.75 ^{*9} (1.16)
960	1日目 (24)	8,400 (59%)	1.5 (0.25-4.8)	67,700 ^{*4} (77%)	5.49 ^{*5} (2.14)
	8日目 (24)	5,390 (65%)	1.1 (0.22-6.5)	32,400 ^{*10} (75%)	5.07 ^{*11} (1.08)

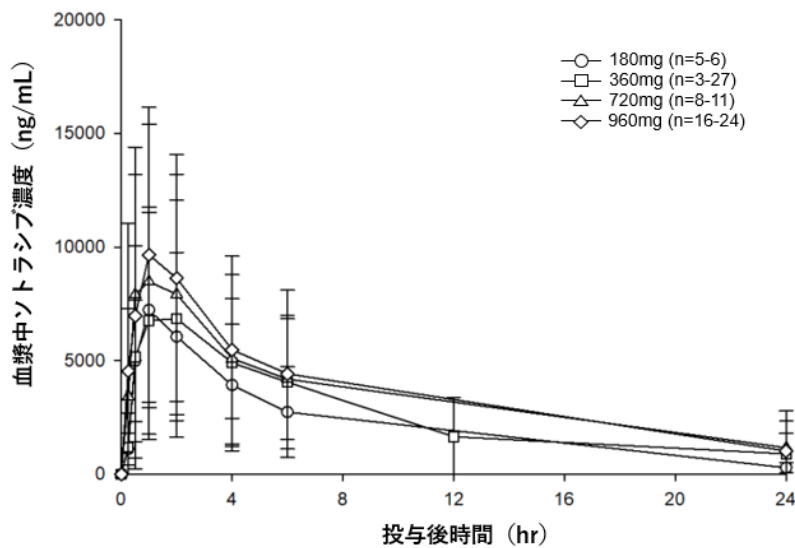
幾何平均値(CV%)

*1: 中央値(範囲)、*2: 平均値(標準偏差)、*3: n=5、*4: n=22、*5: n=17、*6: n=21、*7: n=9、*8: n=8、*9: n=7、
*10: n=18、*11: n=15

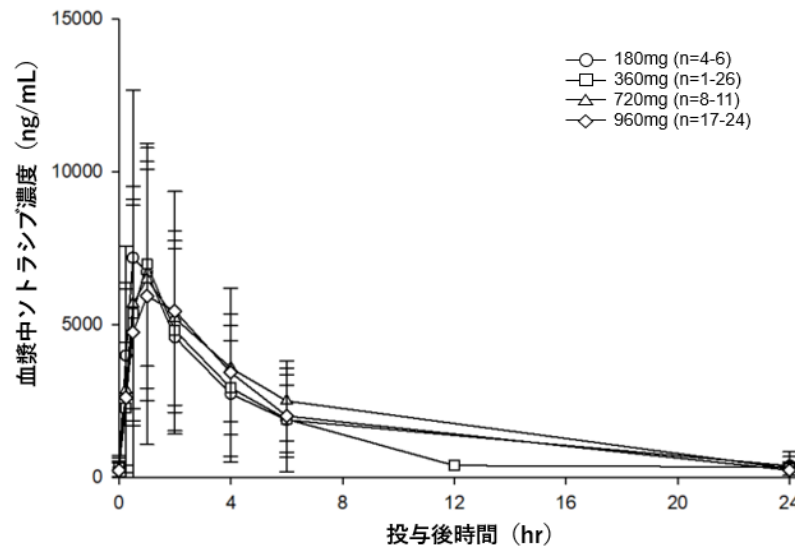
VII. 薬物動態に関する項目

進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与したときの
1日目(上図)及び8日目(下図)の血漿中濃度推移(平均値±標準偏差)

1日目



8日目



VII. 薬物動態に関する項目

〈日本人データ:20170543試験〉²⁹⁾

日本人固形癌患者に、本剤960mgを空腹時に1日1回経口投与したときのソラシブのPKパラメータを以下に示す。

日本人患者に本剤960mgを1日1回経口投与したときの
1日目及び8日目の薬物動態パラメータ

投与 (n)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{*1} (hr)	AUC _{0-24h} ^{*2} (ng·hr/mL)	T _{1/2} ^{*2,3} (hr)
1日目 (7)	5,190 (50%)	2.0 (0.53-6.1)	47,800 (38%)	4.59 (1.50)
8日目 (8)	4,150 (40%)	1.9 (0.90-5.9)	25,400 (23%)	3.95 (0.832)

幾何平均値(CV%)

*1: 中央値(範囲)、*2: n=5、*3: 平均値(標準偏差)

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

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、成人にはソラシブとして960mg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。」

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

①空腹時と食後投与時のソラシブのPK試験(外国人データ:20190316試験)¹²⁾

健康被験者(14例)に本剤360mgを単回経口投与^{注1)}したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるソラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.38であった。

②進行固形癌患者を対象に高脂肪食の影響を検討するサブスタディ(外国人データ:20170543試験第I相部分)³⁰⁾

20170543試験に組み入れられた8例の被験者を対象として、空腹時及び食後に本剤960mg QD経口投与後のソラシブのPKを評価した。標準的な高脂肪食(800～1,000カロリー)の食後投与(試験投与)と空腹時投与(標準投与)を比較したとき、ソラシブのC_{max}及びAUC_{0-24h}の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.66及び1.25であった。

2) 併用薬の影響(「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

①ソラシブの薬物動態に対するリファンピシンの影響(健康成人、外国人データ:20190319試験)⁸⁾

健康男女被験者14例(女性1例、男性13例)を対象として、ソラシブのPKに及ぼすリファンピシン(OATP1B1/1B3阻害薬かつ強いCYP3A4誘導薬)併用投与の影響を評価した。本剤960mgをDay1に経口投与し、Day3にリファンピシン600mgと併用投与した。さらにリファンピシンをDay5からDay19まで反復投与し、Day18に本剤と併用投与した。

本剤単独投与(Day1)に対するリファンピシン単回併用投与(Day3)のソラシブのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)(90%CI)は、それぞれ0.765(0.659, 0.889)、0.766(0.661, 0.887)、及び0.840(0.763, 0.925)であった。本剤単独投与(Day1)に対するリファンピシン反復併用投与(Day18)のソラシブのAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)(90%CI)は、それぞれ0.484(0.417, 0.562)、0.487(0.420, 0.563)、及び0.647(0.588, 0.713)であった。

②ソラシブの薬物動態に対するオメプラゾールの影響(健康成人、外国人データ:20190320試験)⁹⁾

健康被験者14例(女性2例、男性12例)を対象として、ソラシブのPKに及ぼすオメプラゾール(プロトンポンプ

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

阻害薬)併用投与の影響を検討した。被験者には空腹時、Day1に本剤960mg投与、Day4～Day8にオメプラゾール40mgの連日反復投与、Day9にオメプラゾールと本剤の併用投与を行った。

本剤とオメプラゾールの空腹時併用投与(試験投与)と本剤空腹時単独投与(標準投与)を比較したとき、ソトラシブの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.431及び0.576であった。

③ソトラシブの薬物動態に対する胃酸分泌抑制薬の影響(健康成人、外国人データ:20200199試験)¹⁰⁾

健康被験者14例(女性1例、男性13例)を対象として、食後投与の条件下でソトラシブのPKに及ぼすファモチジン(ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬)又はオメプラゾール(プロトンポンプ阻害薬)のいずれかとの併用投与の影響を検討した。被験者にはDay1に本剤960mg投与、Day3の夕方にファモチジン40mg投与(本剤投与の10時間前)、Day4に本剤投与、その2時間後にファモチジンの2回目投与を行った。さらに続けてDay6～Day10にオメプラゾール40mgの連日反復投与、Day11にオメプラゾールと本剤の併用投与を行った。すべての本剤投与は、中程度の脂肪・標準カロリー食を摂取した後に行った。

本剤とファモチジンの併用投与(試験投与)と本剤単独投与(標準投与)を比較したとき、ソトラシブの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.654及び0.619であった。本剤とオメプラゾールの併用投与(試験投与)と本剤単独投与(標準投与)を比較したとき、ソトラシブの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.349及び0.414であった。

④ミダゾラムの薬物動態に対するソトラシブの影響(外国人データ:20170543試験パート2e)³¹⁾

未治療の転移性NSCLC患者を対象として、ミダゾラム(CYP3A4に感受性の高い基質)のPKに対する本剤併用投与の影響を検討した。Day-1にミダゾラム2mgを単独投与し、その後、Day1～Day14に本剤960mgを投与、Day15にミダゾラムの投与とほぼ同時に本剤を投与した。

ミダゾラムの血漿中PKデータは、ミダゾラムの単独投与及び本剤の14日間の連日反復投与後にミダゾラムと本剤の併用投与を受けた5例の被験者から得た。いずれの投与においても、ミダゾラムの t_{max} は0.5時間であった。ミダゾラムの曝露量は、本剤を連日反復投与後に本剤と併用投与したとき低下した。本剤との併用投与(試験投与)とミダゾラム単独投与(標準投与)を比較したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-6h} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.52及び0.47であった。

