

2022年1月改訂（第7版）

日本標準商品分類番号

874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

ロルラチニブ錠

ローブレナ[®]錠25mg

ローブレナ[®]錠100mg

LORBRENA[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	ローブレナ錠25mg：1錠中 ロルラチニブ25mg ローブレナ錠100mg：1錠中 ロルラチニブ100mg
一般名	和名：ロルラチニブ（JAN） 洋名：Lorlatinib（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 販売開始年月日：2018年11月20日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/front

本IFは2021年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性.....	2
3. 製品の製剤学的特性.....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3
6. RMPの概要.....	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名.....	5
2. 一般名.....	5
3. 構造式又は示性式.....	5
4. 分子式及び分子量.....	6
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質.....	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形.....	9
2. 製剤の組成.....	10
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10
4. 力価.....	10
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	11
9. 溶出性.....	11
10. 容器・包装.....	11
11. 別途提供される資材類.....	11
12. その他.....	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果.....	12
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 用法及び用量.....	13
4. 用法及び用量に関連する注意.....	13
5. 臨床成績.....	16
VI. 薬効薬理に関する項目	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群.....	43
2. 薬理作用.....	43
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移.....	60
2. 薬物速度論的パラメータ.....	63
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	64
4. 吸収.....	65
5. 分布.....	65
6. 代謝.....	67
7. 排泄.....	69
8. トランスポーターに関する情報.....	69
9. 透析等による除去率.....	71

10. 特定の背景を有する患者	72
11. その他	77

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 78

1. 警告内容とその理由	78
2. 禁忌内容とその理由	78
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	78
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	78
5. 重要な基本的注意とその理由	79
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	79
7. 相互作用	83
8. 副作用	86
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	98
10. 過量投与	98
11. 適用上の注意	98
12. その他の注意	98

IX. 非臨床試験に関する項目 100

1. 薬理試験	100
2. 毒性試験	101

X. 管理的事項に関する項目 106

1. 規制区分	106
2. 有効期間	106
3. 包装状態での貯法	106
4. 取扱い上の注意	106
5. 患者向け資料	106
6. 同一成分・同効薬	106
7. 国際誕生年月日	106
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	107
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	107
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	107
11. 再審査期間	107
12. 投薬期間制限医薬品に関する情報	107
13. 各種コード	107
14. 保険給付上の注意	108

XI. 文献 109

1. 引用文献	109
2. その他の参考文献	110

XII. 参考資料 111

1. 主な外国での発売状況	111
2. 海外における臨床支援情報	113

XIII. 備考 116

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	116
2. その他の関連資料	116

略語表

略語	略語内容
ALK	未分化リンパ腫キナーゼ
BDNF	脳由来神経栄養因子
BICR	盲検下での独立中央判定
BID	1日2回
CL	クリアランス
CL/F	見かけの全身クリアランス
CNS	中枢神経系
CR	完全奏効
CTCAE	有害事象共通用語規準
CSF	脳脊髄液
CYP	シトクロム P450
DLT	用量制限毒性
DCR	病勢コントロール率
DR	奏効期間
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EGF	上皮増殖因子
EGFR	上皮増殖因子受容体
FAK	接着斑キナーゼ
FRK	Fyn 関連キナーゼ
HLGT	高位グループ用語
HLT	高位語
HR	ハザード比
IC-DR	頭蓋内病変の奏効期間
IC-ORR	頭蓋内病変の奏効率
ICR	独立画像評価機関
IC-TTR	頭蓋内病変の奏効までの期間
ILD	間質性肺疾患
ITT	有効性解析対象
LIC	リードインコホート
LTK	白血球チロシンキナーゼ

略語	略語内容
MRI	磁気共鳴画像法
MTD	最大耐量
NCI	米国国立がん研究所
NGF	神経成長因子
NOAEL	無毒性量
NSCLC	非小細胞肺癌
NTRK	神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ
ORR	奏効率
OS	全生存期間
PAE	ブタ大動脈内皮細胞
PD	疾患進行
PFS	無増悪生存期間
PR	部分奏効
PRO	患者報告アウトカム
PTK	タンパクチロシンキナーゼ
QD	1日1回
QOL	生活の質
Reg	腫瘍退縮
RECIST	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
RP2D	第II相試験における推奨用量
SD	安定
SMQ	MedDRA 標準検索式
TGI	腫瘍増殖阻害
TNK	非受容体チロシンキナーゼ
Trk	トロポミオシン受容体キナーゼ
TTP	無増悪期間
TTR	奏効までの期間
TYK	チロシンキナーゼ
ULN	基準値上限

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯¹⁾

ローブレナ錠（一般名：ロルラチニブ）は、ファイザー社で開発された、未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic Lymphoma Kinase：ALK）の受容体チロシンキナーゼに対する選択的なATP競合性の低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。

ALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌（Non-Small Cell Lung Cancer：NSCLC）に対してはALKチロシンキナーゼ阻害剤が有効性を示すことが報告されている。しかし、多様な機序による耐性獲得により治療抵抗性となることが知られており、主要な耐性機序の1つとしてALKキナーゼ領域の耐性変異があげられる²⁾。また、ALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療中に脳転移が発現し、治療継続が困難となる患者も存在する³⁾。

このような背景から、臨床的に認められるALKキナーゼ領域における耐性変異の克服及び血液脳関門の通過により脳内で臨床上有効な薬物濃度に到達することを主な目的として本剤の開発が開始された。*in vitro*試験ではALKの発癌性変異体であるALK融合タンパクのみならず、種々の変異型ALK融合タンパク（ALK^{L1196M}、ALK^{G1269A}、ALK^{G1202R}、ALK^{I1171T}等）に対する阻害作用を示した。また、*in vivo*試験では、種々の変異型ALK融合タンパクを発現させた腫瘍の異種皮下移植モデル及び腫瘍の脳同所性異種移植モデルにおいて抗腫瘍作用を示した（マウス）。

2014年より、本剤の国際共同第I/II相試験（B7461001試験）が開始され、本試験において、日本人患者を含む他のALKチロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴を有するALK融合遺伝子陽性のNSCLC癌患者に対する本剤の有効性・安全性が評価された。本試験で得られた臨床成績に基づき、本邦では、2018年1月に製造販売承認申請を行い、2018年9月に「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を適応症として承認を取得した。

2017年より、化学療法未治療のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした国際共同第III相試験（B7461006試験）が開始され、本試験において、当該患者に対するロルラチニブの有効性及び安全性が検証できたため、「ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果で2021年11月に承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブ）に対して耐性となる L1196M、G1269A、I1171T 及び G1202R 変異を有する ALK 融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害する (*in vitro*)。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序及び (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

2. ALK 融合タンパク発現腫瘍皮下移植モデル（EML4-ALKv1^{L1196M, G1269A, G1202R, I1171T}）にて、用量依存的に腫瘍増殖の阻害又は退縮を示した（マウス）。また、脳同所性異種移植モデル（EML4-ALKv1^{L1196M}）でも、用量依存的に脳腫瘍の増殖を阻害し、腫瘍が縮小した（マウス）。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 有効性

国際共同第 I / II 相試験の第 II 相パートにおいて、1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による前治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者 197 例（日本人 31 例を含む）における奏効率は 47.2%（奏効までの期間の中央値 1.4 ヶ月）、頭蓋内病変の奏効率は 53.0%（奏効までの期間の中央値 1.4 ヶ月）であった。また、国際共同第 III 相試験（B7461006 試験）において、化学療法未治療の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者 296 例（日本人 48 例を含む）に、ロルラチニブ又はクリゾチニブを投与した結果、ロルラチニブは主要評価項目である無増悪生存期間において、クリゾチニブ群に対して優越性を示した。

（「V-5. (3) 用量反応探索試験」、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

4. 安全性

重大な副作用として、間質性肺疾患、QT 間隔延長、中枢神経系障害、膵炎、肝機能障害があらわれる可能性がある。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- 1 日 1 回経口投与の薬剤である^{注)}。

（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I-6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド (「XIII-2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
中枢神経系障害 間質性肺疾患 QT 間隔延長	膵炎 胚・胎児毒性 肝機能障害	肝機能障害患者への使用 CYP3A 誘導剤との併用時の 安全性
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

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	4. リスク最小化計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）	通常のリスク最小化活動 ・添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加の医薬品安全性監視活動 ・特定使用成績調査 ・未治療の ALK 陽性進行 NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験	追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	
なし	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ローブレナ錠 25mg

ローブレナ錠 100mg

(2) 洋名

LORBRENA Tablets

(3) 名称の由来

一般名：Lorlatinib (LOR) と「脳関門を通過する」：penetrates the brain barrier (BREN) の合成語として命名。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ロルラチニブ (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

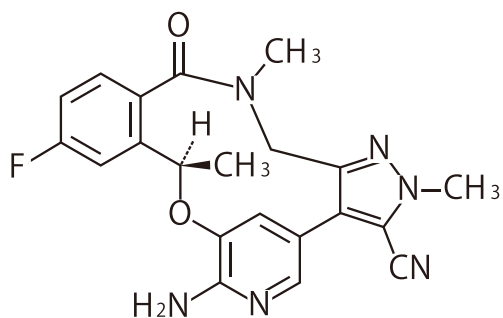
Lorlatinib (JAN)

lorlatinib (INN)

(3) ステム (stem)

チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₁H₁₉FN₆O₂

分子量：406.41

5. 化学名（命名法）又は本質

(10*R*)-7-Amino-12-fluoro-2, 10, 16-trimethyl-15-oxo-10, 15, 16, 17-tetrahydro-2*H*-4, 8-methenopyrazolo[4, 3-*h*][2, 5, 11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：特になし

研究所コード番号：PF-06463922

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 231℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.92（ピリジン基）

(6) 分配係数

log P：2.45（pH9、1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：-107.4°（メタノール溶液 10mg/mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	二重ポリエチレン袋	60 ヶ月	規格内
加速試験		40℃/75%RH	+ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び近紫外蛍光ランプ	シャーレ	総照度：120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ²	わずかに着色した粉末に性状が変化し、類縁物質が認められた。
			二重ポリエチレン袋 +ポリエチレンドラム		規格内

測定項目：性状、類縁物質、光学異性体、含量 等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形 (mm)			重量 (mg)	色調等
	上面	下面	側面		
ローブレナ錠 25mg				257.50	ごく薄い紅色 フィルムコーティング錠
	直径 8.0		厚さ 約 4.0		
ローブレナ錠 100mg				686.67	暗い淡紅色 フィルムコーティング錠
	長径 17.0	短径 8.5	厚さ 約 5.4		

(3) 識別コード

ローブレナ錠 25mg : 25 LLN

ローブレナ錠 100mg : LLN 100

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ローブレン錠 25mg	ローブレン錠 100mg
有効成分	1錠中 ロルラチニブ 25mg	1錠中 ロルラチニブ 100mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の類縁物質及び製剤由来分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装	36 ヶ月	規格内	
中間的試験	30°C/75%RH		36 ヶ月	規格内	
加速試験	40°C/75%RH		6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	光	白色蛍光灯及び近紫外蛍光灯	無包装	総照度：120 万 Lx・hr 及び 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ²	分解生成物が認められた。

測定項目：性状、純度試験（分解生成物）、溶出性、水分、含量 等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局一般試験の溶出試験（パドル法）

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

<ローブレン錠 25mg>

40錠 [10錠 (PTP) ×4]

<ローブレン錠 100mg>

10錠 [10錠 (PTP) ×1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装：アルミ箔ラミネートフィルム 等

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

<解説>

*ALK*融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者を対象として、ロルラチニブ単剤療法の有効性及び安全性を評価した第Ⅰ/Ⅱ相試験 (B7461001 試験) 及び第Ⅲ相試験 (B7461006 試験) に基づき設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

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、*ALK*融合遺伝子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 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。

<解説>

5.1 *ALK*融合遺伝子診断は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いて検査を実施し、*ALK*融合遺伝子陽性の患者であることを確認した上で使用することが重要であることから設定した。

5.2 現時点において、術後補助療法における本剤の有効性及び安全性を検証した臨床試験成績が得られていないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	100mg/日
一次減量	75mg/日
二次減量	50mg/日
中止	50mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度 ^{a)}	処置
膵炎 [11.1.4 参照]	アミラーゼ及びリパーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査で膵炎の所見を認める場合	アミラーゼ及びリパーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
間質性肺疾患 [8.1.9.1.1、11.1.1 参照]	Grade 1 で、症候性の場合	・ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 2 の場合	・ベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・再発又は適切な治療を行っても 6 週間の休薬期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。
	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
QT 間隔延長 [8.2、9.1.2、11.1.2 参照]	Grade 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
左室駆出率低下	Grade 3 又は 4 の場合	投与を中止する。
房室ブロック	第 1 度房室ブロック	症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。
	第 2 度房室ブロック	・無症候性の場合：第 2 度房室ブロックが回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。 ・症候性の場合：無症候性かつ第 1 度房室ブロック以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する ^{b)} 。
	完全房室ブロック	無症候性かつ PR 間隔が 200msec 未満に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する ^{b)} 。
中枢神経系障害 (言語障害、記憶障害、睡眠障害及び認知障害を含む)、視覚障害 [11.1.3 参照]	Grade 1 の場合	同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 2 又は 3 の場合	Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。
高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)	Grade 3 の場合	同一用量で投与継続する又は Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。
高血圧	Grade 3 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 ・適切な治療を行っても高血圧が持続する場合は投与を中止する。
	Grade 4 の場合	・Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。 ・再発の場合は投与を中止する。
高血糖	Grade 3 又は 4 の場合 (適切な治療を行っても 250mg/dL を超える高血糖が持続する場合)	・血糖がコントロールできるまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 ・適切な治療を行っても高血糖が持続する場合は投与を中止する。

副作用	程度 ^{a)}	処置
その他の非血液学的毒性	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 ^{c)} し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。
	Grade 4 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬 ^{c)} し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。
リンパ球減少症	Grade 3 又は 4 の場合	同一用量で投与継続する ^{d)} 又は Grade 1 以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開する。
その他の血液学的毒性	Grade 3 又は 4 の場合	Grade 1 以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。

a) Grade は米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 (NCI-CTCAE) ver 4.03 に準じる。
b) ペースメーカーを留置した場合は、同一用量で投与再開する。
c) 無症候性の Grade4 の高尿酸血症又は Grade3 の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行っても Grade3 又は 4 の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。
d) 感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

<解説>

国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、100mg を開始用量とし、副作用が認められた場合に、その種類及び重症度に応じて、25mg を最低用量として、25mg ずつの減量投与を行った。

25mg を 1 日 1 回 (QD) は、NSCLC 細胞株モデルを用いた非臨床薬理試験⁵⁾ における野生型 ALK の腫瘍細胞の増殖阻害に関するデータから得られたヒト目標有効濃度を上回っており、臨床において抗腫瘍効果を十分期待できる用量であった。また、50mg QD は、ALK^{L1196M} 抵抗性変異を有する腫瘍細胞の増殖を阻害するヒト目標有効濃度を上回っており、臨床においても ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性となった患者に対する抗腫瘍効果が期待できる用量である。

なお、B7461001 試験で最低用量である 25mg QD に減量した患者は少なく投与経験が限られていたことから、最低用量を 50mg QD と設定した。以上のことから、第 II 相パートで用いた用量調節法を参考に、減量レベルを 100mg/日 (通常投与量)、75mg/日 (一次減量)、50mg/日 (二次減量) と設定した。

本剤の休薬・減量・中止基準は、国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日) の第 II 相パートにおける用量調節基準等を参考とし設定した。副作用の重症度評価 (Grade) は、NCI-CTCAE ver 4.03 の Grade に準じて設定している。また、国際共同第 III 相試験 (B7461006 試験) の本剤投与群において、高血圧及び高血糖の発現頻度が高い傾向が見られたため、用量調整による安全性管理を促すために追加した。

有害事象共通用語規準日本語訳 JCOG/JSCO 版

・ JCOG ホームページ URL <http://www.jcog.jp/> : 2021 年 12 月現在

各副作用の発現頻度は、「VIII-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照

5. 臨床成績

本インタビューフォーム内では一部、有害事象を集積用語で記載している。

＜参考＞集積用語及びグループ化されている MedDRA 基本語 (B7461006 試験、B7461001 試験)

集積用語	MedDRA 基本語
認知への影響 (集) ^{a)}	MedDRA の精神障害、認知および注意の高位グループ用語 (HLGT) に含まれる全ての基本語 障害および障害、譫妄 (錯乱を含む)
浮腫 (集)	末梢性浮腫、末梢腫脹、浮腫、腫脹、全身性浮腫
疲労 (集)	無力症および疲労
高コレステロール血症 (集)	血中コレステロール増加、高コレステロール血症
高トリグリセリド血症 (集)	血中トリグリセリド増加、高トリグリセリド血症
気分への影響 (集) ^{a)}	MedDRA の HLGT の気分障害 NEC、不安障害および不安症状、抑うつ性気分障害、行動に現れるパーソナリティ障害、躁病と双極性気分障害に含まれる全ての基本語
末梢性ニューロパチー (集)	標準検索式 (SMQ) 広域 (急激な血糖コントロールに伴う急性有痛性ニューロパチーの末梢性ニューロパチー、急性多発ニューロパチー、筋萎縮症、自己免疫性ニューロパチー、軸索性ニューロパチー、末梢神経生検異常、振動覚低下、脱髄性多発ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、虚血性ニューロパチー、固有感覚の欠如、ミラー・フィッシャー症候群、多巣性運動ニューロパチー、脊髄症、神経伝導検査異常、神経痛、神経炎、神経細胞ニューロパチー、神経障害性筋萎縮症、末梢性ニューロパチー、背部異常感覚、末梢性運動ニューロパチー、末梢神経系機能検査異常、末梢性感覚運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、多発ニューロパチー、慢性多発ニューロパチー、突発性進行性多発ニューロパチー、放射線ニューロパチー、感覚運動障害、感覚障害、感覚消失、小径線維ニューロパチー、中毒性ニューロパチー、抗ガングリオシド抗体陽性、反射消失、自律神経機能不全症候群、自律神経ニューロパチー、灼熱足症候群、灼熱感、異常感覚、筋電図異常、蟻走感、歩行障害、性器感覚鈍麻、感覚鈍麻、反射減弱、筋緊張低下、単神経炎、単ニューロパチー、多発性単ニューロパチー、運動機能障害、筋萎縮、筋力低下、神経変性、神経筋痛、神経筋毒性、ニューロミオパチー、ビタミン B6 欠乏性ニューロパチー、神経毒性、錯感覚、末梢神経病変、末梢神経麻痺、末梢神経不全麻痺、腓骨部筋萎縮症、腓骨神経麻痺、横隔神経麻痺、皮膚灼熱感、温度覚検査値低下、ティネル徴候、尺骨神経炎、外陰陰感覚鈍麻)
言語への影響 (集) ^{b)}	MedDRA 高位用語 (HLT) の「言語障害」に含まれる全ての基本語
視覚障害 (集)	複視、光視症、霧視、視力障害、硝子体浮遊物、視力低下、視覚の明るさ、羞明、光輪視、色視症、視覚保続

NEC：他に分類されない

MedDRA ver 23.0 版、日本語訳は、MedDRA/J ver 23.0

a) 認知機能および運動機能に対する基本語ではなく HLGT

b) 基本語ではなく HLT

(1) 臨床データパッケージ

ロルラチニブは、「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC)」の効能又は効果で製造販売承認を取得し、その後「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」の効能又は効果で一変承認を取得した。

ロルラチニブの製造販売承認及び一変承認申請には、以下の試験が含まれる。

1) 製造販売承認時

<評価資料>

○国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験) : ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象とした、ロルラチニブ経口投与時の安全性、忍容性及び抗腫瘍効果を検討する現在進行中の非盲検、単群、多施設、国際共同試験。本試験では用量漸増部分に引き続き、第 II 相パートでの推奨用量 (100mg を 1 日 1 回) を進行 NSCLC 患者に投与し、全般的な (頭蓋内及び頭蓋外) 及び頭蓋内の抗腫瘍効果を検討した。また、本試験では脳への移行性を探索的に検討した。

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間	薬物 動態	有効 性	安全 性
ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として本剤を投与する試験						
第 I / II 相 B7461001 試験 [日本、米国等 13 ヶ国]	非盲検、 単群、 多施設、 国際共同	ALK 融合遺伝子陽性 又は ROS1 融合 遺 伝 子 陽 性 の NSCLC 患者 第 I 相 : 54 例 LIC* : 3 例 第 II 相 : 275 例 (ALK 融合遺伝子 陽性の患者 228 例、 ROS1 融合遺伝子 陽性の患者 47 例)	第 I 相 : 本剤 10mg を開始用量とし、最大 200mg ま で 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与 (1 サ イクル 21 日間)。 LIC* (日本のみ) : 本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与 (1 サイ クル 21 日間)。 第 II 相 : 本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与 (1 サイ クル 21 日間)。	○	○	○

* リードインコホート : 第 II 相パート組み入れ前に日本人患者におけるロルラチニブの安全性及び忍容性を評価

注) 本剤の承認された効能又は効果 : ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量 : 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

<参考資料>

相 治験番号 [実施国]	治験デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間	薬物 動態	有効性	安全性
健康被験者を対象とした試験						
第 I 相 B7461004 試験 [米国]	非盲検	健康被験者 6 例	¹⁴ C-標識 ロルラチニブ 100mg 含有製剤単 回経口投与。	○	—	○
第 I 相 B7461005 試験 [米国]	非盲検、無作 為化、3 期 6 投 与順序、クロ スオーバー	健康被験者 19 例	ロルラチニブ：錠剤 処置 A：酢酸の溶媒和物 100mg 単回経口投 与 処置 B：遊離塩基 100mg 単回経口投与 処置 C：マレイン酸塩 100mg 単回経口投与	○	—	○
第 I 相 B7461007 試験 [米国]	非盲検、無作 為化、2 期 2 投 与法、2 投与順 序、クロスオ ーバー	健康被験者 11 例	ロルラチニブ：錠剤、静脈内投与用製剤* ¹ 処置 A：50mg (0.20mg/mL の静脈内投与用 製剤で 250mL) 単回静脈内投与 処置 B：100mg (25mg 錠×4) 単回経口投与	○	—	○
第 I 相 B7461008 試験 [ベルギー]	非盲検、無作 為化、4 期 4 投 与法、4 投与順 序、クロスオ ーバー	健康被験者 27 例	ロルラチニブ：錠剤、液剤* ¹ 処置 A：本剤 100mg 空腹時単回経口投与 処置 B：本剤 100mg 高脂肪食摂取後単回経口 投与 処置 C：ラベプラゾール 20mg* ² 第 1 日～第 5 日、第 6 日に本剤 100mg 空腹時単回経口 投与 処置 D：ロルラチニブ液剤 100mg 空腹時単 回経口投与	○	—	○
第 I 相 B7461016 試験 [ベルギー]	非盲検、無作 為化、4 期 4 投 与法、4 投与順 序、クロスオ ーバー	健康被験者 20 例	ロルラチニブ：錠剤 下記製剤でロルラチニブを空腹時単回経口 投与 処置 A：臨床試験用製剤 25mg 錠×4 処置 B：本剤 25mg 錠×4 処置 C：本剤 50mg 錠×2 処置 D：本剤 100mg 錠×1	○	—	○
第 I 相 B7461011 試験 [米国]	非盲検、無作 為化、2 期 2 投 与法、投与順 序固定、クロ スオーバー	健康被験者 12 例	ロルラチニブ：錠剤 処置 A：本剤 100mg を空腹時単回経口投与 処置 B：リファンピシム 600mg* ³ を第 1 日 ～第 12 日 (第 8 日を除く)、第 8 日に本 剤 100mg を単回経口投与	○	—	○

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

< 参考資料 (続き) >

相 治験番号 [実施国]	治験デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
第 I 相 B746101 試験 [ベルギー]	非盲検、無作為 化、2 期 2 投与 法、投与順序固 定、クロスオー バー	健康被験者 16 例	ロルラチニブ：錠剤 コホート 1： 投与期 1：本剤 50mg 単回経口投与 投与期 2：イトラコナゾール 200mg* ⁴ を第 1 日～第 4 日、第 6 日～第 11 日、イトラ コナゾール 200mg* ⁴ +本剤 50mg を第 5 日 単回経口投与 コホート 2： 投与期 1：本剤 75mg 単回経口投与 投与期 2：イトラコナゾール 200mg* ⁴ を第 1 日～第 4 日、第 6 日～第 11 日、イトラ コナゾール 200mg* ⁴ +本剤 75mg を第 5 日 単回経口投与 コホート 3： 投与期 1：本剤 100mg 単回経口投与 投与期 2：イトラコナゾール 200mg* ⁴ を第 1 日～第 4 日、第 6 日～第 11 日、イトラ コナゾール 200mg* ⁴ +本剤 100mg を第 5 日 単回経口投与 コホート 4 (コホート 1～3 の最高用量)： 投与期 1：本剤 100mg 単回経口投与 投与期 2：イトラコナゾール 200mg* ⁴ を第 1 日～第 4 日、第 6 日～第 11 日、イトラ コナゾール 200mg* ⁴ +本剤 100mg を第 5 日 単回経口投与	○	—	○

*1 静脈内投与用製剤及び液剤は本邦未承認

*2 ラベプラゾールの本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

*3 本剤とリファンピシンは併用禁忌である。リファンピシンの本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

*4 イトラコナゾールの本邦で承認された用法及び用量とは異なる。

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 効能効果変更時

<評価資料>

○国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）：

化学療法未治療*の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、クリゾチニブ単剤療法に対するロルラチニブ単剤療法の無増悪生存期間（PFS）延長効果における優越性を検証することを主要目的とした国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較第Ⅲ相試験。296 例（うち日本人 48 例）の患者をロルラチニブ群又はクリゾチニブ群に 1:1 の割合で割り付けた。主要評価項目は、盲検下での独立中央判定（BICR）評価による PFS とし、全生存期間（OS）を副次評価項目の 1 つとした。

*：無作為化の 12 ヶ月以上前に術前又は術後補助療法が実施された患者の登録は認められた。

相 治験番号 [実施国]	治験 デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間	薬 物 動 態	有 効 性	安 全 性
化学療法未治療*の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者（B7461006 試験）を対象として本剤を投与する試験						
第Ⅲ相 B7461006 試験 [日本、 イタリア等 23 ヶ国]	無作為化、 非盲検、 多施設、 国際共同、 並行群間比較	化学療法未治療* の <i>ALK</i> 融合遺伝 子陽性の切除不 能な進行・再発 の NSCLC 患者 296 例 (ロルラチニブ 単剤療法 149 例、クリゾチニ ブ単剤療法 147 例)	ロルラチニブ：100mg（25mg 錠剤×4 錠）QD を継続して経口投与（28 日 間） クリゾチニブ：250mg（250mg カプセ ル×1 カプセル）1 日 2 回（BID）を継 続して経口投与（28 日間）	○	○	○

注) 本剤の承認された効能又は効果：*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

<参考資料>

相 治験番号 [実施国]	治験デザイン	対象 投与例数	用法及び用量 投与期間	薬物動態	有効性	安全性
第 I 相 B7461017 試験 [米国]	非盲検、 放射性標識、 単施設、 単回投与	健康被験者 6 例	ロルラチニブ：100mg（約 100 μ Ci の ¹⁴ C-標識ロルラチニブ含有）を単回経口投与	○	—	—
第 I / II 相 B7461001 試験 [日本、米国等 13 カ国]	非盲検、 多施設、 国際共同	ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 第 I 相：54 例 LIC*：3 例 第 II 相：275 例 (ALK 融合遺伝子陽性の患者 228 例、ROS1 融合遺伝子陽性の患者 47 例)	第 I 相： 本剤 10mg を開始用量とし、最大 200mg まで 1 日 1 回又は 1 日 2 回経口投与（1 サイクル 21 日間）。 LIC*（日本のみ）： 本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与（1 サイクル 21 日間）。 第 II 相： 本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与（1 サイクル 21 日間）。	○	—	○

* リードインコホート：第 II 相パート組み入れ前に日本人患者におけるロルラチニブの安全性及び忍容性を評価

(2) 臨床薬理試験

1) 国際共同第 I / II 相試験（外国人データを含む、B7461001 試験）^{4)、6)、7)、8)、9)}

「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

2) 第 I 相単回投与試験（外国人データ、B7461012 試験）¹⁰⁾

健康成人男性 16 例を対象に、本剤投与の QT 延長に及ぼす影響を検討した。その結果、本試験から得られた 24 時間ホルター心電図モニタリングデータに基づく曝露-反応 (E-R) 解析より、RR 間隔とロルラチニブの血漿中濃度の間に関連性は認められなかった。また、ロルラチニブの血漿中濃度の上昇に伴って QTc が延長するという関連性も示されなかった。ただし、PR 間隔については、ロルラチニブの血漿中濃度の上昇に伴って延長するという関連性が示されたが、本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与での臨床用量における PR 間隔が 200msec 以上となる確率は低いと考えられた。

