ローブレナ錠 25mg

ローブレナ錠 100mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	外国	分析法	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	
毒性試験	外国	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		局所刺激性試験	
		その他の試験	

試験項目		試験内容		[redacted]
臨床試験	外国	第Ⅰ相	B7461005※	
			B7461007※	
			B7461008※	
			B7461016※	
			B7461004※	
			B7461011※	
			B7461012※	
	国内及び外国	第Ⅰ/Ⅱ相	B7461001	

※参考資料

2018年5月31日時点で，ロルラチニブのALK陽性の非小細胞肺癌に対する適応症は，Table 1に示す国又は地域で申請中である。なお，同時点でロルラチニブが承認されている国又は地域はない。

Table 1.　　申請中の国又は地域

国又は地域	申請年月日
米国	2017年12月5日
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use LORBRENA® safely and effectively. See full prescribing information for LORBRENA.

LORBRENA (lorlatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 201Y

LORBRENA (lorlatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 201Y

---------- INDICATIONS AND USAGE----------

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

---------- DRUG INTERACTIONS----------

Revised: M#/YYYY

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADM NISTRATION
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
6 ADVERSE REACTIONS
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
11 DESCRIPT O
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
13 NONCLIN AL TOXICOLOGY
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPL ED STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

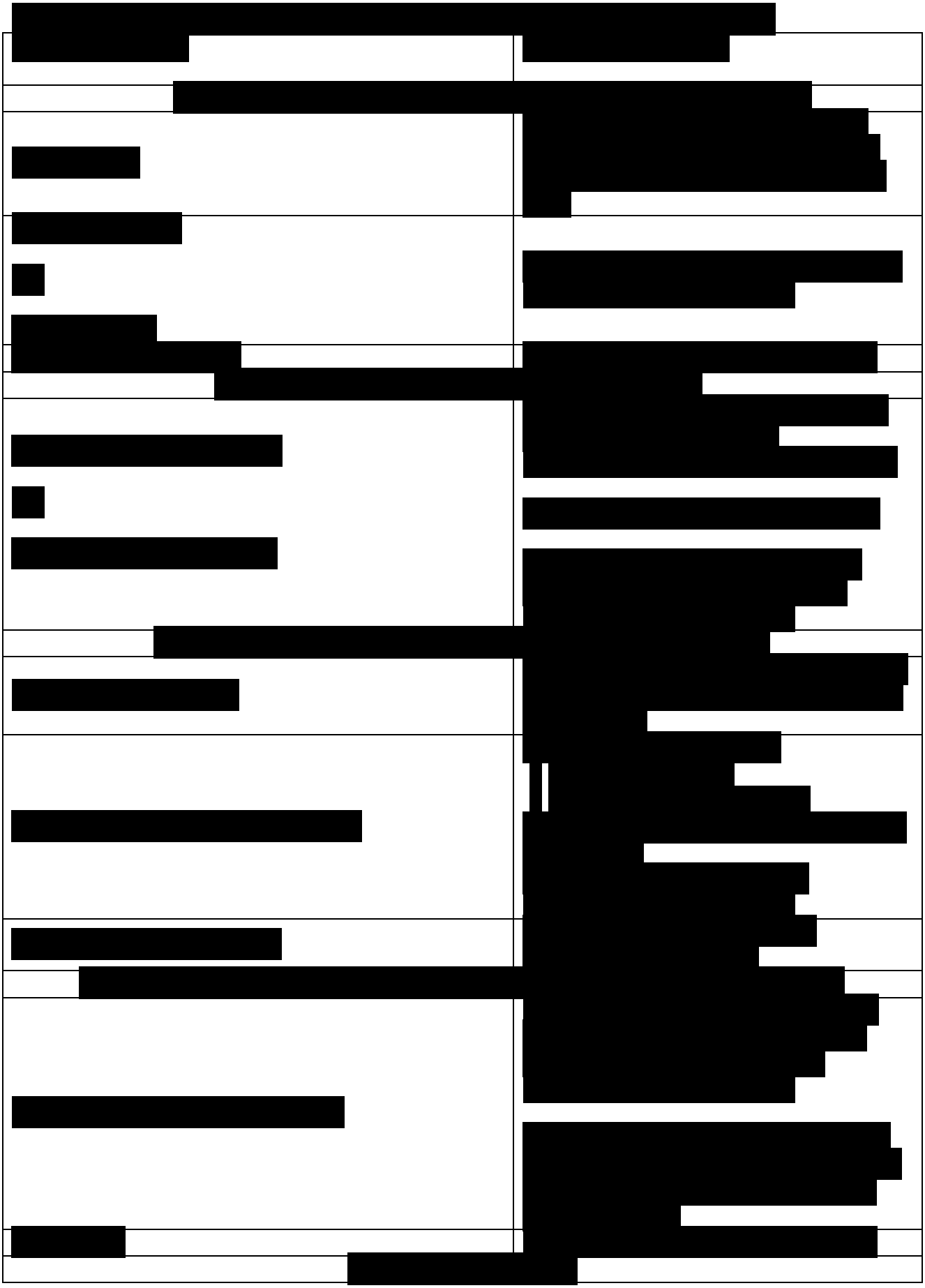
[redacted]

1 INDICATIONS AND USAGE

[redacted]

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

[redacted]



[redacted]

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

[redacted]

4 CONTRAINDICATIONS

[redacted]

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6 ADVERSE REACTIONS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

7 DRUG INTERACTIONS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

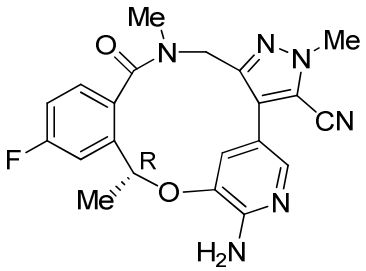
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

[redacted]

14 CLINICAL STUDIES

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

[redacted]

[redacted]

[redacted]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

米国添付文書案の効能・効果，用法・用量，製剤中の組成・性状，禁忌，警告および使用上の注意，Adverse Reactions (以下，副作用と記載する)，薬物相互作用，特別な集団への投与の項の和訳を以下に示す。

1. 効能・効果

[redacted]

2. 用法・用量

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
	量して本剤の投与を再開する。

[redacted]

3. 製剤中の組成・性状

[redacted]

4. 禁忌

[redacted]

5. 警告および使用上の注意

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. 副作用

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

7. 薬物相互作用

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

8. 特別な集団への投与

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [redacted]

Date of Superseded CDS: [redacted]

LORLATINIB

CORE DATA SHEET

VERSION [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

[redacted]

[redacted]

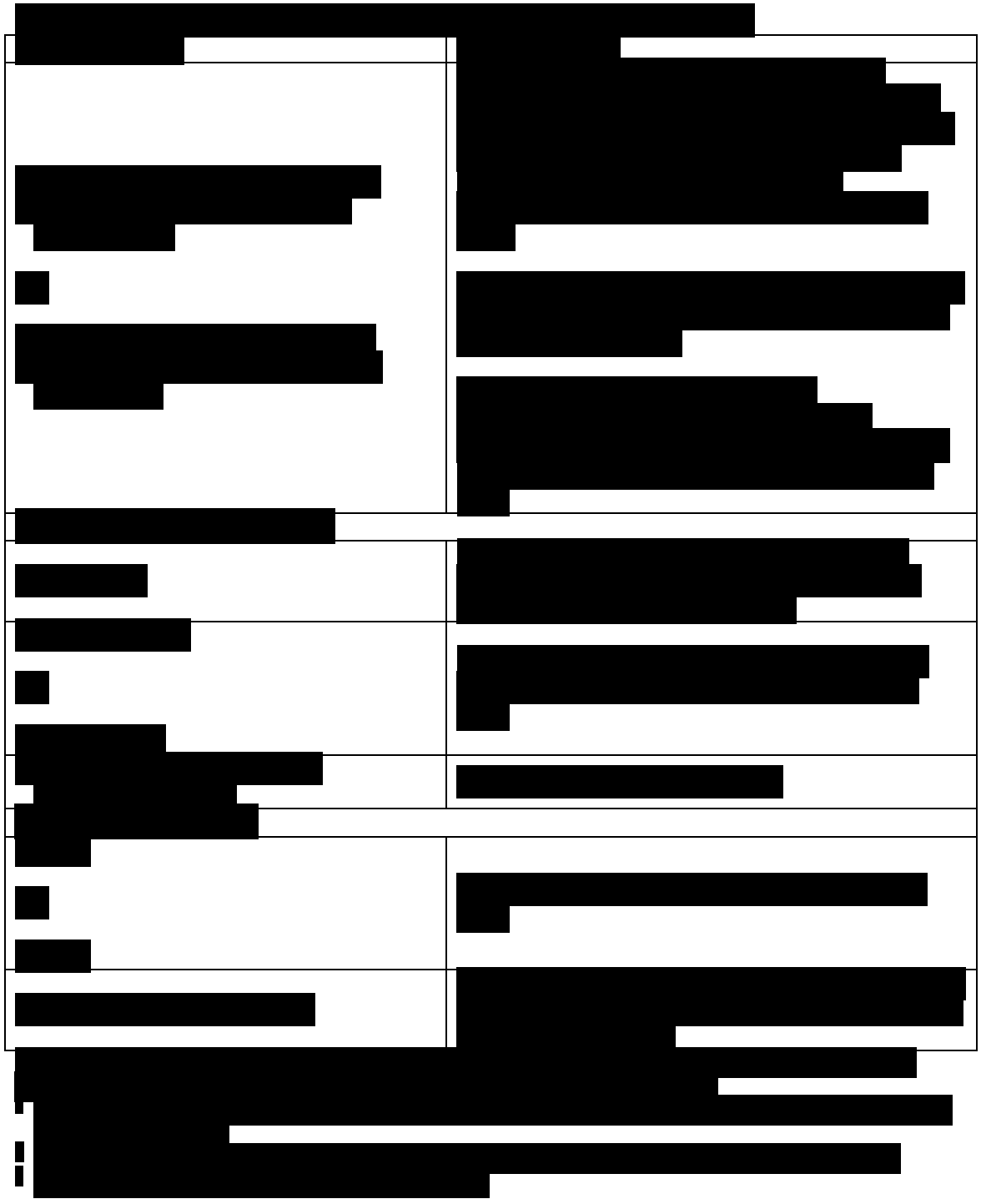
[redacted]

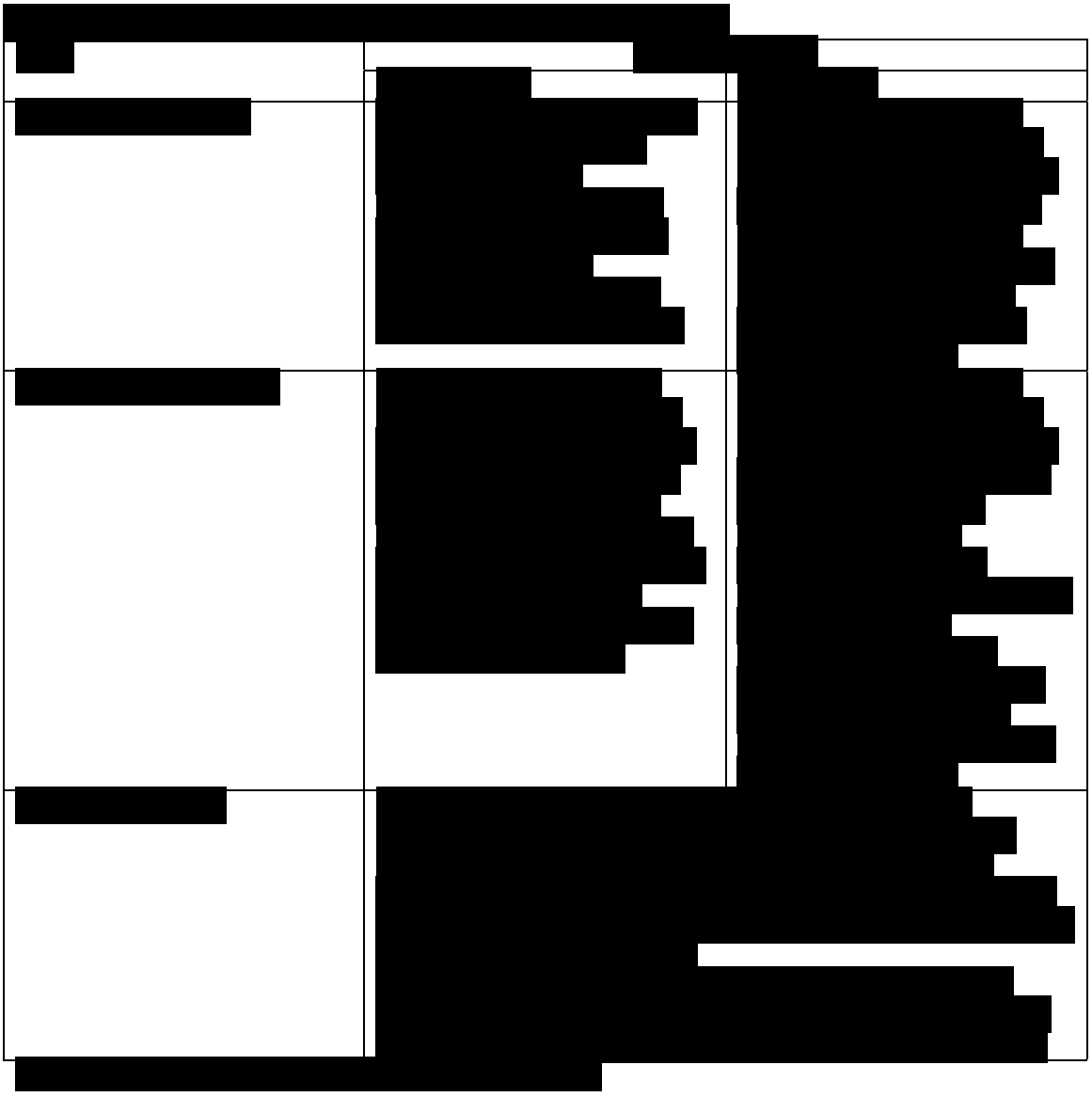
[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]