⑤ジゴキシンの薬物動態に対するソトラシブの影響(健康成人、外国人データ:20190315試験)¹¹⁾

健康被験者14例(女性3例、男性11例)を対象として、ジゴキシシン(P-gp基質)のPKに対する本剤併用投与の影響を検討した。被験者には、Day1にジゴキシシン0.5mgの単独投与、Day7に本剤960mgとジゴキシシン0.5mgの併用投与を行った。ジゴキシシンのPKデータは、ジゴキシシンの単独投与及び本剤との併用投与を受けた14例の被験者から得た。

ジゴキシシン単独投与の C_{max} の幾何平均値は1.90ng/mL、 t_{max} の中央値は投与後1.0時間であったのに対し、本剤との併用投与ではジゴキシシンの C_{max} の幾何平均値は3.64ng/mLで、 t_{max} の中央値は0.50時間であった。ジゴキシシンと本剤の併用投与(試験投与)とジゴキシシン単独投与(標準投与)を比較したとき、ジゴキシシンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ1.214及び1.914であった。

⑥ロスバスタチンの薬物動態に対するソトラシブの影響(健康成人、外国人データ:20200426試験)³²⁾

健康被験者13例(女性2例、男性11例)を対象として、ロスバスタチン(BCRP基質)のPKに対する本剤併用投与の影響を検討した。被験者には、Day1にロスバスタチン10mgの単独投与、Day6に本剤960mgとロスバスタチン10mgの併用投与を行った。

ロスバスタチン単独投与の C_{max} の幾何平均値は3.80ng/mL、 t_{max} の中央値は3.0時間であったのに対し、本剤との併用投与ではロスバスタチンの C_{max} の幾何平均値は6.47ng/mL、 t_{max} の中央値は2.0時間であった。ロスバスタチンと本剤の併用投与(試験投与)とロスバスタチン単独投与(標準投与)を比較したとき、ロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ1.3382及び1.6999であった。

⑦メトホルミンとソトラシブの薬物相互作用(健康成人、外国人データ:20190317試験)¹³⁾

健康被験者13例(女性1例、男性12例)を対象に、メトホルミン(MATE1/MATE2-K基質)のPK及び血糖降下作用に対するソトラシブの影響、及びソトラシブのPKに対するメトホルミンの影響を評価した。被験者には、Day1に

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

メトホルミン850mgを単独投与し、ウォッシュアウト期間の後、Day4に本剤960mgを単独投与し、Day8に本剤とメトホルミンの併用投与を行った。単回投与のメトホルミン及びソラシブのPKデータは、メトホルミンの単独投与、本剤の単独投与及びメトホルミンとの併用投与を受けた13例の被験者から得た。

本剤と併用投与したときのメトホルミンの C_{max} の幾何平均値及び t_{max} の中央値は、メトホルミンの単独投与時と同様であった。メトホルミンの曝露量は、単独投与及び本剤との併用投与で同様であった。メトホルミンと本剤の併用投与(試験投与)とメトホルミンの単独投与(標準投与)を比較したとき、メトホルミンの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.985及び0.996であった。本剤とメトホルミンの併用投与(試験投与)と本剤の単独投与(標準投与)を比較したとき、ソラシブの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ0.910及び0.812であった。

⑧ソラシブの薬物動態に対するイトラコナゾールの影響(健康成人、外国人データ:20190318試験)¹⁴⁾

健康被験者14例(女性2例、男性12例)を対象として、ソラシブのPKに対するイトラコナゾール(CYP3A4及びP-gpに対する強い阻害薬)併用投与の影響を検討した。Day1に本剤360mgの単独投与、Day3～Day7にイトラコナゾール200mgの連日反復投与[Day3は1日2回投与(負荷投与)]を行い、Day6にイトラコナゾール投与と本剤を併用投与した。本剤単回投与後の血漿中PKデータは、本剤の単独投与及びイトラコナゾールの4日間の連日反復投与中にイトラコナゾールと本剤の併用投与を受けた14例の被験者から得た。

本剤の単独投与及びイトラコナゾール反復投与期間中の併用投与のソラシブの t_{max} 中央値は、それぞれ0.51及び1.00時間であった。なお、ソラシブの曝露量は同様であった。本剤とイトラコナゾールの併用投与(試験投与)と本剤の単独投与(標準投与)を比較したとき、ソラシブの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)は、それぞれ1.261及び1.040であった。

⑨CYP2D6基質に対するソラシブの影響(参考:生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション)³³⁾

本剤960mgをCYP2D6基質であるデシプラミン(国内未承認)50mg単回投与と併用投与したときの曝露量を、生理学的薬物速度論モデルに基づきシミュレーションした結果、デシプラミンの C_{max} 及びAUCの単独投与時に対する併用投与時の比は1.023及び1.027であり、临床上問題となる影響は推定されなかった。

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」「用法及び用量」は以下のとおりである。

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、成人にはソラシブとして960mg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。」

2. 薬物速度論的パラメータ²⁸⁾

(1)解析方法

20170543試験において、NSCLC被験者に本剤960mgを投与したときのPKパラメータを、ノンコンパートメントモデル解析を用いて算出した。

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス(健康成人、外国人データ)

NSCLC被験者21例に本剤960mgを1日1回投与した後、定常状態後の見かけの血漿クリアランスの幾何平均値は26.2L/hであった。 (「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(5)分布容積(外国人データ)

NSCLC被験者21例に本剤960mgを1日1回反復経口投与したときのソラシブの定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値は211Lであった。 (「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(6)その他

該当資料なし

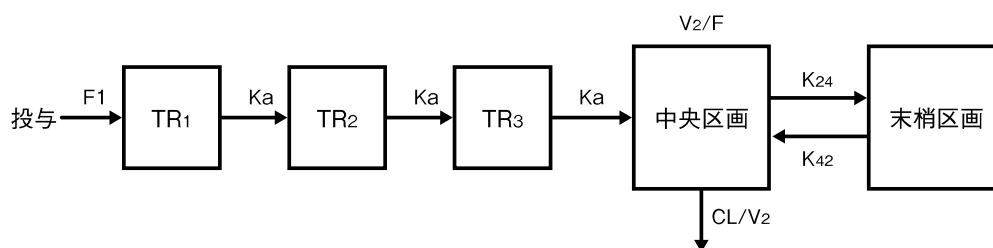
3. 母集団(ポピュレーション)解析^{34,35)}

健康被験者及びKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者(NSCLC、CRC及びその他の固形癌)におけるソラシブのPK特性及びソラシブのPKに対する内因性要因及び外因性要因(共変量)の影響を検討することを主目的として、母集団PK解析を行った。解析には健康被験者を対象とした5つの第Ⅰ相臨床試験及びKRAS G12C変異を有する進行固形癌患者を対象とした1つの第Ⅰ/Ⅱ相試験を含む合計6つの臨床試験(20170543, 20190316, 20190317, 20190318, 20190319, 20190320試験)から得られたソラシブの血漿中濃度の時間推移データを用いた。

(1)解析方法

非線形混合効果モデルNONMEM(ICON Development Solutions, Ellicott City, MD)で解析を行い、固定効果(母集団PKパラメータ)と変量効果(個体間変動及び残差変動)を推定した。母集団PKの最終モデルは、1次速度吸収過程(3つのトランジットコンパートメントで吸収特性を持たせた)及びクリアランスとバイオアベイラビリティに影響を及ぼす酵素誘導効果を組み込んだ2-コンパートメントモデルであった。さらに、ソラシブの用法及び用量に対して母集団PK解析で同定された共変量の影響を、シミュレーションにより評価した。

ソラシブの薬物動態モデル



F1: 相対的バイオアベイラビリティ、TR_{1/2/3}: トランジットコンパートメント 1/2/3、Ka: 吸収速度定数、CL: クリアランス、V₂/F: 見かけの分布容積、K₂₄: 中央区画から末梢区画への移動速度定数、K₄₂: 末梢区画から中央区画への移動速度定数

(2)パラメータ変動要因

ソラシブの用量範囲180～960mgにおいて、相対的バイオアベイラビリティの推定値は用量比例性を下回った。2～3週間で反復投与による酵素誘導の定常状態に到達し、その結果、相対的バイオアベイラビリティは35%低下、クリアランスは91%上昇することが予測された。

内因性要因の共変量である年齢、体重、性別、人種、国籍、ALT、AST、総ビリルビン、抗腫瘍療法の治療歴数、スクリーニング時の臨床病期、並びに軽度及び中等度の腎機能障害及び軽度の肝機能障害は、ソラシブのPKに有意な影響を与えなかった。したがって、これら内因性要因によるソラシブの用量調節は必要ないことが示唆された。

ベースライン時の病勢の特性(固形癌被験者又は健康被験者、腫瘍径の和及びECOG PS)及び血清アルブミン値は、ソラシブのPKに影響を及ぼすと推定された。このことから、低腫瘍量又は高アルブミン値の被験者では、すべての用量においてクリアランスが高く、ソラシブの曝露量は低くなることが示唆された。しかし、アルブミンのベースライン値、ベースライン時の腫瘍量及びECOG PSに反映される病勢の差がソラシブのPKに及ぼす影響は、同じ共変量が有効性及び安全性に与える影響と交絡していたため、用量調節を必要とする根拠とはならないと考えられた。

