

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ローブレナ[®]錠 25mg
100mg

ロルラチニブ錠

劇薬、処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること

LORBRENA[®]
LORLATINIB

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。

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、15.2.2、16.7.2参照]

ファイザー株式会社

適正使用に関するお願い

ローブレナ[®]錠(一般名:ロルラチニブ、以下、本剤)は、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り、発癌性変異体であるALK融合蛋白質のみならず、他のALK阻害剤の抵抗性の原因となるキナーゼ領域に変異を有する変異型ALK融合蛋白質(ALK^{L1196M}、ALK^{G1269A}、ALK^{G1202R}、ALK^{I1171T}等)に対する阻害作用を有します。

本剤は、日本人患者を含む国際共同第I/II相試験(B7461001試験)及び国際共同第III相試験:CROWN試験(B7461006試験)において有効性を示しました。

国内においては、国際共同第II相試験の結果をもって、「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」の適応症で、2018年9月に製造販売承認を取得しました。さらに、国際共同第III相試験の結果を受け、2021年11月に「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」の追加適応症の承認を取得しました。

本剤の服用に際して特に注意が必要な副作用として、間質性肺疾患、QT間隔延長、中枢神経系障害・精神障害、膵炎及び肝機能障害の発現が認められています。また、臨床試験において発現率が高かった副作用として、高脂血症(高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等)が認められており、当該事象にも注意が必要です。

本剤の国内における使用経験は限られているため、販売開始後に本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。加えて、本剤とリファンピシンの併用は、薬物相互作用を検討したB7461011試験において、全例で肝機能障害を発現したため、併用禁忌と設定しています。肝機能障害の発現機序は不明ですが、リファンピシン以外のCYP3A(p21、Q&A1参照)及びP糖蛋白質(P-gp)の誘導剤との併用時にも肝機能障害の発現は否定できないため、注意が必要です。

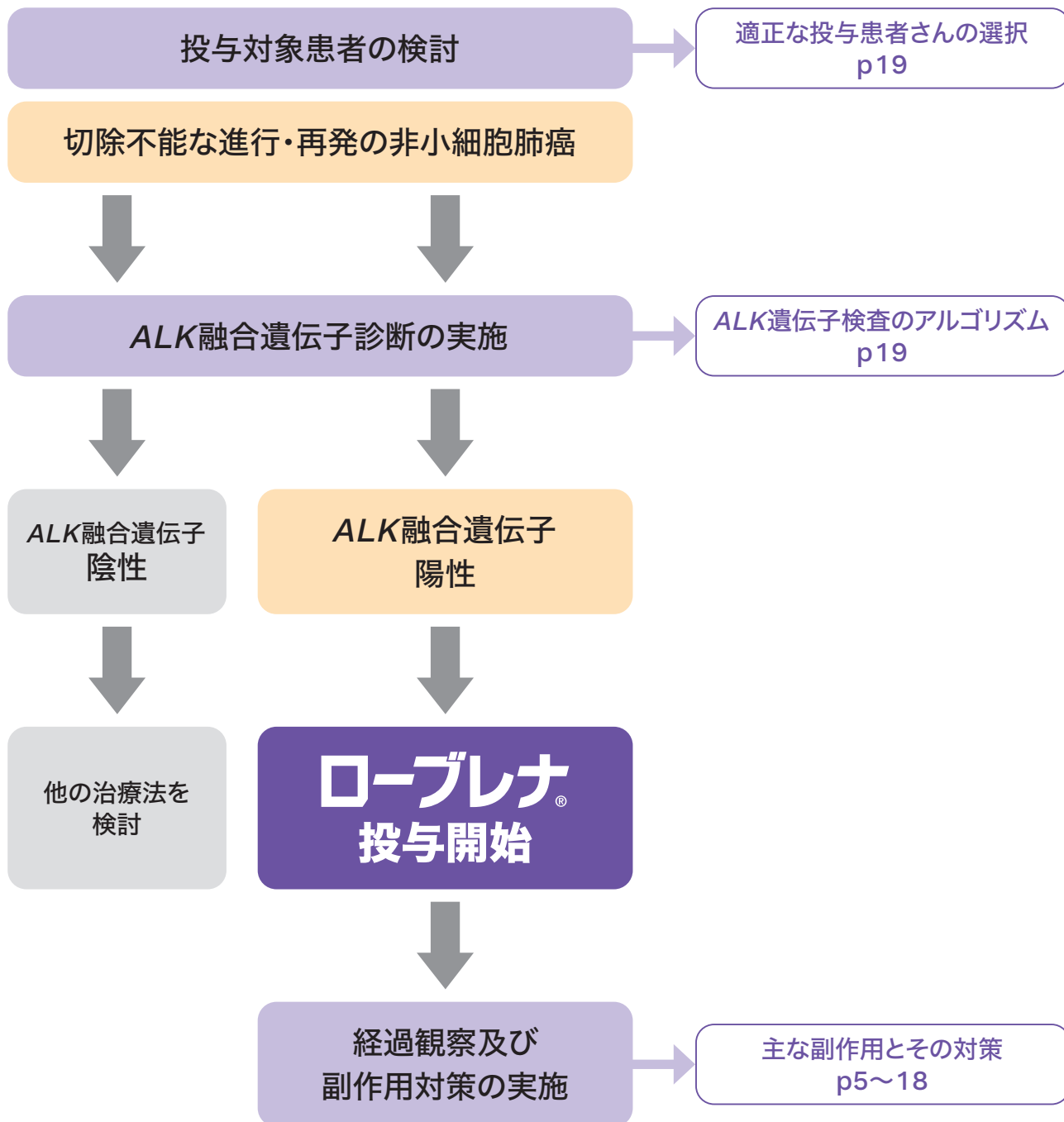
本剤の適正使用の推進と投与患者における安全性確保の一助として、主な副作用とその対策等をまとめた「適正使用ガイド」を作成いたしました。

本剤の使用に際しましては、最新の電子化された添付文書(以下「電子添文」という)及び本適正使用ガイドをご参照の上、適正使用にご協力をいただきますようお願いいたします。

Contents

| | | |
|----------|----------------------------|-----------|
| 1 | 治療スケジュールと注意事項 | 4 |
| 2 | 主な副作用とその対策 | 5 |
| | (1)間質性肺疾患 | 6 |
| | (2)中枢神経系障害・精神障害 | 10 |
| | (3)高脂血症 | 15 |
| 3 | 投与にあたって | 19 |
| | 適正な投与患者さんの選択 | 19 |
| 4 | Q&A | 21 |
| | 参考資料 | 23 |
| | 国際共同第III相試験の概要 | 23 |
| | 国際共同第II相試験の概要 | 25 |
| | 文献一覧 | 27 |

1 治療スケジュールと注意事項



治療スケジュールと注意事項

主な副作用とその対策

投与にあたって

Q & A

参考資料

2 主な副作用とその対策

本剤投与中に次のような副作用があらわれる可能性があります。

これらの副作用は、早期発見、適切な対応が何よりも重要となりますので、本剤の臨床試験における発現状況やその対策についてご紹介します。

(1) 間質性肺疾患

(2) 中枢神経系障害・精神障害

(3) 高脂血症

副作用の発現状況・発現時期・持続期間については、未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第III相試験：CROWN試験（B7461006試験）において本剤100mgを1日1回投与した149例（うち日本人25例）、及び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患者を対象とした国際共同第I/II相試験（B7461001試験）の第II相パートにおいて、本剤100mgを1日1回投与した275例（うち日本人39例）を解析しました。

（B7461001試験 データカットオフ：2019年5月14日、B7461006試験 データカットオフ：2020年3月20日）

(1) 間質性肺疾患

- 本剤投与により間質性肺疾患があらわれることがあります。

<対処方法>

- 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さんを指導してください。
- 本剤投与開始前及び本剤投与中は、胸部CT検査等を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。
- 必要に応じて動脈血酸素分圧 (PaO₂)、動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 等の検査を行ってください。

① 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験で本剤100mgを1日1回投与した149例において、グレード2の肺臓炎が2例(1.3%) (うち日本人1例)に認められました(表1)。

表1 国際共同第Ⅲ相試験における間質性肺疾患、肺臓炎の発現状況

| 事象名 | 全体(n=149) | | 日本人(n=25) ^{※1} | |
|-----|-----------|---------|-------------------------|---------|
| | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 肺臓炎 | 2(1.3) | 0 | 1(4.0) | 0 |

例数(%)

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における間質性肺疾患、肺臓炎の発現状況

| 事象名 | 全体(n=275) | | 日本人(n=39) ^{※2} | |
|--------|-----------|---------|-------------------------|---------|
| | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 間質性肺疾患 | 1(0.4) | 1(0.4) | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 1(0.4) | 1(0.4) | 0 | 0 |

例数(%)

② 発現時期・持続期間

国際共同第Ⅲ相試験における肺臓炎(2例)の初回発現までの期間は、投与開始後83.5日[範囲:56-111日]、持続期間は51.0日[範囲:43-59日]でした(表2)。

表2 国際共同第Ⅲ相試験における間質性肺疾患、肺臓炎の発現時期・持続期間

| 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※1} | | |
|-----|----|--------------------|-------------------|-------------------|----------|----------|
| | 例数 | 発現時期、中央値[範囲] | 持続期間、中央値[範囲] | 例数 | 発現時期、中央値 | 持続期間、中央値 |
| 肺臓炎 | 2 | 83.5日 [56-111日] | 51.0日 [43-59日] | 1 | 111.0日 | 59.0日 |

