ヘルネクシオス錠 60mg

に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60mg
文書名：	1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯
文書作成日：	10 January 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次.....2
1.　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 29 年 7 月 5 日付け薬生薬審発 0705 第 4 号「新医薬品の製造販売の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について等の一部改正について」の別紙 2 の 5（1）に作成要領が示されているが，その中の「当該内容が第 2 部（5）に記載できる場合は，第 1 部において提出を省略することができる。」との記述を基に，当該内容（1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯）を主に第 2 部（5）（臨床に関する概括評価）に記載した。

ゾンゲルチニブは，野生型上皮成長因子受容体（EGFR）を阻害しない，共有結合型の経口ヒト上皮成長因子受容体 2（HER2）選択的チロシンキナーゼ阻害剤である。

ゾンゲルチニブは，HER2 遺伝子の異常を有する進行固形癌患者の治療を目的として，HER2 変異陽性の非小細胞肺癌（NSCLC）の適応症で開発中である。

現時点でゾンゲルチニブが承認されている国はない。米国では 2024 年 8 月に HER2 変異陽性の NSCLC の適応症で Breakthrough Therapy を取得しており，2024 年 12 月に医薬品製造販売承認申請し，現在審査中である。

ゾンゲルチニブの製造販売承認申請に係る開発の経緯図を図 1: 1 に示す。

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

図 1: 1　　開発の経緯図

資料の種類			[redacted]	CTD項番号
品質		原薬		3.2.S
		製剤		3.2.P
非臨床	薬理試験	効力を裏付ける試験		4.2.1.1
		安全性薬理		4.2.1.3
	薬物動態試験			4.2.2
	毒性試験	反復投与毒性		4.2.3.2
		生殖発生毒性		4.2.3.5
		局所刺激性		4.2.3.6
		その他の毒性		4.2.3.7
臨床	第Ia/Ib相	1479-0001試験	7 ～ 継続中	5.3.5.2-01
	第I相	相対バイオアベイラビリティ（1479-0003試験）	6 ～ 9	5.3.1.1-02
		薬物相互作用（1479-0004試験）	4 ～ 6	5.3.3.4-01
		ADME（1479-0006試験）	8 ～ 10	5.3.3.1-01
		食事の影響（1479-0010試験）	10 ～ 1	5.3.1.1-01
		薬物相互作用（1479-0011試験）	9 ～ 12	5.3.3.4-02
		CYPカクテル試験（1479-0014試験）	7 ～ 10	5.3.3.4-05
		トランスポーターカクテル試験（1479-0015試験）	8 ～ 12	5.3.3.4-06
		生物学的同等性（1479-0019試験）	4 ～ 7	5.3.1.2-01

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60mg
文書名：	1.6 外国における使用状況等に関する資料
文書作成日：	10 January 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　外国における使用状況 3
2.　外国における添付文書 3
2.1　企業中核データシート 3

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 外国における使用状況

ゾンゲルチニブは，2024 年 12 月に米国で医薬品製造販売承認申請し，現在，審査中である。

2. 外国における添付文書

2.1 企業中核データシート

企業中核データシート（CCDS）を添付する。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] ZONGERTINIB

[redacted] Zongertinib

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

非開示情報のため5～18頁削除

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

JAN あるいは販売名：	ゾンゲルチニブ
剤形・含量：	フィルムコート錠・60mg
文書名：	1.7 同種同効品一覧表
文書作成日：	7 August 2025

Proprietary confidential information
© 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies. All rights reserved.
This document may not - in full or in part - be passed on, reproduced, published or otherwise used without prior written permission

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

目　次

目　次 2
1.　同種同効品一覧表 3

Proprietary confidential information © 2025 Boehringer Ingelheim International GmbH or one or more of its affiliated companies

1. 同種同効品一覧表

本剤及び本剤の同種同効品について表 1.7: 1 及び表 1.7: 2 に示す。

表 1.7: 1 同種同効品一覧表（1/2）

販売名	ヘルネクシオス錠 60mg	エンハーツ点滴静注用 100mg	ルマケラス錠 120mg
一般名	ゾンゲルチニブ	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）	ソトラシブ
会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	第一三共株式会社	アムジェン株式会社
効能又は効果	がん化学療法後に増悪した *HER2（ERBB2）*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 化学療法歴のある HER2 低発現の手術不能又は再発乳癌 がん化学療法後に増悪した *HER2（ERBB2）*遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	がん化学療法後に増悪した KRAS G12C 変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
添付文書改訂日	-	2025 年 3 月改訂（第 11 版）	2024 年 2 月改訂（第 5 版）

表 1.7: 2　　同種同効品一覧表（2/2）

販売名	ローブレナ錠 25mg／ローブレナ錠 100mg	キイトルーダ点滴静注 100mg	オプジーボ点滴静注 20mg／オプジーボ点滴静注 100mg／オプジーボ点滴静注 120mg／オプジーボ点滴静注 240mg
一般名	ロルラチニブ	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）	ニボルマブ（遺伝子組換え）
会社名	ファイザー株式会社	MSD 株式会社	小野薬品工業株式会社
効能又は効果	*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前・術後補助療法 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 腎細胞癌における術後補助療法 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 PD-L1 陽性のホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌 ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性で再発高リスクの乳癌における術前・術後薬物療法 進行・再発の子宮体癌 がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量（TMB-High）を有する進行・再発の固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る） 進行又は再発の子宮頸癌 局所進行子宮頸癌 再発又は難治性の原発性縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 治癒切除不能な胆道癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 非小細胞肺癌における術前補助療法 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 悪性中皮腫（悪性胸膜中皮腫を除く） がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する結腸・直腸癌 根治切除不能な進行・再発の食道癌 食道癌における術後補助療法 原発不明癌 尿路上皮癌における術後補助療法 根治切除不能な尿路上皮癌 根治切除不能な進行・再発の上皮系皮膚悪性腫瘍 切除不能な肝細胞癌
添付文書改訂日	2022 年 6 月改訂（第 4 版）	2025 年 7 月改訂（第 25 版）	2025 年 6 月改訂（第 24 版）

2025年３月改訂（第11版）
＊2024年４月改訂（第10版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年５月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 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、本剤の投与が適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本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症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。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT検査の実施等、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、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照］

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。［9.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2] 107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3]	浸透圧比[注3]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

4. 効能又は効果

○ 化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

5. 効能又は効果に関連する注意

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

5.1 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.4 参照］

5.4 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 HER2低発現の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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、HER2低発現が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
［17.1.4 参照］

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.6 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.5 参照］

5.7 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。

5.8 本剤の術前・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。

5.9 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、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.10 「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.6 参照］

5.11 トラスツズマブ（遺伝子組換え）を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.12 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.13 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。