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(3) 用量反応探索試験

国際共同第 I / II 相試験（外国人データを含む、B7461001 試験）^{4）、6）、7）、8）、9）}

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験

目的	<p><u>第 I 相パート：</u> ロルラチニブ単剤を用量漸増投与した時の安全性及び忍容性の評価、最大耐量（MTD）の推定及び第 II 相試験における推奨用量（RP2D）の選定</p> <p><u>第 II 相パート：</u> 全般的な（頭蓋内及び頭蓋外）及び頭蓋内の抗腫瘍効果の評価</p>
試験デザイン	<p>実施国：日本、米国、フランス、台湾 等</p> <p><u>第 I 相パート：</u> 非盲検、単群、多施設、国際共同試験</p> <p><u>第 II 相パート：</u> 非盲検、多施設、国際共同試験</p>
対象	<p>無症候性の中枢神経系（CNS）転移の有無を問わない ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者</p> <p>安全性解析対象集団： 第 I 相パート 54 例^{*1}、LIC^{*2} 3 例 第 II 相パート 275 例^{*3}（うち日本人患者 39 例）</p> <p>ITT 解析対象集団： ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 第 I 相パート 41 例、LIC^{*4} 2 例 第 II 相パート EXP-2～5：197 例^{*5}（うち日本人患者 31 例）</p> <p>*1 55 例が登録されたが、1 例は本剤未投与のため解析対象集団から除外 *2 第 II 相パートに日本から参加する前に、日本人での安全性と忍容性を評価するリードインコホート（LIC）を設定し、3 例の ALK 陽性または ROS1 陽性の日本人患者を組み入れて 100mg を 1 日 1 回投与した。その結果、第 1 サイクル（21 日）で用量制限毒性（DLT）は認められず安全性と忍容性が確認された。 *3 276 例が登録されたが、1 例は本剤未投与のため解析対象集団から除外 *4 第 II 相パートの推奨用量（RP2D）における日本人患者での安全性および忍容性を評価する日本人リードインコホート（LIC）を設け、日本人 3 例（ALK 融合陽性 NSCLC 患者 2 例、ROS1 融合陽性 NSCLC 患者 1 例）が登録された。 *5 EXP-3 のうち 1 例は ALK 融合遺伝子陽性が確認されなかったため有効性解析対象集団（ITT 集団）から除外</p>
主な登録基準	<p><u>第 I 相パート・第 II 相パート 共通</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上（日本では 20 歳以上）で、中枢神経系（CNS）転移の有無を問わない ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者。 ・組織学的又は細胞学的に確認された転移性 NSCLC（ステージ IV、American Joint Committee on Cancer ver 7.0）であり、米国食品医薬品局によって認可された FISH 法（fluorescent in situ hybridization）又は IHC 法（immunohistochemistry）によって ALK 再構成ありと判定されている、もしくは LDT（local diagnostic test）ベースの FISH 法、RT-PCR 法（real time-polymerase chain reaction）又は次世代シーケンシング（next generation sequencing）によって ROS1 再構成ありと判定されている患者。

注）本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

<p>主な登録基準 (続き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 固形がんの効果判定規準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors : RECIST) ver 1.1 に従い、頭蓋外に測定可能な標的病変を1つ以上有する患者。等 <p><u>第Ⅰ相パート</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 局所進行又は転移 (疾患の進行) に対して全身治療歴がない患者、又は過去1つ以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪が認められた ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者。 ・ 疾患の進行に対して全身治療歴がない患者、又は過去1つ以上の ROS1 阻害剤による治療後に増悪が認められた ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者。 ・ Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が0又は1。等 <p><u>第Ⅱ相パート</u></p> <p>以下の基準を満たす ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全身治療歴がない (転移以降に化学療法歴がなく、かつ ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がない) 患者。 ・ クリゾチニブのみの投与を受けその後に疾患の進行を認めた患者。転移以降に化学療法による治療歴を有さないこと。 ・ クリゾチニブの治療前後に転移病変に対して1レジメン又は2レジメンの化学療法を受け、その後疾患の進行を認めた患者。 ・ クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療を1回、2回又は3回受けた後に疾患の進行を認めた患者。転移前後の化学療法歴は問わない。 ・ ECOG PS が0、1又は2。 <p>以下の基準を満たす ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 前治療歴がない (転移以降の化学療法による治療歴、ROS1 阻害剤による治療歴を有さない) 患者、又は化学療法や ROS1 阻害剤による治療歴を有する患者。 ・ ECOG PS が0、1又は2。等
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験登録前4週間以内に外科手術を受けた患者。大手術ではない外科的処置 (カテーテル挿入など) を受けた患者は組み入れ可能としたが、治療部位の治療のための十分な時間 (最大2週間など) が経過していなければならない。 ・ 全身抗癌剤治療は、試験登録前に5半減期以上経過していなければならない (ただし、治験担当医師により臨床上問題となる腫瘍フレアが確認され、治験依頼者と協議した場合は除く)。 ・ 過去に抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2、抗 CD137 又は抗細胞傷害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) 抗体を含む抗体医薬品、T 細胞共刺激又は免疫チェックポイント経路を標的とする化合物による治療を受けたことのある患者。 ・ 過去3ヵ月以内に次のいずれかの臨床上問題となる循環器疾患を合併している又は既往がある：脳血管障害／脳卒中、心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全 [New York Heart Association 分類クラスⅡ以上]、第2度又は第3度の房室ブロック、PR 間隔延長 (220msec 超) が認められる房室ブロック。等

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

試験方法	<p><u>第Ⅰ相パート：</u> 本剤 10mg を 1 日 1 回経口投与を開始用量として 200mg まで漸増した。1 日 2 回投与は当初予定していなかったが、第Ⅱ相パート推奨用量を選定するため実施した。</p> <p><u>第Ⅱ相パート：</u> 本剤 100mg を 1 日 1 回経口投与した。患者は下記部分集団（EXP-1～EXP-6）に組み入れた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・EXP-1*⁵：未治療の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-2：クリゾチニブのみの治療後に再発した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-3： <ul style="list-style-type: none"> ・EXP-3A：クリゾチニブ及びその前後に 1 レジメン又は 2 レジメンの化学療法を受けた後に再発した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-3B：クリゾチニブ以外の <i>ALK</i> チロシンキナーゼ阻害剤による治療を 1 回受けた後（化学療法歴の有無、数及び時期を問わない）に再発した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-4：ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療を 2 回受けた後（化学療法歴の有無、数及び時期を問わない）に再発した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-5：ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療を 3 回受けた後（化学療法歴の有無、数及び時期を問わない）に再発した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・EXP-6*⁵：未治療又は癌に対する治療歴がある <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 <p>*⁵ 効能又は効果の範囲外であるため、有効性解析対象集団（ITT 集団）から除外</p>
評価項目	<p><u>第Ⅰ相パート：</u> 安全性 最大耐量、第Ⅱ相パート推奨用量、有害事象 有効性 副次評価項目 奏効率（ORR）、頭蓋内病変の奏効率（IC-ORR）、奏効までの期間（TTR）、頭蓋内病変の奏効までの期間（IC-TTR）、奏効期間（DR）等</p> <p><u>第Ⅱ相パート：</u> 有効性 主要評価項目 ORR、IC-ORR 副次評価項目 TTR、IC-TTR、DR、頭蓋内病変の奏効期間（IC-DR）、無増悪期間（TTP）、12 週時の病勢コントロール率（DCR）*⁶、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）等</p> <p>安全性 有害事象、臨床検査等</p> <p>*⁶ 12 週時で完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、安定（SD）が確認された患者の割合</p>

有効性評価：抗腫瘍効果は RECIST ver 1.1 に基づく客観的な腫瘍縮小効果により評価し、頭蓋内病変に対する抗腫瘍効果は改変 RECIST を用いて評価した。いずれも独立画像評価機関（ICR）による。

有害事象の重症度：Grade は NCI CTCAE ver 4.03 に準じる。

注) 本剤の承認された効能又は効果：*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

<結果>

データカットオフ日：2017年3月15日

第I相パート

投与期間の中央値（範囲）

投与期間の中央値（範囲）は10.4ヵ月（0.1ヵ月～35.7ヵ月）であった。

安全性

用量制限毒性（DLT）

200mgを1日1回（QD）投与の患者（1例）でDLT基準（第1サイクルの投与日数が21日中16日未満）に合致するDLTが認められた。本症例では、Grade 2の失語症及び認知障害を含むGrade 1及びGrade 2の中樞神経系（CNS）への影響、Grade 1の視力障害及び異常な夢が認められたため、休薬した。

150mg及び200mg QD投与では、66.7～100%の患者が有害事象により休薬又は減量に至った。150mgにおいて休薬に至った有害事象は、幻覚2例（Grade 2）、錯乱状態1例（Grade 2）、精神状態変化1例（Grade 3）及び痙攣発作1例（Grade 2）であり、200mgにおいてはDLTが認められた患者に加えて、蟻走感（Grade 1）及び易刺激性（Grade 2）の1例が休薬した。また、 C_{max} を下げることでCNSへの影響が軽減されるかを検討するため1日2回（BID）投与を検討したが、75mg及び100mg BID投与はいずれも忍容性が低かった。したがって、最大耐量（MTD）は決定されなかった。

有害事象

本剤と関連がある有害事象は50/54例（92.6%）に認められ、主なもの（発現頻度20%以上）は高コレステロール血症〔集積用語（集）〕39例（72.2%）、浮腫（集）29例（53.7%）、高トリグリセリド血症（集）23例（42.6%）及び末梢性ニューロパチー（集）22例（40.7%）であった。本剤と関連がある有害事象のうちGrade 3又は4の有害事象は、それぞれ14例（25.9%）及び4例（7.4%）であった。本剤と関連がある重篤な有害事象は7例（13.0%）に認められ、1例2件の皮膚筋炎のうち1件が未回復、他の重篤な有害事象は回復した。本剤と関連がある重篤な有害事象のうちGrade 3は4例（7.4%）、Grade 4は1例（1.9%）であった。本剤と関連がある死亡は認められなかった。有害事象により本剤の投与を中止した患者は5例（9.3%）で、本剤と関連が認められたのは1例（ALT増加及びAST増加）であった。

（集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照）

注）本剤の承認された効能又は効果：ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

有効性

副次評価項目

・奏効率 (ORR)

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の ORR は 39.0% (16/41 例) [95%信頼区間 (CI) : 24.2%, 55.5%] であり、完全奏効 (CR) は 1 例 (2.4%)、部分奏効 (PR) は 15 例 (36.6%) であった。

・頭蓋内病変の奏効率 (IC-ORR)

ベースライン時に CNS 転移が認められた *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 34 例 (82.9%) の IC-ORR は 41.2% [95%CI : 24.6%, 59.3%] であった。

第 II 相パートにおける推奨用量

安全性、有効性及び薬理学的データの結果より、100mg を 1 日 1 回投与の忍容性は良好であったため、100mg を 1 日 1 回投与を第 II 相パートにおける推奨用量として選定した。

第 II 相パート

投与期間 (ヵ月)

	EXP-2~5 併合	EXP-4 及び 5 併合	EXP-2 及び 3A 併合	EXP-3B
全体集団	n=197	n=111	n=59	n=27
	8.2 (0.2~17.8)	7.6 (0.2~17.5)	8.5 (0.4~17.8)	7.8 (0.3~15.2)
日本人集団	n=31	n=17	n=7	n=7
	8.3 (0.3~12.7)	8.3 (1.2~12.7)	8.5 (0.4~12.4)	4.2 (0.3~12.2)

中央値 (範囲)

EXP-2~5 併合 : 1 レジメン以上の *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

EXP-4 及び 5 併合 : 2 レジメン又は 3 レジメンの *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

EXP-2 及び 3A 併合 : クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

EXP-3B : クリゾチニブ以外の *ALK* チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

注) 本剤の承認された効能又は効果 : *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量 : 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

有効性

主要評価項目

●奏効率 (ORR)

全体集団

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- ・ 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2~5 併合コホート) :
ORR は 47.2% (93/197 例) [95%CI : 40.1%, 54.4%] であった。
- ・ 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
ORR は 38.7% (43/111 例) [95%CI : 29.6%, 48.5%] であった。
- ・ クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
ORR は 69.5% (41/59 例) [95%CI : 56.1%, 80.8%] であった。
- ・ クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
ORR は 33.3% (9/27 例) [95%CI : 16.5%, 54.0%] であった。

最良総合効果[全体 ITT 集団、独立画像評価機関 (ICR) による評価]

	EXP-2~5 併合 (n=197)	EXP-4 及び 5 併合 (n=111)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=59)	EXP-3B (n=27)
ORR	93 (47.2) [40.1, 54.4]	43 (38.7) [29.6, 48.5]	41 (69.5) [56.1, 80.8]	9 (33.3) [16.5, 54.0]
CR	4 (2.0)	2 (1.8)	1 (1.7)	1 (3.7)
PR	89 (45.2)	41 (36.9)	40 (67.8)	8 (29.6)
SD*	58 (29.4)	38 (34.2)	10 (16.9)	10 (37.0)
PD 又は死亡	30 (32.3)	17 (39.5)	9 (22.0)	4 (44.4)

例数 (%)、[] 95%信頼区間 (%、二項分布に基づく正確法)

ORR : 奏効率、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患進行

* 治療開始後 6 週間以上 SD の状態が維持されている患者の割合。

日本人集団

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- ・ 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2~5 併合コホート) :
ORR は 51.6% (16/31 例) [95%CI : 33.1%, 69.8%] であった。
- ・ 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
ORR は 47.1% (8/17 例) [95%CI : 23.0%, 72.2%] であった。
- ・ クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
CR は 7 例中 1 例、PR は 5 例であった。
- ・ クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
CR 及び PR はいずれも 7 例中 1 例であった。

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における最良総合効果[日本人 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2~5 併合 (n=31)	EXP-4 及び 5 併合 (n=17)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=7)	EXP-3B (n=7)
OR (ORR)	16 (51.6) [33.1, 69.8]	8 (47.1) [23.0, 72.2]	6	2
CR	3 (9.7)	1 (5.9)	1	1
PR	13 (41.9)	7 (41.2)	5	1
SD	11 (35.5)	6 (35.3)	1	4
PD 又は死亡	4 (12.9)	3 (17.6)	0	1

例数 (%)、[] 95%信頼区間 (%)、二項分布に基づく正確法

OR : 奏効例数 (CR+PR)、ORR : 奏効率、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患進行

●頭蓋内病変の奏効率 (IC-ORR)

全体集団

ベースライン時に CNS 転移を有していたのは、ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では 227 例中 140 例であった。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2~5 併合コホート) :

IC-ORR は 53.0% (70/132 例) [95%CI : 44.2%, 61.8%] であった。

- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :

IC-ORR は 48.2% (40/83 例) [95%CI : 37.1%, 59.4%] であった。

- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :

IC-ORR は 67.6% (25/37 例) [95%CI : 50.2%, 82.0%] であった。

- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :

IC-ORR は 41.7% (5/12 例) [95%CI : 15.2%, 72.3%] であった。

頭蓋内病変の最良総合効果[全体 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2~5 併合 (n=132)	EXP-4 及び 5 併合 (n=83)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=37)	EXP-3B (n=12)
ORR	70 (53.0) [44.2, 61.8]	40 (48.2) [37.1, 59.4]	25 (67.6) [50.2, 82.0]	5 (41.7) [15.2, 72.3]
CR	35 (26.5)	24 (28.9)	10 (27.0)	1 (8.3)
PR	35 (26.5)	16 (19.3)	15 (40.5)	4 (33.3)
SD	40 (30.3)	28 (33.7)	9 (24.3)	3 (25.0)
PD 又は死亡	16 (22.9)	11 (27.5)	3 (12.0)	2 (40.0)

例数 (%)、[] 95%信頼区間 (%)、二項分布に基づく正確法

ORR : 奏効率、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患進行

日本人集団

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2~5 併合コホート) :
ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の IC-ORR は 46.7% (7/15 例) [95%CI : 21.3%, 73.4%] であった。
- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
IC-ORR は 41.7% (5/12 例) [95%CI : 15.2%, 72.3%] であった。
- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
CR は 2 例、PR は認められなかった。
- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
CNS 転移を有する日本人患者はいなかった。

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における
頭蓋内病変の最良総合効果 [日本人 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2~5 併合 (n=15)	EXP-4 及び 5 併合 (n=12)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=3)
OR (ORR)	7 (46.7) [21.3, 73.4]	5 (41.7) [15.2, 72.3]	2
CR	6 (40.0)	4 (33.3)	2
PR	1 (6.7)	1 (8.3)	0
SD	7 (46.7)	6 (50.0)	1
PD	1 (6.7)	1 (8.3)	0

例数 (%)、[] 95%信頼区間 (%、二項分布に基づく正確法)

OR : 奏効例数、ORR : 奏効率、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 疾患

副次評価項目

- 奏効までの期間 (TTR) 及び奏効期間 (DR)

全体集団

ALK融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2~5 併合コホート) :
TTR の中央値は、1.4 ヶ月 (範囲 : 1.1 ヶ月~11.0 ヶ月) であった。DR の中央値は推定できなかった [95%CI : 11.1 ヶ月, 推定不可]。
- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
TTR の中央値は 1.4 ヶ月 (範囲 : 1.2 ヶ月~9.9 ヶ月) であった。DR の中央値は推定できなかった [95%CI : 5.5 ヶ月, 推定不可]。
- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
TTR の中央値は 1.4 ヶ月 (範囲 : 1.1 ヶ月~11.0 ヶ月) であった。DR の中央値は推定できなかった [95%CI : 11.1 ヶ月, 推定不可]。
- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
TTR の中央値は 1.4 ヶ月 (範囲 : 1.3 ヶ月~3.0 ヶ月) であった。DR の中央値は推定できなかった [95%CI : 4.1 ヶ月, 推定不可]。

全般的な奏効までの期間及び奏効期間[全体 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2～5 併合 (n=197)	EXP-4 及び 5 併合 (n=111)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=59)	EXP-3B (n=27)
TTR	1.4 (1.1～11.0)	1.4 (1.2～9.9)	1.4 (1.1～11.0)	1.4 (1.3～3.0)
DR	— [11.1, —]	— [5.5, —]	— [11.1, —]	— [4.1, —]

ヵ月（範囲）、[] 95%信頼区間（Kaplan-Meier 法）

TTR：奏効までの期間、DR：奏効期間、—：推定不可

日本人集団 [全般的な奏効期間 (DR)]

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2～5 併合コホート) :
奏効が認められた 16 例中 13 例は増悪せずに生存しており、そのうち 10 例は DR が 6 ヶ月以上であった。
- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
奏効が認められた 8 例中 6 例は増悪せずに生存しており、そのうち 4 例は DR が 6 ヶ月以上であった。
- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
奏効が認められた 6 例中 5 例は増悪せずに生存しており、そのうち 4 例は DR が 6 ヶ月以上であった。
- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
奏効が認められた 2 例はいずれも増悪せずに生存しており、DR が 6 ヶ月以上であった。

●頭蓋内病変の奏効までの期間 (IC-TTR) 及び奏効期間 (IC-DR)

全体集団

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-2～5 併合コホート) :
IC-TTR 及び IC-DR の中央値は、それぞれ 1.4 ヶ月（範囲：1.1 ヶ月～6.2 ヶ月）及び 14.5 ヶ月 [95%CI：推定不可] であった。
- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-4 及び 5 併合コホート) :
IC-TTR 及び IC-DR の中央値は、それぞれ 1.4 ヶ月（範囲：1.2 ヶ月～6.2 ヶ月）及び 14.5 ヶ月 [95%CI：8.3 ヶ月, 14.5 ヶ月] であった。
- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者 (EXP-2 及び 3A 併合コホート) :
IC-TTR の中央値は 1.4 ヶ月（範囲：1.1 ヶ月～5.7 ヶ月）であった。IC-DR の中央値及び 95%CI の下限値は推定できなかったが、奏効が認められた 25 例中 15 例 (60.0%) は IC-DR が 6 ヶ月以上であった。
- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者 (EXP-3B コホート) :
IC-TTR の中央値は 1.4 ヶ月（範囲：1.3 ヶ月～3.0 ヶ月）であった。IC-DR の中央値は推定できなかった [95%CI：4.1 ヶ月, 推定不可]。

頭蓋内病変の奏効までの期間及び奏効期間[全体 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2～5 併合 (n=132)	EXP-4 及び 5 併合 (n=83)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=37)	EXP-3B (n=12)
IC-TTR	1.4 (1.1～6.2)	1.4 (1.2～6.2)	1.4 (1.1～5.7)	1.4 (1.3～3.0)
IC-DR	14.5 [-, -]	14.5 [8.3, 14.5]	- [-, -]	- [4.1, -]

ヵ月（範囲）、[] 95%信頼区間（Kaplan-Meier 法）

IC-TTR：頭蓋内病変の奏効までの期間、IC-DR：頭蓋内病変の奏効期間、-：推定不可

日本人集団 [頭蓋内病変の奏効期間（IC-DR）]

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者

- 1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-2～5 併合コホート）：
IC-DR が 6 ヶ月以上であった患者は、頭蓋内奏効が認められた 7 例中 6 例であり、増悪せずに生存していた。
- 2 レジメン又は 3 レジメンの ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-4 及び 5 併合コホート）：
IC-DR が 6 ヶ月以上であった患者は、頭蓋内奏効後に PD 又は死亡した患者で 1 例中 1 例、増悪せずに生存していた患者で 4 例中 3 例であった。
- クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者（EXP-2 及び 3A 併合コホート）：
IC-DR が 6 ヶ月以上であった患者は、頭蓋内奏効が認められた 2 例中 2 例であり、増悪せずに生存していた。
- クリゾチニブ以外の ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-3B コホート）：
CNS 転移を有する日本人患者はいなかった。

●無増悪生存期間（PFS）

全体集団

ALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者

- ・ 1レジメン以上のALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-2～5併合コホート）：
PFSの中央値は7.4ヵ月 [95%CI：5.6ヵ月, 11.0ヵ月] であった。197例のうち、100例（50.8%）はPD又は死亡が認められ、78例（39.6%）はPDに関する追跡調査を継続していた。また、97例（49.2%）が打ち切りとなり、打ち切りの主な理由は「増悪前に新たな抗がん治療を開始」が12例（6.1%）であった。
- ・ 2レジメン又は3レジメンのALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-4及び5併合コホート）：
PFSの中央値は6.9ヵ月 [95%CI：5.4ヵ月, 9.5ヵ月] であった。
- ・ クリゾチニブのみ又はクリゾチニブ及び化学療法による前治療歴がある患者（EXP-2及び3A併合コホート）：
PFSの中央値は推定不可 [95%CI：12.5ヵ月, 推定不可] であった。
- ・ クリゾチニブ以外のALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP-3Bコホート）：
PFSの中央値は5.5ヵ月 [95%CI：2.9ヵ月, 9.0ヵ月] であった。

無増悪生存期間[全体 ITT 集団、ICR 評価]

	EXP-2～5 併合 (n=197)	EXP-4 及び 5 併合 (n=111)	EXP-2 及び 3A 併合 (n=59)	EXP-3B (n=27)
PFS	7.4 ヵ月 [5.6, 11.0]	6.9 ヵ月 [5.4, 9.5]	推定不可 [12.5, 推定不可]	5.5 ヵ月 [2.9, 9.0]

ヵ月（中央値）、[] 95%信頼区間（Brookmeyer-Crowley 法）

●全生存期間（OS）

全体集団

- ・ 1レジメン以上のALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴がある患者（EXP2～5併合コホート）：
OSの中央値は推定できなかった。データカットオフ日時点で197例中144例（73.1%）が打ち切りとなり、打ち切りの主な理由は「生存」が134例（68.0%）であった。12ヵ月生存率は70.2% [95%CI：61.9%, 77.1%] であり、18ヵ月生存率は推定できなかった。

安全性

・有害事象

全体集団：

本剤と関連がある有害事象は 261/275 例 (94.9%) に認められ、主なもの (発現頻度 20% 以上) は高コレステロール血症 [集積用語 (集)] 224 例 (81.5%)、高トリグリセリド血症 (集) 166 例 (60.4%)、浮腫 (集) 119 例 (43.3%) 及び末梢性ニューロパチー (集) 82 例 (29.8%) であった。本剤と関連がある有害事象のうち Grade 3 又は 4 の有害事象は、それぞれ 101 例 (36.7%) 又は 13 例 (4.7%) であり、Grade 3 の主なもの (発現頻度 10% 以上) は高コレステロール血症 (集) 39 例 (14.2%) 及び高トリグリセリド血症 (集) 36 例 (13.1%)、Grade 4 の主なもの (発現頻度 2% 以上) は高トリグリセリド血症 (集) 7 例 (2.5%) であった。

本剤と関連がある有害事象により投与を中止した患者は 7 例 (2.5%) で、内訳は認知障害、錯乱状態、水頭症、白血球増加症、肺臓炎、耳鳴、感情不安定/幻聴/幻視各 1 例であった。投与中止に至った、本剤と関連がある有害事象のほとんどは (白血球増加症を除く) CNS 又は呼吸器系の事象であった。

日本人集団：

本剤と関連がある有害事象は 38/39 例 (97.4%) に認められ、主なもの (発現頻度 20% 以上) は高コレステロール血症 (集) 31 例 (79.5%)、高トリグリセリド血症 (集) 30 例 (76.9%)、末梢性ニューロパチー (集) 15 例 (38.5%) 及び浮腫 (集) 14 例 (35.9%) であった。本剤と関連がある有害事象のうち Grade 3 の主なもの (10% 以上) は高トリグリセリド血症 (集) 10 例 (25.6%) 及び高コレステロール血症 (集) 6 例 (15.4%) で、Grade 4 のものは高コレステロール血症 (集) 1 例 (2.6%) であった。

本剤と関連がある有害事象により投与を中止した患者は耳鳴 1 例 (2.6%) であった。

・重篤な有害事象

全体集団：

本剤と関連がある重篤な有害事象は 19/275 例 (6.9%) に認められ、主なものは認知への影響 (集) 2 例 (0.7%) であった。そのうち 1 例 (精神状態変化) が未回復であり、他は回復した。また、Grade 3 の重篤な有害事象は 12 例 (4.4%)、Grade 4 は 3 例 (1.1%) であった。

日本人集団：

本剤と関連がある重篤な有害事象は 2/39 例 (5.1%) に認められ、末梢性感覚ニューロパチー及び迷走神経障害各 1 例 (各 2.6%) であった。Grade 3 又は 4 の重篤な有害事象は報告されなかった。

・死亡

全体集団：

26/275 例 (9.5%) が本剤投与期間中又は最終投与後 28 日以内に死亡し、38 例 (13.8%) が最終投与後 29 日以降に死亡した。本剤と関連がある死亡例はなかった。

日本人集団：

4/39 例 (10.3%) が本剤投与期間中又は最終投与後 28 日以内に死亡し、6 例 (15.4%) が最終投与後 29 日以降に死亡した。いずれも疾患進行による死亡であった。

(集積用語については「V-5. 臨床成績」の項参照)

以上の結果より、前治療として ALK チロシンキナーゼ阻害剤による治療を受けた *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者において、本剤の臨床的に意味のあるベネフィットが示され、忍容性は概して良好であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験)⁴⁾

ALK 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験の第 II 相パートにおいて、1 レジメン以上の ALK チロシンキナーゼ阻害剤の治療歴を有する *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 197 例 (うち日本人 31 例) での独立画像評価委員会による奏効率 (主要評価項目) は 47.2% (95%信頼区間: 40.1%、54.4%) であった。

安全性評価対象例 275 例中 (日本人 39 例を含む) 261 例 (94.9%) に副作用が認められた。主な副作用は、高コレステロール血症 (81.5%)、高トリグリセリド血症 (60.4%)、浮腫 (43.3%)、末梢性ニューロパチー (29.8%)、体重増加 (18.2%)、疲労 (13.1%)、下痢 (10.5%)、関節痛 (10.2%) 等であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果: *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

②国際共同第Ⅲ相試験（外国人データを含む、B7461006 試験）¹¹⁾

化学療法未治療*の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、クリゾチニブ単剤療法に対するロルラチニブ単剤療法の PFS 延長効果における優越性を検証した第Ⅲ相試験