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における間質性肺疾患、肺臓炎の発現時期・持続期間

| 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※2} | | |
|--------|----|----------|----------|-------------------|----------|----------|
| | 例数 | 発現時期、中央値 | 持続期間、中央値 | 例数 | 発現時期、中央値 | 持続期間、中央値 |
| 間質性肺疾患 | 1 | 69.0日 | 3.0日 | 0 | — | — |
| 肺臓炎 | 1 | 33.0日 | 11.0日 | 0 | — | — |

※1 国際共同第Ⅲ相試験において本剤100mgを1日1回投与した未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者25例を解析

※2 国際共同第Ⅱ相試験において本剤100mgを1日1回投与した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患者39例を解析

③異常が認められた場合の対応

本剤の投与にあたっては、投与開始前から投与を終了するまでの期間、常に薬剤性肺障害の発生の可能性に留意し、基礎疾患に伴う肺・胸膜病変や感染症を鑑別することが重要です(図1)。

図2を参考に適切な処置を行ってください。

図1 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート¹⁾

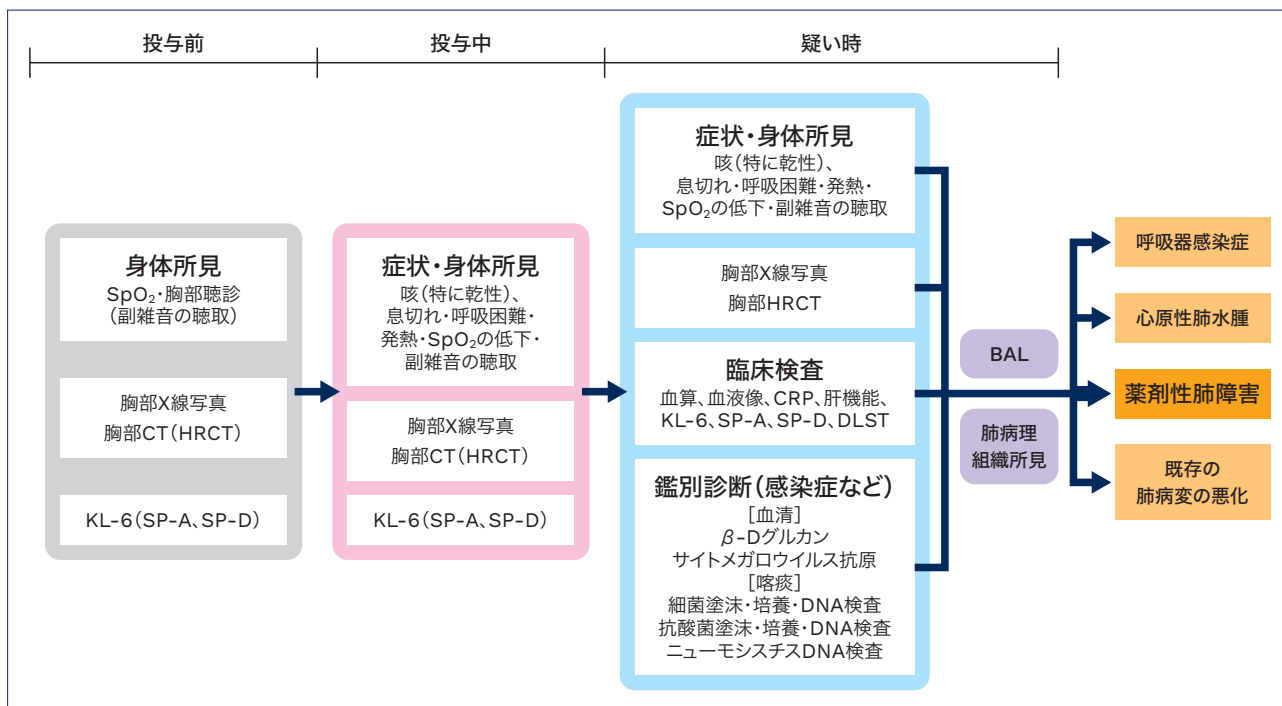
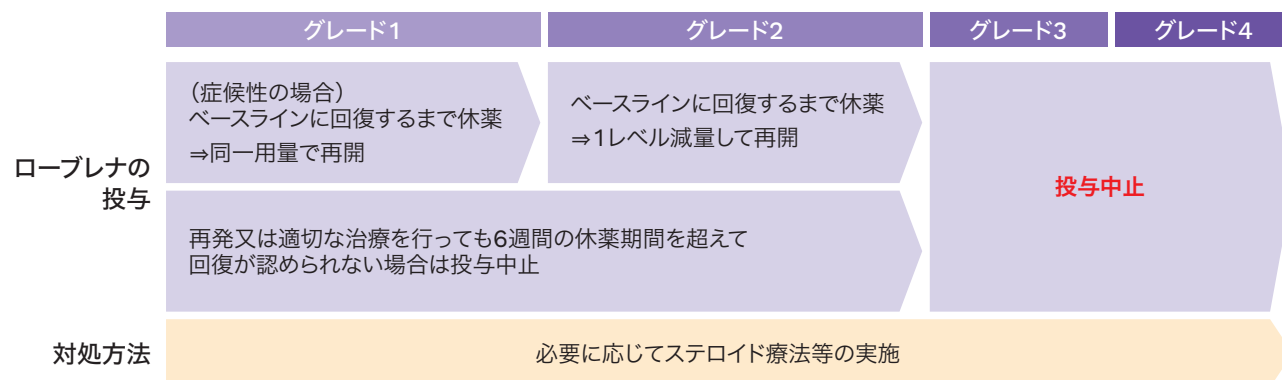


図2 間質性肺疾患、肺臓炎が認められた場合の対応



1)一般社団法人 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会:薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 メディカルレビュー社:15, 2018 [L20190315016]

④臨床試験で認められた肺臓炎の経過と処置

症例 副作用名:肺臓炎

| | | | |
|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 試験 人種 性別・年齢 (発現時) | 重篤な有害事象名: (MedDRA基本語) | 肺臓炎 | |
| | 治験薬投与量・ 投与経過 | ロルラチニブ100mg(EXP4)、2016/02/05~2016/03/09 | |
| 第II相試験 白人 男性・54歳 | 経過・処置 | 投与1日目 (投与開始日) | 2016/02/05、胸部及び脳への転移を伴うALK融合遺伝子陽性進行非小細胞性肺癌を有する54歳の白人男性患者は、ロルラチニブ100mgの経口投与を開始した。 |
| | | 投与33日目 | 2016/03/08、運転中、急に呼吸困難の症状が悪化した。最大量の酸素投与を受けても酸素飽和度が回復しなかったためERで抗生剤投与を受けた後、肺炎治療のため治験実施施設に搬送された。酸素投与量は15Lから5L(基準投与量2L)に減少したが、発熱は継続し最小限の労作でも顕著な呼吸困難がみられた。2014年に完了した肺への放射線療法歴がリスク因子であること、患者の状態及び撮影した画像所見等から、致死性の薬剤誘発性肺臓炎の可能性が疑われた。 2016/03/08、尿検査でBordetella pertussis、coronavirus、influenza virus、Mycoplasma pneumoniae、Chlamydia pneumonia、Parainfluenzae、respiratory syncytial virusはすべて陰性であった。尿蛋白は100mg/dLで尿潜血は中等度であった。同日06:36の胸部X線で左肺の肺胞性陰影の拡大がみられたことから感染が示唆されたが、副作用及び軽度の肺水腫も除外できなかった。同日16:24、胸部X線を再度実施し肺水腫の減少、左肺の肺胞性陰影の継続がみられたことから感染又は副作用が考えられた。 |
| | | 投与34日目 | 2016/03/09、臨床検査でヘマトクリット30.8%(基準範囲:39.2~50.2%)、ヘモグロビン10.7g/dL(基準範囲:14.3~18.1g/dL)、血小板数 $86 \times 10^9/L$ (基準範囲:150~400 $\times 10^9/L$)、赤血球数 $3.27 \times 10^{12}/L$ (基準範囲:4.76~6.09 $\times 10^{12}/L$)、白血球数 $3.8 \times 10^9/L$ (基準範囲:4.0~11.1 $\times 10^9/L$)であった。同日、治験薬投与が中断された。 呼吸困難の治療として、dexamethasone(漸減)及びacyclovir400mg(2016/03/08以降)が投与された。最終的に確定された重篤な有害事象名は、グレード4の薬剤性肺臓炎であり、発現日は2016/03/08(第2サイクルDay14)とされた。2016/03/12付けの退院時要約では、当初、慢性低酸素性呼吸不全の急性増悪と報告されていたが、試験的な抗がん療法の実施時期と、ステロイド薬漸減後に本事象が悪化したことを考慮すると(prednisoneを70mg/日で開始し、改善に伴って40mg/日へ減量した)、薬剤性肺臓炎が示唆された。 その他に感染性肺炎(発熱及び乳酸高値のため)が考えられたため、広域抗生物質の投与が開始された。また、発現時に山で運転していたため、高地肺水腫などの肺水腫(心原性又は非心原性)が考えられたが、furosemideの投与ではわずかに改善したのみであった。依然としてびまん性肺胞出血が疑われたが、ヘモグロビンは安定していた。さらに、肺腎症候群が疑われたが尿検査では血尿は認められず、ニューモシスチス・カリニ肺炎の疑いについてはステロイド薬の投与は3週間未満であった。 他院でのCT検査及びX線検査の結果を確認したところ、肺塞栓症の所見は認められなかった。患者には心嚢液貯留の既往歴があるため、経胸壁心エコーが実施されたが、退院時点で結果待ちであった。肺専門部門に相談し、精密検査及びprednisone40mg/日を2週間投与し、その後ニューモシスチス・カリニ肺炎の合併を防ぐために20mg/日へ漸減することが計画された。 |
| | | 中止3日目 | 2016/03/12、後遺症を残して回復した。治験薬の投与は休薬後に再開されず、中止された(最終投与日:2016/03/09)。 |
| | 死因 | 該当なし | |
| 治験担当医師の見解 | 治験薬と関連あり | | |
| 治験依頼者の見解 | 治験薬と関連なし | | |
| 病歴 | 不安、うつ病、労作性の息切れ、疲労、全身の疼痛、口唇ヘルペス、間欠性継続性のしゃっくり、記憶の変化、心嚢液貯留、複視、蓄膿、女性化乳房、消化性潰瘍疾患、胸水、放射線性肺臓炎、不妊手術、右のtrapped lung | | |
| 併用薬 (有害事象発現2週間 以内) | chlorpromazine, emla cream, citalopram | | |

