日本標準商品分類番号	874291

医薬品リスク管理計画（RMP）

本資材は医薬品リスク管理計画に基づき作成された資材です

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（注意ー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

AMGEN

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
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
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
DLST：薬剤リンパ球刺激試験
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
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
HRCT：高分解能コンピュータ断層撮影
INR：国際標準比
KL-6：シアリル化糖鎖抗原KL-6（糖蛋白抗原）
LDH：血清乳酸脱水素酵素
m-AST：ミトコンドリア-アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
NSCLC：非小細胞肺癌
RECIST：固形癌の治療効果判定基準
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
SpO_2：動脈血酸素飽和度
ULN：（施設）基準値上限

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試験、CodeBreaK 100試験）における第Ⅱ相部分[1]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。

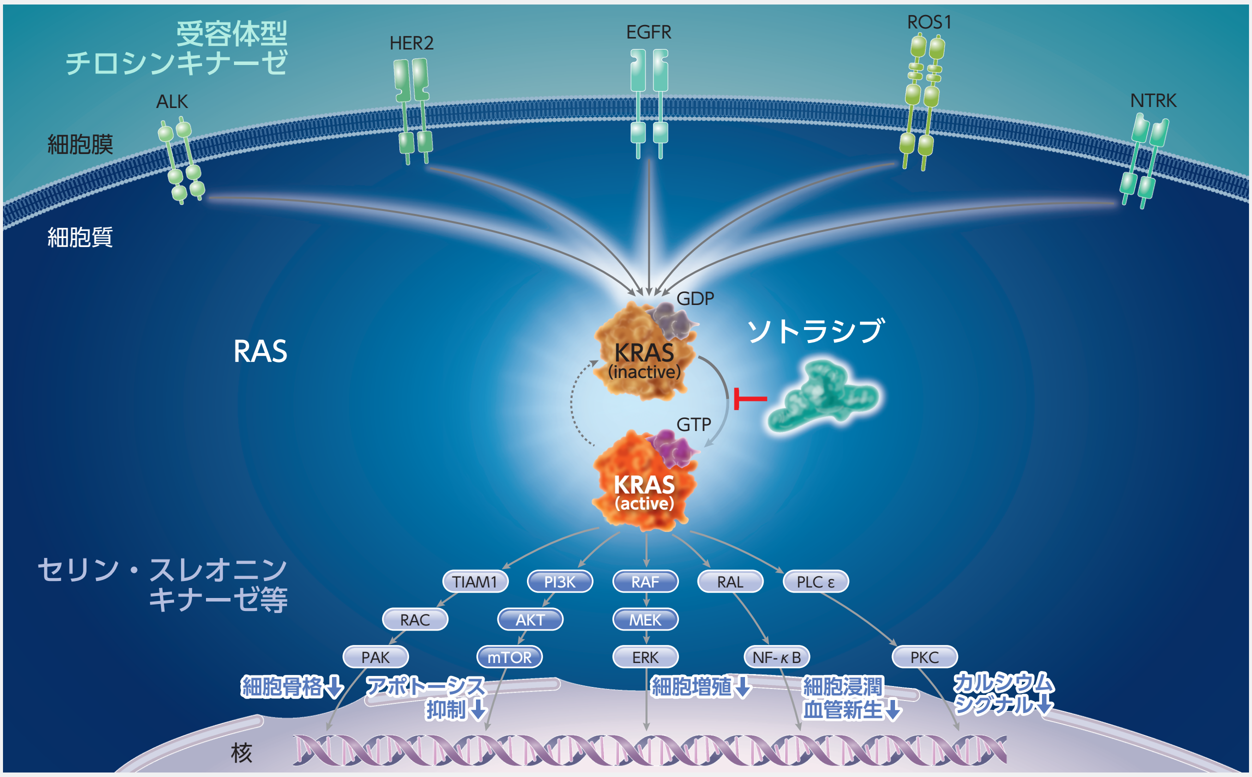
国内における本剤の使用経験は限られており、また、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験において重大な副作用も報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

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[2]。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[3]。

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[4]。



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（7〜8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 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相部分）[5]
- 対象患者の選択基準と除外基準（20〜21ページ）

患者への説明・同意取得

患者への説明・同意取得（9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（10〜11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 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相部分）[5]
- 主な検査スケジュール（22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（12〜19ページ）

- 肝機能障害
- 間質性肺疾患
- 下痢、悪心、嘔吐

CONTENTS

1. 投与対象患者の確認 …… 7

禁忌 …… 7
効能又は効果、関連する注意 …… 7
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 8