*：無作為化の 12 ヶ月以上前に術前又は術後補助療法が実施された患者の登録は認められた。

目的	<p><u>主要目的</u> 化学療法未治療*の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、クリゾチニブ単剤療法に対するロルラチニブ単剤療法の PFS 延長効果における優越性の検証</p>
試験デザイン	<p>実施国：日本、イタリア、スペイン 等 無作為化、非盲検、多施設、国際共同、並行群間比較</p>
対象	<p>局所進行又は転移性の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する全身治療歴がない成人患者 296 例（うち日本人 48 例） ・ロルラチニブ群：149 例（投与例数 149 例、うち日本人患者 25 例） ・クリゾチニブ群：147 例（投与例数 142 例、うち日本人患者 22 例） 解析対象集団： FAS（最大の解析対象集団）：無作為化されたすべての患者 SAS（安全性解析対象集団）：治験薬を 1 回以上投与した全例。ただし、無作為化後に治験薬投与を受けなかった患者は SAS から除外した。</p>
主な登録基準	<p>・診断 a. 患者集団： 局所進行（集学的治療が適さないステージⅢB）又は転移性（ステージⅣ） 〔American Joint Committee on Cancer ver 7.0 による判定〕の ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC であると組織学的又は細胞学的に診断された患者。 Ventana ALK（D5F3）コンパニオン診断 Assay による免疫組織化学（immunohistochemistry：IHC）（検査装置は Ventana ULTRA 又は XT を使用）を行い、ALK の状態を判定。 b. 腫瘍の要件： RECIST ver 1.1 に基づく頭蓋外の測定可能標的病変を 1 つ以上有し、当該病変に放射線療法が実施されていない患者。中枢神経系（CNS）転移を有する患者は無症候性であることに加えて、以下のいずれかの基準を満たすこと： 1. 未治療で、現在コルチコステロイド治療を必要としない患者、あるいはプレドニゾン 10mg QD 以下又は同等量の薬剤を安定して、又は漸減しながら使用している患者 2. 局所治療が完了し、無作為化前に放射線療法又は外科手術による急性毒性から完全に回復している患者。CNS 転移に対してコルチコステロイド治療を行った場合は、治療の中止後、4 週間以上神経学的に安定している患者 3. MRI で可視化できる軟膜病変又は癌性髄膜を有する、又はベースライン時の脳脊髄液（CSF）細胞診で陽性の患者 ・分子標的薬（例：ALK TKI）、血管新生阻害薬、免疫療法、化学療法などを含め、進行（集学的治療が適さないステージⅢB）又は転移性（ステージⅣ）の NSCLC に対する全身治療歴がない患者。より早期のステージの NSCLC に対する治療歴がある患者は、無作為化の 12 ヶ月以上前に完了している場合のみ本試験への組み入れを許容した。</p>

主な登録基準 (続き)	<ul style="list-style-type: none"> Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が 0、1 又は 2 の患者 18 歳以上（日本では 20 歳以上）の患者 適切な骨髄、脾、腎、肝機能を有する患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 無作為化前 4 週間以内に大手術を受けた患者 無作為化前 2 週間以内に、放射線療法（CNS 転移に対する定位又は部分照射を含む）を受けた患者。無作為化前 4 週間以内に全脳照射を受けた患者及び無作為化前 48 時間以内に CNS 以外に対して緩和的放射線療法を受けた患者も除外した。 現在又は治験登録前 3 ヶ月以内に、臨床上問題となる動脈及び静脈の血管性疾患並びに非血管性心疾患を有する患者 治験担当医師により、無作為化前 1 ヶ月以内に急性膵炎の素因となるような特徴（例：コントロール不能な高血糖、進行中の胆石症）を有していると判断された患者 広範囲に及ぶ播種性／両側性の間質性線維症又は間質性肺疾患（ILD）の既往歴、あるいは Grade 3 又は 4 の間質性線維症又は ILD の合併症（肺臓炎、過敏性肺臓炎、間質性肺炎、ILD、閉塞性細気管支炎及び肺線維症の既往歴を含む）が認められる患者 その他の急性又は慢性の医学的あるいは精神的状態（直近 1 年以内あるいは現時点での自殺念慮あるいは自殺行動を含む）や臨床検査値異常がある患者
試験方法	<p>296 例の患者を脳転移（あり vs なし）及び民族（アジア人 vs 非アジア人）を層別因子として約 1：1 の割合で以下のとおり無作為に割り付け</p> <ul style="list-style-type: none"> ロルラチニブ群： 100mg（25mg 錠剤×4 錠）QD を経口投与 クリゾチニブ群： 250mg（250mg カプセル×1 カプセル）BID を経口投与
評価項目	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目 BICR（盲検下での独立中央判定）評価による無増悪生存期間（PFS）（RECIST ver 1.1） 副次評価項目 治験担当医師の評価による全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）、BICR 及び治験担当医師の評価による客観的奏効（OR）、BICR 評価（RECIST ver 1.1）による頭蓋内病変の奏効率（intracranial objective response：IC-ORR）、頭蓋内病変の無増悪期間（IC-TTP）、奏効期間（DR）及び頭蓋内病変の奏効期間（IC-DR）、奏効までの期間（time to tumor response：TTR）及び頭蓋内病変の奏効までの期間（intracranial time to tumor response：IC-TTR）、PFS2 <p>安全性</p> <p>有害事象（NCI CTCAE v. 4. 03 によりグレード判定）、臨床検査値異常（NCI CTCAE v. 4. 03 によりグレード判定）、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、体重、心電図、心エコー又はマルチゲート収集法（MUGA）スキャン、眼科検査データ</p>

解析方法	PFS 及び OS の中間解析： 本試験は、主要評価項目である BICR 評価による PFS を 1 回の中間解析及び最終解析で検証するようデザインされた。PFS の有効性の限界値は、Lan-DeMets (O'Brien-Fleming 型) の α 消費関数を用いて算出した。(有意水準 0.025 (片側) の片側層別ログランク検定)
------	--

有害事象、臨床検査値異常：Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる

<結果>

データカットオフ日：2020 年 3 月 20 日 (中間解析)

中間解析は、BICR 評価により約 133 件の PFS イベント (PFS の最終解析に予定された 177 件のイベントの 75%) が記録された時点で実施することとした。本試験で無作為化された全ての患者を対象に中間解析を実施した。2020 年 3 月 20 日のデータカットオフ日時点で 127 件の PFS イベント (PFS の最終解析に必要な PFS イベント全体の 72%) が認められた後に中間解析を実施した。

有効性

主要評価項目

化学療法未治療*の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 296 例 (うち日本人 48 例) に、本剤又はクリゾチニブを投与した結果、本剤は主要評価項目である PFS において、クリゾチニブ群に対して優越性を示した (独立判定委員会による評価)。

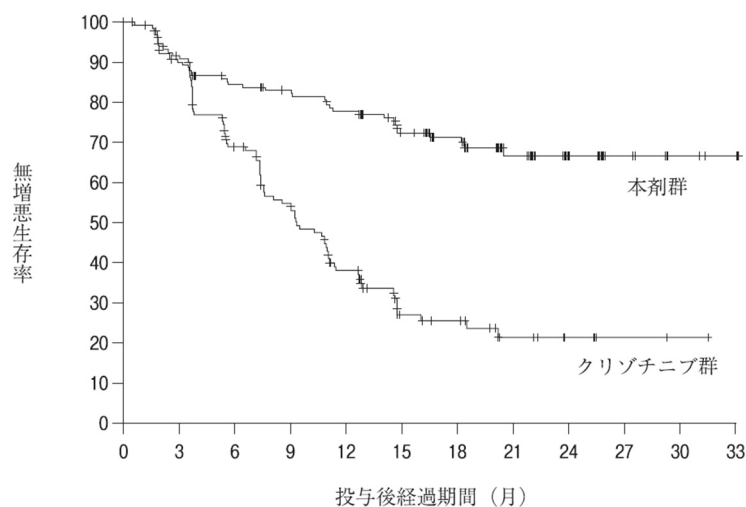
*：無作為化の 12 ヶ月以上前に術前又は術後補助療法が実施された患者の登録は認められた。

無増悪生存期間 (PFS)

	本剤群 (n=149)	クリゾチニブ群 (n=147)
中央値 (月) (95%信頼区間)	推定不能 (推定不能, 推定不能)	9.3 (7.6, 11.1)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.28 (0.191, 0.413)	
p 値 ^{a)}	<0.0001	

a) 層別ログランク検定 (有意水準 (片側) 0.008)

無増悪生存期間（PFS）のKaplan-Meier 曲線



at risk数	
本剤群	149 129 118 113 105 73 59 33 20 11 4 2
クリゾチニブ群	147 120 84 62 39 19 16 8 4 2 1 0

副次評価項目

●全生存期間（OS）

中間解析のデータカットオフ日時点で、両投与群の患者の大部分は生存していた。OSの最終解析に必要な死亡例数198例のうち死亡は51例（26%）であり、OSの有効性を評価するための限界値は超えなかった。OSのハザード比（HR）は、クリゾチニブ群と比較して、本剤投与群では死亡リスクが28%低下することを示した[HR=0.72（95% CI:0.414, 1.249）]。死亡は本剤投与群で15.4%、クリゾチニブ群で19.0%に認められた。いずれの投与群でもOS中央値は推定できなかった。

●治験担当医師の評価によるPFS（RECIST ver 1.1）

副次評価項目である治験担当医師の評価によるPFS（RECIST ver 1.1）の結果は、主要評価項目であるBICR評価によるPFS（RECIST ver 1.1）の結果と一致した。治験担当医師の評価によるPFSは、クリゾチニブ投与群に比べて本剤投与群で長かった。HRは0.21（95% CI:0.144, 0.307, p<0.0001）であった。治験担当医師の評価に基づくPFSの中央値（95% CI）は、本剤投与群で推定不能（推定不能、推定不能）であり、クリゾチニブ群で9.1ヵ月（7.4, 10.9）であった。

●BICR評価による客観的奏効期間（ORR）（RECIST ver 1.1）

ORRは、クリゾチニブ群と比較して本剤投与群の方が高かった[75.8%（95% CI:68.2, 82.5）vs 57.8%（95% CI:49.4, 65.9）, p=0.0005]。

●治験担当医師の評価によるORR（RECIST ver 1.1）

治験担当医師の評価によるORRは、クリゾチニブ群と比較して本剤投与群で高かった[80.5%（95% CI:73.3, 86.6）vs 61.9%（95% CI:53.5, 69.8）, p=0.0002]。

●BICR 評価による奏効期間 (DOR) (RECIST ver 1.1)

本剤投与群では、BICR 評価による DOR の中央値 (95% CI) を推定することはできず、データカットオフ日時点で約 75% の患者が奏効を維持していた。クリゾチニブ群の DOR の中央値は 11.0 ヶ月 (95% CI : 9.0, 12.9) であった。DOR が 12 ヶ月以上であった患者の割合は、本剤投与群で 69.9%、クリゾチニブ群で 27.1% であった。

●BICR 評価による奏効までの期間 (TTR)

BICR 評価により OR が確認された患者では、両投与群の TTR 中央値 (Q1, Q3) は同じであり [1.8 ヶ月 (1.7, 1.9)]、投与期間中の最初の腫瘍評価のためのスキャン実施時点がおおよその時点であった。

●BICR 評価による頭蓋内病変の無増悪期間 (IC-TTP) (改変 RECIST ver 1.1)

頭蓋内病変の PD までの期間は、クリゾチニブ群に比べて本剤投与群で長く、HR は 0.07 であった (95% CI : 0.026, 0.170, $p < 0.0001$ 。IC 進行リスクの 93% 低下に相当する)。IC-TTP の中央値 (95% CI) は、本剤投与群では推定不能であり、クリゾチニブ群では 16.6 ヶ月 (11.1, 推定不能) であった。12 ヶ月時点の頭蓋内病変の無増悪率は、本剤投与群で 96.2% (95% CI : 91.1%, 98.4%)、クリゾチニブ群で 59.7% (95% CI : 48.7%, 69.0%) であった。

ベースライン時に CNS 転移病変を有していた患者では、IC-TTP の中央値 (95% CI) は、本剤投与群では推定不能であり、クリゾチニブ群では 7.3 ヶ月 (3.7, 9.3) であった。ベースライン時に CNS 転移病変を有していなかった患者では、両投与群で IC-TTP 中央値 (95% CI) を推定できなかった。

CNS 以外の部位における PD 及び死亡を競合リスクとして調整した、最初に認められた PD が CNS である確率を、クリゾチニブ群と比較して本剤投与群は低下させた [HR (95% CI) : 0.06 (0.022, 0.182)]。

●BICR 評価による頭蓋内病変の奏効率 (IC-ORR) (改変 RECIST ver 1.1)

ベースライン時に CNS 転移病変に測定可能又は測定不能病変を有する患者 (本剤投与群 38 例、クリゾチニブ群 40 例を含む) において、BICR 評価による IC-ORR は、クリゾチニブ群と比較して本剤投与群で高く [65.8% (95% CI : 48.6, 80.4) vs 20.0% (95% CI : 9.1, 35.6), $p < 0.0001$]、IC-CR 率はそれぞれ 60.5% 及び 15.0% であった。測定可能な CNS 転移病変を 1 つ以上有する患者 (本剤投与群 17 例及びクリゾチニブ群 13 例を含む) の IC-ORR は、本剤投与群で 82.4% (95% CI : 56.6, 96.2)、クリゾチニブ群で 23.1% (95% CI : 5.0, 53.8) であり、IC-CR 率はそれぞれ 70.6% 及び 7.7% であった。

●BICR 評価による頭蓋内病変の奏効期間 (IC-DOR) (改変 RECIST ver 1.1)

ベースライン時に CNS 転移病変に測定可能又は測定不能病変を有し、CR 又は PR が確定した患者では、本剤投与群の IC-DOR 中央値は推定不能 (95% CI: 推定不能, 推定不能) であり、クリゾチニブ群では 9.4 ヶ月 (95% CI: 6.0, 11.1) であった。測定可能な CNS 転移病変を 1 つ以上有し、CR 又は PR が確定した患者では、IC-DOR 中央値は本剤投与群では推定不能であり、クリゾチニブ群では 10.2 ヶ月 (95% CI: 9.4, 11.1) であった。

IC-DOR が 12 ヶ月以上の患者の割合は、本剤投与群 (全ての CNS 転移: 72.0%, 1 つ以上の測定可能な CNS 転移: 78.6%) の方がクリゾチニブ群 (全ての CNS 転移及び 1 つ以上の測定可能な CNS 転移: 0%) より高かった。

●BICR 評価による頭蓋内病変の奏効までの期間 (IC-TTR) (改変 RECIST ver 1.1)

ベースライン時に CNS 転移病変を有し、CR 又は PR が確認された患者において、IC-TTR の中央値 (Q1, Q3) は投与群間で同程度であり、本剤投与群では 1.9 ヶ月 (1.8, 3.7)、クリゾチニブ群では 1.8 ヶ月 (1.7, 2.7) であった。ベースライン時に CNS 転移病変に測定可能病変を 1 つ以上有する患者において、IC-TTR 中央値 (Q1, Q3) は投与群間で同程度であり、本剤投与群では 1.9 ヶ月 (1.8, 3.5)、クリゾチニブ群では 1.9 ヶ月 (1.8, 1.9) であった。

●患者報告アウトカム (PRO)

EORTC QLQ-C30

クリゾチニブ群と比較して、本剤投与群では EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL のベースラインからの全体的な改善が大きかった ($p=0.0096$)。本剤投与群では、ベースラインからの平均変化における全般的 QOL の改善が第 2 サイクルと早期に認められ、経時的に維持された。

それぞれの EORTC QLQ-C30 の機能領域において、投与群間で臨床的に意味のある (10 ポイント以上の差) 又は顕著な数値上の差は認められず、本剤投与群に数値上の改善 (推定平均値の差, p 値) が認められたのは、身体 (2.02, $p=0.1897$)、役割 (2.09, $p=0.2999$)、心理 (2.58, $p=0.0553$)、社会 (2.27, $p=0.2118$) の機能スケールであり、認知 (-3.18, $p=0.0588$) の改善はクリゾチニブ群の方が良好であった。

EORTC QLQ-C30 の全般的 QOL が改善 (ベースラインから 10 ポイント以上変化) した患者の割合は、本剤投与群 (41.8%) とクリゾチニブ群 (42.6%) で同程度であった。

EORTC QLQ-LC13

肺癌の症状 (咳嗽、呼吸困難又は胸痛) で構成した複合評価項目の TTD に治療群間の差は認められなかった。胸痛、呼吸困難及び咳嗽の個々の症状の TTD に投与群間の差は認められなかった。両投与群において、ベースラインからの変化量は 3 つの肺癌の症状全てで改善し、咳嗽の臨床的に意味のある改善がサイクル 2 の早期に認められ、サイクル 18 まで持続した。

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L の EQ-VAS スコア及び指標のベースラインの平均スコアは、投与群間で同程度であった。

安全性

●副作用

本剤が投与された安全性評価対象例 149 例中（日本人 25 例を含む）144 例（96.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、高コレステロール血症（69.1%）、高トリグリセリド血症（62.4%）、浮腫（45.0%）、体重増加（26.2%）、末梢性ニューロパチー（22.1%）、認知障害（16.8%）、ALT 増加（16.1%）、下痢（15.4%）等であった。（「Ⅷ-8. 副作用」の項参照）

●重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度は、ロルラチニブ群で 34.2%、クリゾチニブ群で 27.5%であった。ロルラチニブ群で発現した因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は、肺炎、呼吸困難、呼吸不全、認知への影響（集）、発熱であった。クリゾチニブ群で発現した因果関係を問わない主な重篤な有害事象（発現頻度 2%以上）は肺炎及び発熱であった。いずれの投与群でも、発現頻度 5%超の因果関係を問わない重篤な有害事象は認められなかった。

●中止に至った有害事象

有害事象により投与を中止した患者の割合は、ロルラチニブ群で 6.7%、クリゾチニブ群で 9.2%であった。2 例以上の患者でロルラチニブの投与中止に至った有害事象は認知への影響（集）（錯乱状態）で、2 例に発現した。2 例以上に発現したクリゾチニブの投与中止に至った有害事象は、胸水（3 例）及び間質性肺疾患／肺臓炎（集）（2 例）であった。

●死亡

データカットオフ日時点で、全体として、本剤投与群の 23 例（15.4%）及びクリゾチニブ群の 28 例（19.7%）が死亡した。いずれの投与群でも、試験中の主な死亡理由は疾患進行であった [本剤投与群 17 例（11.4%）、クリゾチニブ群 23 例（16.2%)]。治験担当医師により治験薬によるものと判断された死亡は、本剤投与群で 2 例に認められたが、クリゾチニブ群では認められなかった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

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。（「I. 5（1）承認条件」の項参照）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ

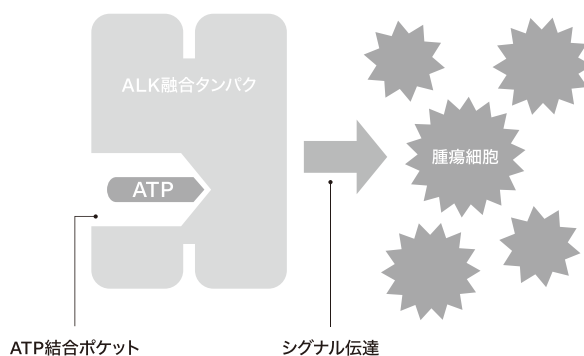
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12)、13)}

ロルラチニブは ALK に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。ロルラチニブは、ALK の発癌性変異体である ALK 融合タンパク及び既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤（クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブ）に対して耐性となる L1196M、G1269A、I1171T 及び G1202R 変異を有する ALK 融合タンパクのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC の病態

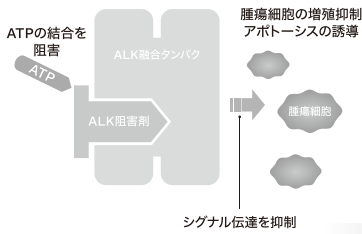


ALK 融合遺伝子の耐性変異による耐性獲得の機序は以下の 3 つに大別される¹³⁾。

1. 立体障害による薬物のキナーゼへの結合に対する直接的な障害（本図）
2. キナーゼにおける薬物の結合部位の立体構造の変化
3. キナーゼに対する ATP 結合能の上昇

ALK 融合タンパク

既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤

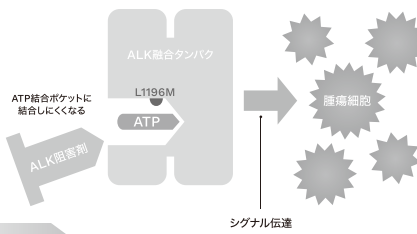


ロープレナ

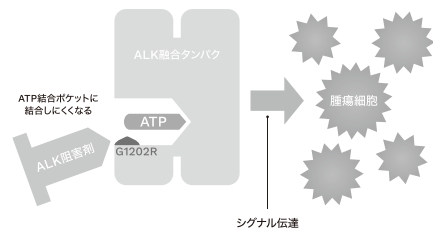
変異型 ALK 融合タンパク

既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤の投与後、ALK 融合タンパクに二次耐性変異(L1196M、G1202R等)が発現することがある。これらの耐性変異が発現すると、既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤は ATP 結合ポケットに結合しにくくなる¹³⁾。

L1196M変異の場合

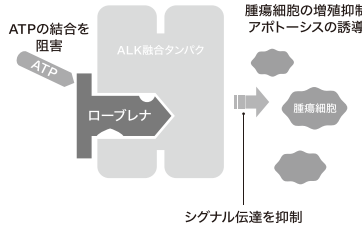


G1202R変異の場合

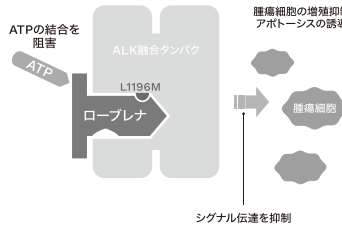


耐性変異

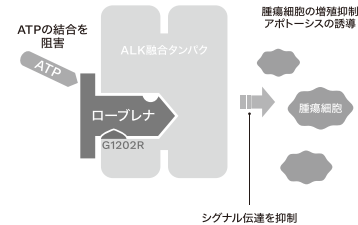
ロープレナは、既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤の二次耐性変異となった ALK 融合タンパク(変異型 ALK 融合タンパク)においても ATP 結合ポケットに結合し、チロシンキナーゼ活性を抑制する。



L1196M変異の場合



G1202R変異の場合



監修：公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター 基礎研究部 部長 片山 量平 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ALK キナーゼ領域に対する作用(酵素レベル)(*in vitro*)¹⁴⁾

①野生型 ALK 及び変異型 ALK に対する作用

ロルラチニブの野生型 ALK 及び変異型 ALK に対する作用を、生化学酵素アッセイを用いて評価した。その結果、ロルラチニブの組換えヒト野生型 ALK に対する阻害定数(K_i 値)は 0.2nmol/L 未満であり、L1196M をはじめとする第 2 世代 ALK チロシンキナーゼ阻害剤耐性変異を含む変異型 ALK に対する K_i 値は 0.1~0.9nmol/L であった。

野生型 ALK 及び変異型 ALK に対する阻害作用 (酵素レベル)

	K _i 値 [幾何平均値 (95%信頼区間* ¹)]				活性比* ²
	ロルラチニブ		クリゾチニブ		
	n	nmol/L	n	nmol/L	
ALK 野生型及び変異体					
野生型 ALK	3	<0.2	127	0.7 (0.7, 0.8)	>4
ALK ^{L1196M}	3	0.7 (0.4, 1.3)	143	8.1 (7.6, 8.7)	12
ALK ^{G1269A}	2	0.9 (0.8, 1)	4	20 (18, 23)	22
ALK ^{F1174L}	1	<0.1	3	0.8 (0.7, 0.9)	>8
ALK ^{C1156Y}	1	<0.1	3	0.6 (0.1, 3.3)	>6
ALK ^{L1152R}	1	<0.1	3	2.2 (1.3, 3.6)	>22
ALK ^{I151Tins}	1	0.1	1	2.2	22
ALK ^{S1206Y}	1	0.2	1	1.3	7

*1 n=2 の場合には個別値を示した。

*2 クリゾチニブの K_i 値をロルラチニブの K_i 値で除した値。

②野生型 ALK 及び変異型 ALK^{I1171T} に対する作用¹⁴⁾

ロルラチニブの野生型 ALK 及び変異型 ALK^{I1171T} に対する作用を、ATP 競合的酵素キナーゼアッセイで評価した。その結果、ロルラチニブは組換え野生型 ALK 及び ALK^{I1171T} キナーゼドメインを阻害し、K_i 値はそれぞれ 0.1nmol/L 未満及び 0.3nmol/L であった。1mmol/L の ATP 存在下における野生型 ALK 及び ALK^{I1171T} に対する見かけの K_i 値 [K_i^{app}; 酵素に対する阻害剤の強固な結合に基づいて補正した 50%阻害濃度 (IC₅₀) 値] は、それぞれ 0.7nmol/L 及び 7.8nmol/L であった。

野生型 ALK 及び変異型 ALK^{I1171T} に対する阻害作用 (酵素レベル)

化合物	K _i 値 (nmol/L)		K _i ^{app} 値 (nmol/L)	
	野生型	I1171T	野生型	I1171T
ロルラチニブ	<0.1	0.3	0.7	7.8
クリゾチニブ	0.7	1.0	8.3	30

n=1

酵素はあらかじめ活性化させた後、マイクロ流体移動度シフトアッセイにより測定した。競合的阻害の K_i 値の算出には実験的に求めた ATP のミカエリス定数 (K_m 値、それぞれ野生型: 97 μmol/L、ALK^{I1171T}: 35 μmol/L) を用いた。

③ロルラチニブの主要代謝物のキナーゼに対する作用

ロルラチニブの主要代謝物の K_m レベルの ATP 存在下における野生型 ALK に対する作用を評価した。その結果、0.1、1 及び 10 μmol/L の濃度で野生型 ALK に対して活性を示さなかった。

主要代謝物及びロルラチニブの野生型 ALK に対する阻害作用 (酵素レベル)

濃度 (μmol/L)	阻害率 (%)	
	主要代謝物	ロルラチニブ
0.1	-2	100
1	1	99
10	-2	101

阻害率 (n=1) は K_m レベルの ATP (25 μmol/L) 存在下で測定した。

2) キナーゼ選択性（酵素・細胞レベル）（*in vitro*）¹⁴⁾

ロルラチニブのキナーゼ選択性を標的キナーゼである ALK と比較するために、206 種の組換えキナーゼに対する選択性を酵素レベルで評価した。その結果、ロルラチニブが ALK^{L1196M} と比較して 100 倍未満の選択性を示すキナーゼとして 11 種のキナーゼが同定された。

ロルラチニブのキナーゼ選択性（酵素レベル）

キナーゼ	IC ₅₀ 値 (K _i 値) *1	選択性*2
	nmol/L	
ALK ^{L1196M} (陽性対照)	0.7 (K _i)	1
LTK (TYK1)	2.7	4
FER	3.3	5
FES (FPS)	6	9
PTK2B (FAK2)	14	19
TNK2 (ACK)	17	24
PTK2 (FAK)	17	25
NTRK2 (TrkB)	23 (K _i)	33
NTRK1 (TrkA)	24	34
NTRK3 (TrkC)	46	66
FRK (PTK5)	53	76
EGFR (ErbB1) T790ML858R	56	80

n=1

EGFR：上皮増殖因子受容体、FAK：接着斑キナーゼ、FRK：Fyn 関連キナーゼ、LTK：白血球チロシンキナーゼ、NTRK：神経栄養因子チロシン受容体キナーゼ、PTK：タンパクチロシンキナーゼ、TNK：非受容体チロシンキナーゼ、Trk：トロポミオシン受容体キナーゼ、TYK：チロシンキナーゼ

*1 阻害活性は K_m レベル ATP 存在下の IC₅₀ 値又は K_i 値（表中に示す）で示した。

*2 それぞれの IC₅₀ 値又は K_i 値を ALK^{L1196M} の K_i 値で除して求めた。

活性の可能性が示唆されたキナーゼの一部について、ロルラチニブの選択性を細胞レベルで評価した（陽性対照：EML4-ALKv1^{L1196M} を発現させた NIH3T3 細胞）。その結果、ロルラチニブの ALK^{L1196M} に対する活性（IC₅₀ 値：21nmol/L）は TrkA 及び TrkB と比較してそれぞれ 476 倍及び 11 倍であった。

