

適正使用ガイド



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）

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。

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

適正使用に関するお願い

ルマケラス®錠120mg（一般名：ソトラシブ、以下「本剤」）は、世界で初めて承認された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からシステインに変異したKRAS G12Cを選択的に阻害することにより抗腫瘍効果を発揮します。

本剤は、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NSCLC患者126例（日本人患者11例を含む）を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（20170543/CodeBreak 100）における第Ⅱ相部分^{1,2)}のデータに基づき、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」を効能又は効果として製造販売承認を取得しました。

また、KRAS G12C変異陽性で既治療の遠隔転移を有するCRC患者160例（日本人患者25例を含む）を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（20190172/CodeBreak 300）^{3,4)}のデータに基づき、2025年9月に「がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」に対するパニツムマブとの併用療法を追加する製造販売承認事項一部変更承認を取得しました。

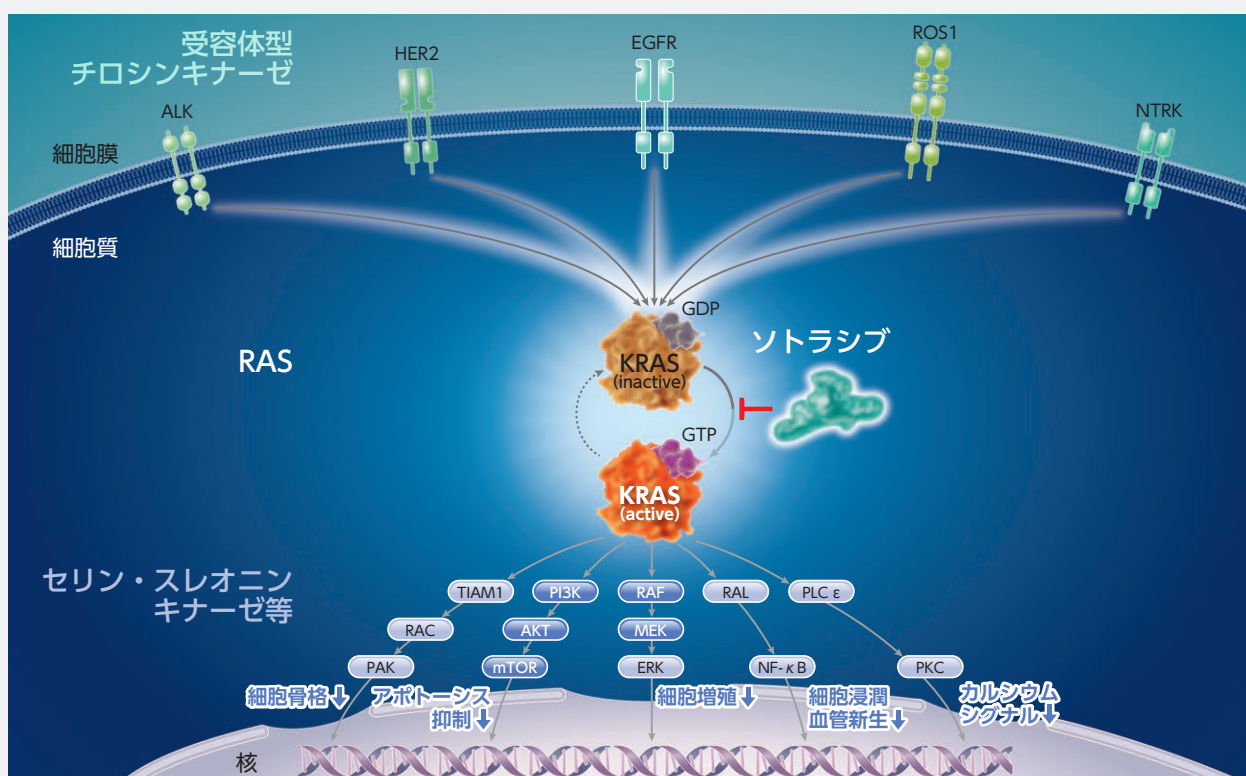
国内における本剤の使用経験は限られており、臨床試験において重大な副作用が報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本冊子は、本剤をより安全にご使用いただくために作成しました。本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（電子添文）及び本冊子を熟読の上、適正な使用をお願いいたします。

〈ソトラシブの作用機序〉

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す。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ます⁵⁾。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ています。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につながります⁶⁾。

ソトラシブは、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す。ソトラシブが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と考えられています⁷⁾。



治療の流れ

投与前

投与対象患者の確認

投与対象患者の確認(6～7ページ)

- 禁忌
- 効能又は効果、関連する注意
- 特定の背景を有する患者に関する注意

参考 臨床試験における対象患者の
選択基準と除外基準
(21～24ページ)

患者への説明・同意取得

患者への説明・同意取得(8ページ)

- インフォームド・コンセント

投与方法、 投与期間中の注意事項

投与にあたって(9～10ページ)

- 用法及び用量、関連する注意
- 相互作用

投与前検査の実施

参考 臨床試験における主な検査スケジュール
(25～26ページ)

投与開始

投与中

モニタリング及び 副作用対策の実施

副作用とその対策(11～20ページ)

- 肝機能障害
- 間質性肺疾患
- 下痢、悪心、嘔吐

略語

ALP：アルカリホスファターゼ
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間
AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAL：気管支肺胞洗浄
BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド
CRC：結腸・直腸癌
CRP：C反応性蛋白
CTCAE：有害事象共通用語規準
CYP3A：チトクロムP450
ECOG PS：米国東海岸癌臨床試験グループによるパフォーマンスステータス
FFPE：ホルマリン固定パラフィン包埋
FU：フォローアップ
GGT： γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)
HbA1c：ヘモグロビンA1c
HBcAb：抗B型肝炎ウイルスコア抗体
HBsAg：B型肝炎ウイルス表面抗原
HCVAb：抗C型肝炎ウイルス抗体
HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影
KL-6：シアリル化糖鎖抗原KL-6(糖蛋白抗原)
MSI-H：高頻度マイクロサテライト不安定性
NSCLC：非小細胞肺癌
NT-proBNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント
PT-INR：プロトロンビン時間国際標準比
RECIST：固形がんの治療効果判定基準
SARS-CoV-2：COVID-19を引き起こす新型コロナウイルス
SMQ：MedDRA標準検索式
SP-A：肺サーファクタントプロテインA
SP-D：肺サーファクタントプロテインD
SpO₂：動脈血酸素飽和度
ULN：(施設)基準値上限

CONTENTS

1. 投与対象患者の確認	6
禁忌	6
効能又は効果、関連する注意	6
特定の背景を有する患者に関する注意	7
2. 患者への説明・同意取得	8
インフォームド・コンセント	8
3. 投与にあたって	9
用法及び用量、関連する注意	9
相互作用	10
4. 副作用とその対策	11
肝機能障害	11
間質性肺疾患	16
下痢、悪心、嘔吐	20
5. 参考資料	21
● 対象患者の選択基準と除外基準	21
● 主な検査スケジュール	25
● 副作用一覧	27

1. 投与対象患者の確認

● 禁忌

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

● 効能又は効果、関連する注意

4. 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変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は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〉

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。

5.4 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変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.5 フツ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。

5.6 「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。[17.1.2参照]

