

審査報告書

令和3年10月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg
[一般名] ロルラチニブ
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和2年12月15日
[剤形・含量] 1錠中にロルラチニブ 25 mg 又は 100 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、提出された資料から、平成30年9月21日の製造販売承認時に付された以下の承認条件について対応されたものと判断する。

- 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

なお、本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象（平成30年6月8日付け薬生薬審発0608第2号）であり、本申請において、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした検証的な臨床試験成績が提出され、本品目の有効性及び安全性について、医療現場に情報提供されることから、当該条件も対応されたものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、中枢神経系障害及び *CYP3A* 誘導剤との併用時の安全性について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

~~ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の~~ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

(取消線部削除)

[用法及び用量]

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

(変更なし)

[承認条件]

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

審査報告(1)

令和3年8月27日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg
[一般名]	ロルラチニブ
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	令和2年12月15日
[剤形・含量]	1錠中にロルラチニブ 25 mg 又は 100 mg を含む錠剤
[申請時の効能・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 (取消線部削除)

[申請時の用法・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。 (変更なし)
-------------	---

目次

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	20
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	20

略語等一覧

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

本薬は、米国 Pfizer 社により創製されたチロシンキナーゼ阻害剤であり、ALK のリン酸化を阻害すること等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本邦において、本薬は、2018 年 9 月に「ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

米国 Pfizer 社により、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 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（1006 試験）が、2017 年 4 月から実施された。

米国及び EU では、1006 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2020 年 10 月及び 2021 年 2 月に化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る承認申請が行われ、米国では 2021 年 3 月に「LORBRENA is indicated for the treatment of adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive as detected by an FDA-approved test.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2021 年 7 月時点において、本薬は化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る効能・効果で、8 カ国で承認されている。

本邦においては、1006 試験への患者登録が 20 年 月 から開始された。

今般、1006 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に係る効能・効果を追加する一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

6.1 臨床薬理試験

6.1.1 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.1.1.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅲ相試験（1006 試験）のデータに基づき、本薬の曝露量¹⁾（第 1 サイクル第 15 日目までにおける C_{max} 、第 1 サイクル第 16 日目投与前の C_{trough} 及び 24 時間あたりの AUC から算出した C_{avg} ）と PFS、奏効率及び頭蓋内病変に対する抗腫瘍効果との関連が検討された。その結果、本薬の曝露量と PFS、奏効率及び頭蓋内病変に対する抗腫瘍効果との間に明確な関連は認められなかった。

6.1.1.2 曝露量と安全性との関連

国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（1006 試験）のデータに基づき、本薬の曝露量¹⁾（単回投与時の C_{max} 、初回投与後 360 時間までの C_{max} 、定常状態における C_{trough} 、単回投与時の C_{avg} 、初回投与後 360 時間までの C_{avg} 、初回投与後 24 時間までの AUC、初回投与後 360 時間までの AUC 及び定常状態における AUC）と有害事象（Grade 3 以上の高コレステロール血症、Grade 3 以上の高トリグリセリド血症、Grade 2 以上の体重増加及び Grade 3 以上のすべての有害事象）の発現との関連が検討された。その結果、上記の曝露量と Grade 3 以上の高コレステロール血症、Grade 3 以上の高トリグリセリド血症及び Grade 2 以上の体重増加の発現との間に明確な関連は認められなかった。一方、単回投与時の C_{avg} の増加に伴い、Grade 3 以上の有害事象の発現率が増加することが示唆された。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理に関する申請者の説明について、以下の項に示す検討を除き、受入れ可と判断した。

6.R.1 CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（1012 試験）において、イトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと（「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）等から、PBPK モデルを用いて、CYP3A 阻害剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 17.1 を使用した。吸収モデルには 1st order モデル、分布モデルには minimal PBPK モデルが選択された。また、代謝における CYP3A の寄与率は、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* における検討²⁾（「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）、CYP3A に対する本薬の時間依存的な阻害作用等を考慮し、27.5%と設定された。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考えられる。

¹⁾ 国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）、国際共同第Ⅲ相試験（1006 試験）及び海外第 I 相試験（1004 試験、1005 試験、1007 試験、1008 試験、1011 試験及び 1016 試験）における本薬の PK データ（574 例、7,760 測定時点）に基づき構築された PK モデルを用いて実施された PK 解析により推定された。

²⁾ ヒト肝細胞と本薬を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する阻害剤及び CYP 分子種非選択的阻害剤の存在下において 37°C で 20 時間インキュベートした結果、本薬の代謝における CYP3A の寄与率は 37%であった。

- 本薬 100 mg を QD 投与した際の本薬の曝露量について、国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であること。
- 本薬 100 mg 単回投与時に対する、イトラコナゾールとの併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験（1012 試験）において確認された実測値（それぞれ 1.24 及び 1.42）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値（それぞれ 1.08 及び 1.49）は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値と同様であること。
- ミダゾラムの単回投与時に対する、本薬 25 mg QD 投与との併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）において確認された実測値（それぞれ 0.60 及び 0.39）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値（それぞれ 0.50 及び 0.41）は概ね一致したこと。
- ミダゾラム単回投与時に対する、CYP3A 阻害剤との併用投与時におけるミダゾラムの曝露量の比について、実測値（Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 481-5 等）と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致したこと。

上記の PBPK モデルを用いて、健康成人を対象にイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害剤）、ジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）、ベラパミル（中程度の CYP3A 阻害剤）、エリスロマイシン（中程度の CYP3A 阻害剤）、フルコナゾール（中程度の CYP3A 阻害剤）、フルボキサミン（弱い CYP3A 阻害剤）又はフルオキセチン（弱い CYP3A 阻害剤）との併用で、本薬 100 mg を単回又は QD 投与した際の本薬の曝露量を推定した。その結果、本薬単回投与時に対する上記薬剤の併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 1 のとおりであった。当該結果に加え、国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）において本薬 100 mg を単回及び QD 投与した際の曝露量³⁾ の変動係数（28～37%、「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）等を考慮すると、中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与について注意喚起は不要と考える。