ロルラチニブのキナーゼ選択性（細胞レベル）

細胞	測定対象	IC ₅₀ 値*	ALK-L1196M との選択性
		nmol/L	
NIH3T3-EML4-ALKv1 ^{L1196M}	EML4-ALKv1 ^{L1196M} リン酸化	21	1
TrkA-PAE	NGF 刺激による TrkA リン酸化	10000	476
TrkB-PAE	BDNF 刺激による TrkB リン酸化	229	11
A549	EGF 刺激による野生型 EGFR リン酸化	>10000	>476
PC9	内因性 EGFR ^{E746-A750De1} リン酸化	>10000	>476
NCI-H3255	内因性 EGFR ^{L858R} リン酸化	>10000	>476
NCI-H1975	内因性 EGFR ^{L858R/T790M} リン酸化	>10000	>476

n=1

BDNF：脳由来神経栄養因子、EGF：上皮増殖因子、NGF：神経成長因子、PAE：ブタ大動脈内皮細胞

* 受容体チロシンキナーゼリン酸化は ELISA 法によって測定し、K_m レベル ATP 存在下の IC₅₀ 値で示した。

3) 標的キナーゼリン酸化阻害作用（細胞レベル）（*in vitro*）¹⁴⁾

①変異型 ALK に対する作用

ロルラチニブの細胞における標的キナーゼに対する阻害作用を、ALK 融合タンパク及び臨床的に認められるクリゾチニブ耐性変異型 ALK 融合タンパクを用いて、ELISA 法又はウェスタンブロット法で評価した。その結果、ロルラチニブは NCI-H3122 (H3122) 細胞における EML4-ALKv1 及び NCI-H2228 (H2228) 細胞における EML4-ALKv3a/b の 1604 番目のチロシン残基 (Y1604) リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.4 及び 1.3nmol/L であった。また、数種類の ALK 融合タンパクバリエント (EML4-ALKv1、-ALKv2、-ALKv3a、-ALKv3b 及び KIF5B-ALK) を安定に発現する NIH3T3 マウス線維芽細胞株の ALK リン酸化 (Y1604) を同程度に阻害した。変異型 EML4-ALKv1 を発現する遺伝子導入 NIH3T3 細胞株の ALK リン酸化 (Y1604) に対するロルラチニブの IC₅₀ 値が 0.2~65nmol/L と広範囲にわたったことから、変異型 ALK の酵素活性に対するロルラチニブの阻害活性が、そのタイプ又は ALK タンパク上の位置に依存する可能性が示唆された。最も頻繁に発生する 2 種類の二次変異である EML4-ALKv1^{L1196M} 及び EML4-ALKv1^{G1269A} に対するロルラチニブの IC₅₀ 値はそれぞれ 21 及び 15nmol/L であった。

ALK 融合タンパクバリエント及び変異型 ALK のリン酸化に対する作用（細胞レベル）

	IC ₅₀ 値 (平均±標準誤差*)				IC ₅₀ 比 クリゾチニブ/ ロルラチニブ
	ロルラチニブ		クリゾチニブ		
	n	nmol/L	n	nmol/L	
内因性発現タンパク					
EML4-ALKv1 (H3122 細胞)	3	2.4±0.3	29	87±9	36
EML4-ALKv3a/b (H2228 細胞)	3	1.3±0.4	3	206±41	158
遺伝子導入 H3122 細胞株					
H3122-EML4-ALKv1 ^{L1196M}	7	11±0.3	6	535±73	49
H3122-EML4-ALKv1 ^{G1269A}	3	17±1.9	3	504±135	30
遺伝子導入 NIH3T3 細胞株					
EML4-ALKv1	5	1.5±0.4	101	80±37	53
EML4-ALKv2	2	1.4 (1.3, 1.5)	2	96 (100, 92)	69
EML4-ALKv3a	2	0.9 (0.8, 0.9)	2	55 (58, 53)	61
EML4-ALKv3b	2	1.0 (0.9, 1.0)	2	76 (89, 63)	76
KIF5B-ALK	3	0.5±0.2	3	29±6	58
EML4-ALKv1 ^{L1196M}	5	21±2	101	843±382	40
EML4-ALKv1 ^{G1269A}	2	15 (6, 23)	4	605±90	40
EML4-ALKv1 ^{F1174L}	2	0.2 (0.2, 0.2)	4	165±36	825
EML4-ALKv1 ^{C1156Y}	2	1.6 (0.3, 3)	4	478±153	299
EML4-ALKv1 ^{L1152R}	2	9 (2, 16)	4	1026±71	114
EML4-ALKv1 ^{G1202R}	4	65±23	4	1148±471	18
EML4-ALKv1 ^{I1151Tins}	2	46 (46, 45)	2	3039 (3000, 3078)	66
EML4-ALKv1 ^{S1206Y}	1	4.2	1	626	149
EML4-ALKv1 ^{I1171T}	3	7.1±2.0	3	240±68	34

細胞はロルラチニブ、クリゾチニブ又は溶媒で無血清培地中 1 時間処理した後溶解させた。細胞溶解液中の ALK 第 1604 チロシン残基 (Y1604) のリン酸化は PathScan[®]Phospho-ALK 化学蛍光サンドイッチ ELISA キットを用いて測定した。IC₅₀ 値は 4 パラメータ分析法を用いて濃度-反応曲線をフィッティングさせて算出した。

* n=2 の場合には個別値を括弧内に示した。

②EML4-ALKv1^{I1171T}に対する作用

ロルラチニブの EML4-ALKv1^{I1171T} 自己リン酸化阻害作用を、EML4-ALKv1^{I1171T} 融合遺伝子を導入した NIH3T3 細胞株を用いて ELISA 法で評価した。その結果、ロルラチニブは NIH3T3 細胞における ALKv1^{I1171T} のリン酸化を阻害し、IC₅₀ 値は 7.1nmol/L であった。

4) 細胞増殖阻害作用 (*in vitro*)¹⁴⁾

ロルラチニブの細胞増殖阻害作用を、ALK 融合タンパクを発現するヒト NSCLC 細胞及びマウス Ba/F3 細胞株を用いて生細胞由来の ATP 量を指標に評価した。その結果、ロルラチニブは内因性 EML4-ALK 融合タンパクを発現する H3122 及び H2228 ヒト NSCLC 細胞の増殖を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.4 及び 1.3nmol/L であった。また、H3122 細胞ではアポトーシスを誘導し、IC₅₀ 値は 4.9nmol/L であった。

ロルラチニブは、変異型 EML4-ALKv1^{L1196M} 及び EML4-ALKv1^{G1269A} を発現する H3122 細胞の増殖を阻害し、IC₅₀ 値はいずれの変異型においても 30nmol/L であった。またロルラチニブはアポトーシスを誘導し、IC₅₀ 値はそれぞれ 29 及び 28nmol/L であった。

ロルラチニブの細胞増殖阻害作用

細胞株	ALK 融合タンパク	IC ₅₀ 値 (平均±標準偏差)				IC ₅₀ 比 クリゾチニブ/ ロルラチニブ
		ロルラチニブ		クリゾチニブ		
		n	nmol/L	n	nmol/L	
ALK 融合タンパク：細胞増殖阻害*1						
H3122	内因性 EML4-ALKv1	4	2.4±0.3	4	108±29	45
H2228	内因性 EML4-ALKv3a/b	3	1.3±0.1	3	118±14	91
H3122	導入 EML4-ALKv1 ^{L1196M}	3	30±7	3	838±154	28
H3122	導入 EML4-ALKv1 ^{G1269A}	4	30±16	4	623±251	21
Ba/F3	導入 EML4-ALKv1 ^{I1171T}	5	14±12	5	225±148	16
ALK 融合タンパク：アポトーシス誘導*2						
H3122	内因性 EML4-ALKv1	3	4.9±0.2	3	149±8	30
H3122	導入 EML4-ALKv1 ^{L1196M}	3	29±6	3	1520±372	52
H3122	導入 EML4-ALKv1 ^{G1269A}	3	28±5	3	1526±291	55

*1 細胞増殖は CellTiter-Glo[®]アッセイキットを用いて測定。

*2 アポトーシス誘導は Caspase-Glo[®]3/7 アッセイキットを用いて測定。

「VI-2. (2) 3) ①変異型 ALK に対する作用」の項参照

b) BID 経口投与時のリン酸化阻害及び抗腫瘍効果

H3122-EML4-ALKv1^{L1196M}腫瘍が定着した (300mm³) マウス (n=15) にロルラチニブ 0、0.3、1、3、10 及び 20mg/kg BID 又はクリゾチニブ 75mg/kg BID を 13 日間経口投与し、リン酸化阻害作用及び抗腫瘍効果を評価した。その結果、ロルラチニブは ALK リン酸化を阻害したが、0.3、1 及び 3mg/kg BID では投与 24 時間後に ALK リン酸化のリバウンドが認められた。また、0.3、1 及び 3mg/kg BID でそれぞれ 52%、70%及び 98%の腫瘍増殖阻害が認められ、10 及び 20mg/kg BID ではそれぞれ 63%及び 61%の腫瘍退縮が認められた。いずれの用量においても、ロルラチニブの抗腫瘍効果は溶媒対照と比較して統計学的に有意であった (p<0.0005、一元配置分散分析及び最小有意差法)。

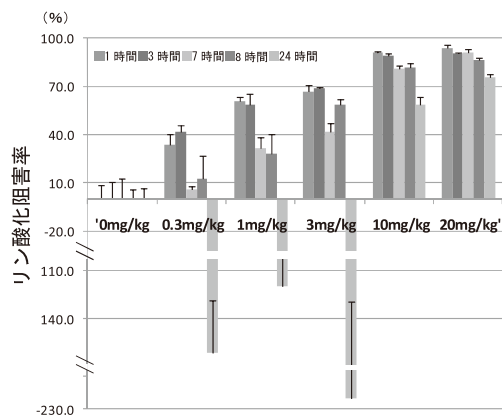
H3122-EML4-ALKv1^{L1196M}腫瘍皮下移植モデルにおける
ロルラチニブの経口投与時 (BID) の抗腫瘍効果

1 日用量 (mg/kg)	C _{max} /C _{av} (nmol/L、 非結合型)	リン酸化阻害率 (%)					抗腫瘍効果	p 値
		1h	3h	7h	8h	24h		
0.6	25/12	34	42	6	13	-161	52% TGI	<0.0005
2	100/48	67	59	32	29	-120	70% TGI	<0.00001
6	310/152	67	69	42	58	-224	98% TGI	<0.00001
20	1542/760	91	89	81	82	59	63% Reg	<0.00001
40	3730/1786	94	91	91	87	76	61% Reg	<0.00001

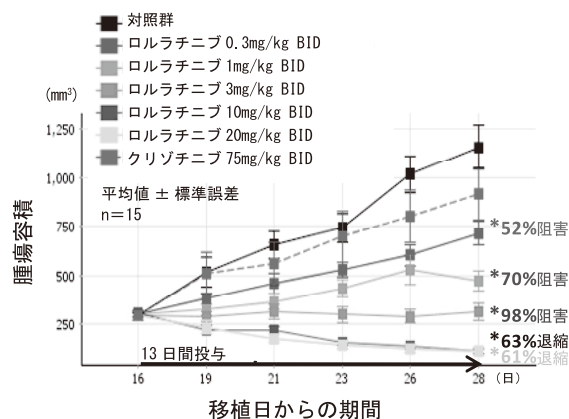
BID : 1 日 2 回、TGI : 腫瘍増殖阻害、Reg : 腫瘍退縮

BID 経口投与時の EML4-ALKv1^{L1196M} リン酸化及び腫瘍増殖に対する阻害作用

リン酸化阻害作用



腫瘍増殖阻害作用



総リン酸化 ALK 量は ELISA 法により測定し、対照群に対する阻害率 (%) で示した。腫瘍容積は週 3 回測定した。投与終了時に血漿及び腫瘍検体を採取して PK/PD 解析を実施した。

エラーバーは標準誤差を示す。

* p<0.0005 (対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)

c) BID 経口投与時の PK/PD 相関

・リン酸化阻害の PK/PD 相関

H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 腫瘍が定着した (約 300mm³) マウス (n=15) にロルラチニブ 0.3、1、3、10 及び 20mg/kg BID を 12 日間、また、H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 腫瘍が定着した (約 500mm³) マウス (n=3) にロルラチニブ 0.3、1、3 及び 10mg/kg BID を 4 日間経口投与し、リン酸化阻害の PK/PD 相関を評価した。その結果、いずれの試験においてもリン酸化は用量及び時間に依存して阻害され、12 日間投与試験では 20 及び 40mg/kg/日で最大の薬理効果 (E_{max}) が得られた。ALK チロシンキナーゼ阻害に対するロルラチニブ血漿濃度の PK/PD 相関を数学的プール PK/PD モデルを用いて定量化した結果、非結合型薬物濃度の EC₅₀ 推定値は 36nmol/L であった。

・抗腫瘍効果の PK/PD 相関

H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 腫瘍が定着した (約 300mm³) マウス (n=15) にロルラチニブ 0、0.3、1、3、10 及び 20mg/kg BID を 13 日間経口投与し、抗腫瘍効果の PK/PD 相関を評価した。その結果、ロルラチニブは用量依存的な抗腫瘍効果を示し、10 及び 20mg/kg BID で E_{max} (約 62%の腫瘍退縮) に到達した。ロルラチニブ血漿中濃度と抗腫瘍効果の PK/PD 相関を修正間接反応 PK/PD モデルによって定量的に評価した結果、抗腫瘍効果が C_{av} 又は AUC に依存すると仮定したときの腫瘍増殖停止 (100%TGI) に必要な非結合型濃度の推定値は 51nmol/L であった。

以上より、ALK チロシンキナーゼ阻害に関する EC₅₀ 値 (36nmol/L) は腫瘍増殖停止に必要な濃度 (51nmol/L) とほぼ同程度であり、ALK を 50%阻害することにより腫瘍増殖が停止することが示唆された。

d) 皮下投与時の抗腫瘍効果と標的リン酸化阻害の関係及び PK/PD 相関

H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 腫瘍が定着した (310mm³) マウス (n=10~12) にロルラチニブ 0、0.5、1.5、5、15 及び 40mg/kg/日を 13 日間皮下持続投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、0.5 及び 1.5mg/kg/日ではそれぞれ 49%及び 84%の腫瘍増殖阻害が認められ、5、15 及び 40mg/kg/日では 30%~57%の腫瘍退縮が認められた。また、ALK の持続的阻害が 89%以上、60%、約 30%、約 10%のとき、それぞれ 57%の腫瘍退縮、30%の腫瘍退縮、84%の腫瘍増殖阻害、約 50%の腫瘍増殖阻害が認められた。

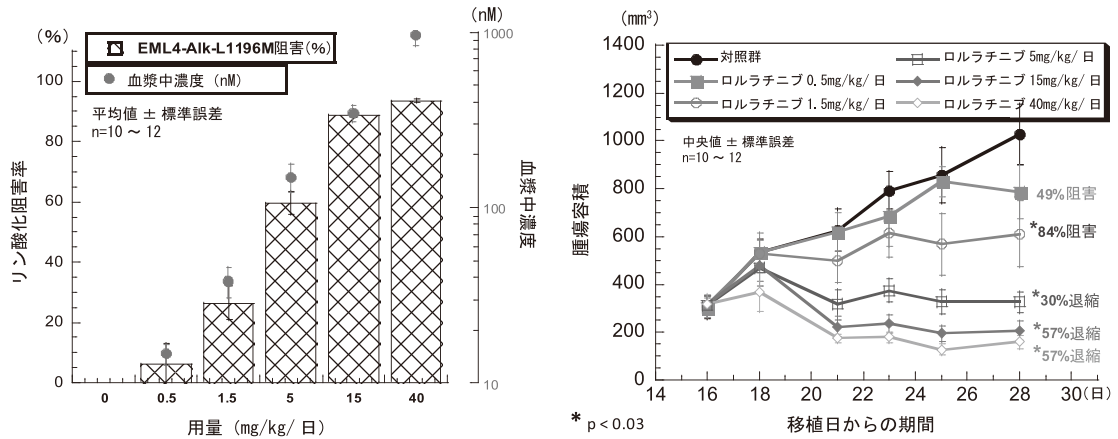
定常状態の非結合型血漿中濃度と ALKv1^{L1196M} リン酸化阻害及び腫瘍増殖阻害の関係は Hill 関数解析によって検討し、PK/PD 相関を評価した。その結果、ALK チロシンキナーゼ阻害に関する EC₅₀ 値は 66nmol/L、抗腫瘍効果に関する EC₅₀ 値 (腫瘍増殖静止に対応する) は 68nmol/L であり、50%の ALK チロシンキナーゼ阻害によって腫瘍増殖停止がもたらされることが示された。

H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 腫瘍皮下移植モデルにおける
ロルラチニブの皮下持続投与時の抗腫瘍効果

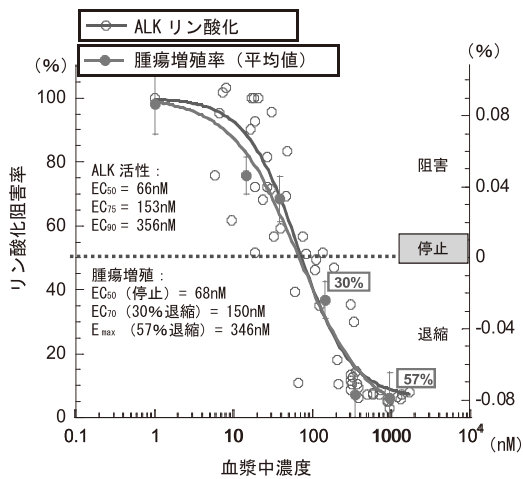
1 日用量 (mg/kg)	C _{av} (nmol/L、非結合型)	リン酸化阻害率 (%)	抗腫瘍効果	p 値
0.5	15	6.2	49% TGI	0.00342
1.5	38	27	84% TGI	<0.00001
5	150	60	30% Reg	<0.00001
15	346	89	57% Reg	<0.00001
40	961	94	57% Reg	<0.00001

TGI : 腫瘍増殖阻害、Reg : 腫瘍退縮

皮下持続投与時の EML4-ALKv1^{L1196M} リン酸化、腫瘍増殖に対する阻害作用及び PK/PD 相関
リン酸化阻害作用 腫瘍増殖阻害作用



PK/PD 相関



腫瘍容積は週 3 回測定し、投与 12 日に血漿及び腫瘍検体を採取して PK/PD 解析に用いた。腫瘍移植後 16 日の時点では血漿中薬物濃度が定常状態に達しておらず、腫瘍増殖が対数線形的でなかったことから TGI 又は腫瘍退縮は移植後 18 日の時点における腫瘍容積をもとに計算した。エラーバーは標準誤差を示す。
* p < 0.03
(対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)
E_{max} (Maximum Efficacy: 最大の薬理効果)

②H3122-EML4-ALKv1^{G1269A} 腫瘍皮下移植モデル

皮下投与時の抗腫瘍効果、標的リン酸化阻害及び PK/PD 相関

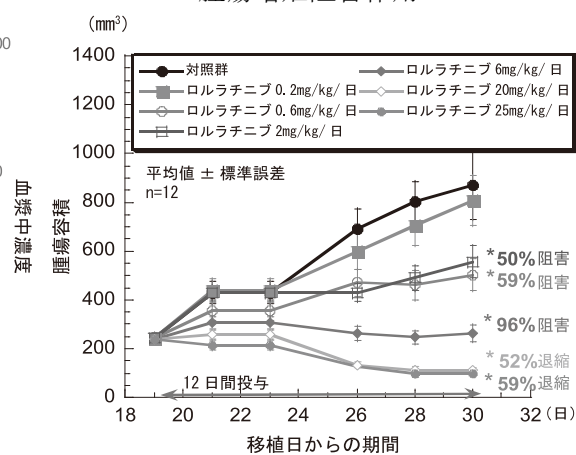
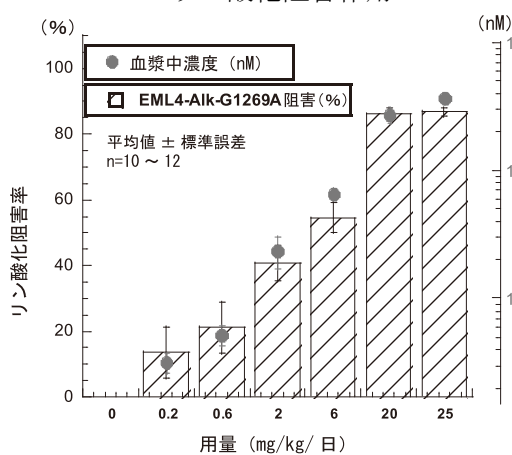
クリゾチニブ耐性変異である H3122-EML4-ALKv1^{G1269A} 腫瘍が定着した (約 220mm³) マウス (n=10~12) にロルラチニブ 0.2、0.6、2、6、20 及び 25mg/kg/日を 12 日間皮下持続投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、ロルラチニブは用量依存的に腫瘍内の ALKv1^{G1269A} リン酸化を阻害し、抗腫瘍効果を示した。また、ロルラチニブの血漿中濃度は用量比例的であった。Hi11 関数解析によって PK/PD 相関を評価した。その結果、ALKv1^{G1269A} リン酸化に関する EC₅₀、EC₇₅ 及び EC₉₀ 値はそれぞれ 31、104 及び 351nmol/L で、腫瘍増殖停止をもたらす EC₅₀ 値は 54nmol/L であった。

H3122-EML4-ALKv1^{G1269A} 腫瘍皮下移植モデルにおける
 ロルラチニブの皮下持続投与時の抗腫瘍効果

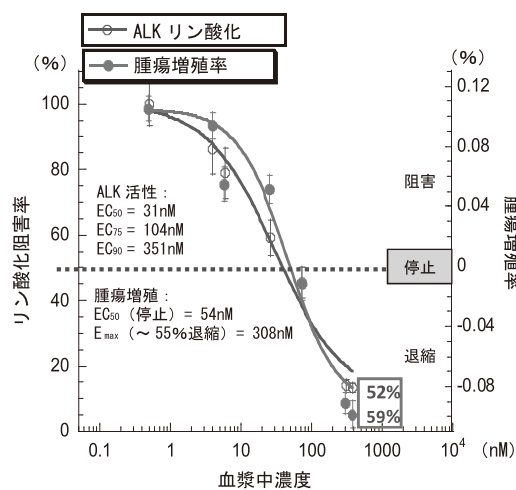
1日用量 (mg/kg)	C _{av} (nmol/L、非結合型)	リン酸化阻害率 (%)	抗腫瘍効果	p 値
0.2	3.2	9	9% TGI	0.33445
0.6	5.2	59	59% TGI	0.00069
2	23	41	50% TGI	0.00546
6	65	49	96% TGI	<0.00001
20	272	86	52% Reg	<0.00001
25	366	87	59% Reg	<0.00001

TGI : 腫瘍増殖阻害、Reg : 腫瘍退縮

皮下持続投与時の H3122-EML4-ALKv1^{G1269A} リン酸化、腫瘍増殖に対する阻害作用及び PK/PD 相関
 リン酸化阻害作用



PK/PD 相関



エラーバーは標準誤差を示す。

* p<0.01

(対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)

③H3122-EML4-ALKv1 腫瘍皮下移植モデル

皮下投与時の抗腫瘍効果及びPK/PD 相関

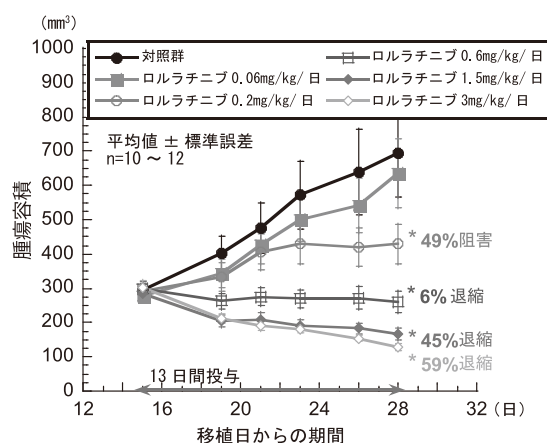
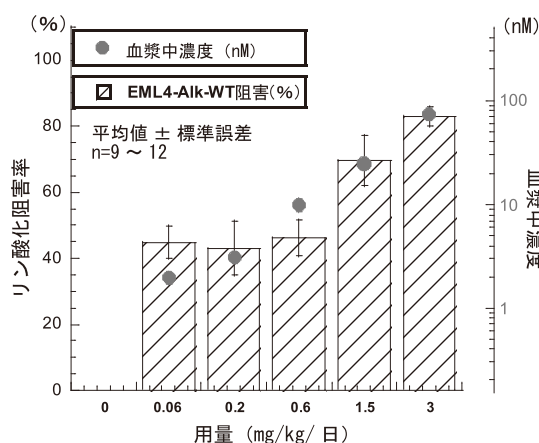
H3122-EML4-ALKv1 腫瘍が定着した (約 280mm³) マウス (n=10~12) にロルラチニブ 0.06、0.2、0.6、1.5 及び 3mg/kg/日を 13 日間皮下持続投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、ロルラチニブは用量依存的な抗腫瘍効果を示し、抗腫瘍効果は用量依存的な ALK 標的阻害と関連していた。Hill 関数解析より、ロルラチニブの野生型 ALK のリン酸化阻害に関する EC₅₀、EC₇₅ 及び EC₉₀ 値はそれぞれ 4.4、13 及び 39nmol/L で、6.5nmol/L の C_{av} で腫瘍増殖が停止することが示された。

H3122-EML4-ALKv1 腫瘍皮下移植モデルにおける
ロルラチニブの皮下持続投与時の抗腫瘍効果

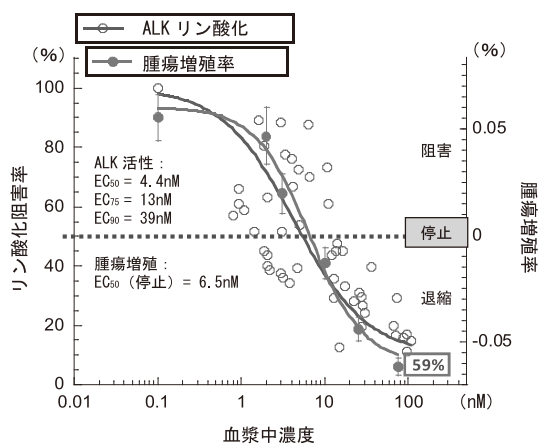
1 日用量 (mg/kg)	C _{av} (nmol/L、非結合型)	リン酸化阻害率 (%)	抗腫瘍効果	p 値
0.06	2.0	45	0% TGI	0.01368
0.2	3.1	43	49% TGI	0.00019
0.6	10	46	6% Reg	<0.00001
1.5	25	70	45% Reg	<0.00001
3	75	83	59% Reg	<0.00001

TGI : 腫瘍増殖阻害、Reg : 腫瘍退縮

皮下持続投与時の H3122-EML4-ALKv1 リン酸化、腫瘍増殖に対する阻害作用及び PK/PD 相関 リン酸化阻害作用



PK/PD 相関



エラーバーは標準誤差を示す。

* p<0.001

(対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)

④NIH3T3-EML4-ALKv1^{T1171T} 腫瘍皮下移植モデル

皮下投与時の抗腫瘍効果、標的リン酸化阻害及び PK/PD 相関

NIH3T3-EML4-ALKv1^{T1171T} が定着したマウス (n=10) にロルラチニブ 0.3、1 及び 3mg/kg/日を 9 日間皮下持続投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、ロルラチニブは用量依存的に EML4-ALKv1^{T1171T} リン酸化及び腫瘍増殖を阻害し、0.3mg/kg/日では 63%の腫瘍増殖阻害、1 及び 3mg/kg/日ではそれぞれ 27%及び 50%の腫瘍退縮が認められた。

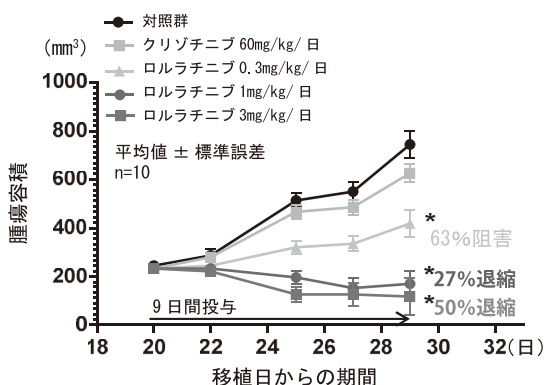
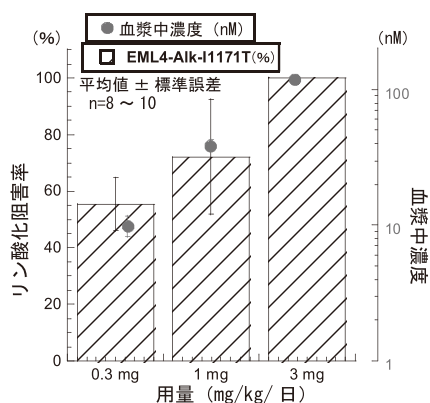
定常状態における血漿中濃度と ALK リン酸化及び腫瘍増殖阻害の間の PK/PD 相関を評価した。その結果、ロルラチニブはリン酸化及び腫瘍増殖を用量依存的に阻害し、3mg/kg/日でリン酸化 (100%阻害) 及び抗腫瘍効果 (50%腫瘍退縮) の両方の PD エンドポイントについて E_{max} (Maximum Efficacy: 最大の薬理効果) に到達した (非結合型 C_{av}: 118nmol/L)。

NIH3T3-EML4-ALKv1^{T1171T} 腫瘍皮下移植モデルにおける
ロルラチニブの皮下持続投与時の抗腫瘍効果

1 日用量 (mg/kg)	C _{av} (nmol/L、非結合型)	抗腫瘍効果	p 値
0.3	NA	63% TGI	<0.001
1	NA	27% Reg	<0.001
3	118	50% Reg	<0.001

