

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤／チロシンキナーゼ阻害剤  
ブリグチニブ錠

アルンブリグ®錠 30mg

アルンブリグ®錠 90mg

ALUNBRIG® Tablets 30mg &amp; 90mg

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| 剤形                              | フィルムコーティング錠  |
| 製剤の規制区分                         | 劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup><br>注) 注意－医師等の処方箋により使用すること   |
| 規格・含量                           | アルンブリグ錠 30mg：1錠中ブリグチニブとして 30mg<br>アルンブリグ錠 90mg：1錠中ブリグチニブとして 90mg   |
| 一般名                             | 和名：ブリグチニブ（JAN）<br>洋名：Brigatinib（JAN）   |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2021年1月22日<br>薬価基準収載年月日：2021年4月21日<br>販売開始年月日：2021年4月23日   |
| 製造販売（輸入）・<br>提携・販売会社名           | 製造販売元 武田薬品工業株式会社   |
| 医薬情報担当者の連絡先                     |  |
| 問い合わせ窓口                         | 武田薬品工業株式会社 くすり相談室<br>フリーダイヤル 0120-566-587<br>受付時間 9：00～17：30（土日祝日・弊社休業日を除く）<br>医療関係者向けホームページ <a href="https://www.takedamed.com/">https://www.takedamed.com/</a> |

本IFは2021年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

本剤は一部、国内承認外の用法及び用量を含む臨床試験に基づいて評価され、承認されたため、一部、国内承認外の用法及び用量を含む試験成績を掲載している。しかし、それらは、適応外使用を推奨するものではない。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 –日本病院薬剤師会–

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

---

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>I. 概要に関する項目</b>          |   |
| 1. 開発の経緯.....               | 1 |
| 2. 製品の治療学的特性.....           | 2 |
| 3. 製品の製剤学的特性.....           | 3 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.....     | 3 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....   | 3 |
| (1) 承認条件.....               | 3 |
| (2) 流通・使用上の制限事項.....        | 3 |
| 6. RMP の概要.....             | 3 |
| <b>II. 名称に関する項目</b>         |   |
| 1. 販売名.....                 | 4 |
| (1) 和名.....                 | 4 |
| (2) 洋名.....                 | 4 |
| (3) 名称の由来.....              | 4 |
| 2. 一般名.....                 | 4 |
| (1) 和名（命名法）.....            | 4 |
| (2) 洋名（命名法）.....            | 4 |
| (3) ステム（stem）.....          | 4 |
| 3. 構造式又は示性式.....            | 4 |
| 4. 分子式及び分子量.....            | 4 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質.....        | 4 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....      | 4 |
| <b>III. 有効成分に関する項目</b>      |   |
| 1. 物理化学的性質.....             | 5 |
| (1) 外観・性状.....              | 5 |
| (2) 溶解性.....                | 5 |
| (3) 吸湿性.....                | 5 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....     | 5 |
| (5) 酸塩基解離定数.....            | 5 |
| (6) 分配係数.....               | 5 |
| (7) その他の主な示性値.....          | 5 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性.....   | 5 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法.....      | 5 |
| <b>IV. 製剤に関する項目</b>         |   |
| 1. 剤形.....                  | 6 |
| (1) 剤形の区別.....              | 6 |
| (2) 製剤の外観及び性状.....          | 6 |
| (3) 識別コード.....              | 6 |
| (4) 製剤の物性.....              | 6 |
| (5) その他.....                | 6 |
| 2. 製剤の組成.....               | 6 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤..... | 6 |
| (2) 電解質等の濃度.....            | 6 |
| (3) 熱量.....                 | 6 |

|                        |                                   |    |
|------------------------|-----------------------------------|----|
| 3.                     | 添付溶解液の組成及び容量                      | 7  |
| 4.                     | 力価                                | 7  |
| 5.                     | 混入する可能性のある夾雑物                     | 7  |
| 6.                     | 製剤の各種条件下における安定性                   | 7  |
| 7.                     | 調製法及び溶解後の安定性                      | 7  |
| 8.                     | 他剤との配合変化（物理化学的变化）                 | 7  |
| 9.                     | 溶出性                               | 7  |
| 10.                    | 容器・包装                             | 7  |
|                        | (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 | 7  |
|                        | (2) 包装                            | 7  |
|                        | (3) 予備容量                          | 7  |
|                        | (4) 容器の材質                         | 7  |
| 11.                    | 別途提供される資材類                        | 8  |
| 12.                    | その他                               | 8  |
| <b>V. 治療に関する項目</b>     |                                   |    |
| 1.                     | 効能又は効果                            | 9  |
| 2.                     | 効能又は効果に関連する注意                     | 9  |
| 3.                     | 用法及び用量                            | 9  |
|                        | (1) 用法及び用量の解説                     | 9  |
|                        | (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠                | 10 |
| 4.                     | 用法及び用量に関連する注意                     | 13 |
| 5.                     | 臨床成績                              | 20 |
|                        | (1) 臨床データパッケージ                    | 20 |
|                        | (2) 臨床薬理試験                        | 22 |
|                        | (3) 用量反応探索試験                      | 23 |
|                        | (4) 検証的試験                         | 24 |
|                        | (5) 患者・病態別試験                      | 42 |
|                        | (6) 治療的使用                         | 42 |
|                        | (7) その他                           | 43 |
| <b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>  |                                   |    |
| 1.                     | 薬理的に関連ある化合物又は化合物群                 | 70 |
| 2.                     | 薬理作用                              | 70 |
|                        | (1) 作用部位・作用機序                     | 70 |
|                        | (2) 薬効を裏付ける試験成績                   | 71 |
|                        | (3) 作用発現時間・持続時間                   | 77 |
| <b>VII. 薬物動態に関する項目</b> |                                   |    |
| 1.                     | 血中濃度の推移                           | 78 |
|                        | (1) 治療上有効な血中濃度                    | 78 |
|                        | (2) 臨床試験で確認された血中濃度                | 78 |
|                        | (3) 中毒域                           | 79 |
|                        | (4) 食事・併用薬の影響                     | 79 |
| 2.                     | 薬物速度論的パラメータ                       | 80 |
|                        | (1) 解析方法                          | 80 |
|                        | (2) 吸収速度定数                        | 80 |
|                        | (3) 消失速度定数                        | 80 |
|                        | (4) クリアランス                        | 81 |

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| (5) 分布容積.....                    | 81 |
| (6) その他.....                     | 81 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析.....          | 81 |
| (1) 解析方法.....                    | 81 |
| (2) パラメータ変動要因.....               | 81 |
| 4. 吸収.....                       | 82 |
| 5. 分布.....                       | 82 |
| (1) 血液－脳関門通過性.....               | 82 |
| (2) 血液－胎盤関門通過性.....              | 82 |
| (3) 乳汁への移行性.....                 | 82 |
| (4) 髄液への移行性.....                 | 82 |
| (5) その他の組織への移行性.....             | 83 |
| (6) 血漿蛋白結合率.....                 | 83 |
| 6. 代謝.....                       | 83 |
| (1) 代謝部位及び代謝経路.....              | 83 |
| (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率..... | 84 |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合.....         | 85 |
| (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率.....     | 85 |
| 7. 排泄.....                       | 85 |
| 8. トランスポーターに関する情報.....           | 85 |
| 9. 透析等による除去率.....                | 86 |
| 10. 特定の背景を有する患者.....             | 86 |
| 11. その他.....                     | 88 |

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 1. 警告内容とその理由.....          | 89  |
| 2. 禁忌内容とその理由.....          | 89  |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..... | 89  |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..... | 90  |
| 5. 重要な基本的注意とその理由.....      | 90  |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....  | 90  |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者.....     | 90  |
| (2) 腎機能障害患者.....           | 91  |
| (3) 肝機能障害患者.....           | 92  |
| (4) 生殖能を有する者.....          | 93  |
| (5) 妊婦.....                | 94  |
| (6) 授乳婦.....               | 94  |
| (7) 小児等.....               | 94  |
| (8) 高齢者.....               | 94  |
| 7. 相互作用.....               | 94  |
| (1) 併用禁忌とその理由.....         | 94  |
| (2) 併用注意とその理由.....         | 95  |
| 8. 副作用.....                | 97  |
| (1) 重大な副作用と初期症状.....       | 97  |
| (2) その他の副作用.....           | 106 |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....       | 108 |
| 10. 過量投与.....              | 108 |
| 11. 適用上の注意.....            | 109 |

|   |     |
|---|-----|
| 12. その他の注意.....                           | 109 |
| (1) 臨床使用に基づく情報.....                       | 109 |
| (2) 非臨床試験に基づく情報.....                      | 109 |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>                    |     |
| 1. 薬理試験.....                              | 111 |
| (1) 薬効薬理試験.....                           | 111 |
| (2) 安全性薬理試験.....                          | 111 |
| (3) その他の薬理試験.....                         | 111 |
| 2. 毒性試験.....                              | 112 |
| (1) 単回投与毒性試験.....                         | 112 |
| (2) 反復投与毒性試験.....                         | 112 |
| (3) 遺伝毒性試験.....                           | 113 |
| (4) がん原性試験.....                           | 113 |
| (5) 生殖発生毒性試験.....                         | 114 |
| (6) 局所刺激性試験.....                          | 114 |
| (7) その他の特殊毒性.....                         | 114 |
| <b>X. 管理的事項に関する項目</b>                     |     |
| 1. 規制区分.....                              | 115 |
| 2. 有効期間.....                              | 115 |
| 3. 包装状態での貯法.....                          | 115 |
| 4. 取扱い上の注意.....                           | 115 |
| 5. 患者向け資材.....                            | 115 |
| 6. 同一成分・同効薬.....                          | 115 |
| 7. 国際誕生年月日.....                           | 115 |
| 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日..... | 115 |
| 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....    | 115 |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....           | 116 |
| 11. 再審査期間.....                            | 116 |
| 12. 投薬期間制限に関する情報.....                     | 116 |
| 13. 各種コード.....                            | 116 |
| 14. 保険給付上の注意.....                         | 116 |
| <b>X I . 文献</b>                           |     |
| 1. 引用文献.....                              | 117 |
| 2. その他の参考文献.....                          | 117 |
| <b>X II . 参考資料</b>                        |     |
| 1. 主な外国での発売状況.....                        | 118 |
| 2. 海外における臨床支援情報.....                      | 119 |
| <b>X III . 備考</b>                         |     |
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報.....      | 122 |
| (1) 粉砕.....                               | 122 |
| (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性.....             | 122 |
| 2. その他の関連資料.....                          | 122 |

## 略語集

| 略語       | 略語内容   |  |
|----------|--|--|
| ALCL     | Anaplastic large cell lymphoma   | ALK 陽性未分化大細胞リンパ腫                       |
| ALK      | anaplastic lymphoma kinase   | 未分化リンパ腫キナーゼ                            |
| BID      | twice daily  | 1日2回                                   |
| BIRC     | Blinded Independent Review Committee   | 盲検化された独立画像評価委員会                        |
| CR       | complete response  | 完全奏効                                   |
| DCR      | disease control rate   | 病勢コントロール率                              |
| DLT      | dose-limiting toxicity   | 用量制限毒性                                 |
| DOR      | duration of response   | 奏効期間                                   |
| EGFR     | epidermal growth factor receptor   | 上皮細胞増殖因子受容体                            |
| eGFR     | estimated glomerular filtration rate   | 推算糸球体ろ過量                               |
| EOPE     | early-onset pulmonary event  | 投与初期に発現する肺関連事象                         |
| EORTC    | European Organisation for Research and Treatment of Cancer   | —                                      |
| FAS      | full analysis set  | 最大の解析対象集団                              |
| FAS-P    | a subset of the FAS population consisting of first 47 patients in the main cohort of the refractory expansion part | FASのうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の47例の患者 |
| iDOR     | intracranial duration of response  | 頭蓋内奏効期間                                |
| iORR     | intracranial objective response rate   | 頭蓋内客観的奏効率                              |
| iPFS     | intracranial progression-free survival   | 頭蓋内無増悪生存期間                             |
| IRC      | independent review committee   | 独立画像評価委員会                              |
| MTD      | maximum tolerated dose   | 最大耐用量                                  |
| NSCLC    | non-small-cell lung cancer   | 非小細胞肺癌                                 |
| ORR      | objective response rate  | 客観的奏効率                                 |
| OS       | overall survival   | 全生存期間                                  |
| PD       | progressive disease  | 進行                                     |
| PFS      | progression-free survival  | 無増悪生存期間                                |
| PR       | partial response   | 部分奏効                                   |
| QD       | once daily   | 1日1回                                   |
| QLQ      | Quality of Life Questionnaire  | 生活の質に関する質問票                            |
| QLQ-LC13 | Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module   | —                                      |
| QOL      | quality of life  | 生活の質                                   |
| RP2D     | recommended Phase 2 dose   | 第II相推奨用量                               |
| SD       | stable disease   | 安定                                     |
| TKI      | tyrosine kinase inhibitor  | チロシンキナーゼ阻害剤                            |



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ブリグチニブは、米国 ARIAD Pharmaceuticals, Inc.が化学構造に基づく薬物設計プラットフォームを用いて、未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 阻害剤として創製した、新規経口チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である。

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) の治療は、ALK-TKI の導入により著しく向上したものの、一次治療、二次治療後に進行する、かつ脳転移をきたす例も未だ少なくない。このような ALK-TKI に対する臨床的耐性と関連する複数の ALK 遺伝子の二次変異が同定されている。こうした背景から、広範な ALK 二次変異体に対する強力な阻害活性を有し、かつ頑健な頭蓋内治療効果をもたらす十分な脳移行性を備えた汎 ALK-TKI (ALK 遺伝子について知られている複数の耐性変異を広く阻害できる薬剤) が必要とされている。

加えて、広範な ALK 二次変異体に対し阻害活性を有する ALK-TKI を一次治療に導入することは、耐性二次変異を克服し患者の予後の改善につながると考えられる。

ブリグチニブは、非臨床試験において、既存の ALK-TKI の臨床的耐性に関連する L1196M、I1171N、V1180L、G1202R など 17 種類の二次耐性変異型 ALK 融合蛋白発現細胞の生存を *in vitro* で抑制した。かつ、ALK 融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌 (NSCLC) 由来細胞や L1196M、G1269S、S1206R、G1202R 変異を有する ALK 融合蛋白発現細胞を皮下移植したマウスで腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ALK 依存性細胞を頭蓋内に移植したマウスに対し抗腫瘍活性を示し生存期間を延長した。

海外においては、クリゾチニブによる治療中に進行が認められた ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象に、二次治療における本剤の有効性及び安全性を検討した第 II 相試験 (AP26113-13-201 試験、ALTA 試験) 等の結果に基づき、2017 年 4 月に米国で「クリゾチニブ治療後に進行又は不耐容となった ALK 融合遺伝子陽性の転移性非小細胞肺癌」の効能又は効果で製造販売承認を取得し、2018 年 11 月には欧州で同様の効能又は効果で承認を取得した。

さらに、ALK-TKI 未治療の局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした海外第 III 相試験 (AP26113-13-301 試験、ALTA-1L 試験) (検証試験) 等により、一次治療における本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、ALK-TKI 未治療の患者への適応追加承認を 2020 年 4 月に欧州で、2020 年 5 月に米国で取得した。

2020 年 8 月末時点で、欧米等 34 の国又は地域で、ALK-TKI による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療を適応として承認されている。また、欧米加豪を含む 51 の国又は地域で、クリゾチニブ治療後の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する治療を適応として承認されている。

一方、日本国内では一次治療としてアレクチニブの使用頻度が高いため、アレクチニブ (又はアレクチニブ及びクリゾチニブ) 治療後に抵抗性となった患者、及びその他の ALK-TKI を含む 1 剤以上の投与歴のある患者を対象とした国内第 II 相試験 (Brigatinib-2001 試験、J-ALTA 試験) を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認された。

これら国内外の臨床試験の成績等に基づき、本剤は「ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」の効能又は効果で、2021 年 1 月に製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- (1) ブリグチニブは、ALK を阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり、非臨床において複数の二次耐性変異型 ALK への阻害活性を示した (*in vitro*)。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) ブリグチニブは、非臨床で腫瘍増殖抑制作用を示した (マウス)。  
(「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) ALK-TKI 未治療の局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する一次治療において、クリゾチニブに比べて PFS イベントのリスクを低下させた (海外データ)。  
- クリゾチニブを対照とした海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験、ALTA-1L 試験) (検証試験) において、盲検化された独立画像評価委員会 (BIRC) 判定による無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目) のクリゾチニブに対するブリグチニブのハザード比は 0.49 (95% CI : 0.32, 0.74,  $p=0.0006$  : log-rank 検定) であり、ブリグチニブのクリゾチニブに対する優越性が検証された (1 回目の中間解析 : 2018 年 2 月 19 日データカットオフ)。また、2 回目の中間解析 (2019 年 6 月 28 日データカットオフ) ではクリゾチニブに対するブリグチニブのハザード比は 0.49 (95% CI : 0.35, 0.68,  $p<0.0001$  : log-rank 検定) であった (海外データ)。  
(「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験 海外第Ⅲ相試験 : AP26113-13-301 試験 (ALTA-1L 試験)」の項参照)
- (4) 他の ALK-TKI に抵抗性又は不耐容となった ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する二次治療において、閾値奏効率を上回る確定 ORR が認められた (国内データ、海外データ)。  
- 国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験、J-ALTA 試験) において、アレクチニブ (又はアレクチニブ及びクリゾチニブ) 治療後に抵抗性となった患者における独立画像評価委員会 (IRC) 判定による確定客観的奏効率 (ORR) (主要評価項目) は 29.8% (14/47 例、95% CI : 16.53%, 44.17%) であった (主要解析 : 2019 年 9 月 26 日データカットオフ)。また、他の ALK-TKI 治療後に抵抗性となった 72 例のうち、ベースライン時に G1202R 変異を含む ALK キナーゼドメインの二次変異が確認された 14 例中 7 例で、IRC 判定による確定 ORR が認められた。  
(「V. 5. (7) その他 国内第Ⅱ相試験 : Brigatinib-2001 試験 (J-ALTA 試験)」の項参照)  
- 海外第Ⅱ相試験 (AP26113-13-201 試験、ALTA 試験) において、クリゾチニブ治療後に抵抗性となった患者における治験責任医師判定による確定 ORR (主要評価項目) は 56.4% \* (62/110 例、97.5% CI : 45.2%, 67.0%) であった (海外データ)。  
(「V. 5. (7) その他 海外第Ⅱ相試験 : AP26113-13-201 試験 (ALTA 試験)」の項参照)  
\* B 群 (本剤 90mg を 7 日間、その後 180mg に増量し 1 日 1 回経口投与) における結果。なお、A 群 (本剤 90mg を 1 日 1 回経口投与) は国内承認外の用法及び用量である。
- (5) 副作用  
重大な副作用として、間質性肺疾患 (6.3%)、膵炎 (頻度不明)、肝機能障害 (32.2%) があらわれることがある。  
主な副作用は、CK 上昇 (54.8%)、下痢 (40.4%)、高血圧、悪心、発疹、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇 (各 20%以上)、咳嗽、口内炎、嘔吐、便秘、食欲減退、腹痛、筋肉痛、光線過敏性反応、そう痒症、疲労 (各 5~20%未満) であった。  
(「V. 5. 臨床成績」及び「VIII. 8. 副作用」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

アルンプリグ錠は、1日1回経口投与する。

- 通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。（「V.3.用法及び用量」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

|  |    |
|--|----|
| 適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等   | 有無 |
| RMP  | 有  |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資料<br>・医療従事者向け資料：アルンプリグ錠を投与する際の留意事項<br>・患者向け資料：アルンプリグによる治療をうける患者さんへ | 有  |
| 最適使用推進ガイドライン   | 無  |
| 保険適用上の留意事項通知<br>使用薬剤の薬価（薬価基準）の一部改正等について（令和3年4月20日付、保医発0420第3号）（「X.14.保険給付上の注意」の項参照）      | 有  |

(2021年4月時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 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。（「I.6.RMPの概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

#### ■医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| 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】 |
| ・間質性肺疾患       | ・徐脈<br>・肝機能障害<br>・膵炎<br>・視覚障害<br>・胚・胎児毒性<br>・QT間隔延長<br>・肝機能障害患者における安全性<br>・腎機能障害患者における安全性 | なし        |
| 有効性に関する検討事項   |   |           |
| なし            |   |           |

#### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要  |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動  |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>・市販直後調査<br>・一般使用成績調査「非小細胞肺癌」<br>・日本人 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした第II相試験より継続する製造販売後臨床試験（Brigatinib-2001 試験） |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要   |
| なし   |

#### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要  |
|--|
| 通常のリスク最小化活動  |
| 追加のリスク最小化活動<br>・市販直後調査による情報提供<br>・医療従事者向け資料（アルンプリグ錠を投与する際の留意事項）の作成及び提供<br>・患者向け資料（アルンプリグによる治療をうける患者さんへ）の作成及び提供 |

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認すること。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

アルンブリグ錠 30mg

アルンブリグ錠 90mg

(2) 洋名

ALUNBRIG Tablets 30mg & 90mg

(3) 名称の由来

Alk+LUNg+BRIGatinib

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ブリグチニブ（JAN）

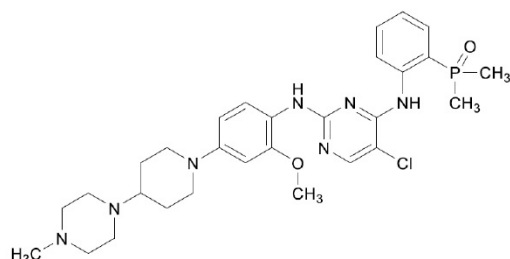
(2) 洋名（命名法）

Brigatinib（JAN）、brigatinib（r-INN）

(3) ステム（stem）

チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>P

分子量：584.09

### 5. 化学名（命名法）又は本質

{2-[(5-クロロ-2-{2-メトキシ-4-[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル]アニリノ}ピリ  
ミジン-4-イル)アミノ]フェニル}ジメチル-λ<sup>5</sup>-ホスファノン

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

AP26113

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

オフホワイト～ベージュの固体である。

##### (2) 溶解性

水に対して溶けにくい、pH 6.5 以下では溶けやすい。メタノールにやや溶けにくく、エタノール、*n*-プロピルアルコール、テトラヒドロフランに溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：212～218℃

##### (5) 酸塩基解離定数

1.73±0.02、3.65±0.01、4.72±0.01、8.04±0.01

##### (6) 分配係数

Log D：3.02 (pH=7.0)、Log P：2.69±0.02

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 試験      | 温度  | 湿度    | 光                 | 包装・保存形態                         | 保存期間   | 結果  |
|---------|-----|-------|-------------------|---------------------------------|--|-----|
| 長期保存試験  | 25℃ | 60%RH | —                 | 二重のポリエチレン袋（密閉）/高密度ポリエチレンドラム（密栓） | 36 ヶ月  | 規格内 |
| 加速試験    | 40℃ | 75%RH | —                 | 同上                              | 6 ヶ月   | 規格内 |
| 苛酷試験（光） | —   | —     | 白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ | シャーレ（包装なし）                      | 総照度：120 万 lux・h<br>総近紫外放射エネルギー：200W・h/m <sup>2</sup> | 規格内 |

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、水分、結晶形（長期試験及び加速試験）、微生物限度（長期試験）、定量法（含量）

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル

液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィー




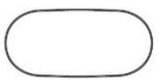

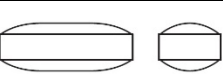
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

| 販売名      |    | アルンブリグ錠 30mg  | アルンブリグ錠 90mg  |
|----------|----|---|---|
| 剤形       |    | 円形のフィルムコーティング錠  | 楕円形のフィルムコーティング錠   |
| 錠剤の色     |    | 白色～オフホワイト   | 白色～オフホワイト   |
| 形状       | 上面 |  |  |
|          | 下面 |  |  |
|          | 側面 |  |  |
| 大きさ (mm) |    | 約 7.1 (直径)  | 約 14.8 (長径)<br>約 6.7 (短径)   |
| 厚さ (mm)  |    | 約 3.6   | 約 5.1   |
| 質量 (mg)  |    | 約 156   | 約 468   |

#### (3) 識別コード

アルンブリグ錠 30mg : U3

表示部位 : 錠剤、PTP シート

アルンブリグ錠 90mg : U7

表示部位 : 錠剤、PTP シート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

| 販売名  | アルンブリグ錠 30mg  | アルンブリグ錠 90mg       |
|------|---|--------------------|
| 有効成分 | 1 錠中ブリグチニブとして 30mg  | 1 錠中ブリグチニブとして 90mg |
| 添加剤  | 乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、疎水性コロイド状シリカ、ステアリン酸マグネシウム、タルク、マクロゴール 4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン |                    |

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤特有の分解生成物は認められていない。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

| 試験     | 温度  | 湿度    | 光                 | 保存形態    | 保存期間   | 結果  |
|--------|-----|-------|-------------------|---------|--|-----|
| 長期保存試験 | 30℃ | 75%RH | —                 | PTP 包装品 | 36 ヶ月  | 規格内 |
| 加速試験   | 40℃ | 75%RH | —                 | 同上      | 6 ヶ月   | 規格内 |
| 光安定性試験 | —   | —     | 白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ | 無包装     | 総照度：120 万 lux・h<br>総近紫外放射エネルギー：200W・h/m <sup>2</sup> | 規格内 |

測定項目：性状、純度試験（分解生成物）、水分、溶出性、定量法（含量）、微生物限度

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

パドル法

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

〈アルンブリグ錠 30mg〉

患者さん用パッケージ付 PTP 28 錠（14 錠シート×2）

〈アルンブリグ錠 90mg〉

患者さん用パッケージ付 PTP 14 錠（7 錠シート×2）

#### (3) 予備容量

該当しない

#### (4) 容器の材質

PTP シート、紙箱

**11. 別途提供される資材類**

該当資料なし

**12. その他**

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 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。

<解説>

5.1 本剤はALKに対する選択的阻害剤であり、本剤の投与対象であるALK融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌患者を適切に選択できるよう設定した。本剤の投与に先立ち、承認された体外診断薬用医薬品又は医療機器を用いて、ALK融合遺伝子陽性の検査を実施すること。

本剤の国内外で実施された臨床試験では、主にFISH法又はIHC法によりALK融合遺伝子陽性が確認された患者を対象とした。

本剤の有効性及び安全性を評価した国内外臨床試験の対象患者を以下に示す。

- ・国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001試験）：ALKチロシンキナーゼ阻害剤治療後に増悪したALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
- ・海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301試験）：ALKチロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のないALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性を検証した臨床試験は実施していない。したがって、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。

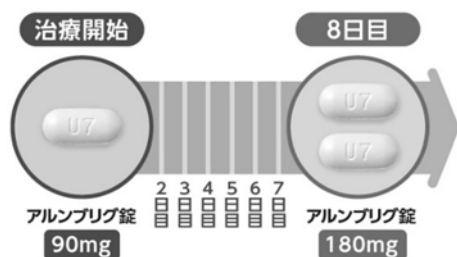
### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<解説>



## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量においては、7日間の導入期間に90mg 1日1回経口投与の後、180mg 1日1回経口投与（90mg 1日1回→180mg 1日1回）することとした。以下にその根拠を示す。

海外第I/II相試験（AP26113-11-101 試験）の第I相用量漸増パートでは安全性の所見、予備的な有効性、薬物動態に基づいて当初180mg 1日1回を第II相推奨用量（RP2D）と定めた。しかし180mg 1日1回で第II相パートを開始したところ、投与初期に急性の肺臓炎が認められた。この投与初期に発現した肺関連事象の発現割合と開始用量には関連がみられ、180mg 1日1回での投与前に7日間の90mg 1日1回の導入用量を設けたところ発現割合が低下した。臨床薬理解析からは、非臨床モデルに基づくALK融合蛋白（耐性変異を有するものを含む）に対する阻害活性が、90mg 1日1回及び90mg 1日1回→180mg 1日1回のいずれでも得られること、また、90mg 1日1回→180mg 1日1回では90mg 1日1回よりも良好な汎ALK阻害活性が得られることが予測された。

これらの結果に基づき、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者に最適な用量の探索のため、第II相試験では90mg 1日1回群及び90mg 1日1回→180mg 1日1回群の2種類の用量群を設定した。

海外第II相試験（AP26113-13-201 試験）では90mg 1日1回群及び90mg 1日1回→180mg 1日1回群の2種類の用量群を設定した。

有効性の評価では、90mg 1日1回→180mg 1日1回が90mg 1日1回に対して一貫して優れたベネフィットを示し、90mg 1日1回→180mg 1日1回の選択が支持された。特にPFSと頭蓋内奏効で臨床的に意義のある差異が認められた。

治験責任医師の判定による確定ORRは、90mg 1日1回→180mg 1日1回群で56.4%（97.5%CI：45.2, 67.0）、90mg 1日1回群で45.5%（97.5%CI：34.8, 56.5）であった。

- ・治験責任医師の判定によるPFSの中央値の推定値は、90mg 1日1回→180mg 1日1回群で15.6ヵ月、90mg 1日1回群で9.2ヵ月と90mg 1日1回→180mg 1日1回群でより長く、臨床的に意味のある延長であった。事後解析では、ハザード比は0.68（95%CI：0.49, 0.95）であった。
- ・OSの中央値の推定値は、90mg 1日1回→180mg 1日1回群で34.1ヵ月、90mg 1日1回群で29.5ヵ月であった。事後解析では、ハザード比は0.70（95%CI：0.46, 1.07）であった。
- ・IRCの判定による、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者を対象としたiORRは、90mg 1日1回→180mg 1日1回群で66.7%（12/18例）、90mg 1日1回群で50.0%（13/26例）であった。
- ・ベースライン時に脳転移病変（測定可否を問わない）を有した患者のiPFSの中央値の推定値は、90mg 1日1回→180mg 1日1回群で18.4ヵ月、90mg 1日1回群で12.8ヵ月であった。

国内第II相試験（Brigatinib-2001 試験）の安全性評価リードインパートでは90mg 1日1回→180mg 1日1回の日本人患者集団での安全性及び忍容性が確認された。再燃例対象拡大コホートの前治療がアレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）であった患者47例（FAS-P）及び、安全性評価リードインパートの患者を含めた種別を問わないALK-TKIによる前治療歴を有する患者72例（FAS）を対象として90mg 1日1回→180mg 1日1回の有効性及び安全性を評価した。有効性の評価では、FAS-P、FASともに臨床的に意義のある抗腫瘍効果が認められた（2019年9月26日データカットオフ）。

- ・IRCの判定による確定ORRはFAS-Pで30.6%（95%CI：16.530, 44.165）、FASで30.6%（95%CI：20.238, 42.532）であった。DCRは、FAS-Pで78.7%（95%CI：64.336, 89.297）、FASで73.6%（95%CI：61.897, 83.305）であった。

- ・ IRC の判定による PFS の中央値の推定値は、FAS-P で 7.3 ヶ月 (95%CI : 3.7, 未達)、FAS で 7.4 ヶ月 (95%CI : 5.5, 18.3) であった。
- ・ IRC の判定による DOR の中央値の推定値は、FAS-P で 6.1 ヶ月 (95%CI : 3.8, 未達)、FAS で 未達 (95%CI : 5.5, 未達) であった。

追加解析 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ) においても一貫して臨床的に意義のある有効性が認められた。

また、安全性上も新しく特定された特段のリスクはなく、総じて 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回の選択を支持する結果であった。

なお、2001 試験では 60mg 1 日 1 回まで減量を許容しており、実際に 60mg 1 日 1 回まで投与した患者が 2 例いた。このうち 1 例は 98 日間 (3 ヶ月超) 投与を継続し、IRC 判定による最良総合効果は SD であった。

海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験における本剤の検討用量は、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験及び海外第Ⅱ相試験の成績に基づき、90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回と設定した。本試験開始後に本剤は ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する二次治療及び一次治療として欧米で承認され、90mg 1 日 1 回→180 mg 1 日 1 回はその承認用量である。

本試験の有効性の評価では、ALK-TKI 治療歴のない患者に対して、以下に示すようにクリゾチニブ (250mg 1 日 2 回投与) と比較して本剤 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回 投与) の優れた有効性が認められた。

- ・ 主要評価項目である BIRC 判定による PFS は、1 回目の中間解析において、本剤群でクリゾチニブ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、事前に規定した基準に基づいて主目的は達成された。より成熟したデータを用いた 2 回目の中間解析においても、同様の結果が得られ、BIRC 判定による PFS のハザード比は 0.49 (95%CI : 0.35, 0.68,  $p < 0.0001$ ) であった。本剤群の PD 又は死亡の発現リスクはクリゾチニブ群と比べて 51%低く、PFS の中央値は本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ 24.0 ヶ月、11.0 ヶ月であった。
- ・ その他の全身及び頭蓋内の有効性の副次的評価項目においても、主要評価項目と同様に本剤のクリゾチニブより優れた有効性を支持する結果が得られた。2 回目の中間解析における BIRC 判定による確定 ORR は本剤群でクリゾチニブ群よりも数値上、優れていた (73.7% vs 61.6%、 $p = 0.0342$ )。また、本剤群における奏効は、より長期にわたって持続的であった。本剤群の DOR の中央値は未達であり、18 ヶ月又は 24 ヶ月時点で奏効を維持していた患者の割合はクリゾチニブ群より高かった。
- ・ 本剤の頭蓋内における有効性として、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者で、確定 iORR は本剤群 (77.8%) でクリゾチニブ群 (26.1%) と比較して高かった。また、ベースライン時に脳転移病変を有していた患者の iPFS のハザード比は 0.31 (95%CI : 0.17, 0.56) であり、本剤治療により頭蓋内 PD の明らかなリスク低下が認められた。

また、本試験において安全性上新しく特定されたリスクはなかった。

日本人における ALK-TKI 治療歴のない患者に対して本剤を投与する試験は実施中であるが、国内第Ⅱ相試験で ALK-TKI 治療歴を有する患者に本剤 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回を投与した結果、臨床的に意義のある有効性が認められ、その毒性が忍容可能であること、及び薬物動態パラメータは外国人患者と同程度であることが確認されており、2020 年 1 月時点において日本人患者において大きな安全性上の懸念は認められていない。

また、本試験で BIRC 判定による PFS の部分集団解析において、アジア人、非アジア人ともに一貫して本剤群の有効性が認められており、アジア人の部分集団におけるハザード比は 0.38 (95% CI : 0.22, 0.65) であった。

以上より、本剤の 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回投与は、ALK-TKI 治療歴のない日本人においても本試験と同様の有効性が期待できると考える。

臨床薬理試験及び曝露一反応解析の結果、180mg 1 日 1 回の用量は 90mg 1 日 1 回よりも変異型 ALK に対して広範な阻害活性を示す可能性が高いことが示唆された。また、この結果は日本人集団に対しても外挿可能であることが示唆された。一方、ブリグチニブの曝露量が高いほど死亡率や進行率は低くなり、一部の有害事象の発現リスクは高くなることが示唆された。

クリゾチニブによる前治療で PD となった非小細胞肺癌患者を対象とした 201 試験では、追跡調査期間の中央値は A 群 (90mg 1 日 1 回) が 19.56 ヶ月、B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) が 24.26 ヶ月であった。この追跡調査では本剤の治療による全身奏効及び頭蓋内奏効が速やかかつ頑健であり、持続することが示された。また、B 群の PFS、iORR、OS は臨床的に意義のある水準で A 群よりも優れていた。B 群では、治験責任医師判定と IRC 判定のいずれでも追跡調査期間の成熟に伴って PFS が延長し、PFS の中央値の推定値はそれぞれ 15.6 ヶ月及び 16.7 ヶ月であった。ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者の頭蓋内奏効は高く、iDOR の中央値の推定値は 16.6 ヶ月であり、頭蓋内奏効が長期持続することが示された。

アレクチニブを含む 1 剤以上の ALK-TKI 治療歴のある非小細胞肺癌患者を対象とした 2001 試験の追加解析では、FAS において、追跡調査期間の中央値は 13.65 ヶ月であり、DOR の中央値の推定値は 16.4 ヶ月、PFS の中央値の推定値は 7.5 ヶ月であった。

ALK-TKI の治療歴のない非小細胞肺癌患者を対象とした 301 試験では、追跡調査期間の中央値は 24.9 ヶ月であり、DOR の中央値の推定値は未達、PFS の中央値の推定値は 24.0 ヶ月だった。

以上より、本剤の用法及び用量を「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」とした。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。ただし、本剤1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

##### 用量レベル

| 用量レベル | 本剤の1日用量（1日1回投与）                 |
|-------|---------------------------------|
| レベル2  | 180mg                           |
| レベル1  | 120mg                           |
| レベル0  | 90mg                            |
| レベル-1 | 60mg                            |
| 中止    | 60mgで忍容性が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。 |

##### 副作用に対する休薬、減量、中止基準

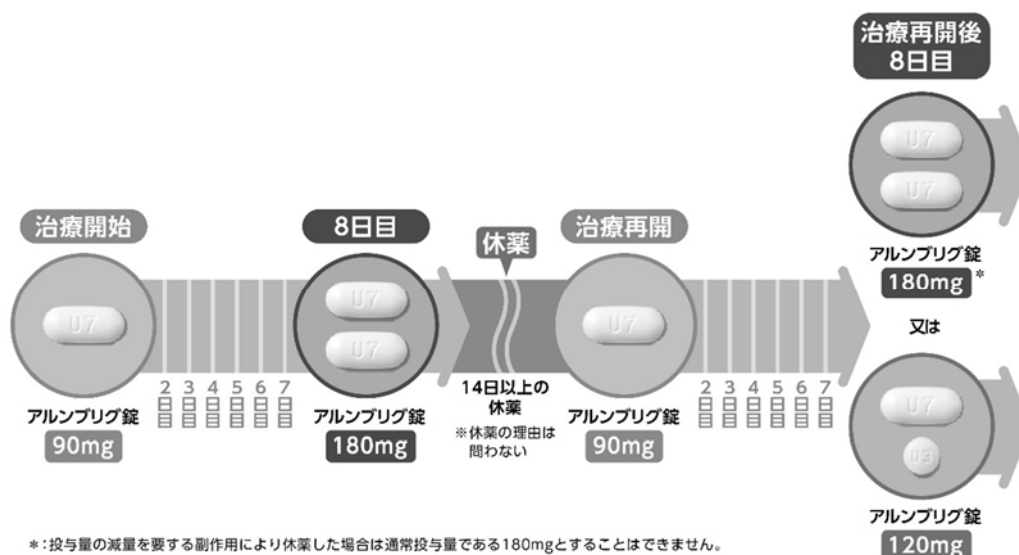
| 副作用                                     | 程度 <sup>注)</sup> | 処置  |
|---|------------------|---|
| 間質性肺疾患<br>[1.2、8.1、9.1.1、<br>11.1.1 参照] | Grade 1          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>   |
|   | Grade 2          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>  |
|   | Grade 3 又は 4     | 投与中止する。   |
| 高血圧                                     | Grade 3          | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。  |
|   | Grade 4          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>  |
| 徐脈                                      | Grade 2 又は 3     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。</li> <li>➤ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、同一用量で投与再開できる。</li> <li>➤ 徐脈を起こすことが知られている併用薬が投与中止・減量されない場合、又は当該併用薬がない場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。</li> </ul> |
|   | Grade 4          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・Grade 1 以下又は心拍数が 60 回/分以上に回復するまで休薬する。</li> <li>➤ 徐脈を起こすことが知られている併用薬があり、当該併用薬が投与中止又は減量された場合、回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>➤ 徐脈を起こすことが知られている併用薬がない場合、投与中止する。</li> <li>・再発した場合、投与中止する。</li> </ul>        |
| 視覚障害                                    | Grade 2 又は 3     | Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1用量レベル減量して投与再開できる。  |
|   | Grade 4          | 投与中止する。   |

|                   |   |  |
|-------------------|---|--|
| クレアチンキナーゼ (CK) 上昇 | Grade 3 又は 4<br>(Grade 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴う) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> </ul> |
| リパーゼ又はアミラーゼ上昇     | Grade 3                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量で投与再開できる。</li> <li>再発した場合、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> </ul>              |
|                   | Grade 4                                 | Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。  |
| 高血糖               | 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する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。   |
| 上記以外の副作用          | Grade 3                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、同一用量又は 1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>再発した場合、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> </ul>                     |
|                   | Grade 4                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1 用量レベル減量して投与再開できる。</li> <li>再発した場合、投与中止する。</li> </ul>  |