5.7 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。

本剤はKRAS G12Cに対する選択的阻害剤であり、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してください。本剤の投与に先立ち、NSCLC患者では承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いて、KRAS G12C変異検査を実施してください。

〈臨床試験の対象患者〉(21～24ページ参照)

- NSCLC [国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(第Ⅱ相部分)の対象患者]：
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
- CRC [国際共同第Ⅲ相試験の対象患者]：
フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、イリノテカン塩酸塩水和物及びオキサリプラチンを含む前治療歴を有するKRAS G12C変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者

なお、下記の場合の有効性及び安全性は確立していません。

- ▶ 術後補助療法
- ▶ NSCLCにおける一次治療
- ▶ フツ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CRC

● 特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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。

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。

中等度以上の 肝機能障害患者	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ります。
妊婦	妊婦を対象とした臨床試験は実施されていないため、妊娠中の本剤の投与は、胎児で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ってください。
授乳婦	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ため、ヒトでの哺乳中の児における影響は不明です。
小児	小児等を対象とした臨床試験は実施されていないため、有効性及び安全性は確立していません。

2. 患者への説明・同意取得

● インフォームド・コンセント

- 本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性及び安全性について十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。
- 本剤投与中の注意について患者に指導してください。
本剤投与により肝機能障害があらわれることがあるので、患者に対して定期的に検査を受けるよう指導してください。
- 患者向けの説明資料として、パンフレット（服用患者向け小冊子）をご用意しています。また、服用患者向けwebサイト（ルマケラス.info）にも情報を掲載しておりますので、適宜ご活用、ご紹介ください。



服用患者向け小冊子（肺癌）



服用患者向け小冊子（結腸・直腸癌）



服用患者向けwebサイト
ルマケラス .info
(<https://www.lumakras.info/>)

● 用法及び用量、関連する注意

6. 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。

〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治療切除不能な進行・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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈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〉

7.2 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。

- NSCLCにおける他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。
- CRCにおける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本剤を投与してください（電子添文「17. 臨床成績」をご参照ください）。

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	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。

3. 投与にあたって

● 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。

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	・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れます。	・これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下する可能性があります。
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	・これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがあります。	・本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の代謝が促進され、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性があります。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシシン、エベロリムス、シロリムス等	・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してください。	・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ります。
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	・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してください。	・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ります。
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	・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れます。	・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ります。

重大な副作用：肝機能障害

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。[7.1、11.1.1参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加 (13.6%)、AST増加 (13.6%)、ALP増加 (6.2%)、ビリルビン増加 (1.6%) 等の肝機能障害があらわれることがある。[7.1、8.1参照]

- 本剤投与により、ALT増加、AST増加、ALP増加、ビリルビン増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施し、検査値の異常や肝機能障害の徴候及び症状を注意深く観察してください。
- 検査値の異常が認められた場合には、「本剤の減量レベル」、「副作用発現時の休薬、減量及び中止基準」を参照し、適切な処置を検討してください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 (令和元年9月改定 厚生労働省)

https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf

発現状況 (有害事象)

国際共同第 I / II 相試験の NSCLC 患者 190 例 (日本人 13 例を含む) における肝機能障害関連事象*の有害事象発現状況は以下の通りでした⁸⁾。

*：集計対象 MedDRA/J SMQ (標準検索式)「肝障害 (広域)」

国際共同第 I / II 相試験の概要

本剤群 (n=190) の発現例数 (%)	
全Grade	57 (30.0)
Grade 3以上	30 (15.8)
Grade 4以上	3 (1.6)
重篤	9 (4.7)
休薬	24 (12.6)
中止	9 (4.7)
死亡	0

有害事象は、下記の臨床試験データを元に集計しました。

- ・ 国際共同第 I / II 相試験で本剤960mg (1日1回) の空腹時単独投与を受けた NSCLC 患者 190 例 (日本人 13 例を含む)
 - ・ 国際共同第 III 相試験で本剤240mg又は960mgとパニツムマブとの併用投与を受けた CRC 患者 106 例 (日本人 17 例を含む)
- 重症度GradeはCTCAE ver.5.0に基づき評価しました。

4. 副作用とその対策

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるGrade別発現状況

有害事象名	発現例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上
肝障害	57 (30.0)	30 (15.8)
AST増加	40 (21.1)	13 (6.8)
ALT増加	38 (20.0)	15 (7.9)
血中ALP増加	26 (13.7)	8 (4.2)
GGT増加	7 (3.7)	5 (2.6)
血中ビリルビン増加	7 (3.7)	3 (1.6)
低アルブミン血症	7 (3.7)	0
薬物性肝障害	4 (2.1)	3 (1.6)
肝機能検査異常	3 (1.6)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (1.6)	1 (0.5)
肝機能異常	2 (1.1)	1 (0.5)
INR増加	2 (1.1)	0
肝機能検査値上昇	2 (1.1)	1 (0.5)
腹水	1 (0.5)	1 (0.5)
脂肪肝	1 (0.5)	0
肝炎	1 (0.5)	1 (0.5)
肝毒性	1 (0.5)	1 (0.5)
黄疸	1 (0.5)	0
m-AST増加	1 (0.5)	0
トランスアミナーゼ異常	1 (0.5)	1 (0.5)

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験における発現時期と持続期間

有害事象名	初回発現までの日数 中央値(範囲)		転帰 回復件数/未回復件数		回復例における持続日数 中央値(範囲)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝障害	43.0 (1~295)	63.5 (16~139)	247/43	62/12	45.0 (4~250)	31.5 (2~148)
AST増加	62.0 (2~295)	49.0 (22~106)	80/10	19/2	42.0 (3~250)	28.0 (3~64)
ALT増加	54.5 (8~295)	64.0 (22~131)	83/10	23/2	42.0 (3~189)	26.0 (3~54)

国際共同第Ⅲ相試験の本剤投与群のCRC患者106例における肝機能障害関連事象*の有害事象発現状況は以下の通りでした⁹⁾。

*：集計対象 MedDRA/J SMQ「薬剤に関連する肝障害(狭域)」

国際共同第Ⅲ相試験の概要

	本剤240mg+ パニツムマブ群 (n=53)	本剤960mg+ パニツムマブ群 (n=53)
全Grade	7(13.2)	7(13.2)
Grade 3以上	1(1.9)	3(5.7)
Grade 4以上	1(1.9)	0
重篤	1(1.9)	1(1.9)
休薬	1(1.9)	5(9.4)
中止	0	0
死亡	0	0

n(%)

国際共同第Ⅲ相試験におけるGrade別発現状況

有害事象名	発現例数(%)			
	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)		本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝毒性	7(13.2)	1(1.9)	7(13.2)	3(5.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(5.7)	0	2(3.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(5.7)	1(1.9)	2(3.8)	0
高ビリルビン血症	1(1.9)	0	2(3.8)	1(1.9)
高トランスアミナーゼ血症	1(1.9)	0	2(3.8)	2(3.8)
トランスアミナーゼ上昇	2(3.8)	0	1(1.9)	0
腹水	1(1.9)	1(1.9)	1(1.9)	0
血中ビリルビン増加	1(1.9)	1(1.9)	1(1.9)	1(1.9)
肝臓痛	0	0	1(1.9)	0

国際共同第Ⅲ相試験における発現時期と持続期間

有害事象名	本剤240mg+パニツムマブ群(n=53)					
	初回発現までの日数 中央値(範囲)		転帰 回復件数/未回復件数		回復例における持続日数 中央値(範囲)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝毒性	113.0 (1~183)	124.0 (-)	10/6	1/2	26.5 (14~57)	23.0 (-)