主な間質性肺疾患の判定規準 (CTCAE v5.0-JCOG)

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------|
| 成人呼吸窮迫症候群 | — | — | 画像所見がある；気管内挿管を要さない | 生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化；気管内挿管や緊急処置を要する | 死亡 |
| 肺臓炎 | 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない | 症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の症状；身の回りの日常生活動作の制限；酸素投与を要する | 生命を脅かす；緊急処置を要する（例：気管切開や気管内挿管） | 死亡 |
| 肺線維症 | 画像所見上の線維化が総肺容量の<25%で低酸素症を伴う | 肺高血圧症；画像所見上の線維化が25-50%で低酸素症を伴う | 高度の低酸素症；右心不全；画像所見上の線維化が>50-75% | 生命を脅かす（例：循環動態/肺合併症）；気管内挿管と人工呼吸を要する；画像所見上の線維化が>75%であり、高度な蜂巢状変化を伴う | 死亡 |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害、その他（具体的に記載） | 症状がない、又は軽度の症状；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない | 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限 | 重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限 | 生命を脅かす；緊急処置を要する | 死亡 |

有害事象共通用語規準 v5.0日本語版JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp> 2023年8月18日現在

(2) 中枢神経系障害・精神障害

- 本剤投与により中枢神経系障害・精神障害があらわれることがあります。
- 国際共同第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅱ相試験において認められた中枢神経系障害・精神障害の85.8%はグレード1・2でした。また、グレード2もしくは3で発現した事象のうち、本剤の投与中止や減量により56.7%が回復しました。

<対処方法>

- 本剤投与中は患者さんの状態を十分に観察してください。
- 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等、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて神経内科医等と適宜連携し処置を行ってください。
- 休薬又は減量し、症状改善の有無を観察する等により、現病の増悪との鑑別を行ってください。

① 発現状況

国際共同第Ⅲ相試験で本剤100mgを1日1回投与した149例における中枢神経系障害・精神障害の発現状況は表1の通りでした。また、全体集団において、認知障害ではグレード1が15例(10.1%)、グレード2が8例(5.4%)、グレード3が2例(1.3%)、言語障害ではグレード1が5例(3.4%)、グレード3が1例(0.7%)、気分障害ではグレード1が5例(3.4%)、グレード2が6例(4.0%)、グレード3が2例(1.3%)、幻覚ではグレード1が3例(2.0%)、グレード2が1例(0.7%)でした。

表1 国際共同第Ⅲ相試験における中枢神経系障害・精神障害の発現状況

| | 事象名 | 全体(n=149) | | 日本人(n=25) ^{※1} | |
|---------|--------------------|-----------|---------|-------------------------|---------|
| | | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 中枢神経系障害 | 認知障害 ^{a)} | 25(16.8) | 2(1.3) | 7(28.0) | 0 |
| | 言語障害 ^{b)} | 6(4.0) | 1(0.7) | 1(4.0) | 0 |
| 精神障害 | 気分障害 ^{c)} | 13(8.7) | 2(1.3) | 2(8.0) | 0 |
| | 幻覚 ^{d)} | 4(2.7) | 0 | 0 | 0 |

例数(%)

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における中枢神経系障害・精神障害の発現状況

| | 事象名 | 全体(n=275) | | 日本人(n=39) ^{※2} | |
|---------|--------------------|-----------|---------|-------------------------|---------|
| | | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 中枢神経系障害 | 認知障害 ^{a)} | 66(24.0) | 4(1.5) | 7(17.9) | 0 |
| | 言語障害 ^{b)} | 21(7.6) | 1(0.4) | 2(5.1) | 0 |
| 精神障害 | 気分障害 ^{c)} | 44(16.0) | 3(1.1) | 5(12.8) | 1(2.6) |
| | 幻覚 ^{d)} | 18(6.5) | 2(0.7) | 7(17.9) | 1(2.6) |

例数(%)

※1 国際共同第Ⅲ相試験において本剤100mgを1日1回投与した未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者25例を解析

※2 国際共同第Ⅱ相試験において本剤100mgを1日1回投与した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患者39例を解析

a) 認知障害: MedDRA HLTの「精神的機能障害」、「認知および注意障害」、「譫妄(錯乱を含む)」に含まれるすべての基本語(MedDRA 23.0)

b) 言語障害: MedDRA HLTの「会話および言語障害」に含まれるすべての基本語(MedDRA 23.0)

c) 気分障害: MedDRA HLT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」に含まれるすべての基本語(MedDRA 23.0)

d) 幻覚: 狭義の用語「精神病および精神病性障害」(SMQ)および基本語「精神病症状」に含まれるすべての基本語(MedDRA 23.0)

②発現時期・持続期間

国際共同第Ⅲ相試験における中枢神経系障害・精神障害の初回発現までの期間及び持続期間は表2の通りでした。

また、全体集団における各中枢神経系障害・精神障害の、グレード2以上とグレード3以上の初回発現までの期間中央値はそれぞれ、認知障害で81.5日[範囲:4-515日]、128.5日[範囲:33-224日]、言語障害で33日(1例)、33日(1例)、気分障害で69日[範囲:22-736日]、133日[範囲:69-197日]、幻覚で9日(1例)、該当なしでした。

表2 国際共同第Ⅲ相試験における中枢神経系障害・精神障害の発現時期・持続期間

| | 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※1} | | |
|---------|------|----|-------------------|---------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | | 例数 | 発現時期、中央値[範囲] | 持続期間、中央値[範囲] | 例数 | 発現時期、中央値[範囲] | 持続期間、中央値[範囲] |
| 中枢神経系障害 | 認知障害 | 25 | 75日 [4-533日] | 184日 [5-751日] | 7 | 141日 [4-515日] | 28日 [6-546日] |
| | 言語障害 | 6 | 104日 [16-226日] | 245.5日 [11-567日] | 1 | 58日 | 444日 |
| 精神障害 | 気分障害 | 13 | 27日 [8-195日] | 224日 [2-735日] | 2 | 111日 [27-195日] | 126.5日 [29-224日] |
| | 幻覚 | 4 | 80日 [9-479日] | 93.0日 [55-143日] | 0 | — | — |

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における中枢神経系障害・精神障害の発現時期・持続期間

| | 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※2} | | |
|---------|------|----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| | | 例数 | 発現時期、中央値[範囲] | 持続期間、中央値[範囲] | 例数 | 発現時期、中央値[範囲] | 持続期間、中央値[範囲] |
| 中枢神経系障害 | 認知障害 | 66 | 120日 [1-1000日] | 351日 [2-1196日] | 7 | 224日 [42-263日] | 351日 [8-962日] |
| | 言語障害 | 21 | 42日 [1-727日] | 106日 [1-1048日] | 2 | 42.5日 [42-43日] | 82日 [73-91日] |
| 精神障害 | 気分障害 | 44 | 43日 [1-459日] | 188日 [2-1125日] | 5 | 9日 [7-385日] | 23日 [3-362日] |
| | 幻覚 | 18 | 26.0日 [1-685日] | 83.5日 [2-946日] | 7 | 42日 [7-148日] | 128日 [2-946日] |

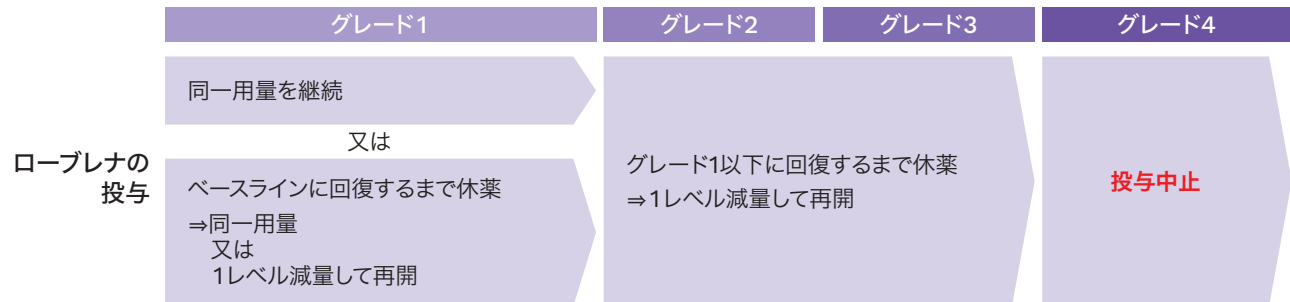
※1 国際共同第Ⅲ相試験において本剤100mgを1日1回投与した未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者25例を解析