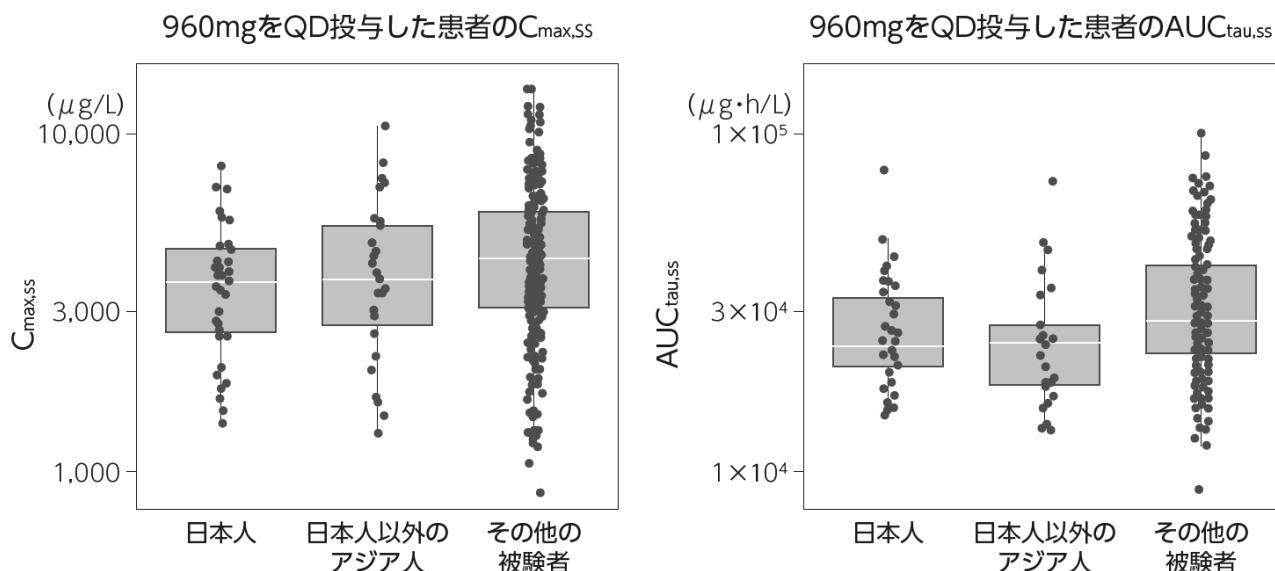
高脂肪食の食後投与によりソラシブのAUCが38%上昇することが推定されたが、C_{max}は変化しなかった。一方、プロトンポンプ阻害薬の併用投与により、ソラシブの曝露量(AUC及びC_{max})は低下することが推定された。

■日本人、日本人以外のアジア人、その他の被験者における母集団薬物動態解析²⁹⁾

日本人、日本人以外のアジア人及びその他の被験者におけるPKパラメータを推定した結果、日本人被験者の曝露量(C_{max,ss}及びAUC_{tau,ss})は、日本人以外のアジア人及びその他の被験者の値の分布の範囲内であり、また、いずれの曝露量の分布においてもすべての人種間で重なり、同様であった。

VII. 薬物動態に関する項目

日本人及び他の人種に本剤960mgを空腹時経口投与(QD)後の定常状態におけるモデルから予測された $C_{\max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ (母集団PK解析)



$AUC_{\tau,ss}$: 定常状態における投与間隔中の濃度-時間曲線下面積、 $C_{\max,ss}$: 定常状態における最高血漿中濃度、
QD : 1日1回投与

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」は以下のとおりである。

「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」

4. 吸収

■ バイオアベイラビリティ

該当資料なし

■ 吸収部位、吸収率、腸肝循環等

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性(参考:ラット)³⁶⁾

雄のLEラット又は雌雄のSDラットを用いた全身分布試験において、 $[^{14}\text{C}]$ -ソトラニブ由来放射性物質は単回経口投与後にほとんどの組織に対し可逆的に分布し(60mg/kg/day投与群)、投与後0.5時間ではほとんどの組織で $C_{\max}$ に達した(152495試験)。両系統のラットに共通して放射性物質の曝露量が最も高かった組織は、肝臓、腎

VII. 薬物動態に関する項目

臓、甲状腺、脾臓、眼窩外涙腺及び眼窩内涙腺であった。

(6)血漿蛋白結合率(*in vitro*)^{36,37)}

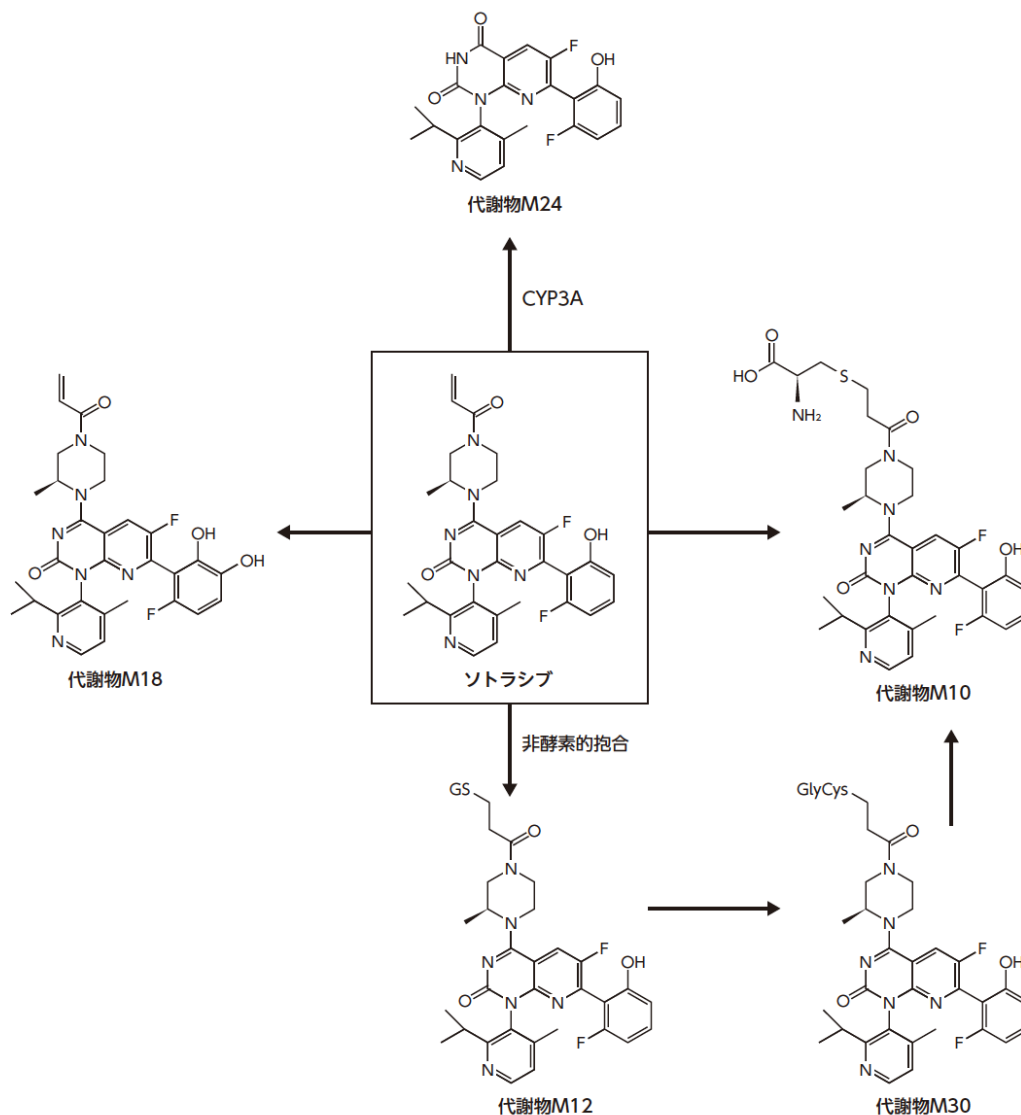
ソラシブのヒト血漿蛋白結合率は約89%であった。ソラシブのヒト血液/血漿中濃度比は約0.7であった。

6. 代謝(*in vitro*、外国人データ)

(1)代謝部位及び代謝経路¹⁵⁾

ヒトにおける推定代謝経路を図に示す。

ヒトにおけるソラシブの推定代謝経路



GlyCys : システイニルグリシン、GS : グルタチオニル

(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率(*in vitro*)³⁸⁾

ソラシブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである。

プールしたヒト肝ミクロソーム(HLM)及び組換えヒト酵素を用い、*in vitro*におけるソラシブの酸化的代謝に関連する酵素について同定した。ソラシブは、組換えCYP2C8、CYP3A4及びCYP3A5とのインキュベーションにより枯渇した。ソラシブの代謝物であるM24は、*in vitro*において主に組換えCYP3A4及びCYP3A5とインキュベーションしたときに生成された。プールしたHLMを用いた試験において、CYP選択的阻害抗体及び化学的阻害薬により、CYP3Aが主にソラシブ及びM24の生成減少に関与することが示された。*in vitro*における、組換えグルタチ

VII. 薬物動態に関する項目

オンS-転移酵素(GST)、ヒト肝サイトゾル又はヒト肝S9画分を用いた試験の結果、ソラシブの代謝物であるM12の生成は主に非酵素的(Michael付加体)なものであり、GSTの関与は限定的であることが示唆された。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

■代謝物の活性及び活性比:

- ・ヌクレオチド交換阻害作用(IC₅₀)²²⁾:ソラシブ(0.09 μM)、代謝物M18(0.31 μM)
(M24及びM10は極めて弱い阻害作用を示したのみ)
- ・M18のp-ERK阻害作用(IC₅₀)²⁵⁾:ソラシブの1/11
- ・M18の細胞生存率に対する効果²⁵⁾:ソラシブの1/39

■存在比率

ヒト血漿中存在比率¹⁵⁾:ソラシブ;17.1%、代謝物M10;26.8%、M24;7.81%(「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

ヒトの血漿、尿及び糞便中で同定された代謝物(20190321試験)

成分	分子量 ^a (Da)	分子式	名目上の 保持時間(分) ^b	血漿中	尿中 (排泄率%)	糞便中 (排泄率%)
M154:AMG3414811#2	154	C ₈ H ₁₄ ON ₂	5.3	X	✓ (<0.12%)	X
M681:代謝物M10	681	C ₃₃ H ₃₇ O ₅ N ₇ F ₂ S	21.9	✓	✓ (1.49% ^c)	✓ (<1.49%)
M867:代謝物M12	867	C ₄₀ H ₄₇ O ₉ N ₉ F ₂ S	22.6	X	X	✓ (<1.49%)
M576:代謝物M18	576	C ₃₀ H ₃₀ O ₄ N ₆ F ₂	27.4	✓	✓ (<0.12%)	✓ (<1.49%)
M560:ソラシブ	560	C ₃₀ H ₃₀ O ₃ N ₆ F ₂	33.9	✓	✓ (1.39% ^c)	✓ (52.97%)
M424:代謝物M24	424	C ₂₂ H ₁₈ O ₃ N ₄ F ₂	38.1	✓	✓ (<0.12%)	✓ (<1.49%)

✓:液体クロマトグラフィー質量分析により、存在が確認された成分。X:成分が存在しないか、検出限界以下。太字で表示されている値は、糞便中量の5%以上であることを示す。

a:引用されている分子量は精密質量であり、非放射性コンポーネントを示す。b:保持時間は混合参照標準の精密質量抽出イオンクロマトグラムから得た公称値。c:Pharmaron Advanced Bioanalytical Services (Study 145/006) の尿プロファイルと一致する保持時間に基づいて暫定的に割り当てた。

7. 排泄(健康成人、外国人データ)¹⁵⁾

(1)排泄部位及び経路

糞便への排泄が主消失経路であった。

(2)排泄率

健康男性被験者8例を対象として[¹⁴C]-ソラシブ(ソラシブ720mg)を単回経口投与したときの吸収、代謝及び排泄を検討する第I相非盲検試験の結果、試料採取時間(0~312時間)での放射能の累積回収率の幾何平均値(CV%)は、80.6%(6.99%)であった。投与[¹⁴C]-ソラシブに対する回収率の幾何平均値(標準偏差)は、糞便中が74.4%(5.14)(未変化体は53.0%)、尿中が5.81%(2.33)(未変化体は1.39%)であった。

(注)本剤の承認されている「用法及び用量」は以下のとおりである。

「通常、成人にはソラシブとして960mg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。」

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3)排泄速度

腎クリアランスの幾何平均値(標準偏差):0.41L/h(0.258)

8. トランスポーターに関する情報(*in vitro*)³⁹⁾

*in vitro*において、ソラシブはP-gpの基質である一方、BCRPの基質ではないことが示された(150540試験)。ソラシブは、*in vitro*においてヒトOATP1B1 ($IC_{50}=29.3 \mu M$)、MATE1 ($IC_{50}=0.440 \mu M$)、MATE2-K ($IC_{50}=2.39 \mu M$)及びP-gp ($IC_{50}=60.2 \mu M$)を阻害することが示された(150539試験)。ソラシブの代謝物M24はP-gpの基質であり、*in vitro*においてヒトOAT1 ($IC_{50}=10.2 \mu M$)、OAT3 ($IC_{50}=5.28 \mu M$)、OATP1B1 ($IC_{50}=6.63 \mu M$)、OATP1B3 ($IC_{50}=31.8 \mu M$)、MATE1 ($IC_{50}=0.632 \mu M$)及びP-gp ($IC_{50}=41.1 \mu M$)に対する阻害作用を示した(150539及び150540試験)。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1)肝機能障害患者(日本人及び外国人データ)^{34,40)}

肝機能が正常な進行固形癌患者(413例)及び軽度の肝機能障害を有する進行固形癌患者(AST又はALTが正常値上限の2.5倍未満又は総ビリルビンが正常値上限の1.5倍未満、83例)に本剤を経口投与したときのデータを用いてソラシブのPKに対する肝機能障害の影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

中等度の肝機能障害患者(非がん患者、Child-Pugh分類B)8例及び重度の肝機能障害患者(非がん患者、Child-Pugh分類C)5例、並びに健康被験者7例に、本剤960mgを単回経口投与したときの血漿中総濃度の C_{max} (蛋白非結合形濃度の C_{max})の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.955(2.18)及び1.43(6.66)であった。また、血漿中総濃度の AUC_{inf} (蛋白非結合形濃度の AUC_{inf})の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.746(1.81)及び1.04(6.32)であった(外国人データ)。

(2)腎機能障害患者(日本人及び外国人データ)³⁴⁾

腎機能が正常な進行固形癌患者(199例)及び軽度の腎機能障害を有する進行固形癌患者(クレアチニンクリアランス60mL/min以上90mL/min未満、255例)に本剤を経口投与したときのデータを用いてソラシブのPKに対する腎機能障害の影響を母集団薬物動態解析により評価した結果、臨床的に意味のある影響は認められなかった。なお、ソラシブのPKに及ぼす中等度及び重度の腎機能障害の影響は検討されていない。

(注) 本剤の承認されている「効能又は効果」は以下のとおりである。

「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」

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 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。

<解説>

副作用に適切に対応するため、本剤の投与はがん化学療法に関する十分な知識・経験を持つ医師のもとで、かつ副作用発現による緊急時に十分な措置ができる医療施設において、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与されることが安全対策上必要であることから設定した。また、本剤投与にあたり、患者又はその家族に有効性及び安全性を理解いただき、同意を得てから投与する必要がある。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

過敏症に対する一般的な注意事項として設定した。

また、本剤に含有されている成分に対して過敏症の既往歴がある場合、本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いことから、投与しないこと。〔IV. 2. (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤〕の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔7.2、11.1.1参照〕

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状(発熱、咳嗽、呼吸困難等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。〔7.2、11.1.2参照〕

<解説>

8.1 国際共同第 I / II 相試験(20170543試験)で肝機能障害が報告されており、投与開始前及び投与期間中は定期的に検査を実施する必要があるため設定した。〔V. 4. 用法及び用量に関連する注意〕、「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

8.2 国際共同第 I / II 相試験(20170543試験)で間質性肺疾患が報告されており、注意喚起のため設定した。〔V. 4. 用法及び用量に関連する注意〕、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2)腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(3)肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者(Child-Pugh分類B又はC)

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

<解説>

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。〔VII. 10. (1)肝機能障害患者〕の項参照)

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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こと。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量(AUC)の約2.2倍の曝露に相当する用量で、胎児の体重減少及び中手骨骨化数の減少が認められている。

<解説>

妊婦を対象とした臨床試験は実施されていないことから、妊娠中の患者への本剤投与は、胎児に起こり得る危険性を有益性が上回ると判断される場合にのみ行うこと。〔IX. 2. (5)生殖発生毒性試験〕の項参照)

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明である。

<解説>

授乳婦を対象とした臨床試験は実施されておらず、また、非臨床試験の結果がないことから、ヒトでの哺乳中の児における影響は不明である。

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性は確立していない。

(8)高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となり、CYP3Aの誘導作用及びP-gp、BCRPの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、トリアゾラム、ロミタピド等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトトレキサート等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等 H ₂ 受容体拮抗剤 ファモチジン、ラニチジン、シメチジン等 [16.7.5、16.7.6参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の溶解性が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

<解説>

本剤は主に代謝酵素チトクロームP450 3A(CYP3A)で代謝されること、CYP3A誘導作用を有することが確認されている。また、オメプラゾールやファモチジン等による胃内pHの上昇により、本剤の血中濃度が低下することが確認されている。併用注意に関しては、臨床薬理試験等で相互作用が確認され、かつ有効性への影響が不明もしくは有効性を減弱させる可能性又は副作用が増強される可能性のある薬剤について記載した。〔「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照〕

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加(16.3%)、AST増加(16.3%)等の肝機能障害があらわれることがある。[7.2、8.1参照]

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

<解説>

- 11.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)において、本剤960mgを1日1回投与されたNSCLC患者の16.3% (31/190例)にALT増加、16.3% (31/190例)にAST増加が発現した。そのうちGrade 3以上のALT増加は、7.4% (14/190例)、AST増加は、5.8% (11/190例)であった。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、休薬、減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。 (「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎 (1.1%) 等があらわれることがある。 [7.2、8.2参照]