注) Grade は NCI-CTCAE ver4.03 に準じる。

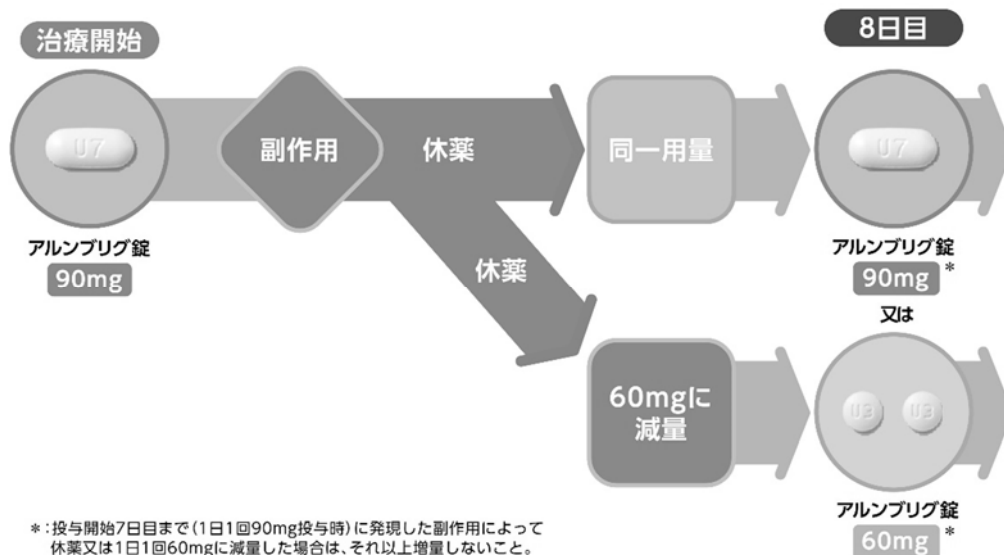
<解説>

以下に、休薬前の用量が 1 日 1 回 180mg の場合の投与再開の事例を示す。



臨床試験においては、投与初期に強い毒性が認められた患者の安全性を考慮して、以下の基準を設定していた。副作用に対する用量調整を行う際に参照すること。

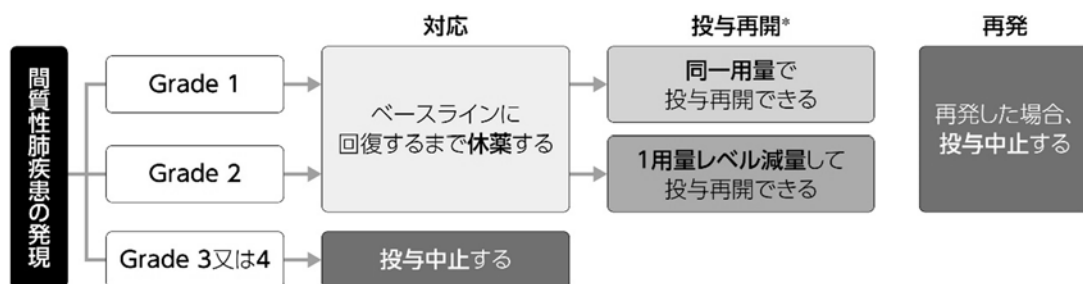
基準：投与開始 7 日目まで (1 日 1 回 90mg 投与時) に発現した副作用によって休薬又は 1 日 1 回 60mg に減量した場合は、それ以上増量しないこと。



本剤の国内外における臨床試験の用量調整基準に準じて、「間質性肺疾患」、「高血圧」、「徐脈」、「視覚障害」、「クレアチンキナーゼ上昇」、「リパーゼ又はアミラーゼ上昇」、「高血糖」及び「上記以外の副作用」に対する用量調整基準を設定した。

本剤の投与により間質性肺疾患が発現した場合には、以下のように本剤を休薬、減量又は中止すること。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.2」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）

#### 間質性肺疾患の用量調整フローチャート

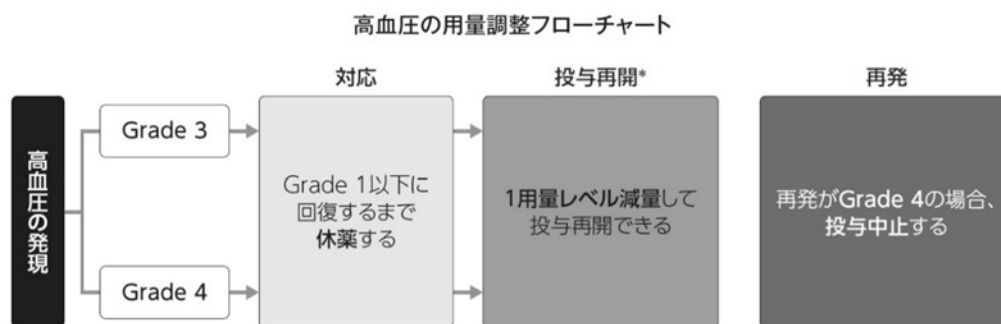


\*:ただし、本剤1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

- 〔肺臓炎〕 Grade 1: 症状がない；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない  
 Grade 2: 症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限  
 Grade 3: 高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する  
 Grade 4: 生命を脅かす；緊急処置を要する

本剤の投与により Grade 3 又は 4 の高血圧が発現した場合には、以下のように本剤を休薬、減量又は中止すること。



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて 1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

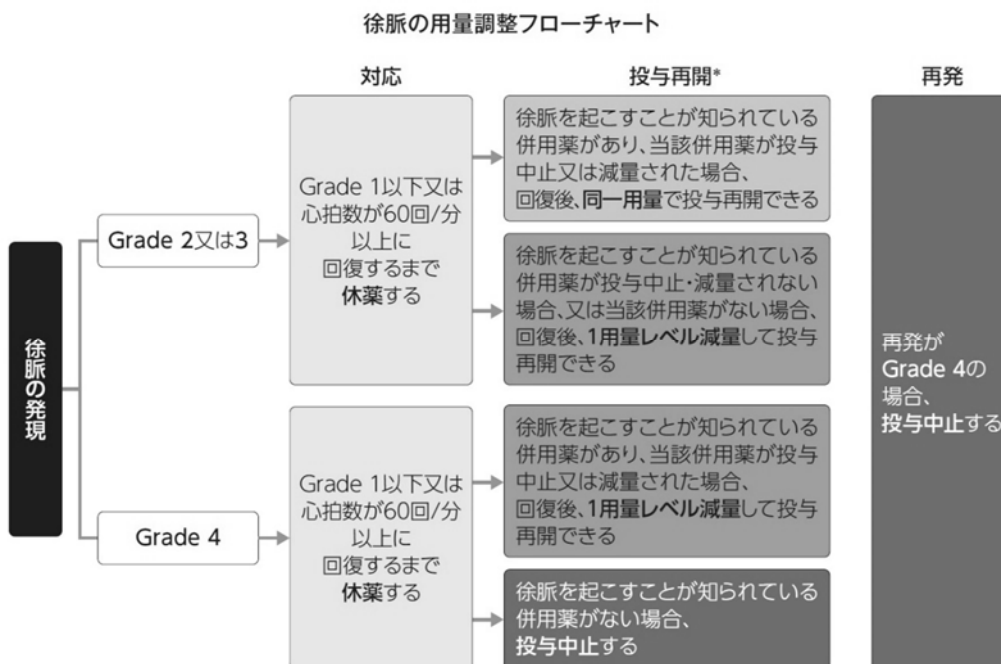
Grade 1：収縮期血圧 120-139mmHg 又は拡張期血圧 80-89mmHg

Grade 2：収縮期血圧 140-159mmHg 又は拡張期血圧 90-99mmHg；内科的治療を要する；再発性又は持続性（≥24 時間）；症状を伴う >20mmHg（拡張期圧）の上昇又は以前正常であった場合は >140/90mmHg への上昇；単剤の薬物治療を要する

Grade 3：収縮期血圧 ≥160mmHg 又は拡張期血圧 ≥100mmHg；内科的治療を要する；2 種類以上の薬物治療又は以前よりも強い治療を要する

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

本剤の投与により徐脈が発現した場合には、以下のように本剤を休薬、減量又は中止すること。



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて 1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

[洞性徐脈] Grade 1：症状がなく、治療を要さない

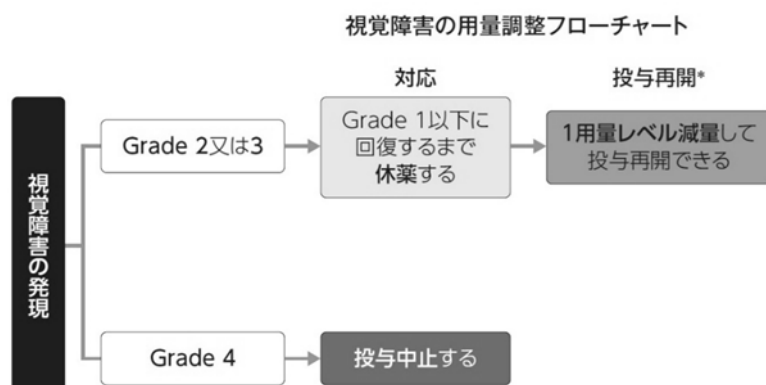
Grade 2：症状があり、内科的治療を要する

Grade 3：重症で医学的に重大；内科的治療を要する

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する



本剤の投与により Grade 2 以上の視覚障害が発現した場合には、以下のように本剤を休薬、減量又は中止すること。（「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」の項参照）



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて 1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

[霧視] Grade 1：治療を要さない

Grade 2：症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3：身の回りの日常生活動作の制限

[羞明] Grade 1：症状があるが日常生活動作の制限がない

Grade 2：身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3：身の回りの日常生活動作の制限

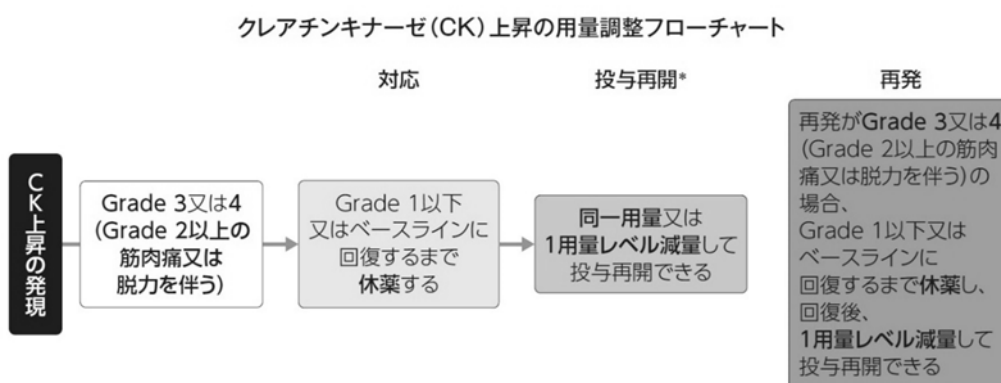
[眼障害、その他] Grade 1：症状がない、又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない

Grade 2：中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限

Grade 3：重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4：視覚喪失の可能性が高い状態；緊急処置を要する；罹患眼の失明（0.1 以下）

本剤の投与によりクレアチンキナーゼ（CK）上昇が発現した場合には、以下のように本剤を休薬又は減量すること。



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて 1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

Grade 1：>ULN-2.5×ULN

Grade 2：>2.5×ULN-5×ULN

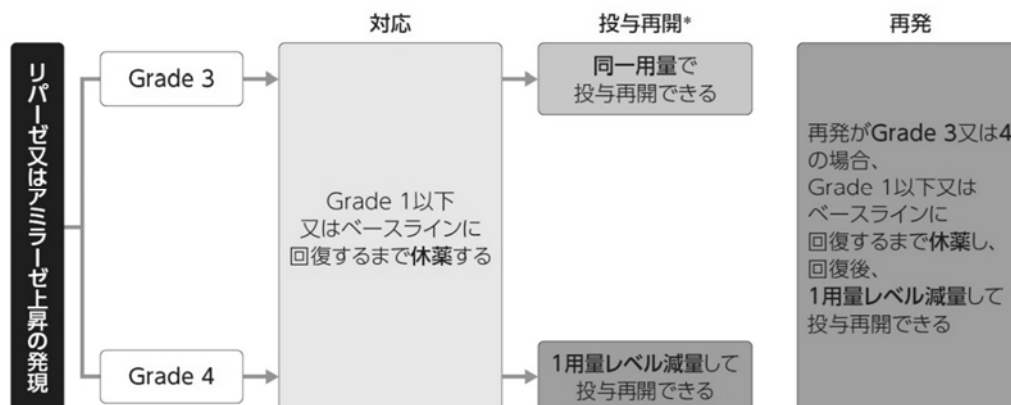
Grade 3：>5×ULN-10×ULN

Grade 4：>10×ULN

※ULN：（施設）基準値上限

本剤の投与により Grade 3 又は 4 のリパーゼ又はアミラーゼ上昇が発現した場合には、以下のよう  
に本剤を休薬又は減量すること。

リパーゼ又はアミラーゼ上昇の用量調整フローチャート



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、  
休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて  
1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

Grade 1：>ULN-1.5×ULN

Grade 2：>1.5-2.0×ULN

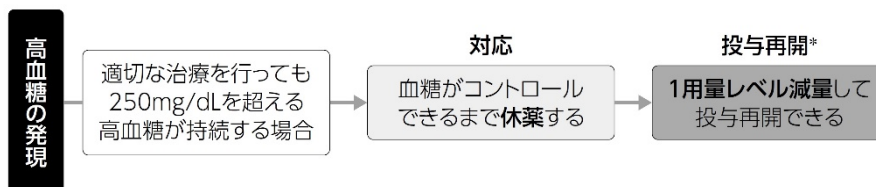
Grade 3：>2.0-5.0×ULN

Grade 4：>5.0×ULN

※ULN：(施設) 基準値上限

本剤の投与により高血糖が発現した場合には、以下のように本剤を休薬又は減量すること。

高血糖の用量調整フローチャート



\*：ただし、本剤 1 日 1 回 90mg を超える投与量の投与時において、14 日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、  
休薬の理由を問わず 7 日間は 1 日 1 回 90mg とすること。7 日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて  
1 日 1 回 120mg 又は 180mg とすることができる。

Grade は NCI-CTCAE ver 4.03 に準じる。

Grade 1：空腹時血糖値>ULN-160mg/dL 又は>ULN-8.9mmol/L

Grade 2：空腹時血糖値>160-250mg/dL 又は>8.9-13.9mmol/L

Grade 3：>250-500mg/dL；>13.9-27.8mmol/L；入院を要する

Grade 4：>500mg/dL；>27.8mmol/L；生命を脅かす

※ULN：(施設) 基準値上限

本剤の投与により上記以外の Grade 3 又は 4 の副作用が発現した場合には、以下のように本剤を休薬、減量又は中止すること。

上記以外の副作用の用量調整フローチャート



\*：ただし、本剤1日1回90mgを超える投与量の投与時において、14日間以上休薬し再開する場合、本剤の投与量は、休薬の理由を問わず7日間は1日1回90mgとすること。7日間の投与後の投与量は、副作用や患者の状態に応じて1日1回120mg又は180mgとすることができる。

GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

| 地域 | 相<br>試験番号                                   | 対象<br>(例数)  | 試験<br>デザイン                       | 主目的   | 用法及び用量   | 評価/<br>参考 |
|----|---|---|----------------------------------|---|--|-----------|
| 国内 | 第II相<br>Brigatinib-<br>2001*<br>(J-ALTA 試験) | 進行期の日本人ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 (1剤又は2剤のALK-TKI治療でPDとなった患者)<br>72例  | 多施設共同、単群                         | 有効性   | ブリグチニブ<br>180mg QD<br>(90mg QDで7日間投与後に増量)、経口投与                                     | 評価        |
| 海外 | 第I相<br>AP26113-13-<br>102                   | 健康被験者<br>合計48例<br>90mg : 12例<br>120mg : 12例<br>180mg : 12例<br>プラセボ : 12例<br>日本人 : 24例<br>白人 : 24例       | 二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回投与      | 薬物動態  | ブリグチニブ<br>90mg、120mg、<br>180mg又はプラセボを経口投与  | 評価        |
|    | 第I/II相<br>AP26113-11-<br>101                | 進行がん(白血病を除く)患者、ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を含む<br>合計137例<br>ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 79/137例<br>(このうちクリゾチニブ治療歴有り71例、無し8例) | 多施設共同、第I相用量漸増パート及び第II相拡大パート、オープン | 安全性プロファイル<br>MTD及びDLT<br>RP2Dの検討<br>薬物動態学的<br>プロファイル<br>抗腫瘍効果<br>分子生物学的<br>評価 | ブリグチニブ30<br>~300mg<br>QD、経口投与  | 評価        |
|    | 第II相<br>AP26113-13-<br>201 (ALTA<br>試験)     | クリゾチニブによる治療下でPDとなった局所進行又は転移を有するALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者<br>合計222例<br>2群にランダムに割付<br>A群 : 112例<br>B群 : 110例     | 多施設共同、ランダム化、2群、オープン              | 有効性   | A群 : ブリグチニブ 90mg<br>QD、経口投与<br>B群 : ブリグチニブ 180mg<br>QD、(90mg<br>QDで7日間投与後に増量)、経口投与 | 評価        |
|    | 第III相<br>AP26113-13-<br>301 (ALTA-<br>1L試験) | ALK-TKIによる治療歴のない局所進行又は転移を有するALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者<br>合計275例<br>A群 : 137例<br>B群 : 138例                      | 多施設共同、ランダム化、オープン                 | 有効性   | A群 : ブリグチニブ 180mg QD<br>(90mg QDで7日間投与後に増量)、経口投与<br>B群 : クリゾチニブ 250mg<br>BID、経口投与  | 評価        |

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「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」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

| 地域 | 相<br>試験番号                   | 対象<br>(例数)  | 試験<br>デザイン                   | 主目的  | 用法及び用量   | 評価/<br>参考 |
|----|-----------------------------|---|------------------------------|--|--|-----------|
| 海外 | 第 I 相<br>AP26113-13-<br>103 | 健康被験者<br>10例  | オープン、ラン<br>ダム化、2期ク<br>ロスオーバー | 高脂肪食摂取<br>後又は絶食下<br>での相対的バ<br>イオアベイラ<br>ビリティ及び<br>薬物動態   | ブリグチニブ<br>180mg<br>(6×30mg錠)、<br>経口投与  | 参考        |
|    | 第 I 相<br>AP26113-13-<br>104 | 健康男性<br>6例  | オープン、単回<br>投与                | 代謝物の吸収<br>及び排泄<br>代謝物の特定<br>及び濃度測定                       | ブリグチニブ<br>180mg (ブリグ<br>チニブを<br>10mg/mL含有す<br>る経口液18mL)  | 参考        |
|    | 第 I 相<br>AP26113-15-<br>105 | 健康被験者<br><u>合計60例</u><br>パート1: 20例<br>パート2: 20例<br>パート3: 20例  | 3パート、オー<br>プン、1順序ク<br>ロスオーバー | ゲムフィブロ<br>ジル、リファ<br>ンピシン、イ<br>トラコナゾー<br>ルによる薬物<br>動態への影響 | <u>パート1</u> :ブリグ<br>チニブ90mg、ゲ<br>ムフィブロジル<br>600mg BID<br><u>パート2</u> :ブリグ<br>チニブ180mg、<br>リファンピシン<br>600mg QD<br><u>パート3</u> :ブリグ<br>チニブ90mg、イ<br>トラコナゾール<br>200mg BID | 参考        |
|    | 第 I 相<br>AP26113-15-<br>106 | 健康被験者<br>36例  | オープン、ラン<br>ダム化、2期ク<br>ロスオーバー | 30mg錠と<br>90mg錠の生物<br>学的同等性                              | ブリグチニブ3<br>×30mg錠又は1<br>×90mg錠を経<br>口投与  | 参考        |
|    | 第 I 相<br>AP26113-15-<br>107 | 慢性肝機能障害患者<br>及びマッチングした<br>健康被験者<br><u>合計27例</u><br>健康被験者9例<br>慢性肝機能障害患者<br>18例 (Child-Pugh分類<br>A: 6例、B: 6例、C:<br>6例) | オープン、単回<br>投与、並行群間           | 薬物動態の比<br>較  | ブリグチニブ1<br>×90mg錠を経<br>口投与   | 参考        |
|    | 第 I 相<br>AP26113-15-<br>108 | 慢性腎機能障害患者<br>及びマッチングした<br>健康被験者<br><u>合計16例</u><br>健康被験者8例<br>慢性腎機能障害患者<br>8例   | オープン、単回<br>投与、並行群間           | 薬物動態の比<br>較  | ブリグチニブ1<br>×90mg錠を経<br>口投与   | 参考        |

注意：本剤の経口液は本邦未承認

注意：本剤の承認された効能又は効果は「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」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

| 地域 | 相<br>試験番号                   | 対象<br>(例数)   | 試験<br>デザイン                   | 主目的   | 用法及び用量                                   | 評価/<br>参考 |
|----|-----------------------------|--------------|------------------------------|---|--|-----------|
| 海外 | 第 I 相<br>AP26113-16-<br>109 | 健康被験者<br>24例 | オープン、ラン<br>ダム化、2期ク<br>ロスオーバー | 高脂肪食摂取<br>後又は絶食下<br>の相対的バイ<br>オアベアラビ<br>リティ及び薬<br>物動態 | ブリグチニブ<br>180mg (2×90mg<br>錠) を経口投与      | 参考        |
| 海外 | 第 I 相<br>AP26113-16-<br>110 | 健康被験者<br>36例 | オープン、ラン<br>ダム化、2期ク<br>ロスオーバー | 30mg錠と<br>180mg錠の生<br>物学的同等性                          | ブリグチニブ6<br>×30mg錠又は1<br>×180mg錠を経<br>口投与 | 参考        |

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、BID：1日2回、DLT：用量制限毒性、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、MTD：最大耐量、PD：進行、QD：1日1回、RP2D：第II相推奨用量、TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

\* Brigatinib-2001試験は、安全性評価リードインパート、再燃例対象拡大パート及びTKI未治療例対象拡大コホートから構成されるが、本申請では安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートにおける試験計画及び主要解析結果（2019年9月26日データカットオフ）のみを記載した。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「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」である。また、承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 海外第I/II相試験（AP26113-11-101試験）

ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者79例を含む進行がん（白血病を除く）患者137例を対象に、30mg1日1回から300mg1日1回まで用量漸増し、本剤のRP2Dの決定、MTDの検討、安全性プロファイル、忍容性及びDLT、並びに単回投与時及び定常状態の血漿中の薬物動態学的パラメータについて評価した。

用量漸増パートの30mg1日1回から180mg1日1回までのコホートでDLTはみられなかった。240mg1日1回コホートでGrade3のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加1件、300mg1日1回コホートでGrade4の呼吸困難1件が発現し、DLTと判断された。本剤の安全性プロファイルでは「投与初期に発現する肺関連有害事象（EOPE）」\*が特徴的であった。EOPEの発現割合と開始用量には関連がみられ、180mg1日1回での投与前に7日間の90mg1日1回の導入用量を設けた際に発現割合が低下した。高血圧の有害事象はすべてGrade3以下であったが、EOPEと同じく他のALK阻害剤にない本剤に特異的な有害事象であった。

第II相パートでは最終的に90mg1日1回及び90mg1日1回→180mg1日1回の2つのレジメンの評価を行い、両レジメンとも許容可能な安全性プロファイルであった。EOPEと高血圧以外の有害事象は、概して既承認のALK-TKIと類似性を示した。

\*EOPE：投与開始（又は休薬後の投与再開）から7日間以内に発生する複数の肺関連事象の総称。通常、24～48時間以内に発現した。肺関連事象には呼吸困難、低酸素症、咳嗽、肺炎、肺臓炎が含まれ、その多くが線状影やすりガラス陰影の胸部画像所見を伴った。

（承認時資料：2021年1月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 海外第 I 相試験 (AP26113-11-102)

日本人と白人の健康被験者 48 例の健康な男女 (日本人 24 例、白人 24 例) を対象として、ブリグチニブを単回投与した際の安全性及び忍容性を評価した。本試験は 6 つのコホートで構成され、うち 3 コホートには日本人被験者を各 8 例 (うち実薬 6 例、プラセボ 2 例)、残り 3 コホートには白人被験者を各 8 例 (うち実薬 6 例、プラセボ 2 例) とし、本剤 90 mg、120 mg、180 mg を、それぞれ 1 つの日本人コホートと 1 つの白人コホートで単回投与した。

試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。プラセボの投与を受けた 1 例で重度の有害事象 1 件が報告された。その他の有害事象はすべて軽度であった。本剤の投与を受けた被験者 36 例のうち 9 例 (25%) に 13 件、プラセボの投与を受けた 12 例のうち 3 例 (25%) に 6 件の有害事象が報告された。ブリグチニブと因果関係のない有害事象 1 件 (軽度) が追跡調査 (Day 11) により処置なしで回復と確認された。その他の有害事象はすべて試験期間内に回復した。

治験薬と因果関係のある有害事象のうち最も発現割合が高いのは咽喉刺激感であり、ブリグチニブ 120 mg を投与した白人集団 6 例のうち 3 例 (50.0%) で報告された。また、呼吸困難及び浮動性めまいが各 2 例で報告された。呼吸困難の内訳はブリグチニブ 90mg 投与した白人集団 6 例のうち 1 例 (16.7%) 及びブリグチニブ 120mg を投与した白人集団 6 例のうち 1 例 (16.7%) であった。浮動性めまいの内訳はプラセボを投与した日本人集団 6 例のうち 1 例 (16.7%) 及びブリグチニブ 90mg を投与した白人集団 6 例のうち 1 例 (16.7%) であった。その他の治験薬投与と因果関係のある有害事象はいずれも 1 例で報告された。

有害事象の発現、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、身体所見のいずれに関しても、特定の用量又は人種に関連した傾向はみられず、本剤の安全性及び忍容性は良好であった。

(承認時資料 : 2021 年 1 月)

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

海外第Ⅲ相試験：AP26113-13-301 試験（ALTA-1L 試験）（国際共同試験）（検証試験）（海外データ）<sup>1)</sup>

■試験概要

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）阻害剤による治療歴のない局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、本剤とクリゾチニブの有効性及び安全性を比較する。  |
| 試験デザイン | 国際共同、非盲検、ランダム化、第Ⅲ相試験（検証試験）（欧州、アジア太平洋地域、北米の 92 施設）   |
| 対象・例数  | ALK-チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療歴のない進行期 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 275 例<br>・本剤群 [本剤 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回]：137 例<br>・クリゾチニブ群 [クリゾチニブ 250mg 1 日 2 回]：138 例<br>・クロスオーバー集団 [クリゾチニブ群のうち客観的進行（PD）（盲検化された独立画像評価委員会（BIRC）判定）又は脳への放射線療法を受け、本剤にクロスオーバーした患者]：61 例<br><b>【解析対象集団】</b><br>・ITT（Intention to treat）集団：本剤群；137 例、クリゾチニブ群；138 例（各群にランダム化されたすべての患者）<br>・安全性評価対象集団：本剤群；136 例、クリゾチニブ群；137 例（治験薬投与を 1 回以上受けたすべての患者）<br>・クロスオーバー集団：61 例  |
| 主な選択基準 | (1) 18 歳以上の男性又は女性<br>(2) 組織学的又は細胞学的に診断されたステージⅢB（局所的に進行又は再発し、根治的な集学的治療の対象とならない）又はステージⅣの NSCLC 患者<br>(3) 以下の 2 つの基準のうち、1 つを満たす患者；<br>・Vysis ALK Break-Apart FISH プローベキット又は Ventana ALK（D5F3）CDx アッセイにより ALK 融合遺伝子陽性の記録を有する<br>・上記以外の検査による ALK 融合遺伝子陽性の記録を有しており、FDA 既承認の中央検査機関に提出可能な腫瘍組織を有する。ランダム化に先立って中央検査機関による ALK 融合遺伝子の陽性結果は不要とする<br>(4) 中央検査機関による検査に適切な腫瘍組織を提出することが可能である患者<br>(5) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第 1.1 版に基づく測定可能（標的）病変を 1 つ以上有する患者<br>(6) 抗悪性腫瘍療法の前治療に関連した毒性が、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第 4.03 版の Grade 1 以下に回復した患者<br>(7) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が 2 以下の患者<br>(8) スクリーニング時の 12 誘導心電図評価で QT 間隔が正常である患者 |
| 主な除外基準 | (1) 開発中の NSCLC に対する抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者<br>(2) ALK-TKI を含む TKI の治療歴を有する患者<br>(3) 局所進行又は転移を有する疾患に対する 2 レジメン以上の全身抗悪性腫瘍療法の治療歴を有する患者<br>(4) 本剤の初回投与前 14 日以内に化学療法又は放射線療法（定位手術的照射又は体幹部定位放射線治療を除く）を受けた患者<br>(5) 本剤の初回投与前 30 日以内に抗腫瘍モノクローナル抗体の投与を受けた患者<br>(6) 本剤の初回投与前 30 日以内に大手術を受けた患者（侵襲の少ない生検等の処置は除く）<br>(7) NSCLC 以外の原発性悪性腫瘍診断を受けた患者（適切な治療が行われた非黒色腫皮膚癌、子宮頸癌 <i>in situ</i> 、根治的治療が行われた限局性前立腺癌、又は 3 年以上治療状態にあるその他の悪性腫瘍を有する患者を除く）<br>(8) スクリーニング時に症候性中枢神経系（CNS）転移（実質又は軟髄膜）を有する、又はランダム化前 7 日以内に症状コントロール目的でのステロイド増量を必要とする無症候性 CNS 転移を有する患者<br>(9) 顕著で、コントロール不良な、又は活動性の心疾患を有する患者<br>(10) コントロール不良な高血圧を有する患者  |



|                       |   |
|-----------------------|---|
| <p>投与方法・投与量及び投与期間</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・適格な患者をベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無の2因子で層別し、本剤群又はクリゾチニブ群に1:1の比率でランダム化した。本剤群には本剤90mgを7日間、その後180mgに増量し1日1回経口投与(90mg 1日1回→180mg 1日1回)、クリゾチニブ群にはクリゾチニブ250mgを1日2回経口投与した(服用は食前又は食後のいずれも可とした)。</li> <li>・投与は28日間を1サイクルとし、進行(PD)又は忍容不能な毒性発現、又はその他の中止基準への該当まで投与を継続した。ただし、臨床ベネフィットの持続が示されている場合は、PD後も治験責任医師の判断に基づき本剤の投与継続を認めた。</li> <li>・クリゾチニブ群の患者でランダム化後に客観的PD(BIRC判定)が認められた場合又は脳への放射線療法を受けた場合、治験責任医師の判断に基づき本剤へのクロスオーバー治療を認めた(クロスオーバー集団)。クロスオーバーへの移行は、最低10日間の休薬期間を設け、その後に本剤を90mg 1日1回→180mg 1日1回レジメンで投与した。</li> <li>・本試験は実施中であり、ここでは主に2回目の中間解析(2019年6月28日データカットオフ)の成績を示した。</li> </ul> <p>◇試験デザイン</p> <p>R: ランダム化</p> <p>※1: クリゾチニブ群で客観的PD(BIRC判定)が認められた場合又は脳への放射線療法を受けた場合、治験責任医師の判断に基づき本剤への移行を可とした(クロスオーバー集団)。10日間以上の休薬期間を経て、その後に本剤90mg 1日1回→180mg 1日1回で投与した。</p> <p>※2: 試験終了時来院後は12週間ごとに追跡調査を実施した(追跡調査は最終患者登録後3年以上実施することとした)。</p> |
| <p>主要評価項目</p>         | <p>無増悪生存期間(PFS)(BIRC判定)<sup>注1)</sup></p>   |
| <p>副次評価項目</p>         | <p>【重要な副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・確定<sup>注2)</sup>客観的奏効率(ORR)(BIRC判定)<sup>注1)</sup></li> <li>・確定頭蓋内客観的奏効率(iORR)(BIRC判定)<sup>注3)</sup>(サブグループ解析)</li> <li>・頭蓋内無増悪生存期間(ipFS)(BIRC判定)<sup>注3)</sup>(サブグループ解析)</li> <li>・全生存期間(OS)</li> </ul> <p>【その他の副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・奏効までの期間(BIRC判定)<sup>注1)</sup></li> <li>・奏効期間(DOR)(BIRC判定)<sup>注1)</sup></li> <li>・病勢コントロール率(DCR)(BIRC判定)<sup>注1)</sup></li> <li>・安全性及び忍容性</li> <li>・EORTC QLQ-C30第3.0版に基づく全般的健康状態/QOLスコアのベースラインからの変化及びEORTC QLQ-LC13第3.0版に基づく呼吸困難の悪化までの期間</li> </ul>   |
| <p>探索的評価項目</p>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・クロスオーバー集団における確定ORR及び本剤初回投与からのPFS(いずれもBIRC判定)<sup>注1)</sup></li> <li>・有効性及び安全性と本剤の血漿中薬物動態との相関</li> <li>・本剤とクリゾチニブの有効性及び安全性の分子生物学的予測因子</li> </ul>   |
| <p>その他の評価項目</p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・標的病変の最良変化のWaterfall Plot(BIRC判定)<sup>注1)</sup></li> </ul>   |

|      |  |
|------|--|
| 解析計画 | <p><b>【主要評価項目】</b> 有効性の主要解析は ITT 集団を対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・層別 log-rank 検定 (両側) (層別因子: ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行/転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無) により両投与群の PFS を比較した。各群の中央値及び 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の推定率及び 95%CI を算出した。さらに、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルによりハザード比を推定し比較した。</li> <li>・2 回の中間解析と最終解析を事前に規定し、イベント数が 99 件 (目標イベント数の約 50%)、149 件 (約 75%)、198 件 (100%) の時点で解析することとし、有意水準 (両側) を、それぞれ 0.0031、0.0183、0.044 とした (Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming の <math>\alpha</math> 消費関数)。</li> <li>・1 回目の中間解析で主要評価項目に有意差が確認されたが、用いたデータセット (2018 年 2 月 19 日データカットオフ) の一部に更新が確認されたため、重要な有効性評価項目 (主要評価項目、確定 ORR 及び OS) に対する影響を評価する目的で感度解析を実施した。なお、1 回目の中間解析で主要評価項目が達成されたため、以降は記述的な解析として実施した。</li> <li>・感度分析として、患者の背景因子別 [人口統計学的特性 (年齢、性別、人種) 及びその他の主なベースライン特性 (ベースライン時の脳転移病変の有無、化学療法歴の有無、喫煙歴、ECOG) 別] にサブグループ解析を実施した。</li> </ul> <p><b>【副次評価項目】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重要な副次評価項目は、閉検定手順を用いて第一種の過誤の確率を全体の有意水準 0.05 に制御し、階層的に解析した。重要な副次評価項目で統計学的有意差が示されるのは、その評価項目及びそれ以外のすべての副次評価項目で両側 p 値が 0.05 となった場合とした。</li> <li>・重要な副次評価項目の順位は以下のとおりとした。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確定 ORR (BIRC 判定)</li> <li>2. 確定 iORR (BIRC 判定)</li> <li>3. iPFS (BIRC 判定)</li> <li>4. OS</li> </ol> </li> <li>・確定 ORR、確定 iORR、iPFS の主要評価は、主要評価項目の評価が完了した時点、又は有効性の閾値がいずれかの中間解析で超えた時点、もしくは最終解析時点と規定したが、主要評価項目が 1 回目の中間解析で統計学的有意性に達したことから、この時点で重要な副次評価項目の解析も終了した。OS については最後の患者を登録してから約 3 年後に主要評価を実施することとした。</li> <li>・確定 ORR 及び確定 iORR は両側 95% の二項分布に基づく exact な CI を算出し、無作為化因子で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定によりオッズ比及び p 値を算出した。確定 iORR は測定可能病変における <math>\geq 30\%</math> 腫瘍縮小 (PR+CR) 又は測定不能病変における CR+PR と定義し、背景別にサブグループ解析を行った。</li> <li>・iPFS、OS、DOR は、Kaplan-Meier 法に基づき中央値及び 95%CI を推定し、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の推定率及び 95%CI を算出した。iPFS 及び OS は層別 log-rank 検定により両群の差を比較して p 値を算出し、さらに層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いてハザード比を推定した。iPFS については、ベースライン時の脳転移病変の有無別にサブグループ解析を実施した。</li> <li>・奏効までの期間は記述統計量を用いて要約した。標的病変の最良変化は最長寸法の合計のうち符号なしの減少の最大値として算出し、Waterfall Plot で示した。</li> <li>・EORTC QLQ-C30 及び LC13 スコアは混合効果モデルを用いて解析した。C30 の全般的健康状態/QOL スコアは、ベースラインから 10 点以上減少するまでの期間及びベースラインから 10 点以上の増加がみられた患者における、スコアの 10 点以上増加を維持した期間 (サブグループ解析)、LC13 の呼吸困難スコアについてはベースラインから 50%以上悪化するまでの期間について、Kaplan-Meier 法に基づき中央値及び 95%CI を推定し、12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の推定率及び 95%CI を算出した。さらに層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いてハザード比を推定した。</li> </ul> <p><b>【安全性】</b></p> <p>有害事象は、治験薬の初回投与時から最終投与後 30 日以内に発現又は重症度が悪化した事象 (治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を含む) と定義した。最終投与日は、患者が最初に割り当てられた治療の最終投与から 30 日後、又はクロスオーバー患者における本剤の投与開始のいずれか早い方とした。有害事象の重症度は NCI CTCAE 第 4.03 版を用いて判定した。</p> |
|------|--|

注 1) RECIST 第 1.1 版に基づき判定。

注 2) 初回の奏効から 4 週以降に画像での奏効の継続が確認された場合に確定とした。

注 3) 頭蓋内有効性評価のための改変 RECIST 第 1.1 版に基づき判定。

CI: 信頼区間、EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) -C30 (version3.0)、EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-C30 の lung cancer module、FISH: 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション

■患者背景（ITT 集団）

| 項目                                     |                | 本剤群<br>(N=137)    | クリゾチニブ群<br>(N=138) |
|--|----------------|-------------------|--------------------|
| 性別<br>[例数 (%)]                         | 男性             | 68 (49.6)         | 57 (41.3)          |
|  | 女性             | 69 (50.4)         | 81 (58.7)          |
| 年齢 (歳)                                 | 中央値 (最小値, 最大値) | 58.0 (27, 86)     | 60.0 (29, 89)      |
| 年齢区分<br>[例数 (%)]                       | 18~49 歳        | 40 (29.2)         | 30 (21.7)          |
|  | 50~64 歳        | 53 (38.7)         | 65 (47.1)          |
|  | 65~74 歳        | 26 (19.0)         | 31 (22.5)          |
|  | 75 歳 ≤         | 18 (13.1)         | 12 (8.7)           |
| 人種<br>[例数 (%)]                         | 白人             | 76 (55.5)         | 86 (62.3)          |
|  | 黒人/アフリカ系アメリカ人  | 0 (0.0)           | 2 (1.4)            |
|  | アジア人           | 59 (43.1)         | 49 (35.5)          |
|  | 不明             | 2 (1.5)           | 1 (0.7)            |
| 病期分類 (登録時点)<br>[例数 (%)]                | ⅢB             | 8 (5.8)           | 12 (8.7)           |
|  | Ⅳ              | 129 (94.2)        | 126 (91.3)         |
| 初回診断からの期間 (月)                          | 中央値 (最小値, 最大値) | 1.68 (0.1, 145.3) | 1.48 (0.3, 189.8)  |
| NSCLC の組織病理学的分類<br>[例数 (%)]            | 腺癌             | 126 (92.0)        | 137 (99.3)         |
|  | 腺扁平上皮癌         | 3 (2.2)           | 1 (0.7)            |
|  | 扁平上皮癌          | 4 (2.9)           | 0 (0.0)            |
|  | 大細胞癌           | 2 (1.5)           | 0 (0.0)            |
|  | その他            | 2 (1.5)           | 0 (0.0)            |
| 脳転移 (登録時点)<br>[例数 (%)] (治験責任医師<br>の診断) | あり             | 40 (29.2)         | 41 (29.7)          |
|  | なし             | 97 (70.8)         | 97 (70.3)          |
| 喫煙歴 [例数 (%)]                           | 喫煙歴なし          | 84 (61.3)         | 75 (54.3)          |
|  | 現在も喫煙          | 3 (2.2)           | 7 (5.1)            |
|  | 喫煙歴あり          | 50 (36.5)         | 56 (40.6)          |
| ECOG Performance Status<br>[例数 (%)]    | 0              | 54 (39.4)         | 53 (38.4)          |
|  | 1              | 76 (55.5)         | 78 (56.5)          |
|  | 2              | 7 (5.1)           | 7 (5.1)            |
| 前治療の化学療法<br>[例数 (%)]                   | あり             | 36 (26.3)         | 37 (26.8)          |
|  | なし             | 101 (73.7)        | 101 (73.2)         |

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

なお、追跡調査期間の中央値は、1 回目の中間解析で本剤群で 11.0 ヶ月及びクリゾチニブ群で 9.3 ヶ月、2 回目の中間解析で本剤群で 24.9 ヶ月及びクリゾチニブ群で 15.2 ヶ月であった。

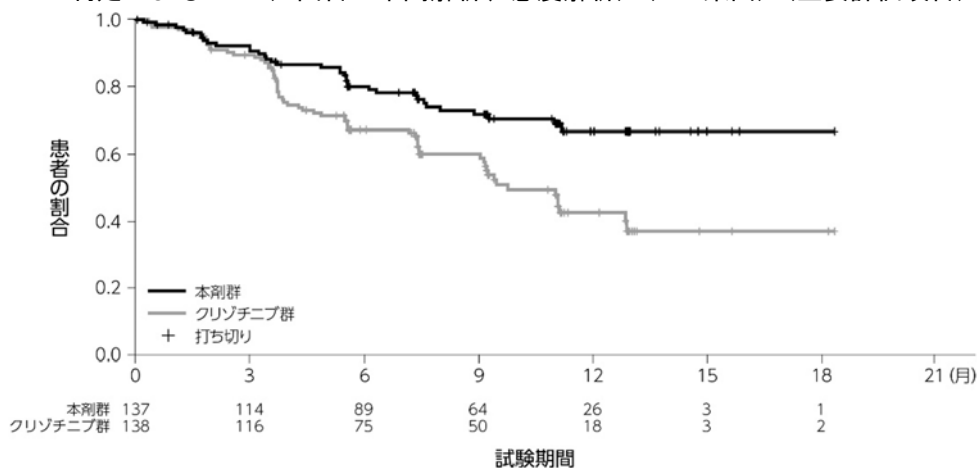
有効性—1 回目の中間解析の成績 (2018 年 2 月 19 日データカットオフ) —