※2 国際共同第Ⅱ相試験において本剤100mgを1日1回投与した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患者39例を解析

③異常が認められた場合の対応

図1を参考に適切な処置を行ってください。

図1 中枢神経系障害・精神障害が認められた場合の対応



国際共同第Ⅲ相試験で本剤100mgを1日1回投与した149例において、グレード2又は3の中枢神経系障害・精神障害を認めた患者における休薬・減量の対応及び転帰は表3の通りでした。グレード4及び5の中枢神経系障害・精神障害は認められませんでした。

表3 国際共同第Ⅲ相試験における中枢神経系障害・精神障害を認めた患者における休薬・減量の対応及び転帰

| | | 中枢神経系障害 | | | | 精神障害 | | | |
|---------|-----|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 認知障害 | | 言語障害 | | 気分障害 | | 幻覚 | |
| | | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 |
| 発現例数 | | 8 | 2 | 0 | 1 | 6 | 2 | 1 | 0 |
| 休薬・減量あり | 回復 | 6 | 1 | 0 | 1 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| | 未回復 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 休薬・減量なし | 回復 | 2 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | 未回復 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

休薬・減量の有無及び回復・未回復については、同一症例に複数かつ別グレードの事象が発現している場合があり、休薬・減量の有無による転帰を正確に示すため、発現件数を掲載した。

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における中枢神経系障害・精神障害を認めた患者における休薬・減量の対応及び転帰

| | | 中枢神経系障害 | | | | 精神障害 | | | |
|---------|-----|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 認知障害 | | 言語障害 | | 気分障害 | | 幻覚 | |
| | | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 | グレード2 | グレード3 |
| 発現例数 | | 22 | 4 | 4 | 1 | 13 | 3 | 4 | 1 |
| 休薬・減量あり | 回復 | 30 | 1 | 0 | 0 | 6 | 5 | 1 | 1 |
| | 未回復 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 休薬・減量なし | 回復 | 10 | 2 | 4 | 1 | 8 | 0 | 3 | 0 |
| | 未回復 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |

休薬・減量の有無及び回復・未回復については、同一症例に複数かつ別グレードの事象が発現している場合があり、休薬・減量の有無による転帰を正確に示すため、発現件数を掲載した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験で本剤100mgを1日1回投与した日本人25例において、副作用として認知障害のグレード2が4例、気分障害のグレード2が1例に認められました。認知障害のグレード2のうちの3件、気分障害のグレード2のうちの1件は休薬・減量の対応にて、認知障害のグレード2のうちの1件は休薬・減量の対応なしに、いずれも回復しました。また、国際共同第Ⅱ相試験で本剤100mgを1日1回投与した日本人39例において、副作用として認知障害のグレード2が3例、気分障害のグレード2が3例、グレード3が1例、幻覚のグレード2が2例、グレード3が1例に認められました。認知障害のグレード2のうちの4件、幻覚のグレード2のうちの1件は休薬・減量の対応なしに回復、気分障害のグレード2のうちの1件は休薬・減量の対応はなく未回復、その他はいずれも休薬・減量の対応にて回復しました。

(国際共同第Ⅲ相試験 データカットオフ:2020年3月20日、国際共同第Ⅱ相試験 データカットオフ:2019年5月14日)

主な中枢神経系障害・精神障害の判定規準 (CTCAE v5.0-JCOG)

認知障害

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-------|
| 記憶障害 | 軽度の記憶障害 | 中等度の記憶障害;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限 | — | — |
| 認知障害 | 軽度の認知障害;作業/学業/日常生活に支障がない;特別な教育/器具は要さない | 中等度の認知障害;作業/学業/日常生活に支障があるが、自立した生活は可能;専門職員による短時間の定期的ケアを要する | 高度の認知障害;作業/学業/日常生活に重大な障害 | — | — |
| 健忘 | 軽度;一時的な記憶の喪失 | 中等度;短期間の記憶の喪失;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度;長期間の記憶の喪失;身の回りの日常生活動作の制限 | — | — |
| 錯乱 | 軽度の見当識障害 | 中等度の見当識障害;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の見当識障害;身の回りの日常生活動作の制限 | 生命を脅かす;緊急処置を要する | — |
| 譫妄 | 軽度の急性の混乱状態 | 中等度の急性の混乱状態;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の急性の混乱状態;身の回りの日常生活動作の制限;緊急処置を要する;新規発症 | 生命を脅かす;自傷他害の危険がある;緊急処置を要する | 死亡 |

言語障害

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------|-----------|------------------|-----------------|-------|-------|
| 構語障害 | 軽度に不明瞭な発語 | 中等度の発語障害又は不明瞭な発語 | 高度の発語障害又は不明瞭な発語 | — | — |

気分障害

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------|---------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------|-------|
| 易刺激性 | 軽症;簡単に治まる | 中等症;身の回り以外の日常生活動作の制限;注意深い観察を要する | 高度の異常又は過剰な反応;身の回りの日常生活動作の制限;鎮められない;内科的治療又は精神医学的治療を要する | — | — |
| 不安 | 軽度の症状;治療を要さない | 中等度の症状;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度の症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要する | 生命を脅かす;緊急処置を要する | — |
| うつ病 | 軽度のうつ症状 | 中等度のうつ症状;身の回り以外の日常生活動作の制限 | 高度のうつ症状;身の回りの日常生活動作の制限;入院を要さない | 生命を脅かす;自傷他害の危険がある;入院を要する | 死亡 |

気分障害(続き)

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|-------|
| 人格変化 | 軽度の人格変化 | 中等度の人格変化 | 高度の人格変化;入院を要さない | 生命を脅かす;自傷他害の危険がある;入院を要する | — |
| 激越 | 軽度の気分変動 | 中等度の気分変動 | 高度の興奮状態;入院を要さない | 生命を脅かす;緊急処置を要する | — |
| 多幸症 | 軽度の気分の高揚 | 中等度の気分の高揚 | 高度の気分の高揚(例:軽躁) | — | — |
| 躁病 | 軽度の躁症状(例:気分の高揚、思考が速くなる、早口、睡眠時間の短縮) | 中等度の躁症状(例:人間関係維持や仕事が困難;不衛生) | 高度の躁症状(例:軽躁;性的/金銭的な重大な無分別);入院を要さない;新規発症 | 生命を脅かす;自傷他害の危険がある;入院を要する | 死亡 |

幻覚

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------|------------------|--------|---------------|--------------------------|-------|
| 幻覚 | 軽度の幻覚がある(例:知覚変容) | 中等度の幻覚 | 高度の幻覚;入院を要さない | 生命を脅かす;自傷他害の危険がある;入院を要する | 死亡 |

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp> 2023年8月18日現在

(3) 高脂血症

- 本剤投与により高コレステロール血症、高トリグリセリド血症等の高脂血症が、国際共同第Ⅲ相試験において75.8%、国際共同第Ⅱ相試験において87.3%に認められました。

<対処方法>

- コレステロール値やトリグリセリド値の上昇(グレード1)が最初に認められた時点で、スタチン系薬剤による治療を開始してください。
- コレステロール値やトリグリセリド値の上昇が認められた場合には、「③異常が認められた場合の対応」(p17)を参考に適切な対応を行ってください。
- 休薬、減量又は投与を中止する等、適切な処置を行ってください。
- 必要に応じて、専門医に相談してください。

①発現状況

国際共同第Ⅲ相試験で本剤100mgを1日1回投与した149例における高脂血症(高コレステロール血症、高トリグリセリド血症)の発現状況は表1の通りでした。

表1 国際共同第Ⅲ相試験における高脂血症^{a)}の発現状況

| 事象名 | 全体(n=149) | | 日本人(n=25) ^{※1} | |
|--------------------------|-----------|----------|-------------------------|---------|
| | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 高コレステロール血症 ^{b)} | 103(69.1) | 23(15.4) | 15(60.0) | 4(16.0) |
| 高トリグリセリド血症 ^{c)} | 93(62.4) | 29(19.5) | 16(64.0) | 5(20.0) |

例数(%)

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における高脂血症^{a)}の発現状況

| 事象名 | 全体(n=275) | | 日本人(n=39) ^{※2} | |
|--------------------------|-----------|----------|-------------------------|----------|
| | 全グレード | グレード3以上 | 全グレード | グレード3以上 |
| 高コレステロール血症 ^{b)} | 231(84.0) | 49(17.8) | 31(79.5) | 7(17.9) |
| 高トリグリセリド血症 ^{c)} | 185(67.3) | 50(18.2) | 30(76.9) | 11(28.2) |

例数(%)

※1 国際共同第Ⅲ相試験において本剤100mgを1日1回投与した未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者25例を解析

※2 国際共同第Ⅱ相試験において本剤100mgを1日1回投与した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患者39例を解析

a) 高脂血症(血清コレステロール値上昇等の検査値異常を含む)

b) 高コレステロール血症(高コレステロール血症、血中コレステロール増加)(MedDRA 23.0基本語)

c) 高トリグリセリド血症(高トリグリセリド血症、血中トリグリセリド増加)(MedDRA 23.0基本語)

②発現時期・持続期間

国際共同第Ⅲ相試験における高脂血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症）の初回発現までの期間及び持続期間は表2の通りでした。なお、全体集団において、グレード3以上の高コレステロール血症の初回発現までの期間中央値は111日〔範囲：15-593日〕、グレード3以上の高トリグリセリド血症の初回発現までの期間中央値は84日〔範囲：8-533日〕でした。