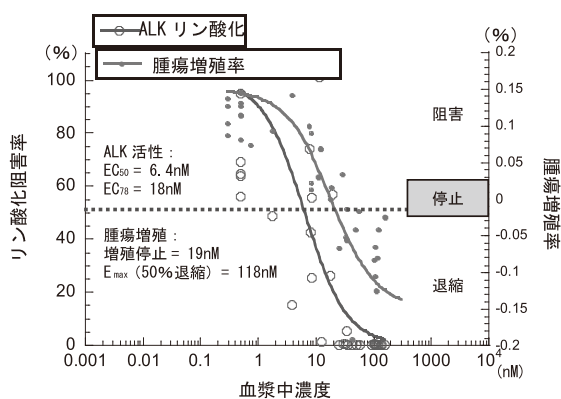
NA: 測定せず、TGI: 腫瘍増殖阻害、Reg: 腫瘍退縮

皮下持続投与時の NIH3T3-EML4-ALKv1^{T1171T} リン酸化、腫瘍増殖に対する阻害作用及び PK/PD 相関 リン酸化阻害作用 腫瘍増殖阻害作用



*: p<0.001

PK/PD 相関



腫瘍容積は週 3 回測定し、投与 9 日に血漿及び腫瘍検体を採取して PK/PD 解析に用いた。エラーバーは標準誤差を示す。

* p<0.001

(対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)

⑤NIH3T3-EML4-ALKv1^{G1202R} 腫瘍皮下移植モデル

皮下投与時の抗腫瘍効果、標的リン酸化阻害及び PK/PD 相関

NIH3T3-EML4-ALKv1^{G1202R} が定着したマウス (n=8~12) にロルラチニブ 0.75、2.5、7.5、20 及び 25mg/kg/日を 6 日間皮下持続投与し、抗腫瘍効果を評価した。その結果、ロルラチニブは用量依存的にリン酸化及び腫瘍増殖を阻害し、7.5mg/kg/日以上用量では統計学的に有意な腫瘍退縮が認められた (p<0.005、一元配置分散分析及び最小有意差法)。

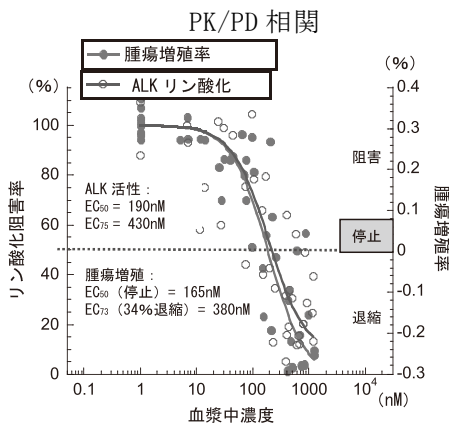
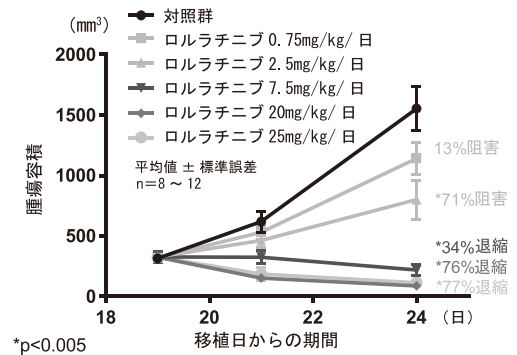
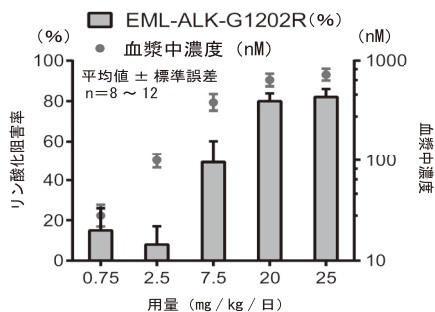
定常状態における血漿中濃度と ALK リン酸化及び腫瘍増殖阻害との間の PK/PD 相関を検討した。その結果、25mg/kg/日ではリン酸化 (82%阻害) 及び抗腫瘍効果 (77%腫瘍退縮) の両方の PD エンドポイントについて E_{max} に到達した (非結合同型 C_{av}: 725nmol/L)。Hill 関数解析により定常状態の血漿中濃度と ALKv1^{G1202R} 阻害及び腫瘍増殖阻害の関係を定量化して PK/PD 相関を評価した。その結果、ALKv1^{G1202R} 阻害に関する EC₅₀ 値は 190nmol/L、腫瘍増殖阻害に関する EC₅₀ 値 (腫瘍増殖停止に対応する) は 165nmol/L であった。

NIH3T3-EML4-ALKv1^{G1202R} 腫瘍皮下移植モデルにおける
ロルラチニブの皮下持続投与時の抗腫瘍効果

1 日用量 (mg/kg)	C _{av} (nmol/L、非結合同型)	リン酸化阻害率 (%)	抗腫瘍効果	p 値
0.75	28	15	13% TGI	n. s.
2.5	109	8	71% TGI	<0.005
7.5	388	49	34% Reg	<0.005
20	624	80	76% Reg	<0.005
25	725	82	77% Reg	<0.005

TGI: 腫瘍増殖阻害、Reg: 腫瘍退縮、n. s.: 有意差なし

皮下持続投与時の NIH3T3-EML4-ALKv1^{G1202R} リン酸化、腫瘍増殖に対する阻害作用及び PK/PD 相関 リン酸化阻害作用 腫瘍増殖阻害作用



腫瘍容積は週 3 回測定し、試験 6 日に血漿及び腫瘍検体を採取して PK/PD 解析に用いた。

エラーバーは標準誤差を示す。

* p<0.005

(対照群との比較、一元配置分散分析及び最小有意差法)

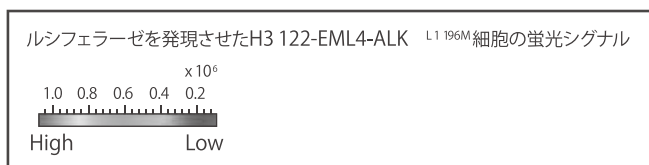
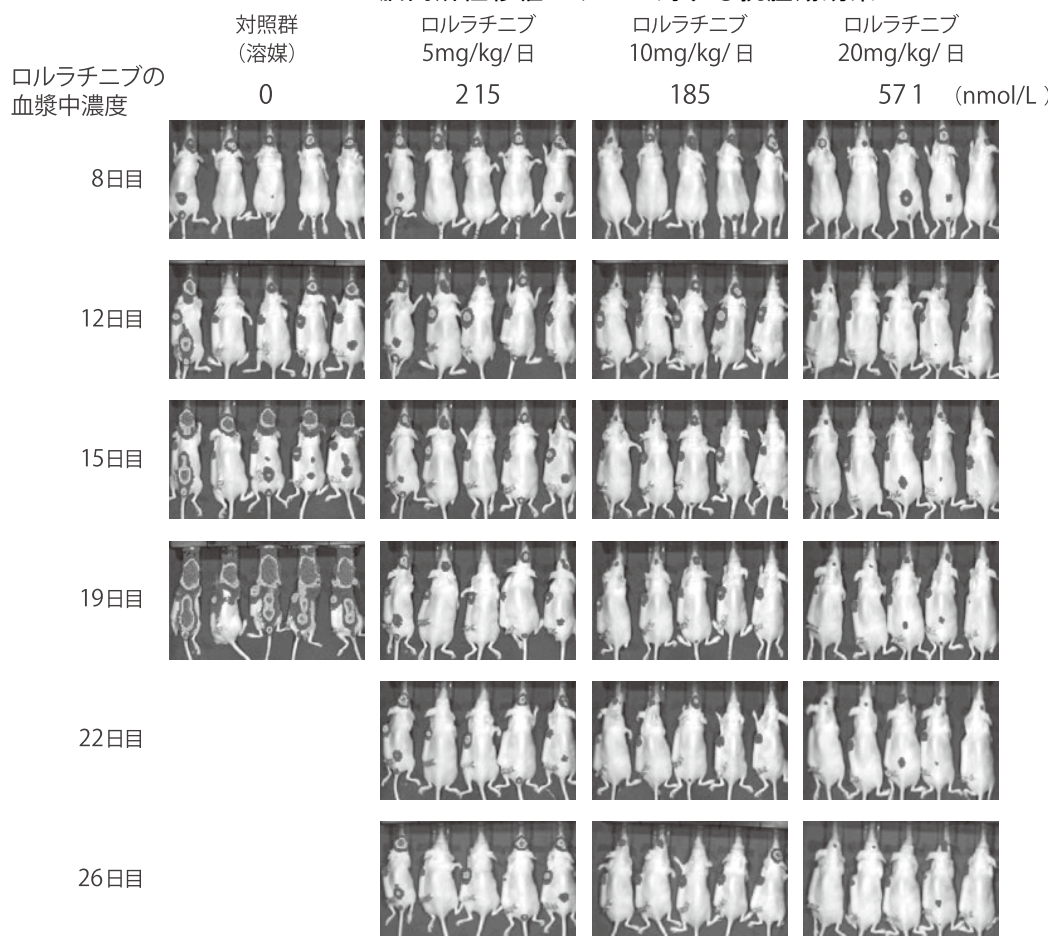
6) 脳同所性移植モデルを用いた抗腫瘍効果 (マウス) ⁵⁾

ルシフェラーゼを発現する H3122 細胞を脳内に同所移植したマウス (n=1~2) 及びルシフェラーゼを発現する H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} 細胞を脳内に同所移植したマウス (n=5) にロルラチニブを皮下持続投与し、抗腫瘍効果を検討した。その結果、H3122 モデルでは、ロルラチニブは脳に定着した腫瘍に対して顕著な抗腫瘍効果を示した。また、ロルラチニブ 6mg/kg/日を 27 日間皮下持続投与したことにより、溶媒対照及び中枢移行性のない強力な ALK チロシンキナーゼ阻害剤である PF-06439015 (36mg/kg/日、34 日間投与) と比較して腫瘍が縮小し、溶媒対照と比較して生存期間が延長した (溶媒対照: 試験 33 日に死亡、ロルラチニブ: 試験終了時まで生存)。H3122-EML4-ALKv1^{L1196M} モデルでは、ロルラチニブは同所性脳腫瘍の増殖を臨床的に到達可能な曝露量* (非結合型血漿中濃度: 215~571nmol/L) で用量依存的に阻害した。

* ヒト推奨用量での非結合型 C_{max} は 495nmol/L



H3122-EML4-ALKv1^{L1196M}脳同所性移植モデルに対する抗腫瘍効果



「VII-5. (1) 血液-脳関門通過性」及び「VII-5. (4) 髄液への移行性」の項参照

7) バイオマーカー及びシグナル伝達系の解析⁵⁾

①機能的バイオマーカーに対する作用 (マウス)

EML4-ALKv1^{L1196M}腫瘍が定着したマウス (n=7~9) にロルラチニブ 0、0.3、1、3 及び 10mg/kg 1日2回 (BID) を4日間経口投与して、免疫組織化学 (IHC) 法及びイムノブロット法によりロルラチニブの機能的バイオマーカーに対する作用を評価した。その結果、3及び10mg/kg BIDで、Ki67 (有糸分裂のマーカー) 陽性細胞の頻度が統計学的に有意に減少し (p<0.002、一元配置分散分析及び最小有意差法)、腫瘍増殖停止又は腫瘍退縮作用を示した。また、3及び10mg/kg BIDで、カスパーゼ3 (アポトーシスのマーカー) が統計学的に有意に誘導され (p<0.002、一元配置分散分析及び最小有意差法)、Bcl-2様タンパク11 (アポトーシス促進性タンパク) のアップレギュレーションが認められた。これらの結果から、細胞増殖阻害及びアポトーシス誘導は、抗腫瘍効果と相関することが示された。

②シグナル伝達系に対する作用 (マウス、*in vitro*)

EML4-ALKv1^{L1196M}腫瘍が定着したマウス (n=7~9) にロルラチニブ 0、0.3、1、3 及び 10mg/kg 1日2回 (BID) を4日間経口投与して、ロルラチニブの腫瘍組織及び細胞における ALK 融合タンパクを介したシグナル伝達に対する用量及び時間依存的な作用をイムノブロット法により評価した。その結果、1mg/kg BID以上で、4日間の投与終了後1時間及び3時間に採取した腫瘍組織における ALK を介したシグナル伝達分子である STAT3、ERK 及び AKT のリン酸化を用量依存的に顕著に阻害した。また、3及び10mg/kg BID、*in vitro*細胞アッセイにおいて、細胞周期進行及び癌遺伝子転写を調節するマーカーであるサイクリン D1 及び Myc レベルの減少が認められ、細胞増殖阻害 (Ki67)、アポトーシス誘導 (カスパーゼ3) 及びこれらの用量で観察された抗腫瘍効果と対応した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

推定有効濃度 (C_{eff}) =150ng/mL⁶⁾

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回及び反復投与

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 I / II 相試験において、日本人癌患者に本剤 100mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのロルラチニブの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示した。ロルラチニブの血中濃度は反復投与後 15 日までに定常状態に達すると考えられた¹⁵⁾。

日本人癌患者にロルラチニブ 100mg を単回及び
1 日 1 回反復経口投与したときの血中ロルラチニブの薬物動態パラメータ

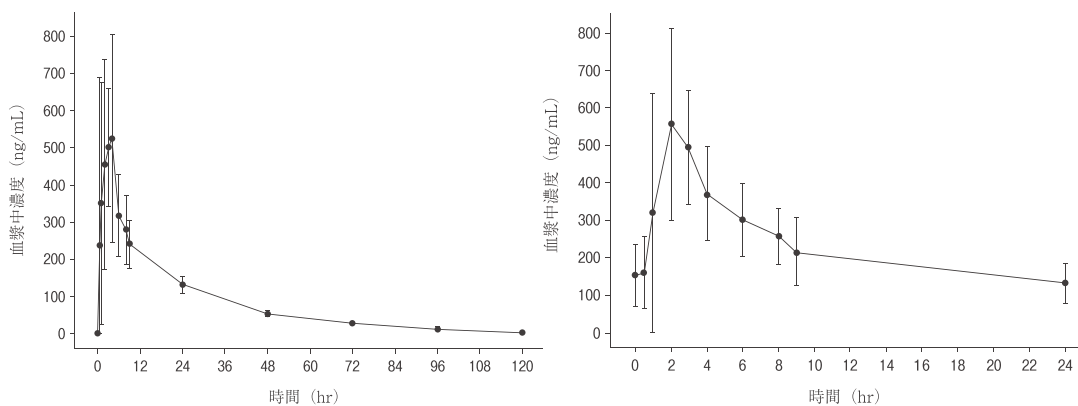
パラメータ (単位)	パラメータの要約統計量 ^{a)}	
	単回投与 ^{b)} (N=4)	反復投与 ^{c)} (N=7)
T_{max} (hr)	2.50 (0.500-4.02)	2.00 (1.00-3.08)
C_{max} (ng/mL)	783.2 (20)	591.1 (33)
AUC_{tau} (ng・hr/mL)	5913 (19)	5233 (41)
AUC_{inf} (ng・hr/mL)	9836 (13)	算出せず
CL/F (L/hr)	10.18 (13)	19.11 (42)
$t_{1/2}$ (hr)	20.8±3.80	算出せず

a) : T_{max} は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ は算術平均値±標準偏差で示し、その他のパラメータは幾何平均値 (%幾何変動係数) で示した。

b) : 単回投与時のデータは第-7 日 (導入期) の値を用いた。

c) : 反復投与時のデータは第 1 サイクル第 15 日の値を用いた。

日本人癌患者にロルラチニブ 100mg を
 単回経口投与^{a)} (左図) 及び 1日1回反復経口投与^{b)} (右図)
 したときの血漿中ロルラチニブの濃度推移 (平均値±標準偏差)



- a) : 単回投与時のデータは第-7日 (導入期) の値を用いた (n=4)。
 b) : 反復投与時のデータは第1サイクル第15日の値を用いた (n=7)。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)¹⁶⁾

健康成人 27 例に本剤 100mg を食後 (高脂肪食) 及び空腹時単回経口投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の%比 (食後投与/空腹時投与) は、それぞれ 104.7% [90% 信頼区間 (CI) : 101.3%, 108.3%] 及び 90.9% [90%CI : 84.8%, 97.4%] であった。

注) 本剤の承認された効能又は効果: *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはロルラチニブとして 1日1回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

2) 併用薬の影響

① イトラコナゾール (外国人データ) ¹⁷⁾

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

② ジルチアゼム、ベラパミル、エリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン (生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション) ¹⁸⁾

健康成人に本剤 (100mg を 1 日 1 回反復投与) を中程度の CYP3A 阻害剤であるジルチアゼム (60mg を 1 日 3 回反復投与)、ベラパミル (80mg を 1 日 3 回反復投与)、エリスロマイシン (500mg を 1 日 2 回反復投与) 及びフルコナゾール (200mg を 1 日 1 回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の AUC_{tau} はそれぞれ 12%、13%、22% 及び 57% 増加すると推定された。

また、健康成人に本剤 (100mg を 1 日 1 回反復投与) を弱い CYP3A 阻害剤であるフルボキサミン (100mg を 1 日 2 回反復投与) 及びフルオキセチン (20mg を 1 日 1 回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の AUC_{tau} はそれぞれ 14% 及び 7% 増加すると推定された。

③ リファンピシン (外国人データ) ¹⁹⁾

「VIII-2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

④ ミダゾラム (外国人データ) ²⁰⁾

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

⑤ フェキソフェナジン (外国人データ) ²¹⁾

「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

⑥ ラベプラゾール (外国人データ) ²²⁾

健康成人 27 例に本剤 100mg を空腹時にラベプラゾール (20mg を 1 日 1 回反復投与) と併用投与したとき、単独投与時と比べ、調整済み幾何平均値の比は、 AUC_{inf} で 100.87% [90% 信頼区間 (CI) : 97.56%, 104.30%]、 C_{max} で 70.71% [90% CI : 66.00%, 75.76%] であり、本剤の C_{max} は 29% 減少したものの、 AUC_{inf} は変化しなかった。

⑦ *In vitro* 試験 ²³⁾

本剤は CYP2C9、CYP3A 及び UGT1A1 の可逆的な阻害作用、CYP3A の時間依存的な阻害作用並びに CYP3A 及び CYP2B6 の誘導作用を示した。また、本剤は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3 及び MATE1 の阻害作用を示した。

「VII-6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率」及び「VII-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析法又は母集団 PK モデル解析法により本剤の薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>^{24)、25)}

一次吸収速度定数 (k_a) : 母集団 PK モデル解析からの推定値=3.11/hr (年齢 37.6 歳、体重 85.0kg)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

(外国人データ)²⁵⁾

健康成人男性 11 例に本剤 100mg を単回経口投与したときの見かけの全身クリアランス (CL/F) の幾何平均値 (幾何%CV) は 12.05L/hr (34%) であった。

(5) 分布容積

(外国人データ)²⁵⁾

健康成人男性 11 例に本剤 50mg を単回静脈内投与*したときの分布容積 (V_{ss}) の幾何平均値 (幾何%CV) は 305L (28%) であった。

* 静注液は本邦未承認の剤形

(6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果: *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

（外国人データを含む）

初回申請時は、外国人健康被験者を対象とした臨床試験 6 試験（B7461004 試験、B7461005 試験、B7461007 試験、B7461008 試験、B7461011 試験及び B7461016 試験）の 95 例及び日本人を含む NSCLC 患者を対象とした臨床試験 1 試験（B7461001 試験）の 330 例（うち日本人患者 42 例）から得られた PK データを用いて、ロルラチニブの母集団薬物動態解析を実施した。²⁴⁾ 一変申請時では、初回申請時に構築した母集団 PK モデルのデータセットに化学療法未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）から得られたデータを追加し、最終モデルにおける母集団 PK パラメータを再推定した。なお、患者の人口統計学的特性並びにロルラチニブの血漿中濃度の実測値の分布は元の母集団 PK モデルを構築した際に用いたデータセットと今回新たに追加した化学療法未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者のデータセット間で類似していたことから、本母集団 PK 解析では追加の共変量探索を実施しなかった。¹¹⁾ その結果は下記のとおりであった。

(2) パラメータ変動要因

内因性要因の影響²⁶⁾

年齢、性別、人種、遺伝子型（CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A5 表現型）は、ロルラチニブの PK に統計的に有意な影響を与える共変量として選択されなかった。また、性別に対する交絡の影響を取り除くために固定効果として事前に基本モデルに組み込んだ体重の影響を感度分析によって評価した結果、体重はロルラチニブの PK に臨床的に意義のある影響は及ぼさないことが示された。ロルラチニブのクリアランス（CL）に統計的に有意な影響を与える共変量として選択されたアルブミンは、感度分析によって評価した結果、ロルラチニブの PK に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示された。

4. 吸収

該当資料なし

<参考：ラット>²⁷⁾

雌雄ラットに¹⁴C-標識ロルラチニブ 10mg/kg (約 200 μCi/kg) を単回経口投与した結果、雄で投与量の 70%、雌で 46%が消化管で吸収されたことが示唆された。

バイオアベイラビリティ (外国人データ)²⁵⁾

健康成人 11 例に本剤 100mg を空腹時単回経口投与及び本剤 50mg を単回静脈内投与*したときの絶対的バイオアベイラビリティは、80.8% [90%信頼区間：75.7%, 86.2%] であった。

* 静注液は本邦未承認の剤形

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

(外国人データを含む)⁴⁾

本剤 100mg 又は 150mg を *ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に 1 日 1 回反復経口投与したときの非結合型ロルラチニブの脳脊髄液 (CSF) / 血漿中の濃度比は、B7461001 試験第 I 相パート (n=4) の平均値及び日本人リードインコホート (n=1) *の個別値がそれぞれ 0.748 及び 0.679 であったことから、ロルラチニブは血液脳関門を通過すると考えられた。

※ 第 II 相パート組み入れ前に日本人患者におけるロルラチニブの安全性及び忍容性を評価

<参考：ラット>²⁸⁾

雄ラット (n=2) にロルラチニブ 10mg/kg を単回経口投与したときの非結合型ロルラチニブの脳/血漿中 AUC₂₄ 比の平均値は 0.25 であった。

また、雄ラットに¹⁴C-標識ロルラチニブ 10mg/kg (337 μCi/kg) を単回経口投与し、血液-脳関門通過性を検討した結果、¹⁴C-標識ロルラチニブ由来放射能は脳室周囲以外の中樞神経系組織で投与後 24 時間においても検出された。

注) 本剤の承認された効能又は効果：*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験で、ロルラチニブ又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が示唆された。

「IX-2. (5) 2) 胚・胎児発生に関する試験」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

「VII-5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照

<参考：ラット>²⁸⁾

雄ラット (n=2) にロルラチニブ 10mg/kg を単回経口投与したときの非結合型ロルラチニブのCSF/血漿中濃度 AUC₂₄比の平均値は 0.37 であった。

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁸⁾

雄ラットに¹⁴C-標識ロルラチニブ 10mg/kg (337 μCi/kg) を単回経口投与した結果、ブドウ膜、肝臓、椎間板、副腎、ハーダー腺では血中濃度よりも高い放射能濃度を示した。¹⁴C-標識ロルラチニブ由来の放射能濃度はブドウ膜で最も高く、見かけの t_{1/2}287 時間で消失した。

(6) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)²⁹⁾

血漿蛋白結合率は 66% であった。

注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

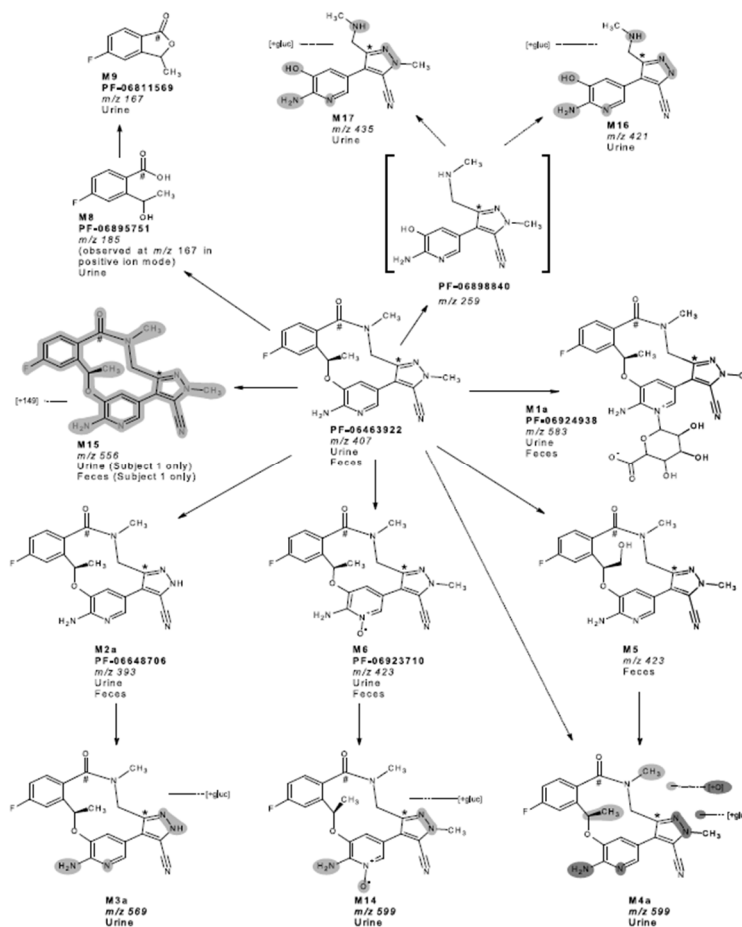
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{30), 31)}

本剤はヒトにおいて主に肝臓で代謝を受ける。

主要代謝経路：酸化及びグルクロン酸抱合

ヒトにおける血漿中ロルラチニブの推定代謝経路 (B7461004 試験及び B7461017 試験)



: ¹⁴C-標識カルボニル炭素 (B7461004 試験)、* : ¹⁴C-標識ピラゾール環炭素 (B7461017 試験)

ハイライト：推定代謝部位

M1a (PF-06924938)：ピリジン N-グルクロン酸抱合体、M2a (PF-06648706)：ピラゾール-N-脱メチル体、M5：脂肪族水酸化産物、M6 (PF-06923710)：ピリジン N-オキシド体、M8 (PF-06895751)：安息香酸体、M9 (PF-06811569)：ラクトン体、PF-06898840：中間代謝物（ヒト循環血中に PF-06898840 の誘導体は認められなかった。）、M15：特徴不明のロルラチニブの抱合体、M16 及び M17：PF-06898840 の N-グルクロン酸抱合体、M3a、M4a 及び M14：尿中で同定されたその他の代謝物

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(*in vitro*)³⁰⁾

本剤は主に CYP3A 及び UGT1A4 によって代謝され、CYP2C19、CYP2C8 及び UGT1A3 の關与はわずかであった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

1) マスバランス試験 (B7461004 試験) (外国人データ)^{30)、32)}

健康成人 6 例に ¹⁴C-標識ロルラチニブ 100mg を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出された (血漿中総放射能の 44.4%)。また、血漿中の主要代謝物はアミド結合及び芳香族エーテル結合の酸化的開裂によって生じる安息香酸代謝物 (血漿中総放射能の 21.0%) であったものの、本代謝物は薬理学的活性を示さない。

<参考>

「VI-2. (2) 1) ③ロルラチニブの主要代謝物のキナーゼに対する作用」の項参照

2) 第 I 相試験 (B7461017 試験) (外国人データ)³¹⁾

先行して実施したマスバランス試験 (B7461004 試験) において血漿中の主な代謝物として特定された安息香酸体 (PF-06895751) の生成経路に關連するロルラチニブの、他の代謝物を評価することを主目的として実施した。

健康男性被験者 6 例に ¹⁴C-標識ロルラチニブ 100mg を単回経口投与したとき、血漿中では主に未変化体が検出され、時間で標準化したプール試料 (0~96 時間) 中の循環放射能の 74.5% を占めた。また、ピリジン N-グルクロニド体 (M1a: PF-06924938、血漿中に 11.7%)、ピリジン N-オキシド体 (M6: PF-06923710、同 6.6%) 及びピラゾール-N-脱メチル体 (M2a: PF-06648706、同 4.3%) が認められた。未変化体及び同定された代謝物は、循環放射能の 97.1% を占めた。

安息香酸体 (PF-06895751) の生成経路に關連するロルラチニブの新規代謝物は同定されなかった。糞便 (投与量の 6.3% 以下) 及び尿中 (投与量の 2.4% 以下) には初期に溶出する放射能の別の領域が認められたが、血漿では検出されなかった。このピーク領域は、ロルラチニブの酸化的開裂及び加水分解開裂によって生じるピリドピラゾール下部構造である中間代謝物 PF-06898840 の誘導体から構成されることが示唆された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³²⁾