表 1 CYP3A 阻害剤による本薬の PK に及ぼす影響

併用薬 (用法・用量)	本薬の用法	幾何平均値の比 [90%CI]	
		C_{max}	AUC
イトラコナゾール (200 mg QD)	QD	1.30 [1.28, 1.31]	1.53 [1.50, 1.55]
ジルチアゼム (60 mg TID)	単回	1.15 [1.14, 1.16]	1.16 [1.15, 1.17]
	QD	1.07 [1.07, 1.07]	1.12 [1.12, 1.13]
ベラパミル (80 mg TID)	単回	1.04 [1.04, 1.05]	1.23 [1.21, 1.24]
	QD	1.07 [1.07, 1.08]	1.13 [1.12, 1.14]
エリスロマイシン (500 mg BID)	単回	1.04 [1.04, 1.04]	1.23 [1.21, 1.24]
	QD	1.12 [1.11, 1.13]	1.22 [1.20, 1.24]
フルコナゾール (200 mg QD)	単回	1.07 [1.06, 1.07]	1.43 [1.41, 1.46]
	QD	1.28 [1.27, 1.30]	1.57 [1.53, 1.60]
フルボキサミン (100 mg BID)	単回	1.04 [1.03, 1.04]	1.13 [1.12, 1.14]
	QD	1.09 [1.08, 1.09]	1.14 [1.13, 1.15]
フルオキセチン (20 mg QD)	単回	1.01 [1.01, 1.02]	1.06 [1.06, 1.07]
	QD	1.04 [1.03, 1.04]	1.07 [1.06, 1.07]

³⁾ 本薬 100 及び 150 mg を単回投与した際の AUC_{24h} の幾何平均値は、それぞれ 5,110 及び 7,474 ng・h/mL であり、本薬 100 及び 150 mg を QD 投与した際の、第 15 日目における AUC_{24h} の幾何平均値は、それぞれ 5,121 及び 6,157 ng・h/mL であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

中程度以下の CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加の程度等を考慮すると、①本薬 100 mg と中程度の CYP3A 阻害剤を併用した際の本薬の曝露量は、国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）で休薬又は減量に至った有害事象が多く、患者に認められた本薬 150 mg QD 投与時に得られた曝露量を上回る可能性が示されたこと、②弱い CYP3A 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加は、一部の中程度の CYP 阻害剤との併用投与時における本薬の曝露量の増加と同程度であること等から、既承認の添付文書の併用注意の項で設定されているとおり、阻害作用の程度にかかわらず CYP3A 阻害剤との併用投与について添付文書で引き続き注意喚起する必要があると考える。

なお、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、PBPK モデル解析の推定結果等に基づく CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与に関する注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 2 に示す国際共同第 III 相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、表 2 に示す国際共同第 I / II 相試験及び海外第 I 相試験各 1 試験が提出された。

なお、1001 試験の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	1006 試験	III	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	296 ①149 ②147	① 本薬 100 mg を QD で経口投与 ② クリゾチニブ 250 mg を BID で経口投与	有効性 安全性
参考	国際共同	1001 試験	I / II	NSCLC 患者 <第 I 相パート> ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の患者 <第 II 相パート> ALK 融合遺伝子陽性又は ROS1 融合遺伝子陽性の患者 ①コホート 1：化学療法歴 ^{*1} のない ALK 融合遺伝子陽性の患者 ②コホート 2：クリゾチニブによる治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者 ③コホート 3A：クリゾチニブ及び 2 つ以下の化学療法後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者 ④コホート 3B：クリゾチニブ以外の 1 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者 ^{*2} ⑤コホート 4：2 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者 ^{*2} ⑥コホート 5：3 つの ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の患者 ^{*2} ⑦コホート 6：ROS1 融合遺伝子陽性の患者	<第 I 相パート> 55 <第 II 相パート> 276 ①30 ②27 ③32 ④28 ⑤66 ⑥46 ⑦47	<第 I 相パート> 本薬 10、25、50、75、100、150 若しくは 200 mg を QD 又は 35、75 若しくは 100 mg を BID で経口投与 <第 II 相パート> 本薬 100 mg を QD で経口投与	有効性 安全性 PK
	海外	1017 試験	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識体 100 mg を単回経口投与	PK

*1：ALK-TKI を含む、*2：ALK-TKI 以外の化学療法歴の有無を問わない。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 1006 試験<2017年4月27日～実施中 [データカットオフ日 : 2020年3月20日] >)

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 (目標症例数 : 280 例) を対象に、本薬とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、104 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では本薬 100 mg を QD で経口投与し、クリゾチニブ群ではクリゾチニブ 250 mg を BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録され、無作為化された 296 例 (本薬群 149 例、クリゾチニブ群 147 例) 全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 25 例、クリゾチニブ群 23 例)。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 5 例を除く 291 例 (本薬群 149 例、クリゾチニブ群 142 例) が安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は本薬群 25 例、クリゾチニブ群 22 例)。

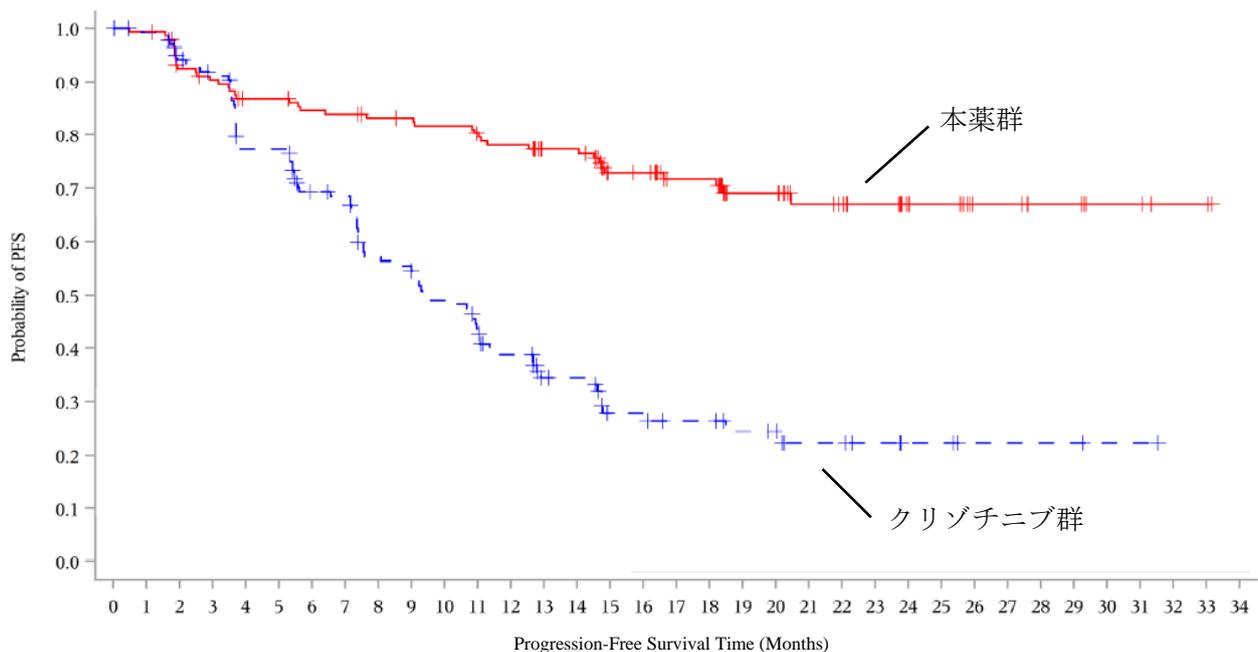
本試験の主要評価項目は RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS と設定された。有効性評価を目的とした 1 回の間中間解析が計画され、中間解析及び最終解析は、それぞれ 133 件及び 177 件の PFS に関するイベントが観察された時点で実施することとされた。なお、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いることとされた。