2. 患者への説明・同意取得 …… 9

インフォームドコンセント …… 9

3. 投与にあたって …… 10

用法及び用量、関連する注意 …… 10
相互作用 …… 11

4. 副作用とその対策 …… 12

肝機能障害 …… 12
間質性肺疾患 …… 16
下痢、悪心、嘔吐 …… 19

5. 参考資料 …… 20

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 …… 20
- 対象患者の選択基準と除外基準
- 主な検査スケジュール
- 副作用一覧

1. 投与対象患者の確認

LUMAKRAS®

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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 本剤の一次治療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NSCLC患者に投与してください。本剤の投与に先立ち、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〉

本剤の電子化された添付文書「17. 臨床成績」の項における、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(第Ⅱ相部分)[1)]の対象患者は下記の通りです(抜粋)。

「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」

参考資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(第Ⅱ相部分)[5)]における対象患者の選択基準と除外基準(20〜21ページ)もご参照ください。

〈一次治療〉

一次治療における有効性及び安全性は確立していません。

〈術後補助療法〉

術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

1. 投与対象患者の確認

●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、又、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

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

3. 投与にあたって

●用法及び用量、関連する注意

6. 用法及び用量

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（抜粋）

7.1 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。

7.2 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。

〈併用療法〉

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。

〈投与量の調節〉

副作用が発現した場合には、「本剤の減量レベル」及び「副作用発現時の休薬、減量及び中止基準」を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止してください。240mg/日の用量で忍容性が認められない場合は投与を中止してください。

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。

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。[7.2、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(16.3%)、AST増加(16.3%)等の肝機能障害があらわれることがある。[7.2、8.1参照]

- 本剤投与により、AST増加、ALT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。
- AST増加やALT増加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」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)[6)]

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。

*：集計対象 MedDRA/J SMQ(標準検索式)「肝障害(広域)」

概要

肝機能障害関連事象の有害事象の発現例数(%)	
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

Grade別発現状況

有害事象名	発現例数(%)	
	全Grade	Grade 3以上
肝機能障害関連事象	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)

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
肝機能障害関連事象	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)

有害事象は、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NSCLC患者190例(日本人13例を含む)を対象とした併合解析の結果を示しました(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)。
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*

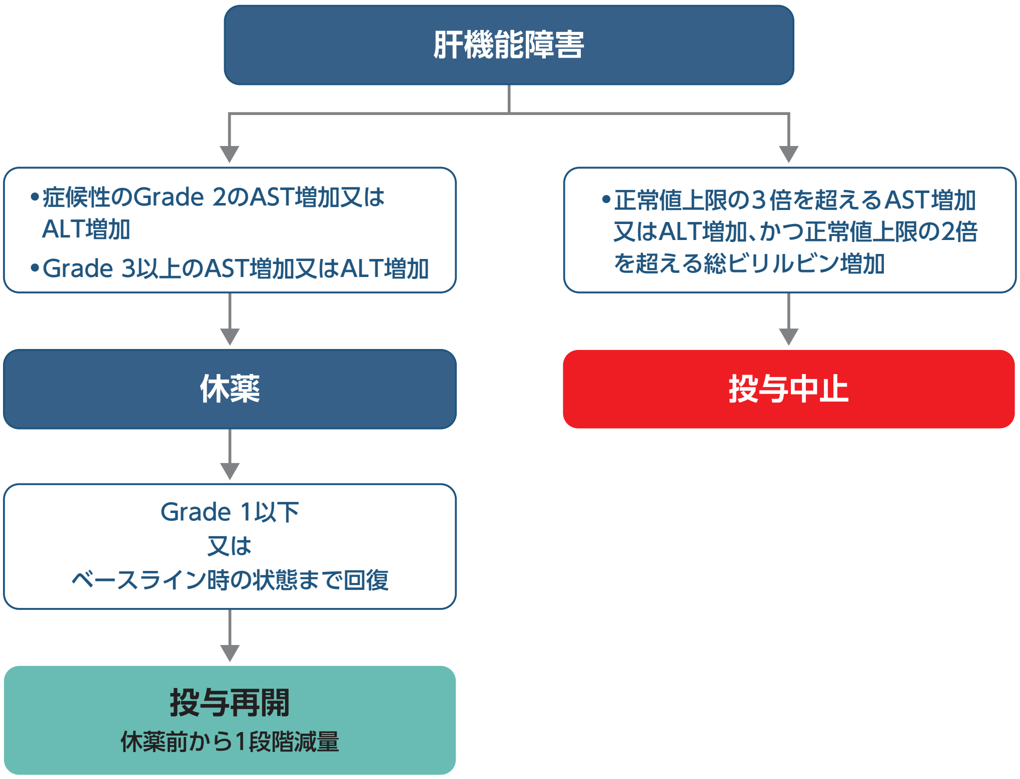
倦怠感、発熱、食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛、黄疸、発疹、そう痒感 等

