＊＊2025年9月改訂（第6版）
＊2024年2月改訂（第5版）

貯　　法：室温保存
＊有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤/KRAS G12C阻害剤
ソトラシブ錠

ルマケラス®錠120mg
LUMAKRAS® Tablets 120mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30400AMX00014000
販売開始	2022年4月

劇薬、処方箋医薬品[注)]
注）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

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
○がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・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変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉
5.5 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。
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。

＊＊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変異陽性の治癒切除不能な進行・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

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]

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]

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。
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

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
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			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、血中コルチコトロピン減少、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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形癌患者に、本剤180、360、720又は960mgを空腹時に1日1回反復経口投与[注)]したときのソトラシブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。検討された用量範囲において、ソトラシブのC_{max}及びAUCは概ね類似した。反復投与した際、ソトラシブの蓄積は認められなかった（外国人データ）。[1)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

表1　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注1)]したときの1日目及び8日目の薬物動態パラメータ［幾何平均値（CV%）］

用量(mg)	投与(n)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[注2)] (hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·hr/mL)	$T_{1/2}$[注3)] (hr)
180	1日目(6)	6,880(51%)	1.0(0.50-2.0)	43,600(57%)	5.71[注4)](0.815)
	8日目(6)	6,440(67%)	0.73(0.50-1.2)	31,700(89%)	5.13[注4)](1.99)
360	1日目(26)	6,190(64%)	1.1(0.57-6.2)	58,400[注5)](63%)	6.45[注6)](1.80)
	8日目(24)	6,310(43%)	1.0(0.50-4.0)	38,900[注5)](49%)	5.53[注7)](1.84)
720	1日目(11)	7,570(59%)	1.2(0.50-4.1)	84,000[注8)](57%)	6.45[注9)](1.95)
	8日目(11)	5,450(50%)	1.1(0.53-4.0)	42,100(49%)	4.75[注10)](1.16)
960	1日目(24)	8,400(59%)	1.5(0.25-4.8)	67,700[注5)](77%)	5.49[注6)](2.14)
	8日目(24)	5,390(65%)	1.1(0.22-6.5)	32,400[注11)](75%)	5.07[注12)](1.08)

注1)：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である、注2)：中央値（範囲）、注3)：平均値（標準偏差）、注4)：n＝5、注5)：n＝22、注6)：n＝17、注7)：n＝21、注8)：n＝9、注9)：n＝8、注10)：n＝7、注11)：n＝18、注12)：n＝15

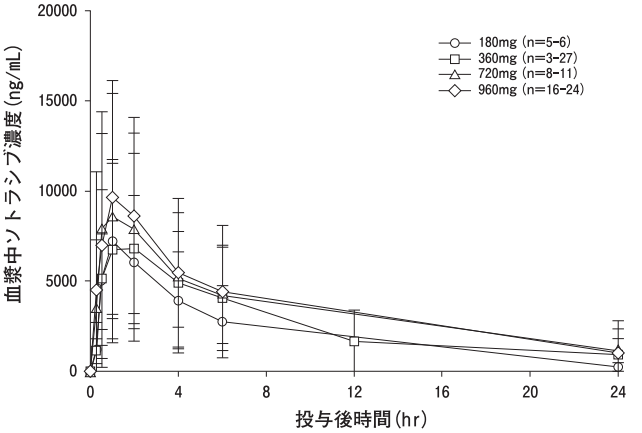


図1　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注)]したときの1日目の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

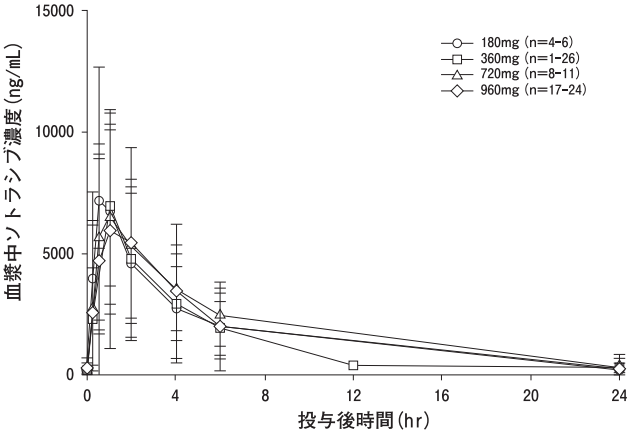


図2　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注)]したときの8日目の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