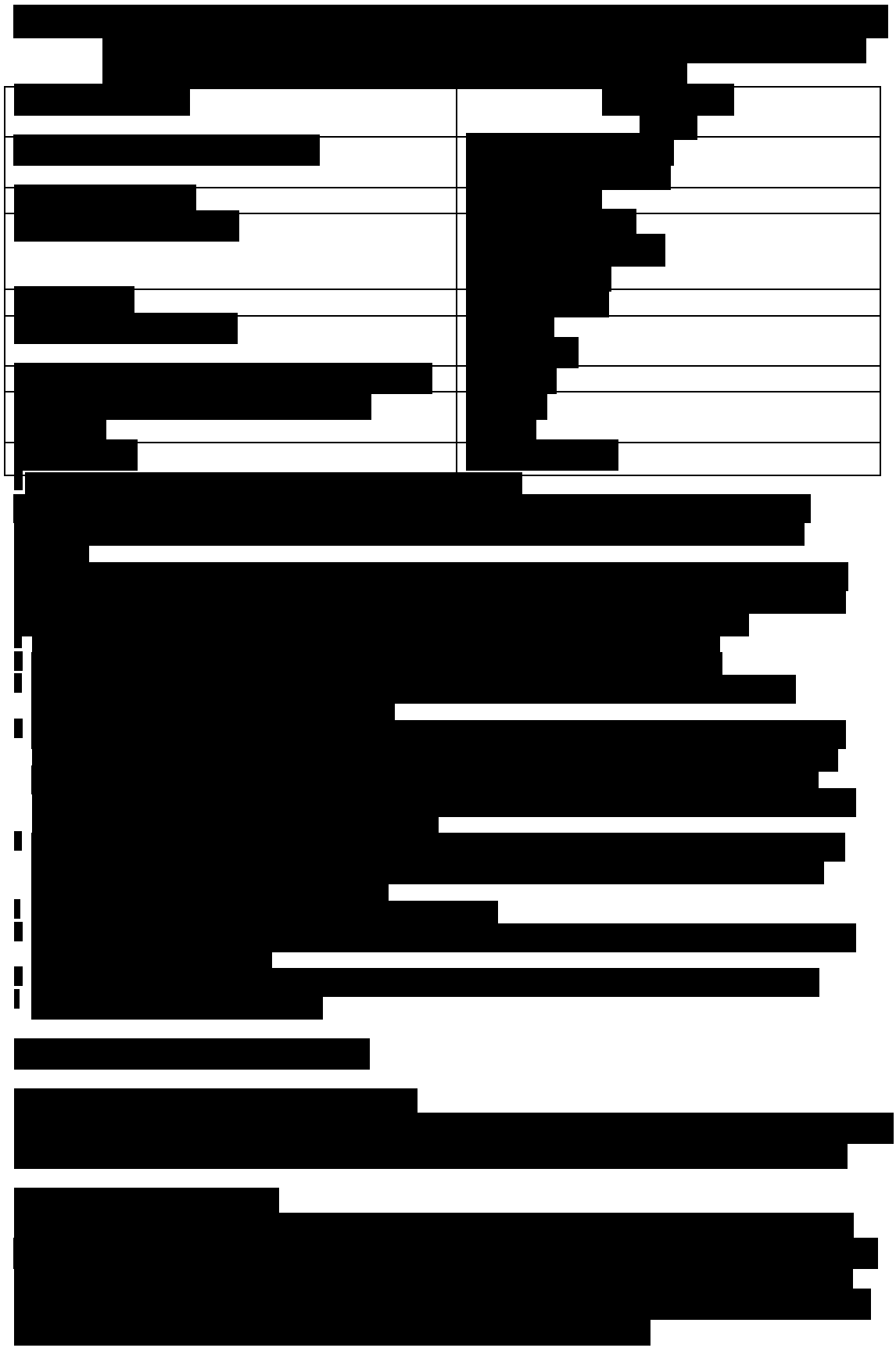


[redacted]

[redacted]

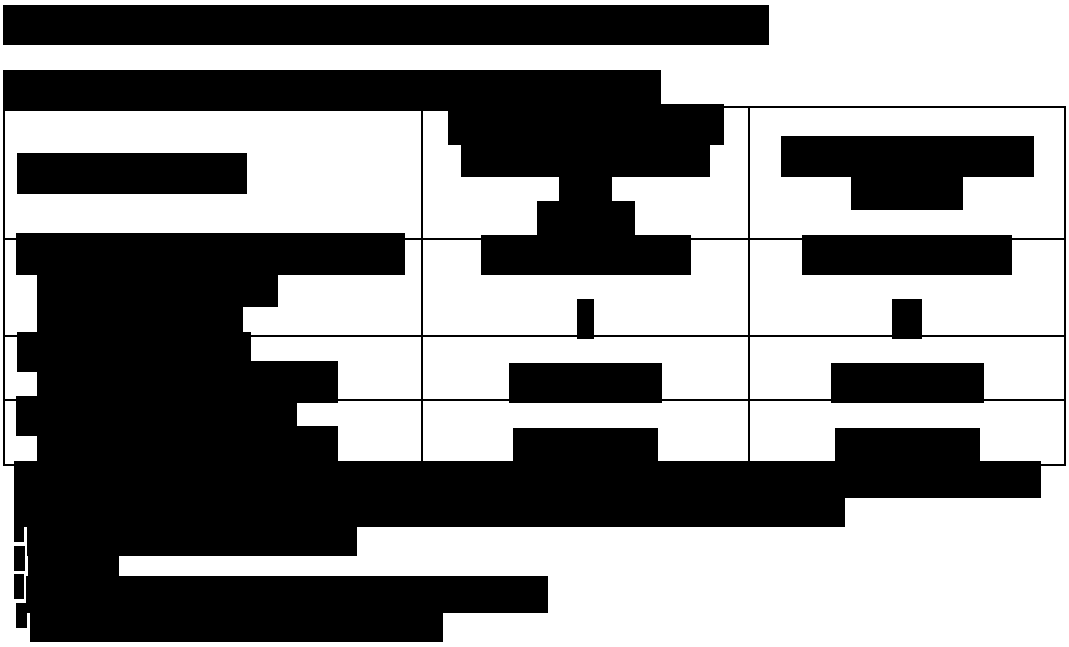
[redacted]

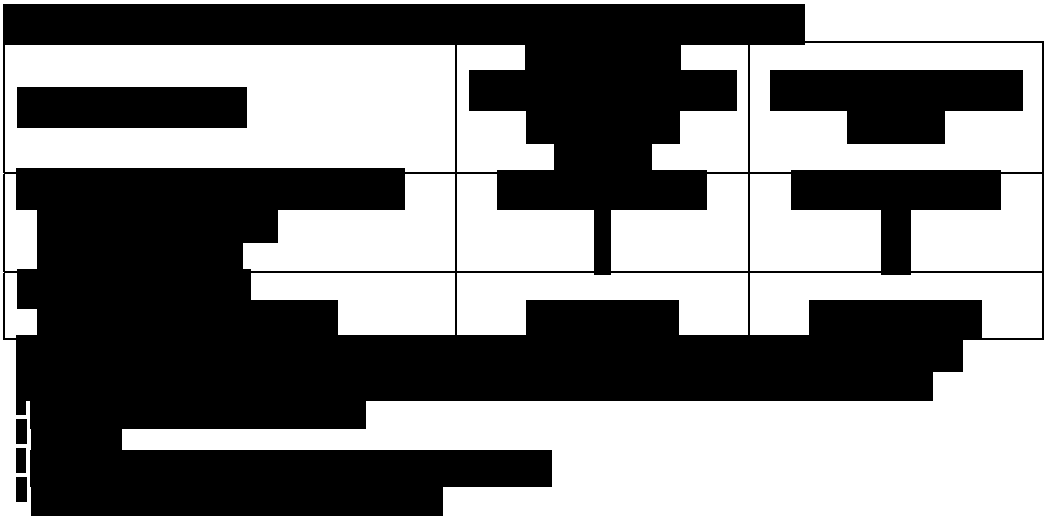
[redacted]



[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

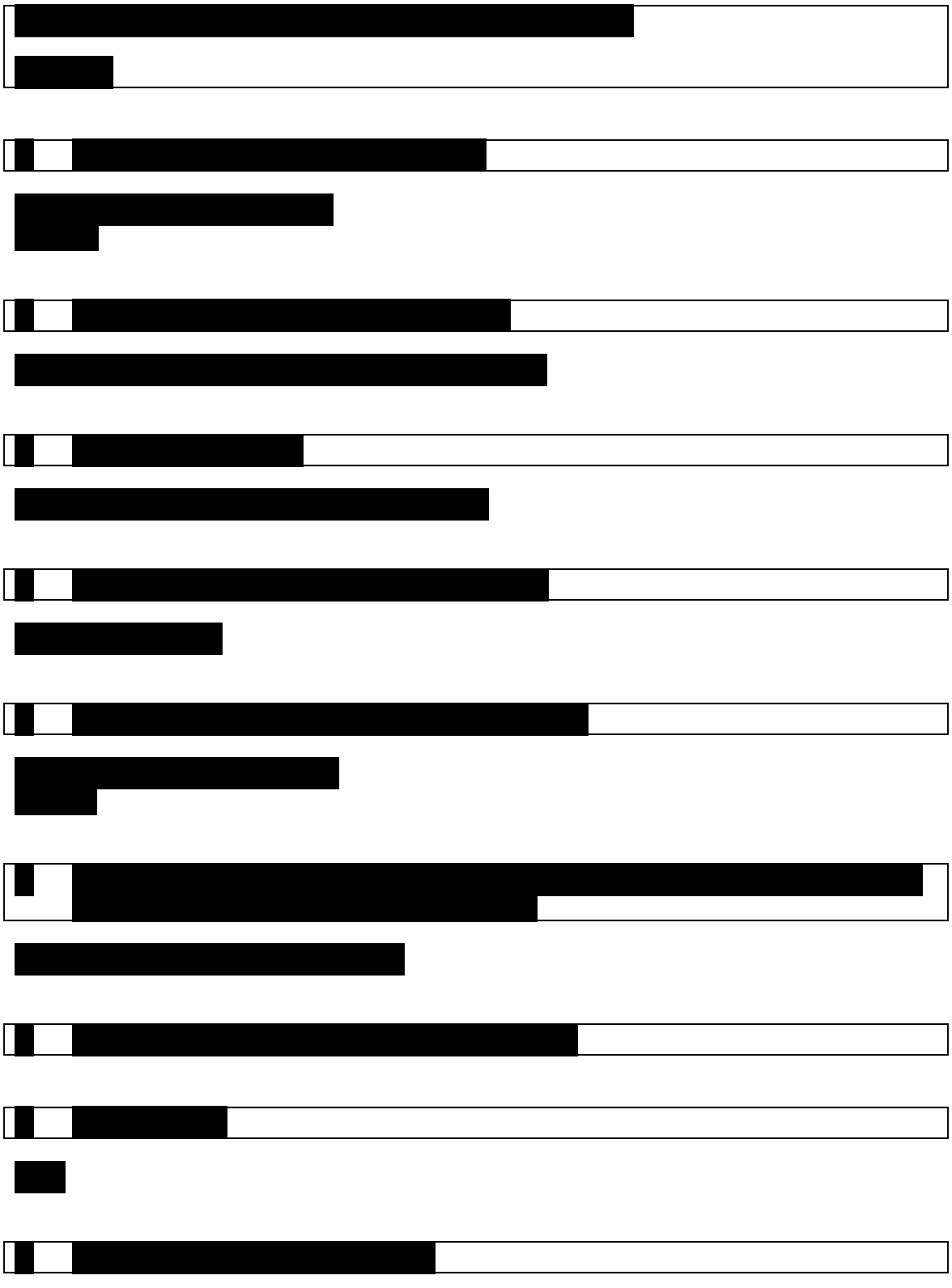
[redacted]

[redacted]

[redacted]







[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

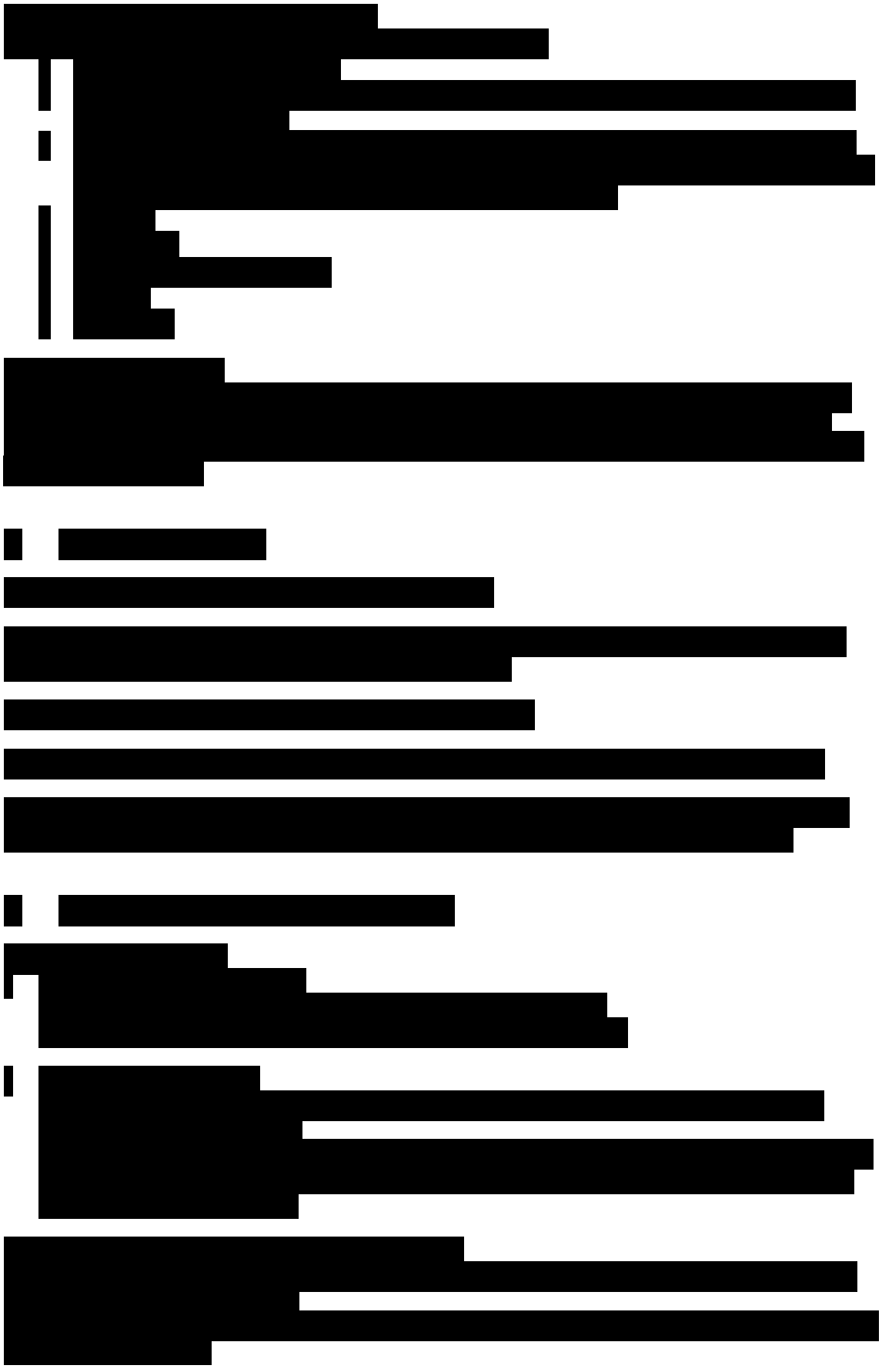
















欧州製品概要案の効能・効果，用法・用量，製剤中の成分・組成・剤形，禁忌，警告および使用上の注意，Adverse Reactions (以下，副作用と記載する)，薬物相互作用，特別な集団への投与，過量投与の項の和訳を以下に示す。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1. 同種同効品一覧表