尿及び糞便中

(2) 排泄率

(外国人データ)³²⁾

健康成人 6 例に ¹⁴C-標識ロルラチニブ 100mg を単回経口投与したとき、投与後 288 時間までに投与放射能の 88.6% が回収され、投与放射能の 47.7% が尿中、40.9% が糞中に排泄された。投与後 192 時間までの糞中の放射能の大部分がロルラチニブの未変化体に由来するものであり、投与放射能の 9.1% であった。投与後 168 時間までに尿中に排泄されたロルラチニブの未変化体は、投与量の 1% 未満であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(1) (*in vitro*)²³⁾

臨床で想定される濃度のロルラチニブにより BCRP (消化管以外)、OAT1、OCT2 及び MATE2K の阻害を介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられたが、P-gp、BCRP (消化管)、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT3 及び MATE1 を阻害する可能性が考えられた。

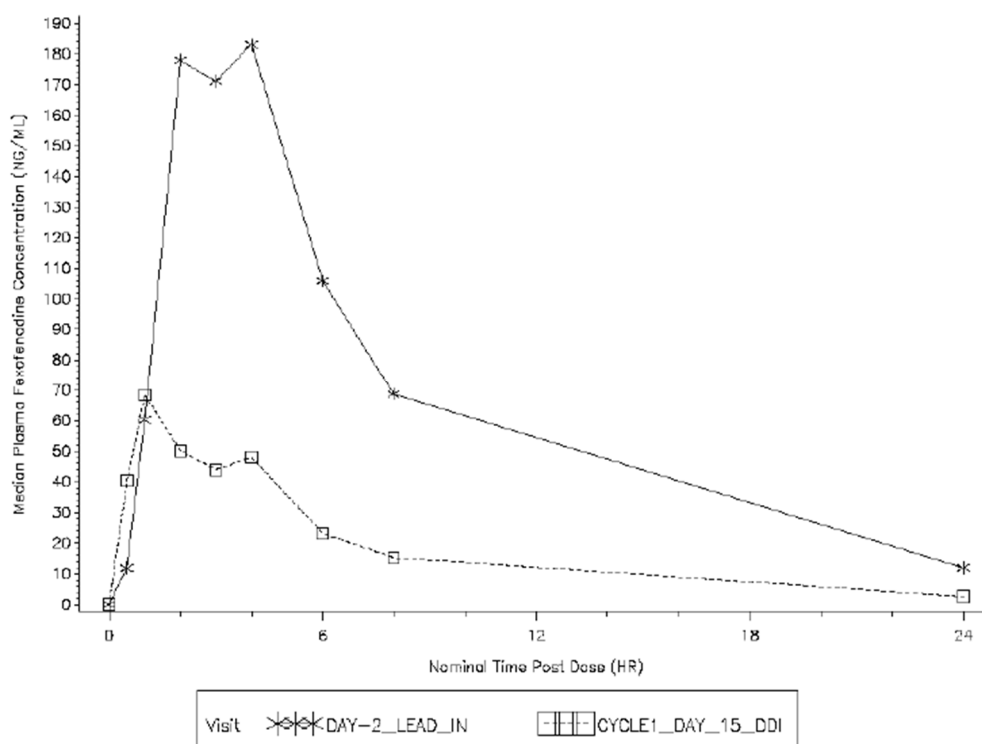
注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) フェキソフェナジンとの薬物相互作用（外国人データ）²¹⁾

国際共同第 I / II 相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）のサブ試験として薬物相互作用試験を実施し、P-gp の基質であるフェキソフェナジンとロルラチニブの薬物相互作用を評価した。少なくとも 6 例の評価可能例を得られるよう被験者を組み入れ、第-2 日にフェキソフェナジン 60mg を単独投与、第 1 サイクル第 1 日にロルラチニブ（100mg 1 日 1 回（QD））の投与を開始し、第 1 サイクル第 15 日にフェキソフェナジンをロルラチニブと併用投与した。

その結果、フェキソフェナジン 60mg をロルラチニブ（100mg QD）と併用で単回投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度（中央値）は、フェキソフェナジン単独投与時と比べ低かったことから、ロルラチニブによって P-gp が誘導されたことが示唆された。

フェキソフェナジンを単独又はロルラチニブ 100mg の 1 日 1 回反復経口投与と併用で単回経口投与したときのフェキソフェナジンの血漿中濃度（中央値）の時間的推移



注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

また、ロルラチニブ 100mg QD と併用投与したときのフェキソフェナジンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 67%及び 63%減少したことから、ロルラチニブは P-gp を中程度に誘導したことが示唆された。

フェキソフェナジンの薬物動態パラメータの統計的比較の要約

パラメータ	調整済み幾何平均値		調整済み平均値 の%比 (試験群/対照群)	%比の 90%CI
	フェキソフェナジン 60mg + ロルラチニブ 100mg QD (試験群)	フェキソフェナジン 60mg (対照群)		
AUC_{24}	431.5ng. hr/mL	1411ng. hr/mL	30.59%	[16.94%, 55.25%]
AUC_{inf}	547.7ng. hr/mL	1659ng. hr/mL	33.02%	[18.61%, 58.57%]
C_{max}	73.09ng/mL	198.1ng/mL	36.89%	[18.55%, 73.35%]

90%CI : 90%信頼区間

9. 透析等による除去率

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果 : ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量 : 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態³³⁾

(外国人データを含む)

「VII-3. (1) 解析方法」の項で更新された母集団 PK モデルにおいて、本母集団 PK モデルから予測された B7461001 試験及び B7461006 試験の患者ごとのロルラチニブの PK パラメータ（単回投与時のクリアランス (CL)、反復投与時の定常状態における CL、 C_{max} 及び AUC_{tau} ）の経験ベイズ推定値を各患者のベースラインにおける肝機能ごと、並びに試験中の各患者の最も肝機能が低い状態（試験中にベースラインよりも肝機能が低くなった場合はその肝機能分類を当該患者の肝機能とする）ごとに要約した。なお、肝機能の分類は、NCI の肝機能分類基準 (NCI Phase 1 Organ Dysfunctions - Hepatic Template) を用いた。

NCI の肝機能分類基準

肝機能	総ビリルビン	AST
A : 正常	≤基準値上限	≤基準値上限
B1 : 軽度	≤基準値上限	>基準値上限
B2 : 軽度	>1.0～1.5×基準値上限	規定なし
C : 中等度	>1.5～3×基準値上限	規定なし
D : 重度	>3×基準値上限	規定なし
E : 肝移植	規定なし	規定なし

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

中等度以上の肝機能障害のある患者：中等度以上の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

ベースラインに中等度の肝機能障害を有する患者は1例であり、重度の肝機能障害を有する患者は認められなかったが、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を経口投与したときの CL は、単回投与時及び反復投与時の定常状態ともにベースラインの肝機能障害の悪化に伴って変化する明確な傾向は認められなかった。また、この所見と一致して、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} は、ベースラインの肝機能障害の悪化に伴って変化する明確な傾向は認められなかった。

肝機能ごとの推定クリアランス

肝機能	正常 (A)	軽度 (B1)	軽度 (B2)	中等度 (C)	合計
単回投与 CL (L/h)					
例数 (%)	392 (88)	46 (10)	7 (2)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	8.321	8.283	8.102	—	8.317
幾何変動係数	0.171	0.170	0.191	—	0.171
脱落症例 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
反復投与 (定常状態) CL (L/h)					
例数 (%)	392 (88)	46 (10)	7 (2)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	13.275	13.239	13.082	—	13.274
幾何変動係数	0.169	0.175	0.207	—	0.170
脱落症例 (%)	13 (3)	3 (7)	1 (14)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) C_{max} (ng/mL)					
例数 (%)	392 (88)	46 (10)	7 (2)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	610.687	608.916	590.967	—	610.023
幾何変動係数	0.255	0.252	0.235	—	0.253
脱落症例 (%)	13 (3)	3 (7)	1 (14)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) AUC_{tau} (ng・h/mL)					
例数 (%)	392 (88)	46 (10)	7 (2)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	5437.834	5534.061	5791.427	—	5449.379
幾何変動係数	0.241	0.248	0.183	—	0.241
脱落症例 (%)	13 (3)	3 (7)	1 (14)	0 (0)	17 (4)

注) 本剤の承認された効能又は効果： *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 中等度以上の肝機能障害のある患者：中等度以上の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

試験中に中等度及び重度の肝機能障害を有する患者はそれぞれ 3 例及び 2 例であったが、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を経口投与したときの CL は、単回投与時及び反復投与時の定常状態ともに試験中の最も肝機能が低い状態の悪化に伴って変化する明確な傾向は認められなかった。また、この所見と一致して、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} は、試験中の最も肝機能が低い状態の悪化に伴って変化する明確な傾向は認められなかった。

試験中の各患者の最も肝機能が低い状態ごとの推定クリアランス

肝機能	正常 (A)	軽度 (B1)	軽度 (B2)	中等度 (C)	重度 (D)	合計
単回投与 CL (L/h)						
例数 (%)	216 (48)	210 (47)	15 (3)	3 (1)	2 (<1)	446 (100)
幾何平均値	8.366	8.261	8.156	9.617	8.284	8.317
幾何変動係数	0.175	0.167	0.163	0.079	0.125	0.171
脱落症例 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
反復投与 (定常状態) CL (L/h)						
例数 (%)	216 (48)	210 (47)	15 (3)	3 (1)	2 (<1)	446 (100)
幾何平均値	13.409	13.122	13.085	15.392	—	13.274
幾何変動係数	0.17	0.167	0.168	0.079	—	0.170
脱落症例 (%)	12 (6)	3 (1)	1 (7)	0 (0)	1 (50)	17 (4)
反復投与 (定常状態) C_{max} (ng/mL)						
例数 (%)	216 (48)	210 (47)	15 (3)	3 (1)	2 (<1)	446 (100)
幾何平均値	609.254	612.374	614.857	507.866	—	610.023
幾何変動係数	0.257	0.254	0.226	0.049	—	0.253
脱落症例 (%)	12 (6)	3 (1)	1 (7)	0 (0)	1 (50)	17 (4)
反復投与 (定常状態) AUC_{tau} (ng・h/mL)						
例数 (%)	216 (48)	210 (47)	15 (3)	3 (1)	2 (<1)	446 (100)
幾何平均値	5424.984	5458.533	5829.110	4893.383	—	5449.379
幾何変動係数	0.231	0.255	0.186	0.105	—	0.241
脱落症例 (%)	12 (6)	3 (1)	1 (7)	0 (0)	1 (50)	17 (4)

以上より、更新された母集団 PK モデルによる肝機能障害がロルラチニブの PK に及ぼす影響の検討結果から、ベースラインの肝機能障害並びに試験中の最も肝機能が低い状態の悪化に伴って、単回投与時及び反復投与時の定常状態におけるロルラチニブの CL が変化する明確な傾向は認められなかった。

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 中等度以上の肝機能障害のある患者：中等度以上の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

(2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態³⁴⁾

(外国人データを含む)

「VII-3. (1) 解析方法」の項で更新された母集団 PK モデルにおいて、体重で標準化したクレアチニンクリアランス (WNCL) はロルラチニブの CL に対する共変量として組み込まれていることから、本母集団 PK モデルから予測された B7461001 試験及び B7461006 試験の患者ごとのロルラチニブの PK パラメータ (単回投与時の CL、反復投与時の定常状態における CL、 C_{max} 及び AUC_{tau}) の経験ベイズ推定値を各患者のベースラインにおける腎機能ごと、並びに試験中の各患者の最も腎機能が低い状態 (試験中にベースラインよりも腎機能が低くなった場合はその腎機能分類を当該患者の腎機能とする) ごとに要約した。なお、腎機能の分類は K/DOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) 分類³⁵⁾ を用いた。

ベースラインに重度の腎機能障害を有する患者は認められなかったが、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を経口投与したときの CL は、単回投与時及び反復投与時の定常状態ともにベースラインの腎機能障害の悪化に伴って若干小さくなる傾向が認められた。また、この所見と一致して、*ALK* 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行 NSCLC 患者にロルラチニブ 100mg QD を反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} は、ベースラインの腎機能障害の悪化に伴って若干大きくなる傾向が認められた。

注) 本剤の承認された効能又は効果：*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。

腎機能ごとの推定クリアランス

腎機能	正常	軽度	中等度	合計
単回投与 CL (L/h)				
例数 (%)	379 (85)	63 (14)	4 (1)	446 (100)
幾何平均値	8.460	7.567	7.338	8.317
幾何変動係数	0.167	0.158	0.140	0.171
脱落症例 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
反復投与 (定常状態) CL (L/h)				
例数 (%)	379 (85)	63 (14)	4 (1)	446 (100)
幾何平均値	13.469	12.188	11.712	13.274
幾何変動係数	0.168	0.153	0.142	0.170
脱落症例 (%)	11 (3)	6 (10)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) C_{max} (ng/mL)				
例数 (%)	379 (85)	63 (14)	4 (1)	446 (100)
幾何平均値	599.065	675.449	756.946	610.023
幾何変動係数	0.246	0.277	0.079	0.253
脱落症例 (%)	11 (3)	6 (10)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) AUC_{tau} (ng・h/mL)				
例数 (%)	379 (85)	63 (14)	4 (1)	446 (100)
幾何平均値	5408.394	5654.094	6453.025	5449.379
幾何変動係数	0.241	0.238	0.203	0.241
脱落症例 (%)	11 (3)	6 (10)	0 (0)	17 (4)

注) 本剤の承認された効能又は効果: *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

試験中に重度の腎機能障害を有する患者は1例であったが、*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者にロルラチニブ100mgを1日1回経口投与したときのCLは、単回投与時及び反復投与時の定常状態ともに試験中の最も腎機能が低い状態の悪化に伴って若干小さくなる傾向が認められた。また、この所見と一致して、*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の進行NSCLC患者にロルラチニブ100mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{tau} は、試験中の最も腎機能が低い状態の悪化に伴って若干大きくなる傾向が認められた。

試験中の各患者の最も腎機能が低い状態ごとの推定クリアランス

腎機能	正常	軽度	中等度	重度	合計
単回投与 CL (L/h)					
例数 (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	8.575	7.673	7.464	—	8.317
幾何変動係数	0.167	0.152	0.130	—	0.171
脱落症例 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
反復投与 (定常状態) CL (L/h)					
例数 (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	13.647	12.340	11.809	—	13.274
幾何変動係数	0.168	0.147	0.127	—	0.170
脱落症例 (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) C_{max} (ng/mL)					
例数 (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	589.998	666.649	700.798	—	610.023
幾何変動係数	0.237	0.285	0.208	—	0.253
脱落症例 (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)
反復投与 (定常状態) AUC_{tau} (ng・h/mL)					
例数 (%)	330 (74)	95 (21)	20 (4)	1 (0)	446 (100)
幾何平均値	5328.122	5725.408	6241.714	—	5449.379
幾何変動係数	0.237	0.244	0.202	—	0.241
脱落症例 (%)	9 (3)	7 (7)	1 (5)	0 (0)	17 (4)

以上より、更新された母集団 PK モデルによる腎機能障害がロルラチニブの PK に及ぼす影響の検討結果から、ベースラインの腎機能障害並びに試験中の最も腎機能が低い状態の悪化に伴って、単回投与時及び反復投与時の定常状態におけるロルラチニブの CL は若干小さくなる傾向が認められた。

11. その他

該当資料なし

注) 本剤の承認された効能又は効果：*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。
 なお、患者の状態により適宜減量する。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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。

<解説>

がん治療に使用される薬剤を投与する際の全般的注意事項として記載した。

他のがん化学療法剤と同様に、本剤についてもがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例にのみ使用されるために、また、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性について十分説明され、同意が得られた後に本剤の投与が開始されるよう設定した。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 リファンピシンを投与中の患者 [10. 1、16. 7. 2 参照]

<解説>

2.1 一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診により本剤成分に対する既往歴の有無を確認し、既往歴がある場合には本剤の投与を避けること。

2.2 「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法又は用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状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患者を指導すること。また、胸部 CT 検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DL_{CO}) 等の検査を行うこと。 [7.、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査 (カリウム、マグネシウム、カルシウム等) を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。 [7.、9.1.2、11.1.2 参照]

<解説>

- 8.1 国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、間質性肺疾患の副作用が認められた。なお、第 II 相パートにおける日本人集団においては、間質性肺疾患の副作用は認められなかった。息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状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患者を指導し、胸部 CT 検査等を実施するなど、患者の状態を十分観察すること。また、必要に応じて PaO₂、SpO₂、A-aDO₂、DL_{CO} 等の呼吸機能検査を実施すること (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII-8. 副作用」の項参照)。
- 8.2 国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、QT 間隔延長の副作用が認められた。本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査 (カリウム、マグネシウム、カルシウム等) を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII-8. 副作用」の項参照)。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 [7.、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 QT 間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT 間隔延長が発現するおそれがある。 [7.、8.2、11.1.2 参照]

<解説>

- 9.1.1 国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、間質性肺疾患の副作用が認められた。副作用発現の想定しうるリスク要因を考慮し、特定の背景を有する患者に関する注意として設定した。なお、第 II 相パートにおける日本人集団においては、間質性肺疾患の副作用は認められなかった。

9.1.2 国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、QT 間隔延長の副作用が 275 例中 18 例 (6.5%) に認められた。また、本剤投与後に QTcF 値がベースラインから 60msec 以上増加している患者が 275 例中 19 例 (6.9%) 認められた。副作用発現の想定しうるリスク要因を考慮し、特定の背景を有する患者に関する注意として設定した (「VIII-8. 副作用」の項参照)。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない (「VII-10. (2) 腎機能障害を有する被験者における薬物動態」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

中等度以上の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

<解説>

第 I 相試験 6 試験 (B7461004 試験、B7461005 試験、B7461007 試験、B7461008 試験、B7461011 試験及び B7461016 試験) の健康被験者 95 例及び国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日) の NSCLC 患者 330 例から得られたデータを用いて実施した薬物動態解析の結果から、NCI (NCI Phase 1 Organ Dysfunctions-Hepatic Template Version 3.0) 分類により肝機能 A (肝機能正常) 及び B (軽度の肝機能障害) に分類された被験者の本剤のクリアランス (CL) は、単回投与時及び反復投与時ともに肝機能障害の悪化に伴って変化する傾向は認められなかった (2018 年初回申請時)³³⁾。したがって、軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要と考えられた。しかし、中等度以上の肝機能障害を有する患者から評価可能な薬物動態データが得られていないため、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対する本剤の投与は特定の背景を有する患者に関する注意として設定した (2018 年初回申請時)。

また、2021 年一変申請時、初回申請時に構築した母集団 PK モデルのデータセットに未治療の ALK 融合陽性進行 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 3 相試験 (B7461006 試験) から得られたデータを追加し、最終モデルにおける母集団 PK パラメータを再推定した。更新された母集団 PK モデルによる肝機能障害がロルラチニブの PK に及ぼす影響の検討結果から、ベースラインの肝機能障害ならびに試験中の最も肝機能が低い状態の悪化に伴って、単回投与時及び反復投与時の定常状態におけるロルラチニブの CL が変化する明確な傾向は認められなかった。したがって、軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は必要ないと考えられた³³⁾。(「VII-10. (1) 肝機能障害を有する被験者における薬物動態」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]
- 9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。遺伝毒性試験において、染色体異常誘発作用が認められた³⁶⁾、³⁷⁾。

<解説>

- 9.4.1 遺伝毒性試験³⁷⁾において、本剤の投与により異数性が誘発されることが示唆された（「IX-2. (3) 遺伝毒性試験」の項参照）。未受精の卵母細胞における異数性誘発に対する感受期は排卵前後から排卵後約 24 時間とされている³⁸⁾。また、卵母細胞の成熟過程における感受期は減数分裂 I と減数分裂 II の間の移行期であり、約 14 日間に相当する³⁹⁾。したがって、薬物が体内から消失する期間（半減期である 23.6 時間の 5 倍以上すなわち 7 日間）と卵母細胞発達に対する感受期を考慮して、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合は、本剤投与中及び本剤の最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。
- 9.4.2 非臨床試験⁴⁰⁾において、雄性生殖器（精巣、精巣上体及び前立腺）への影響が認められた（「VIII-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照）。傷害された精原細胞が完全に成熟するまでの期間（90 日）と薬物が体内から消失する期間（7 日）に基づいて、パートナーが妊娠する可能性がある男性には、本剤投与中及び本剤の最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。

(5) 妊婦

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のみ投与すること。ラット及びウサギを用いた動物試験において、臨床曝露量の 1.2 倍（ラット）又は下回る曝露量（ウサギ）から早期及び後期胚吸収、着床後死亡の増加及び胎児生存率の低下からなる胚・胎児死亡率の増加、並びに胎児体重減少（ラットのみ）及び奇形（腹壁破裂、脳室の拡張等からなる複合奇形を含む）が認められ、4.6 倍（ラット）及び 3.4 倍（ウサギ）以上の曝露量では全胎児死亡又は流産が認められた。[9.4.1 参照]

<解説>

妊婦を対象とした本剤の臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。非臨床試験³⁶⁾において、胚・胎児発生への影響を有する可能性が示されており、妊娠又は妊娠する可能性のある女性には原則として本剤の投与は行わないこと。治療の有益性が危険性を上回ると判断され、やむを得ず本剤を投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者及びその家族に十分説明すること。

胚・胎児発生への影響

ラット及びウサギを用いた非臨床試験³⁶⁾において、本剤の胚・胎児発生への影響を評価した。4mg/kg/日以上を投与したラット及び15mg/kg/日以上を投与したウサギの全例で、全胚死亡又は流産が認められた。さらに、1mg/kg/日を投与したラット及び4mg/kg/日を投与したウサギに、早期及び後期吸収胚数の増加、着床後胚損失の上昇並びに生存胎児数の減少による胚・胎児生存率低下が認められた。ラット試験の1mg/kg/日群では、胎児体重減少がみられ、低い発現率の外表奇形及び内臓異常が認められた（後肢の異常回転、左前肢の多指〔6本〕及び腹膜破裂からなる複合奇形が1例、腎臓の小型化及び大動脈弓離断が各1例）。ウサギ試験では、4mg/kg/日以下の用量で胎児体重に対する影響は認められなかった。しかしながら、4mg/kg/日の投与で認められた胎児奇形発生率の上昇は本剤の投与に関連したものと考えられた（側脳室及び第3脳室の重度の拡張を示すドーム状頭部、前肢の内転並びに前肢の過伸展からなる複合奇形が1例、腎臓の位置異常及び形態異常が2例、うち1例に食道背方鎖骨下動脈）。なお、ラットにおける1mg/kg/日及び4mg/kg/日投与時の曝露量（非結合型 AUC_{24} : 2,060ng·hr/mL 及び 8,240ng·hr/mL）はヒト臨床曝露量（1,780ng·hr/mL）の1.2倍及び4.6倍であり、ウサギにおける4mg/kg/日及び15mg/kg/日投与時の曝露量（非結合型 AUC_{24} : 1,130ng·hr/mL 及び 6,090ng·hr/mL）はヒト臨床曝露量の0.6倍及び3.4倍であった。

(6) 授乳婦

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

<解説>

本剤及びその代謝物の母乳中への移行性についての試験は実施していない。したがって、授乳中の女性へ本剤を投与する場合には授乳を中止させること。

(7) 小児等

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。

<解説>

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施していない。そのため、小児等に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

<解説>

高齢者に投与するときの一般的な注意を記載した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は CYP3A 及び P 糖蛋白質 (P-gp) を誘導することが示されている。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌 (併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン (リファジン等) [2.2、16.7.2 参照]	ALT 及び AST が上昇するおそれがある。	機序不明

<解説>

健康成人 12 例を対象とした第 I 相試験 (B7461011 試験) において、リファンピシンと本剤を併用投与したときのリファンピシンの代謝誘導が本剤の血漿中曝露量に及ぼす影響を評価した¹⁹⁾。本剤 100mg をリファンピシン (600mg を 1 日 1 回反復経口投与) と併用で単回経口投与したとき、本剤の AUC_{inf} 及び C_{max} は、単独投与時と比べてそれぞれ 85% 及び 76% 減少した。また、12 例全ての被験者で可逆的な中等度から重度の肝機能検査値 (AST 及び ALT) の上昇を伴う薬物性肝障害 (各患者の AST 及び ALT の最高値の範囲は、それぞれ 80~1,307IU/L 及び 118~1,338IU/L であった。なお、AST 及び ALT が基準値上限 (ULN) の 20 倍超に達した症例は、それぞれ 5 例及び 4 例であった。) が認められた。このことから、リファンピシンと本剤の併用を禁忌として設定した。なお、本事象の発生機序は現時点では不明である (「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照)。

ロルラチニブの薬物動態パラメータに及ぼすリファンピシンの影響 (外国人データ)

	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)
ロルラチニブ (n=12)	8766	621.4
ロルラチニブ+リファンピシン (n=11 [AUC_{inf}], n=12 [C_{max}])	1292	148.4
幾何平均値の%比 (併用投与/単独投与) [90%CI]	14.74 [12.78, 17.01]	23.88 [21.58, 26.43]

調整済み幾何平均値
90%CI : 90%信頼区間

注) 本剤の承認された効能又は効果: ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量: 通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 併用注意とその理由

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 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール等 [16.7.1、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A 阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず CYP3A 阻害剤を併用する際には本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分に注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A 誘導剤 フェニトイン、モダフィニル、デキサメタゾン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、可能な限り併用を避け、CYP3A 誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の代謝が亢進し、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、アトルバスタチン、フェンタニル等 [16.7.3 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤が CYP3A を誘導することにより、これらの薬剤の代謝が亢進し、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
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 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤が P-gp 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。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン、ピモジド、クロルプロマジン等	QT 間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

<解説>

1) CYP3A 阻害剤との併用（外国人データ）

健康被験者 16 例を対象とした第 I 相試験（B7461012 試験）において、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールと本剤を併用投与したときのイトラコナゾールの代謝阻害が本剤の血漿中曝露量に及ぼす影響を評価した¹⁷⁾。

本剤 100mg をイトラコナゾール（200mg を 1 日 1 回反復投与）と併用で単回経口投与したとき、本剤の AUC_{inf} 及び C_{max} は、単独投与時と比べてそれぞれ 42% 及び 24% 増加した。この結果から、CYP3A との併用により本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるため、併用注意として設定した。

ロルラチニブの薬物動態パラメータに及ぼすイトラコナゾールの影響（外国人データ）

	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
ロルラチニブ (n=12)	7338	413.6
ロルラチニブ+イトラコナゾール (n=12)	10400	514.4
幾何平均値の%比（併用投与/単独投与） [90%CI]	141.79 [128.71, 156.21]	124.39 [110.20, 140.41]

調整済み幾何平均値
90%CI：90%信頼区間

2) CYP3A 誘導剤との併用

CYP3A 誘導剤との併用により、本剤の血漿中濃度を低下させる可能性があるため、併用注意として設定した（「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）。

3) CYP3A の基質となる薬剤（外国人データ）

国際共同第 I / II 相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）のサブ試験として、CYP3A の基質となる薬剤であるミダゾラムを用いて本剤の CYP3A に対する誘導作用及び阻害作用を評価した²⁰⁾。

ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 3 例にミダゾラム 2mg* を本剤（25mg を 1 日 1 回反復投与）と併用で単回経口投与したとき、ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} は、単独投与時に比べてそれぞれ 61% 及び 40% 減少した。したがって、CYP3A の基質となる薬剤と本剤の併用は、本剤が CYP3A を誘導することにより CYP3A の基質となる薬剤の血中濃度を低下させる可能性があるため、可能な限り本剤との併用を避けること。

* ミダゾラム 2mg 経口剤は本邦未承認。

ミダゾラムの薬物動態パラメータに及ぼすロルラチニブの影響（外国人データ）

	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)
ミダゾラム (n=3)	54.53	16.06
ミダゾラム+ロルラチニブ (n=3)	21.32	9.697
幾何平均値の%比（併用投与/単独投与） [90%CI]	39.10 [25.83, 59.18]	60.39 [37.15, 98.16]

調整済み幾何平均値
90%CI：90%信頼区間

注) 本剤の承認された効能又は効果：ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはロルラチニブとして 1 日 1 回 100mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

4) QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤

国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおいて、QT 間隔延長の副作用が 275 例中 18 例 (6.5%) に認められた。本剤と QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤の併用による QT 間隔延長への影響を検討する試験は行われていないが、併用により QT 間隔延長作用が増強する可能性があることから、設定した (「VIII-8. 副作用」の項参照) 。

8. 副作用

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。

<解説>

国際共同第 III 相試験 (B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日)¹¹⁾ 及び国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートにおける安全性情報に基づき記載した。臨床試験で認められた副作用については、「VIII-8. ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患 (0.9%)

[7.、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 QT 間隔延長 (5.2%)

[7.、8.2、9.1.2 参照]