(1) BIRC 判定による無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目)

主要評価項目である BIRC 判定による無増悪生存期間 [PFS : RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、本剤群で未達 (95%CI : 未達, 未達) 及びクリゾチニブ群で 9.8 ヶ月 (95%CI : 9.0 ヶ月, 12.9 ヶ月) であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.0007$ 、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行/転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無を層別因子とした log-rank 検定)。クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.49 (95%CI : 0.33, 0.74) であった。事前に規定した有意水準 ( $p=0.0031$ ) を満たしたことから、1 回目の中間解析 (初回解析) で、本剤群のクリゾチニブ群に対する優越性が検証された。

1 回目の中間解析の感度解析における BIRC 判定による PFS の中央値は、本剤群で未達 (95%CI: 未達, 未達)、クリゾチニブ群で 9.8 カ月 (95%CI: 9.0 カ月, 12.9 カ月) であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.0006$ , log-rank 検定)。ハザード比は 0.49 (95%CI: 0.32, 0.74) であり、初回解析の結果と一致していた。

BIRC 判定による PFS (1 回目の中間解析、感度解析) (ITT 集団) (主要評価項目)



|                 | 本剤群 (N=137)       | クリゾチニブ群 (N=138) |
|-----------------|-------------------|-----------------|
| 中央値 (月) [95%CI] | NE [NE, NE]       | 9.8 [9.0, 12.9] |
| ハザード比*1 [95%CI] | 0.49 [0.32, 0.74] |                 |
| p 値 (両側) *2     | p=0.0006          |                 |

NE: 未達、CI: 信頼区間、\*1: 層別 Cox 比例ハザードモデル、\*2: 層別 log-rank 検定

## (2) 重要な副次評価項目

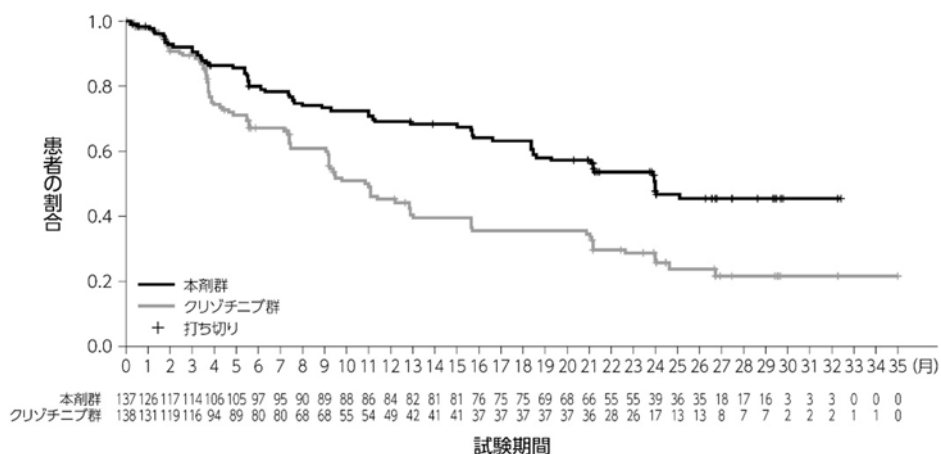
1 回目の中間解析における BIRC 判定による確定客観的奏効率 [ORR: RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) を達成した患者の割合] は、本剤群で 70.8% (97/137 例、95%CI: 62.43%, 78.25%)、クリゾチニブ群で 60.1% (83/138 例、95%CI: 51.47%, 68.38%) であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のオッズ比は 1.59 (95%CI: 0.96, 2.62) で、両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.0678$ 、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行/転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。1 回目の中間解析の感度解析における BIRC 判定による確定 ORR は本剤群 71.5% (98/137 例、95%CI: 63.20%, 78.91%)、クリゾチニブ群 60.9% (84/138 例、95%CI: 52.20%, 69.06%)、オッズ比は 1.59 (95%CI: 0.97, 2.63) で、両群間に有意差は認められなかった ( $p=0.0658$ 、Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。確定 ORR よりも低い順位で設定していた確定 iORR 及び iPFS の統計的解析は実施しなかった。また、OS の中央値は両群で未達であった。

有効性－2 回目の中間解析の成績（2019 年 6 月 28 日データカットオフ）－

■無増悪生存期間（PFS）（主要評価項目）

BIRC 判定による PFS の中央値（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）は本剤群で 24.0 ヶ月（95%CI：18.5 ヶ月，未達）、クリゾチニブ群で 11.0 ヶ月（95%CI：9.2 ヶ月，12.9 ヶ月）であり、両群間に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ 、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無を層別因子とした log-rank 検定）。クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.49（95%CI：0.35，0.68）であり、1 回目の中間解析の結果と一致した。

BIRC 判定による PFS（2 回目の中間解析）（ITT 集団）（主要評価項目）



|                                | 本剤群 (N=137)        | クリゾチニブ群 (N=138) |
|--------------------------------|--------------------|-----------------|
| PFS イベント数 (%)                  | 63 (46.0)          | 87 (63.0)       |
| 死亡                             | 7 (5.1)            | 5 (3.6)         |
| PD                             | 54 (39.4)          | 74 (53.6)       |
| 脳への緩和的放射線治療                    | 2 (1.5)            | 8 (5.8)         |
| 打ち切り症例数 (%)                    | 74 (54.0)          | 51 (37.0)       |
| PFS (月)                        | 23.984             | 11.006          |
| 中央値 (95%CI)                    | (18.46, NE)        | (9.17, 12.88)   |
| KM 推定率 (95%CI) (%)             |                    |                 |
| 12 ヶ月                          | 69.3 (60, 77)      | 45.5 (36, 54)   |
| 24 ヶ月                          | 48.2 (39, 57)      | 26.0 (18, 35)   |
| p 値 (log-rank 検定) <sup>a</sup> | < 0.0001           | –               |
| HR (95%CI) <sup>b</sup>        | 0.489 (0.35, 0.68) | –               |
| p 値                            | < 0.0001           | –               |

a：p 値は、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した log-rank 検定を用いて算出した。

b：HR とその p 値は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。

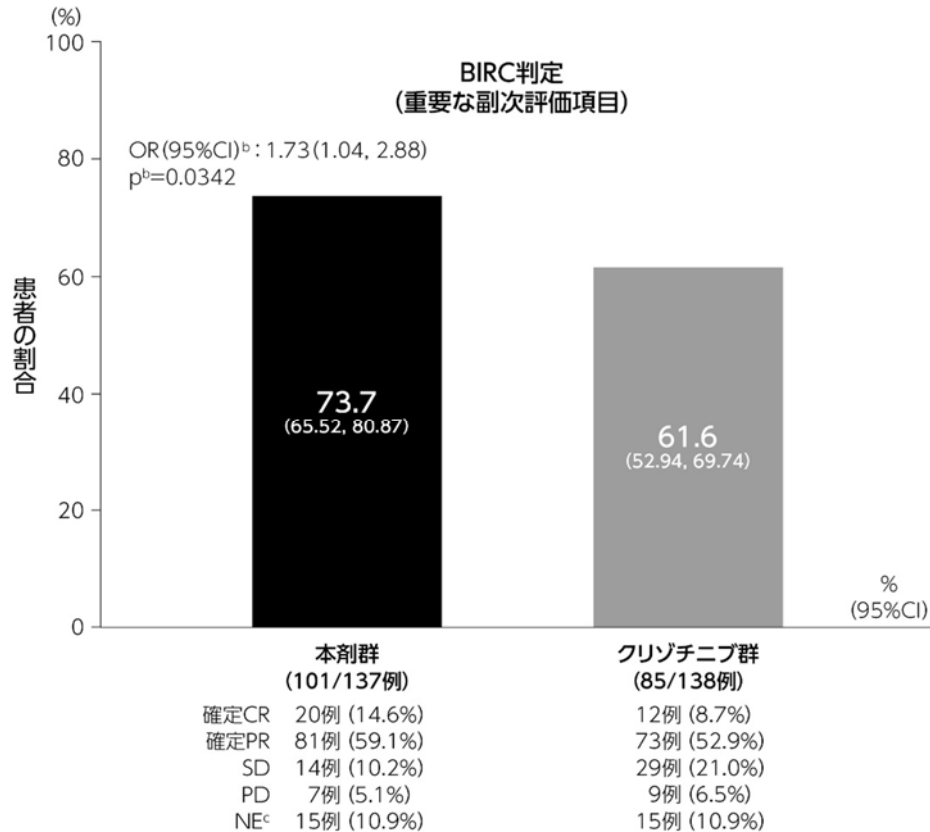
BIRC：盲検化された独立画像評価委員会、CI：信頼区間、HR：ハザード比、KM：Kaplan-Meier、NE：未達、

PD：進行、PFS：無増悪生存期間

■確定客観的奏効率（ORR）（重要な副次評価項目）

2 回目の中間解析における BIRC 判定による確定 ORR（重要な副次評価項目）は、本剤群で 73.7%（101/137 例、95%CI: 65.52%, 80.87%）、クリゾチニブ群で 61.6%（85/138 例、95%CI: 52.94%, 69.74%）であり、オッズ比は 1.73（95%CI: 1.04, 2.88）（ $p=0.0342$ 、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）であった。

BIRC 判定による確定 ORR<sup>a</sup>（2 回目の中間解析）（ITT 集団）（重要な副次評価項目）



- a: 確定 ORR は、RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した確定 CR 又は確定 PR を達成した患者の割合と定義した。
  - b: OR 及び p 値は、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。
  - c: ベースライン時に測定不能病変を有する患者で、BIRC による最良総合効果として PR 又は非 CR／非 PD、早期死亡、若しくは判定不能と判定された患者を含む。
- BIRC: 盲検化された独立画像評価委員会、CI: 信頼区間、CR: 完全奏効、OR: オッズ比、NE: 判定不能、PD: 進行、PR: 部分奏効、SD: 安定

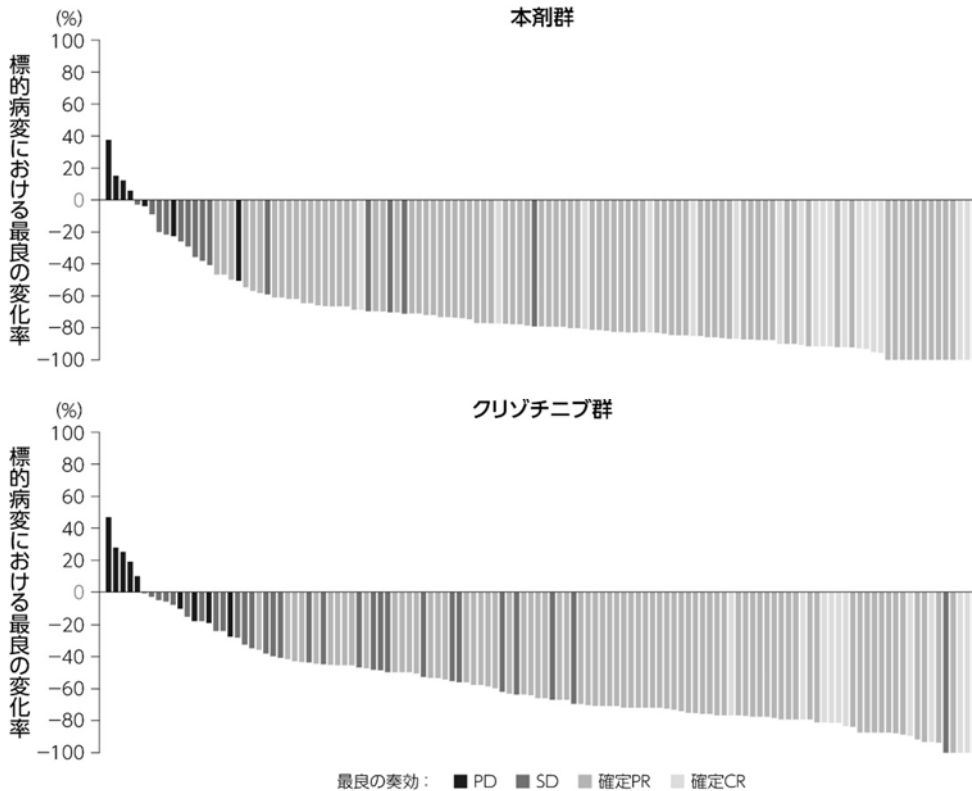
■奏効までの期間（その他の副次評価項目）

2 回目の中間解析における BIRC 判定による奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.8 カ月（95% CI: 1.84 カ月, 1.87 カ月）、クリゾチニブ群で 1.9 カ月（95%CI: 1.84 カ月, 1.87 カ月）であった。

■標的病変の最良変化（その他の評価項目）

2 回目の中間解析における BIRC 判定による標的病変の腫瘍径和の最良変化において、標的病変の腫瘍径和が 75%以上縮小した患者の割合は、本剤群で 51.1%（70/137 例）及びクリゾチニブ群で 31.2%（43/138 例）、標的病変の完全消失は、それぞれ 9.5%（13/137 例）及び 4.3%（6/138 例）であった。

BIRC 判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化の Waterfall Plot (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (その他の評価項目)



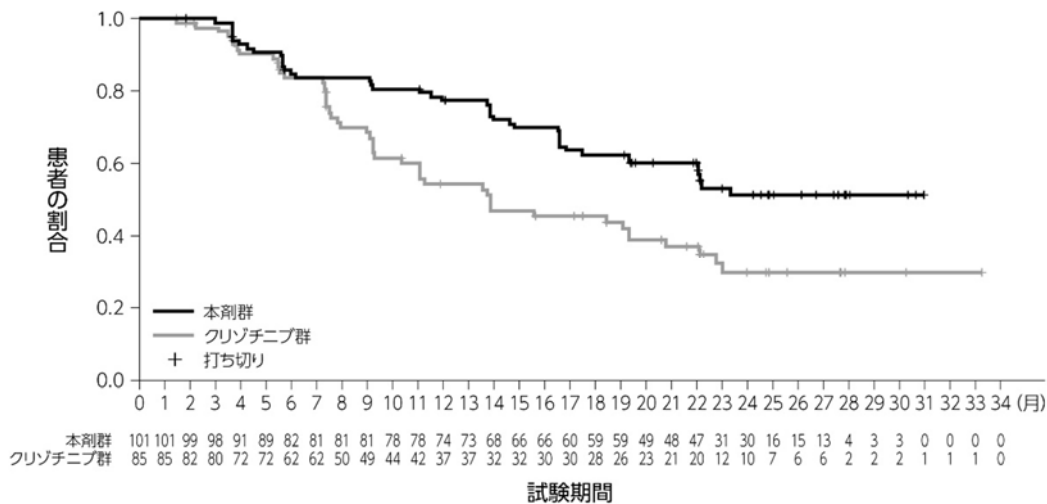
本剤群 (N=124)、クリゾチニブ群 (N=125)

評価対象は、ベースライン及びベースライン後に 1 時点以上で標的病変の腫瘍径和の測定値が得られた患者とした。

■ 奏効期間 (DOR) (その他の副次評価項目)

2 回目の中間解析における本剤群の BIRC 判定による確定奏効例の 43.6% (44/101 例) で PFS イベントが認められ、奏効期間 [DOR: RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の CR/PR の判定から、その後最初の客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は未達 (95%CI: 19.4 カ月, 未達) であった。クリゾチニブ群では、BIRC 判定による確定奏効例の 56.5% (48/85 例) で PFS イベントが認められ、DOR の中央値は 13.8 カ月 (95%CI: 9.3 カ月, 20.8 カ月) であった。

BIRC 判定による確定奏効例における DOR (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (その他の副次評価項目)



BIRC 判定による確定奏効例における DOR (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (その他の副次評価項目)

|                        | 本剤群<br>(N=137) | クリゾチニブ群<br>(N=138)   |
|------------------------|----------------|----------------------|
| 確定奏効例数 (%)             | 101 (73.7)     | 85 (61.6)            |
| 打ち切り症例数 (%)            | 57 (56.4)      | 37 (43.5)            |
| DOR (月)<br>中央値 (95%CI) | NE (19.38, NE) | 13.832 (9.30, 20.80) |
| KM 推定率 (95%CI) (%)     |                |                      |
| 12 ヶ月                  | 77.5 (68, 85)  | 54.4 (42, 65)        |
| 24 ヶ月                  | 51.3 (40, 61)  | 29.6 (18, 42)        |

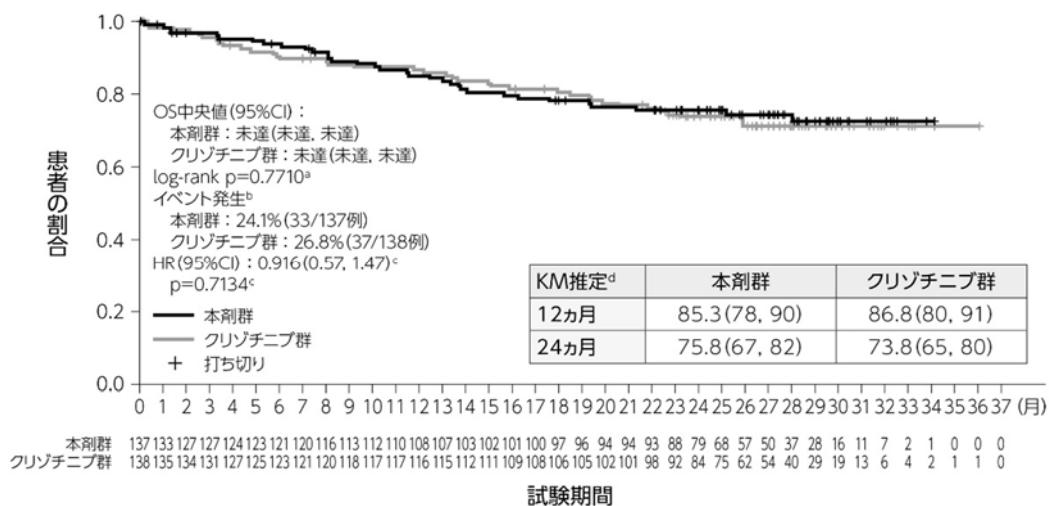
BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会、CI : 信頼区間、DOR : 奏効期間、KM : Kaplan-Meier、NE : 未達

■全生存期間 (OS) (重要な副次評価項目)

2 回目の中間解析における全生存期間 [OS : 治験薬の投与開始から死亡日までの期間] の中央値は、両群ともに未達であった。死亡イベントは、本剤群 33 例 (24.1%)、クリゾチニブ群 (クロスオーバー期間を含む) 37 例 (26.8%) であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.92 (95%CI : 0.57, 1.47) であった。最も多い死因は病勢の進行であった。

なお、クリゾチニブ群では 61 例が治験実施計画書に従って本剤による治療へ移行した (クロスオーバー集団)。

OS (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (重要な副次評価項目)



- a : p 値は、ベースライン時の脳転移病変の有無及び局所進行/転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無により層別した log-rank 検定を用いて算出した。
- b : 打ち切り例数は、本剤群で 75.9% (104/137 例) 及びクリゾチニブ群で 73.2% (101/138 例) であった。
- c : HR とその p 値は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。
- d : % (95%CI)
- CI : 信頼区間、HR : ハザード比、KM : Kaplan-Meier、OS : 全生存期間



## ■頭蓋内病変の評価（重要な副次評価項目）（サブグループ解析）

### (1) BIRC 判定による確定頭蓋内容観的奏効率（iORR）（重要な副次評価項目）（サブグループ解析）

2 回目の中間解析において、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者における BIRC 判定による確定頭蓋内容観的奏効率 [確定 iORR : 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した頭蓋内奏効（確定 CR 又は確定 PR）に達した患者の割合] は、本剤群で 77.8%（14/18 例、95%CI : 52.36%, 93.59%）及びクリゾチニブ群で 26.1%（6/23 例、95%CI : 10.23%, 48.41%）であり、オッズ比は 11.67（95%CI : 2.15, 63.27）であった（ $p=0.0014$ 、局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。ベースライン時に測定不能な脳転移病変のみを有した患者、及び測定可否を問わない脳転移病変を有した患者でも一貫した結果が認められ、オッズ比はそれぞれ 14.76（95%CI : 3.00, 72.72）及び 11.75（95%CI : 4.19, 32.91）であった（ $p=0.0001$  及び  $p<0.0001$ 、いずれも Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

### BIRC 判定による確定 iORR（2 回目の中間解析）（重要な副次評価項目）（サブグループ解析）

| ベースライン時の脳転移病変               | 測定可能な脳転移病変を有した患者       |                | 測定不能な脳転移病変のみを有した患者     |                | 測定可否を問わない脳転移病変を有した患者   |                |
|-----------------------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|------------------------|----------------|
|                             | 本剤群 (N=18)             | クリゾチニブ群 (N=23) | 本剤群 (N=29)             | クリゾチニブ群 (N=26) | 本剤群 (N=47)             | クリゾチニブ群 (N=49) |
| 最良の確定奏効, n (%)              |                        |                |                        |                |                        |                |
| CR                          | 5 (27.8)               | 0 (0.0)        | 16 (55.2)              | 2 (7.7)        | 21 (44.7)              | 2 (4.1)        |
| PR                          | 9 (50.0)               | 6 (26.1)       | 1 (3.4)                | 0 (0.0)        | 10 (21.3)              | 6 (12.2)       |
| SD <sup>a</sup>             | 2 (11.1)               | 11 (47.8)      | 5 (17.2)               | 16 (61.5)      | 7 (14.9)               | 27 (55.1)      |
| PD                          | 1 (5.6)                | 2 (8.7)        | 3 (10.3)               | 5 (19.2)       | 4 (8.5)                | 7 (14.3)       |
| NE <sup>b</sup>             | 1 (5.6)                | 4 (17.4)       | 4 (13.8)               | 3 (11.5)       | 5 (10.6)               | 7 (14.3)       |
| 確定 iORR, n (%) <sup>c</sup> | 14 (77.8)              | 6 (26.1)       | 17 (58.6)              | 2 (7.7)        | 31 (66.0)              | 8 (16.3)       |
| (95%CI)                     | (52.36, 93.59)         | (10.23, 48.41) | (38.94, 76.48)         | (0.95, 25.13)  | (50.69, 79.14)         | (7.32, 29.66)  |
| オッズ比 (95%CI) <sup>d</sup>   | 11.67<br>(2.15, 63.27) | -              | 14.76<br>(3.00, 72.72) | -              | 11.75<br>(4.19, 32.91) | -              |
| p 値 <sup>d</sup>            | 0.0014                 | -              | 0.0001                 | -              | <0.0001                | -              |

a : CR 又は PD 以外の判定を含む測定不能な脳転移病変のみを有する患者の SD

b : 早期死亡又は判定不能の患者を含む

c : 確定 iORR は、確定頭蓋内 CR 又は PR に達した患者の割合として定義した。

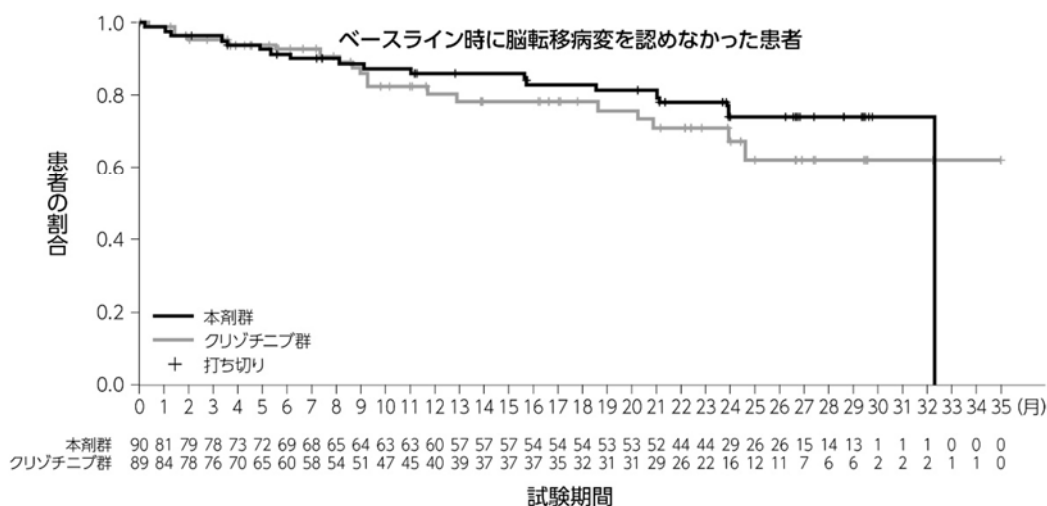
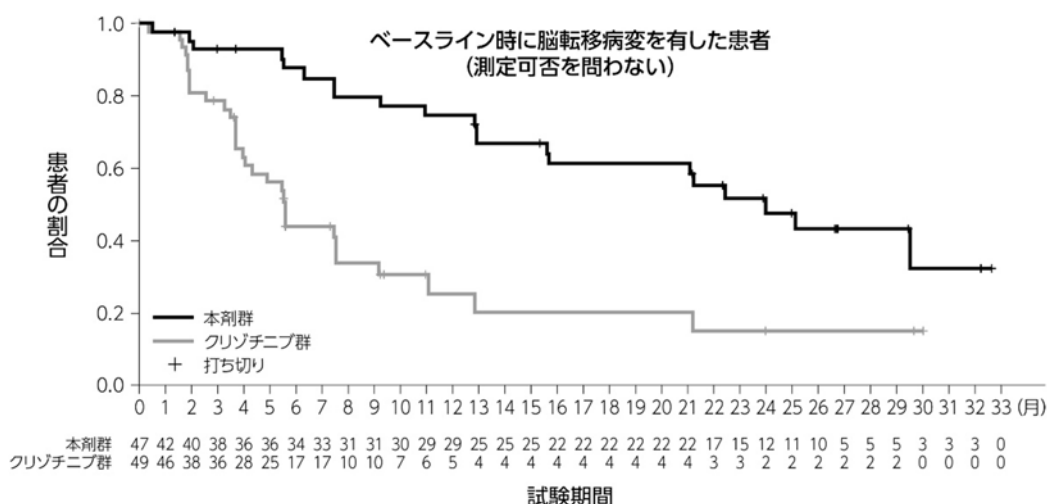
d : オッズ比と p 値は局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により算出した。

BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会、CI : 信頼区間、CR : 完全奏効、iORR : 頭蓋内容観的奏効率、NE : 判定不能、PD : 進行、PR : 部分奏効、SD : 安定

### (2) 頭蓋内無増悪生存期間（iPFS）（重要な副次評価項目）（サブグループ解析）

ベースライン時に脳転移病変を有した患者（測定可否を問わない）の BIRC 判定による頭蓋内無増悪生存期間 [iPFS : 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の頭蓋内容観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）は、本剤群で 24.0 ヶ月（95%CI : 12.9 ヶ月、未達）、クリゾチニブ群で 5.6 ヶ月（95%CI : 3.7 ヶ月、7.5 ヶ月）であり（ $p<0.0001$ 、局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した log-rank 検定）、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.31（95%CI : 0.17, 0.56）であった。ベースライン時に脳転移病変を認めなかった患者では、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.78（95%CI : 0.41, 1.48）であった。

ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による iPFS (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (重要な副次評価項目) (サブグループ解析)



| ベースライン時の<br>脳転移病変              | 脳転移病変を有した患者<br>(測定可否を問わない) |                       | 脳転移病変を認めなかった患者     |                   |
|--------------------------------|----------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|
|                                | 本剤群<br>(N=47)              | クリゾチニブ群<br>(N=49)     | 本剤群<br>(N=90)      | クリゾチニブ群<br>(N=89) |
| イベント数 (%)                      | 21 (44.7)                  | 32 (65.3)             | 19 (21.1)          | 19 (21.3)         |
| 打ち切り例数 (%)                     | 26 (55.3)                  | 17 (34.7)             | 71 (78.9)          | 70 (78.7)         |
| iPFS (月) 中央値 (95%CI)           | 23.951<br>(12.91, NE)      | 5.585<br>(3.71, 7.52) | 32.296<br>(NE, NE) | NE<br>(24.61, NE) |
| KM 推定率 (95%CI) (%)             |                            |                       |                    |                   |
| 12 カ月                          | 74.8 (58, 86)              | 25.6 (12, 42)         | 85.8 (76, 92)      | 80.3 (68, 88)     |
| 24 カ月                          | 47.9 (30, 63)              | 15.4 (5, 32)          | 74.1 (62, 83)      | 67.2 (52, 79)     |
| p 値 (log-rank 検定) <sup>a</sup> | <0.0001                    | —                     | 0.3470             | —                 |
| HR (95%CI) <sup>b</sup>        | 0.311 (0.17, 0.56)         | —                     | 0.779 (0.41, 1.48) | —                 |
| p 値                            | <0.0001                    | —                     | 0.4447             | —                 |

a : p 値は、局所進行/転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無で層別した log-rank 検定を用いて算出した。

b : HR とその p 値は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。

BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会, CI : 信頼区間, HR : ハザード比, iPFS : 頭蓋内無増悪生存期間, KM : Kaplan-Meier, NE : 未達

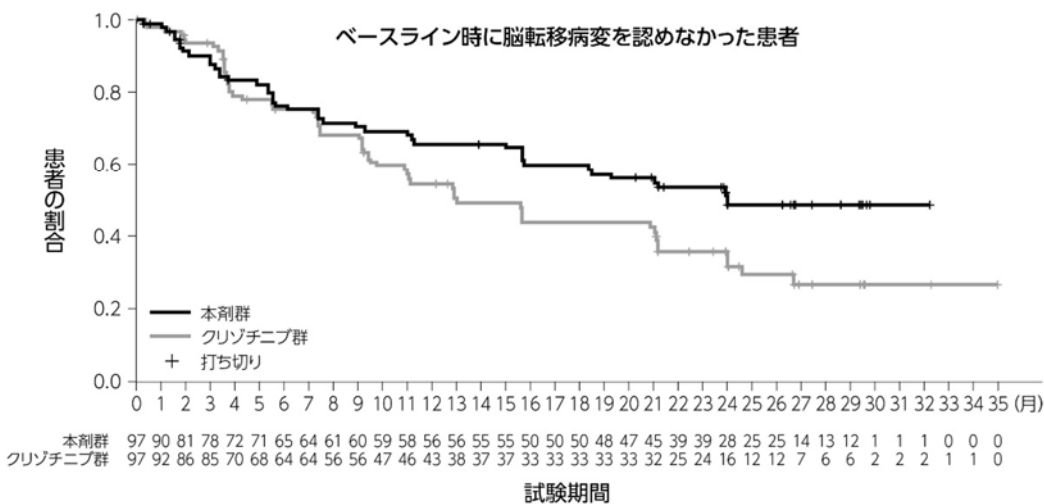
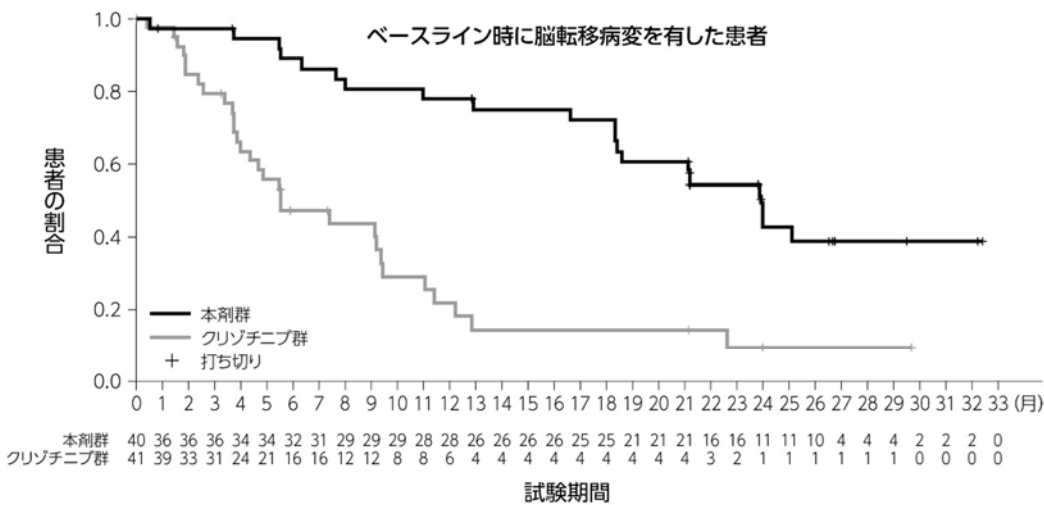
■背景因子別の BIRC 判定による無増悪生存期間 (PFS) (主要評価項目のサブグループ解析)

(1) ベースライン時の脳転移病変の有無別 PFS (サブグループ解析)

本剤群及びクリゾチニブ群の PFS の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、ベースライン時に脳転移病変を有した患者集団ではそれぞれ 24.0 カ月 (95%CI : 18.4 カ月, 未達) 及び 5.6 カ月 (95%CI : 3.8 カ月, 9.4 カ月) であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.25 (95%CI : 0.14, 0.46) であった。

一方、ベースライン時に脳転移病変を認めなかった患者集団ではそれぞれ 24.0 カ月 (95%CI : 15.7 カ月, 未達) 及び 13.0 カ月 (95%CI : 9.5 カ月, 21.1 カ月) であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.65 (95%CI : 0.44, 0.97) であった。

ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS (2 回目の中間解析) (ITT 集団)  
(主要評価項目のサブグループ解析)



ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS（2 回目の中間解析）（ITT 集団）  
（主要評価項目のサブグループ解析）

|                         | 脳転移病変あり            |                   | 脳転移病変なし            |                   |
|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
|                         | 本剤群<br>(N=40)      | クリゾチニブ群<br>(N=41) | 本剤群<br>(N=97)      | クリゾチニブ群<br>(N=97) |
| PFS イベント数 (%)           | 20 (50.0)          | 30 (73.2)         | 43 (44.3)          | 57 (58.8)         |
| 死亡                      | 0 (0.0)            | 4 (9.8)           | 7 (7.2)            | 1 (1.0)           |
| PD                      | 18 (45.0)          | 20 (48.8)         | 36 (37.1)          | 54 (55.7)         |
| 脳への緩和的放射線治療             | 2 (5.0)            | 6 (14.6)          | 0 (0.0)            | 2 (2.1)           |
| 打ち切り症例数 (%)             | 20 (50.0)          | 11 (26.8)         | 54 (55.7)          | 40 (41.2)         |
| PFS (月)                 | 23.951             | 5.552             | 24.016             | 13.010            |
| 中央値 (95%CI)             | (18.37, NE)        | (3.84, 9.40)      | (15.67, NE)        | (9.46, 21.13)     |
| KM 推定率 (95%CI) (%)      |                    |                   |                    |                   |
| 12 ヶ月                   | 77.9 (61, 88)      | 21.9 (9, 38)      | 65.8 (55, 75)      | 54.6 (43, 65)     |
| 24 ヶ月                   | 42.9 (25, 59)      | 9.7 (2, 25)       | 50.4 (39, 61)      | 32.1 (22, 43)     |
| HR (95%CI) <sup>a</sup> | 0.249 (0.14, 0.46) | –                 | 0.649 (0.44, 0.97) | –                 |

a : HR は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。

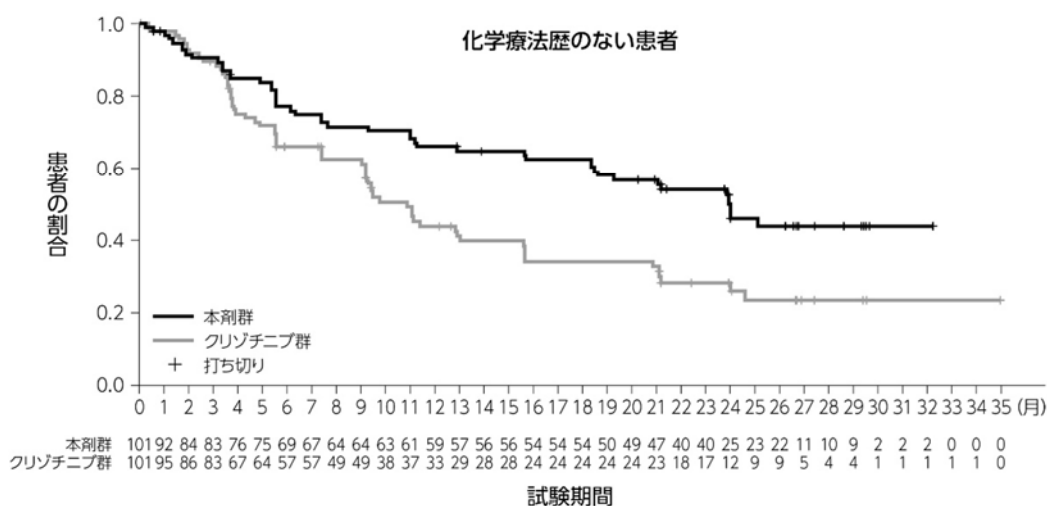
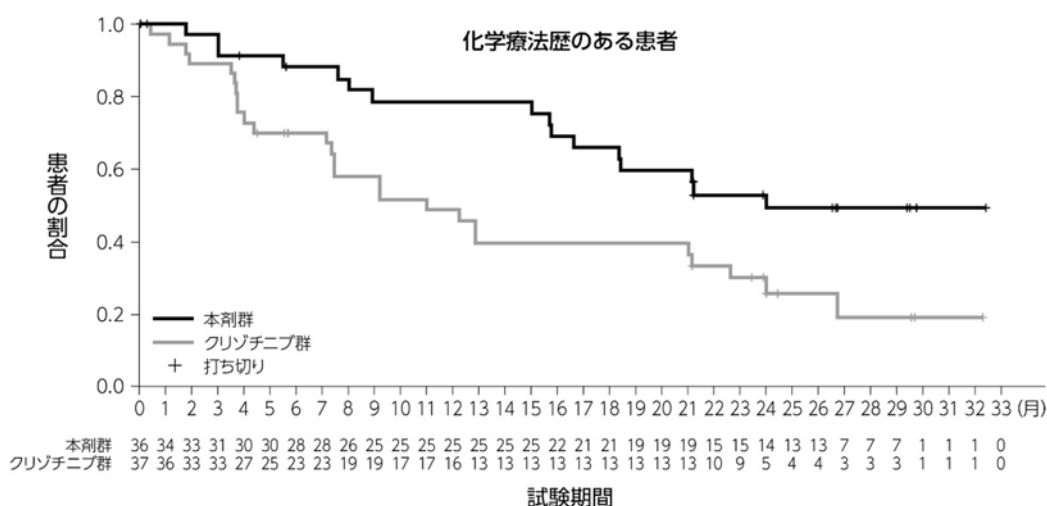
BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会、CI : 信頼区間、HR : ハザード比、KM : Kaplan-Meier、NE : 未達、PD : 進行、PFS : 無増悪生存期間

(2) 局所進行又は転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無別 PFS（サブグループ解析）

本剤群及びクリゾチニブ群の PFS の中央値（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）は、化学療法歴のある患者集団ではそれぞれ 24.0 ヶ月（95%CI : 16.6 ヶ月，未達）及び 11.0 ヶ月（95%CI : 7.2 ヶ月，21.2 ヶ月）であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.44 (95%CI : 0.23, 0.83) であった。

一方、化学療法歴のない患者集団ではそれぞれ 24.0 ヶ月（95%CI : 18.4 ヶ月，未達）及び 10.8 ヶ月（95%CI : 9.1 ヶ月，15.6 ヶ月）であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.52 (95%CI : 0.35, 0.77) であった。

化学療法歴の有無別のBIRC判定によるPFS（2回目の中間解析）（ITT集団）（主要評価項目のサブグループ解析）



|                         | 化学療法歴あり            |                   | 化学療法歴なし            |                    |
|-------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
|                         | 本剤群<br>(N=36)      | クリゾチニブ群<br>(N=37) | 本剤群<br>(N=101)     | クリゾチニブ群<br>(N=101) |
| PFS イベント数 (%)           | 16 (44.4)          | 26 (70.3)         | 47 (46.5)          | 61 (60.4)          |
| 死亡                      | 0 (0.0)            | 2 (5.4)           | 7 (6.9)            | 3 (3.0)            |
| PD                      | 15 (41.7)          | 22 (59.5)         | 39 (38.6)          | 52 (51.5)          |
| 脳への緩和的放射線治療             | 1 (2.8)            | 2 (5.4)           | 1 (1.0)            | 6 (5.9)            |
| 打ち切り症例数 (%)             | 20 (55.6)          | 11 (29.7)         | 54 (53.5)          | 40 (39.6)          |
| PFS (月)                 | 24.016             | 11.006            | 23.951             | 10.842             |
| 中央値 (95%CI)             | (16.62, NE)        | (7.16, 21.16)     | (18.37, NE)        | (9.13, 15.61)      |
| KM 推定率 (95%CI) (%)      |                    |                   |                    |                    |
| 12 ヶ月                   | 78.7 (60, 89)      | 48.9 (32, 64)     | 65.9 (55, 75)      | 44.0 (33, 54)      |
| 24 ヶ月                   | 53.3 (35, 69)      | 25.9 (12, 42)     | 46.0 (35, 57)      | 26.1 (17, 37)      |
| HR (95%CI) <sup>a</sup> | 0.438 (0.23, 0.83) | —                 | 0.519 (0.35, 0.77) | —                  |