表2 国際共同第Ⅲ相試験における高脂血症の発現時期・持続期間

| 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※1} | | |
|------------|-----|------------------|--------------------|-------------------|------------------|---------------------|
| | 例数 | 発現時期、 中央値〔範囲〕 | 持続期間、 中央値〔範囲〕 | 例数 | 発現時期、 中央値〔範囲〕 | 持続期間、 中央値〔範囲〕 |
| 高コレステロール血症 | 103 | 14日 〔3-448日〕 | 421日 〔14-1038日〕 | 15 | 9日 〔3-29日〕 | 554日 〔79-1038日〕 |
| 高トリグリセリド血症 | 93 | 15日 〔6-701日〕 | 396日 〔11-927日〕 | 16 | 8日 〔7-29日〕 | 543.5日 〔23-927日〕 |

<参考> 国際共同第Ⅱ相試験における高脂血症の発現時期・持続期間

| 事象名 | 全体 | | | 日本人 ^{※2} | | |
|------------|-----|------------------|-------------------|-------------------|------------------|----------------------|
| | 例数 | 発現時期、 中央値〔範囲〕 | 持続期間、 中央値〔範囲〕 | 例数 | 発現時期、 中央値〔範囲〕 | 持続期間、 中央値〔範囲〕 |
| 高コレステロール血症 | 231 | 15日 〔1-784日〕 | 483日 〔5-1310日〕 | 31 | 14日 〔5-41日〕 | 437日 〔7-1182日〕 |
| 高トリグリセリド血症 | 185 | 15日 〔1-1013日〕 | 468日 〔9-1309日〕 | 30 | 13日 〔5-104日〕 | 630.5日 〔28-1182日〕 |

※1 国際共同第Ⅲ相試験において本剤100mgを1日1回投与した未治療ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者25例を解析

※2 国際共同第Ⅱ相試験において本剤100mgを1日1回投与した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患者39例を解析

③異常が認められた場合の対応

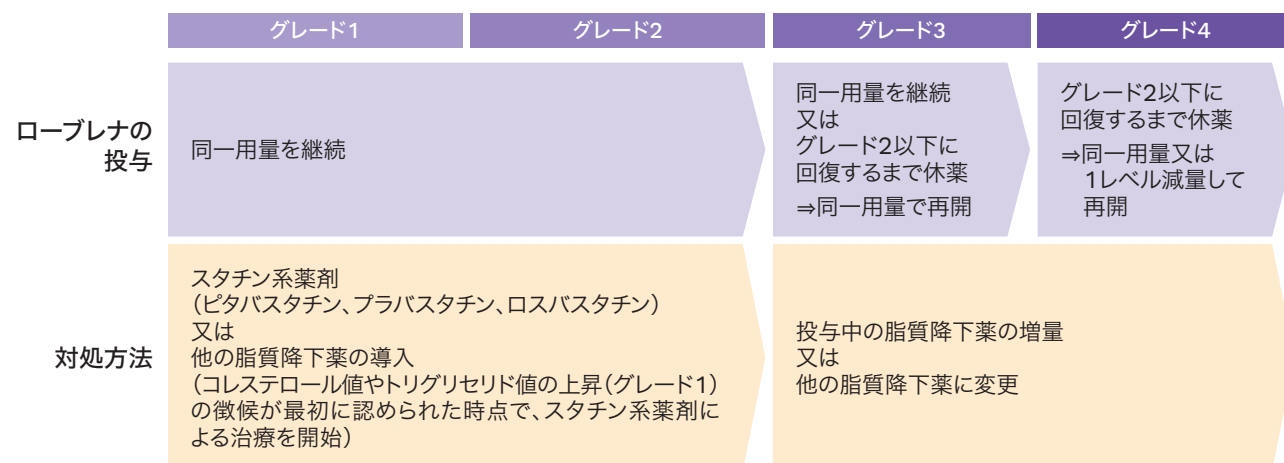
臨床試験においては、**図1**のような対処方法が推奨されていました。当該内容を参考に適切に対応してください。なお、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」では、各脂質降下薬の各脂質に対する効果を**表3**の通りとしており、LDLコレステロールが高い脂質異常症の治療薬としてスタチン系薬剤等を、高トリグリセリド血症の治療薬としてフィブラート系薬剤等を推奨しています。

国際共同第Ⅲ相試験では、脂質降下薬を用いた患者は124例(83.2%)であり、これらの薬剤を使用するまでの期間の中央値は15日[範囲：1-393日]でした。使用された薬剤は、スタチン系薬剤がロスバスタチン(63.7%)、アトルバスタチン*(24.8%)、ピタバスタチン(10.1%)、シンバスタチン(6.0%)、プラバスタチン(4.7%)、その他の脂質降下薬がフェノフィブラート(9.4%)、エゼチミブ(8.1%)、ベザフィブラート(3.4%)、ゲムフィブロジル*(2.7%)、エボロクマブ(0.7%)でした。

※ CYP3Aの基質となる薬剤のため、本剤との併用注意(電子添文参照)

* 国内未承認(2023年8月18日時点)

図1 高脂血症が認められた場合の対応^{a)}



a) 本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に脂質検査を行い、患者さんの状態を十分に観察してください。

表3において本剤の併用の際、CYP450酵素の関与を受けにくい薬剤は、スタチン系薬剤ではピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、高トリグリセリド血症に対する治療薬ではフェノフィブラート、n-3系多価不飽和脂肪酸、ニコチン酸誘導体です。

表3 脂質異常症治療薬の特性(動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド2018年版)²⁾

| 分類 | LDL-C | Non-HDL-C | TG | HDL-C | 主な一般名 |
|--------------------------|-------------|-------------|------|-------|--------------------------------------------------|
| スタチン | ↓↓↓~ ↓↓↓ | ↓↓↓~ ↓↓↓ | ↓ | -~↑ | プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン |
| 小腸コレステロールトランスporter阻害薬 | ↓↓ | ↓↓ | ↓ | ↑ | エゼチミブ |
| 陰イオン交換樹脂 | ↓↓ | ↓↓ | ↑ | ↑ | コレステミド、コレステラミン |
| プロブコール | ↓ | ↓ | - | ↓↓ | プロブコール |
| PCSK9阻害薬 | ↓↓↓↓ | ↓↓↓↓ | ↓~↓↓ | -~↑ | エボロクマブ、アリロクマブ |
| MTP阻害薬* | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓↓↓ | ↓ | ロミタピド |
| フィブラート系薬 | ↑~↓ | ↓ | ↓↓↓ | ↑↑ | ベザフィブラート、フェノフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート |
| 選択的PPAR α モジュレーター | ↑~↓ | ↓ | ↓↓↓ | ↑↑ | ペマフィブラート |
| ニコチン酸誘導体 | ↓ | ↓ | ↓↓ | ↑ | ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール |
| n-3系多価不飽和脂肪酸 | - | - | ↓ | - | イコサペント酸エチル、オメガ-3脂肪酸エチル |

※ ホモFH(家族性高コレステロール血症: familial hypercholesterolaemia)患者が適応

↓↓↓↓: -50%以上 ↓↓↓: -50~-30% ↓↓: -20~-30% ↓: -10~-20% ↑: 10~20% ↑↑: 20~30% -: -10~10%

アトルバスタチンについて: CYP3Aの基質となる薬剤であり、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ため、併用には注意が必要である。

主な高脂血症の判定規準(CTCAE v5.0-JCOG)

| 有害事象 | グレード1 | グレード2 | グレード3 | グレード4 | グレード5 |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| コレステロール高値 | >ULN-300mg/dL; >ULN-7.75mmol/L | >300-400mg/dL; >7.75-10.34mmol/L | >400-500mg/dL; >10.34-12.92mmol/L | >500mg/dL; >12.92mmol/L | - |
| 高トリグリセリド血症 | 150-300mg/dL; 1.71-3.42mmol/L | >300-500mg/dL; >3.42-5.7mmol/L | >500-1,000mg/dL; >5.7-11.4mmol/L | >1,000mg/dL; >11.4mmol/L; 生命を脅かす | 死亡 |

有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp> 2023年8月18日現在

2)一般社団法人 日本動脈硬化学会:動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2018年版:65, 2018より一部改変

3 投与にあたって

適正な投与患者さんの選択

本剤の臨床成績を確認・理解いただいた上で、以下に基づき本剤投与が適切な患者さんを選択してください。

ALK遺伝子検査のアルゴリズム³⁾

これまでALK融合遺伝子の検出には、IHCによるスクリーニングを行い、陽性であれば、FISHでそれを確認するアルゴリズムが用いられてきました。ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌は非小細胞肺癌の4-5%を占めるにすぎず、迅速で効率の良いスクリーニングが臨床的に求められてきたからです。しかしながら、IHCとFISHによる結果の一致率は非常に高く、不一致があった場合にもその原因についての解析も進んでいます。これらの状況の変化を背景に、改正版CAP/IASLC/AMP遺伝子検査ガイドライン⁴⁾では、ALK IHCをFISHに並ぶ患者選択の手段として十分な性能を有することをシステムティックレビューで示しました。また、米国FDA及び本邦においても、コンパニオン診断の改定が行われ、IHCでの患者選択が可能になりました。したがって、これまでIHC陽性所見が得られた後に行っていたFISHは必要とされなくなりました。また、近年はALK融合遺伝子結果もわかる遺伝子パネル検査(NGS法、RT-PCR法)もコンパニオン診断として加わり、これらの結果のみでも患者選択可能となりました。

