

ローブレナ錠 25mg  
ローブレナ錠 100mg に係る  
医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

**ローブレナ錠 25mg**  
**ローブレナ錠 100mg に係る**  
**医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要**

販売名	①ローブレナ錠 25mg ②ローブレナ錠 100mg	有効成分	ロルラチニブ
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和4年6月9日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
中枢神経系障害・精神障害	膝炎	肝機能障害患者への使用
間質性肺疾患	胚・胎児毒性	
QT 間隔延長	肝機能障害	
	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

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
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
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

## 医薬品リスク管理計画書

令和4年6月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都渋谷区代々木三丁目22番7号

氏 名：ファイザー株式会社

代表取締役社長 原田 明久

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	①②2018年9月21日	薬効分類	①②874291
再審査期間	①②8年	承認番号	①23000AMX00822000 ②23000AMX00823000
国際誕生日	2018年9月21日		
販売名	①ローブレナ錠 25mg ②ローブレナ錠 100mg		
有効成分	ロルラチニブ		
含量及び剤型	1錠中にロルラチニブ25mg 1錠中にロルラチニブ100mg		
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。		
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		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること。 2. 国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		

備 考	「 <i>ALK</i> 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承認事項一部変更承認を取得（承認日：2021年11月25日） 2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。
--------	---

変更の履歴

前回提出日：

2021年12月7日

変更内容の概要：

1. 「1.1. 安全性検討事項」の「中枢神経系障害」のリスク名を「中枢神経系障害・精神障害」に変更し、情報を更新した。
2. 「1.1. 安全性検討事項」の「CYP3A 誘導剤との併用時の安全性」に非臨床試験および臨床試験（B7461026 試験）の成績を追記し、リスクカテゴリーを「重要な不足情報」から「重要な潜在的リスク」に変更した。
3. 安全性検討事項に関連する上記 1,2 の変更に伴う医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂した。
4. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の特定使用成績調査の実施期間における「\*実施予定時期」を削除した。
5. 「4. リスク最小化計画の概要」の「追加のリスク最小化活動」における「中枢神経系障害」を「中枢神経系障害・精神障害」へ変更した。
6. 製造販売後臨床試験における腫瘍評価を治験担当医師の臨床的判断に従って実施することから、再度 8 週ごとに実施することに戻した。

変更理由：1.2.5. 非臨床試験および臨床試験からの情報が更新されたため

3. 資材における上記試験結果内容の更新のため
4. 記載整備のため
6. 製造販売後臨床試験の科学的価値を向上させるため

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク		
中枢神経系障害・精神障害		
<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の非臨床試験において中枢神経系への影響が認められ、臨床試験においても中枢神経系障害・精神障害の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ラット海馬大脳切片モデルを用いた ex vivo 試験において長期増強が減弱した。ラット文脈更新モデルを用いた試験では、記憶想起スコアが低下した。また、ラットの 14 日間反復投与毒性試験で実施した機能観察総合評価 (FOB) において、異常行動 (歯打ち音)，不随意運動 (後方突進および震え)，歩行異常，反射反応の低下 (協調性のない空中正向反射および伸筋突伸反応の低下) などが認められた。</p> <p>国際共同第 1/2 相試験 (B7461001 試験) の第 2 相パート (275 例) で認められた因果関係が否定できない主な中枢神経系障害・精神障害に関連する事象 (発現頻度≥2%) の発現状況を下表に示す。</p>		
<b>器官別大分類 基本語 (MedDRA/Jv20.0)</b>	<b>全 Grade n (%)</b>	<b>Grade 3以上 n (%)</b>
全有害事象	82 (29.8)	4 (1.5)
神経系障害	58 (21.1)	2 (0.7)
健忘	13 (4.7)	0
注意力障害	7 (2.5)	0
構語障害	7 (2.5)	0
記憶障害	21 (7.6)	0
会話障害	6 (2.2)	0
認知障害	16 (5.8)	2 (0.7)
言語緩慢	7 (2.5)	1 (0.4)
精神障害	43 (15.6)	3 (1.1)
うつ病	8 (2.9)	1 (0.4)
易刺激性	15 (5.5)	1 (0.4)
感情不安定	6 (2.2)	0
データカットオフ日：2017年3月15日 (B7461001 試験)		
国際共同第 3 相試験 (B7461006 試験, 149 例) で認められた因果関係が否定できない主な中枢神経系障害・精神障害に関連する事象 (発現頻度≥2%) の発現状況を下表に示す。		