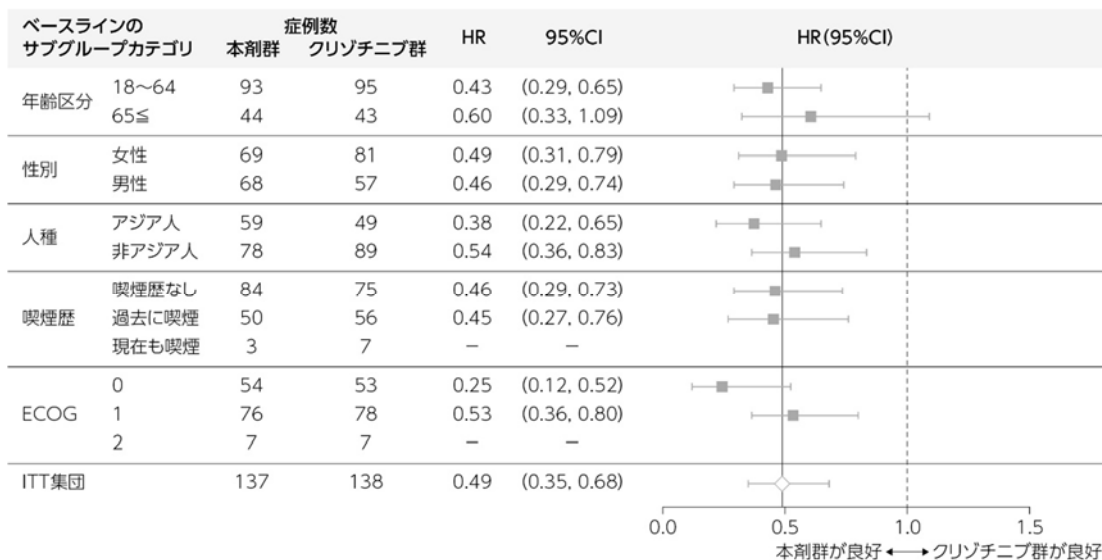
a : HR は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。

BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会、CI : 信頼区間、HR : ハザード比、KM : Kaplan-Meier、NE : 未達、PD : 進行、PFS : 無増悪生存期間

### (3) その他の背景因子別 PFS (サブグループ解析)

主要評価項目の人口統計学的特性(年齢、性別、人種)及びその他の主なベースライン特性格別のサブグループ解析結果は、以下のとおりであった。

#### 背景因子別の BIRC 判定による PFS (2 回目の中間解析) (ITT 集団) (主要評価項目のサブグループ解析)



- : 症例数が少ないために解析を完了するためのデータが不十分であることを示す。

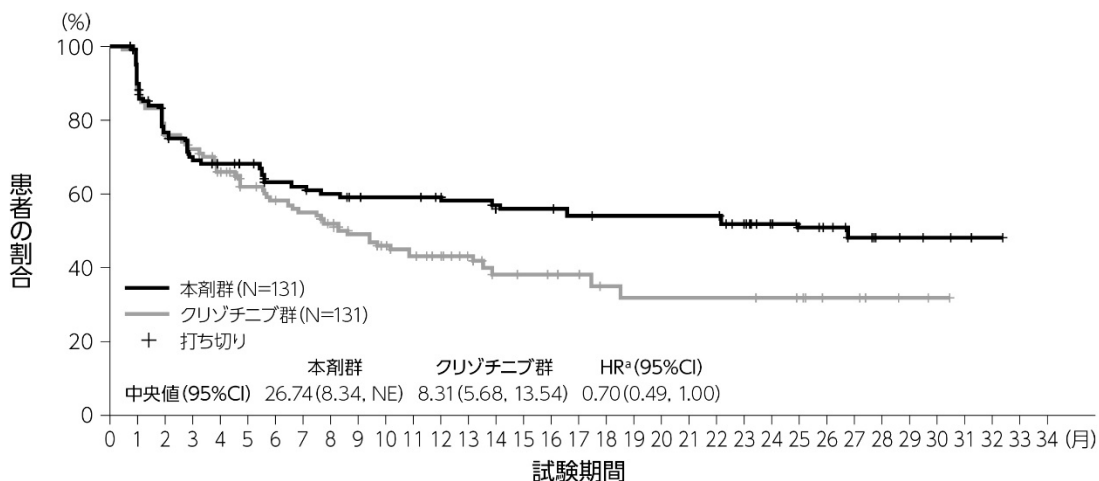
BIRC : 盲検化された独立画像評価委員会、CI : 信頼区間、ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、HR : ハザード比、PFS : 無増悪生存期間

#### ■健康関連 QOL スコア (その他の副次評価項目) [参考情報]

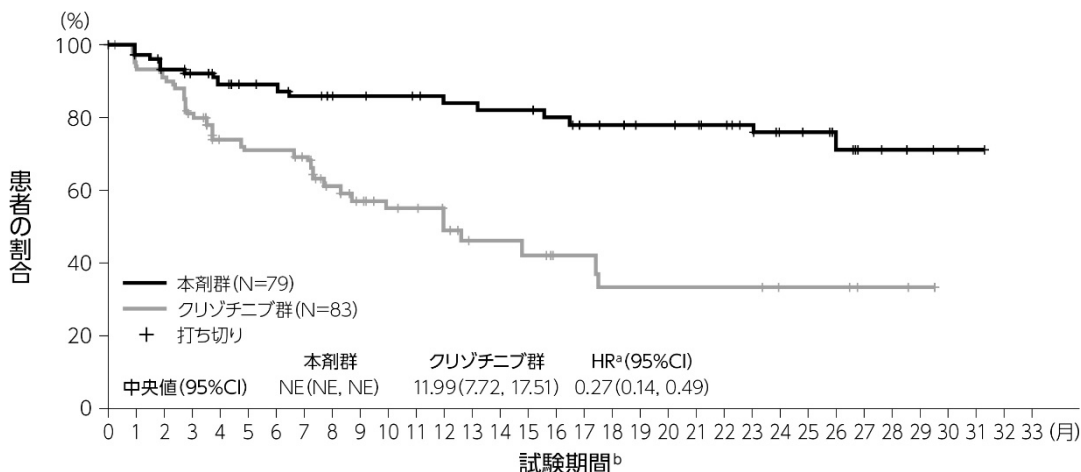
##### (1) EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコア [参考情報]

EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコア (項目 29 から 30) について、ベースラインから 10 点以上の減少がみられた患者は、本剤群 43.5% (57/131 例)、クリゾチニブ群 53.4% (70/131 例) であった。スコアが 10 点以上減少するまでの期間の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、それぞれ 26.7 ヶ月 (95%CI : 8.3 ヶ月, 未達)、8.3 ヶ月 (95%CI : 5.7 ヶ月, 13.5 ヶ月) で、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.70 (95%CI : 0.49, 1.00) であった。EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコア (項目 29 から 30) について、ベースラインから 10 点以上の増加がみられた患者は、本剤群で 60.3% (79/131 例)、クリゾチニブ群で 63.4% (83/131 例) であった。10 点以上の増加がみられた患者における、スコアの 10 点以上増加を維持した期間の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は本剤群が未達 (95%CI : 未達, 未達)、クリゾチニブ群が 12.0 ヶ月 (95%CI : 7.7 ヶ月, 17.5 ヶ月) で、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は 0.27 (95%CI : 0.14, 0.49) であった。

EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコアの 10 点以上の減少がみられなかった患者の割合（2 回目の中間解析）（ITT 集団）（その他の副次評価項目） [参考情報]



EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコアの 10 点以上の増加がみられた患者における、スコアの 10 点以上増加を維持した患者の割合（2 回目の中間解析）（ITT 集団）（その他の副次評価項目）（サブグループ解析） [参考情報]



EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコア [項目 29（健康状態）及び項目 30（全体的な生活）] がベースラインから 10 点以上の減少、又は 10 点以上の増加が認められた場合を評価した。

a : HR は、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルを用いて算出した。

b : QOL スコアの 10 点以上の増加がみられた時点をベースラインとした。

CI : 信頼区間、NE : 未達、HR : ハザード比

EORTC QLQ-C30 : The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の QLQ-C30 は、癌患者の QOL を評価する 30 の項目から成る質問票で、全般的健康状態/QOL スコア、5 つの機能スコア（身体、役割、認知、感情、社会）、8 つの症状スコア（疲労、悪心・嘔吐、痛み、息苦しさ、不眠、食欲不振、便秘、下痢）、経済的影響の 4 つについて、各項目及び全項目の合計スコアで評価する。

全般的健康状態/QOL スコアにおいて、スコアの増加は QOL の改善を示す。

## (2) EORTC QLQ-LC13に基づく呼吸困難 [参考情報]

ベースライン及びベースライン後に1回以上のEORTC QLQ-LC13に基づく評価を受けた患者における、呼吸困難スコア(項目3から5)がベースラインから50%以上悪化した患者は、本剤群22.2%(14/63例)、クリゾチニブ群33.3%(26/78例)であった。呼吸困難スコアがベースラインから50%以上悪化するまでの期間の中央値(Kaplan-Meier法に基づく推定値)はそれぞれ未達(95%CI:未達,未達)、未達(95%CI:17.1ヵ月,未達)であり、クリゾチニブ群に対する本剤群のハザード比は0.54(95%CI:0.28,1.04)であった。

## EORTC QLQ-LC13に基づく呼吸困難スコアの変化(2回目の中間解析)(ITT集団)(その他の副次評価項目) [参考情報]

|  | 本剤群(N=63)               | クリゾチニブ群(N=78)              |
|--|-------------------------|----------------------------|
| 呼吸困難スコアがベースラインから50%以上悪化した例数(%)                             | 14(22.2)                | 26(33.3)                   |
| 打ち切り例数(%)  | 49(77.8)                | 52(66.7)                   |
| 呼吸困難スコアがベースラインから50%以上悪化するまでの期間(月)<br>中央値(95%CI)<br>最小値,最大値 | NE(NE,NE)<br>0.85,31.21 | NE(17.08,NE)<br>0.43,31.47 |
| KM推定率(95%CI)(%)<br>12ヵ月<br>24ヵ月                            | 77(63,86)<br>74(60,84)  | 67(54,77)<br>59(43,72)     |
| HR(95%CI) <sup>a</sup>                                     | 0.54(0.28,1.04)         | -                          |

EORTC QLQ-LC13に基づく呼吸困難スコアは、QLQ-LC13スコアリングマニュアルに従って、項目3から5までの回答に基づいてスコア化される。

EORTC QLQ-LC13に基づく呼吸困難スコア(項目3から5)のベースラインから50%以上の悪化の場合を評価した。

a: HRは、層別因子を共変量としたCox回帰モデルを用いて算出した。

CI:信頼区間、HR:ハザード比、KM:Kaplan-Meier、NE:未達

EORTC QLQ-LC13: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)のQLQ-LC13は、肺癌患者に特有の症状を13項目の質問票により評価する。呼吸困難スコアの増加はQOLの悪化を示す。

## ■クロスオーバー集団における有効性(探索的評価項目)

クリゾチニブ群において、ランダム化後にBIRC判定による客観的PDが認められた場合又は脳への放射線療法を受けた場合、治験責任医師の判断に基づき本剤へのクロスオーバー治療を認めた。クロスオーバーへの移行は、最低10日間の休薬期間を設けた後に本剤を90mg 1日1回→180mg 1日1回レジメンで投与した。

### (1) 患者背景及び内訳

クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、61例がPD後に本剤による治療に切り替えた。クロスオーバー集団の年齢(中央値)は56.0歳、女性は50.8%であり、人種は白人が59.0%、アジア人が41.0%であった。

クロスオーバー集団の本剤による治療期間の中央値は10.9ヵ月、本剤による治療での追跡調査期間の中央値は14.4ヵ月であった。最も多かった本剤の投与中止の理由はPD(20/61例、32.8%)であった。

### (2) 有効性

BIRC判定による確定ORRは54.1%(33/61例、95%CI:40.85%,66.94%)であった。

BIRC判定による本剤初回投与からのPFSの中央値の推定値は15.639ヵ月(95%CI:9.36ヵ月,未達)であった。



## 安全性

### ■副作用

安全性解析対象集団（2回目の中間解析）において、曝露期間の中央値は本剤群で24.3ヵ月（範囲：0.1～34.6ヵ月）、クリゾチニブ群で8.4ヵ月（範囲：0.1～36.0ヵ月）であった。

本剤群136例中124例（91.2%）及びクリゾチニブ群137例中131例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用（発現頻度20%以上）は本剤群で血中クレアチンホスホキナーゼ増加60例（44.1%）、下痢55例（40.4%）、悪心31例（22.8%）、リパーゼ増加30例（22.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加29例（21.3%）、クリゾチニブ群で下痢72例（52.6%）、悪心69例（50.4%）、末梢性浮腫47例（34.3%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加45例（32.8%）、嘔吐41例（29.9%）、AST増加32例（23.4%）、便秘32例（23.4%）であった。

本試験における死亡に至った有害事象は本剤群で9例（6.6%）、クリゾチニブ群で10例（7.3%）に認められたが、いずれも治験薬と因果関係なしと判定された。

重篤な副作用は本剤群で16例（11.8%）及びクリゾチニブ群で5例（3.6%）に認められ、内訳は本剤群では間質性肺疾患3例（2.2%）、肺臓炎2例（1.5%）、肺炎、貧血、錯乱状態、頭痛、徐脈、心嚢液貯留、下痢、胃出血、悪心、肝細胞障害、粘膜炎、発熱、リパーゼ増加、トランスアミナーゼ異常各1例（0.7%）、クリゾチニブ群では肺臓炎、急性呼吸不全、下痢、薬剤性肝障害、筋骨格性胸痛、急性腎障害、ALT増加、好中球数減少が各1例（0.7%）であった。

投与中止に至った副作用は、本剤群で10例（7.4%）、クリゾチニブ群で5例（3.6%）に認められ、本剤群で肺臓炎3例（2.2%）、徐脈、間質性肺疾患が各2例（1.5%）、肺炎、そう痒性皮疹が各1例（0.7%）、ALT増加、AST増加及び血中アルカリホスファターゼ増加（同一症例）1例（0.7%）であった。クリゾチニブ群ではALT増加2例（1.5%）、肺臓炎、下痢が各1例（0.7%）、ALT増加、AST増加及び血中ビリルビン増加（同一症例）が1例（0.7%）であった。

### いずれかの投与群で10%以上に発現した副作用（2回目の中間解析）（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語 | 本剤群<br>(N=136) | クリゾチニブ群<br>(N=137) |
|---------------|----------------|--------------------|
| すべての副作用       | 124 (91.2)     | 131 (95.6)         |
| 代謝および栄養障害     | 28 (20.6)      | 29 (21.2)          |
| 食欲減退          | 7 (5.1)        | 18 (13.1)          |
| 神経系障害         | 22 (16.2)      | 46 (33.6)          |
| 浮動性めまい        | 6 (4.4)        | 16 (11.7)          |
| 味覚異常          | 4 (2.9)        | 17 (12.4)          |
| 眼障害           | 13 (9.6)       | 68 (49.6)          |
| 視力障害          | 0 (0.0)        | 23 (16.8)          |
| 光視症           | 0 (0.0)        | 27 (19.7)          |
| 心臓障害          | 15 (11.0)      | 30 (21.9)          |
| 徐脈            | 5 (3.7)        | 16 (11.7)          |
| 血管障害          | 25 (18.4)      | 7 (5.1)            |
| 高血圧           | 23 (16.9)      | 2 (1.5)            |
| 胃腸障害          | 76 (55.9)      | 110 (80.3)         |
| 下痢            | 55 (40.4)      | 72 (52.6)          |
| 悪心            | 31 (22.8)      | 69 (50.4)          |
| 嘔吐            | 12 (8.8)       | 41 (29.9)          |
| 便秘            | 8 (5.9)        | 32 (23.4)          |
| 上腹部痛          | 3 (2.2)        | 14 (10.2)          |
| 皮膚および皮下組織障害   | 52 (38.2)      | 25 (18.2)          |
| そう痒症          | 18 (13.2)      | 3 (2.2)            |

| 器官別大分類<br>基本語         | 本剤群<br>(N=136) | クリゾチニブ群<br>(N=137) |
|-----------------------|----------------|--------------------|
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 35 (25.7)      | 70 (51.1)          |
| 疲労                    | 13 (9.6)       | 18 (13.1)          |
| 無力症                   | 9 (6.6)        | 16 (11.7)          |
| 末梢性浮腫                 | 3 (2.2)        | 47 (34.3)          |
| 臨床検査                  | 87 (64.0)      | 80 (58.4)          |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 60 (44.1)      | 21 (15.3)          |
| リパーゼ増加                | 30 (22.1)      | 16 (11.7)          |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 29 (21.3)      | 32 (23.4)          |
| アミラーゼ増加               | 24 (17.6)      | 9 (6.6)            |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 24 (17.6)      | 45 (32.8)          |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 13 (9.6)       | 14 (10.2)          |
| 好中球数減少                | 2 (1.5)        | 14 (10.2)          |

MedDRA version 22.0

### ■クロスオーバー集団における副作用

クロスオーバー集団では、本剤に切り替えた初回投与後から最終投与後 30 日までに発現又は悪化した有害事象を収集した。

クロスオーバー集団 61 例中 52 例 (85.2%) に副作用が認められた。主な副作用 (10%以上) は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 23 例 (37.7%)、AST 増加及びリパーゼ増加が各 13 例 (21.3%)、アミラーゼ増加 12 例 (19.7%)、ALT 増加、高血圧、筋痙縮が各 11 例 (18.0%)、下痢及び筋肉痛が各 8 例 (13.1%) であった。

最終投与後 30 日以内に 3 例の死亡 (PD2 例、全身健康状態悪化 1 例) が認められたが、いずれも治験薬と因果関係なしと判定された。

重篤な副作用は 6 例 (9.8%) に認められ、肺臓炎 2 例 (3.3%)、非定型肺炎、心不全、下痢、高血糖及び悪心が各 1 例 (1.6%) であった。

投与中止に至った副作用は 3 例 (4.9%) で、肺臓炎、心不全及び非定型肺炎が各 1 例 (1.6%) であった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容  
再審査期間中である。

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

国内第Ⅱ相試験：Brigatinib-2001 試験（J-ALTA 試験）<sup>2)</sup>

■試験概要

|        |   |
|--------|---|
| 目的     | 進行期の日本人未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者 (再燃例患者) における本剤の有効性及び安全性を評価する。   |
| 試験デザイン | 多施設共同、非ランダム化、単群、第Ⅱ相非盲検試験 (28 施設) (3 つのパートで構成)   |
| 対象・例数  | <p>進行期の日本人 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 72 例</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性評価リードインパート：ALK 阻害剤の前治療数を問わない (未治療も含む)：9 例</li> <li>・再燃例対象拡大パート：63 例 (メインコホート 47 例、サブコホート 16 例)</li> <li>ーメインコホート：アレクチニブのみ、又はアレクチニブとクリゾチニブ (順序不問) 投与例</li> <li>ーサブコホート：上記以外の組合せで ALK-チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) 2 剤までの投与例</li> <li>・ (ALK-TKI 未治療例対象拡大コホート：今回の解析には含まれず)</li> </ul> <p>【解析対象集団】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FAS (最大の解析対象集団)：72 例 (治験薬投与を 1 回以上受けた患者)</li> <li>・ FAS-P (主要解析対象集団)：47 例 (再燃例対象拡大パートのメインコホート)</li> <li>・ 安全性解析対象集団：72 例 (治験薬投与を 1 回以上受けた患者)</li> </ul>   |
| 主な選択基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 3 ヶ月以上の余命が期待できる 20 歳以上の男女</li> <li>(2) 組織学的又は細胞学的に診断されたステージⅢB、ステージⅢC (局所的に進行又は再発し、根治的な集学的治療の対象とならない) 又はステージⅣの NSCLC 患者</li> <li>(3) 以下の 2 つの基準のうち、1 つを満たす ALK 融合遺伝子陽性の記録を有する患者； <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 以前の疾患経過期間に Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット、ニチレイ Histofine ALK iAEP キット又は Ventana ALK (D5F3) CDx アッセイ陽性結果により ALK 融合遺伝子陽性の記録を有する</li> <li>・ 以前の疾患経過期間に上記以外の検査による ALK 融合遺伝子陽性の記録を有し、かつ中央検査機関による Vysis ALK Break Apart FISH 検査に適切な腫瘍組織を提出可能</li> </ul> </li> <li>(4) 再燃例対象拡大パートのみ：アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブのいずれかの投与中又は投与中止後 30 日以内に進行 (PD) と判定された患者</li> <li>(5) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) 第 1.1 版に基づく測定可能 (標的) 病変を 1 つ以上有する患者</li> <li>(6) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 2 以下の患者</li> </ol>   |
| 主な除外基準 | <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 再燃例対象拡大パートのみ： <ul style="list-style-type: none"> <li>・アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブ以外の ALK-TKI の治療歴を有する患者</li> <li>・3 剤以上の ALK-TKI の治療歴を有する患者</li> </ul> </li> <li>(2) 本剤の初回投与前 7 日以内にアレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブの投与を受けた患者</li> <li>(3) 局所進行性又は転移を有する疾患に対する 2 レジメン以上 (安全性評価リードインパートでは 4 レジメン以上) の全身抗悪性腫瘍療法 (ALK-TKI 以外) の治療歴を有する患者<sup>注1)</sup></li> <li>(4) 本剤の初回投与前 14 日以内に化学療法又は放射線療法 (定位手術的照射又は体幹部定位放射線治療を除く) を受けた患者</li> <li>(5) 本剤の初回投与前 30 日以内に抗腫瘍モノクローナル抗体の投与を受けた患者</li> <li>(6) 本剤の初回投与前 7 日以内に強力な CYP3A4 阻害薬、強力又は中等度の CYP3A4 誘導薬の投与を受けた患者</li> <li>(7) スクリーニング時に症候性中枢神経系 (CNS) 転移 (実質又は軟髄膜) を有する、又は本剤の初回投与前 7 日以内に症状コントロール目的でステロイド増量を必要とする無症候性 CNS 転移を有する患者</li> <li>(8) 間質性肺疾患 (間質性肺臓炎、肺臓炎、放射線肺臓炎、薬剤性肺臓炎、器質化肺炎及び肺胞隔炎を含む) を有する又は既往のある患者</li> <li>(9) 授乳婦又はスクリーニング期間中に血清妊娠検査で陽性となった女性</li> </ol> |

・本剤は最初の7日間に90mg、その後180mgに増量し、1日1回経口投与した（90mg 1日1回→180mg 1日1回）。28日間を1サイクルとした。

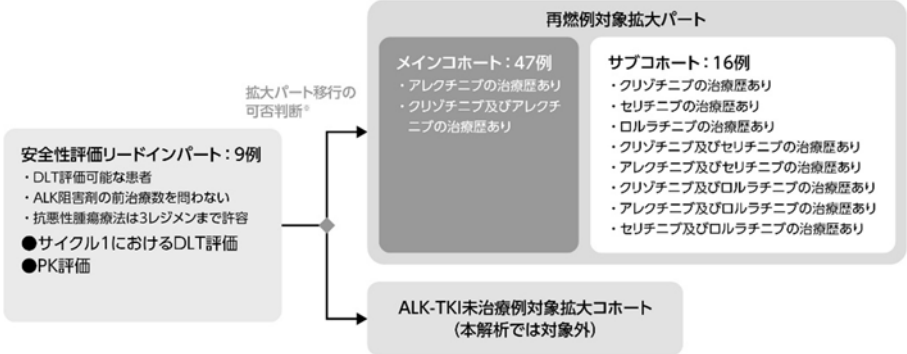
・安全性評価リードインパートのサイクル1（原則として入院）において90mg 1日1回→180mg 1日1回の忍容性を確認し、用量制限毒性（DLT）の発現が9例中2例以下であった場合、再燃例対象拡大パートにおいて90mg 1日1回→180mg 1日1回を用いることとした。

・再燃例対象拡大パートでは、サイクル1の1、8及び15日目、サイクル2以降の各サイクルの1日目に実施医療機関に来院した。腫瘍評価はサイクル3の1日目からサイクル15の1日目まで2サイクルごと、その後、最終投与まで3サイクルごとに実施した。PD、忍容不能な毒性発現、患者による同意の撤回等により中止に至るまで投与を継続した。

・本試験は実施中であり、ここでは安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートを対象とした主要解析（2019年9月26日データカットオフ）及び追加解析（2020年1月22日データカットオフ）の成績を示した。

投与方法・  
投与量及び  
投与期間

◇試験スケジュール



※：安全性評価リードインパートのサイクル1におけるDLT発現が9例中2例以下で、総合的な安全性及びPK成績に基づき、独立データモニタリング委員会（IDMC）の提言に従って拡大パートへの移行を開始した。

評価項目

【主要評価項目】FAS-Pでの確定<sup>注2)</sup>客観的奏効率（ORR）[独立画像評価委員会（IRC）判定]<sup>注3)</sup>

【副次評価項目】

- ・FASでの確定ORR（IRC判定）<sup>注3)</sup>
- ・FAS-Pでの確定ORR（治験責任医師判定）<sup>注3)</sup>
- ・FAS-P及びFASでの以下の項目
  - ・奏効までの期間（IRC判定）<sup>注3)</sup>
  - ・標的病変の最良変化のWaterfall Plot（IRC判定）<sup>注3)</sup>
  - ・病勢コントロール率（DCR）（IRC判定）<sup>注3)</sup>
  - ・奏効期間（DOR）（IRC判定）<sup>注3)</sup>
  - ・無増悪生存期間（PFS）（IRC判定）<sup>注3)</sup>
  - ・全生存期間（OS）
- ・測定可能なCNS転移を有する患者での以下の項目（サブグループ解析）
  - ・確定頭蓋内ORR（iORR）（IRC判定）<sup>注4)</sup>
  - ・頭蓋内DOR（iDOR）（IRC判定）<sup>注4)</sup>
  - ・全患者における頭蓋内PFS（iPFS）（IRC判定）<sup>注4)</sup>
- ・患者報告アウトカム（EORTC QLQ-C30 第3.0版及び肺癌モジュールQLQ-LC13並びにEQ-5D-5Lによる評価）等

【追加の有効性評価項目】

FAS-P及びFASでの確定ORR（IRC判定）<sup>注3)</sup>のサブグループ解析（年齢、性別、前治療のALK阻害剤、ALK-キナーゼドメインの耐性二次変異等）

|      |  |
|------|--|
| 評価項目 | <p>【薬物動態 (PK) 評価】 安全性評価リードインパートでのサイクル 1 の 1 及び 22 日目の <math>C_{max}</math>、<math>t_{max}</math> 及び AUC</p> <p>【安全性評価】 有害事象 [治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日又は後続の抗悪性腫瘍療法開始のいずれか早い方までに発現した事象、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準 (NCI CTCAE) 第 4.03 版にて評価]、DLT 等</p>  |
| 解析計画 | <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ FAS-P での IRC 判定による確定 ORR は、Kunzmann ら (2017) によって提案された手法に基づく点推定値 (weight function は [0,1] の一様分布を使用) 及び Clopper-Pearson 法に基づく両側 95%CI を示した。閾値奏効率を 15% と設定した。</li> <li>・ 中間解析: 2 ステージのデザイン (H1-minimax 2 Stage Design) により、メインコホートの最初の 29 例をステージ 1、その後に組み入れた患者をステージ 2 として登録した。ステージ 1 集団のサイクル 7 の 1 日目の腫瘍評価で中間解析を実施し、中間解析での確定 ORR が 9/29 例の場合は主要解析で 12/47 例以上、中間解析での確定 ORR が 4~8/29 例の場合は主要解析で 13/47 例以上の場合に十分な有効性が示されるものとした。</li> </ul> <p>※中間解析は 2019 年 4 月 17 日に実施され、確定 ORR は 7/29 例であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主要解析: メインコホートの全 47 例のサイクル 7 の 1 日目の腫瘍評価により実施した。なお、最初の 29 例は中間解析時の有効性評価を使用した。</li> <li>・ 追加解析: 事前規定に従い実施した (2020 年 1 月 22 日データカットオフ)。</li> <li>・ 統計的推論は主要解析で完了したことから、追加解析は記述的なものとして実施した。</li> </ul> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ すべての変数を FAS-P 及び FAS を用いて記述的に要約した。</li> <li>・ 主要評価項目以外の確定 ORR、確定 iORR 及び DCR については最尤推定法による点推定値と Clopper-Pearson 法に基づく両側 95%CI を、PFS、iPFS、OS、DOR 及び iDOR については Kaplan-Meier 法に基づく中央値及び両側 95%CI を、さらに、PFS 及び OS については 12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の推定率及び 95%CI を算出した。</li> <li>・ 確定 iORR については、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有する患者に対しサブグループ解析を実施した。</li> <li>・ 標的病変の最良変化は記述統計量を Waterfall Plot で示した。EORTC QLQ-C30、LC13 スコア及び EQ-5D-5L スコアは混合効果モデルを用いて解析し、記述統計量で示した。</li> </ul> <p>【追加の有効性評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 最尤推定法による点推定値と Clopper-Pearson 法に基づく両側 95%CI を層別変数別に要約し、サブグループ解析を実施した。</li> </ul> <p>【安全性評価】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 安全性は、主として追加解析時点 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ) で評価した。</li> </ul> |

注 1) 1 サイクル以上投与された場合に 1 回の全身抗悪性腫瘍療法レジメンとカウントした。維持療法として使用された新規抗悪性腫瘍剤は、過去に初期の抗悪性腫瘍療法として使用された場合を除き、新規レジメンとしてカウントした。本剤初回投与前 12 ヶ月以内に完了した術前補助又は術後補助全身抗悪性腫瘍療法は、前治療レジメンとしてカウントした。

注 2) 初回の奏効から 4 週以降に画像での奏効の継続が確認された場合に確定とした。

注 3) RECIST 第 1.1 版に基づき判定。

注 4) 頭蓋内有効性評価のための改変 RECIST 第 1.1 版に基づき判定。

AUC: 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、CI: 信頼区間、 $C_{max}$ : 最高血漿中濃度、EORTC QLQ-C30: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (version3.0)、EORTC QLQ-LC13: EORTC QLQ-C30 の lung cancer module、EQ-5D-5L: The 5-level version of the Euro Qol 5-dimensional questionnaire、FISH: 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション、 $t_{max}$ : 最高血漿中濃度到達時間

## ■患者背景

| 項目  |                | FAS-P<br>(N=47)            | FAS/<br>安全性解析対象集団<br>(N=72) |           |
|---|----------------|----------------------------|-----------------------------|-----------|
| 性別<br>[例数 (%)]                                    | 男性             | 22 (46.8)                  | 32 (44.4)                   |           |
|   | 女性             | 25 (53.2)                  | 40 (55.6)                   |           |
| 年齢 (歳)  | 中央値 (最小値, 最大値) | 53.0 (23, 82)              | 53.0 (23, 82)               |           |
| 年齢区分<br>[例数 (%)]                                  | 20~49 歳        | 19 (40.4)                  | 28 (38.9)                   |           |
|   | 50~64 歳        | 17 (36.2)                  | 31 (43.1)                   |           |
|   | 65~74 歳        | 9 (19.1)                   | 11 (15.3)                   |           |
|   | 75 歳 ≤         | 2 (4.3)                    | 2 (2.8)                     |           |
| 病期分類 (スクリーニング<br>時点)<br>[例数 (%)]                  | III B          | 1 (2.1)                    | 2 (2.8)                     |           |
|   | III C          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                     |           |
|   | IV             | 46 (97.9)                  | 70 (97.2)                   |           |
| ECOG Performance Status<br>[例数 (%)]               | 0              | 29 (61.7)                  | 41 (56.9)                   |           |
|   | 1              | 18 (38.3)                  | 31 (43.1)                   |           |
| CNS 転移 (スクリーニング時点)<br>[例数 (%)]                    | なし             | 28 (59.6)                  | 40 (55.6)                   |           |
|   | あり             | 19 (40.4)                  | 32 (44.4)                   |           |
| NSCLC の組織病理学的分類<br>[例数 (%)]                       | 腺癌             | 46 (97.9)                  | 70 (97.2)                   |           |
|   | 腺扁平上皮癌         | 1 (2.1)                    | 1 (1.4)                     |           |
|   | 大細胞癌           | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                     |           |
|   | 扁平上皮癌          | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                     |           |
|   | 不明             | 0 (0.0)                    | 0 (0.0)                     |           |
|   | その他            | 0 (0.0)                    | 1 (1.4)                     |           |
| 喫煙歴<br>[例数 (%)]                                   | 喫煙歴なし          | 22 (46.8)                  | 37 (51.4)                   |           |
|   | 現在も喫煙          | 4 (8.5)                    | 4 (5.6)                     |           |
|   | 喫煙歴あり          | 21 (44.7)                  | 31 (43.1)                   |           |
| 初回診断からの期間 (月)                                     | 中央値 (最小値, 最大値) | 26.40 (9.2, 95.6)          | 28.85 (5.1, 112.3)          |           |
| 前治療で使用<br>された<br>ALK-TKI <sup>a</sup><br>[例数 (%)] | 1 剤使用          | アレクチニブ <sup>b</sup>        | 35 (74.5)                   | 39 (54.2) |
|   |                | クリゾチニブ <sup>c</sup>        | 0 (0.0)                     | 8 (11.1)  |
|   |                | ロルラチニブ <sup>c</sup>        | 0 (0.0)                     | 2 (2.8)   |
|   | 2 剤使用          | クリゾチニブとアレクチニブ <sup>b</sup> | 12 (25.5)                   | 12 (16.7) |
|   |                | クリゾチニブとセリチニブ <sup>c</sup>  | 0 (0.0)                     | 1 (1.4)   |
|   |                | アレクチニブとセリチニブ <sup>c</sup>  | 0 (0.0)                     | 9 (12.5)  |
|   |                | その他 <sup>d</sup>           | 0 (0.0)                     | 1 (1.4)   |

a: 安全性評価リードインパートに登録された 9 例全例が ALK-TKI による治療歴を有していたことから (うち 1 例は 3 剤の ALK-TKI による前治療歴あり)、再燃例対象拡大パートに安全性評価リードインパートの 9 例全例を含めた。

b: 再燃例対象拡大パートのメインコホート及び安全性評価リードインパートへの組み入れが可能であった。

c: 再燃例対象拡大パートのサブコホート及び安全性評価リードインパートへの組み入れが可能であった。

d: 安全性評価リードインパートへの組み入れが可能であった。FAS の 1 例はクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブの前治療歴を有していた。

なお、追跡調査期間の中央値は、主要解析で 10.60 カ月 (範囲: 1.5~19.6 カ月)、追加解析で 13.65 カ月 (範囲: 1.5~23.5 カ月) であり、その差は約 3 カ月間であった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「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」である。

## 有効性

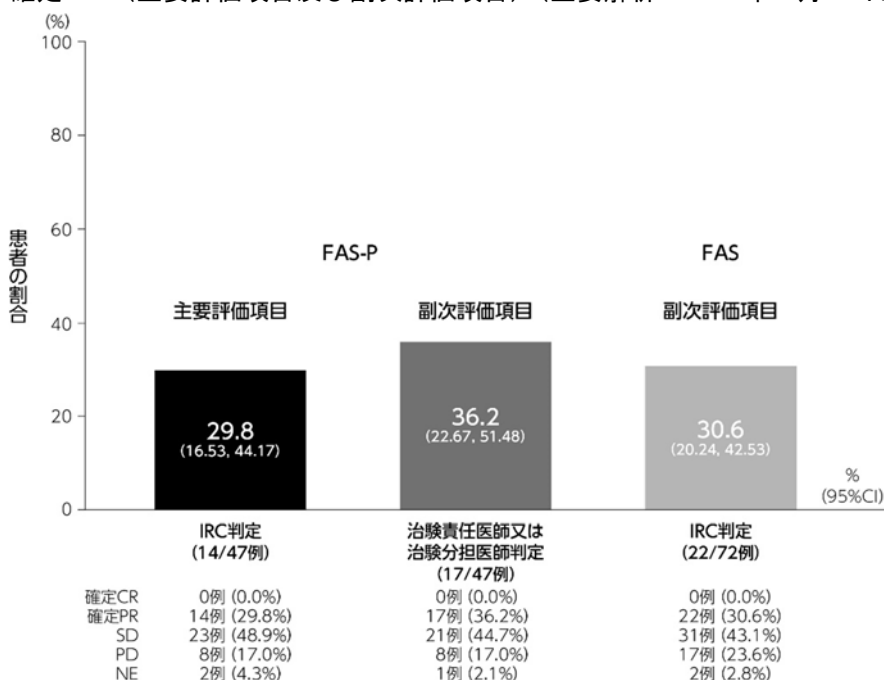
### ■ IRC 判定／治験責任医師判定による確定客観的奏効率（ORR）（主要評価項目／副次評価項目）

主要解析（2019年9月26日データカットオフ）では、FAS-PにおけるIRC判定による確定客観的奏効率 [ORR：RECIST第1.1版に基づいて判定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）を達成した患者の割合]（主要評価項目）は29.8%（14/47例、95%CI：16.53%，44.17%）であり、95%CIの下限值が15%を上回ったことから、閾値奏効率を達成した。また、治験責任医師（又は治験分担医師）判定による確定ORR（副次評価項目）は36.2%（17/47例、95%CI：22.67%，51.48%）であった。

FASにおけるIRC判定による確定ORR（副次評価項目）は30.6%（22/72例、95%CI：20.24%，42.53%）であった。

追加解析（2020年1月22日データカットオフ）では、FAS-PにおけるIRC判定による確定ORRは34.0%（16/47例、95%CI：20.86%，49.31%）、治験責任医師（又は治験分担医師）判定による確定ORRは38.3%（18/47例、95%CI：24.51%，53.62%）であった。また、FASにおけるIRC判定による確定ORRは31.9%（23/72例、95%CI：21.44%，43.99%）であった。

### 確定ORR（主要評価項目及び副次評価項目）（主要解析：2019年9月26日データカットオフ）



FAS-PでのIRC判定による確定ORRは、Kunzmannら（2017）によって提案された手法に基づく点推定値（weight functionは[0,1]の一様分布を使用）及びClopper-Pearson法に基づく両側95%CIを示した。なお、主要解析のデータカットオフ時点のFAS-Pにおいて、客観的奏効率を達成した患者は15例であったが、そのうち1例は中間解析後に確定PRを達成したため、Kunzmann法に基づいてFAS-Pの確定ORRの解析には含めなかった（FAS-Pの最初の29例は、中間解析時の有効性評価を用いた）。

SD（安定）は、6週間以上SDであった症例と定義した。

CR：完全奏効、NE：判定不能、PD：進行、PR：部分奏効、SD：安定

### ■ IRC判定による奏効までの期間（副次評価項目）

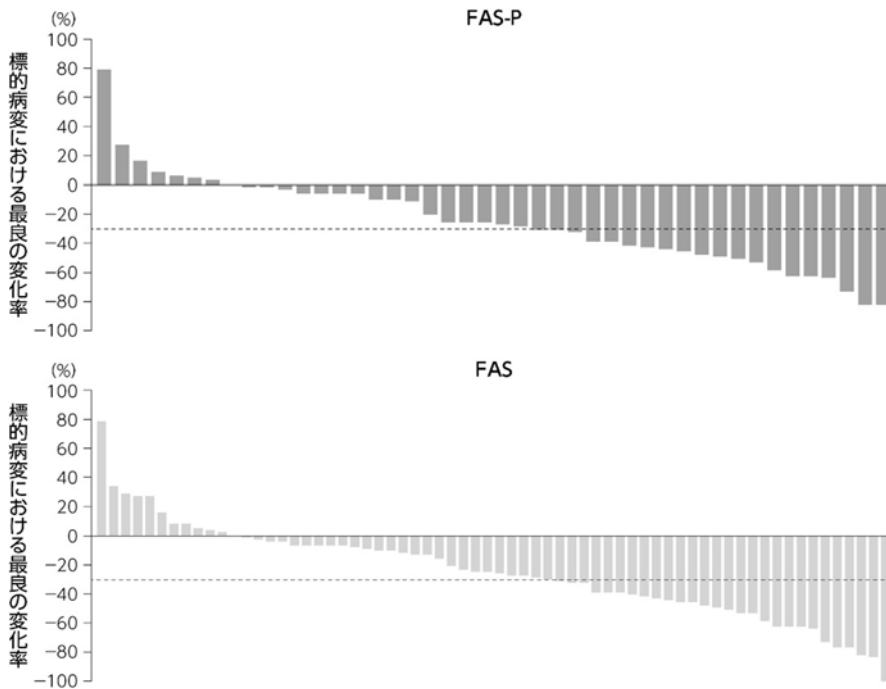
主要解析（2019年9月26日データカットオフ）において、IRC判定による奏効までの期間 [CR又はPRが確定した患者での、治験薬投与を開始してから最初のCR又はPRの判定までの期間] の中央値（範囲）は、FAS-P（15例）で1.906ヵ月（1.25～5.59ヵ月）、FAS（22例）で1.873ヵ月（1.25～5.59ヵ月）であった。

追加解析（2020年1月22日データカットオフ）では、FAS-P（16例）で1.922ヵ月（1.25～9.23ヵ月）、FAS（23例）で1.873ヵ月（1.25～9.23ヵ月）であった。

■ IRC 判定による標的病変の最良変化（副次評価項目）

主要解析において、標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化は、以下のとおりであった。

IRC 判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化の Waterfall Plot（副次評価項目）（主要解析：2019年9月26日データカットオフ）