有害事象名	本剤960mg+パニツムマブ群(n=53)					
	初回発現までの日数 中央値(範囲)		転帰 回復件数/未回復件数		回復例における持続日数 中央値(範囲)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肝毒性	70.0 (1~153)	136.0 (84~203)	19/1	4/0	41.0 (15~57)	7.0 (2~18)

有害事象は、下記の臨床試験データを元に集計しました。

- ・国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験で本剤960mg(1日1回)の空腹時単独投与を受けたNSCLC患者190例(日本人13例を含む)
 - ・国際共同第Ⅲ相試験で本剤240mg又は960mgとパニツムマブとの併用投与を受けたCRC患者106例(日本人17例を含む)
- 重症度GradeはCTCAE ver.5.0に基づき評価しました。

4. 副作用とその対策

主な症状*

倦怠感、発熱、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、黄疸、発疹、そう痒感 等

*：参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 (令和元年9月改定 厚生労働省)
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf

発現時の対処方法

- ・異常が認められた場合には、下記の基準を参考に休薬、減量又は中止するなど適切な処置を検討してください。
- ・関連する症状が認められた場合には、必要に応じて肝臓の専門医と連携し、適切な処置を実施してください。

〈肝機能障害発現時の本剤用量調整フローチャート〉



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

【参考】国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分²⁾における肝機能障害関連のガイドライン

臨床試験では、肝機能障害関連の有害事象に対するマネジメントとガイドラインを、以下の通りに設定していました。

- 下記基準に相当する場合には永続的に本剤の投与を中止すること。
 - AST又はALT $>3\times$ ULN かつ INR $>1.5\times$ ULN (抗凝固療法を受けていない患者)で、AST/ALT増加に関する他の要因がない。
 - AST又はALT $>3\times$ ULN かつ 総ビリルビン $>2\times$ ULNで、AST/ALT及び/又は総ビリルビン増加に関する他の要因がない。
- 上記基準以外の、本剤投与との因果関係が否定できない肝機能検査値異常^{*1}が認められた場合には、以下のガイドラインに従うこと。

CTCAE Grade	対処方法		
	本剤の投与	投薬	モニタリング、フォローアップ
・肝炎関連の臨床症状*2を伴わない、Grade 2のAST又はALT増加かつALP≤8×ULN	継続	ステロイドを考慮*3	・頻回に肝機能検査値をモニタリングすること。
・症状を伴うGrade 2のASTもしくはALT増加 ・Grade 3～4のAST又はALT増加 ・8×ULNのALP増加*5	発現1回目	ステロイドの投与開始*3	・頻回に肝機能検査値をモニタリングすること。 ・ベースライン又はGrade 1以下に戻るまで、あるいは肝炎の症状が改善するまで本剤を休薬すること。 ・休薬前から1段階減量して本剤の投与を再開すること*4,6。
	休薬		
	発現2回目	ステロイドの投与開始*3	・頻回に肝機能検査値をモニタリングすること。 ・ベースライン又はGrade 1以下に戻るまで、あるいは肝炎の症状が改善するまで本剤を休薬すること。 ・治験依頼者のstudy physicianによる許可が得られた場合のみ、休薬前から1段階減量して本剤の投与を再開すること*4,6。
	休薬		
	発現3回目	*1：AST/ALT増加が他の薬剤に関連している可能性が高い場合には、原因となる薬剤を中止し、ベースライン又はGrade 1まで回復してから本剤の投与を再開 *2：右上腹部痛/圧痛、発熱、悪心、嘔吐、黄疸 *3：例えば、プレドニゾン0.25～1.0mg/kg/day又は同等量を投与し、その後漸減 *4：再開時には頻回にモニタリング検査を行うこと。治験依頼者のstudy physicianと相談の上、本剤投与の増量可 *5：ALP増加のみの場合は、ベースライン又はGrade 1に回復した後の本剤再投与に回数制限はない *6：240mg以下の減量は認めない	
	永続的に中止		

【参考】CTCAE ver.5.0における肝機能障害関連事象のGrade別の定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
AST増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-3.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>1.5-3.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>3.0-5.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>3.0-5.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>5.0-20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>5.0-20.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>20.0\times$ ベースライン	—
ALT増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-3.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>1.5-3.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>3.0-5.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>3.0-5.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>5.0-20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>5.0-20.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>20.0\times$ ベースライン	—
ALP増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-2.5\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>2.0-2.5\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>2.5-5.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>2.5-5.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>5.0-20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>5.0-20.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>20.0\times$ ベースライン	—
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-1.5\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>1.0-1.5\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>1.5-3.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>1.5-3.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>3.0-10.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>3.0-10.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>10.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>10.0\times$ ベースライン	—
GGT増加	ベースラインが基準範囲内の場合 $>ULN-2.5\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>2.0-2.5\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>2.5-5.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>2.5-5.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>5.0-20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>5.0-20.0\times$ ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 $>20.0\times ULN$; ベースラインが異常値の場合 $>20.0\times$ ベースライン	—

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版 (略称: CTCAE v5.0-JCOG) より引用

4. 副作用とその対策

重大な副作用：間質性肺疾患

8. 重要な基本的注意

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。[7.1、11.1.2参照]

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎（0.8%）等があらわれることがある。[7.1、8.2参照]

- 本剤投与により、間質性肺疾患があらわれることがあります。
- 本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）を確認し、胸部X線検査を実施する等、患者の状態を十分に観察してください。また、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施してください。
- 異常が認められた場合には、「副作用発現時の休薬、減量及び中止基準」に従い、中止等の適切な処置を行ってください。
- 患者に対して、呼吸困難、咳嗽、発熱等の身体所見があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、ご指導ください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎（肺臓炎、胞隔炎、肺線維症）（令和元年9月改定 厚生労働省）
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf

発現状況（有害事象）

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験のNSCLC患者190例（日本人13例を含む）における間質性肺疾患関連事象^{*1}の有害事象発現状況は以下の通りでした⁸⁾。

^{*1}：集計対象 MedDRA/J SMQ（標準検索式）「間質性肺疾患（広域）」

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の概要

本剤群（n=190）の発現例数（%）	
全Grade	3（1.6）
Grade 3以上	3（1.6）
Grade 4以上	1（0.5）
重篤	3（1.6）
休薬	0
中止	2（1.1）
死亡	0

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験におけるGrade別発現状況

有害事象名	発現例数（%）
	全Grade
間質性肺疾患関連事象	3（1.6） ^{*2}
肺臓炎	3（1.6） ^{*2}

^{*2}：すべてGrade 3以上

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験における重篤な間質性肺疾患（本剤との因果関係あり）を発現した症例

試験名	年齢/性別/人種/癌種	事象	程度	発現までの日数	持続日数	本剤の処置	転帰
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験	50代/男性/日本人/NSCLC	肺臓炎	Grade 3	15日	不明	中止	未回復
	60代/女性/外国人/NSCLC	肺臓炎	Grade 4	52日	18日	中止	回復
海外製造販売後	50代/女性/外国人/NSCLC	肺臓炎	不明	53日	不明	中止	未回復