*：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〉



240mg（1日1回）で忍容性が認められない場合は
本剤の投与を中止してください

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

【参考】国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相部分[5)]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×ULN かつ INR＞1.5×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×ULN かつ 総ビリルビン＞2×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。**

<table>
<tr><th rowspan="2">CTCAE Grade</th><th colspan="3">対処方法</th></tr>
<tr><th>本剤の投与</th><th>投薬</th><th>モニタリング、フォローアップ</th></tr>
<tr><td>・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</td><td>継続</td><td>ステロイドを考慮*3</td><td>・頻回に肝機能検査値をモニタリングすること。</td></tr>
<tr><td rowspan="6">・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</td><td>発現1回目</td><td rowspan="2">ステロイドの投与開始*3</td><td rowspan="2">・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。</td></tr>
<tr><td>休薬</td></tr>
<tr><td>発現2回目</td><td rowspan="2">ステロイドの投与開始*3</td><td rowspan="2">・頻回に肝機能検査値をモニタリングすること。
・ベースライン値又は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2段階減量して本剤の投与を再開すること*4,6。</td></tr>
<tr><td>休薬</td></tr>
<tr><td>発現3回目</td><td colspan="2" rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>永続的に中止</td></tr>
</table>

＊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

【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×ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞3.0-5.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 ＞20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞20.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 1.5-3.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞3.0-5.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 ＞20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞20.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 2.0-2.5×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞2.5-5.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 ＞20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞20.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞1.0-1.5×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞1.5-3.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 ＞10.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞10.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 2.0-2.5×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞2.5-5.0×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×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 ＞20.0×ULN； ベースラインが異常値の場合 ＞20.0×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

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。[7.2、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（1.1%）等があらわれることがある。[7.2、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）[6)]

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

概要

間質性肺疾患関連の有害事象の発現例数（%）	
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

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

重篤な間質性肺疾患（本剤投与との因果関係あり）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歳代/男性/日本人/NSCLC	肺臓炎	Grade 3	15日	不明	中止	未回復
	60歳代/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歳代/女性/外国人/NSCLC	肺臓炎	不明	53日	不明	中止	未回復