®登録商標

6. 用法及び用量

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]		処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合		投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合		投与を中止する。
左室駆出率(LVEF)低下	40%≦LVEF≦45%	ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
		ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%		休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全			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。
Infusion reaction	Grade 1の場合		投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合		投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合		Grade 2以下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、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症			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。
貧血	Grade 3の場合		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、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4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。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合		投与を中止する。
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、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。
上記以外の副作用	Grade 3の場合		Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、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。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO_2)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。また、患者に対して、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指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者
間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 左室駆出率(LVEF)が低下している患者
LVEF低下を悪化させるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者
心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]
- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]
注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

＊9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後7ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

＊11.1.1 間質性肺疾患(10.2%)
重篤な間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

＊11.1.2 骨髄抑制(56.6%)
好中球数減少(37.0%)、貧血(29.5%)、白血球数減少(24.1%)、血小板数減少(23.0%)、リンパ球数減少(10.3%)、発熱性好中球減少症(0.8%)、汎血球減少症(0.1%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.5%)
重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
皮膚	脱毛症(35.2%)		発疹、皮膚色素過剰、そう痒症
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
＊消化器	悪心(69.8%)、嘔吐(34.5%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、胃炎、鼓腸
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全
＊その他	疲労(48.2%)	食欲減退	体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、脱水、霧視、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.3 調製後は速やかに使用すること。なお、調製後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。また、室温での調製及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.1、9.4.2参照]

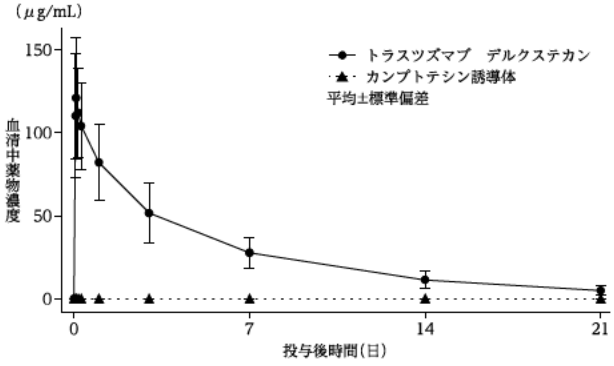
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50~6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93~75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
–：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00~7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75~7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	–	–

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
–：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブ デルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11),12)](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13)]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が98.9%(182/184例)に認められた。主な副作用は、悪心76.1%(140/184例)、脱毛症46.2%(85/184例)、疲労44.0%(81/184例)、嘔吐42.4%(78/184例)、好中球数減少29.9%(55/184例)、食欲減退28.3%(52/184例)、貧血及び下痢各21.7%(40/184例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は23.3%(7/30例)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

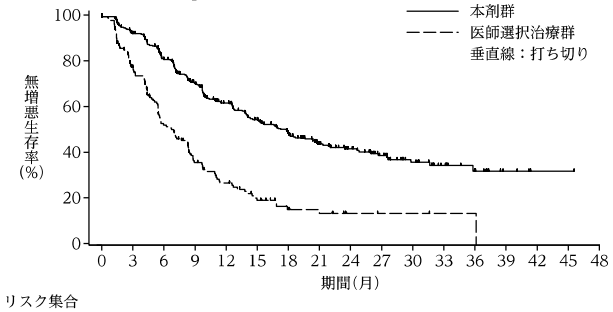
＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14)]。本剤群では本剤 5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が97.5%(394/404例)に認められた。主な副作用は、悪心68.6%(277/404例)、疲労51.7%(209/404例)、脱毛症35.1%(142/404例)、好中球数減少33.2%(134/404例)、嘔吐32.4%(131/404例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は13.3%(6/45例)に認められた。

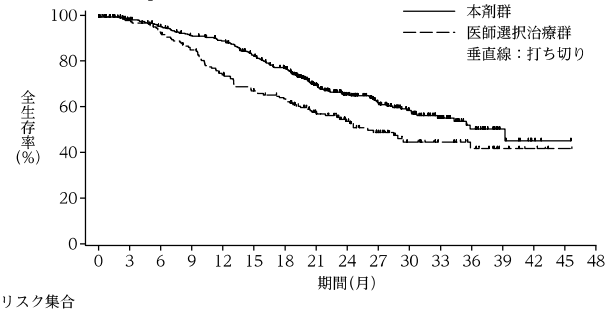
注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合																	
本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合																	
本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4)]HER2陽性[注5)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：P<0.000001、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が98.1%(252/257例)に認められた。主な副作用は、悪心72.8%(187/257例)、疲労44.7%(115/257例)、嘔吐44.0%(113/257例)、好中球数減少42.8%(110/257例)、脱毛症36.2%(93/257例)、貧血30.4%(78/257例)、白血球数減少30.0%(77/257例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は22.2%(8/36例)に認められた。

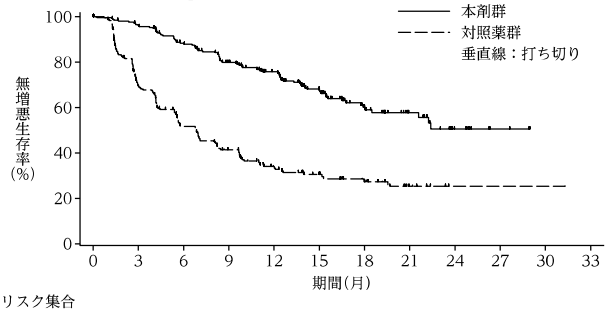
注4)次のいずれかの患者を対象とした。

・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。

・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合												
本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast04)

化学療法歴のある[注6)]HER2低発現[注7)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬(カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型])を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16)]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例(日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例)のうち、ホルモン受容体陽性集団494例(本剤群331例、医師選択治療群163例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団(ホルモン受容

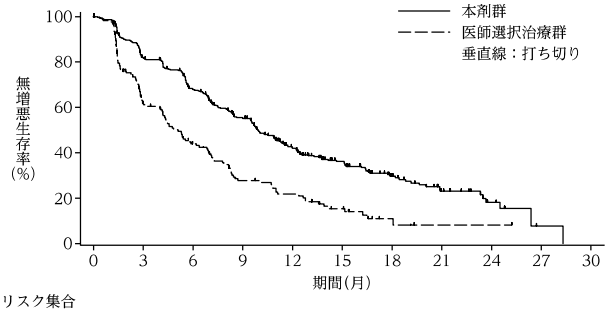
体陰性63例を含む）での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値［95%信頼区間］：本剤群9.9［9.0～11.3］ヵ月、医師選択治療群5.1［4.2～6.8］ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.50［0.40～0.63］、層別ログランク検定：$P<0.0001$、有意水準［両側］=0.05）。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（ホルモン受容体陽性集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.48～0.86］、層別ログランク検定：$P=0.0028$、有意水準［両側］=0.00748、全体集団：ハザード比［95%信頼区間］：0.64［0.49～0.84］、層別ログランク検定：$P=0.0010$、有意水準［両側］=0.00748）。