日本人固形癌患者に、本剤960mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときのソトラシブの薬物動態パラメータを以下に示す。[2)]

表2　日本人患者に本剤960mgを1日1回経口投与したときの1日目及び8日目の薬物動態パラメータ［幾何平均値（CV%）］

投与（n）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}[注1)]（hr）	$AUC_{0\text{-}24h}$[注2)]（ng·hr/mL）	$T_{1/2}$[注2),3)]（hr）
1日目（7）	5,190（50%）	2.0（0.53–6.1）	47,800（38%）	4.59（1.50）
8日目（8）	4,150（40%）	1.9（0.90–5.9）	25,400（23%）	3.95（0.832）

注1）：中央値（範囲）、注2）：n＝5、注3）：平均値（標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（14例）に本剤360mgを単回経口投与[注)]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.38であった（外国人データ）。[3)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

16.3 分布

非小細胞肺癌患者（21例）に本剤960mgを1日1回反復経口投与したときのソトラシブの定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値は、211Lであった（外国人データ）。[1)] ソトラシブのヒト血漿タンパク結合率は約89%であった（*in vitro*）。[4)] ソトラシブのヒト血液/血漿中濃度比は約0.7であった（*in vitro*）。[5)]

16.4 代謝

ソトラシブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。[6)]

健康被験者（8例）に^{14}C-標識ソトラシブ720mgを単回経口投与[注)]したとき、投与192時間後までの血漿中には、主に未変化体、M10（システイン付加体）及びM24（ピペラジンアクリルアミドが脱離した酸化体）が認められ、血漿中総放射能のそれぞれ17.1%、26.8%及び7.81%を占めた（外国人データ）。[7)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

16.5 排泄

健康被験者（8例）に^{14}C-標識ソトラシブ720mgを単回経口投与[注)]したとき、投与312時間後までに、投与された全放射能の74.4%が糞中に、5.81%が尿中に排泄された。また、投与192時間後までに、投与された全放射能の53.0%が糞中に、1.39%が尿中に、それぞれ未変化体として排泄された（外国人データ）。[7)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）5例、並びに健康被験者7例に、本剤960mgを単回経口投与したときの血漿中総濃度のC_{max}（蛋白非結合形濃度のC_{max}）の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.955（2.18）及び1.43（6.66）であった。また、血漿中総濃度のAUC_{inf}（蛋白非結合形濃度のAUC_{inf}）の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.746（1.81）及び1.04（6.32）であった（外国人データ）。[8)]［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康被験者（14例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回15日間反復経口投与し、本剤960mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.647及び0.487であった（外国人データ）。[9)]［10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム

非小細胞肺癌患者（7例）に本剤960mgを1日1回15日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A基質）2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{6h}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.52及び0.47であった（外国人データ）。[10)]［10.2参照］

16.7.3 ジゴキシン

健康被験者（14例）に本剤960mg及びジゴキシン（P-gp基質）0.5mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.91及び1.21であった（外国人データ）。[11)]［10.2参照］

16.7.4 ロスバスタチン

健康被験者（13例）に本剤960mg及びロスバスタチン（BCRP基質）10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.70及び1.34であった（外国人データ）。[12)]［10.2参照］

16.7.5 オメプラゾール

(1) 健康被験者（14例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤960mgを空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.431及び0.576であった（外国人データ）。[13)]［10.2参照］

(2) 健康被験者（13例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤960mgを中脂肪食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.349及び0.414であった（外国人データ）。[14)]［10.2参照］

16.7.6 ファモチジン

健康被験者（14例）に本剤960mgを中脂肪食後に単回投与、並びにファモチジン（H_2受容体拮抗剤）40mgを本剤投与10時間前及び2時間後に経口投与したとき、本剤単独投与時に対するファモチジン併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.654及び0.619であった（外国人データ）。[14)]［10.2参照］