<解説>

- 11.1.2 国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)において、本剤960mgを1日1回投与されたNSCLC患者の1.1% (2/190例)で間質性肺疾患に関連する(肺臓炎)が発現し、すべてGrade 3以上かつ重篤であった。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、咳嗽、発熱等の異常や、間質性肺疾患、肺臓炎が発現した場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症および寄生虫症			蜂巣炎、憩室炎、口腔カンジダ症、 口腔真菌感染、膿疱性皮疹、上気 道感染
良性、悪性および詳細 不明の新生物(嚢胞お よびポリープを含む)			血管筋脂肪腫
血液およびリンパ系障 害		貧血、リンパ球減少、白血球減少、 好中球減少、血小板減少	赤血球減少
免疫系障害			薬物過敏症
代謝および栄養障害		食欲減退、低カリウム血症、脱水、脂 質異常症、高トリグリセリド血症、低マ グネシウム血症、低リン酸血症	低血糖、低ナトリウム血症
精神障害			錯乱状態、不眠症
神経系障害		頭痛、味覚不全	浮動性めまい、知覚過敏、過眠症、 神経系障害、末梢性ニューロパチー
眼障害			霧視、視力障害、眼球乾燥症
心臓障害			洞性徐脈
血管障害			高血圧、低血圧、末梢冷感
呼吸器、胸郭および縦 隔障害		呼吸困難	咳嗽、鼻閉、湿性咳嗽
胃腸障害	下痢(27.9%)、 悪心(16.3%)、 嘔吐、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、便秘、消化不 良、胃食道逆流性疾患、口内炎	呼気臭、鼓腸、口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害			肝炎
皮膚および皮下組織障 害		斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、そう痒 症、脱毛症、発疹	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、寝 汗、光線過敏性反応、紫斑、乾皮症
筋骨格系および結合組 織障害		筋肉痛、関節痛	関節炎、筋力低下、変形性関節症
腎および尿路障害			白血球尿、頻尿、蛋白尿
生殖系および乳房障害			女性化乳房
一般・全身障害および 投与部位の状態	疲労(11.1%)	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、発熱	びくびく感、限局性浮腫、粘膜の炎 症、非心臓性胸痛、浮腫
臨床検査		体重減少、血中コレステロール増 加、血中クレアチニン増加	AST減少、血中コルチコトロピン減 少、血中クレアチンホスホキナーゼ 増加、コルチゾール減少、心電図QT 延長、胃内pH低下、リパーゼ増加

<解説>

国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)^{6,7)}の結果に基づき設定した。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

副作用一覧表⁴¹⁾

臨床試験の副作用(臨床検査値異常を含む)発現状況は以下のとおりであった。

器官別大分類 基本語	国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)			
	NSCLC患者			
	全体集団*:190例(安全性評価対象例数)		日本人部分集団:13例(安全性評価対象例数)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副作用発現例数(%)	128 (67.4)	40 (21.1)	11 (84.6)	4 (30.8)
血液およびリンパ系障害	10 (5.3)	3 (1.6)	0	0
貧血	7 (3.7)	1 (0.5)	0	0
悪性疾患下の貧血	1 (0.5)	0	0	0
白血球減少症	1 (0.5)	0	0	0
リンパ球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
好中球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
心臓障害	1 (0.5)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.5)	0	0	0
眼障害	3 (1.6)	0	0	0
霧視	1 (0.5)	0	0	0
視力障害	1 (0.5)	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.5)	0	0	0
胃腸障害	77 (40.5)	9 (4.7)	4 (30.8)	0
下痢	53 (27.9)	8 (4.2)	4 (30.8)	0
悪心	31 (16.3)	1 (0.5)	1 (7.7)	0
嘔吐	14 (7.4)	1 (0.5)	1 (7.7)	0
腹痛	7 (3.7)	0	0	0
口内乾燥	5 (2.6)	0	0	0
腹部膨満	4 (2.1)	0	0	0
上腹部痛	3 (1.6)	0	0	0
便秘	3 (1.6)	0	0	0
消化不良	2 (1.1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.1)	0	0	0
口内炎	2 (1.1)	0	0	0
呼気臭	1 (0.5)	0	0	0
鼓腸	1 (0.5)	0	0	0
口腔粘膜水疱形成	1 (0.5)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (17.4)	0	2 (15.4)	0
疲労	21 (11.1)	0	0	0
末梢性浮腫	6 (3.2)	0	1 (7.7)	0
無力症	3 (1.6)	0	0	0
倦怠感	2 (1.1)	0	1 (7.7)	0
発熱	2 (1.1)	0	0	0
びくびく感	1 (0.5)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.5)	0	0	0
粘膜の炎症	1 (0.5)	0	0	0
非心臓性胸痛	1 (0.5)	0	0	0
浮腫	1 (0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (3.2)	5 (2.6)	2 (15.4)	1 (7.7)
薬物性肝障害	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0
肝機能異常	2 (1.1)	1 (0.5)	2 (15.4)	1 (7.7)
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肝毒性	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
薬物過敏症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)			
	NSCLC患者			
	全体集団*: 190例 (安全性評価対象例数)		日本人部分集団: 13例 (安全性評価対象例数)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
感染症および寄生虫症	6 (3.2)	1 (0.5)	0	0
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
憩室炎	1 (0.5)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.5)	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	0	0	0
上気道感染	1 (0.5)	0	0	0
臨床検査	45 (23.7)	22 (11.6)	3 (23.1)	2 (15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	31 (16.3)	14 (7.4)	2 (15.4)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	31 (16.3)	11 (5.8)	2 (15.4)	2 (15.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	15 (7.9)	2 (1.1)	1 (7.7)	0
リンパ球数減少	5 (2.6)	2 (1.1)	0	0
体重減少	5 (2.6)	0	0	0
血中ビリルビン増加	4 (2.1)	1 (0.5)	0	0
血中コレステロール増加	3 (1.6)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.6)	2 (1.1)	0	0
血小板数減少	3 (1.6)	0	0	0
白血球数減少	3 (1.6)	0	1 (7.7)	0
血中クレアチニン増加	2 (1.1)	0	0	0
肝機能検査異常	2 (1.1)	0	0	0
好中球数減少	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
血中コルチコトロピン減少	1 (0.5)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0
コルチゾール減少	1 (0.5)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.5)	0	0	0
胃内pH低下	1 (0.5)	0	0	0
リパーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
m-AST増加	1 (0.5)	0	0	0
赤血球数減少	1 (0.5)	0	0	0
トランスアミナーゼ異常	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
代謝および栄養障害	21 (11.1)	2 (1.1)	1 (7.7)	0
食欲減退	5 (2.6)	0	0	0
低カリウム血症	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0
脱水	2 (1.1)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (1.1)	0	0	0
低マグネシウム血症	2 (1.1)	0	0	0
低リン酸血症	2 (1.1)	0	0	0
脂質異常症	1 (0.5)	0	1 (7.7)	0
高脂血症	1 (0.5)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.5)	0	0	0
低血糖	1 (0.5)	0	0	0
低ナトリウム血症	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.2)	0	0	0
筋肉痛	3 (1.6)	0	0	0
関節痛	2 (1.1)	0	0	0
関節炎	1 (0.5)	0	0	0

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

器官別大分類 基本語	国際共同第 I / II 相試験 (20170543試験)			
	NSCLC患者			
	全体集団*: 190例 (安全性評価対象例数)		日本人部分集団: 13例 (安全性評価対象例数)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
筋力低下	1 (0.5)	0	0	0
変形性関節症	1 (0.5)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.5)	0	0	0
血管筋脂肪腫	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	11 (5.8)	0	1 (7.7)	0
頭痛	5 (2.6)	0	1 (7.7)	0
味覚不全	3 (1.6)	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	0	0	0
知覚過敏	1 (0.5)	0	0	0
過眠症	1 (0.5)	0	0	0
神経系障害	1 (0.5)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (0.5)	0	0	0
精神障害	2 (1.1)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.5)	0	0	0
不眠症	1 (0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (1.1)	0	0	0
白血球尿	1 (0.5)	0	0	0
頻尿	1 (0.5)	0	0	0
蛋白尿	1 (0.5)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0	0	0
女性化乳房	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.2)	2 (1.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
呼吸困難	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
肺臓炎	2 (1.1)	2 (1.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
咳嗽	1 (0.5)	0	0	0
鼻閉	1 (0.5)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	25 (13.2)	0	3 (23.1)	0
斑状丘疹状皮疹	8 (4.2)	0	2 (15.4)	0
皮膚乾燥	6 (3.2)	0	1 (7.7)	0
そう痒症	6 (3.2)	0	0	0
脱毛症	3 (1.6)	0	0	0
発疹	3 (1.6)	0	1 (7.7)	0
皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0
多汗症	1 (0.5)	0	0	0
寝汗	1 (0.5)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.5)	0	0	0
紫斑	1 (0.5)	0	0	0
乾皮症	1 (0.5)	0	0	0
血管障害	3 (1.6)	1 (0.5)	0	0
高血圧	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0
低血圧	1 (0.5)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.5)	0	0	0

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とし、有害事象名はMedDRA ver.23.0でコーディングした。