主な臨床症状及び検査所見

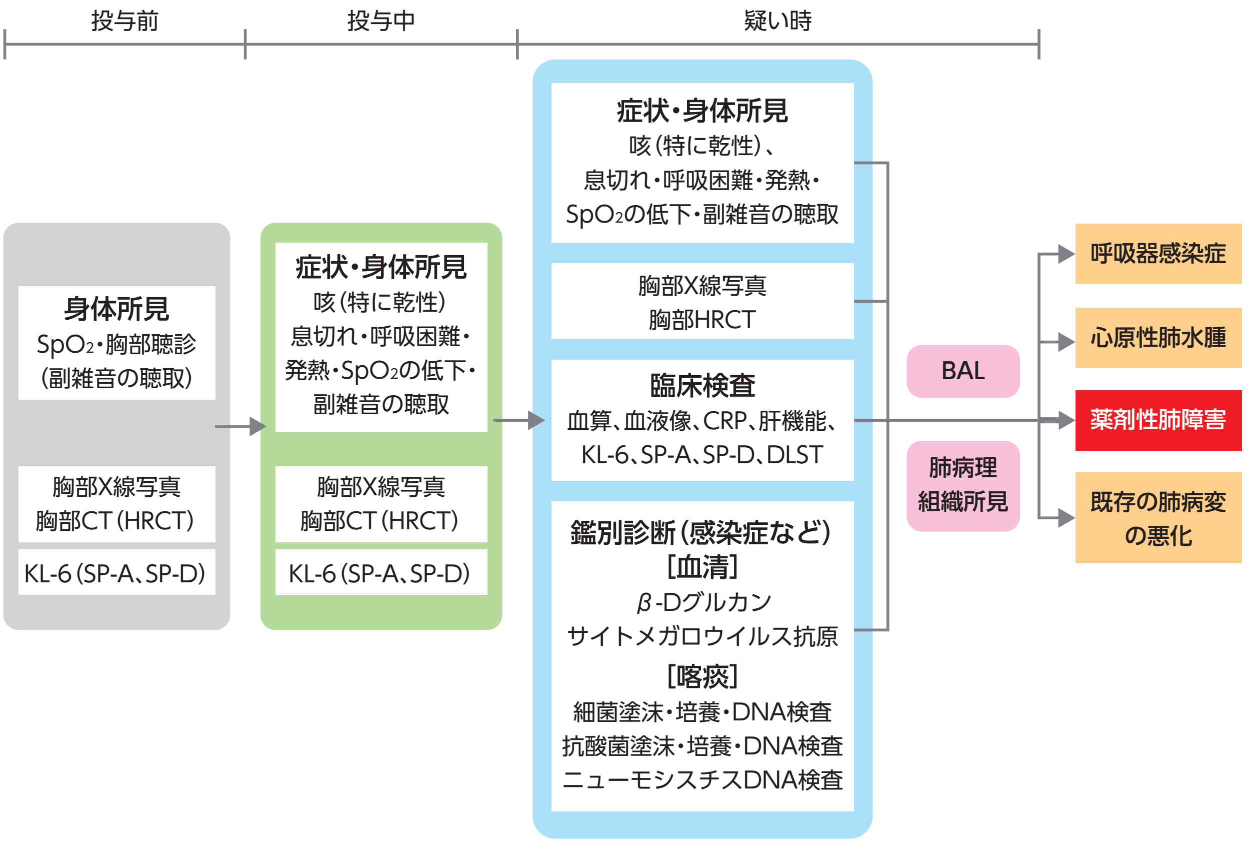
「薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見」及び「薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート」をご参照ください。また、他の原因（疾患進行、併用薬、感染症等）を除外するため、原因特定のための十分な臨床評価を行ってください。

〈薬剤性肺障害の臨床症状及び検査所見〉

臨床症状	咳（特に乾性）、息切れ・呼吸困難、発熱など
血液検査所見	白血球増加、CRP上昇、LDH上昇、Ⅱ型肺胞上皮障害のマーカー（KL-6、SP-A、SP-D）上昇など
胸部CT所見	薬剤性肺障害の臨床像、病理所見に対応した胸部画像所見（consolidation、すりガラス陰影など）
呼吸機能検査所見	拘束性換気障害、拡散障害

日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　第2版　2018、一般社団法人日本呼吸器学会、2018より作成

〈薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート〉



日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き　第2版　2018、一般社団法人日本呼吸器学会、2018、p15

有害事象は、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NSCLC患者190例（日本人13例を含む）を対象とした併合解析の結果を示しました（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）。
重症度GradeはCTCAE ver.5.0に基づき評価しました。

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、下痢5.5%、悪心1.1%、嘔吐1.6%でした。
- 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。
- 本剤の電子化された添付文書「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」を参考に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」2015年10月【第2版】一部改訂版 ver.2.2(2018年10月日本癌治療学会)
http://www.jsco-cpg.jp/item/29/index.html

【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に増加	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、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NSCLC患者190例(日本人13例を含む)を対象とした併合解析の結果を示しました(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)。
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)[5)]

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	・年齢18歳以上の患者 ・経口摂取可能な患者 ・ECOG PS 1以下、3ヵ月以上の生存が期待できる患者
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患者 ・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患者*1 ・RECIST ver 1.1で定義された測定可能病変を有する患者
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を有する患者*2, 3
血液学的検査値	・絶対好中球数≧1.5×10^9/L ・血小板数≧75×10^9/L ・ヘモグロビン≧9g/dL
腎機能	推算糸球体ろ過量≧60mL/min/$1.73m^2$
肝機能	・AST及びALT<2.5×ULN(肝転移がある場合は≦5×ULN) ・総ビリルビン<1.5×ULN(ジルベール症候群が確認されている場合は<2.0×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×ULN)
凝固機能	PTもしくはPTT<1.5×ULN又は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≦470msec

＊1：保存腫瘍組織検体(5年以内に採取されたホルマリン固定パラフィン包埋検体)の提供又は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)などの阻害薬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。

●国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（第Ⅱ相部分）[5)]