11.1.3 中枢神経系障害 (30.4%)

認知障害 (記憶障害、健忘、注意力障害等) (18.9%)、言語障害 (構語障害、言語緩慢、会話障害) (6.6%) 等の中枢神経系障害があらわれることがある。 [7. 参照]

11.1.4 膵炎 (10.1%)

[7. 参照]

11.1.5 肝機能障害 (18.2%)

ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

<解説>

11.1.1 国際共同第 III 相試験 (B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日)¹¹⁾ 及び国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日)⁴⁾ の第 II 相パートの併合解析において、間質性肺疾患の副作用が 424 例中 4 例 (0.9%) に認められた。また、他の ALK チロシンキナーゼ阻害剤において死亡に至った例が報告されていることから、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した (「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照) 。

- 11.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日）¹¹⁾ 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）⁴⁾ の第Ⅱ相パートの併合解析において、QT 間隔延長の副作用が 424 例中 22 例（5.2%）に認められた。本剤の使用に際しては患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、
「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）。
- 11.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日）¹¹⁾ 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）⁴⁾ の第Ⅱ相パートの併合解析において、記憶障害等の認知障害（424 例中 80 例、18.9%）、及び言語緩慢等の言語障害（424 例中 28 例、6.6%）を含む中枢神経系障害の副作用が認められた。両試験において、当該副作用により死亡に至った例は認められず、これらの副作用の大部分は、投与中止や減量により回復する一過性のものであったが、本剤の投与により一定の頻度で本事象が認められていること及び本剤との因果関係が否定できない重篤な事象が認められていることから、設定した。本剤の使用に際しては患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。
- 11.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日）¹¹⁾ 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）⁴⁾ の第Ⅱ相パートの併合解析において、膵炎の副作用が 424 例中 43 例（10.1%）に認められた。B7461001 試験において、本事象の大部分は膵酵素上昇のみであり、本剤の投与による膵炎の発現例は 1 例のみであった。また、B7461006 試験において、本剤投与群の 1 例に Grade 2 の膵炎が認められたが、本有害事象に伴う用量調節は行われなかった。因果関係の否定されない重篤な有害事象であったこと、他の ALK チロシンキナーゼ阻害剤においても注意を要する有害事象とされていることから設定した。本剤の使用に際しては患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。
- 11.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日）¹¹⁾ 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験、データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）⁴⁾ の第Ⅱ相パートの併合解析において、ALT、AST 等の上昇を伴う肝機能障害の副作用が 424 例中 77 例（18.2%）に認められた。これらの事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、肝機能検査値の上昇により、投与中止に至った例はなかった。現時点において本剤の投与と肝機能障害の関連について明確ではない。しかしながら、B7461001 試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な事象及び Hy's law に該当する事象が 1 例に認められていること、及び他の ALK チロシンキナーゼ阻害剤においても注意を要する有害事象とされていることから設定した。本剤の使用に際しては患者の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと（「Ⅶ-1. 血中濃度の推移」、
「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	20%以上	10%以上 20%未満	10%未満
精神・神経系	末梢性ニューロパチー（感覚鈍麻、筋力低下等） (27.1%)		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、不眠症
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、筋痙縮、筋骨格硬直
循環器			不整脈（洞性徐脈、動悸、徐脈、第1度房室ブロック、洞性頻脈、頻脈等）、心臓障害（駆出率減少、左室機能不全、心嚢液貯留等）、高血圧
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛、口内炎、鼓腸
腎臓			血中クレアチニン増加
代謝	高コレステロール血症 (77.1%)、高トリグリセリド血症 (61.1%)		高脂血症、高尿酸血症、高血糖、食欲亢進、脂質異常、低アルブミン血症、低比重リポ蛋白増加
血液			貧血、血小板減少、好中球減少
眼			視覚障害
耳			耳鳴
皮膚			発疹、脱毛症、発汗、皮膚乾燥、皮膚炎
呼吸器			呼吸困難
その他	浮腫 (43.9%)、体重増加 (21.0%)	疲労（無力症等）	顔面浮腫

<解説>

国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験、データカットオフ 2020 年 3 月 20 日）¹¹⁾ 及び国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験 [B7461001 試験（データカットオフ 2017 年 3 月 15 日）⁴⁾ の第Ⅱ相パート] の併合解析に基づき、2%以上の発現率でみられた副作用を「その他の副作用」として記載した。なお、国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験）については製造販売承認時の成績を用いた。

本剤の投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて適切な処置を行うこと（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

2つの臨床試験 [国際共同第I/II相試験 (B7461001 試験)⁴⁾ 及び国際共同第III相試験 (B7461006 試験)¹¹⁾]
の併合解析結果

	合計 (B7461001 試験 + B7461006 試験)	B7461001 試験	B7461006 試験
評価対象例数 (例)	424	275	149
副作用発現例数 (%)	405 (95.5%)	261 (94.9%)	144 (96.6%)

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験 + B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
代謝	合計	367 (86.6)	237 (86.2)	130 (87.2)
	高コレステロール血症	327 (77.1)	224 (81.5)	103 (69.1)
	高トリグリセリド血症	259 (61.1)	166 (60.4)	93 (62.4)
	高脂血症	20 (4.7)	4 (1.5)	16 (10.7)
	高尿酸血症	15 (3.5)	7 (2.5)	8 (5.4)
	食欲亢進	10 (2.4)	7 (2.5)	3 (2.0)
	脂質異常	9 (2.1)	1 (0.4)	8 (5.4)
	低アルブミン血症	9 (2.1)	5 (1.8)	4 (2.7)
	低比重リポ蛋白増加	9 (2.1)	4 (1.5)	5 (3.4)
	食欲減退	8 (1.9)	5 (1.8)	3 (2.0)
	低リン酸血症	7 (1.7)	4 (1.5)	3 (2.0)
	低マグネシウム血症	6 (1.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
	体液貯留	5 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.7)
	血中尿酸増加	4 (0.9)	1 (0.4)	3 (2.0)
	低カリウム血症	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
	血中コレステロール	3 (0.7)	0	3 (2.0)
	高リン酸塩血症	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	脱水	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
	低ナトリウム血症	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	糖尿病	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
	血中リン減少	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	高カリウム血症	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	高マグネシウム血症	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	アミラーゼ	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	血中カルシウム減少	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	血中コレステロール異常	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	高ナトリウム血症	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	鉄欠乏	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	葉酸欠乏	1 (0.2)	0	1 (0.7)

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
その他	合計	247 (58.3)	157 (57.1)	90 (60.4)
	浮腫	186 (43.9)	119 (43.3)	67 (45.0)
	体重増加	89 (21.0)	50 (18.2)	39 (26.2)
	疲労	53 (12.5)	36 (13.1)	17 (11.4)
	顔面浮腫	15 (3.5)	11 (4.0)	4 (2.7)
	限局性浮腫	7 (1.7)	6 (2.2)	1 (0.7)
	倦怠感	3 (0.7)	3 (1.1)	0
	粘膜の炎症	3 (0.7)	3 (1.1)	0
	発熱	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
	レイノー現象	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	胸痛	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	胸部不快感	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	疼痛	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	C - 反応性蛋白増加	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	悪寒	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	異常感	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	顔面腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	苦悶感	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	空腹	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	口渇	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	早期満腹	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	体重減少	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	低体温	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	粘膜乾燥	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	非心臓性胸痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0
放射線療法	1 (0.2)	0	1 (0.7)	
精神・神経系	合計	180 (42.5)	125 (45.5)	55 (36.9)
	末梢性ニューロパチー	115 (27.1)	82 (29.8)	33 (22.1)
	浮動性めまい	30 (7.1)	25 (9.1)	5 (3.4)
	頭痛	23 (5.4)	15 (5.5)	8 (5.4)
	味覚異常	20 (4.7)	13 (4.7)	7 (4.7)
	不眠症	14 (3.3)	9 (3.3)	5 (3.4)
	悪夢	5 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.7)
	平衡障害	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	嗅覚異常	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	意識変容状態	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	運動低下	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	傾眠	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
精神・神経系 (続き)	睡眠障害	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	腕神経叢障害	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	てんかん	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	ジスキネジア	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	リビドー減退	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	異常な夢	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	協調運動異常	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	故意の自傷行為	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	坐骨神経痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	衝動制御障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	振戦	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	神経学的症状	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	神経系障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	水頭症	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	精神状態変化	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	摂食障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	頭部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	脳症	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	半盲	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	複合性局所疼痛症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	夢遊症	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	迷走神経障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	妄想	1 (0.2)	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	1 (0.2)	1 (0.4)	0	
消化器	合計	142 (33.5)	87 (31.6)	55 (36.9)
	下痢	52 (12.3)	29 (10.5)	23 (15.4)
	便秘	33 (7.8)	23 (8.4)	10 (6.7)
	悪心	32 (7.5)	22 (8.0)	10 (6.7)
	嘔吐	19 (4.5)	12 (4.4)	7 (4.7)
	腹部膨満	16 (3.8)	10 (3.6)	6 (4.0)
	腹痛	13 (3.1)	9 (3.3)	4 (2.7)
	口内炎	10 (2.4)	7 (2.5)	3 (2.0)
	鼓腸	9 (2.1)	4 (1.5)	5 (3.4)
	胃食道逆流性疾患	8 (1.9)	4 (1.5)	4 (2.7)
	口内乾燥	6 (1.4)	2 (0.7)	4 (2.7)
	消化不良	6 (1.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
	胃炎	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	口の錯感覚	2 (0.5)	2 (0.7)	0

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
消化器 (続き)	歯痛	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	嚥下障害	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	胃腸出血	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	胃腸障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	過敏性腸症候群	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	歯の感覚鈍麻	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	歯周病	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	歯肉出血	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	食道痙攣	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	心窩部不快感	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	舌炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	舌乾燥	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	腸炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	腹水	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	腹部不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	便失禁	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	流涎過多	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	齲蝕	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	中枢神経系障害 (重大な副作用)	合計	129 (30.4)	92 (33.5)
認知障害		80 (18.9)	54 (19.6)	26 (17.4)
気分障害		55 (13.0)	41 (14.9)	14 (9.4)
言語障害		28 (6.6)	22 (8.0)	6 (4.0)
精神障害		20 (4.7)	16 (5.8)	4 (2.7)
筋骨格系	合計	105 (24.8)	69 (25.1)	36 (24.2)
	関節痛	39 (9.2)	28 (10.2)	11 (7.4)
	筋肉痛	23 (5.4)	15 (5.5)	8 (5.4)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	19 (4.5)	8 (2.9)	11 (7.4)
	四肢痛	18 (4.2)	12 (4.4)	6 (4.0)
	筋痙縮	12 (2.8)	7 (2.5)	5 (3.4)
	筋骨格硬直	9 (2.1)	7 (2.5)	2 (1.3)
	関節硬直	6 (1.4)	5 (1.8)	1 (0.7)
	筋骨格痛	6 (1.4)	4 (1.5)	2 (1.3)
	関節腫脹	5 (1.2)	5 (1.8)	0
	四肢不快感	4 (0.9)	1 (0.4)	3 (2.0)
	背部痛	4 (0.9)	4 (1.5)	0
	関節可動域低下	3 (0.7)	3 (1.1)	0

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
筋骨格系 (続き)	関節炎	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	筋骨格系胸痛	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	骨痛	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	デュブイトラン拘縮	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	関節リウマチ	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	筋骨格不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	筋肉疲労	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	骨障害	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	弾発指	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	椎間板突出	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	腋窩腫瘍	1 (0.2)	1 (0.4)	0
皮膚	合計	86 (20.3)	55 (20.0)	31 (20.8)
	発疹	31 (7.3)	21 (7.6)	10 (6.7)
	脱毛症	17 (4.0)	11 (4.0)	6 (4.0)
	発汗	12 (2.8)	9 (3.3)	3 (2.0)
	皮膚乾燥	10 (2.4)	6 (2.2)	4 (2.7)
	皮膚炎	9 (2.1)	7 (2.5)	2 (1.3)
	そう痒症	7 (1.7)	4 (1.5)	3 (2.0)
	爪の障害	5 (1.2)	2 (0.7)	3 (2.0)
	ざ瘡	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	紅斑	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	皮膚色素過剰	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	蕁麻疹	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	乾皮症	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	光線過敏症	1 (0.2)	0	0
	酒さ	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	皮膚のつっぱり感	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	皮膚変色	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	皮膚疼痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	毛髪障害	1 (0.2)	0	1 (0.7)
肝機能障害 (重大な副作用)	合計	77 (18.2)	40 (14.5)	37 (24.8)
	ALT 増加	48 (11.3)	24 (8.7)	24 (16.1)
	AST 増加	48 (11.3)	28 (10.2)	20 (13.4)
	GGT 増加	16 (3.8)	0	16 (10.7)
	ALP 増加	6 (1.4)	2 (0.7)	4 (2.7)
	トランスアミナーゼ増加	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
	肝機能異常	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
BUN 増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0	

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
肝機能障害 (重大な副作用) (続き)	肝機能検査値上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	脂肪肝	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1 (0.7)
血液	合計	70 (16.5)	36 (13.1)	34 (22.8)
	貧血	34 (8.0)	15 (5.5)	19 (12.8)
	血小板減少	17 (4.0)	9 (3.3)	8 (5.4)
	好中球減少	15 (3.5)	4 (1.5)	11 (7.4)
	白血球減少	6 (1.4)	4 (1.5)	2 (1.3)
	好酸球増加	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
	ヘモグロビン減少	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	リンパ球減少	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	リンパ節痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	活性化部分トロンボプラス チン時間延長	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	血中フィブリノゲン増加	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	骨髄浮腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	白血球増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	呼吸器	合計	44 (10.4)	30 (10.9)
呼吸困難		15 (3.5)	9 (3.3)	6 (4.0)
呼吸不全		5 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.7)
咳嗽		4 (0.9)	3 (1.1)	1 (0.7)
しゃっくり		3 (0.7)	3 (1.1)	0
胸水		3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
低酸素症		3 (0.7)	3 (1.1)	0
肺水腫		3 (0.7)	3 (1.1)	0
鼻出血		3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
労作性呼吸困難		3 (0.7)	3 (1.1)	0
いびき		2 (0.5)	2 (0.7)	0
咽喉乾燥		2 (0.5)	2 (0.7)	0
咽喉刺激感		2 (0.5)	2 (0.7)	0
咽頭痛		2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
喘鳴		2 (0.5)	2 (0.7)	0
ラ音		1 (0.2)	1 (0.4)	0
咽頭狭窄		1 (0.2)	0	1 (0.7)
肺陰影		1 (0.2)	1 (0.4)	0
鼻中隔障害		1 (0.2)	0	1 (0.7)
鼻粘膜障害		1 (0.2)	0	1 (0.7)

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
呼吸器 (続き)	鼻閉	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	鼻漏	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	副鼻腔うっ血	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	喀血	1 (0.2)	1 (0.4)	0
肺炎 (重大な副作用)	合計	43 (10.1)	26 (9.5)	17 (11.4)
	肺炎	43 (10.1)	26 (9.5)	17 (11.4)
眼	合計	39 (9.2)	21 (7.6)	18 (12.1)
	視覚障害	36 (8.5)	19 (6.9)	17 (11.4)
	ドライアイ	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	角膜炎	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	眼充血	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	眼部不快感	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	眼瞼腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	眼窩周囲腫脹	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	白内障	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	流涙増加	1 (0.2)	0	1 (0.7)
腎臓	合計	29 (6.8)	9 (3.3)	20 (13.4)
	血中クレアチニン増加	9 (2.1)	3 (1.1)	6 (4.0)
	蛋白尿	8 (1.9)	1 (0.4)	7 (4.7)
	血尿	7 (1.7)	2 (0.7)	5 (3.4)
	血中尿素増加	3 (0.7)	0	3 (2.0)
	腎クレアチニン・クリアランス減少	3 (0.7)	0	3 (2.0)
	アルブミン尿	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	腎梗塞	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	尿蛋白	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	尿中血陽性	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	膀胱痛	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	耳	合計	26 (6.1)	15 (5.5)
耳鳴		18 (4.2)	11 (4.0)	7 (4.7)
回転性めまい		3 (0.7)	3 (1.1)	0
耳痛		2 (0.5)	0	2 (1.3)
聴力低下		2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
聴覚障害		1 (0.2)	0	1 (0.7)
QT 間隔延長 (重大な副作用)	合計	22 (5.2)	18 (6.5)	4 (2.7)
	QT 間隔延長	22 (5.2)	18 (6.5)	4 (2.7)
循環器 (不整脈)	合計	22 (5.2)	10 (3.6)	12 (8.1)
	洞性徐脈	6 (1.4)	3 (1.1)	3 (2.0)

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
循環器 (不整脈) (続き)	動悸	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
	徐脈	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	第一度房室ブロック	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	洞性頻脈	3 (0.7)	0	3 (2.0)
	頻脈	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	右脚ブロック	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	上室性期外収縮	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	心室性期外収縮	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	不整脈	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	房室ブロック	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	房室伝導時間短縮	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	高血糖	合計	15 (3.5)	7 (2.5)
高血糖		15 (3.5)	7 (2.5)	8 (5.4)
循環器 (心臓障害)	合計	15 (3.5)	9 (3.3)	6 (4.0)
	駆出率減少	7 (1.7)	6 (2.2)	1 (0.7)
	左室機能不全	3 (0.7)	1 (0.4)	2 (1.3)
	心嚢液貯留	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	急性心不全	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	左室拡大	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	左室肥大	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	心タンポナーデ	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	心拡大	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	心障害	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	大動脈弁閉鎖不全症	1 (0.2)	0	1 (0.7)
感染症	合計	14 (3.3)	9 (3.3)	5 (3.4)
	鼻炎	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	カンジダ感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	咽頭炎	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	気管支炎	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	憩室炎	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	上気道感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	丹毒	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	尿路感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	粘膜感染	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	肺炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	麦粒腫	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	皮膚感染	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	膀胱炎	1 (0.2)	1 (0.4)	0

添付文書用 器官分類	集計用語	全グレード (B7461001 試験+ B7461006 試験) (N=424) n (%)	B7461001 試験 (N=275) n (%)	B7461006 試験 (N=149) n (%)
高血圧	合計	12 (2.8)	9 (3.3)	3 (2.0)
	高血圧	12 (2.8)	9 (3.3)	3 (2.0)
循環器	合計	12 (2.8)	8 (2.9)	4 (2.7)
	ほてり	3 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.7)
	QT 間隔異常	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	血栓症	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	心電図 PR 延長	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	QT 間隔短縮	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	血腫	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	心電図異常	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	静脈炎	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	潮紅	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	生殖系	合計	10 (2.4)	8 (2.9)
女性化乳房		5 (1.2)	4 (1.5)	1 (0.7)
子宮出血		1 (0.2)	1 (0.4)	0
乳汁漏出症		1 (0.2)	1 (0.4)	0
乳房腫脹		1 (0.2)	1 (0.4)	0
勃起時疼痛		1 (0.2)	1 (0.4)	0
勃起不全		1 (0.2)	0	1 (0.7)
陰病変		1 (0.2)	1 (0.4)	0
内分泌	合計	10 (2.4)	4 (1.5)	6 (4.0)
	甲状腺機能低下	4 (0.9)	1 (0.4)	3 (2.0)
	血中テストステロン減少	2 (0.5)	2 (0.7)	0
	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.5)	0	2 (1.3)
	血中プロラクチン増加	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	甲状腺機能亢進	1 (0.2)	0	1 (0.7)
肝臓	合計	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
	肝細胞損傷	2 (0.5)	1 (0.4)	1 (0.7)
	肝胆道系疾患	1 (0.2)	0	1 (0.7)
	肝脾腫大	1 (0.2)	1 (0.4)	0
間質性肺疾患 (重大な副作用)	合計	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
	間質性肺疾患	4 (0.9)	2 (0.7)	2 (1.3)
新生物	合計	1 (0.2)	1 (0.4)	0
	中枢神経系転移	1 (0.2)	1 (0.4)	0

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

<解説>

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び第 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラット及びイヌを用いた動物試験において、臨床曝露量の4.2倍（ラット）又は下回る曝露量（イヌ）から、雄性生殖器への影響（精巣重量の減少、精巣精細管の変性及び萎縮、精巣上体管内の精子減少等）が認められた⁴⁰⁾。

<解説>

ラット及びイヌを用いた2週間以上の反復投与毒性試験において、雄性生殖器（精巣、精巣上体及び前立腺）に影響が認められた⁴⁰⁾。

ラットにおける雄性生殖器への影響

ラットを用いた14日間投与毒性試験において、20mg/kg/日以上で用量依存的な精巣精細管の変性（軽微から中等度）及び精巣上体管腔の組織片の増加（軽微から軽度）、60mg/kg/日で精巣上体の炎症が認められた。一方で、4週間投与毒性試験及び13週間投与毒性試験では、30mg/kg/日までの用量で精巣及び精巣上体に異常所見を認めなかった。

本剤20mg/kg/日を投与した雄ラットの試験14日における非結合型AUC₂₄は7,480ng・hr/mLであり、ヒト推奨用量（100mg QD）での定常状態における非結合型AUC₂₄（1,780ng・hr/mL）の4.2倍であった。

イヌにおける雄性生殖器への影響

イヌを用いた4週間投与毒性試験において、2mg/kg/日以上で軽微から軽度の精巣上体の空胞化が認められたが、4週間の休薬後に回復傾向を示した。また、13週間投与毒性試験では、7mg/kg/日以上で軽微から中等度の精巣精細管の変性・萎縮が認められ、精細管内腔に部分的な多核又は変性生殖細胞がみられた。これは精巣上体での軽微から軽度の管腔内の細胞片又は軽度の精子減少症/無精子を伴っていた。前立腺では、25mg/kg/日を投与したイヌに軽微から軽度の腺萎縮が認められた。これらの所見は、雄イヌの精巣、精巣上体及び前立腺の重量減少と関連していた。なお、雄性生殖器の所見は重症度が低く精子形成活性を持続しており、毒性ではないと判断した。

本剤2mg/kg/日を投与したイヌの4週における非結合型AUC₂₄（雌雄合算；1,160ng・hr/mL）はヒト推奨用量（100mg QD）での定常状態における非結合型AUC₂₄（1,780ng・hr/mL）の0.7倍であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 安全性薬理試験⁴¹⁾

安全性薬理試験

試験項目	試験動物	投与経路	投与量	主な所見
1) 心血管系				
hERG カリウムチャネル	ヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0、10、30、 100、300 μ mol/L	$\geq 30 \mu$ mol/L: 濃度依存的に阻害 (阻害率: 11.1%~60.9%、 $p < 0.05$) IC ₅₀ 値=203.1 μ mol/L
Nav1.5 ナトリウムチャネル	チャイニーズハムスター 卵巣 (CHO) 細胞	<i>in vitro</i>	0、10、30、 100 μ mol/L	いずれの濃度でも有意な阻害は認めら れなかった。 IC ₅₀ 値>100 μ mol/L
L 型 カルシウムチャネル 及び ナトリウムチャネル	単離モルモット 心室筋細胞	<i>ex vivo</i>	0、10、30、 100 μ mol/L	$\geq 10 \mu$ mol/L: L 型カルシウム電流を阻害 (阻害率: 21.4%~65.0%、 $p < 0.01$) 100 μ mol/L: 遅延ナトリウム電流を増加 (増加率: 310.5%、 $p < 0.01$) L 型カルシウム電流の IC ₅₀ 値=44.0 μ mol/L
血管収縮	単離ラット 大動脈リング	<i>ex vivo</i>	0、30nmol/L ~ 30 μ mol/L	いずれの濃度でも血管収縮を惹起しな かった。
心機能	単離モルモット ランゲンドルフ灌流心	<i>ex vivo</i>	0、10nmol/L ~ 30 μ mol/L	1、3 及び 10 μ mol/L: 濃度依存的に PR 間 隔延長 ($p < 0.05$) 30 μ mol/L: PR 間隔延長 (46.9%)
血圧及び心拍数	雄ラット (n=8/群)	<i>in vivo</i>	0、10、 30mg/kg	>10mg/kg: 収縮期・拡張期・平均血圧上 昇、心拍数の二相性変化 (減少後に増加)
血圧、心拍数、心電 図及び心エコー	雌雄イヌ (n=2/性別/群)	<i>in vivo</i>	1~5 日目: 0、1mg/kg BID 8~12 日目: 0、7.5mg/kg BID	1mg/kg: 影響なし 7.5mg/kg: 収縮期血圧低下、心拍数増加、 PR 及び QRS 間隔延長

試験項目	試験動物	投与経路	投与量	主な所見
2) 中枢神経系 ⁴²⁾				
長期増強*1	単離ラット海馬	<i>ex vivo</i>	0、0.1、 1 μ mol/L	1 μ mol/L : シータバースト刺激 (TBS) 誘発長期増強の減少 (p<0.05)
GABA _A 受容体	CHO 細胞	<i>in vitro</i>	0、1、3、 10、 30、100 μ mol/L	統計学的に有意な作用を示さなかった。
認知機能*2	雄ラット (n=16)	<i>in vivo</i>	0、0.3、3、 10、30mg/kg	\geq 3mg/kg : 有意な記憶想起スコア減少 無影響量 (NOEL) : 0.3mg/kg
	雄ラット (n=16)	<i>in vivo</i>	0、1、3mg/kg	影響は認められなかった。 NOEL : 3mg/kg
3) 呼吸器系				
呼吸数、1回換気量 及び分時換気量	雄ラット (n=6/群)	<i>in vivo</i>	0、10、30、 100mg/kg	10mg/kg : 影響なし \geq 30mg/kg : 一回換気量減少 (p<0.05)

*1 記憶の分子的メカニズムの1つ

*2 記憶想起スコア、手掛かり誘導更新応答及び nose poke (装置内の穴に鼻を入れる行動)

(3) その他の薬理試験

<参考情報>

副次的薬理試験 (*in vitro*)⁴³⁾

ロルラチニブの各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する作用を最大 10 μ mol/L の濃度で評価した。その結果、アセチルコリンエステラーゼ、AurA/Aur2 キナーゼ、EGFR 及び Lck に 50%以上の阻害活性が認められた。

また、ロルラチニブのキナーゼ選択性を生化学的キナーゼスクリーニングアッセイによって評価した。その結果、トロポミオシン受容体キナーゼ B (TrkB) を含む 11 個のキナーゼに選択性を示し、阻害活性が認められた。ロルラチニブの主代謝物は、評価したいずれの標的に対しても 50%以上の阻害活性を示さなかった。

(「VI-2. 薬理作用」の項参照)

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁴⁴⁾

試験動物	投与経路	性別、動物数	概略の致死量
ラット	経口	雄、n=3/群	300mg/kg
イヌ	経口	雌雄、各 n=1/群	>100mg/kg/日 (>50mg/kg 1日2回)

