

ルマケラス錠120mgに係る
医薬品リスク管理計画書

アムジェン株式会社

**ルマケラス錠120mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	ルマケラス錠120mg	有効成分	ソトラシブ
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和7年9月19日	

1.1. 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	肝機能障害患者への投与	なし
間質性肺疾患		
1.2. 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

2. 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）
3.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

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アムジェン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年1月20日	薬効分類	874291
再審査期間	① 10年 ② 残余期間：2025年9月19日～2032年1月19日	承認番号	30400AMX00014000
国際誕生日	2021年5月28日		
販売名	ルマケラス錠120 mg		
有効成分	ソトラシブ		
含量及び剤型	1錠中ソトラシブ120 mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	<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>〈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> <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。</u>		
効能又は効果	① 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 ② 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		

承認条件	<u>〈効能共通〉</u> 1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 <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> 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備考	<u>2025年9月19日に「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」の効能又は効果に対し、承認事項一部変更承認を取得。</u>

変更の履歴
前回提出日：2024年2月26日
変更内容の概要： 品目の概要について、「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・再発の結腸・直腸癌」に係る承認事項一部変更承認に伴い、記載変更。 安全性検討事項における各リスクの設定理由を一部追記。 添付資料：医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂。
変更理由：承認事項一部変更承認取得（効能又は効果追加：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）に伴う変更。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 化学療法歴のあるKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）患者等を対象とした国際共同第I/II相試験（20170543試験）において、本剤960 mgを1日1回投与されたNSCLC患者の30.0%（57/190例）で肝機能障害に関連する有害事象^{注1}が発現した。そのうちGrade3以上は15.8%（30/190例）、重篤は4.7%（9/190例）であった。 <u>KRAS G12C変異を有する既治療の転移性結腸直腸癌（CRC）患者を対象とした国際共同第III相試験（20190172試験）において、本剤960 mgを1日1回投与されたCRC患者の13.2%（7/53例）で肝機能障害に関連する有害事象^{注2}が発現した。そのうちGrade3以上は5.7%（3/53例）、重篤は1.9%（1/53例）であった。</u> 以上より、臨床試験における肝機能障害の発現状況に加えて、上記以外の本剤の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤投与により重篤な当該事象（本剤との因果関係あり）を発現した患者が認められたことから、重要な特定されたリスクとして設定した。 <u>注1：肝障害SMQ（広域）</u> <u>注2：薬剤に関連する肝障害－包括的検索SMQ（狭域）</u> 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 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として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（全例調査）<u>（NSCLC）</u> 【選択理由】 本剤による肝機能障害の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られているが、肝機能障害の発現リスク因子については不明な点が残ることから、使用実態下において本剤投与による肝機能障害の発現状況及び発現リスク因子等を検討するため。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 - 通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書（以下、電子添文）の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験における肝機能障害の発現状況や対処法等の情報を医療従事者に提供し、本事象に対する適切な対応を促すため。
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 国際共同第I/II相試験（20170543試験）において、本剤960 mgを1日1回投与されたNSCLC患者の1.6%（3/190例）で間質性肺疾患に関連する有害事象^{注3}（肺臓炎）が発現し、すべてGrade3以上かつ重篤であった。 <u>国際共同第III相試験（20190172試験）において、本剤960 mgを1日1回投与されたCRC患者で間質性肺疾患に関連する有害事象^{注4}は認められなかった。</u> 以上より、臨床試験における間質性肺疾患の発現状況に加えて、上記以外の本剤の臨床試験及

	び海外の製造販売後の使用経験において、本剤投与により重篤な当該事象（本剤との因果関係あり）を発現した患者が認められたことから、重要な特定されたリスクに設定した。 <u>注3：間質性肺疾患SMQ（広域）</u> <u>注4：間質性肺疾患SMQ（狭域）</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（全例調査） <u>（NSCLC）</u> 【選択理由】 使用実態下において本剤投与による間質性肺疾患の発現状況を検討するため。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項、患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を作成し、配布する。 【選択理由】 臨床試験における間質性肺疾患の発現状況や対処法等の情報を医療従事者に提供し、本事象に対する適切な対応を促すため。