国際共同第Ⅲ相試験の本剤投与群のCRC患者106例における間質性肺疾患関連事象*の有害事象発現状況は以下の通りでした⁹⁾。

*：集計対象 MedDRA/J SMQ「間質性肺疾患(狭域)」

国際共同第Ⅲ相試験の概要

	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)	本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)
全Grade	1 (1.9)	0
Grade 3以上	0	0
Grade 4以上	0	0
重篤	0	0
休薬	0	0
中止	0	0
死亡	0	0

n(%)

国際共同第Ⅲ相試験におけるGrade別発現状況

有害事象名	発現例数(%)			
	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)		本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
間質性肺疾患関連事象	1 (1.9)	0	0	0
肺臓炎	1 (1.9)	0	0	0

国際共同第Ⅲ相試験における発現時期と持続期間

有害事象名	本剤240mg+パニツムマブ群(n=53)					
	初回発現までの日数		転帰 回復件数/未回復件数		回復例における持続日数	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
肺臓炎	171 (—)	—	0/1	—	—	—

有害事象は、下記の臨床試験データを元に集計しました。

- ・国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験で本剤960mg(1日1回)の空腹時単独投与を受けたNSCLC患者190例(日本人13例を含む)
 - ・国際共同第Ⅲ相試験で本剤240mg又は960mgとパニツムマブとの併用投与を受けたCRC患者106例(日本人17例を含む)
- 重症度GradeはCTCAE ver.5.0に基づき評価しました。

4. 副作用とその対策

主な臨床項目及び検査所見

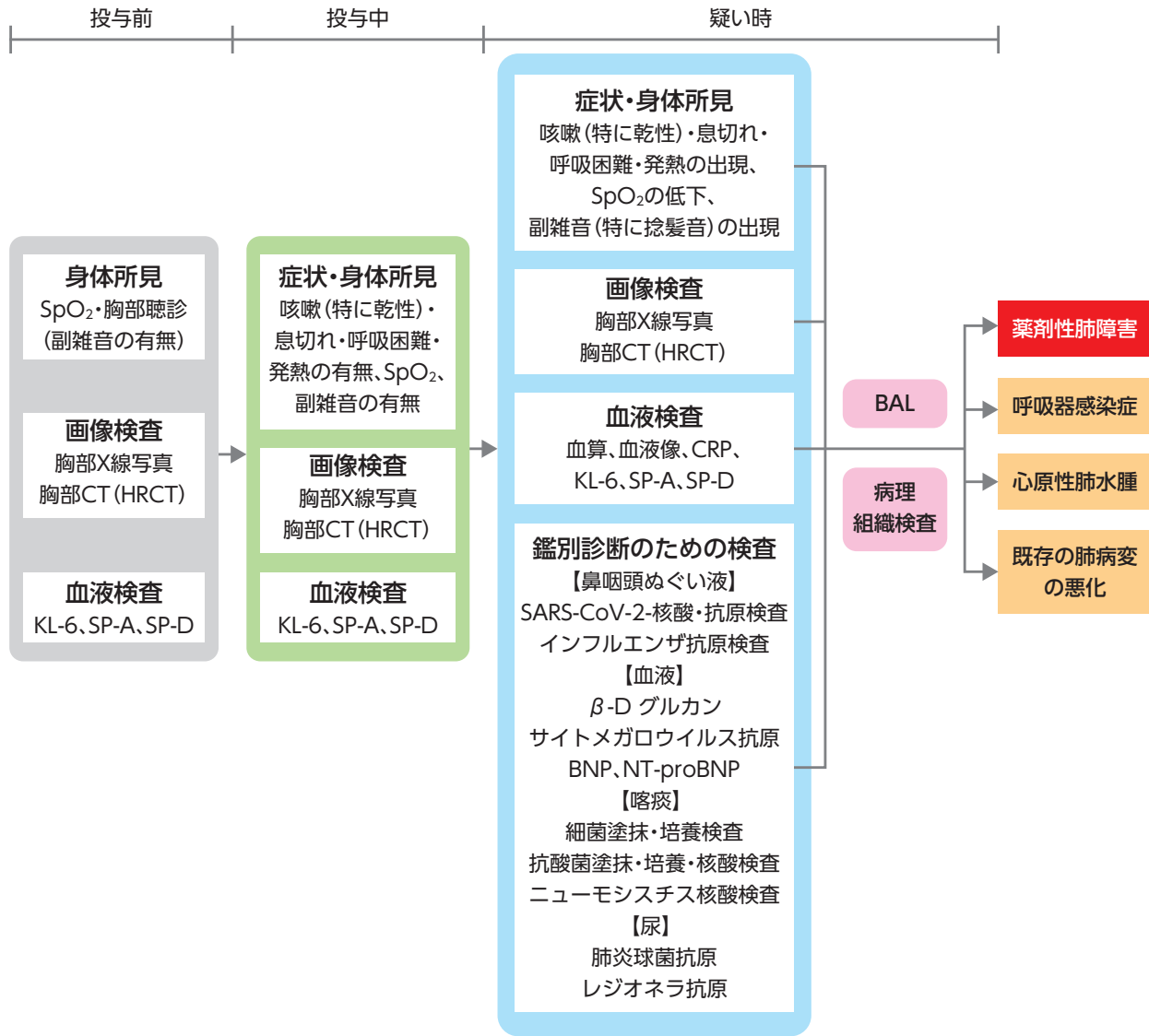
「薬剤性肺障害：診断のための重要な臨床項目」及び「薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ」をご参照ください。また、他の原因（疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、十分な臨床評価を行ってください。

〈薬剤性肺障害：診断のための重要な臨床項目〉

①原因となる薬剤の使用歴あり	問診が重要：市販薬・健康食品・非合法の危険ドラッグなども
②他の原因疾患が否定される	感染症、心不全、原疾患の増悪など
③原因となる薬剤での症例報告あり	新規薬剤や使用頻度の少ない薬剤では、報告例ないこともあり
④薬剤中止により病態が改善	病態によっては不可逆性変化もあり
⑤薬剤の再投与により増悪	危険性あり、インフォームド・コンセント取得は必然

日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025.
一般社団法人日本呼吸器学会, 2025.

〈薬剤性肺障害の鑑別診断の流れ〉



日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第3版作成委員会編. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第3版 2025.
一般社団法人日本呼吸器学会, 2025.