(2) 反復投与毒性試験⁴⁵⁾

動物種	投与期間 投与経路	性別 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	4週間 経口	雄 n=15/群 0、2 (1mg/kg BID)、 8 (4mg/kg BID)、 30 (15mg/kg BID)	8	2mg/kg/日以上：赤血球パラメータの減少、平均血小板容積の増加、フィブリノーゲン・グロブリン・アミラーゼの増加、A/G 比の減少 8mg/kg/日以上：白血球数・好中球数・単球数の増加、MCV・RDW・網状赤血球数の増加、グルコース・コレステロールの増加、肝臓重量の増加、脾臓辺縁帯の細胞充実性低下 30mg/kg/日：腹部膨満、皮膚弾力の減少、軟便、運動失調、被毛の汚れ、泌尿生殖器の汚れ、耳介/尾の黄変、擦過傷、立毛、頭部傾斜、振戦、皮膚の創傷/癒痕/痂皮・びらん/潰瘍・線維化、リパーゼ・ビリルビン・ALT・AST・ALP の増加、脾臓重量の増加、膵臓の腺房細胞の萎縮、胆管過形成、軸索変性
		雌 n=15/群 0、1 (0.5mg/kg BID)、 4 (2mg/kg BID)、 15 (7.5mg/kg BID)	4	1mg/kg/日以上：白血球数・好中球数・単球数・リンパ球数の増加、フィブリノーゲン・グロブリン・アミラーゼ・グルコース・コレステロールの増加、A/G 比の減少、肝臓重量の増加 4mg/kg/日以上：赤血球パラメータの減少、MCV・RDW・網状赤血球数・平均血小板容積の増加、脾臓辺縁帯の細胞充実性の低下、脾臓重量の増加 15mg/kg/日：腹部膨満、皮膚弾力の減少、軟便、運動失調、被毛の汚れ、泌尿生殖器の汚れ、耳介/尾の黄変、擦過傷、立毛、頭部傾斜、振戦、皮膚の創傷/癒痕/痂皮・びらん/潰瘍・線維化、リパーゼの増加、胆管過形成、軸索変性
ラット	13週間 経口	雄 n=10 又は 15/群 0、2 (1mg/kg BID)、 8 (4mg/kg BID)、 15 (7.5mg/kg BID)	8	2mg/kg/日以上：肝臓重量の増加、骨髄の造血系細胞充実性の上昇、脾臓の髄外造血の亢進、脾臓辺縁帯のリンパ球細胞充実性の低下 8mg/kg/日以上：白血球数・フィブリノーゲン・グロブリンの増加、アルブミン・A/G 比の減少、アミラーゼの増加、リンパ節のリンパ球細胞充実性の上昇・造血亢進・形質細胞増加・赤血球増加 15mg/kg/日：痂皮、薄毛の発現率の増加、AST・ALT の増加、心臓重量の増加、胸腺重量の減少、膵臓の腺房細胞の萎縮、胸腺の細胞充実性の低下
		雌 n=10 又は 15/群 0、1 (0.5mg/kg BID)、 4 (2mg/kg BID)、 15 (7.5mg/kg BID)	4	1mg/kg/日以上：肝臓重量・心臓重量増加、脾臓辺縁帯のリンパ球細胞充実性の低下 4mg/kg/日以上：痂皮、薄毛、乾燥、変色、腹部膨満の発現率増加、白血球数・フィブリノーゲン・グロブリンの増加、アルブミン・A/G 比減少、アミラーゼの増加、表皮の炎症、真皮の線維化、骨髄の造血系細胞充実性の上昇、脾臓の髄外造血の亢進、リンパ節のリンパ球細胞充実性の上昇・造血亢進・形質細胞の増加・赤血球増加 15mg/kg/日：リパーゼ・AST・ALT・ALP・GGT・総ビリルビンの増加、胸腺重量の減少、皮膚の潰瘍、子宮頸部の炎症、膵臓の腺房細胞の萎縮、黄疸を伴う胆管過形成、腎臓の動脈壁の変性/壊死、尿管好塩基化、軸索変性、心臓アニチコフ細胞の増加、骨髄の顆粒球系細胞充実性の上昇、胸腺の細胞充実性の低下
イヌ	4週間 経口	雌雄各 n=6/群 0、2 (1mg/kg BID)、 7 (3.5mg/kg BID)、 25 (12.5mg/kg BID)	7	2mg/kg/日以上：軟便、水様便、粘液便、白血球数・好中球数・リンパ球数・単球数・フィブリノーゲン・グロブリン・アミラーゼ・コレステロール・ALP の増加、アルブミン・A/G 比の減少、肺の炎症、膵臓の腺房細胞の萎縮、骨髄の顆粒球系細胞充実性の上昇、精巢上体の空胞化 7mg/kg/日以上：ナトリウム・塩素の増加、カルシウムの減少、肝臓重量の増加 25mg/kg/日：嘔吐、肛門生殖器の汚れ、被毛の汚れ、赤血球パラメータの減少、網状赤血球数・血小板数の増加、胸腺重量の減少、骨髄の細胞充実性の減少、胸腺のリンパ球細胞充実性の低下、有核赤血球の出現、脾臓・肝臓の髄外造血の亢進

動物種	投与期間 投与経路	性別 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
イヌ	13 週間 経口	雌雄各 n=3/群 0、2 (1mg/kg BID)、 7 (3.5mg/kg BID)、 25 (12.5mg/kg BID)	7	2mg/kg/日以上：嘔吐、水様便、網状赤血球数の増加、胸腺重量の減少、リンパ節の炎症、脾臓の色素沈着・髓外造血、胸腺のリンパ球細胞充実性の低下 7mg/kg/日以上：活動性低下、異常/失調性歩行、体温上昇、腹部膨満、皮膚発赤・腫脹の発現頻度の増加、白血球数・白血球分画・フィブリノーゲン・血小板数・グロブリンの増加、アルブミン・A/G 比の減少、コレステロール・トリグリセリドの増加、精巣・精巣上体重量の減少、肺の亜急性炎症・亜急性胸膜炎、表皮の潰瘍・炎症・痂皮、腸間膜リンパ節のリンパ球細胞充実性の低下、精巣の精細管変性/萎縮、精巣上体の管腔内の細胞片・精子減少/無精子 25mg/kg/日：赤血球パラメータの減少、MCV・RDW の増加、ALP・アミラーゼの増加、肺・脾臓重量の増加、前立腺重量の減少、下顎骨及び口腔（歯肉）の炎症、気管の亜急性炎症、胆管過形成、脾臓・GALT のリンパ球細胞充実性の低下、胃の粘膜萎縮、小腸の絨毛萎縮・陰窩過形成・上皮変性・亜急性炎症、前立腺の萎縮

BID：1日2回投与

(3) 遺伝毒性試験³⁶⁾

①細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)

Salmonella typhimurium (TA98、TA100、TA1535 又は TA1537 株) 及び *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* pKM101 株) を用いて、ロルラチニブの代謝活性化の存在下又は非存在下で変異原性を評価した。その結果、代謝活性化の有無にかかわらず、*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537 株及び *Escherichia coli* WP2 *uvrA* pKM101 株の平均復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

②小核試験 (*in vitro*)

a) TK6 細胞を用いて、代謝活性化の存在下又は非存在下で短時間 (4 時間) 又は長時間 (27 時間) ロルラチニブに曝露させ、ロルラチニブによる小核誘導能を評価した。その結果、代謝活性化の存在下及び非存在下で 4 時間処理により小核形成を誘導したが、代謝活性化非存在下では 27 時間処理によっても小核形成を誘導しなかった。

b) TK6 細胞を用いて、代謝活性化の存在下又は非存在下で 4 時間処理及び代謝活性化非存在下で 27 時間連続処理し、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法によって、ロルラチニブによる染色体異常誘発性 (セントロメア陰性) 小核又は異数性 (セントロメア陽性) 小核のいずれかを引き起こす可能性について評価した。その結果、ロルラチニブはセントロメアシグナル陰性の小核よりもセントロメアシグナル陽性の小核をより多数誘発した。したがって、ロルラチニブは異数性誘発機序を介して小核を誘導するものと考えられた。

③小核試験 (*in vivo*)

雌雄ラット (各 n=6/群) にロルラチニブ 0、10、30 又は 100mg/kg/日を 2 日間経口投与し、小核を有する多染性赤血球産生の誘発能について検討した。その結果、ロルラチニブは 100mg/kg/日で多染性赤血球出現率の増加を示し、小核誘発能が陽性であると考えられた。無作用量は 30mg/kg/日であった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当資料なし

2) 胚・胎児発生に関する試験³²⁾

①ラット

妊娠ラット (n=6/群) にロルラチニブを 0、1、4、15 又は 30mg/kg/日の用量で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与し、妊娠及び胚・胎児発生への影響を検討した。

その結果、母動物には、15mg/kg/日以上で早期安楽殺、一般状態の変化及び体重減少が認められた。発生毒性としては、1mg/kg/日群で平均胎児体重の減少、外表及び内臓異常の低頻度の発生が、全ての用量で胚・胎児生存率の低下が認められた。母動物の無毒性量 (NOAEL) は 4mg/kg/日、次世代の発生に関する NOAEL は得られず、最小毒性量 (LOAEL) は 1mg/kg/日と考えられた。

②ウサギ

妊娠ウサギ (n=8/群) にロルラチニブを 0、1、4、15 又は 30mg/kg/日の用量で妊娠 7 日から 19 日まで経口投与し、妊娠及び胚・胎児発生への影響を検討した。

その結果、母動物には、15mg/kg/日以上の投与により流産が認められた。発生毒性としては、4mg/kg/日投与により外表及び内臓奇形がみられ、4mg/kg/日以上で胚・胎児生存率の低下が認められた。母動物の NOAEL は 4mg/kg/日、次世代の発生に関する NOAEL は 1mg/kg/日と考えられた。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

①光毒性試験 (*in vivo*)⁴⁶⁾

雌ラット (n=5/群) にロルラチニブ 0、1、4 又は 15mg/kg/日 を 3 日間経口投与後に紫外線照射し、眼及び皮膚への光毒性を検討した。その結果、ロルラチニブは眼又は皮膚に光毒性を誘発することはなかった。NOAEL は 15mg/kg/日 と考えられた。

②脂質プロファイル検討試験⁴⁷⁾

雌ラット (各 n=5/群) にロルラチニブ 0 又は 15mg/kg/日 (7.5mg/kg BID) を 2 日間、7 日間経口投与又は 7 日間経口投与後 7 日間休薬し、脂質及び急性期タンパク質の変化の時間経過及び可逆性を検討した。その結果、15mg/kg/日投与により試験 3 及び 8 日目に体重増加量の増加 (それぞれ対照群の 1.7 倍及び 2.6 倍) が認められ、炎症応答に関連した白血球パラメータ及びハプトグロビンの増加が試験 2 日目以降に、総コレステロール、コレステロール分画及び AGP の増加が試験 6～10 日目に認められた。これらのロルラチニブとの関連が示唆される変化 (体重、血液学的検査及び血液生化学検査を含む) はいずれも 7 日間の休薬により対照群と同等に回復した。

また、雌ラット (各 n=5/群) にロルラチニブ酢酸塩 0 又は 15mg/kg/日 (7.5mg/kg BID) を 14 日間又は 28 日間経口投与し、脂質プロファイルを検討した。その結果、15mg/kg/日投与により総コレステロール、HDL 及び LDL の増加が試験 2 日目に認められたが、トリグリセリド及び VLDL に変化は認められなかった。

③網膜電図検討試験⁴⁸⁾

雄ラット (n=8/群) にロルラチニブ 0、2 又は 10mg/kg/日 を 10～12 日間経口投与し、網膜電図 (ERG) に及ぼす影響を検討した。その結果、眼科的パラメータ及び ERG パラメータ (暗所及び明所視輝度応答、明順応及び暗順応測定並びに明視野フリッカー応答) にロルラチニブに関連した変化は認められなかった。

④摂餌制限検討試験⁴⁹⁾

雌ラット (n=10/群) にロルラチニブ 0 (溶媒対照、自由摂食)、15mg/kg/日 (7.5mg/kg BID、自由摂食) 又は 15mg/kg/日 (7.5mg/kg BID、ペアフィード[※]) を 14 日間経口投与し、摂餌量、体重増加量及びコレステロールに及ぼす影響を検討した。その結果、摂餌量の増加がロルラチニブ投与自由摂食群において試験 2 日目から認められ、14 日間の投与期間中の摂餌量の累積は溶媒対照群の 1.33 倍であった。また、摂餌量の増加を伴う体重の増加がロルラチニブ自由摂食群において試験 3 日目から認められ、試験 14 日目の体重は溶媒対照群の 1.11 倍であった。これに対し、ロルラチニブ投与ペアフィード群の摂餌量及び試験 14 日目の体重は溶媒対照群と同程度 (1.01 倍及び 1.02 倍) であった。したがって、ロルラチニブ投与と摂餌量増加との関連が示唆され、これがロルラチニブ投与自由摂食群における体重増加の主な原因と考えられた。

また、総コレステロールの増加がロルラチニブ 15mg/kg/日群で試験 6、10 及び 15 日に認められ、増加の程度はペアフィード群と自由摂食群で同等であった (溶媒対照群の 1.26～1.55 倍)。ロルラチニブに関連したコレステロールの増加は摂餌量の増加によるものではないことが示唆された。

※ペアフィーディング：対照群と試験群の摂餌量を揃える実験手法。ここでは、溶媒対照群の前日の平均摂餌量と同量の飼料をロルラチニブ投与ペアフィード群に給餌した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ローブレナ錠 25mg

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）

ローブレナ錠 100mg

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）

有効成分：ロルラチニブ

劇薬

2. 有効期間

3 年

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：有り（「XIII-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：クリゾチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、ブリグチニブ

7. 国際誕生年月日

2018 年 9 月 21 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ローブレナ錠 25mg	2018年9月21日	23000AMX00822	2018年11月20日	2018年11月20日
ローブレナ錠 100mg	2018年9月21日	23000AMX00823	2018年11月20日	2018年11月20日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の変更年月日：2021年11月25日

変更された効能又は効果：ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2018年9月21日～2026年9月20日

12. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ローブレナ錠 25mg	4291055F1020	4291055F1020	126532301	622653201
ローブレナ錠 100mg	4291055F2027	4291055F2027	126533001	622653301

14. 保険給付上の注意

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「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、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。」とされているので、*ALK*融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本製剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：開発の経緯 [L20180906002]
- 2) Gainor, J. F. et al. : Cancer Discov 6 (10) : 1118, 2016 (PMID : 27432227)
[L20161011158]
- 3) Rangachari, D. et al. : Lung Cancer 88 (1) : 108, 2015 (PMID : 25682925)
[L20180829009]
- 4) 社内資料：国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 3. 2. 3. 2. 1)
[L20180813015]
- 5) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vivo*) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)
[L20180813017]
- 6) Shaw, A. T. et al. : Lancet Oncol 18 (12) : 1590, 2017 (承認時評価資料) (PMID : 29074098)
[L20171214289]
- 7) Solomon, B.J. et al. : Lancet Oncol 19 (12) : 1654, 2018 (PMID : 30413378)
- 8) 社内資料：国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 4. 2. 1. 1)
- 9) 社内資料：国際共同第 I / II 相試験 (B7461001 試験) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 3. 1. 2)
- 10) 社内資料：曝露量と心電図データの主解析 [L20180928001]
- 11) 社内資料：国際共同第 III 相試験 (B7461006 試験) (2021 年 11 月 25 日承認)
- 12) 社内資料：作用機序に関する試験 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 6. 2. 1) [L20180813018]
- 13) Sharma, G. G. et al. : Cancers (Basel) 10 (3) : 62, 2018 (PMID : 29495603)
[L20180829007]
- 14) 社内資料：薬効薬理試験 (*in vitro*) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 6. 2. 2. 1)
[L20180813016]
- 15) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 2. 1)
[L20180813004]
- 16) 社内資料：食事の影響 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 1. 2) [L20180813006]
- 17) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 (2018 年 9 月 21 日承認、
CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 3. 3) [L20180813010]
- 18) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション (2021 年 11 月 25 日承認、
CTD2. 7. 2. 2. 2. 2) [L20180813011]
- 19) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 3. 2)
[L20180813011]
- 20) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 2. 1)
[L20180813012]
- 21) 社内資料：フェキソフェナジンとの薬物相互作用
- 22) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用 (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 2. 2. 2. 1. 3. 1)
[L20180813013]
- 23) 社内資料：薬物相互作用試験 (*in vitro*) (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 6. 4. 7)
[L20180813014]
- 24) 社内資料：母集団薬物動態 [L20180912002]
- 25) 社内資料：バイオアベイラビリティ (2018 年 9 月 21 日承認、CTD2. 7. 1. 2. 2. 1)
[L20180813005]

- 26) 社内資料：薬物動態に及ぼす内因性要因 [L20180912001]
- 27) 社内資料：単回投与時の血漿中濃度（ラット） [L20180912003]
- 28) 社内資料：組織移行性（ラット） [L20180912004]
- 29) 社内資料：血漿蛋白結合率（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.2） [L20180813007]
- 30) 社内資料：ヒトにおける代謝（*in vitro*）（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1） [L20180813009]
- 31) 社内資料：第I相試験（B7461017試験）（2021年11月25日承認、CTD2.7.2.2.1.1）
- 32) 社内資料：ヒトにおける代謝および排泄（*in vivo*）（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1） [L20180813008]
- 33) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態（2018年初回申請時・一変申請時） [L20180906003]
- 34) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態（2018年初回申請時・一変申請時） [L20180906008]
- 35) National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis 39 (2 Suppl1) : S1, 2002 (PMID : 11904577)
- 36) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.12） [L20180813001]
- 37) 社内資料：遺伝毒性試験（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.13） [L20180813002]
- 38) Marchetti, F. et al. : Environ Mol Mutagen 57 (2) : 87, 2016 [L20180921007]
- 39) Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. THE DEVELOPING HUMAN : CLINICALLY ORIENTED EMBRYOLOGY 10th Edition (PMID : 26581746)
- 40) 社内資料：反復投与毒性試験（雄性生殖器に対する影響）（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.5） [L20180813003]
- 41) 社内資料：安全性薬理試験 [L20180906001]
- 42) 社内資料：認知機能及び神経機能 [L20180906012]
- 43) 社内資料：副次的薬理試験 [L20180912005]
- 44) 社内資料：急性毒性試験 [L20180906004]
- 45) 社内資料：反復投与毒性試験 [L20180906013]
- 46) 社内資料：光毒性検討試験 [L20180906005]
- 47) 社内資料：脂質プロファイル検討試験 [L20180906007]
- 48) 社内資料：網膜電図検討試験 [L20180906017]
- 49) 社内資料：摂餌制限検討試験 [L20180906010]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年7月31日時点で、「ALK融合遺伝子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ロルラチニブが承認されている国は米国、レバノン、エジプト、チリ、カナダ、アルバニア、ブラジル、アラブ首長国連邦である。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはロルラチニブとして1日1回100mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

米国の添付文書（2021年3月）

国名	米国
会社名	Pfizer
販売名	LORBRENA
剤形・規格	フィルムコーティング錠
承認年月日	2018年11月2日
効能又は効果	FDAが承認した検査によりALK陽性と判定された転移性NSCLCの成人患者の治療
用法及び用量	<p>2.1 患者の選択 腫瘍検体にてALK陽性と判断された結果に基づき、本剤を用いて転移性NSCLCを治療する患者を選択すること。 NSCLCにおけるALK再配列を検出するためにFDAが承認した検査に関する情報はhttp://www.fda.gov/CompanionDiagnosticsに掲載されている。</p> <p>2.2 推奨用法用量 1日1回100mgの経口投与であり、食前食後を問わず服用することができる。疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の服用を継続する。 錠剤はそのまま飲み込むこと。錠剤を噛んだり、粉碎したり、割ったりしないこと。錠剤が割れていたり、ひび割れやその他の変形が認められる場合は服用しないこと。本剤は毎日ほぼ同時刻に服用すること。本剤の服用を忘れた場合、次の服用の4時間以上前であれば忘れた分を服用すること。服用を忘れた分を補うために、一度に2回分をまとめて服用しないこと。 本剤服用後に嘔吐しても追加して服用せずに、次回予定時から服用を続けること。</p>

用法及び用量 (続き)	<p>2.3 副作用に対する用量調節</p> <p>下記の減量が推奨される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1次減量：本剤 75mg を 1 日 1 回経口投与 ・2次減量：本剤 50mg を 1 日 1 回経口投与 <p>1 日 1 回 50mg の経口投与が忍容されない患者では、本剤の投与を中止すること。</p>																																			
	<p style="text-align: center;">副作用に対して推奨される用量調節</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>副作用*</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">中枢神経系への影響</td> </tr> <tr> <td>グレード1</td> <td>同一投与量で本剤の投与を継続するか、ベースラインに回復するまで休薬する。同一投与量で又は減量して本剤の投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>グレード2 又はグレード3</td> <td>グレード0 又は1に低下するまで休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高脂血症</td> </tr> <tr> <td>グレード4の高コレステロール血症又はグレード4の高トリグリセリド血症</td> <td>高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症がグレード2以下に回復するまで本剤を休薬する。同一投与量で本剤の投与を再開する。重度の高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症が再発する場合、投与量を減量して本剤の投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">房室 (AV) ブロック</td> </tr> <tr> <td>第二度房室ブロック</td> <td>PR 間隔が 200 ms 未満となるまで本剤を休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>完全房室ブロックの初回発現</td> <td>ペースメーカーを留置するか又はPR 間隔が 200 ms 未満となるまで、本剤を休薬する。ペースメーカーを留置した場合は、同一投与量で本剤の投与を再開する。ペースメーカーを留置しなかった場合は、投与量を減量して本剤の投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td>完全房室ブロックの再発</td> <td>ペースメーカーを留置するか、本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎</td> </tr> <tr> <td>全てのグレードの投与に関連するILD/肺臓炎</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高血圧</td> </tr> <tr> <td>グレード3(収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上；医療介入を要する；複数の降圧又は以前よりも集中的な治療を要する)</td> <td>グレード1以下(収縮期血圧が140mmHg未満及び拡張期血圧が100mmHg未満)に高血圧が回復するまで本剤を休薬し、その後同一投与量で本剤の投与を再開する。グレード3の高血圧が再発の場合、グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、投与量を減量して本剤の投与を再開する。最適な医学的管理により適切な高血圧のコントロールが達成できない場合、本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td>グレード4(生命を脅かす、緊急の処置を要する)</td> <td>グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、減量して本剤の投与を再開するか中止する。グレード4の高血圧が再発する場合、本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td colspan="2">高血糖</td> </tr> <tr> <td>最適な血糖降下療法にもかかわらずグレード3(250 mg/dL 超)又はグレード4</td> <td>高血糖が適切にコントロールされるまで本剤を休薬し、1レベル減量して本剤の投与を再開する。最適な医学的管理により適切な高血糖のコントロールが達成できない場合、本剤の投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用*	用量調節	中枢神経系への影響		グレード1	同一投与量で本剤の投与を継続するか、ベースラインに回復するまで休薬する。同一投与量で又は減量して本剤の投与を再開する。	グレード2 又はグレード3	グレード0 又は1に低下するまで休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。	グレード4	本剤の投与を中止する。	高脂血症		グレード4の高コレステロール血症又はグレード4の高トリグリセリド血症	高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症がグレード2以下に回復するまで本剤を休薬する。同一投与量で本剤の投与を再開する。重度の高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症が再発する場合、投与量を減量して本剤の投与を再開する。	房室 (AV) ブロック		第二度房室ブロック	PR 間隔が 200 ms 未満となるまで本剤を休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。	完全房室ブロックの初回発現	ペースメーカーを留置するか又はPR 間隔が 200 ms 未満となるまで、本剤を休薬する。ペースメーカーを留置した場合は、同一投与量で本剤の投与を再開する。ペースメーカーを留置しなかった場合は、投与量を減量して本剤の投与を再開する。	完全房室ブロックの再発	ペースメーカーを留置するか、本剤の投与を中止する。	間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎		全てのグレードの投与に関連するILD/肺臓炎	本剤の投与を中止する。	高血圧		グレード3(収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上；医療介入を要する；複数の降圧又は以前よりも集中的な治療を要する)	グレード1以下(収縮期血圧が140mmHg未満及び拡張期血圧が100mmHg未満)に高血圧が回復するまで本剤を休薬し、その後同一投与量で本剤の投与を再開する。グレード3の高血圧が再発の場合、グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、投与量を減量して本剤の投与を再開する。最適な医学的管理により適切な高血圧のコントロールが達成できない場合、本剤の投与を中止する。	グレード4(生命を脅かす、緊急の処置を要する)	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、減量して本剤の投与を再開するか中止する。グレード4の高血圧が再発する場合、本剤の投与を中止する。	高血糖		最適な血糖降下療法にもかかわらずグレード3(250 mg/dL 超)又はグレード4
副作用*	用量調節																																			
中枢神経系への影響																																				
グレード1	同一投与量で本剤の投与を継続するか、ベースラインに回復するまで休薬する。同一投与量で又は減量して本剤の投与を再開する。																																			
グレード2 又はグレード3	グレード0 又は1に低下するまで休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。																																			
グレード4	本剤の投与を中止する。																																			
高脂血症																																				
グレード4の高コレステロール血症又はグレード4の高トリグリセリド血症	高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症がグレード2以下に回復するまで本剤を休薬する。同一投与量で本剤の投与を再開する。重度の高コレステロール血症及び(又は)高トリグリセリド血症が再発する場合、投与量を減量して本剤の投与を再開する。																																			
房室 (AV) ブロック																																				
第二度房室ブロック	PR 間隔が 200 ms 未満となるまで本剤を休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。																																			
完全房室ブロックの初回発現	ペースメーカーを留置するか又はPR 間隔が 200 ms 未満となるまで、本剤を休薬する。ペースメーカーを留置した場合は、同一投与量で本剤の投与を再開する。ペースメーカーを留置しなかった場合は、投与量を減量して本剤の投与を再開する。																																			
完全房室ブロックの再発	ペースメーカーを留置するか、本剤の投与を中止する。																																			
間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎																																				
全てのグレードの投与に関連するILD/肺臓炎	本剤の投与を中止する。																																			
高血圧																																				
グレード3(収縮期血圧が160mmHg以上又は拡張期血圧が100mmHg以上；医療介入を要する；複数の降圧又は以前よりも集中的な治療を要する)	グレード1以下(収縮期血圧が140mmHg未満及び拡張期血圧が100mmHg未満)に高血圧が回復するまで本剤を休薬し、その後同一投与量で本剤の投与を再開する。グレード3の高血圧が再発の場合、グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、投与量を減量して本剤の投与を再開する。最適な医学的管理により適切な高血圧のコントロールが達成できない場合、本剤の投与を中止する。																																			
グレード4(生命を脅かす、緊急の処置を要する)	グレード1以下に回復するまで本剤を休薬し、減量して本剤の投与を再開するか中止する。グレード4の高血圧が再発する場合、本剤の投与を中止する。																																			
高血糖																																				
最適な血糖降下療法にもかかわらずグレード3(250 mg/dL 超)又はグレード4	高血糖が適切にコントロールされるまで本剤を休薬し、1レベル減量して本剤の投与を再開する。最適な医学的管理により適切な高血糖のコントロールが達成できない場合、本剤の投与を中止する。																																			

用法及び用量 (続き)	副作用*		用量調節	
	その他の副作用			
	グレード1又はグレード2		同一投与量で又は減量して本剤の投与を継続する。	
	グレード3又はグレード4		症状がグレード2以下又はベースラインに回復するまで本剤を休薬する。投与量を減量して本剤の投与を再開する。	
* Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる				

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。遺伝毒性試験において、染色体異常誘発作用が認められた³⁶⁾、³⁷⁾。

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。ラット及びウサギを用いた動物試験において、臨床曝露量の1.2倍（ラット）又は下回る曝露量（ウサギ）から早期及び後期胚吸収、着床後死亡の増加及び胎児生存率の低下からなる胚・胎児死亡率の増加、並びに胎児体重減少（ラットのみ）及び奇形（腹壁破裂、脳室の拡張等からなる複合奇形を含む）が認められ、4.6倍（ラット）及び3.4倍（ウサギ）以上の曝露量では全胎児死亡又は流産が認められた。[9.4.1 参照]

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。ヒト母乳中への移行は不明である。

<p>米国の添付文書 (2021年3月)</p>	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action, LORBRENA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on LORBRENA use in pregnant women. Administration of lorlatinib to pregnant rats and rabbits by oral gavage during the period of organogenesis resulted in malformations, increased post-implantation loss, and abortion at maternal exposures that were equal to or less than the human exposure at the recommended dose of 100 mg once daily based on AUC. Advise a pregnant woman of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies are 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Preliminary embryo-fetal development studies investigating the administration of lorlatinib during the period of organogenesis were conducted in rats and rabbits. In rabbits, lorlatinib administration resulted in abortion and total loss of pregnancy at doses of 15 mg/kg (approximately 3 times the human exposure at the recommended dose of 100 mg) or greater. At a dose of 4 mg/kg (approximately 0.6 times the human exposure at the recommended dose of 100 mg) toxicities included increased post-implantation loss and malformations including rotated limbs, malformed kidneys, domed head, high arched palate, and dilation of the cerebral ventricles. In rats, administration of lorlatinib resulted in total loss of pregnancy at doses of 4 mg/kg (approximately 5 times the human exposure at the recommended dose of 100 mg) or greater. At a dose of 1 mg/kg (approximately equal to the human exposure at the recommended dose of 100 mg) there was increased post-implantation loss, decreased fetal body weight, and malformations including gastroschisis, rotated limbs, supernumerary digits, and vessel abnormalities.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of lorlatinib or its metabolites in either human or animal milk or its effects on the breastfed infant or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, instruct women not to breastfeed during treatment with LORBRENA and for 7 days after the final dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating LORBRENA.</p>
------------------------------	--

<p>米国の添付文書 (続き)</p>	<p><u>Contraception</u> LORBRENA can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman.</p> <p><i>Females</i> Advise female patients of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with LORBRENA and for at least 6 months after the final dose. Advise females of reproductive potential to use a non-hormonal method of contraception, because LORBRENA can render hormonal contraceptives ineffective.</p> <p><i>Males</i> Based on genotoxicity findings, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with LORBRENA and for at least 3 months after the final dose.</p> <p><u>Infertility</u> <i>Males</i> Based on findings from animal studies, LORBRENA may transiently impair male fertility.</p>
-------------------------	--

<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>Pregnancy Category D (2021年5月)</p>
---	---------------------------------------

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

D: Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

<p>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。</p>
--

<p>米国の添付文書 (2021年3月)</p>	<p>8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LORBRENA in pediatric patients have not been established.</p>
------------------------------	---

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料

- ・ ローブレナ錠を服用される方へ

<https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/attachments/lbn05info.pdf?pmidf>

医療従事者向け資料

- ・ 適正使用ガイド (RMP)

https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/content_files/lbn01info.pdf?pmidf

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