RECIST 第 1.1 版に基づき判定した。

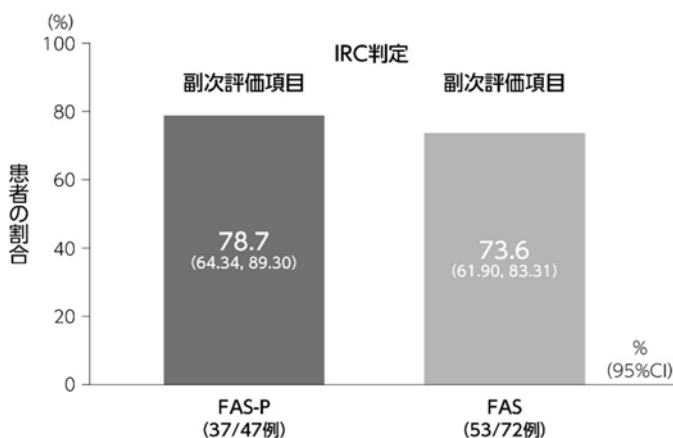
評価対象は、ベースラインに IRC 判定による測定可能な病変を有し、かつ投与開始後に 1 回以上の IRC 判定を受けた FAS-P の 44 例及び FAS の 66 例であった。

■ IRC 判定による病勢コントロール率（DCR）（副次評価項目）

主要解析における IRC 判定による病勢コントロール率 [DCR：RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した確定 CR、確定 PR、又は 6 週間以上の安定 (SD) が得られた患者の割合] は、FAS-P で 78.7% (37/47 例、95%CI：64.34%，89.30%)、FAS で 73.6% (53/72 例、95%CI：61.90%，83.31%) であった。

追加解析は、主要解析と同じ結果であった。

IRC 判定による DCR（副次評価項目）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）



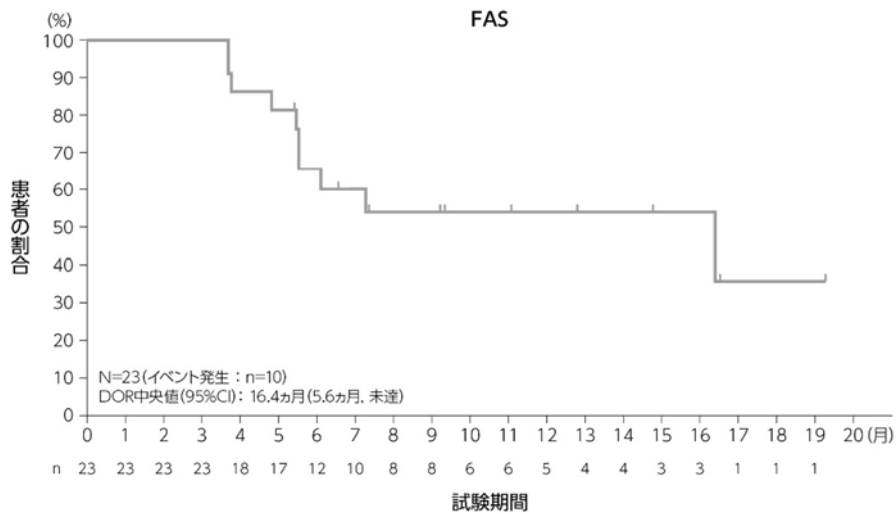
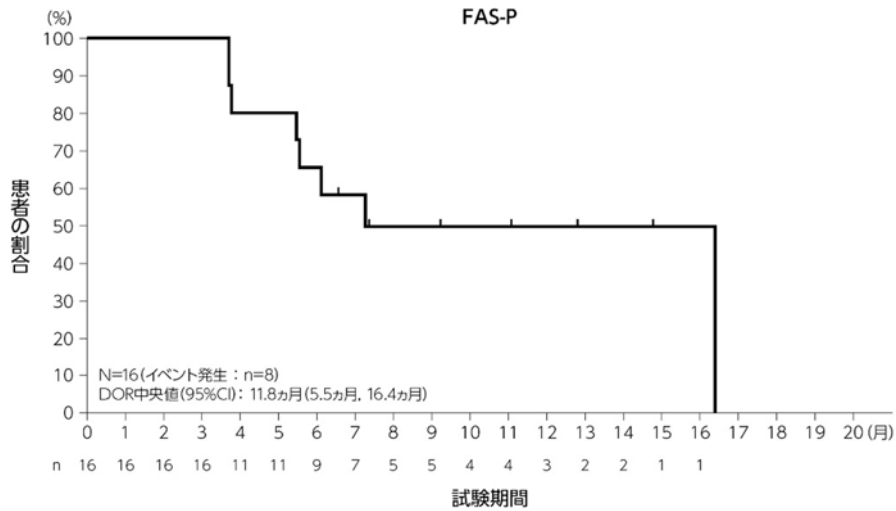


■ IRC 判定による奏効期間 (DOR) (副次評価項目)

主要解析における IRC 判定による奏効期間 [DOR : RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の CR/PR の判定から、その後最初の客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、FAS-P で 6.1 カ月 (95%CI : 3.8 カ月, 未達)、FAS で未達 (95%CI : 5.5 カ月, 未達) であった。

追加解析における IRC 判定による DOR の中央値は、FAS-P で 11.8 カ月 (95%CI : 5.5 カ月, 16.4 カ月)、FAS で 16.4 カ月 (95%CI : 5.6 カ月, 未達) であった。奏効例のうち、イベントは FAS-P で 16 例中 8 例、FAS で 23 例中 10 例に認められた。

IRC 判定による DOR (副次評価項目) (追加解析 : 2020 年 1 月 22 日データカットオフ)

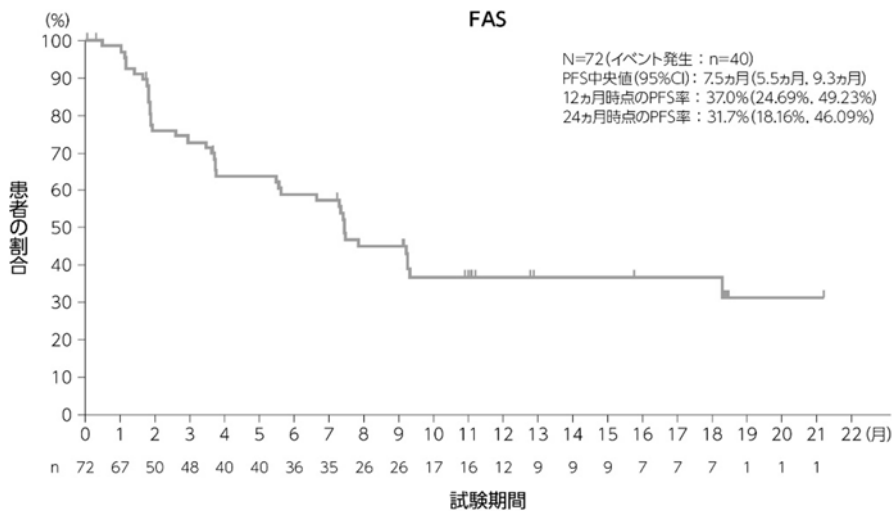
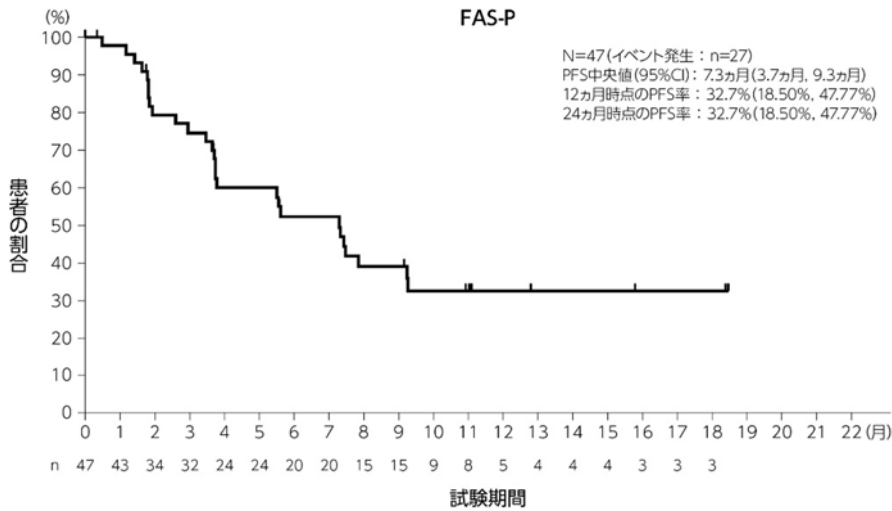


■ IRC 判定による無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目)

主要解析における IRC 判定による無増悪生存期間 [PFS : RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の客観的 PD 又は死亡のいずれかの早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、FAS-P で 7.3 カ月 (95%CI : 3.7 カ月, 未達)、FAS で 7.4 カ月 (95%CI : 5.5 カ月, 18.3 カ月) であった。

追加解析における IRC 判定による PFS の中央値は、FAS-P で 7.3 カ月 (95%CI : 3.7 カ月, 9.3 カ月)、FAS で 7.5 カ月 (95%CI : 5.5 カ月, 9.3 カ月) であった。イベントは、FAS-P で 47 例中 27 例、FAS で 72 例中 40 例に認められた。

IRC 判定による PFS (副次評価項目) (追加解析 : 2020 年 1 月 22 日データカットオフ)

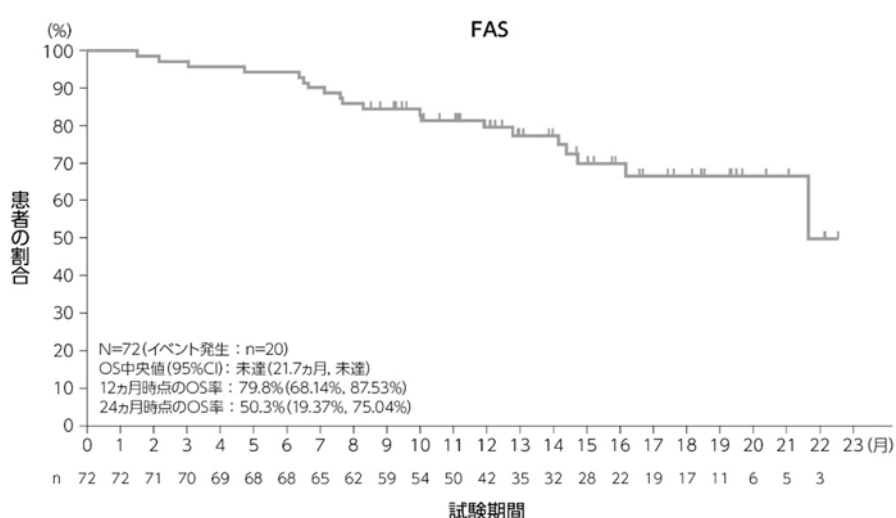
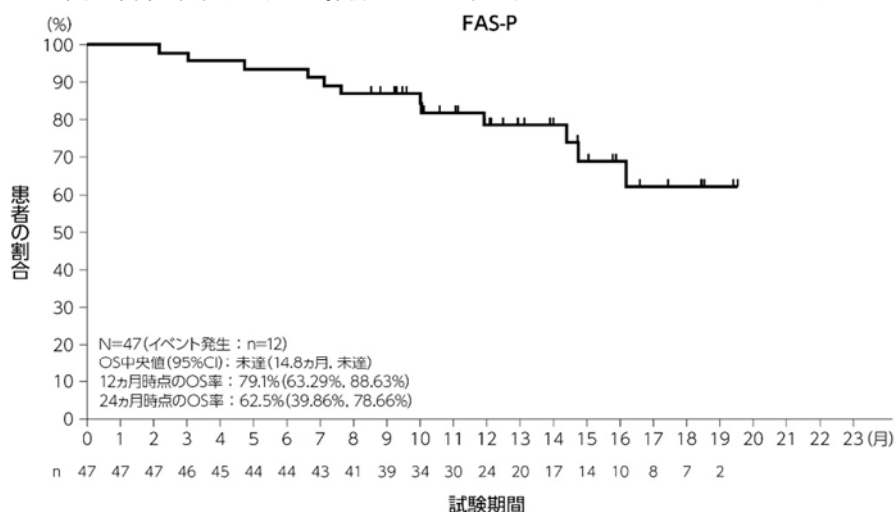


■ 全生存期間 (OS) (副次評価項目)

主要解析における全生存期間 [OS : 治験薬の投与開始から死亡日までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、FAS-P 及び FAS とともに未達であった。

追加解析における OS の中央値は、FAS-P で未達 (95%CI : 14.8 カ月, 未達)、FAS で未達 (95%CI : 21.7 カ月, 未達) であった。死亡は、FAS-P で 47 例中 12 例、FAS で 72 例中 20 例に認められた。12 カ月及び 24 カ月時点の OS 率は、FAS-P でそれぞれ 79.1% (95%CI : 63.29%, 88.63%) 及び 62.5% (95%CI : 39.86%, 78.66%)、FAS で 79.8% (95%CI : 68.14%, 87.53%) 及び 50.3% (95%CI : 19.37%, 75.04%) であった。

OS (副次評価項目) (追加解析: 2020年1月22日データカットオフ)



■頭蓋内病変の評価 (副次評価項目)

(1) IRC 判定による確定頭蓋内客観的奏効 (iORR) (サブグループ解析) 及び頭蓋内奏効期間 (iDOR) 主要解析及び追加解析時点において、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有する患者は、FAS-P 及び FAS でそれぞれ 8 例及び 14 例であり、IRC 判定による確定頭蓋内客観的奏効 [確定 iORR: 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した頭蓋内奏効 (確定 CR 又は確定 PR) に達した患者] はそれぞれ 2 例及び 3 例であった。

頭蓋内奏効が認められた 3 例の個々の頭蓋内奏効期間 (iDOR) は、それぞれ 3.7、5.4、11.1 ヶ月であった。

IRC 判定による確定 iORR (副次評価項目) (サブグループ解析) (追加解析: 2020年1月22日データカットオフ)

| パラメータ               | FAS-P (N=8) | FAS (N=14)   |
|---------------------|-------------|--------------|
| IRC 判定による確定頭蓋内客観的奏効 | 2 例         | 3 例 (21.4%)  |
| 95%CI               | -           | 4.66, 50.80  |
| IRC 判定による頭蓋内最良総合効果  |             |              |
| 確定 CR               | 0 例         | 0 例 (0.0%)   |
| 確定 PR               | 2 例         | 3 例 (21.4%)  |
| SD                  | 5 例         | 10 例 (71.4%) |
| PD                  | 0 例         | 0 例 (0.0%)   |
| NE                  | 1 例         | 1 例 (7.1%)   |

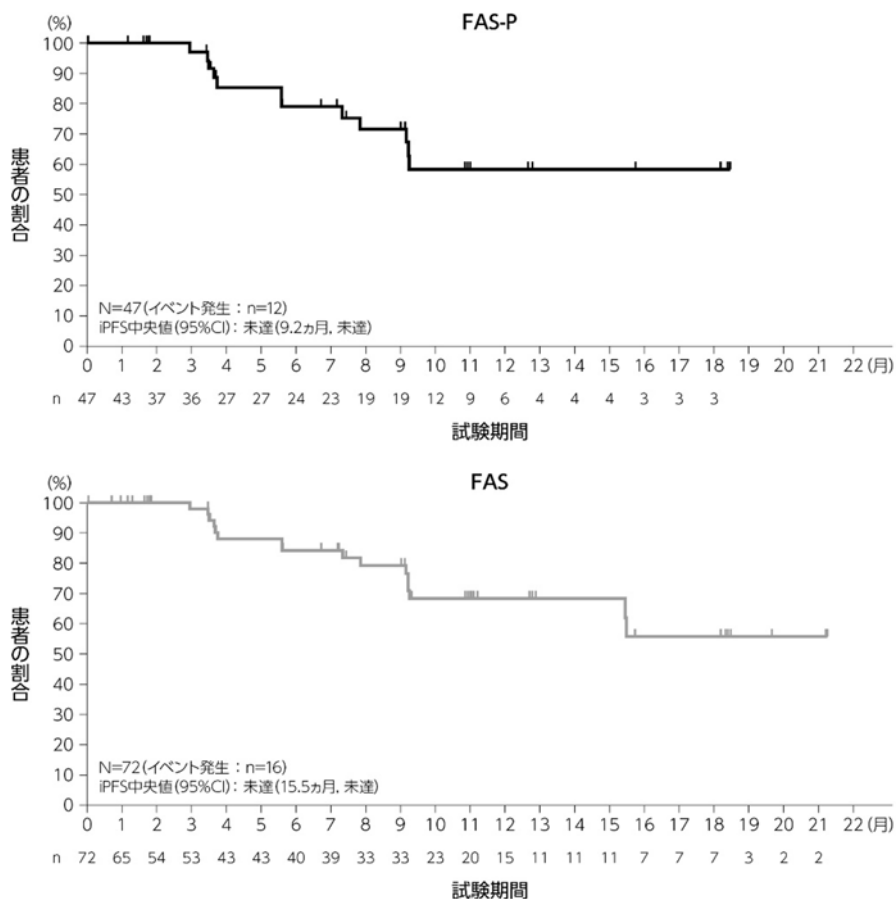
CR: 完全奏効、NE: 判定不能、PD: 進行、PR: 部分奏効、SD: 安定

## (2) IRC 判定による頭蓋内無増悪生存期間 (iPFS)

主要解析において、ベースライン時に脳転移病変の有無を問わない頭蓋内無増悪生存期間 [iPFS: 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の頭蓋内客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、FAS-P で未達 (95%CI: 7.9 ヶ月, 未達)、FAS で未達 (95%CI: 9.2 ヶ月, 未達) であった。

追加解析において、IRC 判定による iPFS の中央値は、FAS-P で未達 (95%CI: 9.2 ヶ月, 未達)、FAS で未達 (95%CI: 15.5 ヶ月, 未達) であった。iPFS イベントは、FAS-P で 47 例中 12 例、FAS で 72 例中 16 例に認められた。

### IRC 判定による iPFS (副次評価項目) (追加解析: 2020 年 1 月 22 日データカットオフ)



### ■背景因子別の IRC 判定による確定 ORR (追加の有効性評価項目: サブグループ解析)

#### (1) 前治療に使用された ALK-TKI 別確定 ORR (サブグループ解析)

主要解析において、FAS における前治療に用いた ALK-TKI 別の IRC 判定による確定 ORR は、アレクチニブのみで 28.2% (11/39 例、95%CI: 15.00%, 44.87%)、アレクチニブ及びクリゾチニブで 50.0% (6/12 例、95%CI: 21.09%, 78.91%)、アレクチニブ及びセリチニブで 2/9 例、クリゾチニブのみで 2/8 例であった。

追加解析において、FAS において前治療がアレクチニブのみであった集団 (39 例) の確定 ORR は 30.8% (12/39 例、95%CI: 17.02%, 47.57%) であった。前治療が他の ALK-TKI の集団の確定 ORR は、主要解析と同じであった。

前治療に用いた ALK-TKI 別の IRC 判定による確定 ORR（追加の有効性評価項目：サブグループ解析）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）

| 前治療に用いた ALK-TKI  | IRC 判定による確定 ORR <sup>a</sup> 、n、%（95%CI） |                            |    |                            |
|------------------|--|----------------------------|----|----------------------------|
|                  | N  | FAS-P                      | N  | FAS                        |
| アレクチニブのみ         | 35                                       | 10 例<br>28.6（14.64, 46.30） | 39 | 12 例<br>30.8（17.02, 47.57） |
| アレクチニブ及びクリゾチニブ   | 12                                       | 6 例<br>50.0（21.09, 78.91）  | 12 | 6 例<br>50.0（21.09, 78.91）  |
| アレクチニブ及びセリチニブ    | 0  | —                          | 9  | 2 例                        |
| クリゾチニブのみ         | 0  | —                          | 8  | 2 例                        |
| クリゾチニブ及びセリチニブ    | 0  | —                          | 1  | 0 例                        |
| ロルラチニブのみ         | 0  | —                          | 2  | 0 例                        |
| その他 <sup>b</sup> | 0  | —                          | 1  | 1 例                        |

a：確定 ORR は、部分集団の症例数が 10 例未満では客観的奏効を達成した症例数を記載した。

b：クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブの前治療歴を有していた。

(2) ALK-KD の耐性二次変異別確定 ORR（サブグループ解析）

主要解析において FAS におけるベースライン時に ALK キナーゼドメイン（ALK-KD）の二次変異が確認された患者は 72 例中 14 例で、うち 7 例、50.0%（95%CI：23.04%，76.96%）で IRC 判定による確定 ORR が認められた。

追加解析は、主要解析と同じ結果であった。

ベースライン時に ALK-KD の二次変異が確認された患者における変異別の IRC 判定による確定 ORR（追加の有効性評価項目：サブグループ解析）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）

| ALK-KD の二次変異     | N  | 確定 ORR（95%CI）（%）   | IRC 判定による最良総合効果, n |       |    |    |    |
|------------------|----|--------------------|--------------------|-------|----|----|----|
|                  |    |                    | 確定 CR              | 確定 PR | SD | PD | NE |
| 変異なし又は不明         | 58 | 27.6（16.66, 40.90） | 0                  | 16    | 26 | 14 | 2  |
| 変異あり             | 14 | 50.0（23.04, 76.96） | 0                  | 7     | 4  | 3  | 0  |
| G1202R 変異        | 3  | 1/3 例              | 0                  | 1     | 1  | 1  | 0  |
| G1202R 以外の変異     | 11 | 54.5（23.38, 83.25） | 0                  | 6     | 3  | 2  | 0  |
| I1171N           | 2  | 1/2 例              | 0                  | 1     | 0  | 1  | 0  |
| I1171S           | 1  | 1/1 例              | 0                  | 1     | 0  | 0  | 0  |
| V1180L           | 1  | 1/1 例              | 0                  | 1     | 0  | 0  | 0  |
| L1196M           | 2  | 2/2 例              | 0                  | 2     | 0  | 0  | 0  |
| L1196M+G1202 del | 1  | 1/1 例              | 0                  | 1     | 0  | 0  | 0  |
| E1210K           | 1  | 0/1 例              | 0                  | 0     | 1  | 0  | 0  |
| その他              | 3  | 0/3 例              | 0                  | 0     | 2  | 1  | 0  |

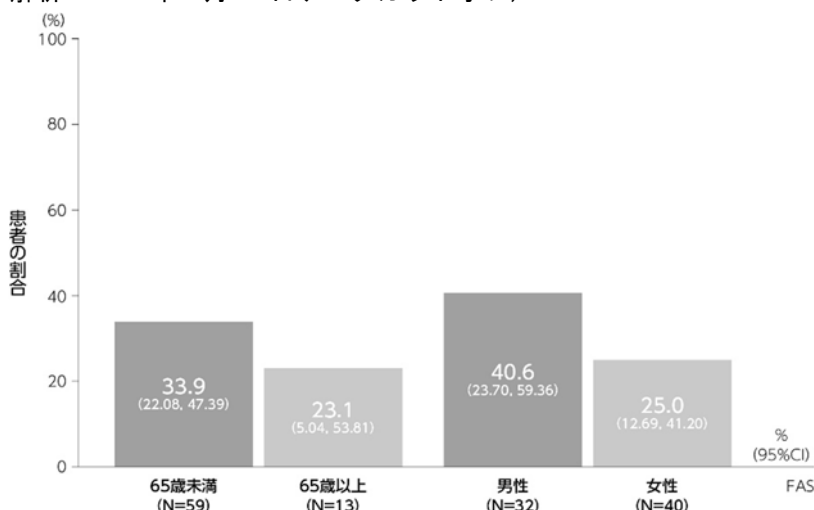
NE：評価不能、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

(3) 年齢別及び性別の確定 ORR（サブグループ解析）

主要解析において、FAS におけるベースライン時の年齢別にみた IRC 判定による確定 ORR は、65 歳未満で 32.2%（19/59 例、95%CI：20.63%，45.64%）、65 歳以上で 23.1%（3/13 例、95%CI：5.04%，53.81%）であった。追加解析時点では、65 歳未満の患者の確定 ORR は 33.9%（20/59 例、95%CI：22.08%，47.39%）であった。

また、主要解析において、FAS における男女別にみた IRC 判定による確定 ORR は、男性患者で 37.5%（12/32 例、95%CI：21.10%，56.31%）及び女性患者で 25.0%（10/40 例、95%CI：12.69%，41.20%）であった。追加解析時点では、男性患者の確定 ORR は 40.6%（13/32 例、95%CI：23.70%，59.36%）であった。

年齢別及び性別の IRC 判定による確定 ORR（追加の有効性評価項目：サブグループ解析）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）



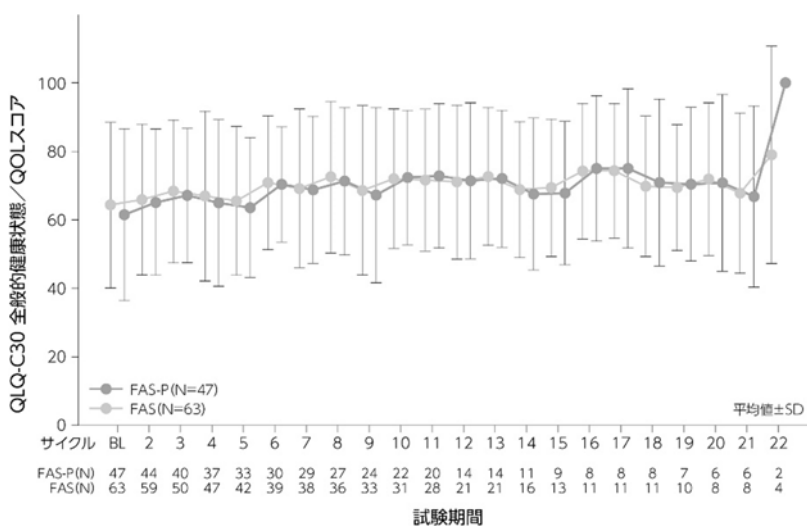
■健康関連 QOL スコア及び肺癌症状に関する患者報告アウトカム（副次評価項目）[参考情報]

患者報告アウトカムは、安全性評価リードインパートでは実施しなかったため、FAS-P では 47 例及び FAS では 63 例を対象に解析した。

(1) EORTC QLQ-C30 及び QLQ-LC13 の肺癌症状スコアの推移 [参考情報]

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアは、FAS-P (N=47) 及び FAS (N=63) でそれぞれ以下のとおりに推移した。

EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアの推移（再燃例対象拡大パート）（副次評価項目）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）[参考情報]



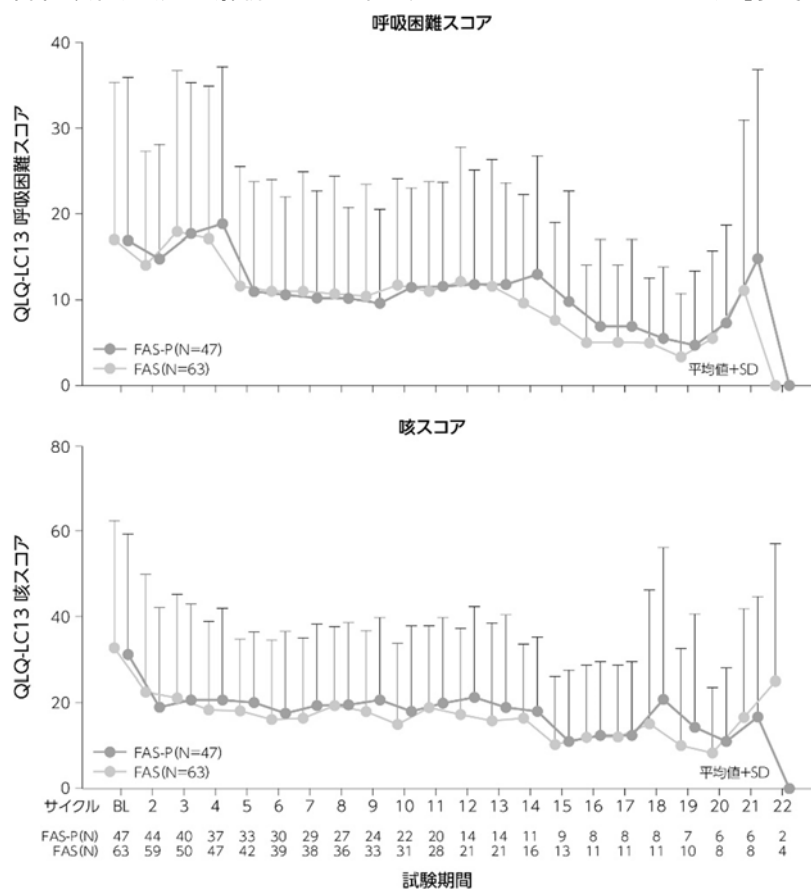
BL：ベースライン、SD：標準偏差

EORTC QLQ-C30 は、第 3.0 版を使用した。各サイクルの初回来院日に実施し、公表されているスコアリングマニュアル及びガイドラインを用いてスコアを算出し、欠測値を取り扱った（サイクル1の初回来院日をベースラインとした）。なお、1 サイクルは 28 日間とした。

EORTC QLQ-C30：The European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の QLQ-C30 は、癌患者の QOL を評価する 30 の項目から成る質問票で、全般的健康スコア/QOL スコア、5 つの機能スコア（身体、役割、認知、感情、社会）、8 つの症状スコア（疲労、悪心・嘔吐、痛み、息苦しさ、不眠、食欲不振、便秘、下痢）、経済的影響の 4 つについて、各項目及び全項目の合計スコアで評価する。全般的健康状態/QOL スコアにおいて、スコアの増加は QOL の改善を示す。

また、EORTC QLQ-LC13 の肺癌症状スコア（呼吸困難及び咳）は、FAS-P（N=47）及び FAS（N=63）でそれぞれ以下のとおりに推移した。

EORTC QLQ-LC13 の肺癌症状スコア（呼吸困難及び咳）の推移（再燃例対象拡大パート）（副次評価項目）（追加解析：2020年1月22日データカットオフ）[参考情報]



BL：ベースライン、SD：標準偏差

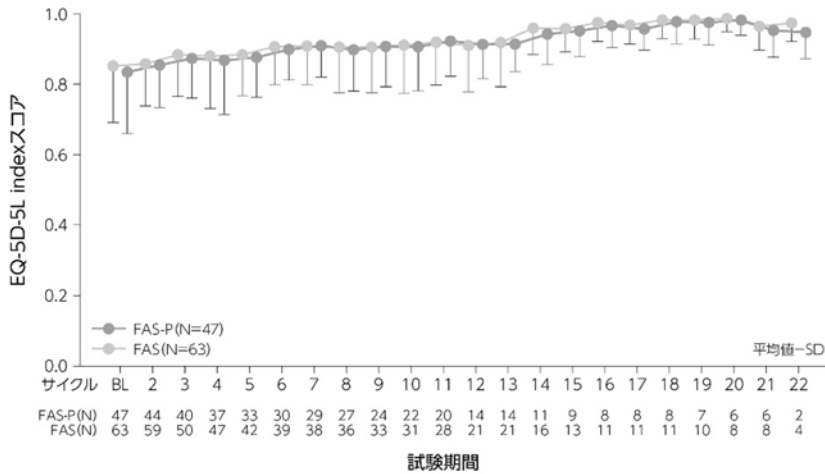
EORTC QLQ-LC13 は、各サイクルの初回来院日に実施し、公表されているスコアリングマニュアル及びガイドラインを用いてスコアを算出し、欠測値を取り扱った（サイクル1の初回来院日をベースラインとした）。なお、1サイクルは28日間とした。

EORTC QLQ-LC13：The European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）のQLQ-LC13は、肺癌患者に特有の症状を13項目の質問票により評価する。呼吸困難スコア及び咳スコアともに、スコアの減少はQOLの改善を示す。

(2) EQ-5D-5L index スコアの推移 [参考情報]

EQ-5D-5L index スコアは、FAS-P (N=47) 及び FAS (N=63) でそれぞれ以下のとおりに推移した。

EQ-5D-5L index スコアの推移 (再燃例対象拡大パート) (副次評価項目) (追加解析: 2020年1月22日データカットオフ) [参考情報]



BL: ベースライン、SD: 標準偏差

EQ-5D-5L は、各サイクルの初回来院日に実施した (サイクル 1 の初回来院日をベースラインとした)。なお、1 サイクルは 28 日間とした。

EQ-5D-5L: The 5-level version of the EuroQol 5-dimensional questionnaire は、「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」の 5 つの項目において 5 水準で評価する質問票であり、3 水準で評価を行っていた従来の EQ-5D-3L を、感度を高めるなどの目的で改訂したもので、得られた 3,125 の健康状態を、換算表を用いて効用値に換算する。Index スコアが高いほど QOL が高いことを示す。



## 安全性

### ■用量制限毒性 (DLT)

安全性評価リードインパートには9例(全例でDLT評価可能)が登録され、DLTの発現は1例1件(サイクル1で無症候性のGrade3のリパーゼ増加)であった。この患者はGrade2のアミラーゼ増加(非DLT)を併発していた。

本例はDLTにより本剤を休薬(15日間)した後に、減量せずに本剤投与を再開し、再開後はリパーゼ増加は認められなかった。

### ■副作用

追加解析(2020年1月22日データカットオフ)時点において、曝露期間の中央値は8.20ヵ月(範囲:0.2~22.4ヵ月)であった。

本剤を投与した72例中71例(98.6%)に副作用が認められ、主な副作用は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加54例(75.0%)、下痢29例(40.3%)、高血圧27例(37.5%)、悪心24例(33.3%)、リパーゼ増加23例(31.9%)、アミラーゼ増加22例(30.6%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加21例(29.2%)及び口内炎20例(27.8%)であった。

本試験における死亡は72例中1例(1.4%)に認められ、原疾患の悪化に伴う呼吸不全で、治験薬との因果関係なしと判定された。

重篤な副作用は72例中11例(15.3%)に認められ、その内訳は、肺臓炎5例(6.9%)、肝機能異常、腹痛、間質性肺疾患、呼吸困難、肺障害、ストレス心筋症、過敏症、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、血中インスリン増加、血栓症が各1例(1.4%)であった。

投与中止に至った副作用は72例中2例(2.8%)に認められ、いずれも肺臓炎(Grade2及びGrade3)であった。

### 全体の10%以上で発現した副作用(安全性解析対象集団)(追加解析:2020年1月22日データカットオフ)

| 器官別大分類<br>基本語         | 本剤投与(N=72)<br>n(%) |
|-----------------------|--------------------|
| すべての副作用               | 71(98.6)           |
| 胃腸障害                  | 50(69.4)           |
| 下痢                    | 29(40.3)           |
| 悪心                    | 24(33.3)           |
| 口内炎                   | 20(27.8)           |
| 嘔吐                    | 9(12.5)            |
| 臨床検査                  | 61(84.7)           |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 54(75.0)           |
| リパーゼ増加                | 23(31.9)           |
| アミラーゼ増加               | 22(30.6)           |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 21(29.2)           |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 13(18.1)           |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 10(13.9)           |
| 皮膚および皮下組織障害           | 23(31.9)           |
| 発疹                    | 12(16.7)           |
| 血管障害                  | 27(37.5)           |
| 高血圧                   | 27(37.5)           |

MedDRA version 22.0

海外第Ⅱ相試験：AP26113-13-201 試験（ALTA 試験）（国際共同試験）（海外データ）

■試験概要

|                |  |
|----------------|--|
| 目的             | クリゾチニブ治療下で進行（PD）となった局所進行又は転移を有する未分化リンパ腫キナーゼ（ <i>ALK</i> ）融合遺伝子陽性非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象に、本剤の2種類のレジメンに関して有効性及び安全性を評価する。  |
| 試験デザイン         | 国際共同、非盲検、ランダム化、第Ⅱ相試験（18カ国71施設）   |
| 対象・例数          | クリゾチニブ治療下でPDとなった局所進行又は転移を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 222 例（A 群 [90mg 1 日 1 回]：112 例、B 群 [90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回]：110 例）<br>【解析対象集団】<br>・ITT（Intention to treat）集団：A 群：112 例、B 群：110 例（各群にランダム化されたすべての患者）<br>・安全性解析対象集団：A 群：109 例、B 群：110 例（試験薬投与を1回以上受けた患者）  |
| 主な選択基準         | (1) 3 ヶ月以上の余命が期待できる 18 歳以上の男性又は女性<br>(2) 組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC と診断されている患者<br>(3) 以下の2つの基準のうち、1つを満たす患者；<br>・Vysis <i>ALK</i> Break-Apart FISH プローブキット陽性結果により <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の記録を有する<br>・上記以外の検査による <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の記録を有し、かつ Vysis FISH 検査に適切な腫瘍組織を提出することが可能<br>(4) クリゾチニブによる治療下でPDとなったと治験責任医師又は担当医に判定された患者<br>(5) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン（RECIST）第1.1版に基づく測定可能（標的）病変を1つ以上有する患者<br>(6) 抗悪性腫瘍療法の前治療に関連した毒性が、米国国立がん研究所 有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）第4.0版のGrade 2以下に回復した患者<br>(7) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status（ECOG PS）が2以下の患者<br>(8) スクリーニング時の12誘導心電図評価でQT間隔が正常である患者 |
| 主な除外基準         | (1) クリゾチニブ以外の <i>ALK</i> を標的としたチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による治療歴を有する患者<br>(2) 本剤の初回投与（1日目、サイクル1）前3日以内にクリゾチニブの投与を受けた患者<br>(3) 14日以内に殺細胞性化学療法又は他の試験薬の投与、又は放射線療法（定位手術的照射及び体幹部定位放射線治療を除く）を受けた患者<br>(4) 本剤の初回投与（1日目、サイクル1）前30日以内にモノクローナル抗体の投与又は大手術を受けた患者<br>(5) 3年以内に NSCLC 以外の原発性悪性腫瘍の診断を受けた患者（適切な治療が行われた非黒色腫皮膚癌、子宮頸癌 <i>in situ</i> 及び前立腺癌を除く）<br>(6) 神経学的に不安定な症候性中枢神経系（CNS）転移又は、コルチコステロイドの増量を必要とする症候性 CNS 転移を有する患者<br>(7) 顕著でコントロール不良な、又は活動性の心疾患を有する患者<br>(8) 間質性肺疾患又は薬剤性肺臓炎を有する又は既往がある患者   |
| 投与方法・投与量及び投与期間 | ・適格な患者をベースライン時の脳転移病変の有無及び治験責任医師判定によるクリゾチニブ治療下での最良効果 [完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）vs その他] の2因子で層別し、A 群又は B 群に1：1の比率でランダム化した。A 群には本剤 90mg を1日1回経口投与（90mg 1日1回）し、B 群には本剤 90mg を7日間、その後 180mg に増量し1日1回経口投与（90mg 1日1回→180mg 1日1回）した。<br>・投与は28日間を1サイクルとし、PD 又は忍容不能な毒性発現まで本剤の投与を継続した。<br>・90mg 1日1回でPDとなったA群の患者は、治験責任医師の判断に基づいて180mg 1日1回への増量を可とした。また、両群の患者は、治験責任医師の判断で、PD 後も継続可とした。試験終了時来院後は3ヵ月ごとに追跡調査を実施した。  |

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <p>投与方法・<br/>投与量及び<br/>投与期間</p> | <p>・本試験は実施中であり、ここでは2017年9月29日データカットオフの成績を示した。</p> <p>◇試験デザイン</p> <p>R: ランダム化</p>  |
| <p>評価項目</p>                     | <p>【主要評価項目】 ITT 解析対象集団での確定した<sup>注1)</sup> 客観的奏効率 (ORR) (治験責任医師判定)<sup>注2)</sup></p> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・確定 ORR [独立画像評価委員会 (IRC) 判定]<sup>注2)</sup></li> <li>・奏効までの期間<sup>注4)</sup></li> <li>・標的病変の最良変化の Waterfall Plot<sup>注2)</sup></li> <li>・病勢コントロール率 (DCR)<sup>注3)</sup></li> <li>・奏効期間 (DOR)<sup>注4)</sup></li> <li>・無増悪生存期間 (PFS)<sup>注4)</sup></li> <li>・全生存期間 (OS)</li> <li>・治療期間</li> <li>・活動性脳転移病変を有する患者での頭蓋内奏効 (サブグループ解析) <ul style="list-style-type: none"> <li>・確定頭蓋内 ORR (iORR) (IRC 判定)<sup>注3)</sup></li> <li>・頭蓋内無増悪生存期間 (iPFS) (IRC 判定)<sup>注3)</sup></li> </ul> </li> <li>・患者報告アウトカム (EORTC QLQ-C30 第 3.0 版による評価)</li> </ul> <p>【薬物動態 (PK) 評価】 母集団薬物動態解析用の定常状態における血漿中ブリグチニブ濃度 (検体採取: サイクル 2、3、4、5 の投与前、及びサイクル 2 の 1 日目の投与後 1、4、6 時間 [6~8 時間の範囲])</p> <p>【安全性評価】 安全性及び忍容性 (身体所見、臨床検査、バイタルサイン、心電図)。有害事象の Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に基づいて判定した。</p>                   |
| <p>解析計画</p>                     | <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目の主要解析は、各群の治験責任医師判定による確定 ORR の両側 97.5% の二項分布に基づく exact な CI を算出し、その下限値が 20% を超える場合に主目的を達成したと判断した。主要解析はすべての試験継続中の患者がサイクル 5 の腫瘍評価を終了した時点で行った。</li> <li>・主要評価項目について、背景因子別にサブグループ解析を実施した。サブグループ間の確定 ORR の群間差は、Fisher の直接確率検定又はロジスティック回帰解析により検討した。</li> </ul> <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・IRC 判定による確定 ORR、確定 iORR 及び DCR については、両側 95% の二項分布に基づく exact な CI を算出した。PFS、iPFS、OS 及び DOR については、Kaplan-Meier 法に基づく中央値及び 95% CI を推定し、OS については 12 ヶ月時点及び 24 ヶ月時点の推定率及び 95% CI を算出した。PFS 及び OS について、2 群間のハザード比と 95% CI を算出した。確定 iORR は測定可能病変における <math>\geq 30\%</math> 腫瘍縮小 (PR+CR) 又は測定不能病変における完全消失 (CR のみ) と定義し、背景別にサブグループ解析を行った。iPFS については、ベースライン時の脳転移病変の有無別にサブグループ解析を実施した。</li> <li>・奏効までの期間、治療期間については記述統計量を用いて要約した。</li> <li>・標的病変の最良変化は記述統計量を Waterfall Plot で示した。EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアは混合効果モデルを用いて解析し、記述統計量で示した。</li> </ul> |