本剤群371例（日本人56例を含む）において、副作用が96.2%（357/371例）に認められた。主な副作用は、悪心73.0%（271/371例）、疲労47.7%（177/371例）、脱毛症37.7%（140/371例）、嘔吐34.0%（126/371例）、貧血及び好中球数減少各33.2%（123/371例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は26.8%（15/56例）に認められた。［5.3、5.5 参照］

注6）手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

注7）IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

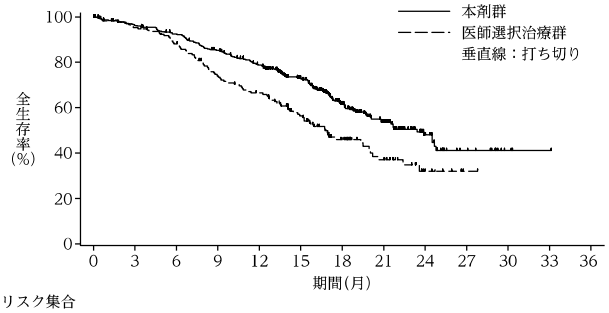
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合

本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Lung02）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異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て、無作為化試験を実施した[17]。被験者151例（日本人52例を含む）に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注8]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例（日本人23例を含む）[注9]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は53.8［39.5～67.8］%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例（日本人37例を含む）において、副作用が92.1%（93/101例）に認められた。主な副作用は、悪心59.4%（60/101例）、好中球数減少33.7%（34/101例）、貧血及び食欲減退各28.7%（29/101例）、疲労25.7%（26/101例）、便秘24.8%（25/101例）、白血球数減少23.8%（24/101例）、嘔吐22.8%（23/101例）等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は2.7%（1/37例）に認められた。［5.6 参照］

注8）がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

注9）本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

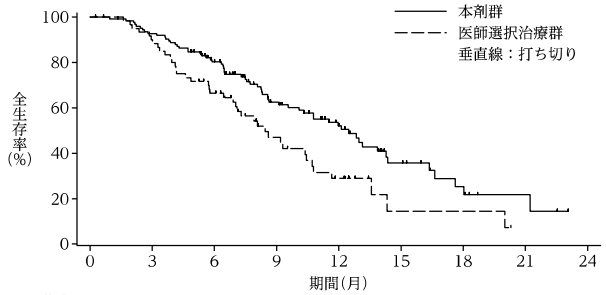
17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Gastric01）

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注10]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4),18)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例（日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例）のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例（日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は、本剤群で51.3［41.9～60.5］%、医師選択治療群で14.3［6.4～26.2］%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した（$P<0.0001$、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.59［0.39～0.88］、層別ログランク検定：$P=0.0097$、有意水準［両側］=0.0202）。

本剤群125例（日本人99例を含む）において、副作用が97.6%（122/125例）に認められた。主な副作用は、好中球数減少62.4%（78/125例）、悪心57.6%（72/125例）、食欲減退52.8%（66/125例）、貧血40.8%（51/125例）、血小板数減少38.4%（48/125例）、白血球数減少37.6%（47/125例）、倦怠感34.4%（43/125例）、下痢24.8%（31/125例）、脱毛症22.4%（28/125例）、リンパ球数減少21.6%（27/125例）、嘔吐20.8%（26/125例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は11.1%（11/99例）に認められた。［5.10 参照］

注10）IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[19)]。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[20]。また、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異(点突然変異又はエクソン20挿入変異)を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ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[21)、22)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

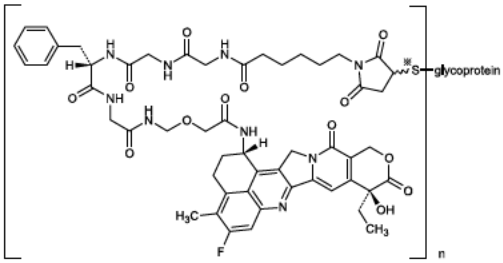
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)
(Trastuzumab Deruxtecan(Genetical Recombination))

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$(タンパク質部分、4本鎖)
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン((3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基)が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型(HER2)モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ1鎖)2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

21. 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。

22. 包装

1バイアル

23. 主要文献

1) 社内資料：反復投与毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3)
2) 社内資料：遺伝毒性試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4)
3) 社内資料：国際共同第Ⅰ相試験(DS8201-A-J101試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
4) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01)
5) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(DS8201-A-J102試験)(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
6) 社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
7) 社内資料：ヒト血球移行性試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
8) 社内資料：CYP分子種同定試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
9) 社内資料：排泄試験(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6)
10) 社内資料：*In vivo*代謝プロファイル(2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5)
11) 社内資料：トランスポーターを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
12) 社内資料：MRPを介した輸送試験(2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2)
13) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01)(2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5)
＊14) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02)
15) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03)
16) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験(DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04)
17) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02)(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
18) Shitara K, et al. : N Engl J Med. 2020 ; 382(25) : 2419-2430
19) 社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
20) 社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
21) 社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2)
22) 社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果(2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132(がん・医療用麻薬専用)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo　東京都中央区日本橋本町3-5-1

AMGEN

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年5月改訂（第4版）

貯　　法：室温保存
＊＊有効期間：36箇月

抗悪性腫瘍剤/KRAS G12C阻害剤
ソトラシブ錠

ルマケラス®錠120mg
LUMAKRAS® Tablets 120mg

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	30400AMX00014000
販売開始	2022年4月

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

1. 警告

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、本剤の使用が適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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ルマケラス錠120mg
有効成分	1錠中ソトラシブ120mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

色		黄色
剤形		フィルムコーティング錠
外形	表面	
	裏面	
	側面	
大きさ	長径	16.00mm
	短径	7.11mm
	厚さ	5.58mm
重量		618.0mg
識別コード		AMG

4. 効能又は効果

がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、KRAS G12C変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https：//www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html

5.2「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 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。

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはソトラシブとして960mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 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。240mg/日の投与量に対して忍容性が認められない場合は投与を中止すること。

本剤の減量レベル

減量レベル	投与量
通常投与量	960mg/日
1段階減量	480mg/日
2段階減量	240mg/日

副作用発現時の休薬、減量及び中止基準

副作用	程度	処置
肝機能障害[8.1、11.1.1参照]	症候性のGrade 2のAST増加若しくはALT増加 又は Grade 3以上のAST増加若しくはALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。
	正常値上限の3倍を超えるAST増加又はALT増加、かつ正常値上限の2倍を超える総ビリルビン増加	本剤の投与を中止する。
間質性肺疾患[8.2、11.1.2参照]	全Grade	本剤の投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3又は4（ただし、悪心、嘔吐、下痢は適切な処置を行っても症状が継続する場合）	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬し、回復後は1段階減量して投与再開できる。