発現時の対処方法

- ・ 間質性肺疾患が発現した場合には、Gradeにかかわらず本剤の投与を中止してください。

【参考】CTCAE ver.5.0における間質性肺疾患のGrade別の定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管）	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版 (略称: CTCAE v5.0-JCOG) より引用

その他の副作用：下痢、悪心、嘔吐

- 本剤投与により、下痢、悪心、嘔吐があらわれることがあります。
- 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験のNSCLC患者190例（日本人13例を含む）の有害事象として、下痢43.2%、悪心27.4%、嘔吐16.8%が認められ、そのうちGrade 3以上はそれぞれ5.5%、1.1%、1.6%でした⁸⁾。
- 国際共同第Ⅲ相試験のCRC患者106例（日本人17例を含む）の有害事象として、下痢26.4%、悪心22.6%、嘔吐17.0%が認められ、そのうちGrade 3以上はそれぞれ5.7%、2.8%、1.9%でした⁹⁾。
- Grade 3又は4の悪心、嘔吐、下痢（適切な処置を行っても症状が継続する場合）が発現した場合には、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してください。
- 異常が認められた場合には、「本剤の減量レベル」、「副作用発現時の休薬、減量及び中止基準」を参照し、適切な処置を検討してください。

参考情報：重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢（令和3年4月改定 厚生労働省）

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g17-r03.pdf>

「制吐薬適正使用ガイドライン」2023年10月改訂 第3版（一般社団法人 日本癌治療学会）

<http://www.jsco-cpg.jp/antiemetic-therapy/>

【参考】CTCAE ver.5.0における下痢、悪心、嘔吐のGrade別の定義

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加；身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；入院を要する；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	—	—
嘔吐	治療を要さない	外来での静脈内輸液を要する；内科的治療を要する	経管栄養/TPN/入院を要する	生命を脅かす	死亡

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG版（略称：CTCAE v5.0-JCOG）より引用

有害事象は、下記の臨床試験データを元に集計しました。

・国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験で本剤960mg（1日1回）の空腹時単独投与を受けたNSCLC患者190例（日本人13例を含む）

・国際共同第Ⅲ相試験で本剤240mg又は960mgとパニツムマブとの併用投与を受けたCRC患者106例（日本人17例を含む）

重症度GradeはCTCAE ver.5.0に基づき評価しました。

● 国際共同第 I / II 相試験 (第 II 相部分)^{1,2)}

対象NSCLC患者の選択基準 (一部抜粋)

主な選択基準	
身体機能等	・ 18歳以上 ・ 経口薬剤の服用が可能 ・ ECOG PS ≤ 1、かつ3ヵ月以上の生存が期待できる
病態	・ 病理学的に確認された局所進行性又は遠隔転移を有するNSCLC ・ 分子生物学的検査によりKRAS G12C変異陽性が確認されている^{*1} ・ RECIST ver 1.1で定義された測定可能病変あり
治療歴	抗PD-1/PD-L1免疫療法及び/又はプラチナ製剤を含む3以下の化学療法の前治療歴あり ^{*2, 3}
血液学的検査値	・ 好中球絶対数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ・ 血小板数 $\geq 75 \times 10^9/L$ ・ ヘモグロビン $\geq 9.0g/dL$
腎機能	推算糸球体ろ過量 $\geq 60mL/min/1.73m^2$
肝機能	・ AST及びALT $< 2.5 \times ULN$ (肝転移がある場合は $\leq 5 \times ULN$) ・ 総ビリルビン $< 1.5 \times ULN$ (Gilbert症候群が確認されている場合は $< 2.0 \times ULN$、要因が肝臓外であることが示唆される間接ビリルビン上昇の場合は $< 3.0 \times ULN$)
凝固機能	PTもしくはAPTT $< 1.5 \times ULN$ 、又はPT-INR < 1.5 、予防的抗凝固療法を行っている場合は目標値内
心機能	補正QT間隔 $\leq 470msec$

* 1: 保存腫瘍組織検体 (5年以内に採取された FFPE検体) の提供又は治験薬投与前の腫瘍生検実施への同意が必須。組み入れ前に中央検査機関で腫瘍生検検体を用いた分子生物学的検査によりKRAS G12C変異を確認。中央検査機関でのKRAS G12C変異検査にはQIAGEN社の *therascreen*[®] KRAS RGQ PCR 体外診断用キットを使用。

* 2: 抗PD-1又は抗PD-L1免疫療法及び/又はプラチナ製剤を含む化学療法の前治療歴がある患者 [ドライバー遺伝子変異が確認された場合は、加えて上皮成長因子受容体 (EGFR)、未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 及び癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼROS (ROS1) などの阻害剤による分子標的療法の前治療歴がある患者]、かつ前治療数が3以下の患者。

* 3: 以下のガイダンスを適用; アジュバント療法実施中又は実施後6ヵ月以内に進行 (PD) の場合、アジュバント療法を1つの治療としてカウント; 局所進行及び切除不能のNSCLCでは、治癒を目的とした集学的治療の終了時又は終了後6ヵ月以内にPDの場合、1つの治療としてカウント; 化学放射線療法の後に計画された全身療法が行われ、化学放射線療法と全身療法の間にPDが記録されていない場合には、全治療コースを1つの治療としてカウント; プラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法は別の治療とはみなさない。

5. 参考資料

対象NSCLC患者の除外基準(一部抜粋)

主な除外基準	
悪性腫瘍関連 (治療歴を含む)	・活動性脳転移あり^{*1} ・前治療による毒性が未回復 [Grade 1以下、もしくは適格性基準で定められたレベルまで回復していないもの(脱毛症は除く)]^{*2} ・試験開始前4週間以内に抗腫瘍療法を実施[化学療法、抗体療法、分子標的療法、レチノイド療法、ホルモン療法(乳癌患者を除く)又は治験薬]^{*3} ・試験開始前2週間以内に治療的又は緩和的放射線療法を受け、放射線関連毒性から未回復 ・他の臨床試験・治験に登録中又は終了後4週間以内 ・試験開始前4週間以内に大手術を実施 ・造血器腫瘍の既往歴(根治療法を受け2年以上病変が認められない患者を除く) ・その他の悪性腫瘍について2年以内の既往歴^{*4}
全般的な合併症 及び既往歴	・試験開始前6ヵ月以内の心筋梗塞、症候性うっ血性心不全(New York Heart Association >Class II)、不安定狭心症、投薬を要する心筋不整脈 ・内服薬を服用できない胃腸疾患、吸収不良症候群、静脈栄養を必要とする疾患、コントロール不良の炎症性胃腸疾患(クローン病、潰瘍性大腸炎等) ・試験登録1週間以内に抗生剤の静注を要する活動性感染症 ・肝炎ウイルス感染^{*5} ・HIV検査陽性
治験関連	・治験薬に対して既知の過敏症あり ・試験開始前2週間以内又は半減期の5倍以内(いずれか長い方)に、既知のCYP3A4感受性基質(狭い治療域)又は強力なCYP3A4誘導剤(セイヨウオトギリソウ等のハーブサプリメントを含む)を使用し治験責任医師等の評価及び承認を得ていない(CYP3A4感受性基質の場合は主要活性代謝物の半減期の5倍以内を含む) ・直接的KRAS G12C阻害剤による治療歴
避妊、妊娠及び授乳	・治療中及び本剤の最終投与後一定期間、既定の避妊方法を実践する意思のない妊娠可能な男性(7日間)又は女性(少なくとも7日間)^{*6} ・治験中から治験薬の最終投与後7日以内に妊娠又は授乳を予定している女性、授乳中の女性 ・妊娠検査陽性の女性

*1: 脳転移病変を切除、又は放射線治療を試験開始前4週間以内に終了した患者のうち、以下の基準をすべて満たす場合は許容; 残存する神経学的症状がGrade 2以下; デキサメタゾンを安定した用量で投与している(該当患者のみ); 30日以内に実施したフォローアップMRIで新規病変の徴候がない。

*2: イホスファミド関連のタンパク尿など、不可逆的(定義: 6ヵ月以上存在し安定している状態)と考えられるGrade 2又は3の毒性が継続している患者については、他の除外基準に該当せず、治験責任医師と治験依頼者のstudy physicianの双方が許可することに同意している場合は許容。