これら4つの検査方法を用いることができますが、それぞれの検査で、以下のpitfallsもあることが知られています。

| | |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| FISH法 | <ul style="list-style-type: none"> 陽性細胞が境界領域にある場合は、その結果は不安定であることが多い。 isolated 5' predominant パターンに代表される非定型的シグナルでは規定上は陰性となるものの、ALK融合遺伝子陽性例が含まれることが知られている。 |
| IHC法 | <ul style="list-style-type: none"> 小細胞癌や神経内分泌大細胞癌では陽性反応が認められることがある。これは部分的なことが多いが、強いシグナルの場合もある。 マクロファージなどに非特異的な強陽性像で、腫瘍細胞が確認できず、陽性とされる場合もある。これは特に生検組織に多い。 |
| NGS法 | <ul style="list-style-type: none"> 結果が得られる検査成功率が高くないため、結果が出てこない場合もある。 |
| RT-PCR法 | <ul style="list-style-type: none"> NGS法ほどではないがある程度の検体量と質が求められ、結果が左右される可能性がある。 |

これらの方法のどれを選択すべきかはそれぞれの施設での状況もあると考えられますが、それぞれのアッセイで長所及び短所があり(表1)、いずれの方法も少数例ながら検出できない症例も出てきます。1つの方法のみならず、結果が確実といえない場合もしくは臨床病理像からALK融合遺伝子が少しでも疑われる場合は、異なる方法で再検査をすべきです(図1)。ETOPでの検証では、IHCを施行するとともに、FISH、RT-PCR、NGSのいずれかを施行し、一致した結果が得られることを推奨しています⁵⁾。

なお、結果が確実とはいえない場合とは、FISHにおける非定型シグナルや、境界領域での陽性細胞数を指します。免疫染色においては、小細胞癌や神経内分泌癌を否定できない場合、弱陽性像(H-Score 120以下)や不均一陽性像などを指します。また、臨床病理学的な像と異なる場合とは、若年腺癌や、組織学的な特徴をもつ腺癌(粘液産生を伴う篩状増生パターンを示す腺癌や、印環細胞癌などのTTF-1陽性の粘液産生性腺癌)で陰性となる場合などが対象となります。

3) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会: 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第4.0版: p22-23, 2021

・本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。

・ファイザー株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て、本著作物を内容の改変を行うことなく複製し、使用しています。

(<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>): 2023年8月18日現在

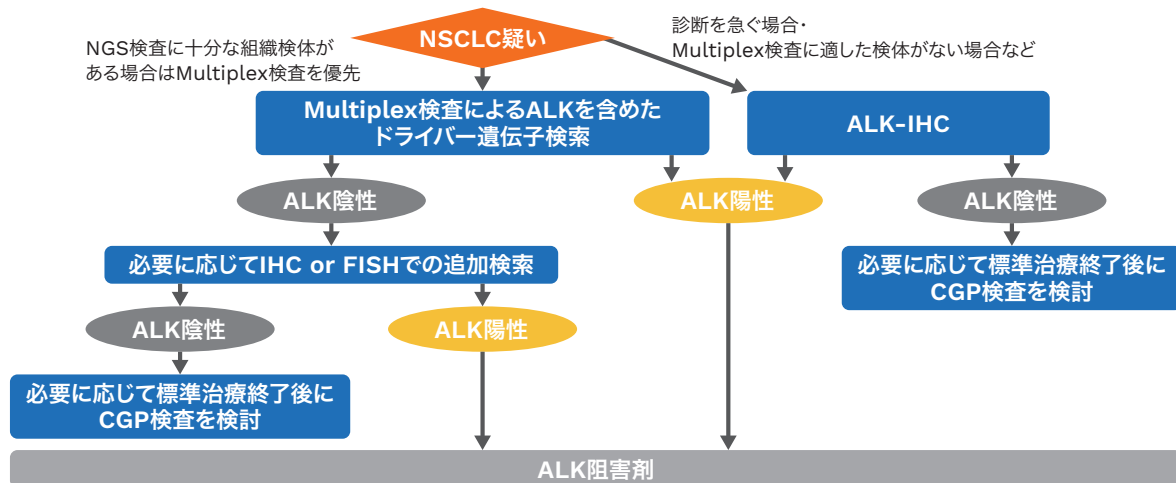
4) Lindeman, N.I. et al.: J Thorac Oncol 13(3): 323, 2018 [L20190426006]

5) Letovanec, I. et al.: J Thorac Oncol 13(3): 413, 2018

表1 ALK融合遺伝子の各種検出法の長所と短所³⁾

| | IHC法 | FISH法 | RT-PCR法 | NGS Capture hybrid法 | NGS Amplicon法 |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 長所 | <ul style="list-style-type: none"> 未知のfusionも検出可能 比較的容易で、他の免疫染色はルーチンとして施行されている アレクチニブの臨床試験にも用いられた 短いTAT FFPEで可能 | <ul style="list-style-type: none"> 未知のfusionも検出可能 リンパ腫の診断として確立 クリゾチニブの臨床試験にも用いられた FFPEで可能 | <ul style="list-style-type: none"> 高感度 高特異度 | <ul style="list-style-type: none"> 未知のfusionも検出可能 他の遺伝子変異や融合遺伝子とともに結果が得られる FFPEで可能 | <ul style="list-style-type: none"> 他の遺伝子変異や融合遺伝子とともに結果が得られる FFPEで可能 |
| 短所 | <ul style="list-style-type: none"> 融合遺伝子を直接的に見ているわけではない 抗体のクローンと検出系によって結果に大きな差が出ることが知られている | <ul style="list-style-type: none"> 比較的高価で、技術的熟練必要 比較的長いTAT 偽陽性、偽陰性が報告されている | <ul style="list-style-type: none"> 良質のRNAを要する 腫瘍細胞の存在の確認が必要 多くの転座パターンに対応するためにはmultiplex化や複数のPCRを行う必要がある 未知のfusionは検出できない | <ul style="list-style-type: none"> 比較的高価 腫瘍細胞の存在の確認が必要 比較的長いTAT | <ul style="list-style-type: none"> 比較的高価で、良質のRNAを要する 腫瘍細胞の存在の確認が必要 比較的長いTAT 未知のfusionは検出できない |

TAT: Turnaround time

図1 ALK遺伝子検査のアルゴリズム³⁾

検体の質の重要性

ALK遺伝子検査を行う前に、検体が実施する検査法に適していることを確認してください。

詳しくは、日本肺癌学会バイオマーカー委員会「肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き」³⁾、及びCAP/IASLC/AMP「Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors」⁴⁾をご覧ください。

3) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会: 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第4.0版: p14, 22-23, 2021

・本著作物は日本肺癌学会が作成及び発行したものであり、本著作物の内容に関する質問、問い合わせ等は日本肺癌学会にご連絡ください。

・ファイザー株式会社は、日本肺癌学会から許諾を得て、本著作物を内容の改変を行うことなく複製し、使用しています。

(<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>): 2023年8月18日現在

4) Lindeman, N.I. et al.: J Thorac Oncol 13(3):323, 2018 [L20190426006]

4 Q&A

Q1

リファンピシンは、なぜ併用禁忌なのでしょう
また、その他のCYP3A誘導剤との併用についても注意が必要でしょうか？

A1

健康被験者を対象に本剤と強いCYP3A誘導薬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600mgの1日1回反復経口投与の併用下で本剤100mgを単回経口投与したところ、12例すべての被験者に肝障害（AST値及びALT値の上昇）が認められました。11例は基準値上限の3倍超のALTの基準に該当し、10例は基準値上限の3倍超のASTの基準に該当していました⁶⁾。本事象の発現機序に関しては現時点では不明ですが、このことからリファンピシンと本剤の併用は禁忌として設定しています。

なお、*in vivo*の試験結果から、リファンピシン以外のCYP3A4誘導剤であるフェニトイン及びカルバマゼピンについても、ALT及びASTが上昇するおそれがあるので、本剤との併用は可能な限り避けてください。やむを得ず併用する場合には、肝機能検査を実施する等の十分な観察を行ってください。

Q2

食前・食後のどちらに服用すればよいですか？

A2

本剤は、食前・食後のいずれでも服用することができます。

本剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した試験において、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％及び90.9％であり、高脂肪食は本剤の薬物動態に影響を及ぼしませんでした⁷⁾。

Q3

肝機能障害を有する患者さんへの投与は可能ですか？

A3

外国人健康被験者95例及び非小細胞肺癌患者330例（うち日本人患者42例）のデータに基づく母集団薬物動態解析により、NCI-ODWG基準により肝機能正常及び軽度の肝機能障害に分類された被験者の本剤の推定クリアランスは、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う臨床的に意義のある変化は認められませんでした⁸⁾。

ただし、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は得られておらず、安全性は確立していないことから、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、「中等度以上の肝機能障害のある患者」が設定されています。なお、中等度以上の肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態についてはB7461009試験において確認中です。

6) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20180813011]

7) 社内資料：食事の影響 [L20180813006]

8) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態 [L20180906003]

Q4

妊娠可能な女性、パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する際の注意事項は？

妊娠可能な女性及び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してください。

本剤の最終投与後に必要な避妊期間の目安は、女性の場合は少なくとも21日間、男性の場合は少なくとも97日間です。

なお、本剤のCYP3A誘導作用により避妊法として一般的に用いられる経口避妊薬（エストロゲン・プロゲステロン配合薬）の血中濃度が低下し、避妊効果が低下する可能性があります。そのため、経口避妊薬でない避妊法を検討してください。