注）GradeはNCI-CTCAE version 5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び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。[7.2、11.1.1参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（発熱、咳嗽、呼吸困難等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。[7.2、11.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.3 肝機能障害患者

＊9.3.1 中等度以上の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B又はC）

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。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[16.6.1参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、臨床曝露量（AUC）の約2.2倍の曝露に相当する用量で、胎児の体重減少及び中手骨骨化数の減少が認められている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はCYP3Aの基質となり、CYP3Aの誘導作用及びP-gp、BCRPの阻害作用を示す。また、本剤の溶解度はpHの上昇により低下する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A誘導剤 リファンピシン、フェニトイン、カルバマゼピン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤がCYP3Aを誘導することにより、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、トリアゾラム、ロミタピド等 [16.7.2参照]	これらの薬剤の有効性が減弱するおそれがある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
治療域の狭いP-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン、アトルバスタチン、メトトレキサート等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、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。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール等 H_2受容体拮抗剤 ファモチジン、ラニチジン、シメチジン等 [16.7.5、16.7.6参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用を避けることが望ましい。	これらの薬剤による胃内pHの上昇により本剤の溶解性が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加（16.3%）、AST増加（16.3%）等の肝機能障害があらわれることがある。[7.2、8.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患

肺臓炎（1.1%）等があらわれることがある。[7.2、8.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
感染症および寄生虫症			蜂巣炎、憩室炎、口腔カンジダ症、口腔真菌感染、膿疱性皮疹、上気道感染
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			血管筋脂肪腫
血液およびリンパ系障害		貧血、リンパ球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少	赤血球減少
免疫系障害			薬物過敏症
代謝および栄養障害		食欲減退、低カリウム血症、脱水、脂質異常症、高トリグリセリド血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症	低血糖、低ナトリウム血症
精神障害			錯乱状態、不眠症
神経系障害		頭痛、味覚不全	浮動性めまい、知覚過敏、過眠症、神経系障害、末梢性ニューロパチー
眼障害			霧視、視力障害、眼球乾燥症
心臓障害			洞性徐脈
血管障害			高血圧、低血圧、末梢冷感
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難	咳嗽、鼻閉、湿性咳嗽
胃腸障害	下痢（27.9%）、悪心（16.3%）、嘔吐、腹痛	口内乾燥、腹部膨満、便秘、消化不良、胃食道逆流性疾患、口内炎	呼気臭、鼓腸、口腔粘膜水疱形成
肝胆道系障害			肝炎
皮膚および皮下組織障害		斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、そう痒症、脱毛症、発疹	皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎、多汗症、寝汗、光線過敏性反応、紫斑、乾皮症
筋骨格系および結合組織障害		筋肉痛、関節痛	関節炎、筋力低下、変形性関節症
腎および尿路障害			白血球尿、頻尿、蛋白尿
生殖系および乳房障害			女性化乳房
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労（11.1%）	末梢性浮腫、無力症、倦怠感、発熱	びくびく感、限局性浮腫、粘膜の炎症、非心臓性胸痛、浮腫

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
臨床検査		体重減少、血中コレステロール増加、血中クレアチニン増加	AST減少、血中コルチコトロピン減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、コルチゾール減少、心電図QT延長、胃内pH低下、リパーゼ増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

粉砕や分割して使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

進行固形癌患者に、本剤180、360、720又は960mgを空腹時に1日1回反復経口投与[注]したときのソトラシブの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す。検討された用量範囲において、ソトラシブのC_{max}及びAUCは概ね類似した。反復投与した際、ソトラシブの蓄積は認められなかった（外国人データ）。[1)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

表1　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注1)]したときの1日目及び8日目の薬物動態パラメータ［幾何平均値（CV%）］

用量(mg)	投与(n)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}[注2)](hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$(ng·hr/mL)	$T_{1/2}$[注3)](hr)
180	1日目(6)	6,880(51%)	1.0(0.50-2.0)	43,600(57%)	5.71[注4)](0.815)
	8日目(6)	6,440(67%)	0.73(0.50-1.2)	31,700(89%)	5.13[注4)](1.99)
360	1日目(26)	6,190(64%)	1.1(0.57-6.2)	58,400[注5)](63%)	6.45[注6)](1.80)
	8日目(24)	6,310(43%)	1.0(0.50-4.0)	38,900[注5)](49%)	5.53[注7)](1.84)
720	1日目(11)	7,570(59%)	1.2(0.50-4.1)	84,000[注8)](57%)	6.45[注9)](1.95)
	8日目(11)	5,450(50%)	1.1(0.53-4.0)	42,100(49%)	4.75[注10)](1.16)
960	1日目(24)	8,400(59%)	1.5(0.25-4.8)	67,700[注5)](77%)	5.49[注6)](2.14)
	8日目(24)	5,390(65%)	1.1(0.22-6.5)	32,400[注11)](75%)	5.07[注12)](1.08)

注1)：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である、注2)：中央値（範囲）、注3)：平均値（標準偏差）、注4)：n＝5、注5)：n＝22、注6)：n＝17、注7)：n＝21、注8)：n＝9、注9)：n＝8、注10)：n＝7、注11)：n＝18、注12)：n＝15

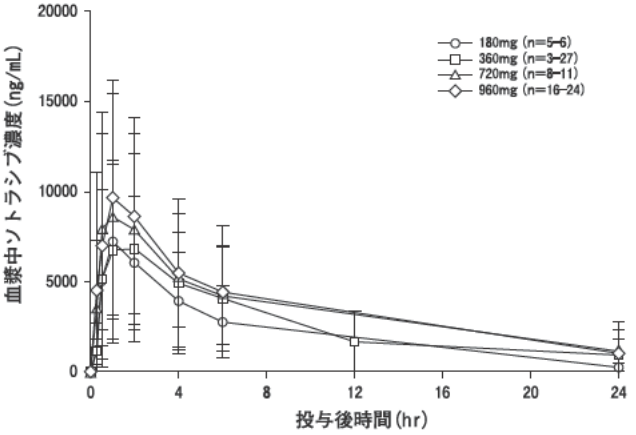


図1　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注]したときの1日目の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

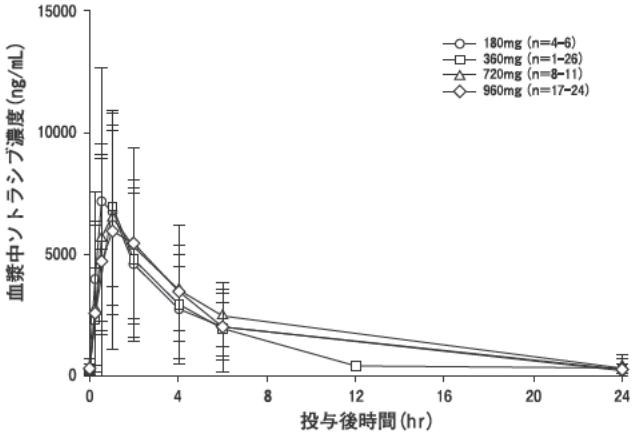


図2　進行固形癌患者に本剤180、360、720又は960mgを1日1回経口投与[注]したときの8日目の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