本剤および本剤の同種同効品として，ザーコリ，アレセンサおよびジカディアの情報を Table 1 および Table 2 に示す。

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

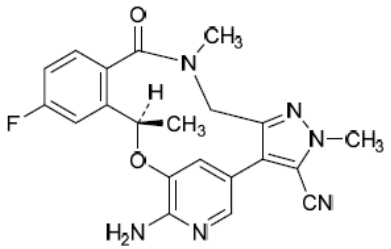
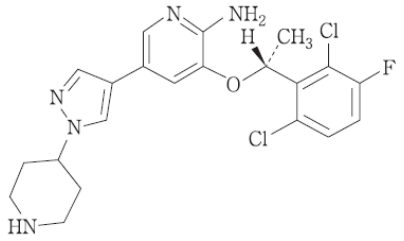
一般的名称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
販売名	ローブレナ錠25 mg ローブレナ錠100 mg	ザーコリカプセル200 mg ザーコリカプセル250 mg
会社名	ファイザー株式会社	ファイザー株式会社
承認年月日	—	2012年3月30日
再審査年月日 再評価年月日	—	再審査期間 *ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（希少疾病用医薬品） 10年：2012年3月30日～2022年3月29日 *ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（希少疾病用医薬品） 10年：2017年5月18日～2027年5月17日
規制区分	劇薬，処方箋医薬品[注)] 注）：注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬，処方箋医薬品[注)] 注：注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式		
剤形・含量	1錠中： ローブレナ錠25 mg： ロルラチニブ25 mg ローブレナ錠100 mg： ロルラチニブ100 mg	1カプセル中： ザーコリカプセル200 mg： クリゾチニブ200.00 mg ザーコリカプセル250 mg： クリゾチニブ250.00 mg
効能・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	*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 *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
効能・効果に関連す	1. 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。	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*

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ロルラチニブ</td><td>クリゾチニブ</td></tr>
<tr><td>る使用上の注意</td><td>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。
3.「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。</td><td>融合遺伝子陽性又は*ROS1*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薬を用いること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常，成人にはロルラチニブとして1日1回100 mgを経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</td><td>通常，成人にはクリゾチニブとして1回250 mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>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。［「慎重投与」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

減量・中止する場合の投与量
<table><tr><td>減量レベル</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>100 mg/日</td></tr><tr><td>一次減量</td><td>75 mg/日</td></tr><tr><td>二次減量</td><td>50 mg/日</td></tr><tr><td>中止</td><td>50 mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること</td></tr></table>
副作用に対する休薬，減量及び中止基準
<table><tr><td>副作用</td><td>程度注1)</td><td>処置</td></tr><tr><td rowspan="2">膵炎</td><td>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</td><td>リパーゼ及びアミラーゼの増加が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。</td></tr><tr><td>Grade 3又は4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr></table></td><td>副作用により，本剤を休薬，減量，中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて，以下の基準を考慮すること。［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］
<table><tr><td>グレード注1)
副作用</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td></tr><tr><td>血液系注2)</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。</td><td>グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する注3)。</td></tr><tr><td>グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td colspan="2">グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する注4)。</td></tr><tr><td>グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇注5)</td><td>同一投与量を継続</td><td colspan="3">投与を中止する。</td></tr><tr><td>間質性肺疾患</td><td colspan="4">投与を中止する。</td></tr><tr><td>QT間隔延長</td><td colspan="2">同一投与量を継続</td><td>グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg1日2回から投与を再開する注</td><td>投与を中止する。</td></tr></table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ			クリゾチニブ
	間質性肺疾患	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。	[redacted][4)]。 注1：グレードはNCI-CTCAEによる。 注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。 注3：再発の場合は，グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。 注4：再発の場合は，グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。 注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。
		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	Grade 3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。	
		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[注2)]。	
		完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200 msec	

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ			クリゾチニブ
			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[注2)]。	
	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	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。	
	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[注3)]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[注3)]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。	

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td colspan="3">ロルラチニブ</td><td>クリゾチニブ</td></tr>
<tr><td></td><td>リンパ球減少症</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>同一用量で投与継続する注4) 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。</td><td></td></tr>
<tr><td></td><td>その他の血液学的毒性</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>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。</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">注1）: GradeはNCI -CTCAE ver 4.03に準じる。
注2）: 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。
注3）: 無症候性のGrade 4の高尿酸血症又はGrade 3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Grade 3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。
注4）: 感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。</td><td></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一般的名称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
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。	1. 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（特に，間質性肺疾患の初期症状，投与中の注意事項，死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ，死亡に至った例が報告されているので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。また，間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ，死亡に至った国内症例があることから，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ 3. 本剤の投与により劇症肝炎，肝不全があらわれ，死亡に至った例が報告されているので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には，本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. リファンピシンを投与中の患者［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。「用法・用量に関連す	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。（「重要な基本的注意」，「重

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
	る使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］ (2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ (3) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］	大な副作用」の項参照）］ (2) 肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］ (3) QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）］ (4) 重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。（「薬物動態」の項参照）］
	2. 重要な基本的注意 (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（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］ (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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の投与により，間質性肺疾患，視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。 (2) 間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また，必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］ (3) 劇症肝炎，肝不全，ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，Al-P等の上昇を伴う肝機能障害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（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］ (4) QT間隔延長，徐脈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。［「重大な副作用」の項参照］ (5) 好中球減少症，白血球減少症，リンパ球減少症，血小板減少症等が

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>ロルラチニブ</td><td>クリゾチニブ</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>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血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］
(6) 視覚障害（視力障害，光視症，霧視，硝子体浮遊物，複視，視野欠損，羞明，視力低下等）があらわれることがあるので，本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また，本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。
(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<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>リファンピシン
（リファジン，アプテシン等）</td><td>ALT及びASTが上昇するおそれがある。
［「禁忌」及び「薬物動態」の項参照］</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
(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，グレープフルーツジュース等</td><td>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</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>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤はCYP3A4/5により代謝され，CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている。また，CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから，CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合，本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。
本剤はP-糖蛋白（Pgp），有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT2に対して阻害作用を示したことから，Pgp，OCT1又はOCT2の基質となる薬剤と併用した場合，本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。
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の基質となる薬剤
ミダゾラム等</td><td>本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき，ミダゾラムのAUC及びC_{max}はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった。
併用薬の血中濃度が増加し，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，これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。</td><td>本剤がCYP3Aの阻害剤であることから，CYP3Aの基質となる薬剤との併用により，併用薬の代謝が阻害され，併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ			クリゾチニブ		
		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。［「薬物動態」の項参照］		CYP3A阻害剤 ケトコナゾール等	ケトコナゾール投与時に本剤を単回併用投与したとき，本剤のAUC及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ3.2倍及び1.4倍となった。 本剤の血中濃度が増加し，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阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また，併用する場合は，患者の状態を慎重に観察し，副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため，左記のようなCYP3A阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され，本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
	CYP3A誘導剤 フェニトイン，モダフィニル，デキサメタゾン等	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，可能な限り併用は避け，CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。［「薬物動態」の項参照］	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誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき，本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した。 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，CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため，左記のようなCYP3A誘導剤との併用により，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	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は，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。［「薬物動態」の項参照］	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。			
	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。	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。

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
	4. 副作用 *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・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パートにおける安全性評価対象例 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。（承認時） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（0.7%） 間質性肺疾患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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 2) QT 間隔延長（6.5%） QT 間隔延長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，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 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ので，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。［「用法・用量に関	4. 副作用 海外第I相試験，国際共同第II相2試験，及び国際共同第III相2試験における安全性評価対象例1796例中（日本人患者188例を含む），副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は，1717例（95.6%）であった。その主なものは，視覚障害1059例（59.0%），悪心914例（50.9%），下痢869例（48.4%），嘔吐788例（43.9%），浮腫625例（34.8%）等であった。（承認時） (1)　重大な副作用 1)　間質性肺疾患（2.1%） 間質性肺疾患があらわれることがあり，死亡に至った症例も報告されているので，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し，適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 2)　劇症肝炎，肝不全，肝機能障害 劇症肝炎（頻度不明[注)]），肝不全（0.2%），ALT（GPT），AST（GOT），ビリルビン，Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり，劇症肝炎，肝不全により死亡に至った症例も報告されているので，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 3)　QT間隔延長（3.2%），徐脈（10.1%） QT間隔延長，徐脈（随伴症状：低血圧，失神，めまい等）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，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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］ 4)　血液障害

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>ロルラチニブ</td><td>クリゾチニブ</td></tr>
<tr><td></td><td>連する使用上の注意」の項参照］
4) 膵炎（9.5%）
膵炎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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］
5) 肝機能障害（12.7%）
ALT（GPT），AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害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，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。
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>10%以上 20%未満</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>末梢性ニューロパチー（29.8%）</td><td></td><td>浮動性めまい，頭痛，味覚異常，不眠症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛</td><td>筋肉痛，四肢痛</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>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）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢</td><td>便秘，悪心，嘔吐，腹部膨満</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>高コレステロール血症（81.5%），高トリグリセリド血症（60.4%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>視覚障害</td></tr>
</table></td><td>好中球減少症（21.2%），白血球減少症（14.3%），リンパ球減少症（4.5%），血小板減少症（3.0%）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，休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重要な基本的注意」の項参照］
5) 心不全（0.2%）
心不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，体液貯留（肺水腫，胸水，心嚢液貯留等），急激な体重増加，心不全症状（息切れ，呼吸困難，浮腫等）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。
注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。
(2) その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1%以上～10%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>眼</td><td>視覚障害（視力障害，光視症，霧視，硝子体浮遊物，複視，羞明，視野欠損，視力低下等）（59.0%）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td>味覚異常（20.4%），浮動性めまい（14.3%），ニューロパチー（11.7%）</td><td>頭痛，不眠症</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>食欲減退（20.2%）</td><td>低アルブミン血症，低リン酸血症，低カリウム血症，脱水</td><td></td></tr>
<tr><td>心血管系</td><td></td><td>血栓塞栓症</td><td></td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ				クリゾチニブ			
	耳			耳鳴	呼吸器		咳嗽，肺炎	
	皮膚			発疹，脱毛症	皮膚	発疹（11.1%）	そう痒症，紅斑	光線過敏症
	呼吸器			呼吸困難	消化器	悪心（50.9%），下痢（48.4%），嘔吐（43.9%），便秘（32.2%），腹痛（上腹部痛，腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎，食道潰瘍等），消化不良，腹部膨満，口内乾燥	
	その他	浮腫（43.3%）	体重増加，疲労		腎臓		血中クレアチニン増加，複雑性腎嚢胞	腎機能障害，腎膿瘍
					その他	浮腫（末梢性浮腫，顔面浮腫，眼窩周囲浮腫等）（34.8%），疲労（26.8%）	発熱，血中テストステロン減少	
					発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第I相試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月），国際共同第II相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月，*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2015年7月），及び国際共同第III相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）			

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 （1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，本剤を投与しないことを原則とするが，やむを得ず投与する場合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。また，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。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。］ （2）授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，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。やむを得ず投与する場合は，本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。［ラット及びウサギに，クリゾチニブをそれぞれ200及び60 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ，胎児重量の減少が認められた。］ (2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
		8. 過量投与

Table 1.　同種同効品一覧表（ロルラチニブおよびザーコリ）

一　般　的　名　称	ロルラチニブ	クリゾチニブ
		海外第I相試験において本剤300 mg1日2回の投与が行われたが，過量によると考えられる症状は特に認められなかった。
	8. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］
	9. その他の注意 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。	10. その他の注意 (1) ラットにクリゾチニブ150 mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ，成長中の長骨において骨形成の低下が認められた。 (2) ラットを用いた反復投与毒性試験において，精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。 (3) 遺伝毒性試験成績から，本剤は異数性誘発作用が認められるものの，変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる。
作成・改訂年月	2018年XX月作成（第1版）	2017年5月改訂（第9版）
備　　考	—	—

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

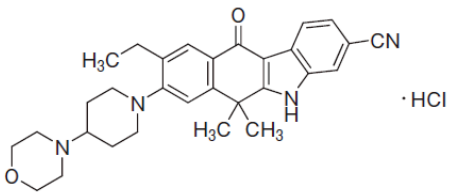
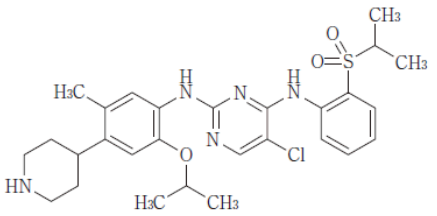
一般的名称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ
販売名	アレセンサカプセル150 mg	ジカディアカプセル150 mg
会社名	中外製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社
承認年月日	2015年9月2日	2016年3月28日
再審査年月日 再評価年月日	再審査期間 2015年9月2日～2024年7月3日（残余期間）（希少疾病用医薬品）	再審査期間 2016年3月28日～2026年3月27日（希少疾病用医薬品）
規制区分	劇薬 処方箋医薬品[注2)] 注2）注意－医師等の処方箋により使用すること	劇薬，処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）
化学構造式		
剤形・含量	1カプセル中 アレクチニブ塩酸塩161.33 mg （アレクチニブとして150 mg）	1カプセル中セリチニブ150 mg
効能・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	*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
効能・効果に関連する使用上の注意	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，免疫組織化学染色法及び蛍光*in situ*ハイブリダイゼーション法を測定原理とする承認された体外診断薬を用いて測定すること（【臨床成績】の項参照）。 2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。	(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薬を用いること。 (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
用法・用量	通常，成人にはアレクチニブとして1回300 mgを1日2回経口投与す	通常，成人にはセリチニブとして750 mgを1日1回，空腹時に経口投与す

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>アレクチニブ塩酸塩</td><td>セリチニブ</td></tr>
<tr><td></td><td>る。</td><td>る。なお，患者の状態により適宜減量する。</td></tr>
<tr><td>用法・用量に関連する使用上の注意</td><td>—</td><td>(1) 食後に本剤を投与した場合，C_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため，食前1時間及び食後2時間以内の服用は避けること。（【薬物動態】の項参照）
(2) 本剤の血中濃度が上昇するとの報告があるため，重度の肝機能障害患者では，減量を考慮するとともに，患者の状態をより慎重に観察し，有害事象の発現に十分注意すること。（「1. 慎重投与」，【薬物動態】の項参照）
(3) 副作用により本剤を休薬，減量，中止する場合には，以下の基準を考慮すること。また，1日300 mgで投与継続が困難な場合は，本剤を中止すること。（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用」の項参照）
副作用に対する休薬，減量及び中止基準
<table>
<tr><td></td><td>基準[注1)]</td><td>本剤の投与量調節</td></tr>
<tr><td>間質性肺疾患</td><td>Gradeを問わない</td><td>投与中止。</td></tr>
<tr><td>肝機能障害</td><td>・ Grade 1以下のAST増加又はALT増加，かつGrade 2の血中ビリルビン増加
・ Grade 2又は3のAST増加又はALT増加，かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加</td><td>AST増加，ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，7日間以内に軽快した場合は休薬前と同じ投与量，7日間を超えて軽快した場合は投与量を150 mg減量する。</td></tr>
<tr><td></td><td>・ Grade 1以下のAST増加又はALT増加，かつGrade 3の血中ビリルビン増加</td><td>AST増加，ALT増加及び血中ビリルビン増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。7日間以</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ		
			・ Grade 2以上のAST増加又はALT増加，かつ正常上限の1.5倍超，2倍以下の血中ビリルビン増加	内に軽快した場合は，投与量を150 mg減量して投与再開する。7日間以内に軽快しない場合は，投与中止する。
			・ Grade 4のAST増加又はALT増加，かつGrade 1以下の血中ビリルビン増加	AST増加及びALT増加がGrade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg減量する。
			・ Grade 4の血中ビリルビン増加 ・ Grade 2以上のAST増加又はALT増加，かつ正常上限の2倍超の血中ビリルビン増加	投与中止。
		QT間隔延長	QTc 500 msec超が2回以上認められた場合	ベースライン又は481 msec未満に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg減量する。
			QTc 500 msec超，又はベースラインからのQTc延長が60 msec超，かつTorsade de pointes，多形性心室性頻脈又は重	投与中止。