A4

<妊娠可能な女性患者における避妊期間の設定根拠>

本剤の遺伝毒性試験において小核形成の有意な増加が認められたことから、本剤が異数性を誘発することが示唆されました。この試験結果を踏まえ、卵母細胞が異数性誘発に感受性のある期間（感受期）に基づき、妊娠可能な女性患者における避妊期間を設定しました。未受精の卵母細胞が壊される場合には、異数性誘発に対する感受期は排卵前後から排卵後約24時間とされています⁹⁾。また、(分子レベルでは)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日間に相当します¹⁰⁾。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、薬物投与後21日間の避妊期間を設定しました。

<妊娠可能又は妊娠中の女性パートナーを持つ男性における避妊期間の設定根拠>

本剤の遺伝毒性試験の結果を踏まえ、妊娠可能又は妊娠中の女性パートナーを持つ男性患者の避妊期間（97日間）は、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）と傷害された精原細胞が完全に成熟するまでの期間（90日間）に基づき設定しました。

9) Marchetti, F. et al.: Environ Mol Mutagen 57(2): 87, 2016 [L20180921007]

10) Moore, K.L. et al.: THE DEVELOPING HUMAN: CLINICALLY ORIENTED EMBRYOLOGY 10th Edition Elsevier:1, 2015 [L20181003194]

参考資料

国際共同第III相試験の概要

①主な選択基準・除外基準¹¹⁾

| | |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対象 | 未治療のALK融合遺伝子陽性進行非小細胞肺癌患者149例 |
| 主な選択基準 | <p>以下のすべての基準を満たす症例を選択した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 組織学的又は細胞学的に確認されたALK融合遺伝子陽性の局所進行・転移性非小細胞肺癌 頭蓋外に測定可能な標的病変を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（CNS転移を有する場合は、無症候性であり、現在コルチコステロイドの治療を必要としない場合に組み入れ可） ホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）保存用腫瘍組織を有する患者 NSCLCに対する全身治療歴がない患者 ECOG PS 0～2 18歳以上（日本では20歳以上）の患者 適切な骨髄、膵、腎、肝機能を有する患者 妊娠検査が陰性である患者（妊娠が可能な女性患者の場合） |
| 主な除外基準 | <p>以下のいずれかの基準に該当する症例は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 脊髄圧迫（治療によって疼痛コントロールが良好な場合を除く） 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（脳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 活動性の細菌感染、真菌感染又はウイルス感染を有する患者 現在又は治験登録前3ヵ月以内に臨床上問題となる心血管疾患を有する患者：活動性の不整脈、コントロール不良の心房細動、徐脈、先天性QT延長症候群の患者 無作為化前1ヵ月以内に急性膵炎の素因となるような特徴を有している患者 広範囲に及び播種性/両側性の間質性線維症又は間質性肺疾患の既往、あるいはグレード3又は4の間質性線維症又は間質性肺疾患の合併症が認められる患者 無作為化前3年以内に、他の悪性腫瘍〔NSCLC、悪性黒色腫以外の皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、乳頭様甲状腺癌、乳腺上皮内小葉癌（LCIS）/腺管上皮内癌（DCIS）又は局所性前立腺癌を除く〕が認められた患者 クリゾチニブ又はロルラチニブの初回投与前12日以内に、以下の食品又は薬物を併用する患者 <ul style="list-style-type: none"> 既知のCYP3Aの強い阻害薬 既知のCYP3Aの強い誘導薬 既知の治療域の狭いP-gp基質 クリゾチニブ又はロルラチニブの初回投与前12日以内に、治療域の狭いCYP3A基質を併用する患者 その他の急性又は慢性的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り、治験参加や治験薬投与により危険性が増す可能性や治験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある患者 本治験の実施に直接関わっている治験実施医療機関のスタッフ及びその親類縁者、あるいは本治験の実施に直接関わっているファイザー社員及びその親類縁者 治験参加前2週間以内及び治験中に、治験薬の投与を伴う他の試験に参加する患者 |

11) 社内資料：国際共同第III相試験（B7461006試験）（一部変更承認時資料）

②検査スケジュール

国際共同第III相試験における主な検査スケジュール(抜粋)

| 項目 | スクリーニング (無作為化前 28日以内) | 治療期間(28日1サイクル) | | | | |
|----------------------|-----------------------------|----------------|-----|------|--------|----------------------------------|
| | | 第1サイクル | | | 第2サイクル | 第3サイクル以降 |
| | | 1日目 | 8日目 | 15日目 | 1日目 | 1日目 |
| 血液検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液生化学的検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 脂質検査 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 3回連続12誘導心電図 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ (単回測定、2サイクルごとの 各1日目の投与前) |
| LVEF (心エコー又はMUGA) | ○ | ○ (投与前) | - | - | - | ○ (2サイクルごとの 各1日目の投与前) |
| CT及びMRI | ○ | 8週(±1週)ごと | | | | |

検査項目(抜粋)

| | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液検査 | ヘモグロビン、血小板、白血球(WBC)、好中球(絶対数)、リンパ球(絶対数)、単球(絶対数)、好酸球(絶対数)、好塩基球(絶対数) |
| 血液生化学的検査 (必須検査項目のみ記載) | ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、クロール、カルシウム、総ビリルビン、血液中尿素窒素又は尿素、クレアチニン、血糖値(随時)、リン又はリン酸塩、アルブミン、総タンパク質、尿酸、アミラーゼ、GGT、コレステロール、クレアチンキナーゼ、LDH、血清リパーゼ |
| 脂質検査 | 総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド |

国際共同第II相試験の概要

①主な選択基準・除外基準¹²⁾

| | |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対象 | 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患者275例 |
| 主な選択基準 | <p>以下のすべての基準を満たす症例を選択した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 組織学的又は細胞学的に確認された転移性非小細胞肺癌(IV期) ALK融合遺伝子陽性又はROS1融合遺伝子陽性 RECIST(ver.1.1)により頭蓋外に測定可能な標的病変を1つ以上有する患者(無症候性CNS転移を有する患者は組み入れ可) ECOG PS 0~2 以下に定義する適切な骨髄機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 好中球数が$1.5 \times 10^9/L$以上 血小板数が$100 \times 10^9/L$以上 ヘモグロビンが9g/dL以上 以下に定義する適切な腎臓機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 血清総アミラーゼが基準値上限の1.5倍以下 血清リパーゼが基準値上限の1.5倍以下 以下に定義する適切な腎機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 血清クレアチニンが基準値上限の1.5倍以下又は治験実施施設の標準的方法を用いて算出した推定クレアチニンクリアランスが60mL/min以上 以下に定義する適切な肝機能を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> 血清総ビリルビンが基準値上限の1.5倍以下 AST及びALTが基準値上限の2.5倍以下(肝転移が認められる場合には基準値上限の5.0倍以下) |
| 主な除外基準 | <p>以下のいずれかの基準に該当する症例は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 過去に抗PD-1、抗PD-L1、抗PD-L2、抗CD137又は抗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 本剤開始前3ヵ月以内に次のいずれかの疾患の既往がある又は合併している患者 <ul style="list-style-type: none"> 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]、第二度又は第三度の房室ブロック(ペースメーカー埋め込み手術をしている患者は該当しない)又はPR間隔延長(220msec超)が認められる房室ブロック NCI CTCAEでグレード2以上の継続する不整脈、グレードを問わないコントロール不能な心房細動、50bpm未満の徐脈(健康な長距離ランナー等は該当しない)、心電図検査で測定したQTcが470msecを超える又は先天性のQT延長症候群 治験担当医師により急性膵炎を発症しやすいと判断された患者[コントロール不能の高血糖、胆石症の併発、アルコール依存症(ビール360mL、ワイン150mL等、純アルコール約14gを含有するアルコール飲料の飲酒を1杯/週と定義した場合、過去1ヵ月に4杯/日以上又は14杯以上の摂取を行った患者)] 広範囲に及び播種性/両側性の間質性肺線維症又は間質性肺疾患の既往、もしくはグレード3又は4の間質性線維症又は間質性肺疾患の合併(肺臓炎、過敏性肺臓炎、間質性肺炎、間質性肺疾患、閉塞性細気管支炎及び肺線維症の既往を含む)。放射線肺臓炎の既往を有する患者は組み入れ可とした。 強力又は中程度のCYP3A4阻害作用を有する食物又は薬剤を本剤の初回投与前10日以内に使用、使用中、又は試験期間中に必要となることが予想される患者(CYP3A4阻害作用が疑われる薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) 強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤を本剤の初回投与前12日以内に使用、使用中、又は試験期間中に必要となることが予想される患者(CYP3A4誘導作用が疑われる薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) CYP3A4の基質として知られている治療域の幅が狭い薬剤を現在使用している場合は除外もしくは注意喚起する(CYP3A4の基質と考えられる治療域の幅が狭い薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) CYP2C9の基質として知られている治療域の幅が狭い薬剤、又は感度の高い基質を現在服用している場合は除外もしくは注意喚起する(CYP2C9の基質と考えられる治療域の幅が狭い薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) 感度の高いCYP2B6の基質を現在服用している場合は除外又は注意喚起する(CYP2B6の基質と考えられる治療域の幅が狭い薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) CYP2C19の強力な阻害剤として知られている薬剤を登録前12日以内に使用、使用中、又は試験期間中に必要となることが予想される患者(CYP2C19の阻害作用が疑われる薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) CYP2C8の強力な阻害剤として知られている薬剤を登録前12日以内に使用、使用中、又は試験期間中に必要となることが予想される患者(CYP2C8の阻害作用が疑われる薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) P-gpの基質として知られている治療域の幅が狭い薬剤を登録前12日以内に使用、使用中、又は試験期間中に必要となることが予想される患者(P-gpの基質と考えられる治療域の幅が狭い薬剤との併用は、治験依頼者による承認を必要とした) 各治験実施施設の下限值基準に従い、心エコー又はMUGAスキャンで測定したLVEFの値が異常値である患者 |