日本人固形癌患者に、本剤960mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときのソトラシブの薬物動態パラメータを以下に示す。[2)]

表2　日本人患者に本剤960mgを1日1回経口投与したときの1日目及び8日目の薬物動態パラメータ［幾何平均値（CV%）］

投与(n)	C_{max}(ng/mL)	T_{max}[注1)](hr)	$AUC_{0\text{-}24h}$[注2)](ng·hr/mL)	$T_{1/2}$[注2),3)](hr)
1日目(7)	5,190(50%)	2.0(0.53-6.1)	47,800(38%)	4.59(1.50)
8日目(8)	4,150(40%)	1.9(0.90-5.9)	25,400(23%)	3.95(0.832)

注1)：中央値（範囲）、注2)：n＝5、注3)：平均値（標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康被験者（14例）に本剤360mgを単回経口投与[注]したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.38であった（外国人データ）。[3)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

16.3 分布

非小細胞肺癌患者（21例）に本剤960mgを1日1回反復経口投与したときのソトラシブの定常状態における見かけの分布容積の幾何平均値は、211Lであった（外国人データ）。[1)]

ソトラシブのヒト血漿タンパク結合率は約89%であった（*in vitro*）。[4)]ソトラシブのヒト血液/血漿中濃度比は約0.7であった（*in vitro*）。[5)]

16.4 代謝

ソトラシブの代謝に関与する主な代謝酵素はCYP3Aである（*in vitro*）。[6)]

健康被験者（8例）に^{14}C-標識ソトラシブ720mgを単回経口投与[注]したとき、投与192時間後までの血漿中には、主に未変化体、M10（システイン付加体）及びM24（ピペラジンアクリルアミドが脱離した酸化体）が認められ、血漿中総放射能のそれぞれ17.1%、26.8%及び7.81%を占めた（外国人データ）。[7)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

16.5 排泄

健康被験者（8例）に^{14}C-標識ソトラシブ720mgを単回経口投与[注]したとき、投与312時間後までに、投与された全放射能の74.4%が糞中に、5.81%が尿中に排泄された。また、投与192時間後までに、投与された全放射能の53.0%が糞中に、1.39%が尿中に、それぞれ未変化体として排泄された（外国人データ）。[7)]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

＊16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）5例、並びに健康被験者7例に、本剤960mgを単回経口投与したときの血漿中総濃度のC_{max}（蛋白非結合形濃度のC_{max}）の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれ

ぞれ0.955（2.18）及び1.43（6.66）であった。また、血漿中総濃度のAUC_{inf}（蛋白非結合形濃度のAUC_{inf}）の最小二乗幾何平均値の比は、健康被験者に比べて中等度及び重度の肝機能障害患者でそれぞれ0.746（1.81）及び1.04（6.32）であった（外国人データ）。[8]［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康被験者（14例）にリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）600mgを1日1回15日間反復経口投与し、本剤960mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.647及び0.487であった（外国人データ）。[9]［10.2参照］

16.7.2 ミダゾラム

非小細胞肺癌患者（7例）に本剤960mgを1日1回15日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3A基質）2mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{6h}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.52及び0.47であった（外国人データ）。[10]［10.2参照］

16.7.3 ジゴキシン

健康被験者（14例）に本剤960mg及びジゴキシン（P-gp基質）0.5mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対する本剤併用投与時のジゴキシンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.91及び1.21であった（外国人データ）。[11]［10.2参照］

16.7.4 ロスバスタチン

健康被験者（13例）に本剤960mg及びロスバスタチン（BCRP基質）10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対する本剤併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.70及び1.34であった（外国人データ）。[12]［10.2参照］

16.7.5 オメプラゾール

(1) 健康被験者（14例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤960mgを空腹時に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.431及び0.576であった（外国人データ）。[13]［10.2参照］

(2) 健康被験者（13例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40mgを1日1回6日間反復経口投与し、本剤960mgを中脂肪食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.349及び0.414であった（外国人データ）。[14]［10.2参照］

16.7.6 ファモチジン

健康被験者（14例）に本剤960mgを中脂肪食後に単回投与、並びにファモチジン（H_2受容体拮抗剤）40mgを本剤投与10時間前及び2時間後に経口投与したとき、本剤単独投与時に対するファモチジン併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{last}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.654及び0.619であった（外国人データ）。[14]［10.2参照］

16.7.7 その他

(1) 健康被験者（14例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日2回経口投与後に4日間1日1回反復経口投与し、本剤360mgを単回経口投与[注]したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のソトラシブのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び1.26であった（外国人データ）。[15]

注）：本剤の承認用法・用量は960mgを1日1回経口投与である。

(2) 健康被験者（13例）に本剤960mg及びメトホルミン（MATE1及びMATE2-K基質）850mgを単回経口投与したとき、メトホルミン単独投与時に対する本剤併用投与時のメトホルミンのC_{max}及びAUC_{inf}の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ0.996及び0.985であった（外国人データ）。[16]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（20170543試験、CodeBreaK 100試験）

がん化学療法後に増悪したKRAS G12C変異陽性の切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象とした国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験の第Ⅱ相パートにおいて、非小細胞肺癌患者126例（日本人11例を含む）に本剤960mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST ver.1.1に基づく独立中央画像判定機関による奏効率（データカットオフ日：2020年9月1日）は、有効性評価対象[注1)]123例（日本人10例を含む）で37.4%（95%信頼区間：28.8，46.6）であった。[17]

安全性評価対象[注2)]190例（日本人13例を含む）中128例（67.4%）に副作用が認められ、主な副作用（発現率5%以上）は、下痢（27.9%）、悪心、ALT増加、AST増加（各16.3%）、疲労（11.1%）、血中アルカリホスファターゼ増加（7.9%）、嘔吐（7.4%）及び腹痛（5.3%）であった。[5.2参照]

注1）中央判定によりベースライン時に測定可能病変を有さないと判定された3例（日本人1例を含む）が除外された。

注2）第Ⅰ相及び第Ⅱ相パートにおいて本剤960mgを1回以上投与された非小細胞肺癌患者

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ソトラシブは、KRAS G12C変異を有するKRASに対する阻害作用を有する低分子化合物である。ソトラシブは、G12C変異を有するKRASに結合することで、KRASの活性化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

18.2 抗腫瘍効果

ソトラシブは、KRAS G12C変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H358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。[18]

