

ハイイーター錠 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	2025年7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
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
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。

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12月18日

変更内容の概要：

1. 市販直後調査終了を反映（軽微な変更）
「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」における市販直後調査に関する記載を削除した。
「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」における市販直後調査の「実施状況」を「終了」へ、「報告書の作成予定日」を「作成済（2025年5月提出）」とし、また「市販直後調査による情報提供」の「実施状況」を「終了」とした。
2. 特定使用成績調査開始を反映（軽微な変更）
「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」の項の「特定使用成績調査」の「実施状況」を「実施中」に変更した。
3. 追加のリスク最小化活動（資材）開始を反映（軽微な変更）
医療従事者向け資材及び患者向け資材の「実施状況」を「実施中」に変更した。
4. 医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の変更（軽微な変更）
表紙の市販直後調査マークを削除、海和製薬株式会社の所在地を変更した。
5. 医療従事者向け資材（ハイイータン錠 適正使用ガイド）の変更
臨床成績・国際共同第I b/II相試験（SCC244-108/GLORY試験）第II相パートについて、患者背景に組織型別集計を追加した。

変更理由：

1. 及び3. 市販直後調査終了のため。
2. 販売及び特定使用成績調査を開始したため。
3. 及び4. 情報の更新のため。
5. 現場要望に基づく記載追記のため。

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">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胞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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">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<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">通常のリスク最小化活動<ol style="list-style-type: none">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<ol style="list-style-type: none">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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">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

	<p>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。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
<p>体液貯留</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動

	<ul style="list-style-type: none"> 1. 電子添文の「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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【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。</p>
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • hERG アッセイにおける本剤の IC₅₀ は 3.30 μM であり、臨床使用時における C_{max} (0.161 μM) 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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【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。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> 1. 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 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 <ul style="list-style-type: none"> 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 <p>【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。</p>
重要な潜在的リスク	
腎機能障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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

	<p>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。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <p>【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。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 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 <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>【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。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【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。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動 <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>【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。</p>

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	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
<p>【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</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の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の各事象について確認するとともに、それ以外の安全性に係る情報を収集する。</p> <p>【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</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤による治療の対象となる <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者数の予測を踏まえ、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の発現率から、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害、心電図 QT 間隔延長、及び間質性肺疾患の発現率はそれぞれ 75-85%、45-55%、15-25%、5-15%及び 1-2%と仮定し、本調査の目標症例数を 100 例とすると、発現割合の 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、各安全性検討事項の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の多くは投与の初期（投与開始後半年以内）に見られたことを考慮すると、1 年の観察期間を設定することで事象の発現及び転帰の確認が可能である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 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。</p> <p>【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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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	
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	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>【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</p>
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	
	<p>【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</p> <p>【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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>【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</p>

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	終了	作成済（2025年5月提出）
特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 最終報告時 	実施中	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ヵ月後	終了
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	実施中
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	実施中