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J v23.0)	全 Grade n (%)	Grade 3以上 n (%)
全有害事象	35 (23.5)	4 (2.7)
神経系障害	25 (16.8)	2 (1.3)
健忘	4 (2.7)	0
注意力障害	7 (4.7)	0
構語障害	4 (2.7)	0
記憶障害	10 (6.7)	0
認知障害	3 (2.0)	1 (0.7)
精神障害	19 (12.8)	3 (2.0)
うつ病	3 (2.0)	0
不安	5 (3.4)	0
錯乱状態	5 (3.4)	1 (0.7)
<u>幻覚</u>	<u>3 (2.0)</u>	<u>0</u>

データカットオフ日：2020年3月20日 (B7461006 試験)

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
  - 特定使用成績調査

【選択理由】

- 本剤による中枢神経系障害発現のリスク因子を検討するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
  1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

【選択理由】

- 臨床試験における中枢神経系障害・精神障害の発現状況、発現時期、持続期間に関する情報および異常が認められた場合の対応に関する情報について、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療従事者に対し確実な情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されたこと，他の ALK 阻害剤においても報告されていることから設定した。</p> <p>国際共同第 1/2 相試験（B7461001 試験）の第 2 相パート（275 例）で因果関係を否定できない間質性肺疾患が 0.7%（間質性肺疾患，肺臓炎各 1 例）に認められ，いずれも Grade3 以上で重篤であった。また，因果関係を問わない Grade 2 の間質性肺疾患が日本人患者 1 例に認められた。</p> <p>データカットオフ日：2017 年 3 月 15 日（B7461001 試験）</p> <p>国際共同第 3 相試験（B7461006 試験，149 例）で因果関係を否定できない間質性肺疾患が 1.3%（肺臓炎 2 例）に認められ，いずれも Grade 2 で重篤であった。また，因果関係を問わない Grade 2 の間質性肺疾患が日本人 25 例中 1 例に認められた。</p> <p>データカットオフ日：2020 年 3 月 20 日（B7461006 試験）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の臨床試験において発現頻度が低いことを考慮し，通常の医薬品安全性監視活動として間質性肺疾患の発現状況等を確認する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として，添付文書の「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また，患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> <li>• 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ol> </li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床試験における間質性肺疾患の発現状況，発現時期，持続期間に関する情報および異常が認められた場合の対応に関する情報について，医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療従事者に対し確実な情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</li> </ul>
QT 間隔延長	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験において QT 間隔延長の発現が報告されたことから設定した。</p>

	<p>国際共同第 1/2 相試験 (B7461001 試験) の第 2 相パート (275 例) で因果関係を否定できない QT 間隔延長が 6.5% (18 例) に認められ, 0.4% (1 例) が Grade3 以上であった。また, B7461001 試験の第 2 相パートにおいて QTcF 値の変動が認められ, 最大値が 500 ms を超えた患者の割合は 2.5% (7 例) であり, ベースラインからの増加が 60 ms を超えた患者の割合は 8.7% (24 例) であった。</p> <p>データカットオフ日 : 2017 年 3 月 15 日 (B7461001 試験)</p> <p>国際共同第 3 相試験 (B7461006 試験, 149 例) で因果関係を問わない QT 間隔延長が 3.4% (5 例) に認められ, このうち因果関係を否定できなかったのは 4 例, Grade 3 以上 (最大値が 500 ms を超えた, またはベースラインから 60ms を超えた) が 1 例であった。また, 因果関係を問わない Grade 3 の QT 間隔延長が日本人 25 例中 1 例に認められた。</p> <p>データカットオフ日 : 2020 年 3 月 20 日 (B7461006 試験)</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の臨床試験において発現頻度が低いことを考慮し, 通常の医薬品安全性監視活動として QT 間隔延長の発現状況等を確認する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由 :</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として, 添付文書の「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また, 患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い, リスクに関する理解を促すため。</li> </ul>