注 1) 初回の奏効から 4 週以降に画像での奏効の継続が確認された場合に確定とした。

注 2) RECIST 第 1.1 版に基づいて判定。

注 3) 頭蓋内有効性評価のための改変 RECIST 第 1.1 版に基づき IRC が判定。

注 4) 腫瘍縮小効果は RECIST 第 1.1 版に基づき治験責任医師が判定し、IRC が二次判定を行った。

CI: 信頼区間、EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) -C30 (version3.0)、FISH: 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション、QD: 1 日 1 回

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■患者背景（ITT 集団）

| 項目  |                      | A 群 (N=112)<br>90mg QD | B 群 (N=110)<br>90mg QD→180mg QD |
|---|----------------------|------------------------|---------------------------------|
| 性別<br>[例数 (%) ]                                   | 男性                   | 50 (44.6)              | 46 (41.8)                       |
|   | 女性                   | 62 (55.4)              | 64 (58.2)                       |
| 年齢 (歳)  | 中央値 (最小値, 最大値)       | 50.5 (18, 82)          | 56.5 (20, 81)                   |
| 年齢区分<br>[例数 (%) ]                                 | 18~49 歳              | 50 (44.6)              | 33 (30.0)                       |
|   | 50~64 歳              | 40 (35.7)              | 47 (42.7)                       |
|   | 65~74 歳              | 20 (17.9)              | 23 (20.9)                       |
|   | 75 歳 ≤               | 2 (1.8)                | 7 (6.4)                         |
| 人種<br>[例数 (%) ]                                   | 白人                   | 72 (64.3)              | 76 (69.1)                       |
|   | 黒人/アフリカ系アメリカ人        | 1 (0.9)                | 2 (1.8)                         |
|   | アジア人                 | 39 (34.8)              | 30 (27.3)                       |
|   | 不明                   | 0 (0.0)                | 2 (1.8)                         |
| 病期分類 (登録時点)<br>[例数 (%) ]                          | ⅢA                   | 0 (0.0)                | 1 (0.9)                         |
|   | ⅢB                   | 3 (2.7)                | 1 (0.9)                         |
|   | Ⅳ                    | 109 (97.3)             | 108 (98.2)                      |
| 初回診断からの期間 (月) <sup>a</sup>                        | 中央値 (最小値, 最大値)       | 21.6 (2, 146)          | 24.1 (3, 310)                   |
| NSCLC の組織病理学的分類<br>[例数 (%) ]                      | 腺癌                   | 107 (95.5)             | 108 (98.2)                      |
|   | 腺扁平上皮癌               | 1 (0.9)                | 0 (0.0)                         |
|   | 扁平上皮癌                | 2 (1.8)                | 1 (0.9)                         |
|   | 大細胞癌                 | 1 (0.9)                | 1 (0.9)                         |
|   | その他 (粘表皮癌)           | 1 (0.9)                | 0 (0.0)                         |
| 肺転移 (登録時点)<br>[例数 (%) ]                           | あり                   | 93 (83.0)              | 93 (84.5)                       |
|   | なし                   | 19 (17.0)              | 17 (15.5)                       |
| 脳転移 (登録時点)<br>[例数 (%) ] (eCRF の診断欄)               | あり                   | 80 (71.4)              | 74 (67.3)                       |
|   | なし                   | 32 (28.6)              | 36 (32.7)                       |
| 肝転移 (登録時点)<br>[例数 (%) ]                           | あり                   | 33 (29.5)              | 23 (20.9)                       |
|   | なし                   | 79 (70.5)              | 87 (79.1)                       |
| 骨転移 (登録時点)<br>[例数 (%) ]                           | あり                   | 50 (44.6)              | 38 (34.5)                       |
|   | なし                   | 62 (55.4)              | 72 (65.5)                       |
| 喫煙歴 [例数 (%) ]                                     | 喫煙歴なし                | 71 (63.4)              | 63 (57.3)                       |
|   | 現在も喫煙                | 6 (5.4)                | 4 (3.6)                         |
|   | 喫煙歴あり                | 34 (30.4)              | 43 (39.1)                       |
|   | 不明                   | 1 (0.9)                | 0 (0.0)                         |
| ECOG Performance Status<br>[例数 (%) ]              | 0                    | 34 (30.4)              | 45 (40.9)                       |
|   | 1                    | 71 (63.4)              | 56 (50.9)                       |
|   | 2                    | 7 (6.3)                | 9 (8.2)                         |
| 前治療のクリゾチニブによる<br>最良総合効果 <sup>b</sup><br>[例数 (%) ] | CR                   | 5 (4.5)                | 2 (1.8)                         |
|   | PR                   | 65 (58.0)              | 70 (63.6)                       |
|   | SD                   | 28 (25.0)              | 21 (19.1)                       |
|   | PD                   | 8 (7.1)                | 6 (5.5)                         |
|   | その他: 奏効 (CR/PR が不明確) | 1 (0.9)                | 1 (0.9)                         |
| 不明  | 5 (4.5)              | 10 (9.1)               |                                 |
| 前治療の抗腫瘍療法<br>レジメン数 <sup>c</sup><br>[例数 (%) ]      | 1                    | 29 (25.9)              | 27 (24.5)                       |
|   | 2                    | 40 (35.7)              | 45 (40.9)                       |
|   | 3 以上                 | 43 (38.4)              | 38 (34.5)                       |

a : A 群は N=110

b : 「その他」に分類した 2 例は PR 又はそれ以上の奏効が得られたが、明確に分類できなかった。

c : 化学療法、クリゾチニブ及びその他の非 ALK 標的治療 (B 群において前治療に化学療法なしでエルロチニブ及びゲフィチニブを使用した患者各 1 例) を含む。

NSCLC : 非小細胞肺癌、ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group、CR : 完全奏効、PR : 部分奏効、SD : 安定、PD : 進行、QD : 1 日 1 回

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

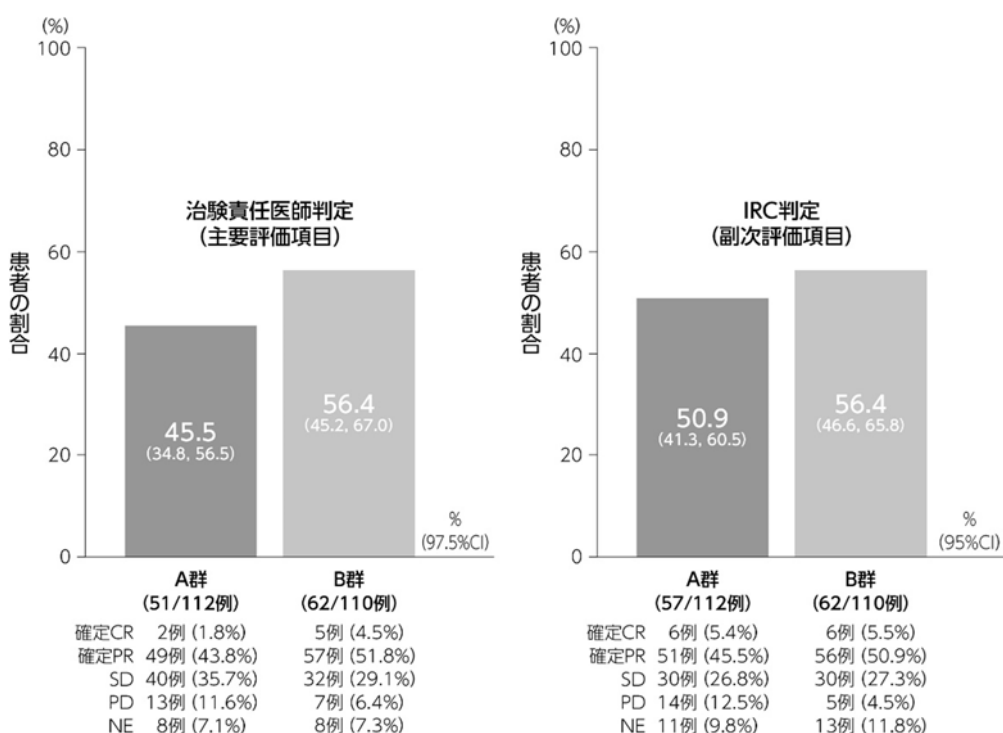
## 有効性

### ■ 治験責任医師判定／IRC 判定による確定客観的奏効率 (ORR) (主要評価項目／副次評価項目)

主要評価項目である治験責任医師判定による確定客観的奏効率 [ORR : RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した CR 又は PR を達成した患者の割合] は、A 群 (90mg 1 日 1 回) で 45.5% (51/112 例、97.5%CI : 34.8%, 56.5%)、B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) で 56.4% (62/110 例、97.5%CI : 45.2%, 67.0%) であった。両群とも 97.5%CI の下限値が 20% を超えたことから、閾値奏効率を達成した。

副次評価項目である IRC 判定による確定 ORR は、A 群で 50.9% (57/112 例、95%CI : 41.3%, 60.5%)、B 群で 56.4% (62/110 例、95%CI : 46.6%, 65.8%) であった。

### 治験責任医師判定／IRC 判定による確定 ORR (ITT 集団) (主要評価項目及び副次評価項目)



B 群の 110 例には、未確定 PR を 1 例含む。

A 群 : 90mg 1 日 1 回、B 群 : 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

SD は、確定画像診断なしで判定した 1 回の奏効が得られた患者を含む。

CR : 完全奏効、NE : 判定不能、PD : 進行、PR : 部分奏効、SD : 安定

### ■ 治験責任医師判定による奏効までの期間 (副次評価項目)

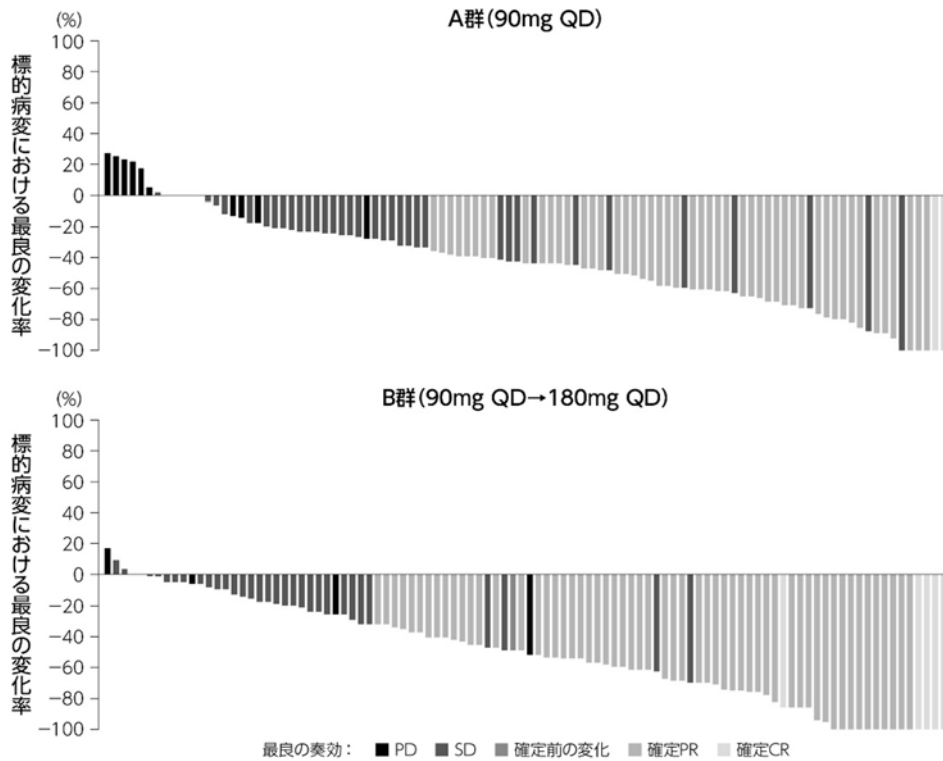
治験責任医師判定による奏効までの期間 [CR 又は PR が確定した患者での、治験薬投与を開始してから最初の CR 又は PR の判定までの期間] の中央値 (範囲) は、A 群で 1.8 カ月 (1.7~11.1 カ月)、B 群で 1.9 カ月 (1.0~21.1 カ月) であった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■ 治験責任医師判定による標的病変の最良変化（副次評価項目）

治験責任医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化は、以下のとおりであった。

治験責任医師判定による標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化の Waterfall Plot（ITT 集団）（副次評価項目）



QD：1日1回

A 群：90mg 1日1回、B 群：90mg 1日1回→180mg 1日1回

RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した。

評価対象は、標的病変の腫瘍径和のベースラインからの最良変化の欠損データがない場合とした。A 群は 112 例中 101 例、B 群は 110 例中 100 例であった。

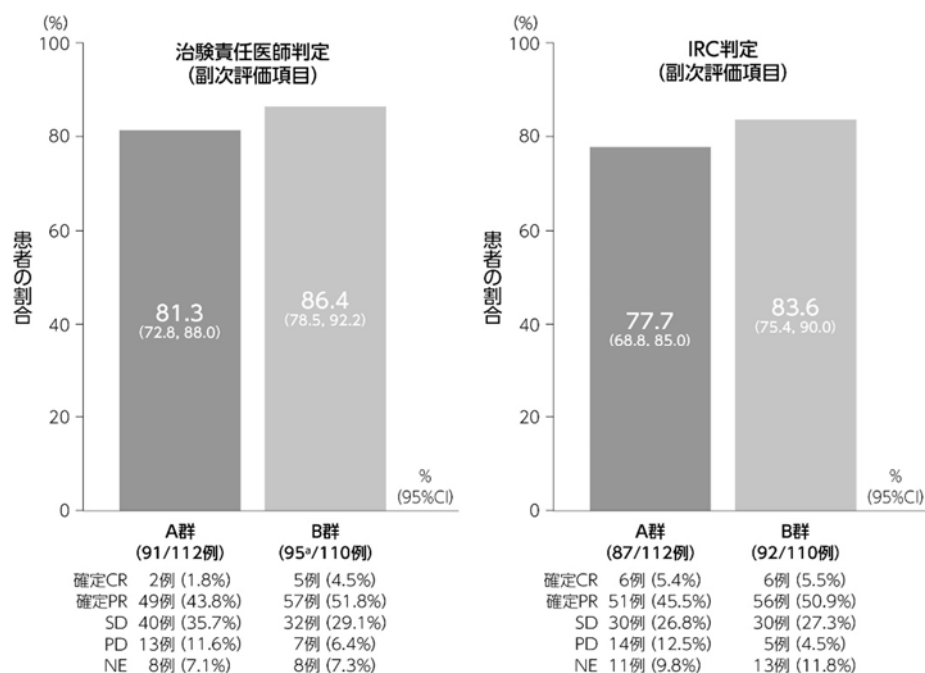
■ 治験責任医師判定／IRC 判定による病勢コントロール率（DCR）（副次評価項目）

治験責任医師判定による病勢コントロール率 [DCR：RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した確定 CR、確定 PR、又は SD が得られた患者の割合] は、A 群（90mg 1日1回）で 81.3%（91/112 例、95%CI：72.8%，88.0%）、B 群（90mg 1日1回→180mg 1日1回）で 86.4%（95/110 例、95%CI：78.5%，92.2%）であった。

IRC 判定による DCR は、A 群で 77.7%（87/112 例、95%CI：68.8%，85.0%）、B 群で 83.6%（92/110 例、95%CI：75.4%，90.0%）であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1日1回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### 治験責任医師判定／IRC判定によるDCR（ITT集団）（副次評価項目）



B群の110例には、未確定PRを1例含む。

a：未確定PRを示した1例を含む。

A群：90mg 1日1回、B群：90mg 1日1回→180mg 1日1回

SDは、確定画像診断なしで判定した1回の奏効が得られた患者を含む。

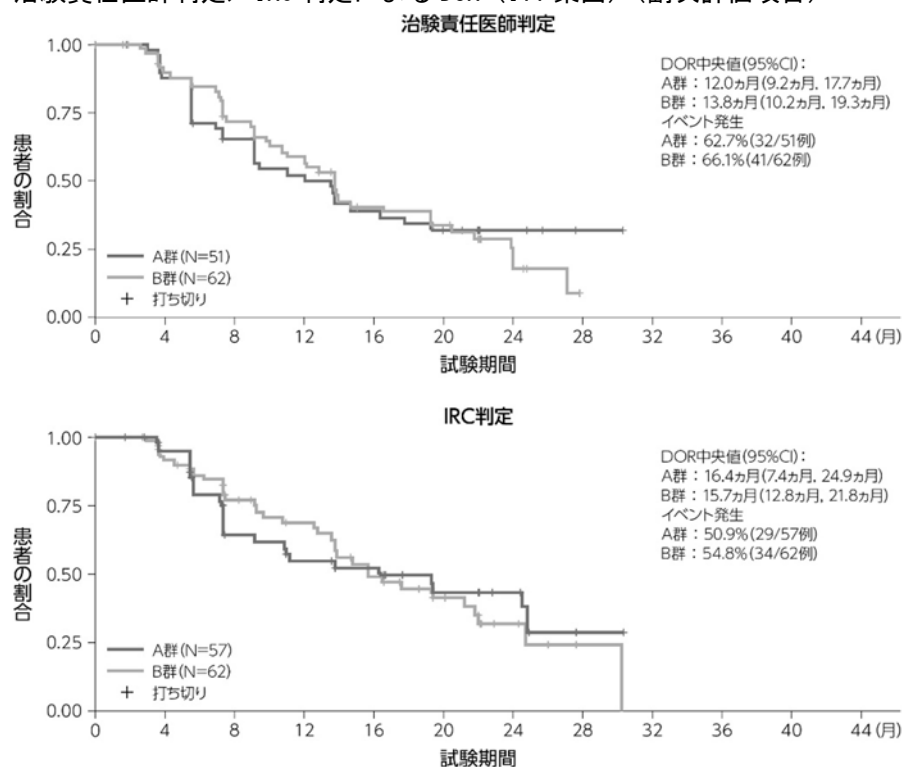
### ■治験責任医師判定／IRC判定による奏効期間（DOR）（副次評価項目）

治験責任医師判定による奏効期間〔DOR：RECIST第1.1版に基づいて判定した最初のCR/PRの判定から、その後最初の客観的進行（PD）又は死亡のいずれか早い方までの期間〕の中央値（Kaplan-Meier法に基づく推定値）は、A群（90mg 1日1回）で12.0ヵ月（95%CI：9.2ヵ月，17.7ヵ月）、B群（90mg 1日1回→180mg 1日1回）で13.8ヵ月（95%CI：10.2ヵ月，19.3ヵ月）であった。奏効例のうち、イベント発生はA群で62.7%（32/51例）、B群で66.1%（41/62例）に認められた。

IRC判定によるDORの中央値（Kaplan-Meier法に基づく推定値）は、A群で16.4ヵ月（95%CI：7.4ヵ月，24.9ヵ月）、B群で15.7ヵ月（95%CI：12.8ヵ月，21.8ヵ月）であった。奏効例のうち、イベント発生はA群で50.9%（29/57例）、B群で54.8%（34/62例）に認められた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 治験責任医師判定／IRC 判定による DOR (ITT 集団) (副次評価項目)



A 群 : 90mg 1 日 1 回、B 群 : 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

打ち切り : PD 又は死亡イベントのない患者は、最終腫瘍評価日で打ち切りとした。

## ■ 治験責任医師判定／IRC 判定による無増悪生存期間 (PFS) (副次評価項目)

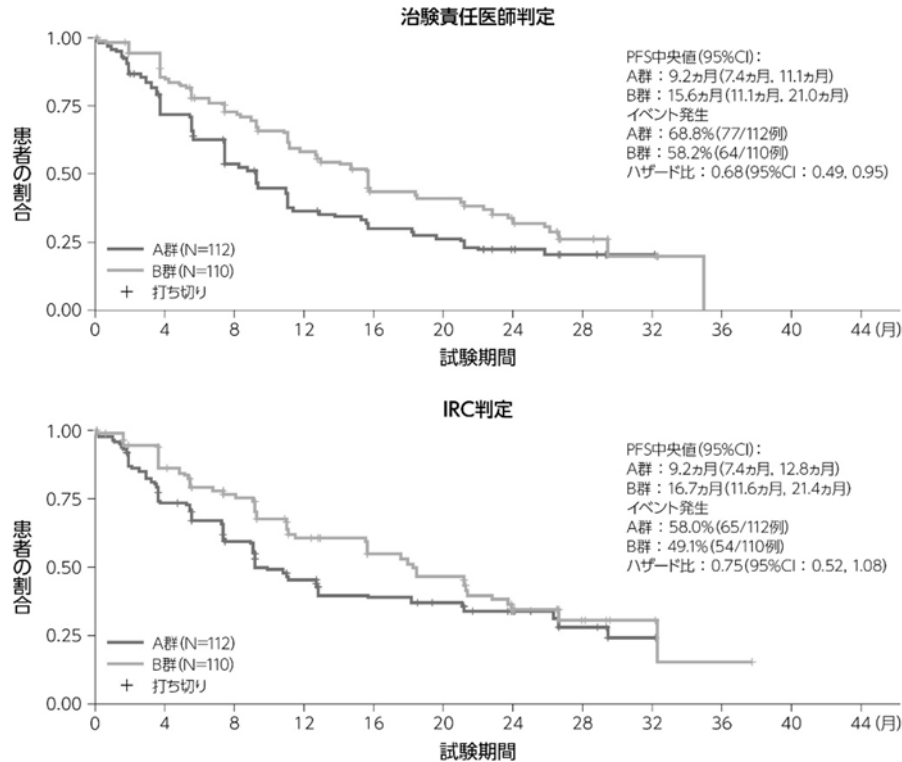
治験責任医師判定による無増悪生存期間 [PFS : RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、A 群 (90mg 1 日 1 回) で 9.2 ヶ月 (95%CI : 7.4 ヶ月, 11.1 ヶ月) 及び B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) で 15.6 ヶ月 (95%CI : 11.1 ヶ月, 21.0 ヶ月) であり、イベントはそれぞれ 68.8% (77/112 例) 及び 58.2% (64/110 例) に認められた。A 群に対する B 群のハザード比は 0.68 (95% CI : 0.49, 0.95) であった。

IRC 判定による PFS の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、A 群で 9.2 ヶ月 (95%CI : 7.4 ヶ月, 12.8 ヶ月) 及び B 群で 16.7 ヶ月 (95%CI : 11.6 ヶ月, 21.4 ヶ月) であり、イベントはそれぞれ 58.0% (65/112 例) 及び 49.1% (54/110 例) に認められた。A 群に対する B 群のハザード比は 0.75 (95%CI : 0.52, 1.08) であった。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



治験責任医師判定/IRC判定によるPFS (ITT 集団) (副次評価項目)



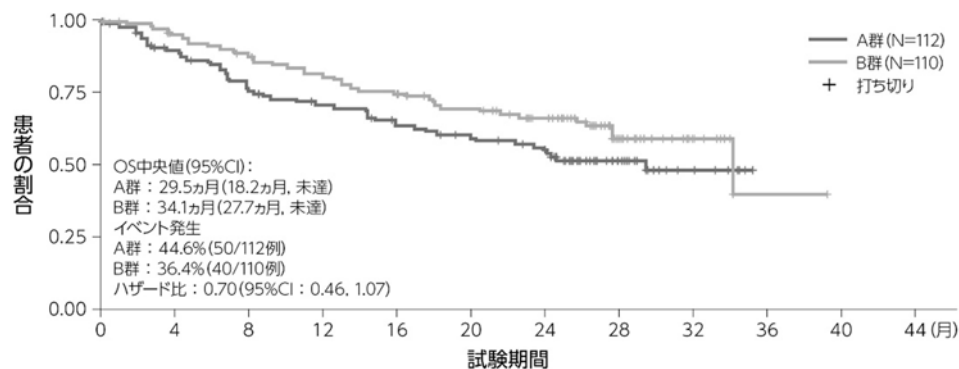
A 群: 90mg 1 日 1 回、B 群: 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

■全生存期間 (OS) (副次評価項目)

全生存期間 [OS: 治験薬の投与開始から死亡日までの期間] の中央値 (Kaplan-Meier 法に基づく推定値) は、A 群 (90mg 1 日 1 回) で 29.5 カ月 (95%CI: 18.2 カ月, 未達)、B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) で 34.1 カ月 (95%CI: 27.7 カ月, 未達) であった。イベントは、A 群で 44.6% (50/112 例)、B 群で 36.4% (40/110 例) に認められた。A 群に対する B 群のハザード比は 0.70 (95%CI: 0.46, 1.07) であった。

OS の範囲は A 群で 0.1~35.2 カ月、B 群で 0.1~39.2 カ月であり、12 カ月生存率及び 24 カ月生存率はそれぞれ、A 群で 70.3% (95%CI: 60.5%, 78.1%) 及び 54.6% (95%CI: 44.3%, 63.8%)、B 群で 80.1% (95%CI: 71.1%, 86.6%) 及び 66.1% (95%CI: 56.0%, 74.4%) であった。

OS (ITT 集団) (副次評価項目)



A 群: 90mg 1 日 1 回、B 群: 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

■頭蓋内病変の評価（副次評価項目）（サブグループ解析）

(1) IRC 判定による確定頭蓋内客観的奏効率（iORR）（サブグループ解析）

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした IRC 判定による確定頭蓋内客観的奏効率 [確定 iORR : 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した頭蓋内奏効（確定 CR 又は確定 PR）に達した患者の割合] は、A 群（90mg 1 日 1 回）で 50.0%（13/26 例、95%CI : 29.9%, 70.1%）、B 群（90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回）で 66.7%（12/18 例、95%CI : 41.0%, 86.7%）であった。

ベースライン時に測定不能な脳転移病変のみを有した患者を対象として、IRC 判定による CR（画像診断でのすべての病変の消失）のみを奏効と判断した確定 iORR は、A 群で 9.1%（5/55 例、95%CI : 3.0%, 20.0%）、B 群で 17.9%（10/56 例、95%CI : 8.9%, 30.4%）であった。

IRC 判定による確定 iORR（副次評価項目）（サブグループ解析）

| パラメータ                     | ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者 |            | ベースライン時に測定不能な脳転移病変のみを有した患者 |            |
|---------------------------|--------------------------|------------|----------------------------|------------|
|                           | A 群 (N=26)               | B 群 (N=18) | A 群 (N=55)                 | B 群 (N=56) |
| IRC 判定による確定 iORR, n (%)   | 13 (50.0)                | 12 (66.7)  | 5 (9.1)                    | 10 (17.9)  |
| 95%CI                     | 29.9, 70.1               | 41.0, 86.7 | 3.0, 20.0                  | 8.9, 30.4  |
| IRC 判定による頭蓋内最良総合効果, n (%) |                          |            |                            |            |
| 確定 CR                     | 2 (7.7)                  | 0 (0.0)    | 5 (9.1)                    | 10 (17.9)  |
| 不確定 CR                    | —                        | —          | 0 (0.0)                    | 1 (1.8)    |
| 確定 PR                     | 11 (42.3)                | 12 (66.7)  | —                          | —          |
| 非 CR/非 PD <sup>a</sup>    | —                        | —          | 36 (65.5)                  | 38 (67.9)  |
| SD <sup>a</sup>           | 9 (34.6)                 | 3 (16.7)   | —                          | —          |
| PD                        | —                        | —          | 6 (10.9)                   | 2 (3.6)    |
| NE                        | 4 (15.4)                 | 3 (16.7)   | 8 (14.5)                   | 5 (8.9)    |

A 群 : 90mg 1 日 1 回、B 群 : 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

a : 確定画像診断なしで判定した 1 回の奏効が得られた患者を含む。

CR : 完全奏効、NE : 判定不能、PD : 進行、PR : 部分奏効、SD : 安定

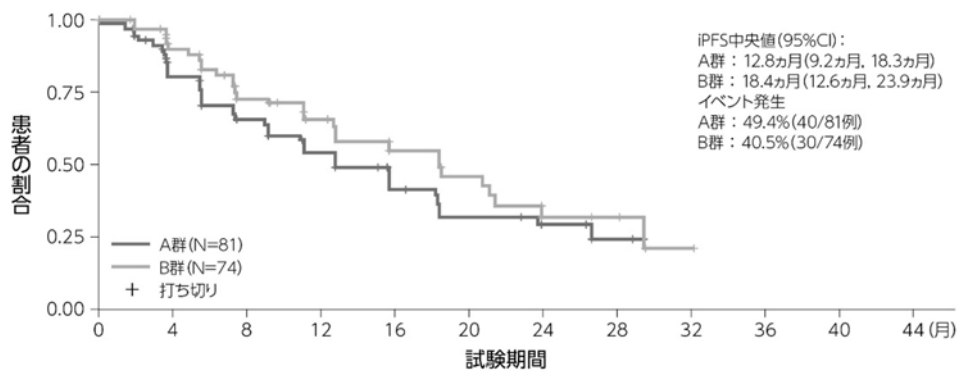
(2) IRC 判定による頭蓋内無増悪生存期間（iPFS）（サブグループ解析）

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした IRC 判定による頭蓋内無増悪生存期間 [iPFS : 改変 RECIST 第 1.1 版に基づいて判定した最初の頭蓋内客観的 PD 又は死亡のいずれか早い方までの期間] の中央値（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）は、A 群（90mg 1 日 1 回）で 11.1 ヶ月（95%CI : 5.6 ヶ月, 23.7 ヶ月）及び B 群（90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回）で 18.5 ヶ月（95%CI : 4.9 ヶ月, 未達）であり、イベントはそれぞれ 53.8%（14/26 例）及び 38.9%（7/18 例）に認められた。

ベースライン時に脳転移病変を有したすべての患者を対象とした IRC 判定による iPFS の中央値（Kaplan-Meier 法に基づく推定値）は、A 群で 12.8 ヶ月（95%CI : 9.2 ヶ月, 18.3 ヶ月）及び B 群で 18.4 ヶ月（95%CI : 12.6 ヶ月, 23.9 ヶ月）であり、イベントはそれぞれ 49.4%（40/81 例）及び 40.5%（30/74 例）に認められた。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

IRC 判定による iPFS (副次評価項目) (ベースライン時に脳転移病変を有したすべての患者集団)  
(サブグループ解析)



A 群: 90mg 1 日 1 回、B 群: 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

■背景因子別の治験責任医師判定による確定 ORR (主要評価項目のサブグループ解析)

主要評価項目である治験責任医師判定による確定 ORR の背景因子別のサブグループ解析の結果は以下のとおりであった。

クリゾチニブによる前治療の最良総合効果別での検討では、最良総合効果が PR 又は CR の患者の確定 ORR は 59.0% (95%CI: 50.5%, 67.1%)、その他又は不明の患者の確定 ORR は 35.9% (95%CI: 25.3%, 47.6%) であった。

背景因子別の治験責任医師判定による確定 ORR (ITT 集団) (主要評価項目のサブグループ解析)

| 部分集団             | N   | 確定ORR | レスポンドー     | 95%CI        |
|------------------|-----|-------|------------|--------------|
| すべての患者           | 222 |       | 113(50.9%) | (44.1, 57.7) |
| 年齢区分             |     |       |            |              |
| 18~64歳           | 170 |       | 86(50.6%)  | (42.8, 58.3) |
| 65歳≤             | 52  |       | 27(51.9%)  | (37.6, 66.0) |
| 性別               |     |       |            |              |
| 女性               | 126 |       | 67(53.2%)  | (44.1, 62.1) |
| 男性               | 96  |       | 46(47.9%)  | (37.6, 58.4) |
| 人種               |     |       |            |              |
| アジア人             | 69  |       | 39(56.5%)  | (44.0, 68.4) |
| 非アジア人            | 153 |       | 74(48.4%)  | (40.2, 56.6) |
| 化学療法の前治療歴        |     |       |            |              |
| あり               | 164 |       | 84(51.2%)  | (43.3, 59.1) |
| なし               | 58  |       | 29(50.0%)  | (36.6, 63.4) |
| 登録時点の病期分類        |     |       |            |              |
| ステージⅢA/ⅢB        | 5   |       | 1          | —            |
| ステージⅣ            | 217 |       | 112(51.6%) | (44.8, 58.4) |
| 登録時点の脳転移         |     |       |            |              |
| あり               | 154 |       | 77(50.0%)  | (41.8, 58.2) |
| なし               | 68  |       | 36(52.9%)  | (40.4, 65.2) |
| クリゾチニブ前治療の最良総合効果 |     |       |            |              |
| PR/CR            | 144 |       | 85(59.0%)  | (50.5, 67.1) |
| その他/不明           | 78  |       | 28(35.9%)  | (25.3, 47.6) |

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## ■ALK-TKI 耐性二次変異別の臨床効果

中央検査機関によるベースライン評価が可能であった 17 例のうち、13 例に *ALK* 融合遺伝子陽性が確認され、4 例に *ALK-KD* の二次変異が特定された。

二次変異が特定された 4 例の変異の内訳は、G1202R、L1196M、F1174L、F1245V が各 1 例であり、客観的奏効を達成した患者は 3 例であった。

### ベースライン時に *ALK-KD* の二次変異が確認された患者における変異別の最良総合効果

| ALK-KD の二次変異 (リード数比) <sup>a</sup> | 本剤の用法及び用量                  | 無増悪生存期間 | 最良総合効果 |
|-----------------------------------|----------------------------|---------|--------|
| F1174L (18%)                      | 90mg 1 日 1 回               | 111 日   | PR     |
| G1202R (12%)                      | 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回 | 227 日   | PR     |
| L1196M (11%)                      | 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回 | 279 日   | PR     |
| F1245V (1%)                       | 90mg 1 日 1 回               | 46 日    | PD     |

a: *ALK* 遺伝子増幅及び正常細胞の混入がない仮定で、*ALK* 二次変異の最大頻度は 50% (残りの 50% は正常 *ALK* アレルが含まれる)。

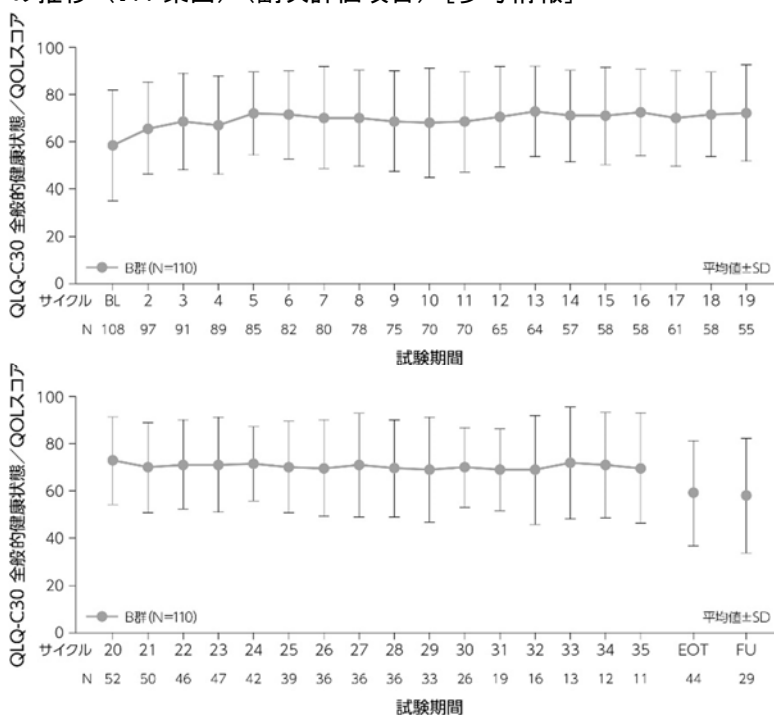
PR: 部分奏効、PD: 進行

## ■健康関連 QOL スコアに関する患者報告アウトカム (副次評価項目) [参考情報]

患者報告アウトカムとして、EORTC QLQ-C30 第 3.0 版に基づく健康関連 QOL を評価した。

B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) における EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアは、以下のとおりに推移した (2017 年 9 月 29 日データカットオフ)。

### B 群 (90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回) における EORTC QLQ-C30 の全般的健康状態/QOL スコアの推移 (ITT 集団) (副次評価項目) [参考情報]



B 群: 90mg 1 日 1 回→180mg 1 日 1 回

BL: ベースライン、EOT: 投与終了時点、FU: 最終投与 30 日後、SD: 標準偏差

EORTC QLQ-C30 は、各サイクルの 1 日目、EOT 及び最終投与 30 日後に実施した (サイクル 1 の初回来院日をベースラインとした)。なお、1 サイクルは 28 日間とした。EORTC QLQ-C30 は、尺度内の項目を平均して多項目尺度の粗スコアを算出し、測定時点ごとにスコアを要約して各尺度の記述統計量を示した後、EORTC QLQ-C30 (第 3.0 版) スコアリングマニュアル (Fayers et al., 2001) に従って、多項目尺度及び単項目尺度の粗スコアを線形変換し、スコアの範囲を 0~100 とした。

全般的健康状態/QOL スコアにおいて、スコアの増加は QOL の改善を示す。

注: 追跡症例数が 11 例以上の測定時点を示した。

注意: 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 安全性

### ■副作用

本剤を1回以上投与した安全性解析対象集団において、曝露期間の中央値は、A群で402日（範囲：1～1,066日）、B群で522日（範囲：2～1,193日）であった。

A群（90mg 1日1回）109例中89例（81.7%）及びB群（90mg 1日1回→180mg 1日1回）110例中105例（95.5%）に副作用が認められた。主な副作用（発現頻度20%以上）は、A群で悪心28例（25.7%）、B群で下痢38例（34.5%）、悪心36例（32.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加35例（31.8%）であった。

本試験における死亡に至った有害事象はA群で21例（19.3%）、B群で11例（10.0%）に認められたが、治験薬と因果関係ありと判断された死亡はB群の突然死1例であった。

重篤な副作用はA群で8例（7.3%）及びB群で20例（18.2%）に認められ、その内訳は、A群で肺臓炎2例（1.8%）、失神、脱水、下痢、非心臓性胸痛、発疹及び一過性脳虚血発作が各1例（0.9%）、B群で肺臓炎9例（8.2%）、失神、血管浮腫、アレルギー性皮膚炎、全身健康状態悪化、肝機能異常、高血圧、低ナトリウム血症、黄斑浮腫、好中球数減少、腫瘍随伴性皮膚筋炎、肺炎、放射線肺臓炎及び突然死が各1例（0.9%）であった。

投与中止に至った副作用はA群で1例（0.9%）及びB群で9例（8.2%）に認められ、その内訳は、A群で肺臓炎1例（0.9%）、B群で肺臓炎3例（2.7%）、肺炎、放射線肺臓炎、血管浮腫、筋痙縮、光線過敏性反応及び呼吸不全が各1例（0.9%）であった。

### 全体の10%以上で発現した副作用（安全性解析対象集団）

| 器官別大分類<br>基本語         | 本剤投与, n (%)   |               |               |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
|                       | A群<br>(N=109) | B群<br>(N=110) | 合計<br>(N=219) |
| すべての副作用               | 89 (81.7)     | 105 (95.5)    | 194 (88.6)    |
| 胃腸障害                  | 51 (46.8)     | 66 (60.0)     | 117 (53.4)    |
| 悪心                    | 28 (25.7)     | 36 (32.7)     | 64 (29.2)     |
| 下痢                    | 17 (15.6)     | 38 (34.5)     | 55 (25.1)     |
| 嘔吐                    | 16 (14.7)     | 21 (19.1)     | 37 (16.9)     |
| 臨床検査                  | 43 (39.4)     | 65 (59.1)     | 108 (49.3)    |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 15 (13.8)     | 35 (31.8)     | 50 (22.8)     |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 12 (11.0)     | 18 (16.4)     | 30 (13.7)     |
| アミラーゼ増加               | 11 (10.1)     | 17 (15.5)     | 28 (12.8)     |
| リパーゼ増加                | 8 (7.3)       | 19 (17.3)     | 27 (12.3)     |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 12 (11.0)     | 13 (11.8)     | 25 (11.4)     |
| 一般・全身障害および投与部位の状態     | 24 (22.0)     | 38 (34.5)     | 62 (28.3)     |
| 疲労                    | 11 (10.1)     | 20 (18.2)     | 31 (14.2)     |
| 皮膚および皮下組織障害           | 21 (19.3)     | 38 (34.5)     | 59 (26.9)     |
| 発疹                    | 6 (5.5)       | 19 (17.3)     | 25 (11.4)     |
| 筋骨格系および結合組織障害         | 18 (16.5)     | 30 (27.3)     | 48 (21.9)     |
| 筋痙縮                   | 9 (8.3)       | 19 (17.3)     | 28 (12.8)     |
| 血管障害                  | 9 (8.3)       | 19 (17.3)     | 28 (12.8)     |
| 高血圧                   | 8 (7.3)       | 19 (17.3)     | 27 (12.3)     |

