

ハイイータン錠 50 mg に係る
医薬品リスク管理計画書

海和製薬株式会社

ハイイータン錠 50 mg に係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ハイイータン錠 50 mg	有効成分	グマロンチニブ水和物
製造販売業者	海和製薬株式会社	薬効分類	874291
提出年月日	2024 年 12 月 18 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】
間質性肺疾患	腎機能障害	なし
肝機能障害	胚・胎児毒性	
体液貯留		
QT 間隔延長		
1.2 有効性に関する検討事項		
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
市販直後調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
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
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供
患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：海和製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年6月24日	薬効分類	874291
再審査期間	8年間	承認番号	30600AMX00158000
国際誕生日	2023年3月7日		
販売名	ハイイータン錠 50 mg		
有効成分	グマロンチニブ水和物		
含量及び剤形	1錠中にグマロンチニブ 50 mg を含む錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはグマロンチニブとして、1回 300 mg を1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
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。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 2024 年 10 月 11 日
変更内容の概要： 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の改訂 - 副作用とその対策の項に「体液貯留」の「対処法」に浮腫以外の体液貯留の用量調整基準を示すフローチャートを追加 - 副作用とその対策の項に「肝機能障害」、「体液貯留」、「QT 間隔延長」、「腎機能障害」の「発現及び回復までの期間」のデータを修正
変更理由： 1. 記載整備及び誤記修正のため

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	
間質性肺疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： - ラットにおける単回投与毒性試験において、300 mg/kg 投与群で、肺の局所的な灰色の変色と肺泡マクロファージの増加が観察された。 - 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（以下、「GLORY 試験」）第Ⅱ相パートにおいて本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した 84 例中、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患は 1 例（1.2%）に認められ、その程度は Grade 3 であった。間質性肺疾患による死亡はなかった。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における発現率の検討及び重篤度及び転帰等を含む詳細な情報を収集・評価するため。
	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 1. 電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」への記載による注意喚起 2. 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 1. 医療従事者向け資材（ハイイーター錠 適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 患者向け資材（ハイイーター錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供 【選択理由】 医療従事者及び患者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： - MET は肝細胞増殖因子（HGF）の受容体であり、肝細胞の増殖を刺激し、肝臓全体のサイズを増加させ、肝臓の再生を促進すると考えられている。ビーグル犬の 28 日間毒性試験において 60 mg/kg 群で肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。 - GLORY 試験第Ⅱ相パートにおいて本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した 84 例中、本剤との

	因果関係が否定できない肝機能障害は 42 例（50.0%）に、そのうち Grade 3 以上は 4 例（4.8%）に認められた。肝機能障害による死亡はなかった。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における発現率の検討及び重篤度及び転帰等を含む詳細な情報を収集・評価するため。
	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 1. 電子添文の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」への記載による注意喚起 2. 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 1. 医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供 【選択理由】 医療従事者及び患者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。
体液貯留	
	重要な特定されたリスクとした理由： • MET 阻害効果を有する薬剤（選択的・非選択的阻害剤）の多くでみられることから、発現機序は明確でないもののクラスエフェクトの一つと考えられる。 • GLORY 試験第Ⅱ相パートにおいて本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した 84 例中、本剤との因果関係が否定できない体液貯留に関連する有害事象（各種浮腫等を含む）は 67 例（79.8%）に認められ、そのうち Grade 3 以上は 18 例（21.4%）であった。体液貯留による死亡はなかった。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における発現率の検討、重篤度及び転帰等を含む詳細な情報を収集・評価するため。
	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

	- 電子添文の「重大な副作用」への記載による注意喚起 - 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（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供 - 患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供 【選択理由】 医療従事者及び患者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。
QT 間隔延長	
	重要な特定されたリスクとした理由： - hERG アッセイにおける本剤の IC_{50} は $3.30 \mu M$ であり、臨床使用時における C_{max} ($0.161 \mu M$) の 20 倍であった。 - GLORY 試験第Ⅱ相パートにおいて本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した 84 例中、本剤との因果関係が否定できない QT 間隔延長は 8 例（9.5%）に認められ、そのうち Grade 3 以上は 3 例（3.6%）に認められた。QT 間隔延長による死亡はなかった。 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 - 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における発現率の検討及び重篤度及び転帰等を含む詳細な情報を収集・評価するため。 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 - 電子添文の「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」への記載による注意喚起 - 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（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供 【選択理由】 医療従事者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。
重要な潜在的リスク	
腎機能障害	
	重要な潜在的リスクとした理由： GLORY 試験第Ⅱ相パートにおいて本剤 300 mg を 1 日 1 回投与した 84 例中、本剤との因果関係が否定できない腎機能障害（血中クレアチニン増加、蛋白尿、血中尿素増