重要な潜在的リスク	
膵炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の非臨床試験において膵臓に対する影響が認められ、臨床試験において膵炎の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ラットの単回投与試験ならびにラットおよびイヌの13週間までの反復投与毒性試験において、膵臓に対する影響として膵島細胞の変性または膵臓腺房細胞萎縮、ならびにそれに伴うアミラーゼおよびリパーゼの高値が認められた。</p> <p>国際共同第1/2相試験（B7461001試験）の第2相パート（275例）で0.4%（1例）に膵炎が認められ、Grade 3（因果関係を否定できない）かつ重篤であった。</p> <p>データカットオフ日：2017年3月15日（B7461001試験）</p> <p>国際共同第3相試験（B7461006試験，149例）で因果関係を問わない膵炎が15.4%（23例）に認められ、このうちGrade 3以上が5例であった。また、因果関係を問わない膵炎が日本人25例中3例に認められ、このうちGrade 3が1例であった。</p> <p>データカットオフ日：2020年3月20日（B7461006試験）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の臨床試験において発現頻度が低いことを考慮し、通常の医薬品安全性監視活動として膵炎の発現状況等を確認する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」および「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</li> </ul>
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の非臨床試験において胚・胎児毒性が認められたことから設定した。</p>

	<p>ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胚・胎児発生毒性として胚・胎児死亡、胎児重量減少および奇形などが観察された。観察された奇形は、ラットでは後肢の異常回転、左前肢の多指、腹膜破裂、腎臓の小型化および大動脈弓離断であり、ウサギでは側脳室および第3脳室の拡張を示すドーム状頭部、前肢の内転、前肢の過伸展、腎臓の位置異常および形態異常ならびに食道背方鎖骨下動脈などであった。また、ゼブラフィッシュおよび胚幹細胞モデルを用いた検討においても発生毒性の可能性が示唆された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>承認時の臨床試験において発現していないことを考慮し、通常の医薬品安全性監視活動として胚・胎児毒性の発現状況等を確認する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「妊婦」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</li> </ul>
<p>肝機能障害</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の非臨床試験において肝胆道系への影響、臨床試験において肝機能障害の発現が報告されたことから設定した。</p> <p>ラットおよびイヌの13週間までの反復投与毒性試験において、肝胆道系（肝臓、胆管および胆嚢）に対する影響として胆管過形成、胆管拡張または黄疸（ラット）および類洞クッパー細胞への色素沈着の増加および胆嚢粘膜での出血（イヌ）が認められた。これらの所見は、肝酵素（ALT, AST, ALP, GLDH または GGT）および総ビリルビンの増加と関連していた。</p> <p>国際共同第1/2相試験（B7461001試験）の第2相パート（275例）で因果関係を否定できない肝機能障害が12.7%（35例）に認められ、0.7%（2例）がGrade 3以上であった。また、B7461001試験でHy's Lawの基準に合致した患者が2例（第1相パートで100 mg BIDの投与を受けた1例および第2相パートの1例）に認められ、そのうち1例は因果関係が否定されなかった。</p> <p>データカットオフ日：2017年3月15日（B7461001試験）</p> <p>国際共同第3相試験（B7461006試験、149例）で因果関係を問わない肝機能障害が20.8%（31例）に認められ、このうち4例がGrade 3以上であった。Hy's Lawの基準に合致した患者は認められなかった。また、因果関係を問わない肝機能障害が日本人25例中6例に認められ、</p>

	<p>いずれも Grade 1 であった。</p> <p>データカットオフ日：2020年3月20日（B7461006試験）</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 承認申請時の臨床試験において、10%を超える発現が認められているものの、Grade3以上の発現頻度が低いことを考慮し、通常の医薬品安全性監視活動として肝機能障害の発現状況等を確認する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</li> </ul>
<p><u>CYP3A 誘導剤との併用時の安全性</u></p>	
	<p><u>重要な潜在的リスクとした理由：</u></p> <p><u>本剤と CYP3A 誘導剤を併用投与したときに、非臨床試験において肝臓への影響が認められ、臨床試験において肝障害の発現が報告されたことから設定した。</u></p> <p><u>カニクイザルを用いた試験において、ロルラチニブを強い CYP3A4/5 誘導剤（リファンピシン、カルバマゼピンまたはフェニトイン）と併用投与したところ、発現機序は不明であるが、肝機能検査値（ALT、AST および GLDH）の上昇ならびに肝細胞の壊死/空胞化が認められた。</u></p> <p><u>健康被験者 12 例を対象にロルラチニブと強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物相互作用を検討した B7461011 試験において、リファンピシン 600 mg の 1 日 1 回反復経口投与の併用下でロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したところ、発現機序は不明であるが、12 例すべての被験者に AST 値および ALT 値の上昇による中等度から重度の可逆的な肝障害が認められた。各被験者の AST および ALT の最高値の範囲は、それぞれ 80～1,307 IU/L および 118～1,338 IU/L であり、また、AST および ALT が ULN の 20 倍超に達した症例は、それぞれ 5 例および 4 例であった。</u></p> <p><u>健康被験者 12 例を対象にロルラチニブと中程度の CYP3A 誘導剤であるモダフィニルとの薬物相互作用を検討した B7461026 試験において、モダフィニル 400 mg の 1 日 1 回反復経口投与の併用下でロルラチニブ 100 mg を単回経口投与したところ、すべての被験者で肝障害は認められなかった。</u></p>