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ソトラシブ（Sotorasib）

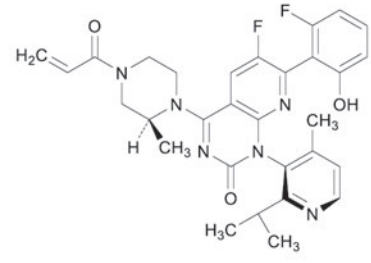
化学名：（1*M*）-6-Fluoro-7-（2-fluoro-6-hydroxyphenyl）-1-［4-methyl-2-（propan-2-yl）pyridin-3-yl］-4-［（2*S*）-2-methyl-4-（prop-2-enoyl）piperazin-1-yl］pyrido［2,3-*d*］pyrimidin-2（1*H*）-one

分子式：$C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

分子量：560.59

性　状：白色～薄い褐色の粉末である。水にほとんど溶けず、エタノールにやや溶けにくい。

化学構造式：



分配係数：Log D＝2.44（n-オクタノール/pH7.4 リン酸塩緩衝液）

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

56錠［8錠（PTP）×7］

＊23．主要文献

1）社内資料：20170543試験　患者における薬物動態（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.1）
2）社内資料：20170543試験　日本人患者における薬物動態（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.5.1）
3）社内資料：20190316試験　食事の影響を検討した試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.1）
4）社内資料：150530試験　ソトラシブのヒト血漿タンパク結合率（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.4）
5）社内資料：150532試験　ソトラシブのヒト血液/血漿中濃度比（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.1）
6）社内資料：150537試験　ソトラシブのヒトにおける代謝（2022年1月20日承認、CTD 2.6.4.5.2）
7）社内資料：20190321試験　マスバランス試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.2.2.1.2）
8）社内資料：20200362試験　肝機能障害患者における薬物動態試験
9）社内資料：20190319試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.7）
10）社内資料：20170543試験　薬物相互作用サブスタディ（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.10）
11）社内資料：20190315試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.4）
12）社内資料：20200426試験　薬物相互作用試験
13）社内資料：20190320試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.8）
14）社内資料：20200199試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.9）
15）社内資料：20190318試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.6）
16）社内資料：20190317試験　薬物相互作用試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.5）
17）社内資料：20170543試験　国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（2022年1月20日承認、CTD 2.7.6.11）
18）Canon J, et al.：Nature. 2019；575：217-223.

24．文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

＊＊2022年6月改訂（第4版）
＊2022年2月改訂

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ロルラチニブ錠

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

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

	25mg	100mg
承認番号	23000AMX00822	23000AMX00823
販売開始	2018年11月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤の投与にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 リファンピシンを投与中の患者［10.1、15.2.2、16.7.2参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ローブレナ錠25mg	ローブレナ錠100mg
有効成分	1錠中 ロルラチニブ　25mg	1錠中 ロルラチニブ　100mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、乳糖水和物、マクロゴール4000、トリアセチン、黒酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）			識別コード	色調等
	上面	下面	側面		
ローブレナ錠25mg				25 LLN	ごく薄い紅色 フィルムコーティング錠
	直径 8.0		厚さ 約4.0		
ローブレナ錠100mg				LLN 100	暗い淡紅色 フィルムコーティング錠
	長径 17.0	短径 8.5	厚さ 約5.4		

4. 効能又は効果

***ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌**

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：
https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、休薬・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	100mg/日
一次減量	75mg/日
二次減量	50mg/日
中止	50mg/日で忍容性が得られない場合は投与を中止すること

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[a)]	処置
膵炎 ［11.1.4参照］	アミラーゼ及びリパーゼの増加がGrade2以下で、画像検査で膵炎の所見を認める場合	アミラーゼ及びリパーゼの増加がGrade2以下で、画像検査でベースラインに回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade3又は4の場合	投与を中止する。
間質性肺疾患 ［8.1、9.1.1、11.1.1参照］	Grade1で、症候性の場合	・ベースラインに回復するまで休薬し、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。
	Grade2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。
	Grade3又は4の場合	投与を中止する。
QT間隔延長 ［8.2、9.1.2、11.1.2参照］	Grade3の場合	Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade4の場合	投与を中止する。
左室駆出率低下	Grade3又は4の場合	投与を中止する。
房室ブロック	第1度房室ブロック	症候性の場合：無症候性に回復するまで休薬し、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[b)]。
	完全房室ブロック	無症候性かつPR間隔が200msec未満に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する[b)]。
＊＊中枢神経系障害（言語障害、記憶障害、認知障害等を含む）、精神障害（気分障害、幻覚等を含む）、睡眠障害、視覚障害 ［11.1.3参照］	Grade1の場合	同一用量で投与継続する又はベースラインに回復するまで休薬し、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。
	Grade2又は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。
	Grade4の場合	投与を中止する。
高脂血症（総コレステロール又はトリグリセリドの増加）	Grade3の場合	同一用量で投与継続する又はGrade2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade4の場合	Grade2以下に回復するまで休薬し、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。

副作用	程度[a)]	処置
高血圧	Grade3の場合	・Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。 ・再発の場合、Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・適切な治療を行っても高血圧が持続する場合は投与を中止する。
	Grade4の場合	・Grade1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。 ・再発の場合は投与を中止する。
高血糖	Grade3又は4の場合（適切な治療を行っても250mg/dLを超える高血糖が持続する場合）	・血糖がコントロールできるまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。 ・適切な治療を行っても高血糖が持続する場合は投与を中止する。
その他の非血液学的毒性	Grade3の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬[c)]し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量にて投与再開する。
	Grade4の場合	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬[c)]し、回復後、1用量レベル減量して投与再開又は投与中止する。
リンパ球減少症	Grade3又は4の場合	同一用量で投与継続する[d)]又はGrade1以下もしくはベースライン値に回復するまで休薬し、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	Grade3又は4の場合	Grade1以下又はベースライン値に回復するまで休薬し、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。

a）GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。
b）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。
c）無症候性のGrade4の高尿酸血症又はGrade3の低リン酸血症は投与継続可とする。また、適切な治療を行ってもGrade3又は4の悪心、嘔吐又は下痢が持続する場合は、用量調節を行う。
d）感染又はその他の臨床的に重大な毒性所見がない場合。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。また、胸部CT検査等の実施など、患者の状態を十分観察すること。必要に応じて動脈血酸素分圧（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。［7.、9.1.1、11.1.1参照］

8.2 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［7.、9.1.2、11.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。［7.、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現するおそれがある。［7.、8.2、11.1.2参照］

＊9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者（30mL/min＞eGFR）

減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。［16.6.1参照］

9.2.2 中等度の腎機能障害患者（60mL/min＞eGFR≧30mL/min）

患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分に注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがある。［16.6.1参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害のある患者