16.7.7 その他

(1) 健康被験者（14例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日2回経口投与後に4日間1日1回反復経口投与し、本剤360mgを単回経口投与[注)]したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び1.26であった（外国人データ）。[15)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

(2) 健康被験者（13例）に本剤960mg及びメトホルミン（MATE1及びMATE2-K基質）850mgを単回経口投与したとき、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.996及び0.985であった（外国人データ）。[16)]

＊＊17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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〉

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（20170543試験、CodeBreaK 100試験）

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・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートにおいて、非小細胞肺癌患者126例（日本人11例を含む）に本剤960mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立中央画像判定機関による奏効率（データカットオフ日：2020年9月1日）は、有効性評価対象[注1)]123例（日本人10例を含む）で37.4%（95%信頼区間：28.8，46.6）であった。[17)]

安全性評価対象[注2)]190例（日本人13例を含む）中128例（67.4%）に副作用が認められ、主な副作用（発現率5%以上）は、下痢（27.9%）、悪心、ALT増加、AST増加（各16.3%）、疲労（11.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加（7.9%）、嘔吐（7.4%）及び腹痛（5.3%）であった。［5.2参照］

注1）中央判定によりベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された3例（日本人1例を含む）が除外された。

注2）第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートにおいて本剤960mgを1回以上投与された非小細胞肺癌患者

〈がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（20190172試験、CodeBreaK 300試験）

化学療法歴[注1)]のあるKRAS G12C変異陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者160例（日本人25例を含む）を対象に、本剤960mg 1日1回経口投与とパニツムマブ[注2)]併用投与（53例）又は本剤240mg 1日1回経口投与とパニツムマブ[注2)]併用投与[注3)]（53例）をトリフルリジン・チピラシル塩酸塩又はレゴラフェニブ（対照群：54例）と比較した。

主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立中央画像判定機関による無増悪生存期間[注4)]（データカットオフ日：2023年6月19日）は、対照群に対して本剤960mg＋パニツムマブ併用群（本剤併用群）で統計学的に有意な延長が認められた。

表1　無増悪生存期間の結果

	本剤併用群	対照群
症例数（日本人）	53（5）	54（8）
中央値（月）（95%信頼区間）	5.6（4.2，6.3）	2.0（1.9，3.9）
ハザード比[注5)]（95%信頼区間）	0.481（0.297，0.778）[注6)]	
p値（両側）[注7)]	0.005	

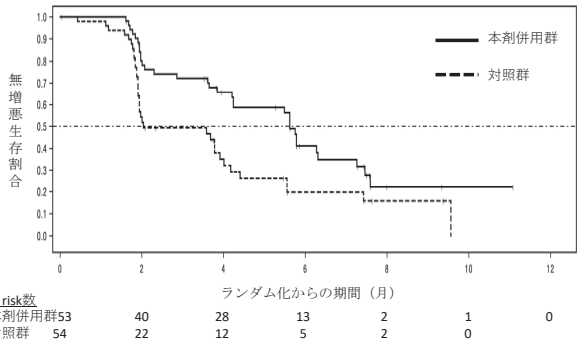


図1　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤併用群の安全性評価対象[注8)]53例（日本人5例を含む）中33例（62.3%）にソトラシブによる副作用が認められ、主な副作用（発現率5%以上）は、下痢（18.9%）、低マグネシウム血症、悪心（各11.3%）、疲労（7.5%）、貧血、嘔吐、食欲減退及びざ瘡様皮膚炎（各5.7%）であった。[5.6参照]

注1）治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対して、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による1つ以上の治療歴のある患者が対象とされた。術後補助療法実施中又は終了後6カ月以内に疾患進行が認められた場合には、当該治療を治療歴の1つとみなすこととされた。高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有することが知られている患者は、免疫チェックポイント阻害薬が使用可能な国又は地域では、当該薬剤による治療歴のある患者が対象とされた。*BRAF*遺伝子変異を有することが知られている患者は、エンコラフェニブ及びセツキシマブが使用可能な国又は地域では、当該薬剤による治療歴のある患者が対象とされた。なお、試験参加国又は地域により使用状況が異なること等から、血管新生阻害薬による治療歴は必須とはされなかった。