有効性について、PFS の中間解析 (2020 年 3 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 3 及び図 1 のとおりであり、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された。

表 3 PFS の中間解析結果 (FAS、BIRC 判定、2020 年 3 月 20 日データカットオフ)

	本薬群	クリゾチニブ群
例数	149	147
イベント数 (%)	41 (27.5)	86 (58.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	- [-, -]	9.3 [7.6, 11.1]
ハザード比 [95%CI] *1		0.28 [0.191, 0.413]
p 値 (片側) *2		<0.0001

- : 推定不能、*1 : 脳転移 (あり、なし) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル、*2 : 層別 log-rank 検定 (Cox 比例ハザードモデルと同様の層別因子)、有意水準 (片側) 0.008



No.at risk

本薬群	149	146	133	129	122	122	118	117	114	113	111	108	105	92	92	73	72	59	59	42	42	33	31	26	20	18	11	11	8	8	4	4	2	2	0	
クリゾチニブ群	147	136	126	120	99	99	84	82	64	62	54	47	39	29	28	19	19	16	16	13	12	8	8	6	4	4	2	2	2	2	2	1	1	0	0	0

図1 PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、BIRC 判定、2020 年 3 月 20 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、本薬群 6/149 例 (4.0%)、クリゾチニブ群 8/142 例 (5.6%) に認められた。疾患進行による死亡 (本薬群 2 例、クリゾチニブ群 5 例) を除く患者の死因は、本薬群で肺炎、肺塞栓症、治験薬の毒性 (呼吸不全) 及び不明各 1 例、クリゾチニブ群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、心嚢液貯留及び不明各 1 例であり、うち、本薬群の治験薬の毒性 (呼吸不全) 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され、治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

7.2.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : 1017 試験<2017 年 7 月~2017 年 8 月>)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、本薬投与の有効性及び安全性については、1006 試験の結果を中心に評価する方針とし、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について (平成 24 年 9 月 5 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」(平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、1006 試験等に

基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、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 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 対照群の設定について

申請者は、1006 試験の対照群としてクリゾチニブを設定した理由について、以下のように説明している。

1006 試験の計画時点における NCCN ガイドライン (v.4.2016) 等において、1006 試験の対象患者に対して、クリゾチニブの有効性が認められた旨の報告 (N Engl J Med 2014; 371: 2167-77) に基づき、クリゾチニブが推奨されていたことから、1006 試験の対照群としてクリゾチニブを設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価項目について

申請者は、1006 試験における主要評価項目の適切性について、以下のように説明している。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、PFS が延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えことから、1006 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、1006 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切であったと考える。しかしながら、当該患者において PFS が延長することは、効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考えことから、本薬の有効性については、1006 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

7.R.2.3 有効性の評価結果について

1006 試験において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による PFS について、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が検証された (7.1.1.1 参照)。

1006 試験では、PFS について統計学的な有意差が認められた場合には、副次評価項目とされた OS について、階層的に仮説検定を実施する計画とされた⁴⁾。

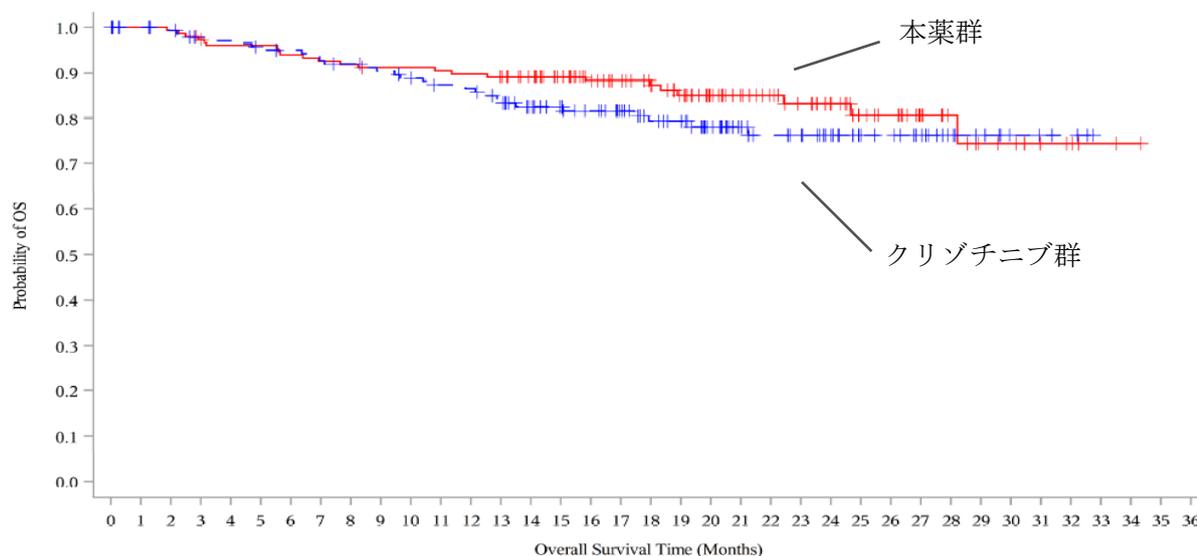
副次評価項目とされた OS について、中間解析 (2020 年 3 月 20 日データカットオフ) の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ表 4 及び図 2 のとおりであった。

⁴⁾ 独立データモニタリング委員会によって評価され、p 値は有効中止基準を満たさなかったことから、検定結果は申請者に対して開示されなかった。

表4 OSの中間解析結果 (FAS、2020年3月20日データカットオフ)

	本薬群	クリゾチニブ群
例数	149	147
イベント数 (%)	23 (15.4)	28 (19.0)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [—, —]	— [—, —]
ハザード比 [95%CI] *	0.72 [0.41, 1.25]	

—: 推定不能、*: 脳転移 (あり、なし) 及び人種 (アジア人、非アジア人) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



No.at risk

本薬群	149	148	141	138	135	133	131	122	101	85	63	50	38	27	13	8	4	1	0
クリゾチニブ群	147	139	133	127	122	116	111	97	85	68	55	40	31	22	12	5	3	0	0