MedDRA version 22.0

A群：90mg 1日1回、B群：90mg 1日1回→180mg 1日1回

（承認時資料：2021年1月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤：ロルラチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ

注意：関連のある化合物の効能・効果等は最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ブリグチニブは ALK 融合蛋白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ている<sup>3)</sup>。

X線結晶構造解析では、ブリグチニブがヒト ALK の ATP 結合部位に結合して複数の分子間相互作用を生じることが示されている。

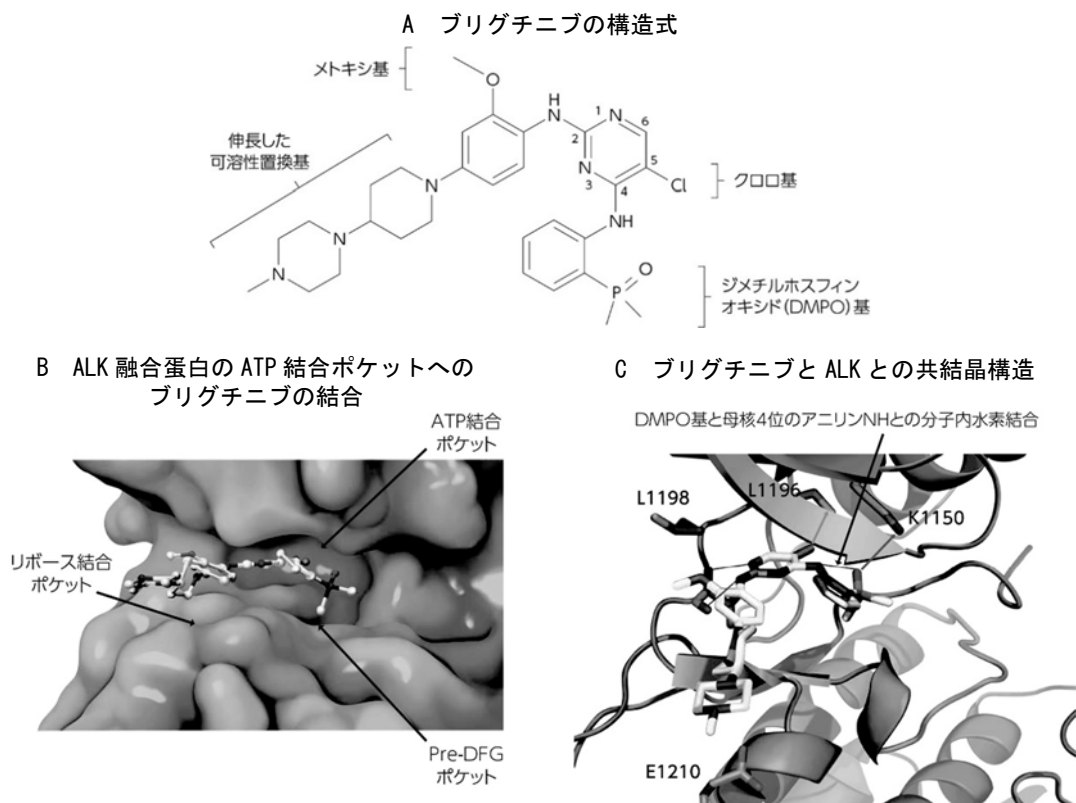
(承認時資料：2021 年 1 月)

#### ALK キナーゼドメインと結合するブリグチニブの結晶構造

ブリグチニブの構造式：ビスアニリノピリミジン母核に、4 つの特長的な部分構造が結合している。

| 部分構造                   | ALK 結合の際のポイント   |
|------------------------|---|
| メトキシ基                  | L1198 付近の空間を占有する。   |
| 可溶性置換基                 | リボース結合ポケットを占有し、 $\alpha$ ヘリックス D 上の他のアミノ酸残基と相互作用する。   |
| クロロ基                   | L1196 と相互作用する。  |
| ジメチルホスフィンオキシド (DMPO) 基 | Pre-DFG ポケットと相互作用する。K1150 と相互作用する。さらに、母核 4 位のアニリン NH と分子内水素結合するため、ブリグチニブの立体配座が ALK に結合しやすい形となる。 |

Pre-DFG ポケット：キナーゼの ATP 結合ポケットにおいて結合に関与する部位で、Asp-Phe-Gly の 3 つのアミノ酸より成る。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro*試験<sup>3)</sup>

①キナーゼ阻害プロファイル

93種類のキナーゼに対するブリグチニブのIC<sub>50</sub>は、ALKのみが<1nmol/L (0.6nmol/L)であり、EGFR (L858R)、ROS1、FLT3などを含む11種類のキナーゼで1~10nmol/L、EGFR (L858R、T790M)、EGFR (T790M)、野生型EGFR、HER2、RETを含む31種類で10~100nmol/L、残りの50種類のキナーゼはIC<sub>50</sub>>100nmol/Lであった。

また、2種類の活性変異型ALK (NPM1-ALK融合型及びTPM3-ALK融合型)及びキナーゼドメインに二次変異を有する12種類の変異型 (L1196M及びG1202Rを含む)に対するブリグチニブのIC<sub>50</sub>は0.5~4.9nmol/Lであった。

93種類のキナーゼに対するブリグチニブのキナーゼ阻害活性 (*in vitro*)

| IC <sub>50</sub> ≤ 10nmol/L |                           | IC <sub>50</sub> ≤ 100nmol/L |                           | IC <sub>50</sub> > 100nmol/L |                           |                  |                           |
|-----------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| キナーゼ                        | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | キナーゼ                         | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | キナーゼ                         | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | キナーゼ             | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |
| ALK                         | 0.6                       | RSK3                         | 13                        | PHKg2                        | 108                       | PKD2/PRKD2       | 285                       |
| FER                         | 1.3                       | TYK1/LTK                     | 14                        | c-Kit (D816H)                | 111                       | c-Src            | 329                       |
| EGFR (L858R)                | 1.5                       | YES                          | 19                        | LOK/STK10                    | 123                       | BRSK1            | 338                       |
| FLT3 (D835Y)                | 1.5                       | RET (V804M)                  | 22                        | BRSK2                        | 125                       | FGFR3            | 358                       |
| ROS/ROS1                    | 1.9                       | CLK1                         | 23                        | MARK3                        | 127                       | FMS              | 358                       |
| FLT3                        | 2.1                       | PYK2/PTK2B/FAK2              | 24                        | MARK1                        | 127                       | SIK2/SNF1KL2/QIK | 466                       |
| FES/FPS                     | 3.5                       | RSK2                         | 26                        | FGFR1                        | 128                       | FGR              | 492                       |
| FAK/PTK2                    | 3.9                       | RET (V804L)                  | 27                        | BLK                          | 136                       | TAOK1            | 493                       |
| BRK                         | 4.1                       | ErbB4/HER4                   | 27                        | TSSK2                        | 138                       | ABL1             | 500                       |
| STK22D                      | 4.4                       | CAMKIIδ                      | 29                        | Aurora A                     | 146                       | LCK              | 512                       |
| CHK2 (I157T)                | 5.6                       | EGFR (L858R, T790M)          | 29                        | JAK2                         | 154                       | PLK1             | 611                       |
| CHK2                        | 6.5                       | CHK1                         | 30                        | INSR                         | 160                       | BTK              | 674                       |
|                             |                           | RSK1                         | 30                        | c-Src (T341M)                | 165                       | KDR/VEGFR2       | 816                       |
|                             |                           | FGFR1 (V561M)                | 41                        | ABL1 (Q252H)                 | 171                       | MELK             | 895                       |
|                             |                           | RSK4/RPS6KA6                 | 42                        | FGFR4                        | 181                       | PKG1a            | 1012                      |
|                             |                           | ErbB2/HER2                   | 42                        | c-Kit (V560G)                | 195                       | MST1/STK4        | 1059                      |
|                             |                           | IRR/INSRR                    | 45                        | PKCmu/PKD1                   | 197                       | TIE2/TEK         | 1123                      |
|                             |                           | ARK5                         | 47                        | FYN                          | 198                       | NEK9             | 1146                      |
|                             |                           | CAMKIIg                      | 48                        | HCK                          | 198                       | Aurora B         | >1000                     |
|                             |                           | LRRK2                        | 51                        | FGFR2 (N549H)                | 203                       | Aurora C         | >1000                     |
|                             |                           | FRK/PTK5                     | 52                        | MLK1/MAP3K9                  | 218                       | c-MER            | >1000                     |
|                             |                           | EGFR (T790M)                 | 56                        | FGFR2                        | 228                       | EPHA1            | >1000                     |
|                             |                           | FLT4/VEGFR3                  | 58                        | CLK2                         | 240                       | EPHA7            | >1000                     |
|                             |                           | RET                          | 65                        | LYN                          | 241                       | EPHB1            | >1000                     |
|                             |                           | EGFR                         | 67                        | ABL1 (T315I)                 | 242                       | TRKB/NTRK2       | >1000                     |
|                             |                           | IGF-1R                       | 73                        |                              |                           |                  |                           |
|                             |                           | CAMKK2                       | 82                        |                              |                           |                  |                           |
|                             |                           | c-Kit (D816V)                | 83                        |                              |                           |                  |                           |
|                             |                           | MNK1 (T385D)                 | 88                        |                              |                           |                  |                           |
|                             |                           | MARK2/PAR-1Ba                | 93                        |                              |                           |                  |                           |
|                             |                           | PKCnu/PKD3                   | 95                        |                              |                           |                  |                           |

【方法】放射測定法を用いた結合試験により、ブリグチニブの選択性プロファイルを評価した。最初に293種類の大規模なプロテインキナーゼパネル (固有のヒトキナーゼ266種類と27種類の変異型)を用いたブリグチニブ濃度1μmol/Lによるスクリーニングを行った。90%以上阻害されたすべての酵素及び75%以上阻害されたほとんどの酵素、並びにその他キナーゼの合計93種類のキナーゼについて、ブリグチニブによるアッセイを実施し、IC<sub>50</sub>値を算出した。

#### 14 種類の変異型 ALK に対するブリグチニブのキナーゼ阻害活性 (*in vitro*)

| 組換え融合型   |                           | 二次耐性変異を含む変異型 ALK      |                           |
|----------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| キナーゼ     | IC <sub>50</sub> (nmol/L) | キナーゼ                  | IC <sub>50</sub> (nmol/L) |
| ALK-TPM3 | 1.9                       | ALK (T1151M)          | 0.5                       |
| ALK-NPM1 | 4.6                       | ALK (F1174S)          | 1.5                       |
|          |                           | ALK (T1151-L1152insT) | 1.5                       |
|          |                           | ALK (L1152R)          | 1.7                       |
|          |                           | ALK (C1156Y)          | 2.1                       |
|          |                           | ALK (G1269S)          | 2.1                       |
|          |                           | ALK (F1174L)          | 2.1                       |
|          |                           | ALK (L1196M)          | 2.5                       |
|          |                           | ALK (S1206R)          | 2.8                       |
|          |                           | ALK (G1269A)          | 2.9                       |
|          |                           | ALK (R1275Q)          | 4.8                       |
|          |                           | ALK (G1202R)          | 4.9                       |

【方法】放射測定法を用いた結合試験により、2 種類の組換え融合型及びキナーゼドメインに二次変異を有する 12 種類の変異型 ALK に対するブリグチニブの IC<sub>50</sub> を算出した。

#### ②ALK 陽性及び陰性細胞モデルにおける細胞増殖及び ALK リン酸化に対する作用

ALK 陽性非小細胞肺癌 (NSCLC) 細胞に対して、ブリグチニブの細胞増殖を 50%抑制する濃度 (GI<sub>50</sub>) は H3122 細胞では 4.2nmol/L、H2228 細胞では 10.1nmol/L、ALK リン酸化を 50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) はそれぞれ 3.7nmol/L 及び 4.5nmol/L であった。

#### NSCLC 細胞の細胞増殖及び ALK リン酸化に対するブリグチニブ及びクリゾチニブの作用 (*in vitro*)

| 細胞株                 | 増殖抑制：GI <sub>50</sub><br>(nmol/L) |        | ALK リン酸化抑制：IC <sub>50</sub><br>(nmol/L) |        |
|---------------------|-----------------------------------|--------|---|--------|
|                     | ブリグチニブ                            | クリゾチニブ | ブリグチニブ                                  | クリゾチニブ |
| H3122 (EML4-ALK 融合) | 4.2                               | 61.5   | 3.7                                     | 43     |
| H2228 (EML4-ALK 融合) | 10.1                              | 121    | 4.5                                     | 55     |
| H23 (ALK 陰性)        | 1337                              | 1773   | ND                                      | ND     |
| H838 (ALK 陰性)       | 503                               | 1307   | ND                                      | ND     |

平均値 (N≥2)

ND：測定せず、NSCLC：非小細胞肺癌

【方法】2 種類の EML4-ALK 陽性 (H3122、H2228) NSCLC 細胞、並びに 2 種類の ALK 陰性 (H23、H838) NSCLC 細胞に対し、3 日間のアッセイで細胞増殖を 50%阻害する濃度 (GI<sub>50</sub>) 及び 2 時間のアッセイで ALK チロニン 1604 (自己リン酸化部位) のリン酸化を 50%阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) を、ブリグチニブ及びクリゾチニブについてそれぞれ求めた。

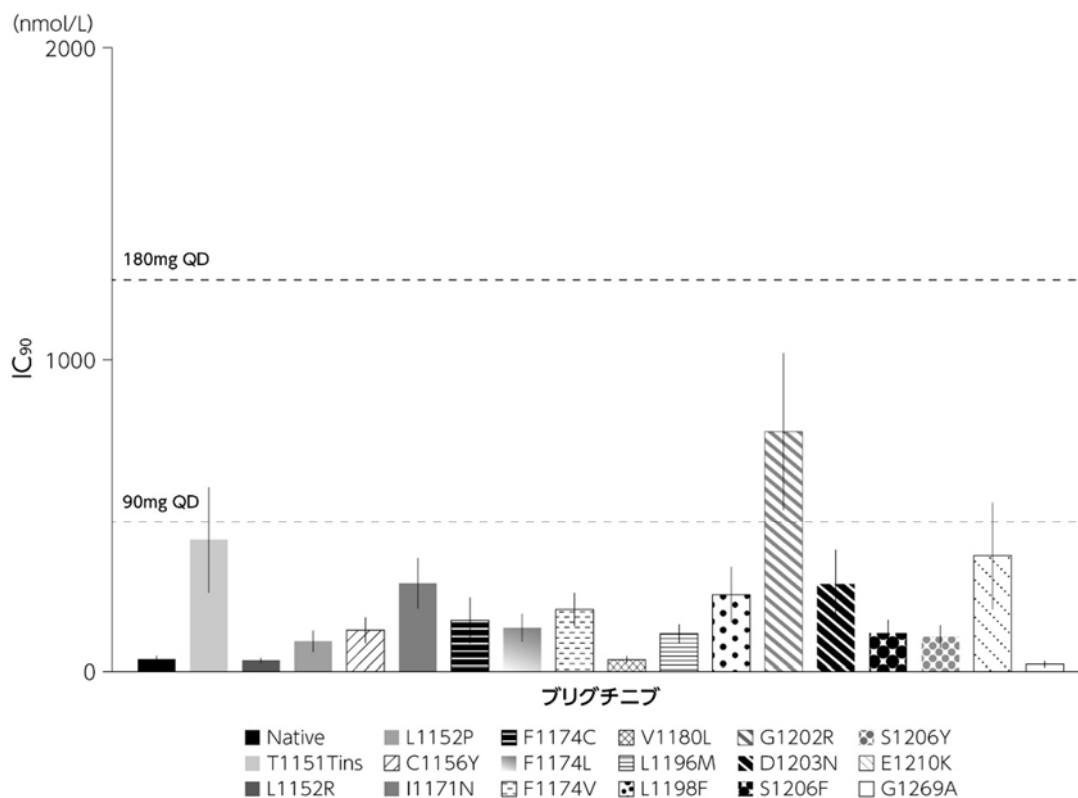


### ③耐性付加変異型 EML4-ALK 融合蛋白を発現する Ba/F3 細胞に対する作用

EML4-ALK 融合蛋白及び TKI 耐性に関連してキナーゼドメインに二次変異を有する 17 種類の変異型 EML4-ALK 融合蛋白を発現する Ba/F3 細胞に対するブリグチニブの IC<sub>90</sub> 値は 22~762nmol/L であり、いずれもブリグチニブ 180mg/日投与時の有効 C<sub>max</sub> (蛋白結合の機能的影響で補正した C<sub>max</sub> 値 : 1243nmol/L) を下回った。

L1196M、I1171N、V1180L、G1202R に対するブリグチニブの IC<sub>90</sub> 値は、それぞれ 118、278、36、762nmol/L であった。

#### IC<sub>90</sub> と蛋白結合の機能的影響で補正した有効 C<sub>max</sub> (血漿中 TKI 濃度) の関連 (in vitro)



注 : 水平線は本剤の患者における有効 C<sub>max</sub> 濃度を示す。有効 C<sub>max</sub> 濃度とは、細胞アッセイにおける蛋白結合率の機能的影響で補正した、第 II 相臨床試験で承認又は推奨された用法及び用量での定常状態における C<sub>max</sub> 幾何平均値に基づく。

ブリグチニブ 90mg QD (1 日 1 回) : 血漿蛋白結合率 65.7%、有効 C<sub>max</sub> 濃度 473nmol/L、180mg QD (1 日 1 回) : 有効 C<sub>max</sub> 濃度 1243nmol/L (第 II 相臨床試験で推奨された用法及び用量の薬物動態試験結果より算出)

平均値±標準偏差 (N≥3)

ALK : 未分化リンパ腫キナーゼ、IC<sub>90</sub> : 90%阻害濃度、TKI : チロシンキナーゼ阻害剤

【方法】 EML4-ALK 及び TKI 耐性に関連してキナーゼドメインに二次変異を有する 17 種類の変異型 EML4-ALK 融合遺伝子を Ba/F3 細胞内に遺伝子導入し、ブリグチニブがこれらの細胞の生存を阻害する効力 (IC<sub>90</sub> 値) を検討した。

④特定の変異型キナーゼを発現する Ba/F3 細胞に対する作用 (*in vitro* キナーゼアッセイとの比較)  
 遺伝子操作により特定の変異型キナーゼを発現するように形質転換した Ba/F3 細胞を用いて得られた ALK 及びその他のキナーゼに対するブリグチニブの阻害活性 (IC<sub>50</sub> 値及び IC<sub>90</sub> 値) は、以下のとおりであった (キナーゼ及び細胞データの両方が取得されたデータを示した)。

細胞内阻害活性の総合要約及びキナーゼ阻害活性 (*in vitro*)

| キナーゼ               | 細胞アッセイ                       |                              |                            | キナーゼアッセイ <sup>a</sup>        |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                    | IC <sub>50</sub><br>(nmol/L) | IC <sub>90</sub><br>(nmol/L) | 細胞アッセイで評価した変異型キナーゼ         | IC <sub>50</sub><br>(nmol/L) |
| ALK                | 14                           | 38                           | EML4-ALK                   | 0.6                          |
| ALK (G1269A)       | 9                            | 22                           | EML4-ALK (G1269A)          | 2.9                          |
| ALK (L1152R)       | 11                           | 34                           | EML4-ALK (L1152R)          | 1.7                          |
| ALK (L1196M)       | 41                           | 118                          | EML4-ALK (L1196M)          | 2.5                          |
| ALK (C1156Y)       | 45                           | 129                          | EML4-ALK (C1156Y)          | 2.1                          |
| ALK (F1174L)       | 55                           | 137                          | EML4-ALK (F1174L)          | 2.1                          |
| ALK (T1151Tins)    | 114                          | 416                          | EML4-ALK (T1151Tins)       | 1.5                          |
| ALK (G1202R)       | 184                          | 762                          | EML4-ALK (G1202R)          | 4.9                          |
| ROS1               | 18                           | 71                           | CD74-ROS1                  | 1.9                          |
| ROS1 (L2026M)      | 17                           | 34                           | CD74-ROS1 (L2026M)         | ND                           |
| ROS1 (G2032R)      | 1100                         | >1100                        | CD74-ROS1 (G2032R)         | ND                           |
| EGFR               | >3000                        | >3000                        | p-EGFR                     | 67                           |
| EGFR (Del)         | 95                           | 314                          | EGFR (E746-A750 Del)       | ND                           |
| EGFR (L858R)       | 397                          | 1201                         | EGFR (L858R)               | 1.5                          |
| EGFR (Del/T790M)   | 272                          | 2461                         | EGFR (E746-A750 Del/T790M) | ND                           |
| EGFR (L858R/T790M) | 489                          | 2968                         | EGFR (L858R/T790M)         | 29                           |
| FLT3               | 158                          | 465                          | FLT3-ITD                   | 2.1                          |
| FLT3 (F691I)       | 1155                         | 2392                         | FLT3-ITD (F691I)           | ND                           |
| FLT3 (F691L)       | 263                          | 576                          | FLT3-ITD (F691L)           | ND                           |
| FLT3 (D835Y)       | 211                          | 638                          | FLT3-ITD (D835Y)           | 1.5                          |
| RET                | 1412                         | 5477                         | KIF5B-RET                  | 65                           |
| RET (V804L)        | 681                          | 1556                         | KIF5B-RET-V804L            | 27                           |
| RET (V804M)        | 975                          | 3125                         | KIF5B-RET-V804M            | 22                           |
| IGF-1R             | 148                          | ND                           | p-IGF-1R                   | 73                           |
| INSR               | 9331                         | ND                           | p-INSR                     | 160                          |

IC<sub>50</sub>、IC<sub>90</sub>：細胞の生存を 50% 又は 90% 阻害する濃度

a：キナーゼアッセイは「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 1) ①キナーゼ阻害プロファイル」の測定値を再掲した。

ND：測定せず。

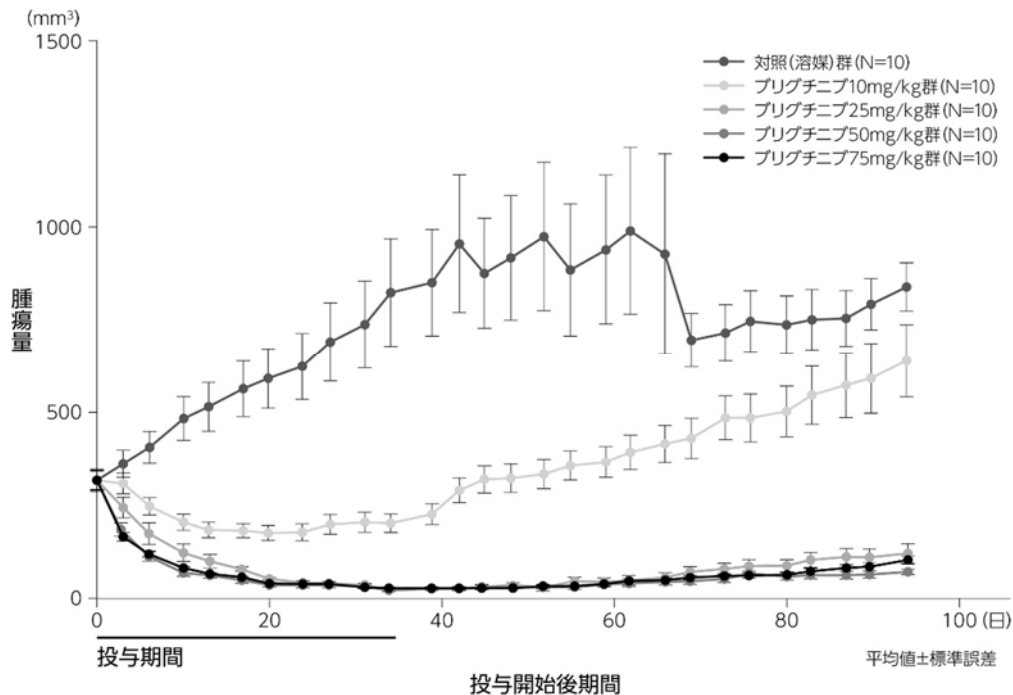
【方法】生存が指定の融合蛋白の活性に依存するよう遺伝子操作した Ba/F3 細胞を用いて、ブリグチニブ存在下の細胞生存能を評価した。ただし、野生型 EGFR、IGF-1R 及び INSR の阻害は、各リガンド刺激下の H358、Hep G2 及び H-4-II-E 細胞におけるリン酸化阻害の測定により評価した。キナーゼデータは、同一のアッセイ条件 (ATP 10µmol/L など) を用いて取得した。

## 2) *In vivo* 試験<sup>3)</sup>

### ①ALK 阻害活性

i) H3122 ヒト NSCLC 細胞を用いた皮下異種移植モデルにおけるブリグチニブの作用 (マウス)  
EML4-ALK 発現ヒト NSCLC 細胞である H3122 細胞を皮下移植したマウス異種移植モデルにおいて、ブリグチニブ 10~75mg/kg 投与によりすべての用量群で対照群に比べ腫瘍量は有意に低下し (各群とも対照群に対し  $p < 0.01$ , Dunnett's test)、腫瘍縮小率は 10mg/kg 群で 36%、25~75mg/kg 群では 90%を上回った。

### H3122 ALK 陽性 NSCLC 異種移植モデルにおける腫瘍増殖に対するブリグチニブの作用 (マウス)



【方法】 H3122 ヒト NSCLC 細胞を皮下注射して腫瘍を形成させた SCID マウス (各群 N=10) に、対照 (溶媒) 又はブリグチニブ (10、25、50、75mg/kg) を 1 日 1 回連続 35 日間経口投与し、腫瘍量を評価した。解析は一元配置分散分析を行い、対照群との比較には Dunnett's test を実施した。

ii) H2228 ヒト NSCLC 細胞株を用いた皮下異種移植モデルにおけるブリグチニブの作用 (マウス)  
EML4-ALK 発現ヒト NSCLC 細胞株である H2228 細胞を皮下移植したマウス異種移植モデルにおいて、ブリグチニブ 5、10、25、50mg/kg 経口投与によりすべての用量群で腫瘍増殖を抑制し、腫瘍退縮を誘導した。溶媒投与マウスと比較して、ブリグチニブは 5、10、25、50mg/kg 投与でそれぞれ 66%、82%、85%、89%の腫瘍退縮をもたらした。

## ②変異型 ALK に対する活性

### i) EML4-ALK 又は付加変異型 EML4-ALK 蛋白を発現する Ba/F3 細胞を用いた皮下腫瘍モデルにおけるブリグチニブの作用 (マウス)

EML4-ALK 発現 Ba/F3 細胞を移植したマウス皮下腫瘍に対し、ブリグチニブ 25、50 及び 75mg/kg 並びにクリゾチニブ 200mg/kg 群で完全な腫瘍退縮 (各群とも対照群に対し  $p < 0.01$ 、Dunnett's test) が認められた。腫瘍増殖阻害率は、ブリグチニブ 10mg/kg 群で 22%、クリゾチニブ 100mg/kg 群で 25%であった。

一方、付加変異型 EML4-ALK (L1196M、G1269S) を発現する Ba/F3 細胞を移植したマウス皮下腫瘍に対し、ブリグチニブ 25~75mg/kg 群は有意な腫瘍増殖阻害又は腫瘍退縮を示した (各群とも対照群に対し  $p < 0.01$ 、Dunnett's test)。S1206R を発現する Ba/F3 細胞を移植した皮下腫瘍に対しては、ブリグチニブ 50mg/kg 群で 29%、75mg/kg 群で 77%と、それぞれ有意な腫瘍増殖阻害 (対照群に対し  $p < 0.05$  及び  $p < 0.01$ 、Dunnett's test) が認められた。

### EML4-ALK 及び付加変異型 EML4-ALK (L1196M、G1269S、S1206R) を発現する Ba/F3 腫瘍モデルにおける腫瘍増殖に対するブリグチニブ及びクリゾチニブの作用 (マウス)

| チロシンキナーゼ<br>阻害剤 | 投与量<br>(mg/kg)<br>(1日1回) | 抗腫瘍効果 (%) |                      |                      |                      |
|-----------------|--------------------------|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                 |                          | EML4-ALK  | EML4-ALK<br>(L1196M) | EML4-ALK<br>(G1269S) | EML4-ALK<br>(S1206R) |
| ブリグチニブ          | 10                       | 22        | ND                   | ND                   | ND                   |
|                 | 25                       | -100      | 52                   | -29                  | 0                    |
|                 | 50                       | -100      | -59                  | -98                  | 29                   |
|                 | 75                       | -100      | -98                  | -100                 | 77                   |
| クリゾチニブ          | 25                       | 1         | ND                   | ND                   | ND                   |
|                 | 50                       | 0         | ND                   | ND                   | ND                   |
|                 | 100                      | 25        | 15                   | 4                    | 0                    |
|                 | 200                      | -100      | 12                   | 0                    | 7                    |

ND：測定せず。

$\Delta T > 0$  の場合、腫瘍増殖阻害率 (%) :  $(1 - \Delta T / \Delta C) \times 100$

$\Delta T < 0$  の場合、腫瘍退縮率 (%) :  $(\Delta T / T_i) \times 100$

$\Delta T$  : 各群における腫瘍量の変化量、 $\Delta C$  : 各対照 (溶媒) 群の腫瘍量の変化量、 $T_i$  : 各群の治療開始時における平均腫瘍量

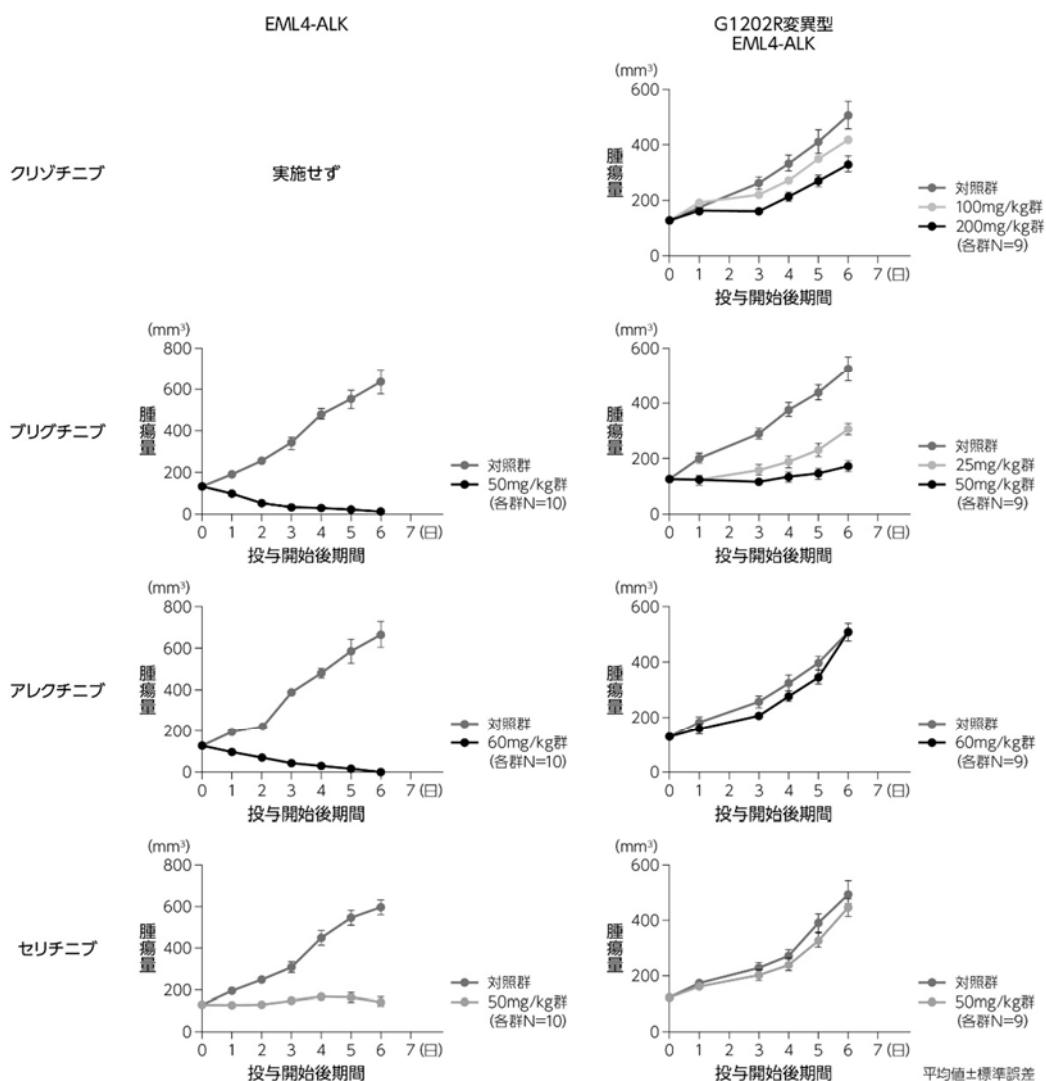
【方法】 EML4-ALK 又は付加変異型 EML4-ALK (L1196M、G1269S、S1206R) のいずれかを発現するよう遺伝子操作した Ba/F3 細胞を用いて、SCID マウスに皮下腫瘍を形成し、各対照 (溶媒)、ブリグチニブ 10~75mg/kg 又はクリゾチニブ 25~200mg/kg (各群 N=10) を 1日1回連続 14日間経口投与し、抗腫瘍効果を検討した。解析は一元配置分散分析を行い、各対照群との比較には Dunnett's test を実施した。

### ii) EML4-ALK 又は変異型 EML4-ALK (G1202R) 蛋白を発現する Ba/F3 細胞を用いた皮下腫瘍モデルにおけるブリグチニブと他の ALK 阻害剤の作用 (マウス)

EML4-ALK 発現 Ba/F3 細胞を移植したマウス皮下腫瘍モデルにおいて、ブリグチニブ 50mg/kg 群及びアレクチニブ 60mg/kg 群の腫瘍退縮率は 89%及び 95%、セリチニブ 50mg/kg 群の腫瘍増殖阻害率は 97%であった (それぞれ対照群に対し  $p < 0.0001$ 、unpaired t-test)。

一方、変異型 EML4-ALK (G1202R) 発現 Ba/F3 細胞を移植したマウス皮下腫瘍モデルにおける腫瘍増殖阻害率は、ブリグチニブ 25mg/kg 群及び 50mg/kg 群でそれぞれ 55%及び 88% (いずれも対照群に対し  $p < 0.001$ 、Dunnett's test)、アレクチニブ 60mg/kg 群で 0%、セリチニブ 50mg/kg 群で 14%であった (いずれも有意差なし)。クリゾチニブ 100mg/kg 群及び 200mg/kg 群ではそれぞれ 23% (有意差なし) 及び 46%であった (対照群に対し  $p < 0.01$ 、Dunnett's test)。

EML4-ALK 及び G1202R 変異型 EML4-ALK 発現 Ba/F3 細胞移植腫瘍モデルにおける腫瘍増殖に対する ALK 阻害剤の作用 (マウス)



Ba/F3 細胞：正常では増殖因子インターロイキン-3 (IL-3) に依存して生存するマウス pro-B 細胞

【方法】 EML4-ALK 又は変異型 EML4-ALK (G1202R) のいずれかを発現するよう遺伝子操作した Ba/F3 細胞を用いて SCID マウスに皮下腫瘍を形成させ、対照 (溶媒)、プリグチニブ、クリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブを 1 日 1 回連続 7 日間経口投与し、抗腫瘍効果を検討した。各群における腫瘍量の変化量 ( $\Delta T$ )  $> 0$  の場合、腫瘍増殖阻害率 (%) :  $(1 - \Delta T / \Delta C) \times 100$ 、 $\Delta T < 0$  の場合、腫瘍退縮率 (%) :  $(\Delta T / T_i) \times 100$  を算出した [  $\Delta C$  : 各対照 (溶媒) 群の腫瘍量の変化量、 $T_i$  : 各群の治療開始時における平均腫瘍量]。解析は、実験系が 3 群の場合は一元配置分散分析を行い、対照群との比較は Dunnett's test を、実験系が 2 群の場合は unpaired t-test を用いた。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 2) *In vivo* 試験」の項参照

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

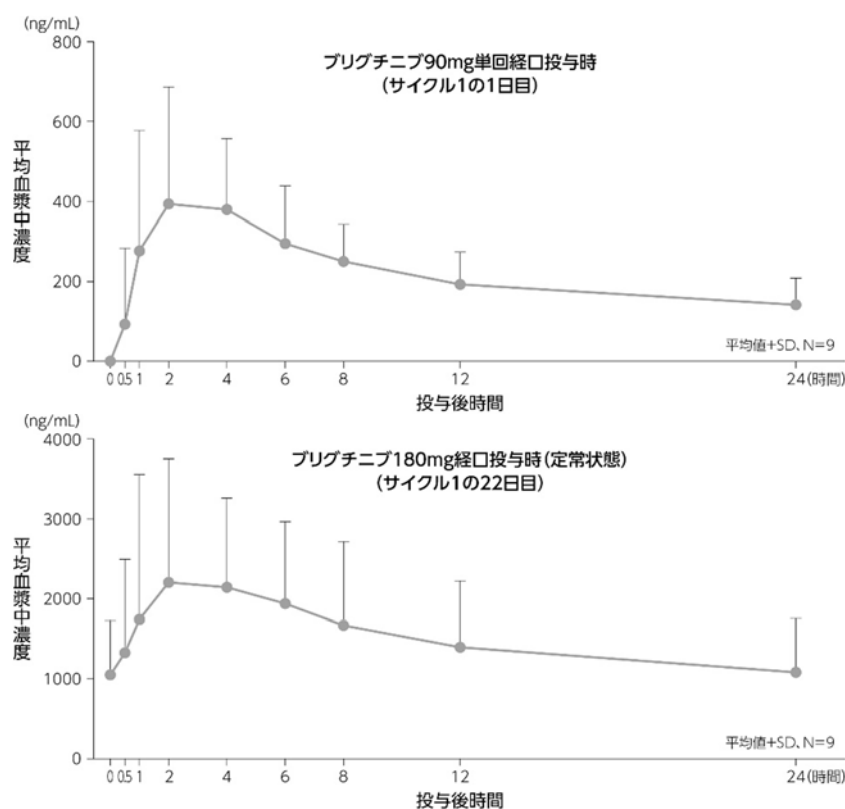
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

単回・反復投与における血中濃度推移（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者）<sup>4)</sup>

日本人の成人 *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 9 例にブリグチニブ 90mg 単回投与時及びブリグチニブ 180mg 反復投与時（投与 22 日目）の血漿中濃度の推移及び薬物動態学的パラメータは、以下のとおりであった。

日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者におけるブリグチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータ（国内第Ⅱ相試験）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）



| パラメータ                  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>24</sub><br>(h·ng/mL) | C <sub>24</sub><br>(ng/mL) | CL/F<br>(L/h)   |
|------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------|
| 90mg 単回経口投与            | 414.0<br>(52.2)             | 3.98<br>(1.02, 7.88)    | 5045 <sup>a</sup><br>(48.4)    | 128.5<br>(53.7)            | NA              |
| 180mg 反復経口投与<br>(定常状態) | 2119<br>(62.5)              | 2.08<br>(1.12, 6.03)    | 31130<br>(60.0)                | 911.5<br>(66.7)            | 5.782<br>(59.9) |

N=9 (a は N=8)、幾何平均値 (%幾何変動係数) [t<sub>max</sub> は中央値 (最小値、最大値)]

7 日間の 90mg 1 日 1 回導入期間の後に 180mg 1 日 1 回で連日投与したときの 1 日目及び 22 日目の薬物動態

NA: 該当しない、SD: 標準偏差

【対象】 日本人成人 *ALK* 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者 9 例

【方法】 国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験) の安全性評価リードインパートにおいて、ブリグチニブ 90mg 1 日 1 回を 7 日間経口投与後、180mg 1 日 1 回を連続投与した。1 日目 (90mg 単回投与) 及び 22 日目 (180mg 1 日 1 回の定常状態) に採血を実施した。

### (3) 中毒域

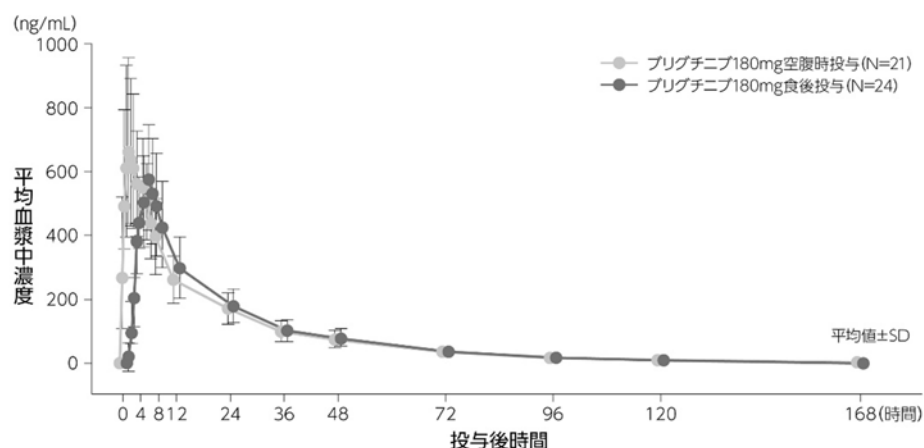
該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>5)</sup>