注2）2週間に1回6mg/kgを60分以上かけて点滴静注する。パニツムマブの初回投与前に本剤を投与すること。

注3）本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

注4）ランダム化されたすべての患者を含む最大の解析対象集団における評価。治験薬の投与を1回も受けなかった対照群の3例（日本人1例）を含む。

注5）ランダム化層別因子である、血管新生阻害薬による前治療歴（あり、なし）、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌と診断されてからランダム化までの期間（18カ月以上、18カ月未満）及びECOGパフォーマンスステータス（0又は1、2）で層別したCox比例ハザードモデル。

注6）有意水準に対応した97.5%信頼区間は［0.277，0.834］。

注7）ランダム化層別因子で層別した層別log-rank検定。有意水準（両側）：0.02500

注8）ランダム化されたすべての患者のうち、本剤又はパニツムマブを少なくとも1回投与された患者。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

ソトラシブは、KRAS G12C変異を有するKRASに対する阻害作用を有する低分子化合物である。ソトラシブは、G12C変異を有するKRASに結合することで、KRASの活性化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

＊＊18.2 抗腫瘍効果

ソトラシブは、KRAS G12C変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H358細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した。[19)]また、ソトラシブとパニツムマブとの併用により、各薬剤単独と比較して、KRAS G12C変異を有する結腸・直腸癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したインターロイキン2受容体γ鎖が完全欠損した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおける腫瘍増殖抑制作用が増強した（*in vivo*）。[20)]

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：ソトラシブ（Sotorasib）

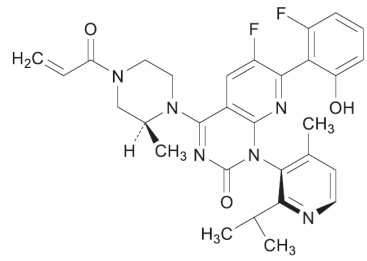
化学名：（1*M*）-6-Fluoro-7-（2-fluoro-6-hydroxyphenyl）-1-［4-methyl-2-（propan-2-yl）pyridin-3-yl］-4-［（2*S*）-2-methyl-4-（prop-2-enoyl）piperazin-1-yl］pyrido［2,3-*d*］pyrimidin-2（1*H*）-one

分子式：$C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

分子量：560.59

性　状：白色～薄い褐色の粉末である。水にほとんど溶けず、エタノールにやや溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：Log D＝2.44（n-オクタノール/pH7.4 リン酸塩緩衝液）

＊＊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］

＊＊23．主要文献

1）社内資料：20170543試験　患者における薬物動態（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）

2）社内資料：20170543試験　日本人患者における薬物動態（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.5.1）

3）社内資料：20190316試験　食事の影響を検討した試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.1）

4）社内資料：150530試験　ソトラシブのヒト血漿タンパク結合率（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.4）

5）社内資料：150532試験　ソトラシブのヒト血液/血漿中濃度比（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.1）

6）社内資料：150537試験　ソトラシブのヒトにおける代謝（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.5.2）

7）社内資料：20190321試験　マスバランス試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
8）社内資料：20200362試験　肝機能障害患者における薬物動態試験
9）社内資料：20190319試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.7）
10）社内資料：20170543試験　薬物相互作用サブスタディ（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.10）
11）社内資料：20190315試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4）
12）社内資料：20200426試験　薬物相互作用試験
13）社内資料：20190320試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.8）
14）社内資料：20200199試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.9）
15）社内資料：20190318試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6）
16）社内資料：20190317試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5）
17）社内資料：20170543試験　国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.11）
18）社内資料：20190172試験　国際共同第Ⅲ相試験
19）Canon J, et al.：Nature. 2019；575：217-223.
20）社内資料：154220試験　ソトラシブ及びパニツムマブの併用によるヒト*KRAS p.G12C* CRC PDX腫瘍退縮効果

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26．製造販売業者等

26.1 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