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ		
			症不整脈の徴候・症状が認められた場合	
		徐脈	症候性で治療を要する重篤な場合	無症候性又は心拍数が60 bpm以上に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg減量する。
			生命の危険があり緊急治療を要する場合	投与中止。
		悪心・嘔吐・下痢	・ Grade 3以上 ・ 適切な制吐剤又は止瀉剤の使用にもかかわらずコントロールできない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg減量する。
		高血糖	適切な治療を行っても250 mg/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する。投与再開時には，投与量を150 mg減量して再開する。
		リパーゼ又はアミラーゼ増加	Grade 3以上	Grade 1以下に回復するまで休薬する。投与再開時には，投与量を150 mg減量する。
		注1）GradeはCTCAE ver. 4に準じる。		
警　　告	1.　本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適	1.　本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断され		

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一般的名称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ
	切と判断される症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと（「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。	る症例についてのみ投与すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。 2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので，初期症状（息切れ，呼吸困難，咳嗽，発熱等）の確認及び胸部CT検査等の実施など，観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また，治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で，間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「1. 慎重投与」，「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。］ (2) 肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。肝機能障害が増悪するおそれがある（「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照）。］	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (2) 重度の肝機能障害のある患者〔安全性は確立していない。〕（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照） (3) 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。〕（「2. 重要な基本的注意」，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 (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。	2. 重要な基本的注意 (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

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ
	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（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと（「重大な副作用」の項参照）。 (2) AST（GOT），ALT（GPT），ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。 (3) 好中球減少，白血球減少等があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定，白血球分画等）を行い，患者の状態を十分に観察すること（「重大な副作用」の項参照）。	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（PaO_2），動脈血酸素飽和度（SpO_2），肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$），肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (2) ALT（GPT），AST（GOT），総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (3) QT間隔延長，徐脈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。また，必要に応じて電解質を補正するとともに，QT間隔延長，徐脈があらわれた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (4) 高血糖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血糖値を測定するなど，患者の状態を十分に観察すること。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照） (5) リパーゼ，アミラーゼが増加することがあるので，本剤開始前及び本剤投与中は定期的に検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉，「4. 副作用 (1) 重大な副作用」の項参照）

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

<table>
<tr><td>一　般　的　名　称</td><td>アレクチニブ塩酸塩</td><td>セリチニブ</td></tr>
<tr><td></td><td>3. 相互作用
本剤は，チトクロームP450（主にCYP3A4）によって代謝される。また，in vitro試験においてP-糖蛋白及び乳癌耐性蛋白（BCRP）の阻害が認められた。
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
等</td><td>本剤の血漿中濃度が上昇し，副作用の発現頻度が高まるおそれがあることから，CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する際には，患者の状態を慎重に観察し，副作用発現に十分注意すること（【薬物動態】の項参照）</td><td>本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため，CYP3A阻害剤との併用により，本剤の代謝が阻害され血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A誘導剤
リファンピシン等</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し，本剤の有効性が減弱するおそれがあることから，CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること（【薬物動態】の項参照）。</td><td>本剤の代謝には主にCYP3A4が関与しているため，CYP3A誘導剤との併用により，本剤の代謝が亢進し血漿中濃度が低下する可能性がある。</td></tr>
</table></td><td>3. 相互作用
本剤はCYP3Aの基質となる。
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>QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤
アミオダロン
クラリスロマイシン
ドロペリドール等</td><td>QT間隔延長を起こすおそれがあるので，患者の状態を十分に観察すること。</td><td>いずれもQT間隔を延長させるおそれがある。</td></tr>
<tr><td>徐脈を起こすことが知られている薬剤
β遮断剤
非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗剤
クロニジン等</td><td>徐脈を起こすおそれがあるので，可能な限り併用しないこと。</td><td>いずれも徐脈を起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>CYP3A阻害剤
ケトコナゾール[注2)]
イトラコナゾール
リトナビル
サキナビル等</td><td>本剤の血中濃度が増加し，副作用が増加するおそれがあるので，併用は避け，代替の治療薬への変更を考慮すること。併用が避けられない場合は，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，副作用の発現に十分注意すること。</td><td>これらの薬剤のCYP3A阻害により，本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr>
<tr><td>CYP3A誘導剤</td><td>本剤の血中濃度が低下</td><td>これらの薬剤のCYP3A</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ
		リファンピシン カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 等 / し，本剤の有効性が減弱するおそれがあるので，併用を避けることが望ましい。 / 誘導により，本剤の代謝が促進されると考えられる。
		胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 等 / エソメプラゾールと併用した場合，本剤の血中濃度が低下したとの報告がある。 / pHの上昇により，本剤の溶解性が低下すると考えられる。
		注2）経口剤は国内未発売
	4. 副作用 国内第I/II相臨床試験及び国内第III相臨床試験の1回300 mg 1日2回投与例における安全性評価対象例161例中147例（91.3%）に副作用が認められた。主な副作用は，便秘49例（30.4%），味覚異常39例（24.2%），発疹37例（23.0%），血中ビリルビン増加32例（19.9%），AST（GOT）増加，血中CK（CPK）増加各29例（18.0%），血中クレアチニン増加27例（16.8%）等であった。（国内第I/II相臨床試験：承認時，国内第III相臨床試験：2015年12月までの集計） (1) 重大な副作用 1) 間質性肺疾患（5.6%）：間質性肺疾患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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害（頻度不明[注3)]）：AST（GOT），ALT（GPT）の増加を伴う肝機能障害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休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。	4. 副作用 クリゾチニブ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 国際共同第II相試験（CLDK378A2201試験）において，本剤が投与された140例中（日本人患者24例を含む）136例（97.1%）に副作用が認められた。主な副作用は，悪心111例（79.3%），下痢110例（78.6%），嘔吐85例（60.7%），ALT（GPT）増加61例（43.6%），AST（GOT）増加52例（37.1%），食欲減退50例（35.7%）等であった。 （試験終了時までの集計） 国際共同第III相試験（CLDK378A2303試験）において，本剤が投与された115例中（日本人患者11例を含む）110例（95.7%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢73例（63.5%），悪心70例（60.9%），嘔吐55例（47.8%），ALT（GPT）増加48例（41.7%），AST（GOT）増加41例（35.7%），食欲減退38例（33.0%）等であった。 （2016年1月までの集計） 化学療法歴のない*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

<table>
<tr><th>一　般　的　名　称</th><th>アレクチニブ塩酸塩</th><th>セリチニブ</th></tr>
<tr><td></td><td>
3) 好中球減少（11.2%），白血球減少（8.7%）：好中球数減少，白血球数減少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休薬するなど適切な処置を行うこと。
4) 消化管穿孔（頻度不明[注3)]）：消化管穿孔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，内視鏡，腹部X線，CT等の必要な検査を行い，本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
5) 血栓塞栓症（頻度不明[注3)]）：肺塞栓症等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本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
次のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。
（頻度不明は※）
<table>
<tr><th></th><th>15%以上又は頻度不明[注3)]</th><th>5%以上～15%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>味覚異常（24.2%）</td><td>頭痛</td><td>末梢性ニューロパチー，不眠症，傾眠</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘（30.4%）</td><td>口内炎，悪心，下痢</td><td>胃腸炎，嘔吐，歯周病，腹痛</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>徐脈，心電図T波逆転</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>上気道感染</td><td>咳嗽，肺炎，肺感染，気胸</td></tr>
<tr><td>血液</td><td>血小板数減少※</td><td>貧血</td><td>リンパ球数減少</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹（23.0%）</td><td></td><td>皮膚乾燥，ざ瘡様皮膚炎，爪の障害，爪囲炎，手掌・足底発赤知覚不全</td></tr>
</table>
</td><td>
胞肺癌
国際共同第III相試験（CLDK378A2301試験）において，本剤が投与された189例中（日本人患者4例を含む）184例（97.4%）に副作用が認められた。主な副作用は，下痢152例（80.4%），悪心122例（64.6%），ALT（GPT）増加112例（59.3%），嘔吐110例（58.2%），AST（GOT）増加96例（50.8%），γ-GTP 増加 66 例（34.9%）等であった。
（効能又は効果の一変承認時までの集計）
副作用の発現頻度は，国際共同第II相試験（CLDK378A2201），国際共同第III相試験（CLDK378A2303，CLDK378A2301）に基づき記載した。
(1) 重大な副作用
1) 間質性肺疾患（0.9%）：間質性肺疾患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し，適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
2) 肝機能障害（5.2%）：ALT（GPT），AST（GOT），総ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害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，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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
3) QT間隔延長（9.9%），徐脈（1.6 %）：QT間隔延長，徐脈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，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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）
4) 重度の下痢（4.1 %）：重度の下痢があらわれることがあるので，観察を十分に行い，脱水，電解質異常等の異常が認められた場合には，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行う
</td></tr>
</table>

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩			
				症候群，そう痒症，湿疹，光線過敏症
	筋骨格系		筋肉痛	関節痛，筋痙縮
	肝臓	血中ビリルビン増加，AST（GOT）増加	ALT（GPT）増加，血中Al-P増加	硬化性胆管炎，LDH増加
	腎臓	血中クレアチニン増加		腎機能障害
	眼			眼乾燥，結膜炎，麦粒腫，黄斑症
	その他	血中CK（CPK）増加	倦怠感，浮腫	血中トリグリセリド増加，発熱，疲労，中耳炎，膀胱炎，回転性めまい，高尿酸血症，食欲減退，血中ブドウ糖増加，血中マグネシウム減少，細菌性前立腺炎，腫瘍出血，高リン酸塩血症

注3）国内第I/II相臨床試験及び国内第III相臨床試験以外で報告された副作用については，頻度不明とした。

セリチニブ

こと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

5) 高血糖（2.3%）・糖尿病（0.2%）：高血糖及び糖尿病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，本剤を休薬，減量又は中止するなど適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

6) 膵炎（0.2%）：膵炎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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉の項参照）

(2) その他の副作用

	20%以上	10%～20%未満	10%未満
感染症及び寄生虫症	-	-	感染症（肺炎，口腔カンジダ症，肺感染，鼻咽頭炎等）
血液及びリンパ系障害	-	-	貧血
代謝及び栄養障害	食欲減退	-	低リン酸血症
眼障害	-	-	視覚障害（視力障害，霧視，光視症，硝子体浮遊物，調節障害，老視等）
心臓障害	-	-	心膜炎
胃腸障害	悪心（68.2%），	-	食道障害（胃食

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ			
			下痢（75.5%），嘔吐（56.3%），腹痛		道逆流性疾患，嚥下障害），消化不良，便秘
		肝胆道系障害	肝機能検査値異常（ALT（GPT）増加，AST（GOT）増加，血中ビリルビン増加等）	-	-
		皮膚及び皮下組織障害	-	発疹	-
		腎及び尿路障害	-	血中クレアチニン増加	腎機能障害，腎不全
		全身障害	疲労	-	-
		臨床検査	-	体重減少	アミラーゼ増加，リパーゼ増加
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では，生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。			
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠可能な婦人には，適切な避妊を行うよう指導すること。［動物実験（ラット，ウサギ）において，胚・胎児の死亡，流産，内臓異常，骨格変異等が報告されている。］	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。やむを得ず投与する場合には，本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また，妊娠可能な婦人に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊娠中の投与に関する			

Table 2.　同種同効品一覧表（アレセンサおよびジカディア）

一　般　的　名　称	アレクチニブ塩酸塩	セリチニブ
	(2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行については不明である。］	安全性は確立していない。また，ラット及びウサギに，セリチニブをそれぞれ50及び25 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量のそれぞれ0.6及び0.4倍に相当）反復投与したところ，胎児に骨格変異が認められた。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することは避け，やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔ヒト母乳中への移行は不明である。〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	—	8. 過量投与 過量投与の報告は認められていない。過量投与が発生した場合は，一般的な支持療法を行うこと。
	8. 適用上の注意 薬剤交付時：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報告されている。］	9. 適用上の注意 薬剤交付時：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，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)
	9. その他の注意 遺伝毒性試験において，異数性誘発作用が認められたが，遺伝子突然変異誘発性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。	—
作成・改訂年月	2017年4月改訂（第4版）	2017年9月改訂（第2版）
備　　考	—	—

2018年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
８７４２９１

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品[注]

ローブレナ®錠 25mg
ローブレナ®錠 100mg
LORBRENA® Tablets
ロルラチニブ錠

貯　　法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載
注）：注意－医師等の処方箋により使用すること

	25mg	100mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生		

【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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. リファンピシンを投与中の患者［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

販売名 / 成分	ローブレナ錠 25mg	ローブレナ錠 100mg
有効成分	ロルラチニブ 25 mg	ロルラチニブ 100 mg
添加物	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. 性状

販売名	外形（mm） 上面	外形（mm） 側面	識別コード	色調等
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
ローブレナ錠 100mg			100 LLN	暗い淡紅色フィルムコーティング錠

【効能・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

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 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。
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。
3. 「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。

【用法・用量】

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

［用法・用量に関連する使用上の注意］

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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

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	100 mg/日
一次減量	75 mg/日
二次減量	50 mg/日
中止	50 mg/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[注1)]	処置
膵炎	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	リパーゼ及びアミラーゼの増加が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	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	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注2)。
	完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200 msec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注2)。
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	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。
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注3)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注3)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注4)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。

注 1）：Grade は NCI -CTCAE ver 4.03 に準じる。
注 2）：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。
注 3）：無症候性の Grade 4 の高尿酸血症又は Grade 3 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 Grade 3 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。
注 4）：感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］
(2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］
(3) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

2. 重要な基本的注意

(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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］
(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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］

3. 相互作用

本剤は主に CYP3A により代謝される。また、本剤は CYP3A を誘導することが示されている。

(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、アプテシン等）	ALT 及び AST が上昇するおそれがある。［「禁忌」及び「薬物動態」の項参照］	機序不明

(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、グレープフルーツジュース等	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。［「薬物動態」の項参照］	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	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性	これらの薬剤が CYP3A を誘導する

ン、モダフィニル、デキサメタゾン等	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。［「薬物動態」の項参照］	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	CYP3A により代謝される薬剤と併用する場合は、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。［「薬物動態」の項参照］	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。
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。

4. 副作用

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・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パートにおける安全性評価対象例 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。（承認時）

(1) 重大な副作用

1）**間質性肺疾患（0.7%）**

間質性肺疾患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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

2）**QT 間隔延長（6.5%）**

QT 間隔延長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、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］

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ので、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

4) 膵炎（9.5%）

膵炎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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］

5) 肝機能障害（12.7%）

ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害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、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。

(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（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
眼			視覚障害
耳			耳鳴
皮膚			発疹、脱毛症
呼吸器			呼吸困難
その他	浮腫（43.3%）	体重増加、疲労	

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、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 [1]。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 [2]。］

（2）授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

9. その他の注意

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[3)]。

【薬物動態】

1. 血中濃度

（1）単回及び反復投与（日本人データ）[4)]