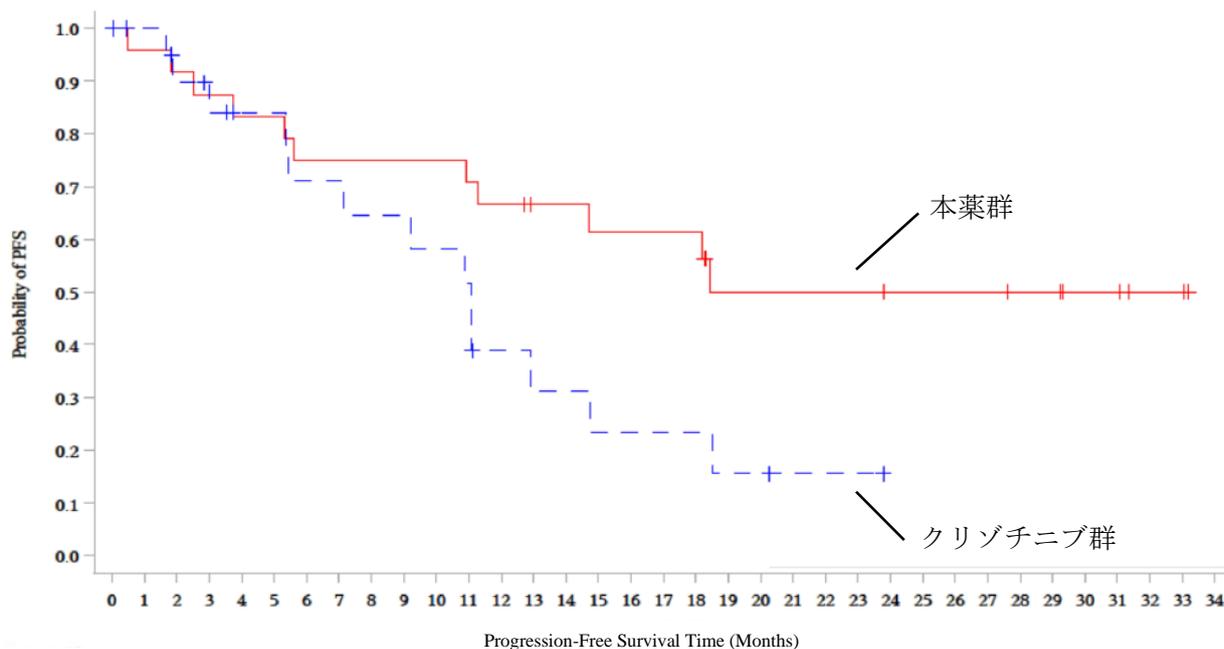
図2 OSの中間解析時のKaplan-Meier曲線 (FAS、2020年3月20日データカットオフ)

また、1006試験の日本人集団におけるBIRC判定によるPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ表5及び図3のとおりであった。

表5 日本人集団におけるPFSの中間解析結果 (FAS、BIRC判定、2020年3月20日データカットオフ)

	本薬群	クリゾチニブ群
例数	25	23
イベント数 (%)	11 (44.0)	13 (56.5)
中央値 [95%CI] (カ月)	— [11.3, —]	11.1 [5.4, 14.8]
ハザード比 [95%CI] *	0.44 [0.19, 1.01]	

—: 推定不能、*: 脳転移 (あり、なし) を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル



No.at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
本薬群	25	23	22	21	20	20	18	18	18	18	18	17	16	13	13	12	12	12	12	12	8	8	8	8	7	7	7	7	6	6	4	4	2	2	0
クリゾチニブ群	23	20	17	15	13	13	11	11	10	10	9	8	5	4	4	3	3	3	3	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

図3 日本人集団における PFS の中間解析時の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、BIRC 判定、2020 年 3 月 20 日データカットオフ)

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由等から、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 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- 1006 試験において、主要評価項目とされた PFS について、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。
- 1006 試験において、副次評価項目とされた OS について、クリゾチニブ群と比較して本薬群で OS が短縮する傾向は認められなかったこと。
- 1006 試験における日本人の患者数は限られており、当該結果のみに基づき日本人患者における本薬の有効性を結論付けることには限界があると考えられるものの、全体集団の結果と同様の傾向が認められたことに加え、以下の点等を考慮すると、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えること。
 - 既承認の効能・効果において、本薬の有効性に明確な国内外差は認められていないこと（「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）。
 - 本薬の PK 並びに *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要と判断された

事象（CNS障害、ILD、QT間隔延長、膵炎及び肝機能障害）（「平成30年8月17日付け審査報告書 ローブレナ錠25 mg、同錠100 mg」参照）であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、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においても本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、1006試験等において認められた本薬の安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

1006 試験及び初回承認申請時に提出された、化学療法歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験（1001 試験）の第 II 相パートにおける安全性の概要は、表 6 のとおりであった。

表 6 安全性の概要（1006 試験及び 1001 試験の第 II 相パート）

	例数 (%)		
	1006 試験		1001 試験
	本薬群 149 例	クリゾチニブ群 142 例	第 II 相パート 275 例
全有害事象	149 (100)	140 (98.6)	274 (99.6)
Grade 3 以上の有害事象	115 (77.2)	86 (60.6)	204 (74.2)
死亡に至った有害事象	7 (4.7)	7 (4.9)	34 (12.4)
重篤な有害事象	51 (34.2)	39 (27.5)	116 (42.2)
投与中止に至った有害事象	10 (6.7)	13 (9.2)	27 (9.8)
休薬に至った有害事象	73 (49.0)	67 (47.2)	135 (49.1)
減量に至った有害事象	31 (20.8)	22 (15.5)	63 (22.9)

1006試験において、クリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、高トリグリセリド血症（本薬群：78例（52.3%）、クリゾチニブ群：6例（4.2%）、以下、同順）、末梢性浮腫（65例（43.6%）、44例（31.0%））、血中コレステロール増加（59例（39.6%）、4例（2.8%））、体重増加（57例（38.3%）、18例（12.7%））、高コレステロール血症（53例（35.6%）、1例（0.7%））、貧血（29例（19.5%）、11例（7.7%））、高血圧（27例（18.1%）、3例（2.1%））、血中トリグリセリド増加（19例（12.8%）、2例（1.4%））及び高脂血症（16例（10.7%）、0例）であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、体重増加（25例（16.8%）、3例（2.1%））、高トリグリセリド血症（24例（16.1%）、0例）、高血圧（15例（10.1%）、0例）、血中コレステロール増加（13例（8.7%）、0例）及び高コレステロール血症（11例（7.4%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった重篤な有害事象は、呼吸困難（4例（2.7%）、0例）及び呼吸不全（4例（2.7%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった治験薬の休薬に至った有害事象は、末梢性浮腫（8例（5.4%）、1例（0.7%））、高トリグリセリド血症（7例（4.7%）、0例）、高コレステロール血症（4例（2.7%）、0例）、血中トリグリセリド増加（4例（2.7%）、0例）及び注意力障害（3例（2.0%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった治験薬の減量に至った有害事象は、末梢性浮腫（6例（4.0%）、1例（0.7%））、高トリグリセリド血症（3例（2.0%）、0例）及び血中トリグリセリド増加（3例（2.0%）、0例）であった。同様に、発現率が2%以上高かった死亡に至った有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