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）	・活動性脳転移を有する患者[*1] ・前治療の抗がん療法を原因とする未回復の毒性（CTCAE ver.5.0のGrade 0もしくは1、又は適格性基準で定められたレベルまで回復していないと定義、脱毛症は除く）が継続している患者[*2] ・試験開始前28日以内に抗腫瘍療法［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（乳癌の被験者を除く）又は治験薬］を受けた患者[*3] ・試験開始前2週間以内に治療的又は緩和的な放射線療法を受けた患者は、放射線治療に関連するすべての毒性から回復していなければならない ・他の臨床試験・治験に登録中、又は終了後28日以内の患者 ・試験開始前28日以内に大手術を受けた患者 ・血液悪性腫瘍の既往歴を有する、又は存在する患者（ただし根治療法を受け、2年以上病変が認められない場合を除く） ・過去2年以内に他の悪性腫瘍を有していた患者[*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の既往歴を有する患者 ・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（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）を有する患者 ・試験登録（1日目）1週間以内に抗生剤の静注を必要とする活動性感染症を有する患者 ・肝炎感染の患者[*5] ・HIV検査陽性の患者
治験関連	・治験薬に対して既知の過敏症がある患者 ・試験開始前14日以内、又は5半減期以内のいずれか長い方の期間に、既知のCYP3A4感受性基質（治療域が狭い）又はCYP3A4の強力な誘導剤（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、治験責任医師及び治験依頼者のstudy physicianの評価及び承認を得ていない患者（CYP3A4感受性基質の場合は、その主要活性代謝物の5半減期期間も含める） ・直接的KRAS G12C阻害剤による治療歴を有する患者
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女（女性：少なくとも7日間、男性：7日間）[*6] ・治験中から治験薬の最終投与後7日までの間に妊娠を予定している女性 ・妊娠検査陽性の女性 ・授乳中の女性、治験中から治験薬の最終投与後7日までの間に授乳を予定している女性

＊1：脳転移腫瘍を切除、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；B型肝炎表面抗原（HepBsAg）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；HepBsAg陰性かつB型肝炎コア抗体陽性の場合：B型肝炎コア抗体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；C型肝炎ウイルス抗体陽性の場合：PCRによるC型肝炎ウイルスRNAの検査が必要。C型肝炎ウイルス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。

5. 参考資料

●国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(第Ⅱ相部分)[5)]

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*6(血清/尿)	●	●				●	●

＊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例の被験者については、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)
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(細胞性鋳型、顆粒性鋳型、ヘモグロビン鋳型、ヒアルロン酸鋳型、混合鋳型)
凝固検査	プロトロンビン時間又はINR、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン、D-ダイマー

国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(併合安全性解析)[6)]

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)発現状況は下表の通りでした。
(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	第Ⅰ/Ⅱ相併合安全性解析対象			
	全体集団(190例)		日本人部分集団(13例)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
副作用発現例数(%)	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

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相併合安全性解析対象			
	全体集団(190例)		日本人部分集団(13例)	
	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	第Ⅰ/Ⅱ相併合安全性解析対象			
	全体集団(190例)		日本人部分集団(13例)	
	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

器官別大分類 基本語	第Ⅰ/Ⅱ相併合安全性解析対象			
	全体集団(190例)		日本人部分集団(13例)	
	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

治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。

参考文献

1) 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]
2) Simanshu DK, et al. Cell. 2017; 170: 17-33. (SOT00099)
3) Scheffzek K, et al. Science. 1997; 277: 333-338. (SOT00100)
4) 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。]
5) 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。]
6) 承認時評価資料(20170543試験 国際共同第Ⅰ/Ⅱ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）

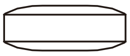
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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、黄色三二酸化鉄

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

5. 効能又は効果に関連する注意

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 本剤の一次治療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

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

7.1 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。

7.2 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。

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。[7.2、11.1.1参照]

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。[7.2、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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(16.3%)、AST増加(16.3%)等の肝機能障害があらわれることがある。[7.2、8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎(1.1%)等があらわれることがある。[7.2、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、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、膿疱性皮疹、上気道感染
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、低カリウム血症、脱水、脂質異常症、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	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
眼障害			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(27.9%)、悪心(16.3%)、嘔吐、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎	呼気臭、鼓腸、口腔粘膜水疱形成
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、脱毛症、発疹	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、紫斑、乾皮症
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
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(11.1%)	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、発熱	びくびく感、限局性浮腫、粘膜の炎症、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、血中クレアチニン増加	AST減少、血中コルチコトロピン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、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

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。

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]

2024年2月改訂(第5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DI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

LMK220021RM5
2024年2月作成