*3: ホルモン抵抗性前立腺癌・乳癌に対するホルモン遮断療法の同時使用は許容。

*4: 以下は許容; 根治目的で治療された悪性腫瘍で、登録2年以上前から既知の活動性病変がなく、担当医が再発のリスクが低いと判断した場合; 十分な治療を受けたメラノーマ以外の皮膚癌又は悪性黒子で、病変が認められない場合; 適切な治療を受けた病的証拠のない子宮頸部及び乳管の上皮内癌、又は非浸潤性乳頭状尿路上皮癌/上皮内癌; 前立腺癌の証拠のない前立腺上皮内新生物。

*5: 以下の検査結果かつ/又は基準に合致; HBsAg陽性の場合: 慢性B型肝炎又は最近の急性B型肝炎が示唆される; HBsAg陰性かつHBcAb陽性の場合: HBcAb検査はスクリーニングには必要とされないが、これを実施して陽性の場合、B型肝炎表面抗体(Anti-HBs)検査が必要。Anti-HBsが検出されない場合は感染の可能性が不明確であるため除外する必要がある; HCVAb陽性の場合: PCRによるHCV RNAの検査が必要。HCV RNAが検出される場合は、慢性C型肝炎が示唆される。

*6: 女性は初潮を迎えてから閉経後になるまでの間、永久に不妊とならない限り妊娠可能な女性とみなす。閉経後の状態とは、医学的に他の原因がなく12ヵ月間月経がない状態と定義。

● 国際共同第Ⅲ相試験^{3,4)}

対象CRC患者の選択基準(一部抜粋)

主な選択基準	
身体機能等	・18歳以上 ・経口薬剤の服用が可能 ・ECOG PS ≤ 2、かつ3ヵ月以上の生存が期待できる
病態	・遠隔転移を有するCRC ・分子生物学的検査によりKRAS G12C変異が特定されている^{*1} ・RECIST ver 1.1で定義された測定可能病変あり
治療歴	・遠隔転移を有するCRCに対して1ライン以上の前治療歴あり^{*2} ・フッ化ピリミジン、オキサリプラチン及びイリノテカンによる前治療歴あり (上記薬剤が医学的に禁忌である患者を除く^{*3}) ・MSI-Hを有する患者は免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴あり (医学的に禁忌である患者及び入手困難な地域を除く) ・BRAF V600E変異を有する患者はエンコラフェニブ及びセツキシマブによる前治療歴あり (入手困難な地域を除く)
血液学的検査値	・好中球絶対数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ・血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$ ・ヘモグロビン $\geq 9.0g/dL$
腎機能	・推算糸球体ろ過量 $\geq 30mL/min/1.73m^2$
肝機能	・AST及びALT $\leq 2.5 \times ULN$ ・血清ビリルビン $\leq 1.0 \times ULN$ (Gilbert症候群の患者は直接ビリルビン $\leq 1.0 \times ULN$)
凝固機能	・PT-INR $\leq 1.5 \times ULN$、かつAPTT $\leq 1.5 \times ULN$
心機能	・補正QT間隔 $\leq 470msec$

*1: 保存腫瘍組織検体(5年以内に採取されたFFPE検体)の提供又は治験薬投与前の腫瘍生検実施への同意が必須。組み入れ前に中央検査機関で腫瘍生検検体を用いた分子生物学的検査によりKRAS G12C変異を確認。中央検査機関でのKRAS G12C変異検査にはQIAGEN社のtherascreen® KRAS RGQ PCR体外診断用キットを使用。

*2: 以下のガイダンスを適用; 術後補助化学療法実施中又は実施後6ヵ月以内に進行した場合、術後補助化学療法を1つの治療としてカウント; 維持療法は1つの治療としてカウントしない; 遠隔転移病変切除後の術後補助化学療法は1つの治療としてカウント; 化学放射線療法の有無にかかわらず、周術期化学療法が集学的治療の一環として行われた場合は1つの治療としてカウント。

*3: 次治療としてトリフルリジン/チピラシル又はレゴラフェニブが適切と医師が判断した患者は被験者になり得る。

5. 参考資料

対象CRC患者の除外基準(一部抜粋)

主な除外基準	
悪性腫瘍関連 (治療歴を含む)	・活動性脳転移あり^{*1} ・造血管腫瘍の既往歴(根治療法を受け2年以上病変が認められない患者を除く) ・その他の悪性腫瘍について3年以内の既往歴^{*2} ・前治療による毒性が未回復[Grade 1以下、もしくは適格性基準で定められたレベルまで回復していないもの(脱毛症、神経症状(Grade 2までは許容)、6ヵ月以上存在し不可逆的と考えられる毒性、適切な補充療法で安定的に維持されている内分泌系有害事象を除く)] ・試験開始前2週間以内に治療的又は緩和的放射線療法を実施 ・試験開始前4週間以内に抗腫瘍療法を実施[化学療法、抗体療法、分子標的療法、レチノイド療法、ホルモン療法(乳癌を完全切除し3年以上の術後内分泌療法によって活動性病変がない患者を除く)又は試験薬]^{*3} ・試験開始前6週間以内の免疫チェックポイント阻害剤による前治療歴
全般的な合併症 及び既往歴	・重度の吸収不良、経静脈栄養補給の必要性又は内服薬を服用できないほどの胃腸疾患 ・間質性肺臓炎又は肺線維症 ・重大な心血管障害(New York Heart Association ≥ Class II、ランダム化前6ヵ月以内の心筋梗塞、不安定不整脈、不安定狭心症等) ・月1回以上の頻度で反復性ドレナージ処置を必要とする、制御不能な胸水、心嚢液貯留又は腹水(PleurXカテーテル又は腹腔内ドレナージカテーテルを留置されている患者は本試験への参加が許可される場合あり) ・HIV感染 ・肝炎ウイルス感染^{*4}
治験関連	・治験実施計画書の手順の遵守又は結果の解釈に影響を与える可能性のある、あるいは患者の安全にリスクをもたらす可能性のある、重大かつ制御不能な併存疾患 ・トリフルリジン/チピラシル、レゴラフェニブによる前治療歴 ・KRAS G12C阻害剤による前治療歴 ・過去のパニツムマブによる治療中に毒性が原因で減量した経験 ・試験開始前2週間以内、もしくは薬剤又は主要活性代謝物の半減期の5倍以内(いずれか長い方)における、許可されていないCYP3A4感受性基質、P-gp基質(狭い治療域)、強力なCYP3A4誘導剤(セントジョーンズワート等のハーブサプリメントを含む)の使用
避妊、妊娠及び授乳	・試験中及び試験薬の最終投与後一定期間^{*5}、既定の避妊方法を実践する意思のない妊娠可能な男女、妊娠又は授乳を予定している女性、授乳中の女性 ・妊娠検査陽性の女性

*1：脳転移病変を切除、又は放射線治療を試験開始前4週間以内に終了した患者のうち、以下の基準をすべて満たす場合は許容；残存する神経学的症状がGrade 2以下；デキサメタゾン又は同等物を2週間以上安定した用量で投与中(該当患者のみ)；4週間以内に実施したフォローアップMRIで進行・新規病変の徴候がない。

*2：以下は許容；根治目的で治療が行われ、登録の3年以上前から既知の活動性病変がなく、担当医が再発リスクが低いと判断した場合；十分な治療を受けたメラノーマ以外の皮膚癌又は悪性黒子で、病的証拠がない場合；適切な治療を受けた病的証拠のない子宮頸部又は乳管の上皮内癌、あるいは非浸潤性乳頭状尿路上皮癌/上皮内癌；前立腺癌の証拠のない前立腺上皮内腫瘍。