さらに、申請者は、1006試験の本薬群と1001試験の第Ⅱ相パートとの間での本薬の安全性プロファイルの差異について、以下のように説明している。

1001試験の第Ⅱ相パートと比較して、1006試験の本薬群で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、体重増加（1006試験：57例（38.3%）、1001試験：77例（28.0%）、以下、同順）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（22例（14.8%）、3例（1.1%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、体重増加（25例（16.8%）、20例（7.3%））及び高血圧（15例（10.1%）、13例（4.7%））であった。同様に、発現率が5%以上高かった重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象、本薬の休薬に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1006試験において、クリゾチニブ群と比較して本薬群で発現率が高い有害事象が認められたものの、死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が本薬群で明らかに高い傾向は認められなかった。また、1001試験の第Ⅱ相パートと比較して、1006試験の本薬群において高血圧の有害事象の発現率が高い傾向にあり、化学療法歴のない患者に対して本薬を投与する際には注意が必要と考えるものの、いずれも本薬の既知の有害事象であったこと等を考慮すると、新たな安全性上の懸念は認められていないと考える。

以上より、引き続きがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調整等の適切な対応がなされるのであれば、ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLC患者において本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、1006試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

1006試験の本薬群における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表7のとおりであった。

	例数（%）	
	日本人患者 25例	外国人患者 124例
全有害事象	25（100）	124（100）
Grade3以上の有害事象	21（84.0）	94（75.8）
死亡に至った有害事象	1（4.0）	6（4.8）
重篤な有害事象	8（32.0）	43（34.7）
投与中止に至った有害事象	4（16.0）	6（4.8）
休薬に至った有害事象	15（60.0）	58（46.8）
減量に至った有害事象	7（28.0）	24（19.4）

1006試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が15%以上高かった全Gradeの有害事象は、高脂血症（日本人患者：6例（24.0%）、外国人患者：10例（8.1%）、以下、同順）、高尿酸血症（6例（24.0%）、6例（4.8%））、末梢性感覚ニューロパチー（6例（24.0%）、4例（3.2%））及び咽頭炎（4例（16.0%）、1例（0.8%））であった。同様に、発現率が5%以上高かったGrade3以上の有害事象は、血中コレステロール増加（4例（16.0%）、9例（7.3%））及び高脂血症（2例（8.0%）、

1例(0.8%))であった。同様に、発現率が5%以上高かった本薬の休薬に至った有害事象は、末梢性浮腫(3例(12.0%)、5例(4.0%))及び注意力障害(2例(8.0%)、1例(0.8%))であった。同様に、発現率が5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、本薬の投与中止に至った有害事象及び本薬の減量に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

1006試験において検討された日本人の患者数は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があるものの、下記の点等を考慮すると、本薬の休薬等の適切な対応により、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- 外国人患者と比較して、日本人患者において発現率が高かった有害事象は、いずれも既知の有害事象であったこと。
- 外国人患者と比較して、日本人患者において死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められなかったこと。

機構は、以下の項では、1006試験等における安全性の結果に基づき、本薬及び本薬と同様の作用機序を有するALK-TKI(アレクチニブ等)で特に注意が必要とされているILDに着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与によるILDについて、以下のように説明している。

ILDとして、MedDRA SMQの「間質性肺疾患」に該当する事象を集計した。

1006試験及び1001試験の第II相パートにおけるILDの発現状況は、表8のとおりであった。

表8 ILDの発現状況(1006試験及び1001試験の第II相パート)

PT (MedDRA ver.23.0)	例数(%)					
	1006試験				1001試験	
	本薬群 149例		クリゾチニブ群 142例		第II相パート*1 228例	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ILD*2	2 (1.3)	0	4 (2.8)	1 (0.7)	6 (2.6)	3 (1.3)
ILD	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺浸潤	0	0	1 (0.7)	0	1 (0.4)	0
肺臓炎	2 (1.3)	0	2 (1.4)	1 (0.7)	4 (1.8)	2 (0.9)

*1: ALK融合遺伝子陽性の患者、*2: 集計対象とされた事象の合計

1006試験において、重篤なILDは本薬群で2/149例(1.3%:肺臓炎2例)、クリゾチニブ群で2/142例(1.4%:肺臓炎2例)に認められ、うち、本薬群の2例(肺臓炎2例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至ったILDは本薬群で1/149例(0.7%:肺臓炎1例)、クリゾチニブ群で2/142例(1.4%:肺臓炎2例)に認められた。休薬に至ったILDは本薬群で2/149例(1.3%:肺臓炎2例)、クリゾチニブ群で1/142例(0.7%:肺臓炎1例)に認められた。減量に至ったILD及び死亡に至ったILDは認められなかった。

1006試験の本薬群におけるILDの初回発現時期の中央値(最小値、最大値)(日)は、119(56、333)であった。

また、上記の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なILDを発現した患者の詳細は、表9のとおりであった。

表9 重篤なILD（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	性別	年齢	PT (MedDRA ver.23.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
1006 試験	男	69	肺臓炎	2	333	14	中止	回復
	男	72	肺臓炎	2	111	60	休薬	回復
1001 試験 第II相パート	男	54	肺臓炎	4	33	5	中止	回復
	男	54	ILD	3	69	3	休薬	回復

国内自発報告⁵⁾において、本薬との因果関係が否定できないILDは2.1% (19/920例)⁶⁾ 報告され、うち重篤なILDは1.5% (14例)に認められた。本薬との因果関係が否定できない死亡に至ったILDは0.1% (1例)に認められた。

機構は、初回承認後におけるILDに関する新たな安全性上の懸念の有無について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬との因果関係が否定できないILDは、1006試験の本薬群で2例(1.3%)、1001試験の第II相パートで6例(2.6%)、国内自発報告で19例(2.1%)であり、ILDの発現状況について、初回承認時と明確な差異はなく、初回承認時以降において、本薬のILDの発現に関する新たな安全性上の懸念はない。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況について医療現場に適切に情報提供するとともに、ILDの発現に関する添付文書の記載内容を遵守するよう引き続き注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を「ALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」に変更することとされていた。また、効能・効果に関連する注意の項については、以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬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。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における、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に対する本薬の記載内容は以下のとおりであった。