Grade分類はCTCAE ver.5.0に準じた(第 I 相データカットオフ日:2020年7月6日、第 II 相データカットオフ日:2020年9月1日)。

*:安全性評価対象は、本剤960mg QDの単独投与を1回以上受けたKRAS G12C変異を有するすべてのNSCLC被験者。

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

<解説>

PTP包装の薬剤に対する一般的注意として設定した。

14.2 薬剤投与時の注意

粉砕や分割して使用しないこと。

<解説>

本剤を粉砕や分割して使用したデータはないことから設定した。

12. その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験(イヌ、*in vitro*)⁴²⁾

試験項目	動物種/系統 (雌雄 例数/群)	投与量又は濃度 (投与経路)	結果
■心血管系に及ぼす影響			
・ ECG (PR、QRS、QT、補正QT) ・ 血圧・心機能(動脈圧、左室拡張終期圧、dP/dt _{max})、心拍数	イヌ/ビーグル (雄 8)	0、30、100、300 mg/kg 単回経口投与	無作用量:300mg/kg 300mg/kgまでの用量で心電図(ECG)に対する質的な影響を示さず、PR間隔、QRS間隔、QT間隔、補正QT間隔、心拍数、動脈圧、左室拡張終期圧、dP/dt _{max} に対し変化を示さなかった。
・ hERGカリウムチャネル (<i>in vitro</i> 試験)	hERGカリウムチャネル発現ヒト胎児腎臓細胞	0、10、30、100、300 μ M <i>in vitro</i>	IC ₅₀ 値は54.8 μ Mであり、空腹時に本剤960mg(1日1回)を投与した20170543試験第I相部分パート2aでの、ヒトC _{max} である7,650ng/mLにおけるソラシブの非結合型の濃度(約1.5 μ M)と比較して約36倍高かった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験⁴³⁾

ソラシブの非臨床安全性について、GLP条件下で実施したラット及びイヌを用いた最長3ヵ月間反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する毒性試験に加え、その他の試験として、*in vivo*及び*in vitro*での作用機序試験、代謝物及び不純物に関する試験、並びに*in vitro*光毒性試験により評価した。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験によりソラシブの急性毒性を評価した結果、ラット及びイヌにおいて、ソラシブの投与に関連した急性毒性は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験⁴⁴⁻⁴⁷⁾

動物種/系統 [性別:n/群]	投与期間 [回復期間] 投与経路 (投与頻度)	投与量 (mg/kg/日)	STD ₁₀ / HNSTD (mg/kg/日)	主な所見
ラット/SD [雌雄:各10 (回復試験5)]	28日[28日] 経口(1日1回)	0、30、100、 200	STD ₁₀ : >200	全群の雌及び100mg/kg以下群の雄:赤血球量の軽微な減少(休薬期間終了後回復) 100mg/kg以上群:軽微から軽度の単球の増加(休薬期間終了後回復) 200mg/kg群:腎臓の腎髄質外帯外層に近位尿細管上皮の変性/壊死(休薬期間終了後部分的に回復、一部では尿細管周辺に間質性線維増殖)

IX. 非臨床試験に関する項目

ラット/SD [雌雄:各15 (サテライト5)]	3ヵ月[2ヵ月] 経口(1日1回)	0、60、180、 750	STD ₁₀ : 180	全群:慢性尿細管変性/壊死、腎臓の絶対及び 相対重量増加(雄)等 60mg/kg群:尿細管の変性/壊死(7/20例)、赤血 球系パラメータの減少等 180mg/kg以上群:尿細管の変性/壊死(12/19 例)、赤血球系パラメータの減少、軽微から中等 度の血小板数増加及び軽微から軽度の白血球 数増加(雌)等 750mg/kg群:全例で尿細管変性/壊死、体重増 加抑制、尿中白血球の発現頻度及び重症化、 軽微な網状赤血球数の増加、軽微なMCV及び MCHの増加、軽微から中等度の血小板数増加 及び軽微から軽度の白血球数増加等
イヌ/ ビーグル [雌雄:各3]	28日 経口(1日1回)	0、30、100、 300	HNSTD: >300	100mg/kg以上群:赤血球系パラメータの減少 (雌)、網状赤血球数の減少(雄)、MCVの増 加、MCHCの減少(雌)、尿素窒素の増加(雌) 300mg/kg群:網状赤血球数の減少(雌)、赤血 球系パラメータの減少(雄)、流涎及び被毛の濡 れ、MCHCの減少(雄)
イヌ/ ビーグル [雌雄:各3]	3ヵ月 経口(1日2回)	0、200、1,000	HNSTD: 1,000	200mg/kg以上群:胆嚢の内容物異常(雄)、肝及 び下垂体重量増加、甲状腺重量減少、小葉中 心性肝細胞肥大、下垂体好塩基球肥大、甲状 腺濾胞細胞肥大/コロイド枯渇、軽微から軽度 のMCVの増加及びMCHCの減少等 1,000mg/kg群:甲状腺の蒼白化(雌)、甲状腺萎 縮(雌雄各1)、肝細胞グリコーゲン、軽微から軽 度のMCVの増加及びMCHCの減少等

HNSTD:重篤な毒性が発現しない最大投与量、STD₁₀:10%の動物に重篤な毒性が発現する投与量

(3)遺伝毒性試験⁴⁸⁾

ソラシブの予備的な遺伝毒性試験を実施した。探索的な細菌を用いた復帰突然変異(Ames)試験の結果は陰性であったが、ヒト末梢血リンパ球(HPBL)を用いた探索的な*in vitro*微小小核試験の結果は陽性であった。そのためICH S2ガイドライン(ICH S2(R1), 2011)に基づき、GLPに準拠した*in vitro*での細菌を用いたAmes試験及び2つの異なる組織を用いた*in vivo*遺伝毒性試験により、ソラシブの遺伝毒性について評価した。これらの遺伝毒性試験の結果、ソラシブは遺伝毒性を誘発するリスクがないことが示された。

(4)癌原性試験

ICH S9ガイドラインに従い、癌原性試験は実施していない。

(5)生殖発生毒性試験⁴⁹⁻⁵¹⁾

動物種/系統 [性別:n/群]	投与期間 投与経路 (投与頻度)	投与量 (mg/kg)	主な所見
1)SDラットを用いた胚・胎児発生に関する試験			
ラット/SD [雌(妊娠):20]	11日間/ 妊娠日齢(GD)7 より17まで 経口(1日1回)	0、60、 180、540	母動物の一般毒性:540mg/kg群で平均体重増加量の減少(GD7 ~15:対照群の47~90%)、平均体重の減少(GD10~17:対照群 の94~96%)、平均摂餌量の減少(GD7~18:対照群の85%)がみ られた他、変化は認められなかった。 胚・胎児発生:胚・胎児の生存率及び胎児体重への影響はみら れず、胎児の外表、内臓及び骨格の奇形又は変異も認められ なかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2) New Zealand Whiteウサギを用いた母動物における忍容性試験*			
ウサギ/NZW [雌(妊娠):4]	13日間/ GD7より19まで 経口(1日1回)	300、1,000	母動物の一般毒性:300及び1,000mg/kg群で平均体重及び摂餌量の減少、並びに平均体重の減少が認められた。300mg/kg群では、投与期間終了後に体重及び摂餌量の回復がみられた。 胚・胎児発生:300mg/kg群では、妊娠状態及び胚・胎児の生存に関する影響は認められなかった。
3) New Zealand Whiteウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験			
ウサギ/NZW [雌(妊娠):20]	13日間/ GD7より19まで 経口(1日1回)	0、10、30、 100	母動物の一般毒性:100mg/kg群で平均体重増加量及び摂餌量の減少が投与期間中にみられたが、計画剖検時前に回復した。全群で剖検所見に異常は認められなかった。 胚・胎児発生:100mg/kg群で平均胎児体重の減少及び平均中手骨骨化数の減少が認められた。骨化遅延は、母動物でみられた毒性による胎児への非特異的な影響と判断した。

※300mg/kg投与群では、GD16にソラシブの投与に関連した体重減少がみられたため、計画外の安楽死を実施した。1,000mg/kg投与群のうち1例が、GD9に投与過誤により死亡した。1,000mg/kg投与群における残りの個体では、ソラシブの投与に関連した体重減少及び重度の摂餌量減少がみられたため、GD11に安楽死させた。そのため、1,000mg/kg投与群では卵巣及び子宮の検査は実施しなかった。300mg/kgを投与した他の個体では、すべてGD29の計画剖検時まで生存した。

(6)局所刺激性試験⁵²⁾

ソラシブの局所刺激性について、反復投与試験における経口投与後に評価した。消化管に対する局所刺激性は確認されなかった。

(7)その他の特殊毒性

1)光毒性試験⁵³⁾

3T3線維芽細胞株を用いた探索的な*in vitro*光毒性試験において、ソラシブは0.032-100 μ g/mLの濃度範囲で光毒性を示さなかった。

2)毒性発現の機序に関する試験(探索的試験)⁵⁴⁾

ラットを用いた反復投与毒性試験の結果、標的器官は腎臓であることが特定されたため、腎毒性の発現機序及びトキシコキネティクスについて検討した。雄のラットを用い、ソラシブの投与に関連した腎尿細管変性/壊死の経時変化を7日間確認するとともに、腎毒性、腎毒性と血液及び尿バイオマーカー並びにトキシコキネティクスとの関連を明らかにすることを目的として試験をデザインした。加えて、質量分析及び/又はマトリックス支援レーザー脱離イオン化(MALDI)法を用い、血漿、尿、腎臓と肝臓におけるソラシブ及びその代謝物について分析した。さらに、腎メッセンジャーリボ核酸(mRNA)量を、配列決定(トランスクリプトミクス)を用いて評価した。ソラシブは0、60又は750mg/kgで経口投与した。