*3：高カルシウム血症の管理又は骨関連イベントの予防のために必要であれば、ビスホスホネート製剤又は抗RANKL抗体は許容される。

*4：以下の検査結果かつ/又は基準に合致；HBsAg陽性；HBsAg陰性だがHBcAb陽性；HCVAb陽性(PCRを用いたHCV RNA検査が必須)。

*5：本剤最終投与後7日間；パニツムマブ最終投与後2ヵ月間(女性のみ)トリフルリジン/チピラシル最終投与後6ヵ月間；レゴラフェニブ最終投与後2ヵ月間。

● 国際共同第 I / II 相試験 (第 II 相部分)^{1,2)}

主な検査スケジュール (一部抜粋)

検査カテゴリー	検査タイミング ^{*1}						
	スクリーニング ^{*2} (28日以内)	サイクル1				サイクル2	以降
		1日目	2日目	8日目	15日目	1日目	1日目
身体検査	●	●		●	●	●	●
ECOG PS	●	●				●	●
心電図検査 ^{*3}	●	●	(●) ^{*4}	●	(●) ^{*4}	(●) ^{*4}	(●) ^{*4}
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	
血液学的/凝固検査	●	●		●	●	●	●
生化学検査	●	●		●	●	●	●
尿検査 ^{*5}	●	●		●	●	●	●
妊娠検査 (血清/尿) ^{*6}	●	●				●	●

*1: 各サイクル1日目 (投与前) の24±8時間以内に実施、来院 (評価) 許容範囲は、サイクル1とサイクル2では±1日、以降のサイクルでは±2日。

*2: 他のすべてのスクリーニング検査を開始する前に、KRAS G12C変異検査を実施し結果を確認しなければならない。

*3: スクリーニング時は3回測定してその平均を取るTriplicate ECG、それ以外の検査時には1回測定。

*4: 最大約30例の患者については、表示したスケジュールに加えて集中的な心電図検査を行った (すなわち2日目、15日目、サイクル2以降の心電図検査は任意)。

*5: 採取した各時点で顕微鏡検査を実施。

*6: 妊娠可能な患者のみ。

検査カテゴリー	検査項目
血液学的検査	ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球分画 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)
凝固検査	PT-INR、APTT、フィブリノゲン、D-ダイマー
生化学検査	Na、K、Cl、重炭酸塩、総タンパク、アルブミン、Ca、Mg、P、グルコース、血中尿素窒素、尿素、クレアチニン、総クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、ALT、AST、HbA1c (スクリーニング時のみ)、甲状腺刺激ホルモン、甲状腺ホルモン [T3 (もしくは遊離T3)、遊離T4]、コレステロール、トリグリセリド
尿検査	比重、pH、タンパク、糖、ビリルビン、白血球、ケトン体、Na、K、赤血球、上皮細胞、細菌、顕微鏡検査 (細胞性鑄型、顆粒性鑄型、ヘモグロビン鑄型、ヒアルロン酸鑄型、混合鑄型)

5. 参考資料

● 国際共同第Ⅲ相試験^{3,4)}

主な検査スケジュール (一部抜粋)

検査カテゴリー	検査タイミング					
	スクリーニング (28日以内)	サイクル1 ^{*1}		サイクル2以降 ^{*2}		安全性FU ^{*3}
		1日目	15日目	1日目	15日目	
身体検査	●	●		●		●
ECOG PS	●	●	●	●	●	●
心電図検査	●	●		(●) ^{*4}		●
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●
血液学的検査	● ^{*5}	●	●	●	●	●
凝固検査	● ^{*5}	●		●		●
生化学検査	● ^{*5}	●	●	●	●	●
尿検査	● ^{*5}	●		●		●
妊娠検査(血清/尿)	● ^{*6}	●		●		●

*1：1日目(投与前)の24時間以内に実施。

*2：各サイクルは28日間(±3日)、本剤+パニツムマブ投与群はパニツムマブ投与前48時間以内に実施、対照群はトリフルリジン/チピラシル又はレゴラフェニブ投与前24時間以内に実施。

*3：治験薬最終投与の30～37日以内に開始。

*4：サイクル2の1日目のみ。

*5：サイクル1の1日目の2週間以内に実施。

*6：サイクル1の1日目の1週間以内に血清を用いた検査を実施、それ以降は各地域の法令等を加味した治験責任医師の慎重な判断に基づき血清又は高感度尿検査を実施。

検査カテゴリー	検査項目
血液学的検査	ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、血小板数、赤血球数、白血球分画(好中球絶対数、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)
凝固検査	PT-INR又はPT、APTT
生化学検査	Na、K、Cl、重炭酸塩又はCO ₂ 、総タンパク、アルブミン、Ca、Mg、P、グルコース、血中尿素窒素又は尿素、クレアチニン、総クレアチンキナーゼ、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、ALT、AST、甲状腺刺激ホルモン、T3、遊離T4、総コレステロール、HDLコレステロール、LDLコレステロール、トリグリセリド
尿検査	比重、pH、尿潜血、タンパク、糖、ビリルビン、白血球、ケトン体、白血球エステラーゼ、亜硝酸塩

● 国際共同第 I / II 相試験 (併合安全性解析)⁸⁾

副作用一覧

国際共同試験の第 I 相及び第 II 相部分で本剤960mg (1日1回) の空腹時単独投与を受けた併合安全性解析対象集団 [NSCLC患者190例 (日本人13例を含む)] における副作用 (臨床検査値異常を含む) 発現状況は以下の通りでした。

(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)

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団 (n=190)		日本人部分集団 (n=13)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	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

5. 参考資料

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団 (n=190)		日本人部分集団 (n=13)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
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
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)
ALT増加	31 (16.3)	14 (7.4)	2 (15.4)	1 (7.7)
AST増加	31 (16.3)	11 (5.8)	2 (15.4)	2 (15.4)
血中ALP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
GGT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
AST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

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団 (n=190)		日本人部分集団 (n=13)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
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
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

5. 参考資料

器官別大分類 基本語	発現例数 (%)			
	全体集団 (n=190)		日本人部分集団 (n=13)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
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

試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を用いてコード化し、MedDRA/J ver.23.0で翻訳した。
Grade分類はCTCAE ver.5.0に準じた。

● 国際共同第Ⅲ相試験⁹⁾

副作用一覧

国際共同第Ⅲ相試験の本剤投与群のCRC患者106例における副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況は以下の通りでした。（データカットオフ日：2023年6月19日）