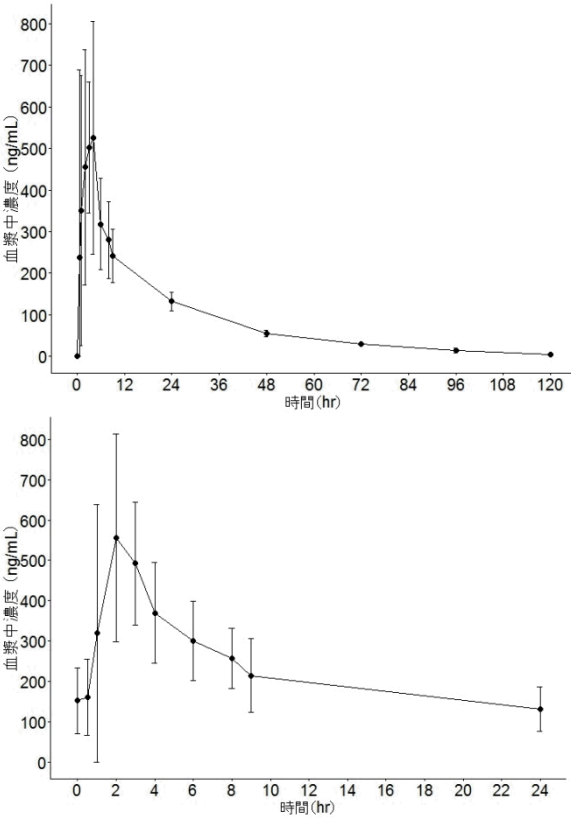
ALK 融合遺伝子陽性又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした第 I/II 相試験において、日本人患者に本剤 100 mg を単回及び 1 日 1 回反復経口投与したときのロルラチニブの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示した。ロルラチニブの血中濃度は反復投与後 15 日までに定常状態に達すると考えられた。

日本人癌患者にロルラチニブ 100 mg 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[注 1)]	
	単回投与[注 2)] (N = 4)	反復投与[注 3)] (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)	NC
CL/F (L/hr)	10.18 (13)	19.11 (42)
$t_{½}$ (hr)	20.8 ± 3.80	NC

注 1）：T_{max} は中央値（範囲）、$t_{½}$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。NC = 算出せず
注 2）：単回投与時のデータは第-7 日（導入期）の値を用いた。
注 3）：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 100 mg を単回経口投与[注 1)]（上図）及び 1 日 1 回反復経口投与[注 2)]（下図）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）



注 1）：単回投与時のデータは第-7 日（導入期）の値を用いた（n = 4）。
注 2）：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）。

（2）バイオアベイラビリティ（外国人データ）[5)]

健康成人 11 例に本剤 100 mg を空腹時単回経口投与及び本剤 50 mg[注 1)] を単回静脈内投与[注 1)] したときの絶対的バイオアベイラビリティは、80.8%であった。

（3）食事の影響（外国人データ）[6)]

健康成人 27 例に本剤 100 mg 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%であった。

2. 分布（外国人データ）[5)、7)]

健康成人 11 例に本剤 50 mg[注 1)] を単回静脈内投与[注 1)] したときの分布容積は、305 L であった。

In vitro 試験より、ロルラチニブの血漿蛋白結合率は、66%であった。

3. 代謝（外国人データ）[8)、9)]

ヒトにおける主な代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であった。*In vitro* 試験より、ロルラチニブの代謝物は主に CYP3A 及び UGT1A4 を介して生成され、CYP2C19、CYP2C8 及び UGT1A3 の関与はわずかであった。健康成人 6 例に ^{14}C-標識ロルラチニブ 100 mg 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。

4. 排泄（外国人データ）[8)]

健康成人 6 例に ^{14}C-標識ロルラチニブ 100 mg 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。

5. 薬物相互作用（外国人データ）

（1）イトラコナゾール（外国人データ）[10)]

健康成人 16 例に本剤 100 mg をイトラコナゾール（200 mg 1 日 1 回反復投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本剤の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 42%及び 24%増加した。

（2）リファンピシン（外国人データ）[11)]

健康成人 12 例に本剤 100 mg をリファンピシン（600 mg 1 日 1 回反復投与）と併用[注 2)] で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、本

剤の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 85%及び 76%減少した。本試験において、リファンピシンと併用でロルラチニブの単回経口投与を受けたすべての被験者で AST 値及び ALT 値の上昇による中等度から重度の可逆的な薬物性肝障害（各患者の AST 及び ALT の最高値の範囲は、それぞれ 80～1,307 及び 118～1,338 IU/L であった。なお、AST 及び ALT が ULN の 20 倍超に達した症例は、それぞれ 5 及び 4 例であった。）が認められた。

（3）ミダゾラム（外国人データ）[12)]

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・再発非小細胞肺癌患者 3 例にミダゾラム 2 mg を本剤（25 mg 1 日 1 回反復投与[注 1)]）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 61%及び 40%減少した。

（4）ラベプラゾール（外国人データ）[13)]

健康成人 27 例に本剤 100 mg を空腹時にラベプラゾール（20 mg 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 C_{max} は 29%減少したものの、AUC_{inf} は変化しなかった。

（5）*In vitro* 試験 [14)]

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。

注 1）：本剤の承認用法・用量は 100 mg 1 日 1 回を経口投与である。［「用法・用量」の項参照］

注 2）：本剤とリファンピシンは併用禁忌である。［「使用上の注意」の項参照］

【臨床成績】

国際共同第 I/II 相試験 [15)]

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・再発非小細胞肺癌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。

※本剤の生存期間等に関する試験成績は得られていない。

【薬効薬理】

1. 抗腫瘍作用 [16、17)]

ロルラチニブは、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 融合タンパクを発現させたヒト非小細胞肺癌由来 NCI-H3122 細胞株及びマウス線維芽細胞由来 NIH3T3 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を示した。

2. 作用機序 [18)]

ロルラチニブは 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る。

【有効成分に関する理化学的知見】

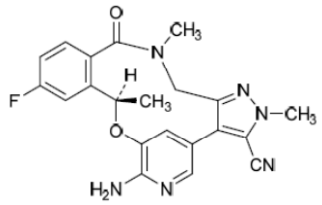
一般名：ロルラチニブ(Lorlatinib)

化学名：(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

分子式：$C_{21}H_{19}FN_6O_2$

分子量：406.41

構造式：



性　状：ロルラチニブは白色の粉末である。*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。

分配係数（log P）：2.45（pH9、1-オクタノール/水）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　装】

ローブレナ錠 25mg：40 錠（10 錠×4 PTP）
ローブレナ錠 100mg：10 錠（10 錠×1 PTP）

【主要文献】

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験
2) 社内資料：遺伝毒性試験
3) 社内資料：反復投与毒性試験（雄性生殖器に対する影響）
4) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態
5) 社内資料：バイオアベイラビリティ
6) 社内資料：食事の影響
7) 社内資料：血漿蛋白結合率
8) 社内資料：ヒトにおける代謝および排泄（*in vivo*）
9) 社内資料：ヒトにおける代謝（*in vitro*）
10) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用
11) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用
12) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用
13) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用
14) 社内資料：薬物相互作用試験（*in vitro*）
15) 社内資料：国際共同第 I/II 相試験（B7461001 試験）
16) 社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）
17) 社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）
18) 社内資料：作用機序に関する試験

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

主要な有効性評価試験である B7461001 試験において，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴がある *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（ALK 陽性 NSCLC）患者に対するロルラチニブの有効性が示された。本試験の結果に基づき，添付文書（案）の「効能・効果」を次のように設定した。

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

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

B7461001 試験は，ALK 陽性 NSCLC 患者または *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（ROS1 陽性 NSCLC）患者を対象とした，単剤，第 1/2 相試験である。第 1 相パートではロルラチニブの安全性および推奨用量を検討し，その後の第 2 相パートで 6 つの拡大コホート（EXP-1～EXP-6）を設定して，ロルラチニブの有効性を評価した。

- EXP-1：未治療の ALK 陽性 NSCLC 患者
- EXP-2：クリゾチニブによる治療後に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者
- EXP-3：クリゾチニブおよびその前後に 1 レジメンまたは 2 レジメンの化学療法を受けた後に再発した（EXP-3A），またはクリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療を 1 回受けた後（化学療法歴の有無, 数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者（EXP-3B）
- EXP-4：ALK 阻害剤による治療を 2 回受けた後（化学療法歴の有無，数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者
- EXP-5：ALK 阻害剤による治療を 3 回受けた後（化学療法歴の有無，数および時期を問わない）に再発した ALK 陽性 NSCLC 患者
- EXP-6：未治療または過去に癌に対する治療歴（数は問わない）を有する ROS1 陽性 NSCLC 患者

2017 年 3 月 15 日のデータカットオフ時点で，合計 334 例の患者が登録された（第 1 相パート：55 例，第 2 相パート：276 例，日本人リードインコホート：3 例）。

1.2.1. ALK 阻害剤による治療歴のある患者に対する抗腫瘍効果

A）1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-2～5 併合コホート）（197 例うち日本人集団 31 例）

1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある ALK 陽性 NSCLC 患者（EXP-2～5 併合コホート，197 例）において，完全奏効（CR）が 4 例（2.0%）に，部分奏効（PR）が 89 例（45.2%）に認められ，奏効率（ORR）は 47.2%［95% 信頼区間（CI）：40.1%，54.4%］であった。また，

EXP-2～5 併合コホートの日本人集団における ORR は 51.6%（95% CI : 33.1%，69.8%）であった［CR : 3 例（9.7%），PR : 13 例（41.9%）］。

奏効例の 67.7%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため, 奏効期間（DR）の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，95%信頼区間（CI）下限値は 11.1 ヵ月であった。また，DR の追跡調査期間の中央値は 6.9 ヵ月（95% CI : 6.9，7.2 ヵ月）であった。奏効が認められた 93 例のうち 43 例（46.2%）は DR が 6 ヵ月以上であった。

B）2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）（111 例うち日本人集団 17 例）

2 レジメンまたは 3 レジメンの ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-4，5 併合コホート）では，ロルラチニブの ORR は 38.7%（95% CI : 29.6%，48.5%）であり，日本人集団における ORR は 47.1%（95% CI : 23.0%，72.2%）であった。

患者の 60.5%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，本併合コホートの DR の中央値（Kaplan-Meier 法）はデータカットオフ日時点で推定できなかったが，95% CI 下限値は 5.5 ヵ月であった。奏効が認められた 43 例のうち 20 例（46.5%）は DR が 6 ヵ月以上であった。

C）クリゾチニブのみまたはクリゾチニブおよび化学療法による前治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）（59 例うち日本人集団 7 例）

クリゾチニブのみまたはクリゾチニブおよび化学療法による前治療歴のある患者（EXP-2，3A 併合コホート）の ORR は 69.5%（95% CI : 56.1%，80.8%）であり，日本人集団における ORR は 85.7%（95% CI : 42.1%，99.6%）であった。

患者の 78.0%が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，本併合コホートの DR の中央値（Kaplan-Meier 法）はデータカットオフ日時点で推定できなかったが，95% CI 下限値は 11.1 ヵ月であった。奏効が認められた 41 例のうち 20 例（48.8%）は DR が 6 ヵ月以上であった。

D）クリゾチニブ以外の ALK 阻害剤による治療歴（化学療法歴は問わない）のある患者（EXP-3B コホート）（27 例うち日本人集団 7 例）

EXP-3B コホートにおけるロルラチニブの ORR は 33.3%（95% CI : 16.5%，54.0%），日本人集団における ORR は 28.6%（95% CI : 3.7%，71.0%）であった。

奏効が認められた 9 例のうち 5 例（55.6%）が打ち切り（増悪せずに生存）であったため，DR の中央値（Kaplan-Meier 法）は推定できなかったが，DR の 95% CI の下限値は 4.1 ヵ月であった。奏効が認められた 9 例のうち 3 例（33.3%）は DR が 6 ヵ月以上であった。

1.2.2. 有効性に関するその他の評価項目

ロルラチニブの抗腫瘍効果はベースライン時の人口統計学的特性（年齢，人種，性別）または ECOG PS に影響されなかった。また, ロルラチニブの奏効までの期間の中央値は 1.4 ヵ月であり，これは初回の腫瘍評価の実施時期とほぼ同時期であった。

血液脳関門を通過するロルラチニブは，頭蓋内病変に対しても速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果を示し，1 レジメン以上の ALK 阻害剤による治療歴のある患者（EXP-2～5 併合コホート）における頭蓋内（IC）ORR は 53%（95% CI: 44.2%, 61.8%）であった。また，日本人集団（EXP-2～5 併合コホート）における IC ORR は 46.7%（95% CI：21.3%，73.4%）であり，全体集団と類似していた。

ロルラチニブの投与により，全般的な生活の質（QOL）のベースラインからの持続的な改善が認められた。機能領域では身体面，心理面，社会面および役割面で改善が認められ，認知面は改善も悪化も認められなかった。また，末梢性ニューロパチーについては悪化が認められたものの，食欲不振および肺癌の主症状（疼痛，呼吸困難，咳嗽，疲労など）で改善が認められた。

ロルラチニブは，難治性の G1202R および G1202del 変異を含む，ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示した。また，ロルラチニブは ALK 阻害剤による前治療に抵抗性を示した腫瘍のうち, ALK 耐性変異が認められなかった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

以上を要約すると，ロルラチニブ治療は，ALK 阻害剤の前治療歴に関わらず，1 レジメン以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する ALK 陽性 NSCLC 患者に，速やかで十分かつ持続的な抗腫瘍効果という臨床的に意味のあるベネフィットを示した。また，ロルラチニブは脳転移に対して抗腫瘍効果を発揮し，全般的 QOL の持続的な改善をもたらした。さらに，ロルラチニブは，難治性の G1202R および G1202del 変異を含む，ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対して抗腫瘍効果を示し，ALK 耐性変異がなく他の ALK 阻害剤に抵抗性となった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を示した。

これらの結果から，本剤の効能・効果を，「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」と設定した。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

本剤の添付文書（案）の「用法・用量」を次のように設定した。

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。

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

M2.7.3.4 項を参照

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）は，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」，同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し，本剤の国内外臨床試験成績，ファイザー社の企業中核データシート（CCDS : Company Core Data Sheet），米国添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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。	抗がん剤を使用する際の全般的な注意喚起を行った。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2．リファンピシンを投与中の患者［「相互作用」及び「薬物動態」の項参照］	1. 本剤の成分に過敏症の既往歴がある場合，本剤投与により過敏症が発現する可能性が高いため設定した。 2. 健康被験者を対象とした強い CYP3A4/5 誘導剤との薬物相互作用を検討した B7461011 試験において，本剤とリファンピシンとの併用に関連したアラニンアミノトランスフェラーゼ値およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値が上昇し，投与中止となった症例が報告されたため設定した。
［効能･効果に関連する使用上の注意］ 1. 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。 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。 3. 「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。	1. 化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行･再発の NSCLC 患者に対する本剤の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は現時点で得られていないことから設定した。 2. 手術の補助療法における本剤の有効性および安全性が現時点では確立していないため設定した。 3. 本申請においては，主に奏効率の結果を基に本剤の有効性の評価が行われ，延命

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>効果に関する情報が得られておらず，本剤以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから設定した。</td></tr>
<tr><td>［用法･用量に関連する使用上の注意］
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。［「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