	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常の医薬品安全性監視活動</u></li> <li>• <u>追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <u>特定使用成績調査</u></li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>承認申請時の国内臨床データは限られていることから、本剤と CYP3A 誘導剤の併用が肝機能障害の発現に与える影響等を確認するため、追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施する。</u></li> </ul>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「相互作用」、「その他の注意」および「薬物相互作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</u></li> <li>• <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>薬物相互作用を検討した臨床試験における CYP3A 誘導剤との併用下での安全性情報について医療従事者向け資材（適正使用ガイド）により医療従事者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</u></li> </ul>

重要な不足情報	
肝機能障害患者への使用	
	<p>重要な不足情報とした理由：  中等度または重度の肝機能障害患者への使用に関する安全性情報は、現時点で十分に集積されていないことから設定した。</p> <p>ロルラチニブは、主に肝代謝される薬剤であることから、肝機能障害の重症度に伴い、ロルラチニブの曝露量および有害事象の発現率が増加する懸念がある。B7461001 試験および B7461006 試験において、NCI ガイダンスに基づく肝機能分類により、ベースラインにおける肝機能ごと（B1：46 例，B2：7 例，C：1 例），ならびに試験中の各患者の最も肝機能が低い状態ごと（B1：210 例，B2：15 例，C：3 例，D：2 例）に、ロルラチニブの母集団 PK モデルから予測された各患者のロルラチニブの PK パラメータの結果から、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、単回投与時および反復投与時の定常状態におけるロルラチニブのクリアランスが変化する明確な傾向は認められなかった。なお、中等度または重度の肝機能障害を有する肝機能以外は健康な被験者を対象に、ロルラチニブ単回投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価することを目的とした臨床試験（B7461040 試験）を実施し、本試験結果を基に生理学的薬物速度論モデルを用いてロルラチニブ反復投与時の PK に及ぼす肝機能障害の影響を評価する予定である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 海外において中等度および重度の肝機能障害を有する肝機能以外は健康な被験者を対象に、本剤の薬物動態を検討することを目的とした臨床試験を実施する予定であることから、国内においては、通常の医薬品安全性監視活動として肝機能障害患者への使用時の副作用の発現状況等を確認する。</li> </ul>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる注意喚起を行う。</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。</li> </ul>

## 1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 中枢神経系障害，CYP3A 誘導剤との併用時の安全性</p> <p><b>【目的】</b> 本剤が投与された患者を対象として，製造販売後の使用実態下において以下の事項を調査する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 中枢神経系障害の発現に影響を与える要因</li> <li>2. CYP3A 誘導剤との併用が肝機能障害の発現に与える影響</li> </ol> <p><b>【実施計画案】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 実施期間： 調査期間 本剤発売日～2024 年 12 月 登録期間 本剤発売日～2023 年 12 月</li> <li>• 目標症例数：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対象とした 683 例（安全性解析対象集団の症例数）。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患者および化学療法未治療の 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をそれぞれ 651 例，32 例とする。</li> <li>• 調査方法：全例調査方式 「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」および「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」に使用された患者を目標とする情報が収集可能であることを確認した上で，独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し，症例登録のみの調査へ移行の可否を判断する。全例調査に係る承認条件が解除されるまでの間は，患者登録を継続し，必要に応じ調査票を回収して適切な情報を入手できる体制を維持する。「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」に対して本剤が投与された場合は，2021 年 4 月 16 日までに投与を開始した症例を調査票回収対象とし，2021 年 4 月 17 日以降に投与を開始した症例は症例登録のみを継続する。ただし，2021 年 4 月 17 日以降に投与を開始した症例であっても，2022 年 1 月 31 日までに登録完了した場合は，調査票回収対象とする。</li> <li>• 観察期間：本剤服薬開始日から 52 週間を観察期間とする。ただし，服薬終了または中止</li> </ul>

した症例については服薬終了・中止日までを観察期間とする。

**【実施計画の根拠】**

目標症例数の設定根拠：

本調査に登録された患者を、ロルラチニブと関連のある中枢神経系障害が発現した患者集団（発現集団）と発現しなかった患者集団（非発現集団）に分け、リスク因子を検討する。すなわち、以下で示される形式の分割表を用いてリスク因子を検討する。

