**2026年8月改訂（第5版）
*2022年6月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ロルラチニブ錠

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 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

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。[16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）

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。[16.6.2参照]

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	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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イミプラミン、ピモジド、クロルプロマジン等		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

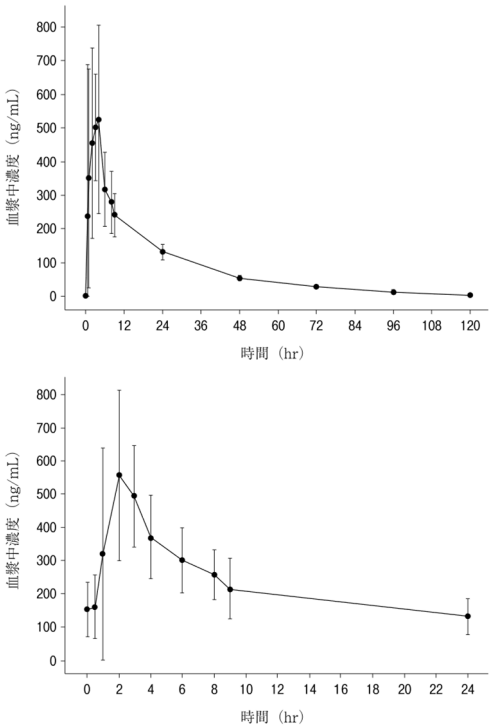
*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験において、日本人癌患者に本剤100mgを単回及び1日1回反復経口投与したときのロルラチニブの薬物動態パラメータ及び血中濃度推移を以下に示した。ロルラチニブの血中濃度は反復投与後15日までに定常状態に達すると考えられた[5]。

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

本剤100mgを単回経口投与したとき、正常腎機能者（eGFR≥90mL/min）と比べて、軽度の腎機能障害を有する患者（90mL/min>eGFR≥60mL/min）、中等度の腎機能障害を有する患者（60mL/min>eGFR≥30mL/min）及び重度の腎機能障害を有する患者（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］

**16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mgを単回経口投与したとき、正常肝機能者と比べて、中等度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類B）及び重度の肝機能障害を有する患者（Child-Pugh分類C）における本剤のAUC_{inf}はそれぞれ115%及び182%であり、C_{max}はそれぞれ95%及び85%であった[12]（外国人データ）。［9.3.1、9.3.2参照］

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[13]（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症例で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（各症例の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[14]（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症例で肝障害は認められなかった[15]（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[16]（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[17]（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[18]。［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[19]（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[20]。

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

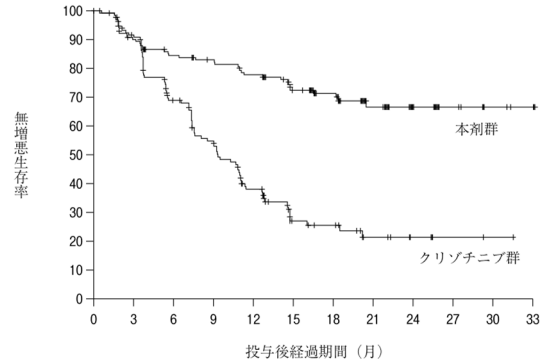
化学療法未治療[注)]の*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者296例（うち日本人48例）に、本剤又はクリゾチニブを投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、クリゾチニブ群に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）[21]。

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[22)]。

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[23)]。

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[24,25)]。

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)

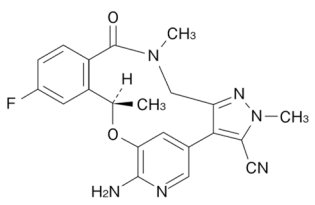
化学名：(10*R*)-7-Amino-12-fluoro-2,10,16-trimethyl-15-oxo-10,15,16,17-tetrahydro-2*H*-4,8-methenopyrazolo[4,3-*h*][2,5,11]benzoxadiazacyclotetradecine-3-carbonitrile

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患者における薬物動態
12) 社内資料：肝機能障害を有する患者における薬物動態
13) 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)
14) 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)
15) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用
16) 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)
17) 社内資料：フェキソフェナジンとの薬物相互作用
18) 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
19) 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)
20) 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)
21) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（B7461006試験)
22) 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)
23) 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)
24) 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)
25) 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
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

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