減量・中止する場合の投与量
<table><tr><td>減量レベル</td><td>投与量</td></tr><tr><td>通常投与量</td><td>100 mg/日</td></tr><tr><td>一次減量</td><td>75 mg/日</td></tr><tr><td>二次減量</td><td>50 mg/日</td></tr><tr><td>中止</td><td>50 mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること</td></tr></table>
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>程度注1)</th><th>処置</th></tr><tr><td rowspan="2">膵炎</td><td>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</td><td>リパーゼ及びアミラーゼの増加が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。</td></tr><tr><td>Grade 3又は4の場合</td><td>投与を中止する。</td></tr><tr><td rowspan="2">間質性肺疾患</td><td>Grade 1で、症候性の場合</td><td>•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。</td></tr><tr><td>Grade 2の場合</td><td>•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。</td></tr></table></td><td>本剤の有効性および安全性を検討した国際共同第 I/II 相試験（B7461001 試験）の結果に基づき，本剤を減量または中止する場合の減量レベルを設定した。

B7461001 試験の治験実施計画書で規定した基準を参考にして副作用に対する休薬，減量及び中止基準を設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。	
QT間隔延長	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[注2)]。	
	完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200 msec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[注2)]。	
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	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	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	

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><td>セリドの増加）</td><td></td><td>ベル減量して投与再開する。</td></tr>
<tr><td rowspan="2">その他の非血液学的毒性</td><td>Grade 3の場合</td><td>Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬注3）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。</td></tr>
<tr><td>Grade 4の場合</td><td>Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬注3）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。</td></tr>
<tr><td>リンパ球減少症</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>同一用量で投与継続する注4）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。</td></tr>
<tr><td>その他の血液学的毒性</td><td>Grade 3又は4の場合</td><td>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。</td></tr>
</table>
注 1）：Grade は NCI -CTCAE $_{v}$er 4.03 に準じる。

注2）：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。
注3）：無症候性のGrade 4の高尿酸血症又はGrade 3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Grade 3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。
注 4）：感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。
</td><td></td></tr>
<tr><td>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］

(2) 中等度以上の肝機能障害のある患者［安全性は確立していない。］

(3) 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。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照］</td><td>(1) B7461001 試験において間質性肺疾患が認められており，これらの副作用発現の想定しうるリスク要因を考慮し，設定した。
(2) 母集団 PK 解析の結果から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が，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いないため設定した。
(3) B7461001 試験の第Ⅱ相パートにおいて，本剤投与により発現した QT 間隔延長の大部分は Grade 2 以下であったものの，本試験で</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td></td><td>は QT 間隔延長の発現リスクのある患者を除外した上で実施され，本剤投与後に QTcF 値がベースラインから 60 ms 以上増加している患者が複数例認められていることを考慮し，設定した。</td></tr>
<tr><td>2. 重要な基本的注意
(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（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（A-aDO_2）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］

(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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照］</td><td>(1) B7461001 試験において間質性肺疾患が認められており，これらの副作用の早期発見のため設定した。

(2) 慎重投与（3）の設定根拠を参照。</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はCYP3Aを誘導することが示されている。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）
<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>リファンピシン（リファジン、アプテシン等）</td><td>ALT及びASTが上昇するおそれがある。［「禁忌」及び「薬物動態」の項参照］</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
(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</td><td>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</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</td></tr>
</table></td><td>本剤の薬物代謝経路または薬物相互作用を評価した非臨床試験および臨床薬理試験の結果を基に設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
シン、グレープフルーツジュース等	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。［「薬物動態」の項参照］	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	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。［「薬物動態」の項参照］	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	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、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。［「薬物動態」の項参照］	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。	
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。	
4. 副作用 *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・再発非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第 I/II 相試験の第 II 相パートにおける安全性評価対象例 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%）、			*ALK* 融合遺伝子陽性または *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌患者を対象とした B7461001 試験における第 II 相パートの結果に基づき記載した。また，同集団において 10%以上の頻度で認め

使用上の注意（案）	設定根拠
体重増加（18.2%）、疲労（13.1%）、下痢（10.5%）、関節痛（10.2%）等であった。（承認時） **(1) 重大な副作用** 1）**間質性肺疾患（0.7%）** 間質性肺疾患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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ 2）**QT 間隔延長（6.5%）** QT 間隔延長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、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照］ **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ので、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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］ **4) 膵炎（9.5%）** 膵炎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。［「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照］ **5) 肝機能障害（12.7%）** ALT（GPT）、AST（GOT）等の上昇を伴う肝機能障害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、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。	られた事象を主な副作用として列挙した。 （1）　重大な副作用 1) B7461001 試験において発現が認められていること，また，他の ALK 阻害剤では死亡に至った例が報告されていることから，十分な観察および適切な処置を促すため設定した。 2) 慎重投与（3）の設定根拠を参照。 3) B7461001 試験の第Ⅱ相パートにおいて，本剤投与により発現した中枢神経系障害の大部分は Grade 2 以下であり回復性が認められる事象であったものの，本剤投与により一定の頻度で本事象が認められていることおよ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。 4) B7461001 試験の第Ⅱ相パートにおいて，膵炎が複数例で認められているものの，大部分が膵酵素上昇のみであり，本剤投与による膵炎の発現例は 1 例のみであった。しかしながら，本試験において因果関係の否定されない重篤な事象が認められており，他の ALK チロシンキナーゼ阻害剤であるセリチニブで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。 5) B7461001 試験の第Ⅱ相パートにおいて，全 Grade および Grade 3 以上ともに肝機能障害を発現した患者は限られており，現時点に

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

(2) その他の副作用

<table>
<tr><th></th><th>20%以上</th><th>10%以上 20%未満</th><th>10%未満</th></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>末梢性ニューロパチー（29.8%）</td><td></td><td>浮動性めまい、頭痛、味覚異常、不眠症</td></tr>
<tr><td>筋骨格系</td><td></td><td>関節痛</td><td>筋肉痛、四肢痛</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>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）</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td>下痢</td><td>便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td>高コレステロール血症（81.5%）、</td><td></td><td></td></tr>
</table>

</td><td>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，本剤との因果関係が否定できない重篤な事象および Hy's law に該当する事象が認められていること，および他の ALK チロシンキナーゼ阻害剤であるクリゾチニブ，アレクチニブ，セリチニブで注意を要する有害事象とされていることから設定した。

（2）その他の副作用
B7461001 試験の第 II 相パートにおける，3%以上の発現率の副作用を記載した。また，20%以上の発現率の事象については，具体的な発現率を記載した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td></td><td>高トリグリセリド血症（60.4%）</td><td></td><td></td></tr><tr><td>**血液**</td><td></td><td></td><td>貧血</td></tr><tr><td>**眼**</td><td></td><td></td><td>視覚障害</td></tr><tr><td>**耳**</td><td></td><td></td><td>耳鳴</td></tr><tr><td>**皮膚**</td><td></td><td></td><td>発疹、脱毛症</td></tr><tr><td>**呼吸器**</td><td></td><td></td><td>呼吸困難</td></tr><tr><td>**その他**</td><td>浮腫（43.3%）</td><td>体重増加、疲労</td><td></td></tr></table>	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く，一般的な注意として，平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知に基づき設定した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合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。また、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。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。］ （2）授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。［ヒト母乳中への移行は不明である。］	非臨床成績を基に設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知に基づき設定した。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
8. 適用上の注意 **薬剤交付時：**PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用	日本製薬団体連合の自主申し合わせ事項として，業界内の統一

使用上の注意（案）	設定根拠
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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	した対応に基づき設定した。（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号および平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）
9. その他の注意 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。	ラットおよびイヌを用いた動物試験の結果に基づき設定した。

1. JAN

本薬は平成 29 年 8 月 8 日付け薬生薬審発 0808 第 1 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）ロルラチニブ

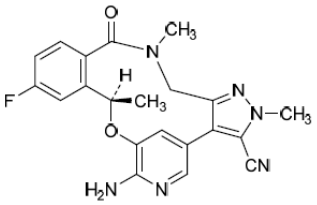
（英　名）Lorlatinib

2. INN

本薬は r-INN として WHO Drug Information, Vol.30, No.3, 2016 (List 76), P.512 に収載されている。

r-INN：lorlatinib

化　学　名：
(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

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>(10R)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-4,8-methenopyrazolo[4,3-h][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile
（別名：ロルラチニブ）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原体：
ロルラチニブ
製剤：
ローブレナ錠 25 mg（1 錠中ロルラチニブ 25 mg 含有）
ローブレナ錠 100 mg（1 錠中ロルラチニブ 100 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性
<table>
<tr><th>概略の致死量</th><th>経口</th></tr>
<tr><td>ラット ♂</td><td>300 mg/kg</td></tr>
<tr><td>イヌ ♂♀</td><td>>100 mg/kg/日（>50 mg/kg BID）</td></tr>
</table>
反復投与毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量
(mg/kg/日)</th><th>無毒性量
(mg/kg/
日)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間</td><td>経口</td><td>♂0, 2 (1 mg/kg BID), 8 (4 mg/kg BID), 30 (15 mg/kg BID)</td><td>8</td><td>2 mg/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
8 mg/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
30 mg/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/瘢痕/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</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

						臓の腺房細胞の萎縮，胆管過形成，軸索変性
				♀0, 1 (0.5 mg/kg BID), 4 (2 mg/kg BID), 15 (7.5 mg/kg BID)	4	1 mg/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 4 mg/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 15 mg/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/瘢痕/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
		13 週間	経口	♂0, 2 (1 mg/kg BID), 8 (4 mg/kg BID), 15 (7.5 mg/kg BID)	8	2 mg/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 8 mg/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 15 mg/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
				♀0, 1 (0.5 mg/kg BID), 4 (2 mg/kg BID), 15 (7.5 mg/kg BID)	4	1 mg/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 4 mg/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 15 mg/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，子宮頚部の炎症，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，尿細管好塩基化，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	0, 2 (1 mg/kg BID), 7 (3.5 mg/kg BID), 25 (12.5 mg/kg BID)	7	2 mg/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，精巣上体の空胞化 7 mg/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 25 mg/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
		13 週間	経口	0, 2 (1 mg/kg BID), 7 (3.5 mg/kg BID), 25 (12.5 mg/kg BID)	7	2 mg/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・髄外造血，胸腺のリンパ球細胞充実性の低下， 7 mg/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 25 mg/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，下顎骨および口腔（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

副作用

B7461001 試験でロルラチニブの 100 mg 1 日 1 回投与を受けた *ALK* 融合遺伝子陽性または *ROS1* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者（2017 年 3 月 15 日データカットオフ）において，ロルラチニブと関連がある有害事象（副作用）の発現率は，94.9%（280/295 例）であった。

副作用の種類	例数（発現率）	臨床検査値異常の種類	例数（発現率）
高コレステロール血症（集）	241/295 (81.7%)	高コレステロール高値	285/292 (97.6%)
高トリグリセリド血症（集）	178/295 (60.3%)	高トリグリセリド血症	277/292 (94.9%)
浮腫（集）	129/295 (43.7%)	貧血	218/293 (74.4%)
末梢性ニューロパチー（集）	88/295 (29.8%)	クレアチニン増加	209/293 (71.3%)
体重増加	54/295 (18.3%)	低アルブミン血症	171/291 (58.8%)

注）単一の基本語のみに着目すると特定の医学的概念または病態の発現頻度を過小評価する可能性があるため，特定の基本語を複数含む集積用語を用いて集計した。基本語と集積用語とを区別するため，集積用語には（集）を付して表示した。