⁵⁾ 製造販売開始後より第4回安全性定期報告(2020年9月20日データロック)までの報告。

⁶⁾ 処方患者確認調査に基づき、調査対象期間における本薬の全例調査登録患者及び登録準備中の患者数が920例と推計された。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.4.2021) :

- ▶ 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 患者に対する一次治療として本薬投与は強く推奨される。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

1006 試験の結果、本薬の臨床的有用性が示された (7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、本薬は化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する標準的治療の一つとして位置付けられると考える。なお、当該患者に対して既承認の他の *ALK*-TKI であるアレクチニブ、セリチニブ及びブリグチニブとの使い分けについて、現時点において、本薬とこれらの薬剤との有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、本薬との使い分けは不明であり、各薬剤の有効性及び安全性を考慮した上で、個々の患者の状態に応じて選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.4.2 *ALK* 融合遺伝子検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する *ALK* 融合遺伝子の検査について、以下のように説明している。

1006試験では、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社のIHC法「ベンタナ OptiView *ALK* (D5F3)」により、*ALK*融合遺伝子陽性と判定された患者が対象とされ、本薬の臨床的有用性が示された。

以上より、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患者に対して本薬を使用する際には、「ベンタナ OptiView *ALK* (D5F3)」を用いて患者選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請において設定されていた用法・用量は既承認の用法・用量と同一であり、変更されていない。また、用法・用量に関連する注意の項については、初回承認時に設定された内容から、高血圧及び高血糖の発現時の本薬の用量調節基準が新たに設定された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を既承認の用法・用量から変更する必要はなく、また、用法・用量に関連する注意の項については、高血圧及び高血糖の発現時の本薬の用量調節基準を申請どおり設定することが適切であると判断した。

7.R.5.1 本薬の用法・用量及び用量調節について

申請者は、本薬の用法・用量及び用量調節について、以下のように説明している。

既承認の*ALK*チロシンキナーゼ阻害剤による治療後に増悪した*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対する用法・用量と同一の用法・用量で実施した1006試験の結果、本薬の臨床的有

用性が示されたことから、当該試験における設定に基づき、本薬の用法・用量を既承認の用法・用量である「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。」から変更する必要はないと考える。

また、1006試験における本薬の休薬、減量及び中止基準は、初回承認時の添付文書に基づき設定したが、①高血圧及び②高血糖については、それぞれ下記の1006試験の結果等を考慮し、高血圧及び高血糖に対する本薬の用量調節基準を新たに設定する。

- ① 高血圧に関する用量調節基準について、1006 試験では、その他の非血液学的毒性発現時の用量調節基準に準拠することとしていた。しかしながら、1006 試験において認められた Grade 3 以上の高血圧は休薬又は降圧剤により管理可能であったこと、休薬に至った患者は同一用量で投与を再開可能であったこと等から、高血圧に対する用量調節基準を新たに設定した。
- ② 高血糖に関する用量調節基準について、1006 試験では、Grade 3 の高血糖が認められた場合、休薬前の投与量と同量で再開できる設定とされていた。しかしながら、Grade 3 以上の高血糖に関しては、1006 試験を含む臨床試験で高血糖の発現率が高い傾向であったこと等から、Grade 3 以上の高血糖で休薬となった場合の投与再開時の投与量を1段階減量するように、高血糖に対する用量調節基準を新たに設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の用法・用量について、申請者の説明を了承した。高血圧及び高血糖発現時の本薬の用量調節については、申請どおり用法・用量に関連する注意の項における用量調節基準に下記の内容を追記して設定することが適切であると判断した。

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安（既承認の内容に追加する部分のみ記載）

副作用	程度*	処置
高血圧	Grade 3 の場合	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 • 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 適切な治療を行っても高血圧が持続する場合は投与を中止する。
	Grade 4 の場合	<ul style="list-style-type: none"> • Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。 • 再発の場合は投与を中止する。
高血糖	Grade 3 又は 4 の場合（適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合）	<ul style="list-style-type: none"> • 血糖がコントロールできるまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 • 適切な治療を行っても高血糖が持続する場合は投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

7.R.6.1 製造販売後調査について

申請者は、以下の理由等から、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、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 患者における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 1006 試験の本薬群と既承認の効能・効果における本薬投与時との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないこと（7.R.3.1 参照）。
- 1006 試験の本薬群の結果から、本薬の安全性プロファイルに明確な国内外差は認められていないこと（7.R.3.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①日本人の化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬投与時の安全性情報は限られていること、②既承認の効能・効果の患者を対象とした使用成績調査が実施中であること等を考慮すると、本邦での使用実態下における化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

当該調査の安全性検討事項については、既承認の効能・効果の患者と化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと（7.R.3.1 参照）等を考慮し、現在実施中の製造販売後調査において安全性検討事項に設定されている CNS 障害及び CYP3A 誘導剤との併用時の安全性を設定することが適切であると判断した。

当該調査の調査予定症例数及び観察期間については、当該調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で、検討する必要があると判断した。

7.R.6.2 追加のリスク最小化活動について

本薬の初回承認時において、ILD 等の発現の懸念に対する製造販売後の安全性を確保するために、以下の承認条件を付した上で、追加のリスク最小化活動の一つとして、医薬品の使用条件の設定（医師要件及び施設要件の設定、処方医師による患者又は家族への説明、薬局への協力依頼等）を行うことが適当と判断されている（「平成 30 年 8 月 17 日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）。

[承認条件]

- 本薬が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本薬のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

本薬の製造販売後において、申請者の実施した「医薬品の使用条件の設定」の内容は以下の①～④のとおりであった。

① 本薬納入施設・医師要件の設定、及び納入前の確認

申請者は、本薬納入前に下記 i) 及び ii) の要件を満たすか確認を行った上で、本薬の納品を依頼した医療機関に対して納品の可否を判断する。

i) 施設要件

- がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ、肺癌の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師が在籍している施設
- 緊急時に十分な対応が可能な施設
- 呼吸器専門医が常勤又は常に連携が取れる施設

ii) 医師要件

- がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ、肺癌の診断及び治療に十分な知識と経験を有する医師
- 施設担当者が定期的に訪問することが可能な医師