重要な潜在的リスク	
肝機能障害患者への投与	
	重要な潜在的リスクとした理由： 健康被験者及び肝機能障害被験者を対象（非がん患者）に本剤の薬物動態を検討することを目的とした海外臨床薬理試験（20200362試験）の結果、中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例及び重度の肝機能障害患者（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。 以上より、中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）においては、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ことから、重要な潜在的リスクとした。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 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として、以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（全例調査） <u>（NSCLC）</u> 【選択理由】 肝機能障害を有する患者における本剤の安全性についての情報は限られているため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施し情報収集する。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、患者向医薬品ガイドに注意事項を記載し、注意喚起を行う。 【選択理由】 医療従事者及び患者に対して確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加の医薬品安全性監視活動	
日本におけ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NSCLC患者を対象としたルマケラスの特定使用成績調査（全例調査） <u>(NSCLC)</u>	
	【安全性検討事項】 - 肝機能障害 - 間質性肺疾患 【目的】 - 主要目的 製造販売後の使用実態下において、承認条件に基づき本剤を投与された全ての患者を対象とした、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 - 副次的目的 - 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間質性肺疾患の発現に関与する因子の検討 - 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有害事象及び副作用の発現状況の検討 - 製造販売後の使用実態下において、本剤を投与された肝機能障害患者における有害事象及び副作用の発現状況の検討 - 探索的目的 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腫瘍縮小効果の検討 【実施計画案】 調査予定期間*：本剤の販売開始日（2022年4月20日）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*：本剤の販売開始日（2022年4月20日）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ため、PMDAに相談し、2022年11月30日までに投与開始した症例を調査票回収対象症例とし、2022年12月1日以降に投与開始した症例は調査票回収を要さない症例とした。ただし、全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間、患者登録は継続し、必要に応じ調査票を回収して適切な情報が入手できる体制を維持する〔300例の登録予定期間：本剤の販売開始日（2022年4月20日）から2023年3月31日（1年）〕。 * 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患者の一部を対象とした倫理的無償提供の期間（承認取得日〔2022年1月20日〕から薬価基準収載の前日〔2022年4月19日〕まで）に投与された患者も含む 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カ月間 【実施計画案の根拠】 目標症例数：本剤の主たる臨床試験（20170543試験）において、間質性肺疾患は1.6%（3/190例）に認められた。使用実態下における間質性肺疾患の発現頻度が、臨床試験と同様であると仮定した場合、本調査（300例）において5例程度の間質性肺疾患が集積されることが見込まれ、その際の発現率（95%信頼区間）は1.7%（0.5%-3.8%）となる。

また、同試験において、本剤960 mgを1日1回投与されたNSCLC患者の30.0%（57/190例）に、肝機能障害が認められた。加えて、同試験において、PD-1/PD-L1阻害剤の治療歴のある患者は91.3%（115/126例）であり、これらの患者のうちPD-1/PD-L1阻害剤の最終投与日と本剤開始日の間隔が3カ月未満の患者（61例）、3カ月以上6カ月未満の患者（17例）、および6カ月以上の患者（36例）において、肝機能障害の発現率はそれぞれ、42.6%、35.3%、および13.9%であった。使用実態下におけるPD-1/PD-L1阻害剤の前治療歴の有無の割合およびPD-1/PD-L1阻害剤の最終投与日と本剤の開始日の間隔の割合が臨床試験と同程度であると仮定する。300例中270例（＝90%）の患者がPD-1/PD-L1阻害剤の治療歴があり、そのうち、PD-1/PD-L1阻害剤の最終投与日と本剤開始日の間隔が6カ月未満の患者と6カ月以上が2：1の割合であり、それぞれの肝機能障害の発現率35%、15%と仮定すると、有意水準両側5%とする肝機能障害の発現率に関する独立性の検定において、本調査の検出力は90%以上である。 観察期間：臨床試験（20170543試験）で本剤960 mgを1日1回投与されたNSCLC患者の96.8%が12カ月以内の投与（投与期間の中央値：21.29週）であったこと、臨床試験（20170543試験）における肝機能障害の発現時期は1日～295日であったこと、臨床試験（20170543試験）における間質性肺疾患の発現時期は15日～126日であったことより、使用実態下においても12カ月の観察期間で本剤投与中の肝機能障害および間質性肺疾患をほぼ全て検出できると予測される。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 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：登録状況等の情報を踏まえ、目標とする情報が収集可能であることを確認した上で、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ため。 ・ 最終報告書作成時：本調査の安全性検討事項を検討するため、調査対象症例の全てのデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 ・ 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・ 本剤の長期投与による安全性に関して新たな情報が得られた場合には、リスク最小化活動の変更の可否を検討する。 ・ 得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな医薬品安全性監視活動の実施の可否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
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、配布	
	【安全性検討事項】 ・ 肝機能障害 ・ 間質性肺疾患 【目的】 上記の安全性検討事項に該当する事象の発現状況と適切な診断治療のための情報を提供する。 【具体的な方法】 ・ 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 ・ 納入時にMRが提供・説明を実施し、資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に、該当する安全性検討事項の発現状況を検討する。本結果からリスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査 (<u>NSCLC</u>)	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2022年12月提出）
日本におけ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NSCLC患者を対象としたルマケラスの特定使用成績調査（全例調査） (<u>NSCLC</u>)	300例	- 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 - 安全性定期報告時 - 最終報告書作成時	実施中	2027年6月予定

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 <u>(NSCLC)</u>	販売開始から6カ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用 ガイド）の作成、配布	安全性定期報告時	実施中