会社	ファイザー株式会社

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第3部　品質に関する文書									
3.2.S　原薬									
3.2.S	—	ロルラチニブ原薬	Nelson, Stephanie A. et al.	2012年11月～継続中	Pfizer USA/UK/Ireland, IRIX Pharmaceuticals, Inc. USA	外国	社内資料	評価	無
3.2.P　製剤									
3.2.P	—	ロルラチニブ製剤	Nelson, Stephanie A. et	2013年6月～継続中	Pfizer	外国	社内資料	評価	無
3.2.A　その他									
3.2.A	—	ロルラチニブその他	Nelson, Stephanie A. et	—	—	外国	社内資料	評価	無
第4部　非臨床試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	PF-06463922_[redacted]_174542	IN VITRO CHARACTERIZATION OF PF-06463922 IN PRECLINICAL MODELS HARBORING XALKORI RESISTANT ALK-FUSION MUTATIONS AND ONCOGENIC ROS1-FUSION VARIANTS	Lars D. Engstrom	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	PF-06463922_[redacted]_055600	CHARACTERIZATION OF LORLATINIB (PF-06463922) INHIBITORY ACTIVITY AGAINST ALK-I1171T KINASE AND ITS ANTITUMOR EFFICACY IN EML4-ALK-I1171T DRIVEN TUMOR MODELS	Ping Wei	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	PF-06463922_[redacted]_025806	IN VITRO BIOCHEMICAL AFFINITY AND SPECIFICITY OF PF-06895751, THE MAJOR METABOLITE OF LORLATINIB (PF-06463922)	Sergei Timofeevski	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	PF-06463922_[redacted]_174736	IN VIVO PHARMACODYNAMIC ACTIVITY, PK/PD RELATIONSHIP AND ANTITUMOR EFFICACY OF PF-06463922 IN PRECLINICAL TUMOR MODELS HARBORING XALKORI RESISTANT ALK-FUSION MUTATIONS AND ONCOGENIC ROS1-FUSION VARIANT.	Ping Wei	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	PF-06463922_[redacted]_020236	LORLATINIB (PF-06463922) ANTITUMOR EFFICACY IN AN EML4 ALKV1-G1202R DRIVEN TUMOR XENOGRAFT MODEL	Ping Wei	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	100001517	*In Vitro* Pharmacology Study of PF-06463922-00	Annie OTTO-BRUC	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.2.2	100034152	*In Vitro* Pharmacology Study of PF-06895751-02	Annie OTTO-BRUC	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3　安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	[redacted]0207.QHJ ([redacted]GR052)	Effect of PF-06463922 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	Christa M. Schafer	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2	[redacted]0313.QHJ ([redacted]GR095)	Effect of PF-06895751-02 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	Christa M. Schafer	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	[redacted]GR078	EFFECT OF PF-06463922 ON NAV1.5 SODIUM CURRENT STABLY EXPRESSED IN CHO CELLS	Sunny Z. Sun	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.4	[redacted]GR081	EFFECT OF PF-06463922 ON THE GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID (GABA) CHLORIDE CURRENT STABLY EXPRESSED IN CHO CELLS	Bernard Fermini	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.5	[redacted]GR133	EFFECTS OF PF-06463922 ON LONG-TERM POTENTIATION IN RAT HIPPOCAMPAL SLICES	Chang-Ning Liu	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.6	SP3912	EX VIVO ASSESSMENT OF PF-06463922 IN RAT ISOLATED AORTA	A. Bassyouni	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.7	[redacted]GR038	ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF PF-06463922 ON CARDIAC L-TYPE CALCIUM AND SODIUM CURRENTS IN ISOLATED SINGLE GUINEA PIG VENTRICULAR MYOCYTES	Donglin Guo	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.8	[redacted]LJ106	ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF PF-06463922 ON CARDIAC FUNCTION IN THE GUINEA PIG ISOLATED LANGENDORFF-PERFUSED PACED HEART MODEL	Stephen Jenkinson	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.9	[redacted]GR378	SAFETY PHARMACOLOGY –PULMONARY ASSESSMENT OF PF-06463922 IN MALE WISTAR HAN RATS	Adrianne N. Foote	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.10	[redacted]GR137	SAFETY PHARMACOLOGY – EVALUATION OF PF-06463922 IN THE CONTEXTUAL RENEWAL MODEL IN MALE WISTAR RATS	Cathleen Hsu Susan Goody	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.1.3.11	[redacted]GR207	SAFETY PHARMACOLOGY – EVALUATION OF PF-06463922 AND PF-06471402 IN THE CONTEXTUAL RENEWAL MODEL IN MALE WISTAR RATS	Adrianne N. Foote, Susan Goody	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.12	[redacted]LJ029	SAFETY PHARMACOLOGY - CARDIOVASCULAR ASSESSMENT OF PF-06463922 IN TELEMETERIZED CONSCIOUS MALE RATS	Michelle Hemkens	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3.13	[redacted]LJ083	3-WEEK ORAL GAVAGE INVESTIGATIVE JET AND ECHO TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN BEAGLE DOGS	Jonathan Heyen	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし							
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法									
4.2.2.1.1	15-1270	Validation of a Method for the Determination of PF-06463922-01 in Rat Plasma by LC-MS/MS	Lan Li	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	[redacted]1714VSMB_PGC_R1	Method Validation for the Quantitation of PF-06668559 and PF-06463922 in Wistar Han Rat Plasma by LC-MS/MS	Sarah M. Burke Suzanne M. Spencer	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	PF-06895751_[redacted]_035233	VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-06895751 IN RAT PLASMA	Frances Clark	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	[redacted]1717VSMB_PGC	Method Validation for the Quantitation of PF-06463922 in New Zealand White Rabbit Plasma by LC-MS/MS	Sarah M. Burke Suzanne M. Spencer	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.5	15-1271	Partial Validation of a Method for the Determination of PF-06463922-01 in Dog Plasma by LC-MS/MS	Lan Li	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.6	[redacted]1720VSMB_PGC	Method Validation for the Quantitation of PF-06463922 in Dog Plasma by LC-MS/MS	Sarah M. Burke Suzanne M. Spencer	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.7	PF-06895751_[redacted]_035032	VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-06895751 IN DOG PLASMA	Mark Milisci Eugene P. Kadar	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2　吸収									
4.2.2.2.1	PF-06463922_[redacted]_120541	SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF PF-06463922 IN RATS FOLLOWING ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION	Jennifer Winton	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.2	PF-06463922_[redacted]_121134	SINGLE DOSE PHARMACOKINETICS AND ORAL BIOAVAILABILITY OF PF-06463922 IN DOGS FOLLOWING ORAL OR INTRAVENOUS ADMINISTRATION	Jennifer Winton	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	PF-06463922_[redacted]_135242	IN VITRO EVALUATION OF PF-06463922 AS A SUBSTRATE OF P-GP/MDR1 (ABCB1) OR BCRP (ABCG2) IN TRANSFECTED MDCKII CELLS	Mark West	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3　分布									
4.2.2.3.1	PF-06463922_[redacted]_114157	PLASMA, CSF, AND BRAIN TISSUE DISTRIBUTION OF PF-06463922 IN RATS FOLLOWING SINGLE ORAL ADMINISTRATION	Shraddha Desai	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	8308923	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Male Long Evans Rats After a Single Oral Administration of [^{14}C]PF-06463922	Michael J. Potchoiba	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.3	PF-06463922_[redacted]_102514	IN VITRO OATP1B1- AND OATP1B3-MEDIATED UPTAKE OF PF-06463922	Sumathy Mathialagan	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	ADME-20[redacted]-001-0027	PROTEIN BINDING OF PF-06463922 IN HUMAN, RAT AND DOG PLASMA	Liang Zhou	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 中国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	[redacted]067/086	PROTEIN BINDING OF PF-06463922 IN MOUSE AND RABBIT PLASMA	Elia Hall	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6	[redacted]067/144	PROTEIN BINDING OF PF-06463922 IN WISTAR-HAN RAT PLASMA	Elia Hall	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 英国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.3.7	[redacted]067/103	PROTEIN BINDING OF PF-06463922 IN HUMAN SERUM ALBUMIN AND ALPHA-1-ACID GLYCOPROTEIN	Danielle Miller	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.8	[redacted]067/136	PROTEIN BINDING OF PF-06895751 IN MOUSE, RAT, RABBIT, DOG, AND HUMAN PLASMA	Danielle Miller	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.9	[redacted]067/087	RED BLOOD CELL TO PLASMA PARTITIONING OF PF-06463922 IN MOUSE, RAT, RABBIT, DOG AND HUMAN WHOLE BLOOD	Susanna Barratt	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4　代謝									
4.2.2.4.1	PF-06463922_[redacted]_112741	IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF EXCRETORY AND CIRCULATING METABOLITES IN WISTAR HANNOVER RATS FOLLOWING A SINGLE ORAL DOSE OF 10 MG/KG OF [^{14}C]PF-06463922	Alfin D.N. Vaz	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	PF-06463922_[redacted]_124011	ROUTES OF EXCRETION, METABOLITE IDENTIFICATION AND QUANTITATION OF PF-06463922 IN BEAGLE DOGS FOLLOWING A SINGLE ORAL 10 MG/KG DOSE OF [^{14}C]PF-06463922	Alfin Vaz	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	[redacted]003/297	BIOTRANSFORMATION OF [^{14}C]PF-06463922 IN PLASMA AND EXCRETA FOLLOWING SINGLE ORAL ADMINISTRATION TO HEALTHY MALE HUMAN VOLUNTEERS	Jan Boerma	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]英国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.4	PF-06463922_[redacted]_090034	PRELIMINARY ASSESSMENT OF CIRCULATING METABOLITES AND CHIRAL INVERSION OF PF-06463922 IN HUMAN PLASMA FROM STUDY B7461001	Alfin D.N. Vaz Amanda King-Ahmad	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.5	PF-06463922_[redacted]_113346	IDENTIFICATION OF THE CIRCULATING HUMAN METABOLITES OF PF-06463922 FROM STUDY B7461011	Alfin Vaz	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.6	PF-06463922_[redacted]_094132	IDENTIFICATION OF METABOLITES OF PF-06463922 FROM IN-VITRO METABOLISM AND IN-VIVO FROM RAT AND DOG PLASMA AND RAT URINE AND BILE	Alfin Vaz	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.7	PF-06463922_[redacted]_015951	ASSESSMENT OF METABOLITES AND NON-EXTRACTABLE RADIOACTIVITY FROM ^{14}C-PF-06463922 IN HUMAN HEPATOCYTES WITH AND WITHOUT RIFAMPIN-INDUCTION.	Alfin Vaz	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.8	PF-06463922_[redacted]_095521	EXPLORATORY REACTION PHENOTYPING OF PF-06463922 USING HUMAN HEPATOCYTE RELAY METHOD	Xin Yang	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.9	PF-06463922_[redacted]_123802	ENZYME KINETICS AND IDENTIFICATION OF CYTOCHROME P450 ISOFORMS INVOLVED IN THE IN VITRO METABOLISM OF PF-06463922	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.10	PF-06463922_[redacted]_060322	ENZYME KINETICS AND IDENTIFICATION OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ISOFORMS INVOLVED IN THE IN VITRO METABOLISM OF PF-06463922	Jian Lin	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5　排泄									
4.2.2.5.1	8321366	Determination of Routes of Excretion of [^{14}C]PF-06463922 in Wistar Hanover Rats After a Single Oral Dose	Michael J. Potchoiba, Justine Oswald	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5.2	8321367	Determination of Routes of Excretion of [^{14}C]PF-06463922 in Dogs After a Single Oral Dose	Michael J. Potchoiba, Traci Rink	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5.3	8330018	Radioanalysis in Support of Clinical Protocol No. B7461004	Michael J. Potchoiba, Sarah Wills, Mikaela Mullady	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	[redacted]5018	In vitro evaluation of PF-06463922 as an inhibitor of cytochrome P450 (CYP) enzymes in human liver microsomes	Sarah Leatherman	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.6.2	PF-06463922_[redacted]_160350	IN VITRO EVALUATION OF PF-06463922 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 3A ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	PF-06463922_[redacted]_145029	IN VITRO EVALUATION OF PF-06463922 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 (CYP) 3A4/5 ENZYME ACTIVITY IN HUMAN HEPATOCYTES	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	[redacted]5083	IN VITRO EVALUATION OF PF-06895751 AS AN INHIBITOR OF CYTOCHROME P450 (CYP) ENZYMES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Jennifer Horkman	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5	PF-06895751_[redacted]_032126	IN VITRO EVALUATION OF PF-06895751 AS A TIME-DEPENDENT INHIBITOR (TDI) OF CYTOCHROME P450 3A4/5 ENZYME ACTIVITY IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Elaine Tseng Lovering	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6	PF-06463922_[redacted]_125344	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06463922 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6 AND CYP1A2) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Kelly J. Nulick	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	PF-06463922_[redacted]_020056	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06463922 TO ACTIVATE HUMAN PREGNANE X RECEPTOR (PXR)	Nathaniel G. Johnson	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8	PFZ_20[redacted]_100	IN VITRO STUDIES TO ASSESS HUMAN CAR1 ACTIVATION BY PHENOBARBITAL AND PF-06463922	Marija Pinne	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.9	PF-06895751_[redacted]_104203	IN VITRO INVESTIGATION OF THE POTENTIAL FOR PF-06895751 TO INDUCE CYTOCHROME P450 (CYP3A4, CYP2B6 AND CYP1A2) IN CULTURED HUMAN HEPATOCYTES	Zhiwu Lin	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.10	PF-06463922_[redacted]_112051	IN VITRO EVALUATION OF PF-06463922 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Jonathan Novak	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.11	PF-06895751_[redacted]_095326	IN VITRO EVALUATION OF PF-06895751 AS AN INHIBITOR OF UDP-GLUCURONOSYLTRANSFERASE (UGT) ENZYME ACTIVITIES IN HUMAN LIVER MICROSOMES	Jonathan Novak	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.12	PF-06463922_[redacted]_093100	IN VITRO EVALUATION OF PF-06463922 AS AN INHIBITOR OF MDR1, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1, AND MATE2K TRANSPORTERS	Sarah (Wester) Lazzaro	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.13	PF-06895751_[redacted]_121128	IN VITRO TRANSPORTER INHIBITION STUDY OF PF-06895751 ON BCRP, MATE1/2K, MDR1, OAT1/3, OATP1B1/1B3, AND OCT1/2	Mark West	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
		該当資料なし							
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	[redacted]LJ011	1-DAY GAVAGE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN MALE RATS	Stéphane Thibault	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.1.2	[redacted]LJ032	1-DAY ORAL DOSE ESCALATION TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN DOGS	Stephane Thibault	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	[redacted]LJ077	2-DAY ORAL GAVAGE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN RATS	Kimbie Palacio	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.2	[redacted]LJ025	7-DAY ORAL GAVAGE TOXICOKINETIC STUDY OF PF-06463922 IN RATS	Kimbie Palacio	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.3	[redacted]LJ022	14-DAY ORAL EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN RATS	Vince Torti	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4	[redacted]LJ056	14-DAY ORAL GAVAGE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN DOGS	Stephane Thibault Jonathan R. Hyen	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.2.5	[redacted]GR341	1-MONTH ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN RATS WITH A 1-MONTH RECOVERY	Michael A. Giovanelli, Karamjeet Pandher	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.6	8001588 ([redacted]LJ022)	A 13 Week Study of PF-06463922 by Oral Gavage in Rats	Josée Laliberté	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.7	[redacted]GR342	1-MONTH ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN DOGS WITH A 1-MONTH RECOVERY	Michael A. Giovanelli Anthony Perretta	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.8	8001589 ([redacted]LJ023)	A 13-Week Study of PF-06463922 by Oral Gavage in the Beagle Dogs	Josée Laliberté	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験									
4.2.3.3.1.1	[redacted]- 655113 ([redacted]GR303)	PF-06463922 *Salmonella-E. Coli* /Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	Melissa Wells	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	[redacted]GR094	EXPLORATORY IN VITRO MICRONUCLEUS ASSAY OF PF-06463922 IN TK6 CELLS	William C Gunther	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.3.1.3	[redacted]-655112 ([redacted]GR304)	PF-06463922 *In Vitro* Micronucleus Assay In TK6 Cells	Melissa Wells	2014年6月～2014年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験									
4.2.3.3.2.1	AD99WW.125021ICH.BTL ([redacted]LJ084)	*In Vivo* Micronucleus Assay in Rats	Rohan Kulkarni	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.3 その他の試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1 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							
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	[redacted]GR240	AN INVESTIGATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF PF-06463922 ON MURINE EMBRYONIC STEM CELLS	Scott Davenport	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.2	[redacted]GR239	AN INVESTIGATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF PF-06463922 ON ZEBRAFISH DEVELOPMENT	Christine Stethem	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.5.2.3	20090724 ([redacted]GR479)	A Preliminary Embryo-Fetal Development Study of PF-06463922 by Oral Gavage in Rats	Elise M. Lewis	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.4	20090725 ([redacted]GR478)	A Preliminary Embryo-Fetal Development Study of PF-06463922 by Oral Gavage in Rabbits	Elise M. Lewis	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験									
		該当資料なし							
4.2.3.6 局所刺激性試験									
4.2.3.6.1	[redacted]GR018	SINGLE DOSE INTRAVENOUS AND PERIVASCULAR STUDY OF PF-06463922 IN FEMALE NEW ZEALAND WHITE RABBITS	Michael A. Giovanelli Kathryn Gropp	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7 その他の毒性試験									
4.2.3.7.1 抗原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.2 免疫毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
		該当資料なし							