		中枢神経系障害発現		計
		あり（発現集団）	なし（非発現集団）	
リスク因子	あり	$a$	$b$	$a + b$
	なし	$c$	$d$	$c + d$
計		$a + c$	$b + d$	$N$

初回申請時<sup>\*1</sup>、国際共同第 1/2 相試験（B7461001 試験）の第 2 相パートにおいてロルラチニブと関連のある中枢神経系障害の発現率は 29.8%であったことから、発現集団と非発現集団の患者数比率( $a+c$ ):( $b+d$ )は 3:7 と仮定した。また、リスク因子の水準間の比が均等にならないことを想定し、非発現集団におけるリスク因子水準間の比  $b:d$  を 7:3、すなわち、リスク因子ありの患者割合  $b/(b+d)$  を 70%と仮定した。これらの仮定の下で、リスク因子のオッズ比  $(a/c)/(b/d)$  が 2 の場合に、有意水準両側 5%、検出力 90%でリスク因子を検出可能な症例数として本調査開始時は 651 例とした。一変申請時<sup>\*2</sup>、B7461001 試験 100mg QD 投与例と国際共同第 3 相試験（B7461006 試験）のロルラチニブ投与例を併合した集団において、ロルラチニブと関連のある中枢神経系障害の発現率は 32.3%（95%信頼区間：27.9%～36.8%）であった。もし、中枢神経系障害の発現率が信頼区間の下限である 27.9%であった場合、( $a+c$ ):( $b+d$ )を 7:18 (=28:72) と仮定して本調査に必要な症例数を再計算すると、683 例となる。したがって、32 例を追加し、683 例でリスク因子を検討する。なお、非発現集団におけるリスク因子水準間の比が 7:3 よりも不均等な場合、例えばリスク因子水準間の比が 8:2 になった場合でも、683 例の症例数で約 77%の検出力を有することから、高い確率でリスク因子を検出することが可能であると考えられる。さらに、登録され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・再発の非小細胞肺癌患者数に対し、中枢神経系障害の発現率が 27.9%の場合に期待される中枢神経系障害発現例数、および、真の中枢神経系障害発現率が 36.8%（臨床試験における中枢神経系障害発現率の 95%信頼区間上限値）を超える確率が 90%以上となる中枢神経系障害最小発現例数を Table 1 に示す。なお、真の中枢神経系障害発現率が 36.8%を超える確率が 90%以上となる中枢神経系障害最小発現例数は、中枢神経系障害発現率に二項分布を仮定し、事前分布を一様分布としたベイズ法により算出された事後分布に基づき算出した。

**Table 1. 中枢神経系障害期待発現例数およびベイズ法に基づく最小発現例数**

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数	4	6	8	12	16	24	32
期待中枢神経系障害発現例数	1	1	2	3	4	6	8

真の中枢神経系障害発現率が 36.8%を超える 確率が 90%以上となる中枢神経系障害最小 発現例数	3	4	5	7	9	12	16
--	---	---	---	---	---	----	----

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 32 例で中枢神経系障害が観察可能と考えられる。また、32 例中 16 例以上に中枢神経系障害が発現した場合は化学療法未治療の *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集団において臨床試験成績から考えられる中枢神経系障害発現率を超えている可能性があるため、詳細な検討を実施する。したがって、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を 32 例追加することにより中枢神経系障害を評価可能である。

CYP3A 誘導剤が調査中どの程度の患者に併用されるのかを事前に予測することは非常に困難であるため、CYP3A 誘導剤との併用が肝機能障害の発現に与える影響に対する症例数設定は困難と考えられる。したがって、併用された CYP3A 誘導剤の誘導の程度（強い、中等度または弱い）ごとに肝機能障害の発現状況（発現割合、重症度、処置および転帰）の違いを中心に検討する。参考までに、CYP3A 誘導剤によるオッズ比が 2 および 3 の場合に有意水準両側 5%かつ 683 例で統計的仮説検定を実施したときの検出力はそれぞれ 85.1%および 99.7%となる。ここで、CYP3A 誘導剤を併用した患者の割合は初回申請時の国際共同第 1/2 相試験（B7461001 試験）における併用割合 31.0%を参考に、肝機能障害が発現しなかった患者の併用割合を 30%、肝機能障害が発現した患者数と発現しなかった患者数の比は初回申請時の B7461001 試験の第 2 相パートにおける肝機能障害発現率 12.7%という数値を参考に 13:87 と仮定した。なお、CYP3A 誘導剤を併用した患者の割合がより低い 20%を想定した場合でも、それぞれ 80.0%および 99.6%の検出力を有する。