12) 社内資料: 国際共同第I/II相試験(B7461001試験)(承認時評価資料) [L20180813015]

②検査スケジュール

国際共同第II相試験における主な検査スケジュール(抜粋)

| 項目 | 投与開始前 (初回投与 28日前まで) | 治療期間(21日1サイクル) | | | | | |
|----------------------|---------------------------|-------------------|-----|------|--------|-----------------------------|------------------|
| | | 第1サイクル | | | 第2サイクル | 第3~38 サイクル | 第39 サイクル以降 |
| | | 1日目 | 8日目 | 15日目 | 1日目 | 1日目 | 1日目 (2サイクルごと) |
| 血液検査 | ○ | (○) ^{a)} | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 血液生化学的検査 | ○ | (○) ^{a)} | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 脂質検査 | ○ | (○) ^{a)} | — | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 標準12誘導心電図 (ECG) | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ (第5サイクルまで) | — |
| LVEF (心エコー又はMUGA) | ○ | — | — | — | ○ | ○ | ○ (4サイクルごと) |
| CT及びMRI | ○ | — | — | — | — | 第3サイクル1日目に 実施、以降6週 ごと | ○ (12週ごと) |

a) 投与開始前(初回投与7日前まで)に実施していた場合は不要

検査項目(抜粋)

| | |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 血液検査 | ヘモグロビン、血小板、白血球(WBC)、好中球(絶対数)、リンパ球(絶対数)、単球(絶対数)、好酸球(絶対数)、好塩基球(絶対数) |
| 血液生化学的検査 | ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、クロール、総カルシウム、総ビリルビン、血中尿素窒素又は尿素、クレアチニン、尿酸、血糖値(非空腹時)、アルブミン、リン又はリン酸、血清総アミラーゼ、血清リパーゼ |
| 脂質検査 | 総コレステロール、LDL、HDL、トリグリセリド |

文献一覧

- 1) 一般社団法人 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版 2018 メディカルレビュー社：15, 2018 [L20190315016]
- 2) 一般社団法人 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版：18, 2017
- 3) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会：肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第4.0版：2021 (<https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/ALK%E9%81%BA%E4%BC%9D%E5%AD%90%E6%A4%9C%E6%9F%BB%E3%81%AE%E6%89%8B%E5%BC%95%E3%81%8D%20ver.4.pdf>)：2023年8月18日現在
- 4) Lindeman, N.I. et al.: J Thorac Oncol 13(3):323, 2018 [L20190426006]
- 5) Letovanec, I. et al.: J Thorac Oncol 13(3):413, 2018
- 6) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用 [L20180813011]
- 7) 社内資料：食事の影響 [L20180813006]
- 8) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態 [L20180906003]
- 9) Marchetti, F. et al.: Environ Mol Mutagen 57(2):87, 2016 [L20180921007]
- 10) Moore, K.L. et al.: THE DEVELOPING HUMAN: CLINICALLY ORIENTED EMBRYOLOGY 10th Edition Elsevier: 1, 2015 [L20181003194]
- 11) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(B7461006試験)(一部変更承認時資料)
- 12) 社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験(B7461001試験)(承認時評価資料) [L20180813015]

ローブレナ錠 25mg 100mg

ロルラチニブ錠

劇薬、処方箋医薬品

注意 - 医師等の処方箋により使用すること



| | | |
|------------|------------------------|---------------|
| 日本標準商品分類番号 | 874291 | |
| 承認番号 | 25mg | 23000AMX00822 |
| | 100mg | 23000AMX00823 |
| 承認年月 | 2018年9月(効能変更:2021年11月) | |
| 薬価基準収載年月 | 2018年11月 | |
| 販売開始年月 | 2018年11月 | |
| 国際誕生年月 | 2018年9月 | |
| 再審査期間 | 8年(2026年9月) | |

貯法:室温保存 有効期間:3年

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。

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、15. 2.2、16. 7.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 販売名 | ローブレナ錠 25mg | ローブレナ錠 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、三酸化鉄 | |

3.2 製剤の性状

| 販売名 | 外形(mm) | | | 識別コード | 色調等 |
|-----------------|------------|------------|------------|-----------|-------------------|
| | 上面 | 下面 | 側面 | | |
| ローブレナ錠 25mg | | | | 25 LLN | 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 | | | | LLN 100 | 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 | | |

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

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。

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。

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、休業・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 |

副作用に対する休業、減量及び中止基準

| 副作用 | 程度 ^{a)} | 処置 |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 肺炎 [11. 1.4参照] | アミラーゼ及びリパーゼの増加がGrade2以下で、画像検査で肺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Grade2以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 |
| | Grade3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] | Grade1で、症候性の場合 | ・ベースラインに回復するまで休業し、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週間の休業期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。 |
| | Grade2の場合 | ・ベースラインに回復するまで休業し、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週間の休業期間を超えて回復が認められない場合は投与中止する。 |
| | Grade3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] | Grade3の場合 | Grade1以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 |
| | Grade4の場合 | 投与を中止する。 |
| 左室駆出率低下 | Grade3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業し、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業し、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業し、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業し、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、認知障害等を含む)、精神障害(気分障害、幻覚等を含む)、睡眠障害、視覚障害 | Grade1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業し、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。 |
| | Grade2又は3の場合 | Grade1以下に回復するまで休業し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 |
| | Grade4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) | Grade3の場合 | 同一用量で投与継続する又はGrade2以下に回復するまで休業し、回復後、同一用量で投与再開する。 |
| | Grade4の場合 | Grade2以下に回復するまで休業し、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 | Grade3の場合 | ・Grade1以下に回復するまで休業し、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業し、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業し、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業し、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 | Grade3の場合 Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、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。 Grade4の場合 Grade1以下又はベースラインに回復するまで休業し、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 | Grade3又は4の場合 | 同一用量で投与継続する ^{d)} 又はGrade1以下もしくはベースライン値に回復するまで休業し、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 | Grade3又は4の場合 | Grade1以下又はベースライン値に回復するまで休業し、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NCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

b) ベ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。

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)、肺動脈血酸素分圧較差(A-aDO₂)、肺拡散能力(DLCO)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]

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]

9.2 腎機能障害患者

- 9.2.1 重度の腎機能障害患者(30mL/min>eGFR)
減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。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。[16.6.1参照]
- 9.2.2 中等度の腎機能障害患者(60mL/min>eGFR≥30mL/min)
患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。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。[16.6.1参照]

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。

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。

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。

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。

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。

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]

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) [2.2.15.2.2.16.7.2参照] | ALT及びASTが上昇するおそれがある。 | 機序不明 |

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 イトラコゾール、クラリスロマイシン、ポリコザノール等 [16.7.1.16.7.6参照] | 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ため、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。 |
| フェニトイン、カルバマゼピン [15.2.2参照] | ALT及びASTが上昇するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、肝機能検査を実施する等の十分な観察を行うこと。 | 機序不明 |
| CYP3A誘導剤 フェニトイン、モダフィニル、デキサメタゾン等 [16.7.2.16.7.3参照] | 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ため、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、これらの薬剤の代謝が亢進し、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、フェンタニール等 [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CYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。 |
| 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 [16.7.5参照] | 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。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------|
| 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。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 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(20.8%)、精神障害(15.8%)
認知障害(記憶障害、健忘、注意力障害等)(17.5%)、言語障害(構語障害、言語緩慢、会話障害等)(6.1%)等の中枢神経系障害や、気分障害(易刺激性、うつ病、不安等)(12.7%)、幻覚(幻視、幻聴等)(4.7%)等の精神障害があらわれることがある。[7参照]
- 11.1.4 肺炎(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。

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、失語症 |
| 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、筋痙攣、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、心室液貯留等)、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 |

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

- 15.2.1 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。
- 15.2.2 機序は不明だが、カニクイザルを用いた試験において、本剤を強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン、カルバマゼピン又はフェニトインと併用投与したところ、肝毒性所見として肝機能検査値上昇、肝細胞壊死及び空胞化が認められた。[2.2.10.1.10.2参照]

21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

- (ロープレナ錠25mg)
40錠[10錠(PTP)×4]
(ロープレナ錠100mg)
10錠[10錠(PTP)×1]

●電子添文の改訂に十分ご注意ください。

*2022年6月改訂(第4版)

●詳細は電子添文をご参照ください。

製造販売元

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
製品情報センター 學術情報ダイヤル 0120-664-467
https://pfizerpro.jp/ (PfizerPRO)にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

■ローブレナ®適正使用ガイド監修委員会(50音順)

国立がん研究センター中央病院 呼吸器内科 外来医長

九州がんセンター 呼吸器腫瘍科

がん研究会有明病院 院長補佐・呼吸器センター長・呼吸器内科部長

後藤 悌 先生

瀬戸 貴司 先生

西尾 誠人 先生



製造販売元

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問合せ先:
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
<https://pfizerpro.jp/> (PfizerPRO)にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見:
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>