	加、腎不全、及び腎機能障害）は16例（19.0%）に認められた。Grade 3以上及び腎機能障害による死亡はなかった。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 使用実態下における発現率の検討及び重篤度及び転帰等を含む詳細な情報を収集・評価するため。
	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 1. 電子添文の「その他の副作用」への記載による注意喚起 2. 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 1. 医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供 2. 患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供 【選択理由】 医療従事者及び患者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。
胚・胎児毒性	
	重要な潜在的リスクとした理由： • MET シグナル伝達経路は哺乳類の発生において重要な役割を果たし、細胞の成長と遊走を調節することによって胚発生に関与している。 • 非臨床 <i>in vivo</i> 試験（ラットを用いた生殖発生毒性試験）において催奇形性が認められた。臨床試験において妊娠症例はなかった。
	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 【選択理由】 製造販売後の情報収集を通じリスクを評価し、追加の安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の要否を検討するため。
	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 1. 電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」への記載による注意喚起 【選択理由】 医療従事者への確実な情報提供と適正使用の促進のため。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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等より報告される安全性情報の評価及び検討、当局への報告	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告 of 予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
特定使用成績調査	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長、及び腎機能障害 【目的】 使用実態下における本剤 of 安全性及び有効性に係る情報の収集と評価。安全性については安全性検討事項 of 各事象について確認するとともに、それ以外 of 安全性に係る情報を収集する。 【実施計画】 予定症例数：100 例 調査方法：中央登録方式 調査予定期間：2025 年 1 月 6 日～2028 年 12 月 31 日（4 年） 登録予定期間：2025 年 1 月 6 日～2027 年 12 月 31 日（3 年） 観察期間：投与開始後 1 年（52 週）間 【実施計画 of 根拠】 本剤による治療 of 対象となる <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性 of 切除不能な進行・再発 of 非小細胞肺癌患者数 of 予測を踏まえ、登録期間内に投与され得る例数として 100 例とした。GLORY 試験第Ⅱ相パートにおける安全性検討事項 of 発現率から、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害、心電図 QT 間隔延長、及び間質性肺疾患 of 発現率はそれぞれ 75–85%、45–55%、15–25%、5–15%及び 1–2%と仮定し、本調査 of 目標症例数を 100 例とすると、発現割合 of 95%信頼区間幅はそれぞれ 17.8%以下、20.3%以下、17.8%以下、14.9%以下、及び 6.8%以下となり、各安全性検討事項 of 発現割合を許容可能な精度で推定することが可能であると判断した。また GLORY 試験第Ⅱ相パートにおいて観察された副作用 of 多くは投与 of 初期（投与開始後半年以内）に見られたことを考慮すると、1 年 of 観察期間を設定することで事象 of 発現及び転帰 of 確認が可能である。 【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報についての包括的な検討を行うため。 最終報告書作成時：調査終了後、データを固定し最終報告書を作成する。

	【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。 • 安全性検討事項に係る安全性監視活動及びリスク最小化活動の変更の要否 • 新たな安全性検討事項の追加を含む調査計画の変更の要否 • 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化活動の要否
--	--

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価・報告の予定時期：調査終了後 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、肝機能障害、体液貯留、QT 間隔延長、及び腎機能障害 【目的】 本剤の安全性検討事項に関する情報提供及び注意喚起、本剤の適正使用情報を提供する。 【具体的な方法】 - MR 訪問による医療従事者への説明及び資材の活用の依頼 - 医療従事者向け企業ホームページに掲載 - 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載 【節目となる予定の時期、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】 本剤の副作用発現状況を確認し、リスク最小化活動の追加等が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項が認められた場合は資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時
患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供	
	【安全性検討事項】 間質性肺疾患、肝機能障害、体液貯留、及び腎機能障害 【目的】 本剤の安全性検討事項に関する情報提供及び注意喚起、本剤の適正使用情報を提供する。 【具体的な方法】 - MR 訪問による医療従事者への説明及び資材の活用の依頼 - 医療従事者向け企業ホームページに掲載 - 医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載 【節目となる予定の時期、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】 本剤の副作用発現状況を確認し、リスク最小化活動の追加等が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項が認められた場合は資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告時

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、及び臨床試験等より報告される安全情報の評価及び検討、当局への報告並びに安全性定期報告の提出				
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	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時より 実施予定	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	100例	- 安全性定期報告時 - 最終報告時	2025年1月より 実施予定	安全性定期報告時 調査開始7年後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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	販売開始から 6 ヶ月後	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の作成及び提供	安全性定期報告時	販売開始より実施予定
患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成及び提供	安全性定期報告時	販売開始より実施予定