4.2.3.7.4　依存性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	[redacted]GR179	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06811569, A POTENTIAL IMPURITY OF PF-06463922	William C. Gunther	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.2	[redacted]GR045	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06744689, AN IMPURITY OF PF-06463922	William C. Gunther	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.3	[redacted]GR133	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06841215, AN IMPURITY OF PF-06463922	William C. Gunther	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.4	[redacted]GR134	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06668559, AN IMPURITY OF PF-06463922	William C. Gunther	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.5	[redacted]GR366	EXPLORATORY BACTERIAL MUTAGENICITY ASSAY OF PF-06808698, AN IMPURITY OF PF-06463922	William C. Gunther	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.6.6	[redacted]-510529	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF PF-06478031-01 IN THE *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY AND THE *ESCHERICHIA COLI* REVERSE MUTATION ASSAY	C.A.F. Buskens	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.7	[redacted]-510570	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF PF-06684137 T-AMYL ALCOHOL SOLVATE IN THE *SALMONELLATYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY AND THE *ESCHERICHIA COLI* REVERSE MUTATION ASSAY	C.A.F. Buskens	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.8	[redacted]-494256	EVALUATION OF THE MUTAGENIC ACTIVITY OF PF-02575329 IN THE *SALMONELLA TYPHIMURIUM* REVERSE MUTATION ASSAY AND THE *ESCHERICHIA COLI* REVERSE MUTATION ASSAY (WITH INDEPENDENT REPEAT)	C.M. Verspeek-Rip	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] オランダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.9	8001432 ([redacted]LJ092)	A 28 Day Study of PF-06463922 with Impurities by Oral Gavage in Rats	Peter Mansell	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] カナダ	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.10	WIL-655184 ([redacted]GR098)	Salmonella-E. Coli/Mammalian Microsome Reverse Mutation Assay	Melissa Wells	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.11	WIL-655183 ([redacted]GR096)	In Vitro Micronucleus Assay in TK6 Cells	Melissa Wells	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7　その他の試験									
4.2.3.7.7.1	[redacted]LJ007	IN VITRO BLOOD COMPATIBILITY STUDY OF PF-06463922 WITH RABBIT BLOOD	Rolla Yafawi	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.2	[redacted]LJ013	IN VITRO BLOOD COMPATIBILITY STUDY OF PF-06463922 WITH HUMAN BLOOD	Rolla Yafawi	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.3	20097796 ([redacted]LJ049)	A Multiple Dose Phototoxicity Study to Determine the Effects of Oral Gavage Administration of PF-06463922 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	Mary E. Dougherty	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.4	[redacted]LJ096	7-DAY ORAL GAVAGE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN RATS WITH A 7-DAY RECOVERY PHASE	Ling Liu	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.5	[redacted]GR284	2-WEEK ORAL GAVAGE INVESTIGATIVE STUDY OF PF-06463922 IN LONG-EVANS RATS WITH A 2-WEEK RECOVERY	Chang-Ning Liu	20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Pfizer Groton 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.7.7.6	[redacted]LJ102	14-DAY ORAL GAVAGE INVESTIGATIVE STUDY OF PF-06463922 IN FEMALE RATS	Vince Torti	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.7.7.7	[redacted]LJ064	1-MONTH ORAL GAVAGE DOSE EXPLORATORY TOXICITY STUDY OF PF-06463922 IN RATS	Ling Liu	20[redacted]年[redacted]月	Pfizer La Jolla 米国	外国	社内資料	参考	無
4.3　参考文献									
		該当資料なし							
第5部　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
	–	全臨床試験一覧	–	–	–	–	–	–	
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1.1	B7461005	A Phase 1, Randomized, Crossover, Open-Label Study in Healthy Volunteers to Estimate the Bioavailability of Two New PF-06463922 Formulations Relative to the Acetate Solvate Formulation	ファイザー社	2015年3月～2015年5月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.1.2	B7461007	A Phase One, Single Dose, Randomized, Open-Label, Two-Period, Two-Treatment, Two-Sequence, Crossover Absolute Bioavailability Study of PF-06463922 in Healthy Volunteers	ファイザー社	2016年6月～2016年9月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.1.3	B7461008	A Phase 1, Randomized, Crossover, Open-Label, 4 Period Study in Healthy Volunteers to Demonstrate the Lack of Effect of Rabeprazole and Food on the Pharmacokinetics of PF-06463922 and to Assess the Relative Bioavailability of Oral Solution to the Tablet Formulation of PF-06463922	ファイザー社	2015年12月～2016年4月	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
5.3.1.2.1	B7461016	A Phase 1, Single Dose Bioequivalence Study to Compare the Proposed Commercial Image Tablets of PF-06463922 to the Phase 2 Clinical Tablet in Healthy Volunteers Under Fasted Conditions	ファイザー社	2016年11月～2017年2月	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	B7469001	The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	2014年2月27日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in K_2EDTA Human Plasma ADDENDUM NO. 01: Extended Long Term Storage Stability	[redacted]	2016年5月13日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.2	B7469002	The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in Human Urine	[redacted]	2014年2月27日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in Human Urine ADDENDUM NO. 01: Extended Long Term Storage Stability	[redacted]	2016年5月13日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.3	B7469003	The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in Human Cerebrospinal Fluid	[redacted]	2014年6月5日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in Human Cerebrospinal Fluid ADDENDUM NO. 01: Extended Long Term Storage Stability	[redacted]	2016年7月21日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.4	B7469004	The Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of PF-06463922 in K_2EDTA Human Plasma	[redacted]	2016年2月9日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.5	B7469005	The Validation of a LC-MS/MS Method for the Determination of PF-06463922 in Human Urine	[redacted]	2016年2月9日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.6	B7469011	Validation of a Method for the Determination of Rifampin and Desacetyl Rifampinin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	2016年12月5日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.7	B7468001	Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	2013年7月1日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Final Report Addendum No.1	[redacted]	2013年9月6日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Final Report Amendment No. 2	[redacted]	2014年3月14日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Additional Validation of a Method for the Determination of Cortisol and 6β-Hydroxycortisol in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	2014年10月8日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.8	B3299008	Validation of a Method for the Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, and 4-Hydroxymidazolam in Human Plasma Using Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection	[redacted]	2006年6月26日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Validation of a Method for the Determination of Midazolam and 1′-Hydroxymidazolam in Human Plasma by HPLC/ MS/MS Detection	[redacted]	2010年12月27日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Validation of a Method for the Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, and 4-Hydroxymidazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	2013年6月7日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
		Validation of a Method for the Determination of Midazolam and 1'-Hydroxymidazolam in HumanPlasma by HPLC/MS/MS Detection Final Report Addendum No.1	[redacted]	2013年9月27日（報告書発行日）	[redacted] 中国	外国	社外資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.9	B7458001	The Validation (Three Batch) of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of Cholesterol in Lithium Heparin Human Plasma	[redacted]	2014年1月30日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		Determination of Cholesterol in Lithium Heparin Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS Addendum 1	[redacted]	2015年6月16日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		Determination of Cholesterol in Lithium Heparin Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS Addendum 2	[redacted]	2016年2月26日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		Quantitation of 4β-Hydroxycholesterol in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC-MS/MS Addendum 2	[redacted]	2016年3月2日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.10	B7458003	The Three Batch Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Total 4β-Hydroxycholesterol in Lithium Heparin Human Plasma	[redacted]	2013年11月26日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Three Batch Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Total 4β-Hydroxycholesterol in Lithium Heparin Human Plasma Amendment 1	[redacted]	2014年1月30日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		Quantitation of 4β-Hydroxycholesterol in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS Addendum 1	[redacted]	2015年3月2日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
		The Three Batch Validation of an LC-MS/MS Assay for the Determination of Total 4β-Hydroxycholesterol in Lithium Heparin Human Plasma Amendment 2	[redacted]	2015年8月3日（報告書発行日）	[redacted] 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.1.4.11	PF-06463922_05Aug16_103211	VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR THE QUANTITATION OF PF-06895751 IN HUMAN PLASMA	Pfizer WWPDM	2017年6月2日（報告書発行日）	Pfizer WWPDM 米国	外国	社内資料 分析法検討報告書	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（ＰＫ）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	B7461004	A Phase 1 Open-Label, Radiolabeled, Single-Dose Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]PF-06463922 in Healthy Male Volunteers	ファイザー社	2015年9月～2015年11月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2　患者におけるＰＫ及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1 (5.3.5.2.1 と同様)	B7461001	Phase 1/2 Study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations ⇒Erratum追加	ファイザー社	2014年1月8日～治験実施中(データカットオフ日:2017年3月15日)	オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，香港，イタリア，日本，韓国，シンガポール，スペイン，スイス，台湾，米国	国際共同	社内資料	評価	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したＰＫ試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3.4　外因性要因を検討したＰＫ試験報告書									
5.3.3.4.1	B7461011	A Phase One, Open Label, Two-Period, Two-Treatment, Fixed Sequence, Cross-Over Study to Estimate the Effect of Multiple Dose Rifampin on the Single Dose Pharmacokinetics of PF-06463922 in Healthy Volunteers	ファイザー社	2016年7月～2016年10月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.4.2	B7461012	Phase 1, Open-Label, Fixed Sequence, 2-Period Study to Investigate the Effect of Multiple Doses of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Single Dose PF-06463922 in Healthy Volunteers in the Fasted Condition	ファイザー社	2016年8月～2017年5月	ベルギー	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.5　ポピュレーションＰＫ試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-B746a-DP4-681	Population Pharmacokinetic Modeling of Lorlatinib (PF-06463922) using Pooled Data from Patients with Non-small Cell Lung Cancer and Healthy Volunteers	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無
5.3.4　臨床薬力学（ＰＤ）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.4.2　患者におけるＰＤ試験及びＰＫ/ＰＤ試験報告書									
5.3.4.2.1	PMAR-EQDD-B746a-DP4-682	Population Modeling of Exposure-Response for Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Receiving Lorlatinib (PF-06463922)	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.2.2	PMAR-EQDD-B746a-DP4-683	Population Modeling of Exposure-Response for Safety in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Lorlatinib (PF-06463922)	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無
5.3.4.2.3	PMAR-EQDD-B746a-DP4-684	Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Analysis Using Pooled Data to Characterize the Effect of Lorlatinib (PF-06463922) on the QTc Interval and PR Interval	ファイザー社	NA	NA	外国	社内資料	参考	無
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.5.2　非対照試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.2.1	B7461001	Phase 1/2 Study of PF-06463922 (an ALK/ROS1 Tyrosine Kinase Inhibitor) in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Specific Molecular Alterations ⇒Erratum追加	ファイザー社	2014年1月8日～治験実施中(データカットオフ日:2017年3月15日)	オーストラリア，ベルギー，カナダ，フランス，ドイツ，香港，イタリア，日本，韓国，シンガポール，スペイン，スイス，台湾，米国	国際共同	社内資料	評価	無
5.3.5.2.2	B7461001	有効性追加解析	ファイザー社	同上	－	－	社内資料	評価	無
5.3.5.2.3	B7461001	安全性追加解析	ファイザー社	同上	－	－	社内資料	評価	無
5.3.5.2.4	B7461001	日本人追加解析	ファイザー社	同上	－	－	社内資料	評価	無
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
		該当資料なし							
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
		該当資料なし							
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	B7461001	症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.2	B7461001	有害事象一覧表	－	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.3	B7461001	重篤な有害事象一覧表	－	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.4	B7461001	臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	－	社内資料	－	無
5.3.7.5	B7461001	臨床検査値推移表	－	－	－	－	社内資料	－	無
5.4　参考文献									
5.4.1	－	Discovery of (10R)-7-amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2H-8,4-(metheno)pyrazolo[4,3-h][2,5,11]-benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile (PF-06463922), a macrocyclic inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and c-ros oncogene 1 (ROS1) with preclinical brain exposure and broad-spectrum potency against ALK resistant mutations.	Johnson TW, Richardson PF, Bailey S, et al.	－	－	外国	J Med Chem 2014;57(11):4720-44.	－	無
5.4.2	－	PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models.	Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, et al.	－	－	外国	Cancer Cell 2015;28(1):70-81.	－	無
5.4.3	－	GLOBOCAN 2012 estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Default.aspx. 2016年7月閲覧	－	－	－	外国	http://globocan.iarc.fr/Default.aspx	－	無
5.4.4	－	Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention, and early detection.	Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM.	－	－	外国	Lancet Oncol 2003;4(1):45-55.	－	無
5.4.5	－	平成26 年（2014）患者調査の概況. 2015 [copyright]. Online. 5.主な傷病の総患者数 表7 主な傷病の総患者数. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf. 2016年7月閲覧	厚生労働省	－	－	国内	http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/14/dl/05.pdf	－	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.6	–	平成26 年（2014）人口動態統計（確定数）の概況. 2015 [copyright] Online. 第7表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率（人口10万対）. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/11_h7.pdf. 2016年7月閲覧	厚生労働省	–	–	国内	http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/dl/11_h7.pdf	–	無
5.4.7	–	がん情報サービス. http://ganjoho.jp/public/index.html. 2016年7月閲覧	国立研究開発法人国立がん研究センター	–	–	国内	http://ganjoho.jp/public/index.html	–	無
5.4.8	–	Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer.	Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2012;18(5):1472-82.	–	無
5.4.9	–	Elucidation of resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitors alectinib and ceritinib in non-small cell lung cancer cells.	Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, et al.	–	–	外国	Neoplasia 2016;18(3):162-71.	–	無
5.4.10	–	Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer.	Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al.	–	–	外国	Cancer Discov 2016;6(10):1118-33.	–	無
5.4.11	–	The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer.	Friboulet L, Li N, Katayama R, et al.	–	–	外国	Cancer Discov 2014;4(6):662-73.	–	無
5.4.12	–	Next-generation sequencing reveals a novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib.	Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, et al.	–	–	外国	J Thorac Oncol 2014;9(4):549-53.	–	無
5.4.13	–	Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers.	Katayama R, Shaw AT, Khan TM, et al.	–	–	外国	Sci Transl Med 2012;4(120):120ra17.	–	無
5.4.14	–	Secondary mutations at I1171 in the ALK gene confer resistance to both crizotinib and alectinib.	Toyokawa G, Hirai F, Inamasu E, et al.	–	–	外国	J Thorac Oncol 2014;9(12):e86-7.	–	無
5.4.15	–	I1171 missense mutation (particularly I1171N) is a common resistance mutation in ALK-positive NSCLC patients who have progressive disease while on alectinib and is sensitive to ceritinib.	Ou SH, Greenbowe J, Khan ZU, et al.	–	–	外国	Lung Cancer 2015;88(2):231–4.	–	無
5.4.16	–	Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells.	Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, et al.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2012;18(13):3592-602.	–	無
5.4.17	–	Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer.	Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al.	–	–	外国	N Engl J Med 2014;370(13):1189-97.	–	無
5.4.18	–	Primary results from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in previously treated ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC)	Novello S.	–	–	外国	Proffered Paper Session 'NSCLC, metastatic 2', 11 September 2017, ESMO 2017 Congress.	–	無
5.4.19	–	Ceritinib vs chemotherapy (CT) in patients (pts) with advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with CT and crizotinib (CRZ): Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study.	Scagliotti G, Kim TM, Crino L, et al.	–	–	外国	Ann Oncol 2016;27(6):LBA42_PR.	–	無
5.4.20	–	Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next-generation ALK inhibitor alectinib.	Katayama R, Friboulet L, Koike S, et al.	–	–	外国	Clin Cancer Res 2014;20(22):5686–96.	–	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.21	–	Clinical trial endpoints for the approval of non-small cell lung cancer drugs and biologics guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Food and Drug Administration	–	–	外国	–	–	無
5.4.22	–	Guidance for industry: clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Food and Drug Administration	–	–	外国	–	–	無
5.4.23	–	Guidance for industry: cancer drugs and biological products-clinical data in marketing applications. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER).	Food and Drug Administration	–	–	外国	–	–	無
5.4.24	–	Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. European Medicines Agency, 13 December 2012 (EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1). (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf)	European Medicines Agency	–	–	外国	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf	–	無
5.4.25	–	ZYKADIA® (ceritinib) [USPI]. https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/zykadia.pdf. 2017年11月閲覧	Novartis Pharmaceuticals Corporation	–	–	外国	https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/zykadia.pdf	–	無
5.4.26	–	ALECENSA® (alectinib) [USPI]. https://www.gene.com/download/pdf/alecensa_prescribing.pdf. 2017年11月閲覧	Genentech, Inc.	–	–	外国	https://www.gene.com/download/pdf/alecensa_prescribing.pdf	–	無
5.4.27	–	ALUNBRIG® (brigatinib) [USPI]. https://www.alunbrig.com/assets/pi.pdf. 2017年11月閲覧	ARIAD Pharmaceuticals, Inc.	–	–	外国	https://www.alunbrig.com/assets/pi.pdf	–	無
5.4.28	–	Sufficiency of single-arm studies to support registration of targeted agents in molecularly selected patients with cancer: Lessons from the clinical development of crizotinib.	Selaru P, Tang Y, Huang B, et al.	–	–	外国	Clin Transl Sci 2016;9(2):63-73.	–	無
5.4.29	–	Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial.	Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al.	–	–	外国	Lancet Oncol 2016;17(4):452-63.	–	無
5.4.30	–	Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer.	Peters S, Camidge DR, Shaw AT., et al.	–	–	外国	N Engl J Med 2017;377(9):829-38.	–	無
5.4.31	–	Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses.	Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al.	–	–	外国	J Clin Oncol 2015;33(9):1008-14.	–	無