その結果、高用量であるソラシブ750mg/kg群では、代謝酵素が多い腎髄質外帯外層(S3領域又は直部)で近位尿細管の尿細管変性/壊死として特徴付けられる腎毒性が誘導された。ソラシブ投与に関連した腎臓の病理組織学的変化は、血中尿素窒素(BUN)、クレアチニン、KIM-1及びクラスステリンの増加と相関していた。MALDI分析では、M10(システイン抱合体)及びM20(アセチルシステイン抱合体)が750mg/kg群における腎臓での最も主要な代謝物であり、いずれも腎髄質外帯外層に限定され、特に早期の時点に多くみられた(投与2及び4時間後)。尿及び腎臓で検出された代謝物は、M62(リジン抱合体)、M30(システイン-グリシン抱合体)、M10、M20及びM61(システイン/グリシン抱合体の酸化体)、並びにM21(水素化体)であった。M62及びM21を除き、腎臓及び/又は尿中におけるソラシブの代謝物は、メルカプツール酸経路による変換と一致していた。腎毒性がみられなかった60mg/kg群における腎臓での薬物関連物質の割合と比較して、750mg/kg群ではM10が増加し、M62は減少していた。

本試験結果及びソラシブの代謝経路から、腎毒性はソラシブがメルカプツール酸経路により代謝された後に生成される毒性反応代謝物に起因するものと考えられた。

IX. 非臨床試験に関する項目

3) ビーグル犬の培養肝細胞を用いたソラシブ及びM24によるCYP及びUGTの誘導に関する試験(探索的試験)⁵⁵⁾

イヌを用いた3ヵ月間反復投与試験で認められた所見のフォローアップ評価、並びに培養イヌ(ビーグル犬)肝細胞におけるソラシブ及びその代謝物であるM24のチトクロームP450 (CYP) 及びUDPグルクロン酸転移酵素(UGT) 誘導能について、qRT-PCR及び*in vitro* 酵素活性アッセイにより評価した。

その結果、イヌを用いた3ヵ月間反復投与試験で認められた肝臓、下垂体及び甲状腺の変化は、肝細胞における酵素誘導に対する適応性変化と考えられた。

4) 不純物に関する試験⁵⁶⁾

ソラシブの臨床用量(960mg/day、ヒト体重を50kgとして換算した場合19.2mg/kg) 及びICH Q3ガイドライン(ICH Q3A(R2), 2006、ICH Q3B(R2), 2006) から、ソラシブの原薬及び製剤において安全性の確認が必要な含有量の閾値はそれぞれ0.1%(ソラシブ960mgあたり1mg) 及び0.2%(ソラシブ960mgあたり2mg) であった。ソラシブの原薬中に存在する9種類の有機不純物は、安全性の確認が必要な閾値を超えているため、非臨床試験による安全性の確認が必要であった。これらの不純物の非臨床安全性について、細菌を用いたAmes試験(復帰突然変異試験)、並びにラット及びイヌを用いた一般的な28日間反復投与毒性試験により評価した。

■SDラットを用いたソラシブと不純物の混合物による28日間反復経口投与毒性試験^{57,58)}

ソラシブと不純物の混合物をラットに28日間反復経口投与した場合、200mg/kgまでの忍容性は良好であった。先に実施したソラシブのみを用いた28日間反復投与毒性試験(150428試験)と比較して、ソラシブと不純物の混合物を投与することで毒性学的に意義のある新たな所見は認められなかった。

■不純物の遺伝毒性に関する評価⁵⁹⁾

細菌を用いたAmes試験の結果、すべての不純物が陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: ルマケラス錠120mg

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

有効成分: ソラシブ 劇薬

2. 有効期間

24箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

その他の患者向け資材: 「ルマケラス®を服用される患者さんへ」

患者カード

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: なし

同効薬: ドセタキセル水和物、ペメトレキセドナトリウム水和物、ニボルマブ(遺伝子組換え)、
ラムシルマブ(遺伝子組換え)、ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)、アテゾリズマブ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2021年5月28日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2022年1月20日

承認番号: 30400AMX00014000

薬価基準収載年月日: 2022年4月20日

販売開始年月日: 2022年4月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

10年: 2022年1月20日～2032年1月19日(希少疾病用医薬品)

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ルマケラス錠120mg	4291076F1022	4291076F1022	128856801	622885601

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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。」とされているので、KRAS G12C変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(令和4年4月19日 保医発0419第1号)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 米国癌学会 (AACR) Project Genomics Evidence Neoplasia Information Exchange (GENIE) Consortium, 2017
- 2) Fernández-Medarde A, et al. Genes Cancer. 2011; 2: 344–358. (SOT00097) (PMID:21779504)
- 3) Biernacka A, et al. Cancer Genet. 2016; 209: 195–198. (SOT00012) (PMID:27068338)
- 4) 社内資料:製品開発の根拠 (SOT90048) (2022年1月20日承認、CTD 2.5.1.1)
- 5) McCormick F. Biochem J. 2019; 476: 365–374. (SOT00098) (PMID:30705085)
- 6) 社内資料:20170543試験 国際共同第 I / II 相試験 (SOT90001) (2022年1月20日承認、第 II 相部分:CTD 2.7.6.11)
- 7) 社内資料:20170543試験 国際共同第 I / II 相試験 (SOT90001) (2022年1月20日承認、第 I 相部分:CTD 2.7.6.10)
- 8) 社内資料:20190319試験 薬物相互作用試験 (SOT90010) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.7)
- 9) 社内資料:20190320試験 薬物相互作用試験 (SOT90012) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.8)
- 10) 社内資料:20200199試験 薬物相互作用試験 (SOT90013) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.9)
- 11) 社内資料:20190315試験 薬物相互作用試験 (SOT90015) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4)
- 12) 社内資料:20190316試験 食事の影響を検討した試験 (SOT90005) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.1)
- 13) 社内資料:20190317試験 薬物相互作用試験 (SOT90016) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5)
- 14) 社内資料:20190318試験 薬物相互作用試験 (SOT90014) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6)
- 15) 社内資料:20190321試験 マスバランス試験 (SOT90009) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.2)
- 16) 社内資料:20190500試験 バイオアベイラビリティ試験 (SOT90037) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.2)
- 17) 社内資料:血漿中濃度-QTc間隔解析 (SOT90047) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.4)
- 18) Simanshu DK, et al. Cell. 2017; 170: 17–33. (SOT00099) (PMID:28666118)
- 19) Scheffzek K, et al. Science. 1997; 277: 333–338. (SOT00100) (PMID:9219684)
- 20) Canon J, et al. Nature. 2019; 575: 217–223. (SOT00025) (PMID:31666701)
- 21) 社内資料:ソラシブの構造特性 (SOT90019) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.1)
- 22) 社内資料:ソラシブの生化学的特性 (SOT90020) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.2)
- 23) 社内資料:副次的薬理試験 *in vitro*における一般的な選択性プロファイル (SOT90038) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 24) 社内資料:副次的薬理試験 *in vitro*における共有結合選択性プロファイル (SOT90022) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 25) 社内資料:ソラシブの細胞特性 (SOT90021) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.1.3)
- 26) 社内資料:ソラシブの薬理作用、薬物動態及び占有率の検討 (SOT90023) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.1)
- 27) 社内資料:異種移植マウスモデルを用いたソラシブの薬理作用の検討 (SOT90024) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.2.2.2)
- 28) 社内資料:20170543試験 患者における薬物動態 (SOT90002) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.1)
- 29) 社内資料:20170543試験 日本人患者における薬物動態 (SOT90003) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.5.1)
- 30) 社内資料:20170543試験 高脂肪食サブスタディ (SOT90036) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.3.9)
- 31) 社内資料:20170543試験 薬物相互作用サブスタディ (SOT90011) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.10.2.4.3)
- 32) 社内資料:20200426試験 薬物相互作用試験 (SOT90050)
- 33) 社内資料:生理学的薬物速度論モデル解析報告書 (SOT90017) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.3.8)
- 34) 社内資料:母集団薬物動態解析報告書 (SOT90004) (2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.3.3.1)
- 35) 社内資料:母集団薬物動態及び曝露-反応解析 (SOT90039) (2022年1月20日承認、CTD 2.5.3.2.4)

