

ルマケラス錠120mgに係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はアムジェン株式会社に
あります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アムジェン株式会社

ルマケラス錠 120 mg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		令和4年4月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
肝機能障害	3	なし	4	肝機能障害患者への投与	4
間質性肺疾患	3				
1.2. 有効性に関する検討事項					
なし					5頁

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		6
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		6
特定使用成績調査 (全例調査)		6
製造販売後臨床試験 (20190009試験)		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
なし		9

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		10
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		10
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布		10

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年4月20日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都港区赤坂九丁目7番1号ミッドタウン・タワー
氏 名：アムジェン株式会社
代表取締役 スティーブ・ケンジ・スギノ

標記について次のとおり提出します。

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	10年	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	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。		
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		
承認条件	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。 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			

変更の履歴

前回提出日：
令和4年1月20日

変更内容の概要：

1. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「市販直後調査」及び「特定使用成績調査（全例調査）」の実施状況を変更
2. 5.3 リスク最小化計画の一覧の「市販直後調査による情報提供」及び「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布」の実施状況を変更
3. 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：

1. 販売開始に伴い調査を開始したため
2. 販売開始に伴い提供を開始したため
3. 薬価基準収載・販売開始に伴う変更

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	
	<p>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。 上記の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。</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】 ・ 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） 【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。</p>
	<p>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、添付文書の「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。</p>
間質性肺疾患	
	<p>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（肺臓炎）が発現し、すべてGrade3以上かつ重篤であった。 上記の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。</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】 ・ 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） 【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。</p>
	<p>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、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基</p>

	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--	--

重要な潜在的リスク	
	該当なし

重要な不足情報	
肝機能障害患者への投与	
	<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>肝機能障害患者への投与に関する安全性情報は、現時点で十分に集積されていないことから設定した。</p> <p>本剤の経口投与後の主な消失経路を検討するため、健康男性被験者を対象とした^[14C]-sotorasib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（20190321試験）を実施した。その結果、本剤は主に肝臓で代謝され、腎排泄はごくわずかであることが示された。健康被験者及び進行固形癌患者を対象に本剤のPKを評価した臨床試験のデータを用いた母集団PK解析の結果から、NCIガイダンスに基づく肝機能分類で軽度83例及び中等度3例の肝機能障害を有する被験者において、本剤のクリアランスに有意な影響は認められなかった。本剤は、重度の肝機能障害を有する患者には投与されていない。したがって、肝機能障害を有する患者において、本剤のPKがどのように影響を受けるか、また、この影響が本剤の安全性及び有効性に影響を及ぼすかどうかは不明である。</p> <p>なお、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PKを検討することを目的とした海外臨床薬理試験（20200362試験）を計画している。</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として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（全例調査） <p>【選択理由】</p> <p>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。</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として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び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。 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

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	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から6カ月間</p> <p>なお、承認取得日から薬価基準収載の前日まで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を行っており、倫理的無償提供期間中も市販直後調査期間中と同様の体制で情報収集する。</p> <p>評価・報告の予定時期：調査終了から2カ月以内</p>
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）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害 ・ 間質性肺疾患 <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>【実施計画案】</p> <p>調査予定期間*：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</p> <p>登録予定期間*：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</p> <p>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）〕。</p> <p>* 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（承認取得日から薬価基準収載の前日まで）に投与された患者も含む</p> <p>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）</p> <p>調査方法：中央登録方式による全例調査</p> <p>観察期間：本剤の初回投与から12カ月間</p> <p>【実施計画案の根拠】</p> <p>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</p>

	<p>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。</p> <p>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阻害薬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阻害薬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。</p> <p>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。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <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】</p> <p>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"> 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。
<p>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を対象とした製造販売後臨床試験(20190009試験)</p>	
	<p>第Ⅲ相臨床試験(20190009試験)を製造販売承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、最後の被験者が長期追跡調査を完了するまで試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【実施計画】</p> <p>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)</p> <p>予定被験者数：約330例(本剤投与群：約165例)</p> <p>試験デザイン：本試験は、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患者において本剤の有効性、安全性及び忍容性をドセタキセルと比較検討する第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照試験である。KRAS G12C変異が中央検査により確認された既治療の切除不能な局所進行又は転移性NSCLC患者約330例を組み入れ、本剤又はドセタキセル投与に1:1の比率でランダムに割り付け、本剤又はドセタキセルを投与する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 2つの投与群で累積約230件のPFSイベントに達した時点で主要解析を実施し、「総括報告書」を作成する。 最後の被験者が長期追跡調査を完了した後、最終解析を実施し、「総括報告書」を作成す

	<p>る。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 安全性定期報告時に定期的に安全性情報の検討を行い、再審査申請時に再審査期間の有効性及び安全性情報について包括的に検討を行う。 <p>【当該臨床試験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】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動またはリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。・ 現行のリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	--

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： 添付文書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	
	<p>実施期間：販売開始から6カ月間</p> <p>なお、承認取得日から薬価基準収載の前日まで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を行っており、倫理的無償提供期間中も市販直後調査期間中と同様の体制で情報提供する。</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2カ月以内</p>
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害 ・ 間質性肺疾患 <p>【目的】</p> <p>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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 <p>【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】</p> <p>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。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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、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	該当せず	販売開始から6カ月後	実施中	調査終了から2カ月以内
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）	300例	<ul style="list-style-type: none"> 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
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を対象とした製造販売後臨床試験（20190009試験）	330例	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 主要解析時 最終解析時 	承認時より継続中	2022年11月予定（主要解析） 2026年予定（最終解析）

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		
添付文書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カ月後	<u>実施中</u>
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	<u>実施中</u>