- 申請者が依頼する本薬の安全対策に協力が可能である医師
- 特定使用成績調査に協力可能な医師

② 医療従事者及び薬局への事前説明

本薬納入前に、医師、薬剤師、看護師等の医療従事者、及び本薬の調剤を予定している薬局に対して、本薬の特性及び安全対策の説明を行い、必要な資材を提供する。

③ 治療確認シートの運用

医療従事者及び薬局に対して、患者への指導と治療確認シートの活用を依頼する⁷⁾。

④ 流通管理

申請者は、医療機関及び薬局に対する本薬の初回納入について、医薬品卸売販売業者の協力を得て、下記の施設に制限している。

- 施設要件及び医師要件が確認されていること。
- 本薬の特性及び安全対策についての説明を受けていること。

申請者は、「医薬品の使用条件の設定」の実施状況について、以下のように説明している。

令和3年2月28日時点で、本薬の処方を行った医師数⁸⁾は■■■■名であり、うち■■■■名は医師要件を満たしていることを確認している。残り■■名¹⁾の医師については、「がん患者の薬物療法に関する十分な知識と経験があり、かつ、肺癌の診断に十分な知識と経験を有する医師」の要件を満たしていなかったが、当該医師（かかりつけ医）が、がん拠点病院の医師及び要件を満たす施設との連携が取れていることを確認した。

また、令和3年2月28日時点で、本薬の納入医療機関数は■■■■施設であり、うち、■■■■施設は施設要件を満たしていることを確認している。残り■■施設については、「緊急時に十分な対応ができる施設」の要件を満たしていなかったものの、要件を満たす施設と連携が取れていることを確認した。

また、申請者は、今後のリスク最小化活動について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果に対する本薬の製造販売後の使用経験及び1006試験において、ILDに関する新たな安全性上の懸念は認められなかったこと（7.R.3.3参照）から、今後は、①「緊急時に十分に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、添付文書を参照して、適切と判断される症例についてのみ投与」されるように注意喚起されている警告欄を含め、添付文書の記

⁷⁾ 具体的な内容は以下のとおり。

- ① 申請者は、「医療従事者及び薬局への事前説明」を行い、治療確認シートを用いた運用への協力を求めるとともに、医師に治療確認シートを配布する。
- ② 医師は本薬を処方する際に、患者又はその家族に本薬の有効性、安全性及び発現する可能性のある副作用への対策等を十分に説明した上で、治療確認シートを患者に渡す。なお、治療確認シートには、本薬服用中に異常を感じた場合に速やかに医師に連絡を取れるよう担当医師名と緊急連絡先を記入しておく。
- ③ 薬剤師は、処方箋を持参した患者又はその家族に対し治療確認シートの提示を求め、医師による説明が理解できていることを確認し、本薬の調剤を行う。患者が治療確認シートを所持していなかった場合には、薬剤師は、医師から説明を受けていない可能性を考慮し、服薬指導の際に、初期症状や症状が現れた場合の速やかな医師への連絡の必要性等について十分に説明をするとともに、申請者に処方元の施設等に関する情報を連絡する。
- ④ 初回処方以降、医師は、処方時に患者が治療確認シートを所持していること及び緊急連絡先を把握していることを確認する。

⁸⁾ 既承認効能・効果を対象とした特定使用成績調査（全例調査）の契約施設における医師数。

載内容を遵守するよう適切に注意喚起した上で、医療機関及び薬局において適正使用がなされるよう情報提供を行い、②追加のリスク最小化活動として実施している医療従事者向け資材による情報提供を行うことにより、施設・医師等の要件の納入前確認を行わなくとも、引き続き患者のリスク管理は可能と考える。したがって、既承認の効能・効果に対する使用条件の設定に係るリスク最小化活動は終了可能であり、本一変申請に係る効能・効果に対する当該活動の実施は不要と判断した。なお、通常的安全性監視活動として3カ月に1回の頻度で実施しているILDの集積状況の確認については、使用条件の設定に係るリスク最小化活動の終了後も継続することとし、当該活動の終了前後におけるILDの発現の増加及び重篤化の有無の確認を行い、発現状況等に問題が認められた場合には、必要な措置を講じる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、「医薬品の使用条件の設定」は適切に行われたと考えることから、本項の冒頭に記載した承認条件は対応されたものと判断した。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。なお、1001試験の成績については、本薬の初回承認申請時に提出され、評価済みであることから、記載は省略する（「平成30年8月17日付け審査報告書 ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg」参照）。

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（1006試験）

有害事象は本薬群で全例、クリゾチニブ群で140/142例（98.6%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で144/149例（96.6%）、クリゾチニブ群で133/142例（93.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象は表10のとおりであった。

表10 いずれかの群で発現率が20%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.23.0)	例数 (%)			
	本薬群 149 例		クリゾチニブ群 142 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	149 (100)	115 (77.2)	140 (98.6)	86 (60.6)
胃腸障害				
下痢	32 (21.5)	2 (1.3)	74 (52.1)	1 (0.7)
便秘	26 (17.4)	0	42 (29.6)	1 (0.7)
悪心	22 (14.8)	1 (0.7)	74 (52.1)	3 (2.1)
嘔吐	19 (12.8)	1 (0.7)	55 (38.7)	2 (1.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
末梢性浮腫	65 (43.6)	5 (3.4)	44 (31.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	30 (20.1)	4 (2.7)	23 (16.2)	3 (2.1)
代謝及び栄養障害				
高トリグリセリド血症	78 (52.3)	24 (16.1)	6 (4.2)	0
高コレステロール血症	53 (35.6)	11 (7.4)	1 (0.7)	0
食欲減退	5 (3.4)	0	35 (24.6)	4 (2.8)
臨床検査				
血中コレステロール増加	59 (39.6)	13 (8.7)	4 (2.8)	0
体重増加	57 (38.3)	25 (16.8)	18 (12.7)	3 (2.1)
ALT 増加	26 (17.4)	4 (2.7)	48 (33.8)	6 (4.2)
AST 増加	21 (14.1)	3 (2.0)	39 (27.5)	5 (3.5)

重篤な有害事象は本薬群 51/149 例 (34.2%)、クリゾチニブ群 39/142 例 (27.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で肺炎 7 例 (4.7%)、呼吸困難及び呼吸不全各 4 例 (2.7%)、発熱 3 例 (2.0%)、気管支炎、胸水、心嚢液貯留、心不全、敗血症、背部痛及び肺臓炎各 2 例 (1.3%)、クリゾチニブ群で肺炎 5 例 (3.5%)、発熱 3 例 (2.1%)、悪性新生物進行、胸水、肺塞栓症及び肺臓炎各 2 例 (1.4%) であり、うち、本薬群の肺臓炎 2 例、呼吸不全及び心嚢液貯留各 1 例、クリゾチニブ群の肺臓炎 2 例、肺塞栓症 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 10/149 例 (6.7%)、クリゾチニブ群で 13/142 例 (9.2%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で錯乱状態 2 例 (1.3%)、クリゾチニブ群で胸水 3 例 (2.1%)、肺臓炎 2 例 (1.4%) であり、うち、本薬群の錯乱状態 2 例、クリゾチニブ群の肺臓炎 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 海外第 I 相試験 (1017 試験)