以上から、本調査の主な目的である中枢神経系障害のリスク因子の検討および CYP3A 誘導剤との併用が肝機能障害の発現に与える影響は、目標症例数 683 例で適切に評価できると考えられる。

\*1 「*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」の効能・効果の申請時

\*2 「*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・効果の申請時

観察期間の設定根拠：国際共同第 1/2 相試験（B7461001 試験）の第 2 相パートおよび国際共同第 3 相試験（B7461006 試験）において観察されたロルラチニブとの因果関係を問わない「中枢神経系障害」は、全 Grade の事象のうちそれぞれ 9 割以上、約 9 割が本剤投与開始後 1 年未満に認められ、健康被験者を対象にロルラチニブと強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンの薬物相互作用を検討した B7461011 試験において観察されたロルラチニブとリファンピシンの併用投与時の肝機能障害（AST 値および ALT 値の上昇）の発現は全て併用投与後 2 日以内に認められた。以上から、安全性検討事項に関する発現が確認可能な観察期間として 52 週間を設定した。

**【節目となる予定の時期およびその根拠】**

安全性定期報告書作成時：本調査の安全性検討事項に係る事象の発現状況等を定期的に確認するため。

	<p>最終解析報告書作成時：本調査の結果について最終的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本調査の計画内容の変更要否</li> <li>• 本調査の安全性検討事項（中枢神経系障害およびCYP3A誘導剤との併用時の安全性）に対するリスク最小化活動の内容変更要否および新たな追加の安全性監視活動の実施要否について検討を行う。</li> </ul>
<p>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</p>	
	<p>国際共同第3相試験（B7461006試験）を一変承認日の時点で製造販売後臨床試験と読み替え、少なくとも生存期間（OS）の評価に十分なデータが得られるまで試験を継続する。</p> <p>【目的】</p> <p>未治療のALK陽性進行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する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 本試験の実施期間：一変承認日～OSの評価に十分なデータが得られるまでの期間が完了するまで</li> <li>• 本試験に組み入れられた症例数：296例〔（日本人48例（うち1例は治験薬が投与されなかった））〕</li> <li>• 試験デザイン：未治療のALK陽性進行NSCLC患者を1：1の割合でロルラチニブ単剤療法またはクリゾチニブ単剤療法に割り付ける、第3相、国際共同、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験</li> </ul> <p>【実施計画の根拠】一変承認日の時点で投与を継続中および長期追跡調査中の患者を対象として有効性および安全性を検討するため、一変承認日より当該試験を製造販売後臨床試験として実施する。</p> <p>【節目となる予定の時期およびその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 安全性定期報告時：安全性について包括的な検討を行うため。</li> <li>• OSの最終解析時：治験総括報告書の追加報告（supplementary CSR）を作成する。</li> </ul> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置およびその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 新たな安全性検討事項に対する医薬品安全性監視活動またはリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。</li> </ul>

	現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。
--	---

### 3.有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「中枢神経系障害・精神障害」，「間質性肺疾患」，「CYP3A誘導剤との併用時の安全性」</p> <p>【目的】 本剤の適正な使用を医療関係者に周知するため，特に注意が必要な副作用，また臨床試験において発現率が高かった副作用とその対策について記載した資材を提供し，本剤の副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に資材を提供・説明し，活用を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページおよびPMDAホームページに掲載する。</li> </ul> <p>【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 節目となる予定の時期：市販直後調査終了時，安全性定期報告時 収集された安全性情報の検討結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法改訂，追加の資材作成等を検討する。</li> </ul>

#### 5. 医薬品安全性監視計画，有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

##### 5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 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）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査（ALK チロシンキナーゼ阻 害剤に抵抗性又は不	該当なし	販売開始から6ヵ月 後	終了	作成済（2019年7 月提出）

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)				
特定使用成績調査	683 例	安全性定期報告書作成時 最終解析報告書作成時	実施中	安全性定期報告書作成時 調査開始から 78 ヶ月後 (予定)
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	296 例 (登録完了)	安全性定期報告時 OS の最終解析時	一変承認日より 継続中	治験総括報告書の追加報告作成時 (未定)

## 5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
該当なし				

### 5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供（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）	販売開始から 6 ヶ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	市販直後調査終了時 安全性定期報告時	実施中
医薬品の使用条件の設定	安全性定期報告時	終了