中等度以上の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施されていない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性は、本剤投与中及び最終投与後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。遺伝毒性試験において、染色体異常誘発作用が認められた[1,2)]。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット及びウサギを用いた動物試験において、臨床曝露量の1.2倍（ラット）又は下回る曝露量（ウサギ）から早期及び後期胚吸収、着床後死亡の増加及び胎児生存率の低下からなる胚・胎児死亡率の増加、並びに胎児体重減少（ラットのみ）及び奇形（腹壁破裂、脳室の拡張等からなる複合奇形を含む）が認められ、4.6倍（ラット）及び3.4倍（ウサギ）以上の曝露量では全胎児死亡又は流産が認められた。［9.4.1参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3Aにより代謝される。また、本剤はCYP3A及びP糖蛋白質（P-gp）を誘導することが示されている。［16.4参照］

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン（リファジン等）［2.2、15.2.2、16.7.2参照］	ALT及びASTが上昇するおそれがある。	機序不明

10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3A阻害剤 イトラコナゾール、クラリスロマイシン、ボリコナゾール等 ［16.7.1、16.7.6参照］	本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、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。	これらの薬剤がCYP3Aを阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
＊	フェニトイン、カルバマゼピン ［15.2.2参照］	ALT及びASTが上昇するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。やむを得ず併用する場合には、肝機能検査を実施する等の十分な観察を行うこと。	機序不明
	CYP3A誘導剤 フェニトイン、モダフィニル、デキサメタゾン等 ［16.7.2、16.7.3参照］	本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、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。	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 ［16.7.4参照］	これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がCYP3Aを誘導することにより、これらの薬剤の代謝が亢進し、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等 ［16.7.5参照］	これらの薬剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱する可能性がある。	本剤がP-gpを誘導することにより、これらの薬剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（0.9%）

［7.、8.1、9.1.1参照］

11.1.2 QT間隔延長（5.2%）

［7.、8.2、9.1.2参照］

****11.1.3 中枢神経系障害**（20.8%）、**精神障害**（15.8%）

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

11.1.4 膵炎（10.1%）

［7.参照］

11.1.5 肝機能障害（18.2%）

ALT、AST等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	20%以上	10%以上20%未満	10%未満
**精神・神経系	末梢性ニューロパチー（感覚鈍麻、筋力低下等）（27.1%）		浮動性めまい、頭痛、味覚異常、不眠症、失語症
筋骨格系			関節痛、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、四肢痛、筋痙縮、筋骨格硬直
循環器			不整脈（洞性徐脈、動悸、徐脈、第1度房室ブロック、洞性頻脈、頻脈等）、心臓障害（駆出率減少、左室機能不全、心嚢液貯留等）、高血圧
消化器		下痢	便秘、悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛、口内炎、鼓腸
腎臓			血中クレアチニン増加
代謝	高コレステロール血症（77.1%）、高トリグリセリド血症（61.1%）		高脂血症、高尿酸血症、高血糖、食欲亢進、脂質異常、低アルブミン血症、低比重リポ蛋白増加
血液			貧血、血小板減少、好中球減少
眼			視覚障害
耳			耳鳴
皮膚			発疹、脱毛症、発汗、皮膚乾燥、皮膚炎
呼吸器			呼吸困難
その他	浮腫（43.9%）、体重増加（21.0%）	疲労（無力症等）	顔面浮腫

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラット及びイヌを用いた動物試験において、臨床曝露量の4.2倍（ラット）又は下回る曝露量（イヌ）から、雄性生殖器への影響（精巣重量の減少、精巣精細管の変性及び萎縮、精巣上体管内の精子減少等）が認められた[3]。

*15.2.2 機序は不明だが、カニクイザルを用いた試験において、本剤を強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン、カルバマゼピン又はフェニトインと併用投与したところ、肝毒性所見として肝機能検査値上昇、肝細胞壊死及び空胞化が認められた[4]。［2.2、10.1、10.2参照］

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験において、日本人癌患者に本剤100mg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[5]。

日本人癌患者にロルラチニブ100mg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

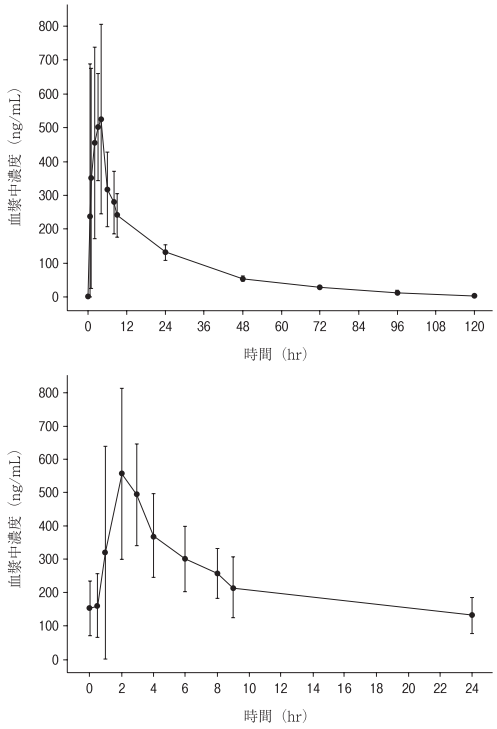
パラメータ（単位）	パラメータの要約統計量[a]	
	単回投与[b]（N=4）	反復投与[c]（N=7）
T_{max}（hr）	2.50（0.500-4.02）	2.00（1.00-3.08）
C_{max}（ng/mL）	783.2（20）	591.1（33）
AUC_{tau}（ng・hr/mL）	5913（19）	5233（41）
AUC_{inf}（ng・hr/mL）	9836（13）	算出せず
CL/F（L/hr）	10.18（13）	19.11（42）
$t_{1/2}$（hr）	20.8±3.80	算出せず

a）T_{max}は中央値（範囲）、$t_{1/2}$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。

b）単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた。

c）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100mgを単回経口投与[a]（上図）及び1日1回反復経口投与[b]（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）



a）単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた（n=4）。

b）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）。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人11例に本剤100mgを空腹時単回経口投与及び本剤50mg[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[6]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人27例に本剤100mgを食後（高脂肪食）及び空腹時単回経口投与したときのAUC_{inf}及びC_{max}の調整済み幾何平均値の%比（食後投与/空腹時投与）は、それぞれ104.7%及び90.9%であった[7]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人11例に本剤50mg[注1)]を単回静脈内投与[注1)]したときの分布容積は、305Lであった[6]（外国人データ）。

*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[8]。

16.4 代謝

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100mg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[9,10]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}C-標識ロルラチニブ100mg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

