

効能・効果及び 使用上の注意改訂のお知らせ

2021年11月
ファイザー株式会社

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

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）

標記製品の「効能又は効果」の一部変更承認申請を行い、承認を取得しましたのでご案内申し上げます。また、これに伴い「使用上の注意」を次のとおり自主改訂いたします。

今後のご使用に際しましては、以下の内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)
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	4. 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
5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 <u>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：</u> https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html 5.2 省略	5. 効能又は効果に関連する注意 5.1 <u>本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。</u> 5.2 省略 5.3 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)																																														
7. 用法及び用量に関連する注意 省略 副作用に対する休薬、減量及び中止基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度^{a)}</th><th>処置</th></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr><tr><td rowspan="2">高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td rowspan="2">高血圧</td><td>Grade3 の場合</td><td> ・Grade1 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、Grade1 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。 </td></tr><tr><td>Grade4 の場合</td><td> ・Grade1 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。 </td></tr><tr><td>高血糖</td><td>Grade3 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)</td><td> ・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。 </td></tr><tr><td rowspan="2">その他の非血液学的毒性</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	副作用	程度 ^{a)}	処置	省略			高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)	省略	省略	省略	省略	高血圧	Grade3 の場合	・Grade1 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、Grade1 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。	Grade4 の場合	・Grade1 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	Grade3 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。	その他の非血液学的毒性	省略	省略	省略	省略	省略			7. 用法及び用量に関連する注意 省略 副作用に対する休薬、減量及び中止基準 <table><tr><th>副作用</th><th>程度^{a)}</th><th>処置</th></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr><tr><td rowspan="2">高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td rowspan="2">その他の非血液学的毒性</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	副作用	程度 ^{a)}	処置	省略			高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)	省略	省略	省略	省略	その他の非血液学的毒性	省略	省略	省略	省略	省略		
副作用	程度 ^{a)}	処置																																													
省略																																															
高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)	省略	省略																																													
	省略	省略																																													
高血圧	Grade3 の場合	・Grade1 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、Grade1 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。																																													
	Grade4 の場合	・Grade1 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	Grade3 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。																																													
その他の非血液学的毒性	省略	省略																																													
	省略	省略																																													
省略																																															
副作用	程度 ^{a)}	処置																																													
省略																																															
高脂血症 (総コレステロール又はトリグリセリドの増加)	省略	省略																																													
	省略	省略																																													
その他の非血液学的毒性	省略	省略																																													
	省略	省略																																													
省略																																															
10. 相互作用 省略 10.2 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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]</td><td>省略</td><td>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。</td></tr><tr><td>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]</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	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]	省略	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]	省略	省略	省略			10. 相互作用 省略 10.2 併用注意 (併用に注意すること) <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、<u>グレープフルーツジュース等</u> [16.7.1 参照]</td><td>省略</td><td>これらの薬剤等が 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。</td></tr><tr><td>CYP3A 誘導剤 フェニトイン、モダフィニル、デキサメタゾン等</td><td>省略</td><td>省略</td></tr><tr><td colspan="3">省略</td></tr></table>	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、 <u>グレープフルーツジュース等</u> [16.7.1 参照]	省略	これらの薬剤等が 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	省略	省略	省略																								
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]	省略	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]	省略	省略																																													
省略																																															
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、 <u>グレープフルーツジュース等</u> [16.7.1 参照]	省略	これらの薬剤等が 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	省略	省略																																													
省略																																															

改訂後(下線部は改訂箇所)	改訂前(波線部は削除箇所)		
11. 副作用 省略 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (0.9%) 省略 11.1.2 QT 間隔延長 (5.2%) 省略 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%) 省略 11.1.5 肝機能障害 (18.2%) 省略 11.2 その他の副作用	11. 副作用 省略 11.1 重大な副作用 11.1.1 間質性肺疾患 (0.7%) 省略 11.1.2 QT 間隔延長 (6.5%) 省略 11.1.3 中枢神経系障害 (29.8%) 認知障害(記憶障害、健忘、注意力障害等) (17.8%)、 言語障害(構語障害、言語緩慢、会話障害) (7.3%) 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 (9.5%) 省略 11.1.5 肝機能障害 (12.7%) 省略 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
省略			
皮膚			発疹、脱毛症、発汗、皮膚乾燥、皮膚炎
省略			
その他	浮腫(43.9%)、体重増加(21.0%)	疲労(無力症等)	顔面浮腫

	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(29.8%)		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、四肢痛
循環器			心臓障害(洞性徐脈、第1度房室ブロック、徐脈、動悸、心嚢液貯留、頻脈等)
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満
代謝	高コレステロール血症(81.5%)、高トリグリセリド血症(60.4%)		
血液			貧血
省略			
皮膚			発疹、脱毛症
省略			
その他	浮腫(43.3%)	体重増加、疲労	

【改訂理由】

自主改訂

1. 「効能又は効果」の項

従来、本剤の「効能又は効果」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」に限られておりました。

この度、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対象とした国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）において本剤の有効性及び安全性が示されたこと等から、「効能又は効果」を「*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」に変更するための製造販売承認事項一部変更承認を取得し、添付文書を改訂いたしました。

なお、当該臨床試験の結果は「17.臨床成績」の項に追記いたしました。

2. 「効能又は効果に関連する注意」

上記の製造販売承認事項一部変更承認に係る注意喚起及び記載整備を行うことにいたしました。

3. 「相互作用」の項

「16.7 薬物相互作用」の項に本剤と *CYP3A* 阻害剤の併用投与時の生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果を追加したことに伴い、「10.2 併用注意」に記載する代表的な薬剤名を記載整備いたしました。

4. 「用法及び用量に関連する注意」の項

国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）において認められた *Grade* 3 以上の高血圧は休薬又は降圧剤により管理可能であったこと、休薬に至った患者は同一用量で投与を再開可能であったこと等から、高血圧に対する用量調節基準を新たに設定いたしました。

また、国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）を含む臨床試験において、*Grade* 3 以上の高血糖の発現頻度が高い傾向が見られたこと等から、高血糖に対する用量調節基準を新たに設定いたしました。

5. 「副作用」の項

●頻度・頻度区分の更新

「17.臨床成績」の項に記載されている 2 つの臨床試験〔国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（B7461006 試験）〕の併合解析結果に基づき、「重大な副作用」及び「その他の副作用」の副作用発現頻度・頻度区分を更新いたしました。

●その他の副作用の追加

前述の 2 つの臨床試験の併合解析結果に基づき、「その他の副作用」として「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」「筋痙縮」「筋骨格硬直」「不整脈」「高血圧」「腹痛」「口内炎」「鼓腸」「血中クレアチニン増加」「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」「血小板減少」「好中球減少」「発汗」「皮膚乾燥」「皮膚炎」「顔面浮腫」を新たに追加し、注意喚起を行うことにいたしました。

また、記載整備を行い、「不整脈」、「心臓障害」、「末梢性ニューロパチー」及び「疲労」の具体的な副作用を追記、修正いたしました。

《改訂内容につきましては医薬品安全対策情報（DSU）No.305（2022 年 1 月）に掲載される予定です。》

お問い合わせ先：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

〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7 新宿文化クイントビル

医薬品添付文書改訂情報は PMDA ウェブサイト「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) に最新添付文書及び医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されます。
また、ファイザー株式会社の医療関係者向けウェブサイト「ファイザーメディカルインフォメーション」(<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>) に製品情報を掲載しております。