有害事象は 5/6 例 (83.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、2/6 例 (33.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、便習慣変化 4 例 (66.7%)、悪心及び頭痛各 2 例 (33.3%) であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の化学療法歴のない ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は当該患者に対する標準的治療の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、承認条件も含めた製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 3 年 10 月 13 日

申請品目

[販 売 名] ローブレナ錠 25 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ロルラチニブ
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 12 月 15 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、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 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (1006 試験) において、主要評価項目とされた PFS について、クリゾチニブ群に対する本薬群の優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、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 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認時等に注意が必要と判断された事象 (CNS 障害、ILD、QT 間隔延長、膵炎及び肝機能障害) であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、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 においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において申請どおり以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、ALK融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において、高血圧及び高血糖の発現時の本薬の用量調節基準として以下の旨を追加して設定した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する注意>

- 副作用発現時の本薬の休薬・減量・中止の目安について（既承認の内容に以下の旨を追加）。

副作用に対する休薬、減量又は中止基準の目安（既承認の内容に追加する部分のみ記載）

副作用	程度*	処置
高血圧	Grade 3 の場合	<ul style="list-style-type: none">Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。適切な治療を行っても高血圧が持続する場合は投与を中止する。
	Grade 4 の場合	<ul style="list-style-type: none">Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。再発の場合は投与を中止する。
高血糖	Grade 3 又は 4 の場合（適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合）	<ul style="list-style-type: none">血糖がコントロールできるまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。適切な治療を行っても高血糖が持続する場合は投与を中止する。

* : Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、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患者における本薬の安全性等を検討す

ることを目的とした製造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、既承認の効能・効果の患者と化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと等を考慮し、現在実施中の製造販売後調査において安全性検討事項に設定されている CNS 障害及び CYP3A 誘導剤との併用時の安全性を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況等を考慮した上で検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、製造販売後調査の実施について検討するよう申請者に指示し、申請者は、以下のように回答した。

- 下記の検討及び既承認の効能・効果の承認時より使用成績調査(全例調査)(安全性解析対象:*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 NSCLC 患者)が実施中であることを踏まえ、現在実施中の使用成績調査(全例調査)について、安全性解析対象を化学療法歴の有無を問わない、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に変更した上で、当該調査を継続する。
 - 既承認の効能・効果の患者と化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の安全性プロファイル及び有害事象の発現時期に明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本調査の安全性検討事項及び観察期間を変更する必要はないと考えること。
- 安全性検討事項に設定した事象の臨床試験における発現率等を考慮し、本調査の調査予定症例数を 683 例に変更⁹⁾し、このうち化学療法歴のない *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の登録予定症例数を 32 例と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画(案)について、表 11 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 12 及び表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

⁹⁾ 調査開始時点において、本調査の目標症例数は、*ALK* チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を 651 例収集することと設定されていた。

表 11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • CNS 障害 • ILD • QT 間隔延長 	<ul style="list-style-type: none"> • 肺炎 • 胚・胎児毒性 • 肝機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> • 肝機能障害患者への使用 • CYP3A 誘導剤との併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

今般の一変申請において変更なし

表 12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • <u>特定使用成績調査（全例調査）</u> 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者向け資料の作成及び提供</u>

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

表 13 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	CNS 障害のリスク因子及び CYP3A 誘導剤との併用が肝機能障害の発現に与える影響を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例（①ALK 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 NSCLC 患者及び②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）
観察期間	52 週間
調査予定症例数	683 例（上記②の対象患者については、32 例を登録予定）
主な調査項目	安全性検討事項：CNS 障害及び CYP3A 誘導剤との併用時の安全性 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。また、提出された資料から、平成 30 年 9 月 21 日の製造販売承認時に付された以下の承認条件について対応されたものと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 9 月 20 日まで）と設定する。

- 本剤が、肺癌の診断、化学療法に精通した医師によって処方されるとともに、本剤のリスク等について十分に管理・説明できる医療機関及び薬局においてのみ取扱われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

本品目は、条件付き早期承認制度の適用対象（平成 30 年 6 月 8 日付け薬生薬審発 0608 第 2 号）であり、本申請において、*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした検証的な臨床試験成績が提出され、本品目の有効性及び安全性について、医療現場に情報提供されることから、当該条件も対応されたものと判断する。

[効能・効果]（取消線部削除）

~~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

[用法・用量]（変更なし）

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。

[承認条件]

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

[警告]（変更なし）

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]（変更なし）

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

[効能・効果に関連する注意]（下線部追記、取消線部削除）

- ~~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* 融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
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・用量に関連する注意]（下線部追記）

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	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*1	処置
肺炎	アミラーゼ及びリパーゼの増加が Grade 2 以下で、画像検査で肺炎の所見を認める場合	アミラーゼ及びリパーゼの増加が 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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*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*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。
高血圧	Grade 3 の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 再発の場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 適切な治療を行っても高血圧が持続する場合は投与を中止する。
	Grade 4 の場合	<ul style="list-style-type: none"> Grade 1 以下に回復するまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。 再発の場合は投与を中止する。
高血糖	Grade 3 又は 4 の場合 (適切な治療を行っても 250 mg/dL を超える高血糖が持続する場合)	<ul style="list-style-type: none"> 血糖がコントロールできるまで休薬し、回復後、1 用量レベル減量して投与再開する。 適切な治療を行っても高血糖が持続する場合は投与を中止する。

副作用	程度*1	処置
その他の非血液学的毒性	Grade 3 の場合	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬*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*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*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。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる、*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、*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、*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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALK-TKI	anaplastic lymphoma kinase-tyrosine kinase inhibitor	ALK チロシンキナーゼ阻害剤
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BIRC	blinded independent review committee	盲検下での独立中央判定委員会
BID	bis in die	1日2回
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したロルラチニブ
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OS	overall survival	全生存期間
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TID	ter in die	1日3回
アレクチニブ		アレクチニブ塩酸塩
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		肺癌診療ガイドライン 2020年版 IV期非小細胞肺癌薬物療法 日本肺癌学会編
1001 試験		B7461001 試験
1004 試験		B7461004 試験
1005 試験		B7461005 試験
1006 試験		B7461006 試験
1007 試験		B7461007 試験
1008 試験		B7461008 試験
1011 試験		B7461011 試験
1012 試験		B7461012 試験

略語	英語	日本語
1016 試験		B7461016 試験
1017 試験		B7461017 試験
本薬		ロルラチニブ