器官別大分類 基本語	発現例数(%)			
	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)		本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
全副作用	38 (71.7)	11 (20.8)	33 (62.3)	9 (17.0)
血液およびリンパ系障害	6 (11.3)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)
貧血	5 (9.4)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)
血小板減少症	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
リンパ球減少症	0	0	1 (1.9)	0
耳および迷路障害	1 (1.9)	0	0	0
耳の障害	1 (1.9)	0	0	0
耳鳴	1 (1.9)	0	0	0
内分泌障害	3 (5.7)	0	0	0
甲状腺機能低下症	2 (3.8)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (1.9)	0	0	0
眼障害	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
結膜充血	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
眼瞼紅斑	0	0	1 (1.9)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (1.9)	0
眼痛	1 (1.9)	0	0	0
胃腸障害	24 (45.3)	5 (9.4)	18 (34.0)	3 (5.7)
下痢	10 (18.9)	3 (5.7)	10 (18.9)	2 (3.8)
悪心	11 (20.8)	2 (3.8)	6 (11.3)	1 (1.9)
嘔吐	7 (13.2)	0	3 (5.7)	0
便秘	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0
口内炎	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0
上腹部痛	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
腹痛	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
腹部不快感	0	0	1 (1.9)	0
口唇炎	0	0	1 (1.9)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	1 (1.9)	0
血性下痢	1 (1.9)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.9)	0	0	0
痔核	1 (1.9)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (13.2)	1 (1.9)	7 (13.2)	0
疲労	2 (3.8)	0	4 (7.5)	0
無力症	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0
粘膜の炎症	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0

5. 参考資料

器官別大分類 基本語	発現例数(%)			
	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)		本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
倦怠感	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)
高トランスアミナーゼ血症	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0
結膜炎	0	0	1 (1.9)	0
毛包炎	0	0	1 (1.9)	0
耳感染	1 (1.9)	0	0	0
麦粒腫	1 (1.9)	0	0	0
爪囲炎	1 (1.9)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.9)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	1 (1.9)	0	0	0
臨床検査	7 (13.2)	1 (1.9)	6 (11.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
好中球数減少	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0
体重減少	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
白血球数減少	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0
血中コレステロール増加	0	0	1 (1.9)	0
脂質異常	0	0	1 (1.9)	0
尿中アルブミン陽性	1 (1.9)	0	0	0
尿中クレアチニン増加	1 (1.9)	0	0	0
代謝および栄養障害	8 (15.1)	2 (3.8)	8 (15.1)	1 (1.9)
低マグネシウム血症	5 (9.4)	1 (1.9)	6 (11.3)	0
食欲減退	3 (5.7)	1 (1.9)	3 (5.7)	0
低カルシウム血症	1 (1.9)	0	2 (3.8)	1 (1.9)
低カリウム血症	0	0	1 (1.9)	0
低リン血症	0	0	1 (1.9)	0
高アミラーゼ血症	1 (1.9)	0	0	0
高カリウム血症	1 (1.9)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (7.5)	1 (1.9)
関節痛	0	0	2 (3.8)	0
背部痛	0	0	1 (1.9)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
筋肉痛	0	0	1 (1.9)	0
神経系障害	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
浮動性めまい	0	0	1 (1.9)	0
味覚不全	0	0	1 (1.9)	0

器官別大分類 基本語	発現例数(%)			
	本剤240mg+パニツムマブ群 (n=53)		本剤960mg+パニツムマブ群 (n=53)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
末梢性ニューロパチー	1 (1.9)	0	0	0
錯感覚	1 (1.9)	0	0	0
腎および尿路障害	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
蛋白尿	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.7)	0	0	0
呼吸困難	2 (3.8)	0	0	0
鼻出血	1 (1.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	15 (28.3)	2 (3.8)	11 (20.8)	3 (5.7)
ざ瘡様皮膚炎	6 (11.3)	1 (1.9)	3 (5.7)	2 (3.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0
皮膚乾燥	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
発疹	2 (3.8)	0	2 (3.8)	0
皮膚亀裂	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0
そう痒症	0	0	2 (3.8)	0
皮膚症	0	0	1 (1.9)	1 (1.9)
薬疹	0	0	1 (1.9)	0
脱毛症	2 (3.8)	0	0	0
多毛症	2 (3.8)	0	0	0
湿疹	1 (1.9)	0	0	0
毛髪成長異常	1 (1.9)	0	0	0
毛質異常	1 (1.9)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.9)	0	0	0
皮膚毒性	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
血管障害	1 (1.9)	0	0	0
高血圧	1 (1.9)	0	0	0

本剤との因果関係がある有害事象を副作用とし、事象名はMedDRA ver.26.0を用いてコード化した。Grade分類はCTCAE ver.5.0に準じた。

参考文献

- 社内資料：20170543試験 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(第Ⅱ相部分) (SOT90001) [承認時評価資料]
- Skoulidis F, et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2371-2381. (SOT00074) [利益相反：本試験はアムジェン社の支援により行われた。]
- 社内資料：20190172試験 国際共同第Ⅲ相試験 (SOT90052) [承認時評価資料]
- Fakih MG, et al. N Engl J Med. 2023; 389: 2125-2139. (SOT00318) [利益相反：本試験はアムジェン社の支援により行われた。]
- Simanshu DK, et al. Cell. 2017; 170: 17-33. (SOT00099)
- Scheffzek K, et al. Science. 1997; 277: 333-338. (SOT00100)
- Canon J, et al. Nature. 2019; 575: 217-223. (SOT00025) [利益相反：本試験はアムジェン社の支援により行われた。]
- 承認時評価資料(20170543試験 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験)
- 承認時評価資料(20190172試験 国際共同第Ⅲ相試験)

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）

日本標準商品分類番号	874291
販売名	ルマケラス錠120mg
承認番号	30400AMX00014000
承認年月	2022年1月
薬価基準収載	2022年4月
販売開始	2022年4月
国際誕生	2021年5月

貯法：室温保存 有効期間：36箇月

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。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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、黄色三酸化鉄

3.2 製剤の性状

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		
識別コード		AMG		

4. 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変異陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5. 効能又は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〉

- 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>
- 「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〕
- 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変異陽性の治療切除不能な進行・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。
- 「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。〔17.1.2参照〕
- 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。

6. 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。
〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治療切除不能な進行・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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。

〈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〉

7.2 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。

8. 重要な基本的注意

- 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。〔7.1、11.1.1参照〕
- 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。〔7.1、11.1.2参照〕

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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〕

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。

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。

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。

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。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加(13.6%)、AST増加(13.6%)、Al-P増加(6.2%)、ビリルビン増加(1.6%)等の肝機能障害があらわれることがある。[7.1、8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(0.8%)等があらわれることがある。[7.1、8.2参照]

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、毛包炎、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、膿疱性皮疹、上気道感染、結膜炎
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、低マグネシウム血症、低カリウム血症、脂質異常症、低リン血症	脱水、高トリグリセリド血症、低カルシウム血症、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

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
眼障害			結膜充血、眼瞼紅斑、眼瞼浮腫、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(25.9%)、悪心(15.2%)、嘔吐	腹痛、便秘、口内乾燥、腹部膨満、口内炎	消化不良、胃食道逆流性疾患、腹部不快感、呼気臭、口唇炎、鼓腸、口腔粘膜水疱形成、口腔内潰瘍形成
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、発疹、ざ瘡様皮膚炎、脱毛症	手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚亀裂、皮膚炎、皮膚症、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、紫斑、乾皮症、薬疹
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、背部痛、筋攣縮
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(10.3%)	末梢性浮腫、無力症、粘膜の炎症	倦怠感、発熱、びくびく感、限局性浮腫、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	血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、AST減少、血中コルチコロビン減少、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

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。

14.2 薬剤投与時の注意

粉砕や分割して使用しないこと。

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈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〉

21.2 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。

22. 包装

56錠[8錠(PTP)×7]

2025年9月改訂(第6版)

■詳細は電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。なお、このDIIは作成日現在の電子添文に準じたものです。電子添文の改訂にご留意ください。

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