ルラチニブの未変化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[9]（外国人データ）。

＊16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能の異なる被験者に本剤100mgを単回経口投与したとき、腎機能正常被験者（eGFR≥90mL/min）と比べて、軽度の腎機能障害を有する被験者（90mL/min＞eGFR≥60mL/min）、中等度の腎機能障害を有する被験者（60mL/min＞eGFR≥30mL/min）及び重度の腎機能障害を有する被験者（30mL/min＞eGFR）における本剤のAUC_{inf}はそれぞれ104%、119%及び141%であり、C_{max}はそれぞれ101%、89%及び92%であった[11]（外国人データ）。なお、透析患者における検討は行っていない。［9.2.1、9.2.2参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人16例に本剤100mgを強いCYP3A阻害剤であるイトラコナゾール（200mgを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[12]（外国人データ）。［10.2参照］

＊16.7.2 リファンピシン

健康成人12例に本剤100mgを強いCYP3A誘導剤であるリファンピシン（600mgを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。また、機序は不明だが、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80～1,307IU/L及び118～1,338IU/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例及び4例であった。）が認められた[13]（外国人データ）。［2.2、10.1、10.2参照］

＊16.7.3 モダフィニル

健康成人12例に本剤100mgを中程度のCYP3A誘導剤であるモダフィニル（400mgを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23%及び22%減少した。本試験において、モダフィニル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肝障害は認められなかった[14]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 ミダゾラム

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者3例にCYP3Aの基質となる薬剤であるミダゾラム2mgを本剤（25mgを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[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 フェキソフェナジン

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者9例にP-gpの基質となる薬剤であるフェキソフェナジン60mgを本剤（100mgを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、フェキソフェナジンのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ67%及び63%減少した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ジルチアゼム、ベラパミル、エリスロマイシン、フルコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン（生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション）

健康成人に本剤（100mgを1日1回反復投与）を中程度のCYP3A阻害剤であるジルチアゼム（60mgを1日3回反復投与）、ベラパミル（80mgを1日3回反復投与）、エリスロマイシン（500mgを1日2回反復投与）及びフルコナゾール（200mgを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AUC_{tau}はそれぞれ12%、13%、22%及び57%増加すると推定された。

また、健康成人に本剤（100mgを1日1回反復投与）を弱いCYP3A阻害剤であるフルボキサミン（100mgを1日2回反復投与）及びフルオキセチン（20mgを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AUC_{tau}はそれぞれ14%及び7%増加すると推定された[17]。［10.2参照］

16.7.7 その他

(1) ラベプラゾール

健康成人27例に本剤100mgを空腹時にラベプラゾール（20mgを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[18]（外国人データ）。

(2) 本剤は*in vitro*試験において、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[19]。

注1）本剤の承認用法・用量は100mgを1日1回経口投与である。

注2）本剤とリファンピシンは併用禁忌である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

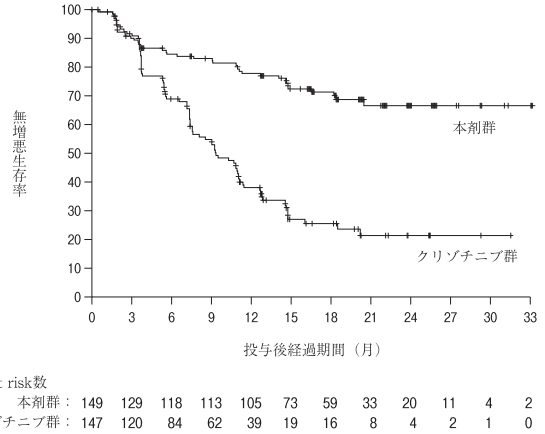
化学療法未治療[注)]の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者296例（うち日本人48例）に、本剤又はクリゾチニブを投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、クリゾチニブ群に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）[20]。

注）無作為化の12ヵ月以上前に術前又は術後補助療法が実施された患者の登録は認められた。

表 無増悪生存期間

	本剤群 (n=149)	クリゾチニブ群 (n=147)
中央値（月） （95%信頼区間）	推定不能 （推定不能，推定不能）	9.3 （7.6，11.1）
ハザード比 （95%信頼区間）	0.28 （0.191，0.413）	
p値[a)]	<0.0001	

a）層別ログランク検定（有意水準（片側）0.008）



at risk数

本剤群：	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
クリゾチニブ群：	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

図 無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

本剤が投与された安全性評価対象例149例中（日本人25例を含む）144例（96.6%）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（69.1%）、高トリグリセリド血症（62.4%）、浮腫（45.0%）、体重増加（26.2%）、末梢性ニューロパチー（22.1%）、認知障害（16.8%）、ALT増加（16.1%）、下痢（15.4%）等であった。

17.1.2 国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験

*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第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[21]。

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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[22]。

18.2 抗腫瘍作用

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[23,24]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ロルラチニブ（Lorlatinib）

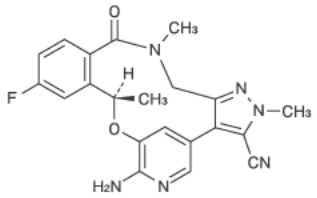
化学名：(10*R*)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile

分子式：$C_{21}H_{19}FN_6O_2$

分子量：406.41

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。

化学構造式：



分配係数（log P）：2.45（pH9、1-オクタノール/水）

21．承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22．包装

〈ローブレナ錠25mg〉

40錠［10錠（PTP）×4］

〈ローブレナ錠100mg〉

10錠［10錠（PTP）×1］

＊23．主要文献

1) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.12）
2) 社内資料：遺伝毒性試験（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.13）
3) 社内資料：反復投与毒性試験（雄性生殖器に対する影響）（2018年9月21日承認、CTD2.6.6.9.1.5）
4) 社内資料：反復投与毒性試験（CYP3A誘導剤との併用）
5) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
6) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2018年9月21日承認、CTD2.7.1.2.2.1）
7) 社内資料：食事の影響（2018年9月21日承認、CTD2.7.1.2.1.2）
8) 社内資料：血漿蛋白結合率（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.2）
9) 社内資料：ヒトにおける代謝および排泄（*in vivo*）（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1）
10) 社内資料：ヒトにおける代謝（*in vitro*）（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.3.2.3.1）
11) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態
12) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.3）
13) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.2）
14) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用
15) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.2.2.1）
16) 社内資料：フェキソフェナジンとの薬物相互作用
17) 社内資料：生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション
18) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用（2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.2.1.3.1）
19) 社内資料：薬物相互作用試験（*in vitro*）（2018年9月21日承認、CTD2.6.4.7）
20) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B7461006試験）
21) 社内資料：国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験（B7461001試験）（2018年9月21日承認、CTD2.7.3.2.3.2.1）
22) 社内資料：作用機序に関する試験（2018年9月21日承認、CTD2.6.2.1）
23) 社内資料：薬効薬理試験（*in vitro*）（2018年9月21日承認、CTD2.6.2.2.1）
24) 社内資料：薬効薬理試験（*in vivo*）（2018年9月21日承認、CTD2.6.2.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

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

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

®登録商標