XI. 文献

- 36) 社内資料:150530試験 ソトラシブのヒト血漿タンパク結合率 152495試験 LE又はSDラットを用いた全身分布試験(SOT90006) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.4)
- 37) 社内資料:150532試験 ソトラシブのヒト血液／血漿中濃度比(SOT90007) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.1)
- 38) 社内資料:150537試験 ソトラシブのヒトにおける代謝(SOT90008) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.5.2)
- 39) 社内資料:150539試験 薬物トランスポーターに対するソトラシブの阻害作用試験(SOT90018) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.7)
- 40) 社内資料:20200362試験 肝機能障害患者における薬物動態試験(SOT90051)
- 41) 承認時評価資料(20170543試験 国際共同第Ⅰ／Ⅱ相試験)
- 42) 社内資料:安全性薬理試験(SOT90025) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.2.4)
- 43) 社内資料:毒性試験(SOT90040) (2022年1月20日承認、CTD 2.4.4)
- 44) 社内資料:150428試験 SDラットを用いた反復経口投与毒性試験(SOT90026) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.3.2)
- 45) 社内資料:150432試験 SDラットを用いた反復経口投与毒性試験(SOT90027) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.3.3)
- 46) 社内資料:150429試験 ビーグル犬を用いた28日間反復経口投与毒性試験(SOT90028) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.3.6)
- 47) 社内資料:150433試験 ビーグル犬を用いた3ヵ月間1日2回反復経口投与毒性試験(SOT90029) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.3.7)
- 48) 社内資料:遺伝毒性試験(SOT90030) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.4)
- 49) 社内資料:150434試験 SDラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(SOT90031) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.6.2.1)
- 50) 社内資料:150808試験 NZWウサギを用いた母動物における忍容性試験(SOT90032) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.6.2.2)
- 51) 社内資料:150810試験 NZWウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験(SOT90033) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.6.2.3)
- 52) 社内資料:局所刺激性試験(SOT90034) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.7)
- 53) 社内資料:光毒性試験(SOT90035) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.9)
- 54) 社内資料:153127試験 毒性発現の機序に関する試験(SOT90041) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.1)
- 55) 社内資料:153409試験 ビーグル犬の培養肝細胞を用いたCYP及びUGTの誘導に関する試験(SOT90042) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.2)
- 56) 社内資料:不純物に関する試験(SOT90043) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.4)
- 57) 社内資料:152458試験 SDラットを用いた反復経口投与毒性試験(SOT90044) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.5)
- 58) 社内資料:153451試験 SDラットを用いた反復経口投与毒性試験(SOT90045) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.6)
- 59) 社内資料:不純物の遺伝毒性に関する評価(SOT90046) (2022年1月20日承認、CTD 2.6.6.8.7)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

(1)外国における承認状況

ソトラシブは、2022年3月現在、39ヵ国で承認されている。主要国の承認状況は以下のとおりである。

主要国の承認状況(2022年3月現在)

国名	販売名	承認年月
米国	LUMAKRAS	2021年5月28日 (迅速承認)
英国	LUMYKRAS	2021年9月8日
カナダ	LUMAKRAS	2021年9月10日
EU	LUMYKRAS	2022年1月6日

(2)外国における効能又は効果及び用法及び用量

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【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960mg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。

米国の効能又は効果、用法及び用量(2021年5月時点)

効能又は効果	LUMAKRASは、FDA承認の検査法により検出されたKRAS G12C変異を有し、少なくとも1種類の全身療法治療歴を有する、成人の局所進行又は転移性非小細胞肺癌(NSCLC)患者の治療を適応とする。 本適応症は、全奏効率(ORR)及び奏効期間(DOR)に基づく迅速承認により承認されている。検証的試験において証明される臨床的ベネフィットにより、本適応の承認の継続が見込まれる。
用法及び用量	2.1 対象患者の選択 腫瘍又は血漿検体におけるKRAS G12C変異の有無に基づいて、LUMAKRASによる局所進行性又は転移性NSCLCの治療を行う患者を選択すること。血漿検体で変異が検出されない場合は、腫瘍組織を検査すること。 KRAS G12C変異を検出するためのFDA承認の検査に関する情報： http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics 2.2 推奨用法・用量 LUMAKRASの推奨用量は960mg(120mg錠を8錠)で、疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで1日1回経口投与する。 LUMAKRASは食事の有無にかかわらず毎日同じ時刻に服用すること。錠剤は噛んだり、砕いたり、割ったりせず、そのまま飲み込むこと。6時間を超えて飲み忘れた場合は、翌日に処方どおりに次の1回分を服用する。飲み忘れた分を補うために、2回分を一度に服用しないこと。 LUMAKRAS服用後に嘔吐した場合には、追加で服用しないこと。次の服用は、翌日に処方どおり服用すること。

XII. 参考資料

	<u>固形物の嚥下が困難な患者への投与</u> 錠剤は非炭酸の室温水120mL (4オンス)に粉碎せずに分散させる。他の液体は使用しないこと。錠剤が細かく分散するまでかき混ぜ(錠剤は完全には溶けない)、直ちに又は2時間以内に服用する。分散液の外観は、淡黄色から明るい黄色まで様々である。錠剤の分散液を飲み込む。錠剤の破片を噛まないこと。さらに120mL (4オンス)の水で容器をすすぎ、服用する。混合液を直ちに服用しない場合は、錠剤が分散するよう混合液を再度かき混ぜること。
--	---

注) 本項は翻訳した内容を記載した。詳細は原文を参照すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1)妊婦に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

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こと。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量(AUC)の約2.2倍の曝露に相当する用量で、胎児の体重減少及び中手骨骨化数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明である。

米国添付文書上の記載(2021年5月時点)

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on LUMAKRAS use in pregnant women. In rat and rabbit embryo-fetal development studies, oral sotorasib did not cause adverse developmental effects or embryo-lethality at exposures up to 4.6 times the human exposure at the 960mg clinical dose (*see Data*).

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In a rat embryo-fetal development study, once daily oral administration of sotorasib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in maternal toxicity at the 540mg/kg dose level [approximately 4.6 times the human exposure based on area under the curve (AUC) at the clinical dose of 960mg]. Sotorasib did not cause adverse developmental effects and did not affect embryo-fetal survival at doses up to 540mg/kg.

In a rabbit embryo-fetal development study, once daily oral administration of sotorasib during the period of organogenesis resulted in lower fetal body weights and a reduction in the number of ossified metacarpals in fetuses at the 100mg/kg dose level (approximately 2.6 times the human exposure based on AUC at the clinical dose of 960mg), which was associated with maternal toxicity including decreased body weight gain and food consumption during the dosing phase. Sotorasib did not cause adverse developmental effects and did not affect embryo-fetal survival at doses up to 100mg/kg.

8.2 Lactation

Risk Summary

XII. 参考資料

There are no data on the presence of sotorasib or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with LUMAKRAS and for 1 week after the final dose.

(2)小児等に関する記載

本邦における電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項は以下のとおりであり、米国及びEUの添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国添付文書上の記載(2021年5月時点)

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of LUMAKRAS have not been established in pediatric patients.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意:本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関するQ&Aについて(その3)」令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

(1)粉砕

粉砕や分割して使用しないこと。(「VIII. 11. 適用上の注意」を参照)

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

<錠剤を水に懸濁して投与する試験:外国人データ> (20190500試験)¹⁶⁾
健康被験者13例を対象として、本剤(ソラシブ120mg×8錠)を錠剤投与及び錠剤を水に懸濁して単回投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する非盲検、ランダム化、2期2処置クロスオーバー試験を実施した。結果を下表に示す。

ソラシブの薬物動態パラメータ

パラメータ	Treatment A (N=13)	Treatment B (N=13)
AUC _{last} (ng·h/mL)	25,000 (72.4)	26,200 (54.1)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	25,300 (69.9)	26,400 (53.6)
C _{max} (ng/mL)	5,440 (55.7)	5,860 (69.2)
t _{max} (h)	1.00 (0.500–4.07)	1.00 (0.500–4.00)
t _{last} (h)	36.0 (24.0–48.1)	36.0 (24.0–48.2)
t _{1/2} (h)	6.79 (2.92)	5.74 (1.79)
CL/F (L/h)	37.9 (69.9)	36.3 (53.6)
V _z /F (L)	348 (105.6)	288 (60.1)

表示は幾何平均値(CV)、t_{max}及びt_{last}は中央値(最低-最高値)、t_{1/2}は平均値(標準偏差)
Treatment A:錠剤を投与、Treatment B:錠剤を水に懸濁して投与

ソラシブを懸濁液(Treatment B:試験投与)として投与したときのt_{max}の中央値(1時間)は、錠剤(Treatment A:標準投与)投与時と同じであり、速やかな吸収を示した。その他のPKパラメータ(AUC_{last}、AUC_{inf}、C_{max}及びt_{1/2}など)についても、懸濁液投与時と錠剤投与時で同程度であった。錠剤投与時に対する水分散液投与時のAUC_{last}、AUC_{inf}及びC_{max}の最小二乗幾何平均値の比(試験投与/標準投与)(90%CI)は、それぞれ1.055 (0.950, 1.171)、1.049 (0.947, 1.162)及び1.080 (0.939, 1.243)であった。90%CIはすべて80%~125%の範囲内であり、1.00(100%)を含んでいた。
なお、代謝物M24のPKパラメータは、錠剤投与時と懸濁液投与時で同様であった。

また、安全性及び忍容性は良好であり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。錠剤投与時では13例中2例(15.4%)に3件の有害事象(便秘、悪心及び嘔吐)が認められ、いずれの有害事象も治験担当医師によってソラシブと関連ありと判断されたが、重症度は軽度で試験終了時までには回復した。水分散液投与時では有害事象は認められなかった。本試験中に臨床検査、バイタルサイン及び12誘導心電図で臨床的に重大な所見は認められなかった。

XIII. 備考

2. その他の関連資料

医療従事者向け:

- ・ 適正使用ガイド(冊子)
- ・ 製品情報WEBサイト <https://www.lumakras.jp/>
- ・ AskAm(アスクアン・AIチャットボット)
<https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians/medical-information/>

患者向け:

- ・ ルマケラス®を服用される患者さんへ(冊子)
- ・ 患者向けWEBサイト <https://www.lumakras.info/>

製造販売 **アムジェン株式会社**
東京都港区赤坂九丁目7番1号
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

LMK220022RM5
2023年5月改訂