外国人健康成人を対象とした単回投与ランダム化非盲検 2 期 2 群クロスオーバー試験において、ブリグチニブ 180mg を空腹時又は高脂肪食摂取後に単回経口投与して薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。ブリグチニブの  $C_{max}$  は高脂肪食摂取後に約 13%低下したが、全身曝露量(AUC)には影響は認められなかった。

#### ■健康被験者における単回経口投与時の食事の影響（外国人データ）



| パラメータ          | 比較条件        | 幾何平均比 (90%CI) <sup>a</sup> |
|----------------|-------------|----------------------------|
| $C_{max}$      | 高脂肪食摂取後／空腹時 | 87.016 (78.26, 96.75)      |
| $AUC_{last}$   |             | 97.985 (89.40, 107.40)     |
| $AUC_{\infty}$ |             | 97.998 (89.43, 107.39)     |

a: 自然対数変換後の薬物動態学的パラメータについて、空腹時投与と食後（高脂肪食摂取後）投与との差の点推定値及びその90%CIを推定し、それぞれ逆対数変換した値を100倍して示した。

CI: 信頼区間、SD: 標準偏差

【対象】外国人健康成人（18歳以上55歳以下の健康で喫煙習慣のない男女）24例（うち薬物動態評価対象は21例）

【方法】非盲検、ランダム化、2群2期クロスオーバー法（最低16日間の休薬期間を設けた）により、ブリグチニブ180mgを空腹時及び食後（標準的な高脂肪食）に単回経口投与し、血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 併用薬の影響

### ①ゲムフィブロジル（強いCYP2C8 阻害剤、国内未承認）の影響

ブリグチニブ 1 日 1 回 90mg とゲムフィブロジル 1 回 600mg を 1 日 2 回併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するゲムフィブロジル併用投与時のブリグチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.591 及び 0.885 であった<sup>6)</sup>（外国人データ）。

|   | $C_{max}$<br>(ng/mL)  | $AUC_{\infty}$<br>(h·ng/mL) | $AUC_{120}$<br>(h·ng/mL) |
|---|-----------------------|-----------------------------|--------------------------|
| A 群 <sup>a</sup> : ブリグチニブ単独                                       | 347.8 (40.5)          | 6875 (33.9)                 | 6488 (34.2)              |
| B 群 <sup>a</sup> : ブリグチニブ+ゲムフィブロジル併用                              | 198.9 (35.8)          | 5742 (25.7)                 | 5340 (27.5)              |
| (B 群 <sup>b</sup> -A 群 <sup>b</sup> ) の%幾何平均 (90%CI) <sup>c</sup> | 59.1%<br>(53.8, 64.8) | 88.5%<br>(83.2, 94.1)       | 85.3%<br>(80.0, 91.0)    |

a: 測定値の幾何平均値 (%幾何変動係数)、b: 対数変換値の最小二乗平均差、c: 対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して 100 を乗じた。

CI: 信頼区間

【対象】 外国人健康成人 (18 歳以上 65 歳以下の男女、BMI18.0 以上 33.0kg/m<sup>2</sup> 以下、体重 50.0kg 以上) 60 例 (各パート 20 例)

【方法】

パート 1: 17~25 日目にゲムフィブロジル 600mg を 1 日 2 回経口投与し、1 日目及び 21 日目に絶食下でブリグチニブ 90mg を単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート 2: 17~27 日目にリファンピシム 600mg を 1 日 1 回経口投与し、1 日目及び 23 日目に絶食下でブリグチニブ 180mg を単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート 3: 17~25 日目にイトラコナゾール 200mg を 1 日 2 回経口投与し、1 日目及び 21 日目に絶食下でブリグチニブ 90mg を単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート 2 及び 3 については「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由 <解説>」の項参照。

### ②ベラパミル、ジルチアゼム、エファビレンツの影響（生理学的薬物動態 (PBPK) モデルによるシミュレーション）

PBPK モデルによるシミュレーションにおいて、ブリグチニブ 90mg 単独投与時に対するベラパミル又はジルチアゼム（中程度の CYP3A 阻害剤）併用投与時のブリグチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC$  の幾何平均値の比は、ベラパミル併用下においてそれぞれ 1.15 及び 1.38、ジルチアゼム併用下においてそれぞれ 1.13 及び 1.43 と推定された。

また、ブリグチニブ 90mg 単独投与時に対するエファビレンツ（中程度の CYP3A 誘導剤）併用投与時のブリグチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC$  の幾何平均値の比は、それぞれ 0.83 及び 0.53 と推定された<sup>7)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

薬物動態学的パラメータはモデルによらない解析によって推計した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし



#### (4) クリアランス

外国人進行性非小細胞肺癌患者 63 例にブリグチニブ 180mg を 1 日 1 回経口投与したとき、定常状態におけるブリグチニブの見かけの経口クリアランス (CL/F<sub>ss</sub>) の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 8.88L/h (47.1%)、 $t_{1/2z}$  は 23.9 時間 (29.9%) であった (外国人データ)<sup>8)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### (5) 分布容積

外国人の進行期非小細胞肺癌患者 63 例にブリグチニブ 180mg を 1 日 1 回経口投与したときの定常状態における見かけの分布容積 (V<sub>z</sub>/F) の幾何平均値 (%幾何変動係数) は 306.6L (58.2%) であった (外国人データ)<sup>8)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

#### (6) その他

該当資料なし

### 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

#### (1) 解析方法

母集団薬物動態解析は、トランジットコンパートメントを有する一次速度過程の吸収及び線形消失を伴う 3 コンパートメントモデルを用いた。解析には AP26113-11-101 試験、AP26113-13-102 試験、AP26113-13-103 試験、AP26113-15-105 試験及び AP26113-13-201 試験の 5 試験の 442 例 (健康被験者 105 例及びがん患者 337 例) から得られたデータを用いた。

#### (2) パラメータ変動要因

共変量解析の結果、血清アルブミン値は CL/F に影響を及ぼす共変量であった。

解析対象集団の血清アルブミン値の中央値 (範囲) は 38 (20~56) g/L であった。血清アルブミン値の正常値は通常 35~55g/L であることから、正常値未満の血清アルブミン値を示す被験者が解析対象集団の半数未満であることが示唆された。血清アルブミン値の中央値 38g/L の被験者ではブリグチニブの CL/F は 10.6L/h であるが、解析対象集団の 5 及び 95 パーセンタイルの血清アルブミン値を有する被験者では、CL/F が 8.28~12.7L/h と、それぞれ約 22%低値及び 20%高値であると予想された。

血清アルブミン値以外に検討した共変量は、連続変数である年齢、体重、ALT、AST、ビリルビン及び eGFR、並びにカテゴリー変数である人種、健康状態 (健康被験者/患者) 及び性別であり、各変数を予測因子とする線形回帰モデルを用いて個々の被験者にブリグチニブ 180mg 1 日 1 回投与したときの AUC (AUC<sub>i</sub>=180mg/CL/F<sub>i</sub>) に及ぼす変数の影響を評価した。

連続変数については、各変数の中央値において予測された AUC に対する各変数の 5 又は 95 パーセンタイルにおいて推定された AUC の相対差 (差の%) は健康状態を除きすべて 25%未満であり、解析対象集団における事後推定の AUC の変動 (モデルに基づくシミュレーションで推定された AUC の中央値に対する 5 又は 95 パーセンタイルの相対差は-52%及び 140%であった) に比べて十分小さいと考えられた。

カテゴリー変数については、各層で推定された AUC と最も多くみられた層で推定された AUC とを比較したときの相対差は、血清アルブミン値と交絡している健康状態を除き AUC の個体間変動 (30%) を下回った。

これらのことから、血清アルブミン値以外の変数は、ブリグチニブの曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。

（承認時資料：2021年1月）

## 4. 吸収

### (1) 血中における未変化体の比率（外国人データ）<sup>9)</sup>

外国人健康成人男性6例を対象として、<sup>14</sup>C]ブリグチニブ180mg（3.70MBq）を単回経口投与したマスバランス試験において、血漿中総放射能及びブリグチニブのC<sub>max</sub>の幾何平均値はそれぞれ1051及び976.5ng/mLで、総放射能が7.6%高く、t<sub>max</sub>中央値はいずれも2時間で、AUC<sub>last</sub>及びAUC<sub>∞</sub>の幾何平均値は、総放射能が19655及び20344h·ng/mL、ブリグチニブが18996及び19123h·ng/mLで、いずれも総放射能が3.5%及び6.4%高かったことから、血漿中には大部分がブリグチニブ未変化体として存在していると考えられた。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

### (2) バイオアベイラビリティ（ラット、サル）

ラット（SD<sup>a</sup>/雄性、各群3例）にブリグチニブを絶食下で単回静脈内投与（2mg/kg）又は単回経口投与（10mg/kg）したときのバイオアベイラビリティは40.7%であった。

サル（カニクイ/雄性、3例）にクロスオーバー法にて、絶食下で単回静脈内投与（5mg/kg）、若しくは溶液（クエン酸緩衝液）<sup>b</sup>又はカプセル<sup>b</sup>により単回経口投与（15mg/kg）したときのバイオアベイラビリティは、溶液で52.9%、カプセルで46.4%であった。

a：SD：Sprague Dawley

b：溶液及びカプセルは本邦未承認

（承認時資料：2021年1月）

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

[ラット]

[<sup>14</sup>C] ブリグチニブを 30mg/kg の用量で単回経口投与した白色ラット及び有色ラットの組織において放射能は広く分布していた。

放射能が高かった（範囲：51.942～253.475µg-equiv/g）組織は、小腸（白色ラット）、甲状腺、肝臓、胃、ハーダー腺、下垂体、腎皮質、脾臓、副腎髄質及び有色ラットの眼のぶどう膜であった。白色ラットでは、甲状腺（1.516µg-equiv/g）及び肝臓（1.481µg-equiv/g）を除くほとんどの組織で、168 時間後の残留放射能濃度は 1.0µg-equiv/g 未満であった。有色ラットでは、眼のぶどう膜（107.855µg-equiv/g）を除くほとんどの組織で、672 時間後の残留放射能濃度は 1.0µg-equiv/g 未満であった。有色ラットの眼のぶどう膜中の C<sub>max</sub>（24 時間後に 177.806 µg-equiv/g）は、アルビノラットで認められた値（0.5 時間後に 7.545µg-equiv/g）より顕著に高かったが、有色ラットの眼のぶどう膜中の放射能濃度は投与 24 時間後から 672 時間後まで緩徐な減少を示した。

（承認時資料：2021 年 1 月）

## (6) 血漿蛋白結合率

2 つの海外第 I 相試験において、外国人健康成人（8 例及び 9 例）にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率は、90.8%及び 91.5%であった（外国人データ）<sup>10,11)</sup>。

濃度範囲 0.2～5µmol/L で平衡透析法により評価したヒト血漿蛋白に対するブリグチニブの *in vitro* における血漿蛋白結合率は、平均 65.7%であり、蛋白結合に明らかな濃度依存性は認められなかった（*in vitro*）。

（承認時資料：2021 年 1 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

#### 1) *in vitro* 試験<sup>12)</sup>

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞におけるブリグチニブの主要代謝経路は、N-脱メチル化体（M36：AP26123）を生成する N-脱メチル化であった。

#### 2) 外国人データ<sup>9)</sup>

外国人健康成人男性 6 例を対象に、[<sup>14</sup>C] ブリグチニブ 180mg（3.70MBq）を単回経口投与したときの血漿中の代謝物は、未変化体が 91.5%であった。尿中及び糞便中の代謝物は未変化体がそれぞれ 85.6%及び 40.9%であった。

ヒトにおけるブリグチニブの主要代謝経路は、N-脱メチル化及びシステイン抱合であり、血漿中の放射能は N-脱メチル化体が 3.5%であった。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

[<sup>14</sup>C] ブリグチニブ 180mg を単回経口投与したときの主な代謝物の割合及びブリグチニブの推定代謝経路

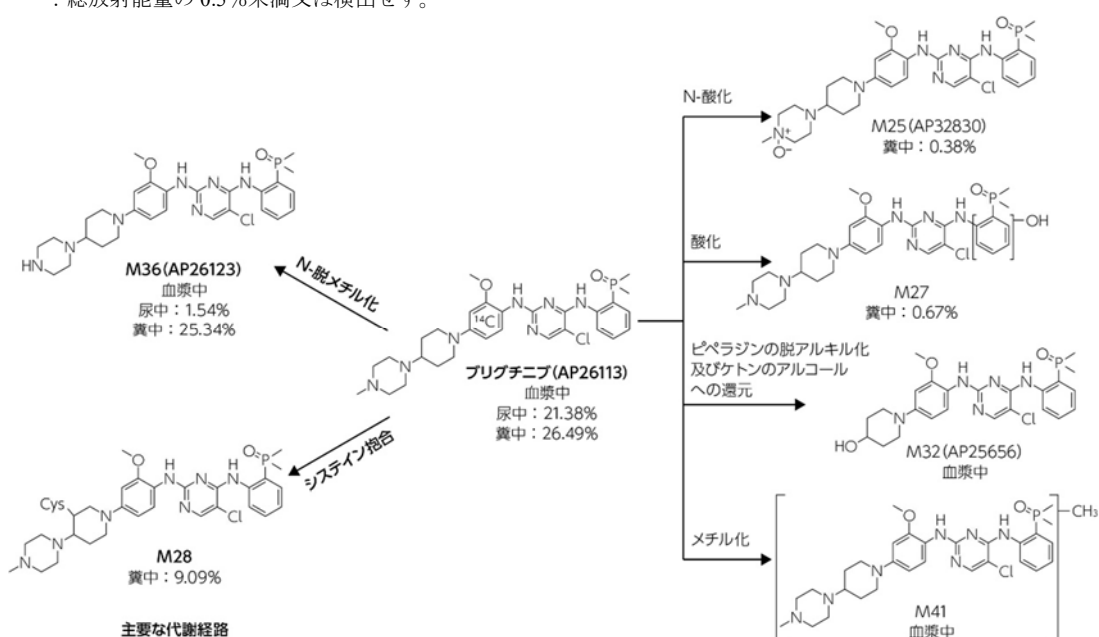
| 推定代謝物構造 (代謝物 ID)                              | プール試料中の放射能の割合 (%) <sup>a</sup> |                            |                             |
|---|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|   | 血漿<br>0~24 時間                  | 尿 <sup>b</sup><br>0~240 時間 | 糞便 <sup>c</sup><br>0~240 時間 |
| N-酸化体 (M25)                                   | —                              | —                          | 0.59                        |
| 酸化体 (M27)                                     | —                              | —                          | 1.04                        |
| システイン抱合体 (M28) :<br>不飽和化+GSH 抱合+Glu 及び Gly 脱離 | —                              | —                          | 14.03                       |
| N-脱メチル化体 (M36)                                | 3.5                            | 6.17                       | 39.13                       |
| メチル化体 (M41)                                   | 1.5                            | —                          | —                           |
| ブリグチニブ (未変化体)                                 | 91.5                           | 85.57                      | 40.91                       |

a : 各試料で総放射能量の 0.5% 超を含むピークのみを記載

b : 尿中から回収された総放射能量は、投与放射能量の 24.99±1.89% であった。

c : 糞便中から回収された総放射能量は、投与放射能量の 64.76±2.36% であった。

— : 総放射能量の 0.5% 未満又は検出せず。



数値は尿及び糞中に回収された各成分の投与放射能量に対する割合を示す。

【対象】 外国人健康成人男性 (19 歳以上 55 歳以下、BMI18.0~32.0kg/m<sup>2</sup>、体重 50.0kg 以上 100.0kg 以下) 6 例

【方法】 [<sup>14</sup>C] ブリグチニブ 180mg (3.70MBq) を単回経口投与し、投与後 216 時間又は退院基準を満たすまで (投与後 10~14 日、被験者によって異なる) 生体試料 (血液、尿、糞便) を連続採取した。

注意 : 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

### 1) 代謝に関与する酵素

ヒト肝ミクロソームにおけるブリグチニブの代謝に関与する CYP 分子種の検討では、主な CYP 分子種は CYP2C8 及び CYP3A4/5 であった (*in vitro*)<sup>12)</sup>。

### 2) CYP の誘導作用

ヒト肝細胞を用いた CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4) に対するブリグチニブの誘導作用の検討において、ブリグチニブは CYP3A の誘導作用を示した (*in vitro*)。

(承認時資料 : 2021 年 1 月)

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ALK 陽性非小細胞肺癌及び ALCL 細胞株を用いた一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ブリグチニブは ALK の自己リン酸化、ALK 下流のシグナル伝達蛋白の活性化、ALK 活性化に関連した細胞・腫瘍の増殖を阻害した。

検討した 17 種類の変異型がブリグチニブにより阻害され、IC<sub>50</sub> は 200nmol/L 未満であった。

*In vitro* 及び *in vivo* アッセイにおいて、ブリグチニブは ALK への阻害作用と同程度の ROS1 活性阻害を示した。*In vitro* 及び *in vivo* アッセイにおいて、ブリグチニブは EGFR 活性化変異型（エクソン 19 の欠失を含む）のうち 1 つの変異型の活性化を阻害し、IC<sub>50</sub> は 200nmol/L 未満であった。T790M 耐性変異型 EGFR に対してはブリグチニブによる阻害の効力は強力ではなかった。細胞アッセイにおいて、ブリグチニブは IGF-1R を阻害し（IC<sub>50</sub> は 200nmol/L 未満）、INSR は阻害しなかった。

*In vitro* アッセイにおいて、AP26123（ブリグチニブの主要代謝物）は、ALK、IGF-1R、INSR、EGFR、EGFR(L858R)、ErbB4/HER4、EGFR(L858R, T790M)、ErbB2/HER2 を、ブリグチニブと同程度かやや低い効力（5 倍以下）で阻害した。

（承認時資料：2021 年 1 月）

## 7. 排泄

外国人健康成人 6 例に [<sup>14</sup>C] ブリグチニブ 180mg を単回経口投与したとき、尿中及び糞便中に未変化体、N-脱メチル化体及びシステイン抱合体としてそれぞれ 47.87%、26.88%及び 9.09%の放射能が排泄された。放射能の総回収率（平均値±標準偏差）は 89.75%±1.44%であり、そのうち 24.99%±1.89%が尿中に、64.76%±2.36%が糞便中に回収された（外国人データ）<sup>9)</sup>。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 8. トランスポーターに関する情報

### (1) トランスポーターによる輸送 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

*In vitro* でのトランスポーター試験において、ブリグチニブは P-糖蛋白質（P-gp）、BCRP 及び OATP1A2 の基質であることが示唆された。一方でブリグチニブは *in vitro* で高い溶解性と膜透過性を示すことから、P-gp、BCRP 及び OATP1A2 の阻害がブリグチニブの体内動態を変化させる可能性は低いと考えられた（「VII. 8. (2)薬物トランスポーターとの相互作用」の項参照）。

### (2) 薬物トランスポーターとの相互作用 (*in vitro*)<sup>13)</sup>

ブリグチニブは *in vitro* で P-gp、BCRP 及び OATP1A2 の基質となるが、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、BSEP 及び NTCP の基質とはならなかった。

ブリグチニブは *in vitro* で P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び OCT1 に対する阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.76、10.1、0.832、5.19 及び 6.49µmol/L であった。一方、臨床血漿中濃度相当において OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び BSEP に対する阻害作用を示さなかった。

IC<sub>50</sub> 値：各トランスポーターを 50%阻害する濃度

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

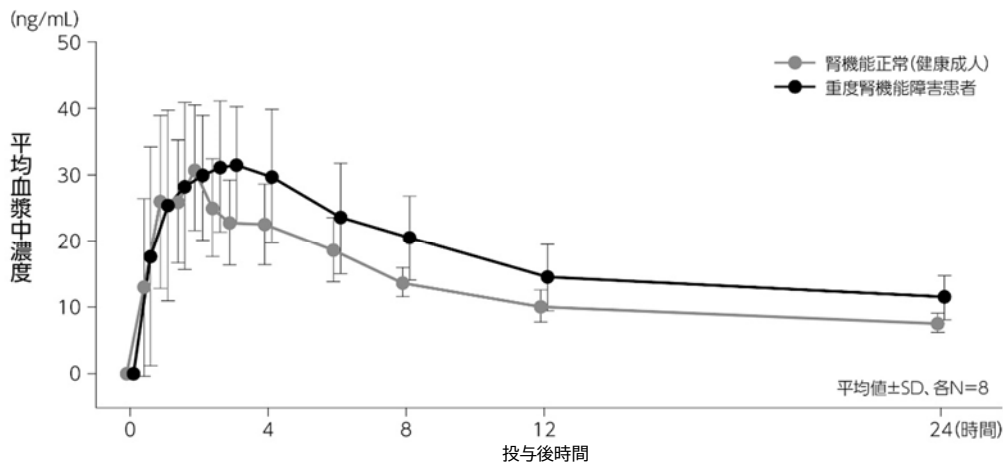
## 10. 特定の背景を有する患者

### (1) 腎機能障害患者における血中濃度推移（外国人データ）

#### 1) 重度の腎機能障害患者（eGFR が $30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 未満）<sup>11)</sup>

重度の外国人慢性腎機能障害患者（ $\text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）及び腎機能が正常な外国人健康成人（ $\text{eGFR} \geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）各 8 例にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したとき、重度腎機能障害患者では、非結合型ブリグチニブの全身曝露（ $\text{AUC}_{\infty, \text{u}}$ ）は 92% 高かった。

重度腎機能障害患者及び健康成人にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したときの非結合型ブリグチニブの平均血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータの比較（外国人データ）



| パラメータ                                | 比較条件             | 幾何平均比 (%) (90%CI)        |
|--------------------------------------|------------------|--------------------------|
| $C_{\text{max}, \text{u}}$           | 重度腎機能障害患者 / 健康成人 | 113.846 (90.07, 143.91)  |
| $\text{AUC}_{\text{last}, \text{u}}$ |                  | 177.207 (142.73, 220.02) |
| $\text{AUC}_{\infty, \text{u}}$      |                  | 191.850 (152.29, 241.69) |

ブリグチニブの血漿蛋白非結合率 $\pm$ SD は、健康成人で  $9.15 \pm 2.22\%$ 、重度腎機能障害患者で  $7.92 \pm 1.40\%$  であった。  
 $C_{\text{max}, \text{u}}$ 、 $\text{AUC}_{\text{last}, \text{u}}$ 、 $\text{AUC}_{\infty, \text{u}}$ ：それぞれ非結合型ブリグチニブの  $C_{\text{max}}$ 、 $\text{AUC}_{\text{last}}$ 、 $\text{AUC}_{\infty}$ 、CI：信頼区間、SD：標準偏差、BMI：Body Mass Index

【対象】 外国人重度腎機能障害患者（18 歳以上 80 歳以下の男女で  $\text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）及び年齢、性別、BMI、可能な場合に喫煙習慣をマッチングさせた腎機能が正常な健康成人（ $\text{eGFR} \geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）各 8 例

【方法】 ブリグチニブ 90mg を絶食下で単回経口投与し、血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

#### 2) 軽度及び中等度の腎機能障害患者（外国人データによる母集団薬物動態解析）

海外臨床試験 5 試験（健康成人 105 例及び癌患者 337 例）の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析において、ブリグチニブ 180mg 1 日 1 回を投与したときの定常状態における線形回帰モデルに基づく  $\text{AUC}$  予測値の相対差 [95%CI] (%) は、腎機能正常者（ $\text{eGFR} \geq 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、 $n=189$ ）に対し軽度腎機能障害患者（ $60 \leq \text{eGFR} < 90\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、 $n=209$ ）で 6 [-3, 17] (%)、中等度腎機能障害患者（ $30 \leq \text{eGFR} < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、 $n=44$ ）で 8 [-6, 21] (%) であった。

（承認時資料：2021 年 1 月）

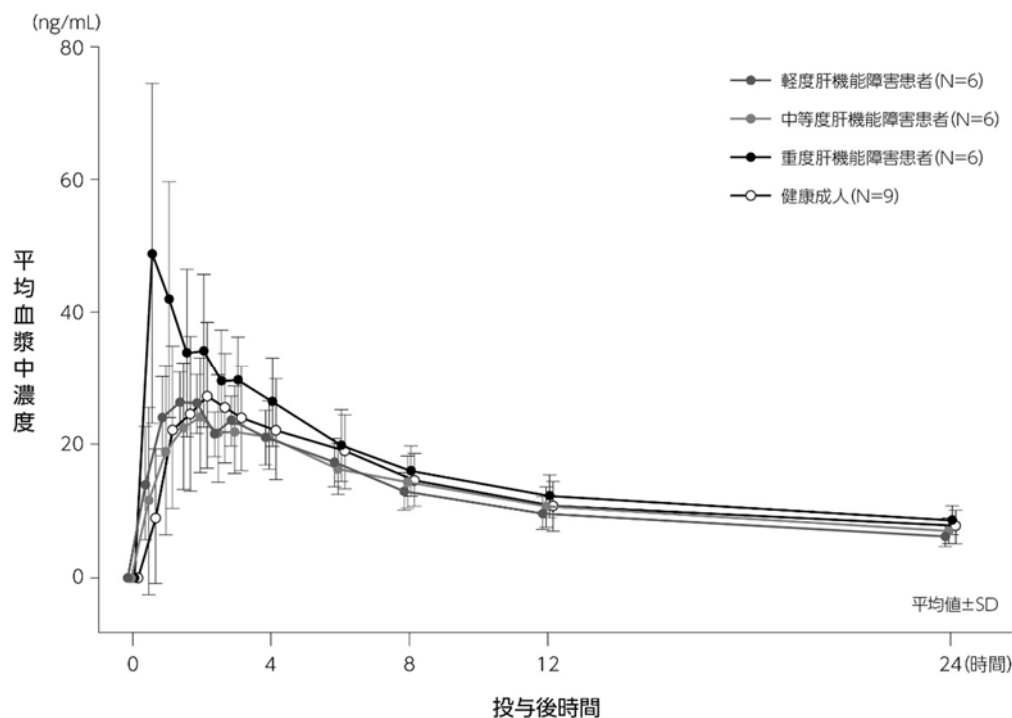
注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照。

## (2) 肝機能障害患者における血中濃度推移（外国人データ）

### 1) 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）<sup>10)</sup>

Child-Pugh 分類 A、B 及び C の外国人慢性肝機能障害患者各 6 例と外国人健康成人 9 例にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したとき、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では非結合型ブリグチニブの  $C_{max, u}$  は 65%、 $AUC_{last, u}$  及び  $AUC_{\infty, u}$  はそれぞれ 34%及び 37%高かった。

慢性肝機能障害患者及び健康成人にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したときの非結合型ブリグチニブの平均血漿中濃度推移及び薬物動態学的パラメータの比較（外国人データ）



| パラメータ             | 比較条件            | 幾何平均比 (%) (90%CI)        |
|-------------------|-----------------|--------------------------|
| $C_{max, u}$      | 軽度肝機能障害患者／健康成人  | 94.746 (75.36, 119.12)   |
|                   | 中等度肝機能障害患者／健康成人 | 92.006 (73.18, 115.68)   |
|                   | 重度肝機能障害患者／健康成人  | 165.257 (131.44, 207.78) |
| $AUC_{last, u}$   | 軽度肝機能障害患者／健康成人  | 89.767 (70.37, 114.52)   |
|                   | 中等度肝機能障害患者／健康成人 | 99.409 (77.93, 126.82)   |
|                   | 重度肝機能障害患者／健康成人  | 134.380 (105.34, 171.43) |
| $AUC_{\infty, u}$ | 軽度肝機能障害患者／健康成人  | 89.315 (69.79, 114.31)   |
|                   | 中等度肝機能障害患者／健康成人 | 99.549 (77.78, 127.41)   |
|                   | 重度肝機能障害患者／健康成人  | 137.410 (107.37, 175.86) |

ブリグチニブの血漿蛋白非結合率±SD は、健康成人で  $8.54 \pm 2.29\%$ 、軽度肝機能障害患者で  $11.1 \pm 3.11\%$ 、中等度肝機能障害患者で  $10.8 \pm 3.48\%$ 、重度肝機能障害患者で  $23.1 \pm 5.72\%$  であった。

$C_{max, u}$ 、 $AUC_{last, u}$ 、 $AUC_{\infty, u}$ ：それぞれ非結合型ブリグチニブの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、CI：信頼区間、SD：標準偏差

【対象】外国人慢性肝機能障害患者（18歳以上70歳以下の男女）18例〔Child-Pugh分類A（軽度）、B（中等度）及びC（重度）の各群6例〕及び年齢、性別、BMI、可能な場合に喫煙習慣をマッチングさせた健康成人9例

【方法】ブリグチニブ 90mg を絶食下で単回経口投与し、血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。「Ⅶ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照。

2) 肝機能がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響（外国人データによる母集団薬物動態解析）  
海外臨床試験 5 試験（健康成人 105 例及び癌患者 337 例）の薬物動態データを用いた母集団薬物動態解析において、ブリグチニブ 180mg 1 日 1 回を投与したときの定常状態における線形回帰モデルに基づく ALT、AST 及びビリルビンの各変数の、それぞれ中央値での AUC 予測値に対する 5 又は 95 パーセントイルでの AUC 予測値の相対差はいずれも 25%未満であり、ALT、AST 及びビリルビンはブリグチニブの AUC に影響を及ぼさないことが示された。

（承認時資料：2021 年 1 月）

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照。

## 11. その他

該当資料なし



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び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、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 CT 検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。[7.、8.1.、9.1.1.、11.1.1 参照]

<解説>

- 1.1 他の抗悪性腫瘍剤と同様に、本剤についても、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもと、本剤による治療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、患者又は患者の家族に対して、副作用発現の可能性も含め本剤の治療による有効性及び危険性について十分説明し理解を得た上で、同意を得られた患者に対して本剤を投与すること。本剤の投与により発現する可能性のある副作用については、具体的な説明をすること。
- 1.2 間質性肺疾患は、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤（ALK-TKI）の投与により発現することが知られている副作用である。  
本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤投与時には継続的に間質性肺疾患の発現に注意し、当該事象が発現した場合には適切に対応すること（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照）。  
国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）で、重篤な間質性肺疾患及び肺臓炎等の肺毒性がみられている。  
間質性肺疾患の発現状況については「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 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

<解説>

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤なアレルギー反応が発現する可能性がある。投与前には十分な問診を行い、本剤の成分を含む製剤に対し過敏症の既往歴がないか確認すること。  
本剤の組成・性状は「Ⅳ. 1. (2) 製剤の外観及び性状」及び「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 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<sub>2</sub>)、動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)、肺拡散能力 (DL<sub>CO</sub>) 等の検査を行うこと。[1.2、7、9.1.1、11.1.1 参照]

<解説>

8.1 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、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 PaO<sub>2</sub>、SpO<sub>2</sub>、A-aDO<sub>2</sub>、DL<sub>CO</sub> 等の検査を行うこと。(「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.2」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

間質性肺疾患は ALK-TKI の副作用として知られている。本剤の国内外の臨床試験 (Brigatinib-2001 試験及び AP26113-13-301 試験) において、間質性肺疾患、肺臓炎が認められている。また、既存の ALK-TKI の臨床試験では間質性肺疾患を発現し、死亡に至った例が報告されている。

間質性肺疾患の発現状況については「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照。また、間質性肺疾患が発現した場合の本剤の休薬、減量及び中止基準は、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照。

#### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### (1) 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 間質性肺疾患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。[1.2、7、8.1、11.1.1 参照]

<解説>

9.1.1 ALK-TKI の副作用として間質性肺疾患が知られている。(「VIII. 1. 警告内容とその理由 1.2」、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」及び「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照)

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害（eGFR が 30mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満）のある患者

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、副作用の発現に十分注意すること。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]

#### <解説>

重度の腎機能障害患者に本剤を投与した際に、AUC が増加したことが報告されている。本剤の投与に際しては、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。

重度の腎機能障害患者（eGFR < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）及びマッチングした健康成人（eGFR ≥ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>）各 8 例を対象として、ブリグチニブ 90mg を絶食下で単回経口投与した場合のブリグチニブの薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験（AP26113-15-108 試験）の結果、腎機能が正常（eGFR ≥ 90mL/min/1.73m<sup>2</sup>）な健康成人 8 例に対する重度（eGFR < 30mL/min/1.73m<sup>2</sup>）の腎機能障害患者 8 例の非結合型ブリグチニブの C<sub>max, u</sub> 及び AUC<sub>∞, u</sub> の幾何平均値の比は、それぞれ 1.14 及び 1.92 であった（外国人データ）。

#### ■ 重度腎機能障害患者及び健康成人にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したときの非結合型<sup>a)</sup>ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較（外国人データ）[海外第 I 相試験（AP26113-15-108 試験）]

| パラメータ                  | 対象集団            | 幾何平均値<br>(%Geo CV)   | 幾何平均比 <sup>b)</sup><br>(%) (90%CI) |
|------------------------|-----------------|----------------------|------------------------------------|
| C <sub>max, u</sub>    | 健康成人 (N=8)      | 32.29 ng/mL (25.1)   | 113.846 (90.066, 143.906)          |
|                        | 重度腎機能障害患者 (N=8) | 36.76 ng/mL (29.0)   |                                    |
| AUC <sub>last, u</sub> | 健康成人 (N=8)      | 613.1 h·ng/mL (22.4) | 177.207 (142.725, 220.020)         |
|                        | 重度腎機能障害患者 (N=8) | 1086 h·ng/mL (27.3)  |                                    |
| AUC <sub>∞, u</sub>    | 健康成人 (N=8)      | 641.4 h·ng/mL (22.2) | 191.850 (152.290, 241.687)         |
|                        | 重度腎機能障害患者 (N=8) | 1230 h·ng/mL (30.6)  |                                    |

a) ブリグチニブの血漿蛋白非結合率±SD は、健康成人で 9.15±2.22%及び重度腎機能障害患者で 7.92±1.40%であった。

b) 重度腎機能障害患者/健康成人

C<sub>max, u</sub>、AUC<sub>last, u</sub>、AUC<sub>∞, u</sub>：それぞれ非結合型ブリグチニブの C<sub>max</sub>、AUC<sub>last</sub>、AUC<sub>∞</sub>、%Geo CV：%幾何変動係数、CI：信頼区間、eGFR：推算糸球体ろ過量、SD：標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回 90mg を7日間経口投与する。その後、1日1回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(承認時資料：2021年1月)

### (3) 肝機能障害患者

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者

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、副作用の発現に十分注意すること。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。[16.6.2 参照]

<解説>

重度の肝機能障害患者に本剤を投与した際に、AUC が増加することが報告されている。本剤の投与に際しては、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。

軽度～重度の慢性肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A～C) 患者各 6 例及びマッチングした健康成人 9 例を対象として、ブリグチニブ 90mg を絶食下で単回経口投与した場合のブリグチニブの薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討した海外第 I 相試験 (AP26113-15-107 試験) の結果、健康成人 9 例に対する重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者 6 例の非結合型ブリグチニブの  $C_{max, u}$  及び  $AUC_{\infty, u}$  の幾何平均値の比は、それぞれ 1.65 及び 1.37 であった (外国人データ)。

#### ■慢性肝機能障害患者及び健康成人にブリグチニブ 90mg を単回経口投与したときの非結合型<sup>a)</sup>ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較 (外国人データ) [海外第 I 相試験 (AP26113-15-107 試験)]

| パラメータ             | 対象集団             | 幾何平均値 (%Geo CV)     | 幾何平均比 <sup>b)</sup> (%) (90%CI) |
|-------------------|------------------|---------------------|---------------------------------|
| $C_{max, u}$      | 健康成人 (N=9)       | 30.26ng/mL (27.2)   | —                               |
|                   | 軽度肝機能障害患者 (N=6)  | 28.67ng/mL (9.5)    | 94.746 (75.357, 119.123)        |
|                   | 中等度肝機能障害患者 (N=6) | 27.84ng/mL (24.8)   | 92.006 (73.177, 115.678)        |
|                   | 重度肝機能障害患者 (N=6)  | 50.01ng/mL (34.5)   | 165.257 (131.439, 207.777)      |
| $AUC_{last, u}$   | 健康成人 (N=9)       | 581.2h·ng/mL (25.0) | —                               |
|                   | 軽度肝機能障害患者 (N=6)  | 521.7h·ng/mL (24.6) | 89.767 (70.367, 114.515)        |
|                   | 中等度肝機能障害患者 (N=6) | 577.7h·ng/mL (38.3) | 99.409 (77.925, 126.815)        |
|                   | 重度肝機能障害患者 (N=6)  | 781.0h·ng/mL (20.7) | 134.380 (105.339, 171.428)      |
| $AUC_{\infty, u}$ | 健康成人 (N=9)       | 603.3h·ng/mL (25.0) | —                               |
|                   | 軽度肝機能障害患者 (N=6)  | 538.8h·ng/mL (24.9) | 89.315 (69.786, 114.309)        |
|                   | 中等度肝機能障害患者 (N=6) | 600.5h·ng/mL (39.8) | 99.549 (77.783, 127.407)        |
|                   | 重度肝機能障害患者 (N=6)  | 828.9h·ng/mL (20.0) | 137.410 (107.365, 175.862)      |

a) ブリグチニブの血漿蛋白非結合率±SD は、健康成人で 8.54±2.29%、軽度肝機能障害患者で 11.1±3.11%、中等度肝機能障害患者で 10.8±3.48%、重度肝機能障害患者で 23.1±5.72%であった。

b) 各肝機能障害患者/健康成人

$C_{max, u}$ 、 $AUC_{last, u}$ 、 $AUC_{\infty, u}$ ：それぞれ非結合型ブリグチニブの  $C_{max}$ 、 $AUC_{last}$ 、 $AUC_{\infty}$ 、%Geo CV：%幾何変動係数、CI：信頼区間、SD：標準偏差

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(承認時資料：2021年1月)

#### ■参考：〈Child-Pugh 分類〉

|                  | 1点     | 2点      | 3点     |
|------------------|--------|---------|--------|
| 脳 症              | ない     | 軽度      | ときどき昏睡 |
| 腹 水              | ない     | 少量      | 中等量    |
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) | 2.0 未満 | 2.0～3.0 | 3.0 超  |
| 血清アルブミン値 (g/dL)  | 3.5 超  | 2.8～3.5 | 2.8 未満 |
| プロトロンビン活性値 (%)   | 70 超   | 40～70   | 40 未満  |

各項目のポイントを加算してその合計点で分類する。  
 ・ Child-Pugh A：5～6点  
 ・ Child-Pugh B：7～9点  
 ・ Child-Pugh C：10～15点

出典：日本肝癌研究会編、「臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第6版補訂版 (2019年)」(金原出版)

#### (4) 生殖能を有する者

##### 9.4 生殖能を有する者

- 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、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に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]
- 9.4.3 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。反復投与毒性試験（ラット及びサル）で、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 倍及び 0.12 倍の曝露量で精巣毒性（ラットで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値並びに精細管の変性及び精巣上体における精子減少、サルで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値）が認められた。また、これらの精巣、精巣上体に対する作用は、ラットでは回復性がみられなかった<sup>14,15)</sup>。

##### <解説>

- 9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、適切な避妊を行うよう指導すること。  
本剤の胎児に及ぼす影響に関しては、「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照。
- 9.4.2 本剤は、ラットを用いた骨髄小核試験において軽微な小核頻度の上昇が認められたことから、遺伝毒性の可能性がある。パートナーが妊娠する可能性のある男性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること（「VIII. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.2」の項参照）。
- 9.4.3 ラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験において、本剤（7.5、15 及び 25mg/kg/日）を SD ラット（各群雌雄各 25 匹）に 6 ヶ月間にわたって 1 日 1 回強制経口投与したところ、全用量で投与に関連した精巣の縮小及び軟化、精囊／前立腺及び精巣上体の重量低下、精細管の変性及び精巣上体における精子減少等が認められた。認められた所見の多くは回復期間（56 日間）後に回復したが、精巣の各所見の回復は認められなかった。7.5mg/kg/日を投与したラットの血漿中曝露量は、日本人癌患者に本剤 180mg を連日投与したときの定常状態での血漿中曝露量（AUC）の約 0.6 倍と推定される<sup>14)</sup>。  
サル 6 ヶ月間経口投与毒性試験において、本剤（5、10 及び 15mg/kg/日）をカニクイザル（各群雌雄各 5 匹）に 6 ヶ月間にわたって 1 日 1 回強制経口投与したところ、全用量で投与に関連した精巣及び精巣上体の大きさ及び重量の減少等が認められた。これらの変化は回復期間（56 日間）終了後の剖検時には回復性を示した。5mg/kg/日を投与したサルの血漿中曝露量は、日本人癌患者に本剤 180mg を連日投与したときの定常状態での血漿中曝露量（AUC）の約 0.12 倍と推定される<sup>15)</sup>。

(5) 妊婦

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。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約0.5倍の曝露量で胎児重量の低値及び骨格変異が、約0.8倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められている<sup>16</sup>。[9.4.1 参照]

<解説>

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、日本人に最大臨床用量（180mg/日）を投与したときのブリグチニブの曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）の約0.5倍で遅滞を示す著明な胎児重量低値及び胎児骨格所見がみられ、約0.8倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加、並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められた<sup>16</sup>。

本剤は妊娠女性に投与した場合、胎児に有害な影響を及ぼす可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。（「Ⅷ. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2.2 参照]

<解説>

授乳はしないことが望ましい。授乳婦に対する本剤の使用経験はないものの、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児におけるリスクが懸念される。

(7) 小児等

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。

<解説>

本剤は、小児等に対する臨床試験は実施しておらず、小児等での安全性は確立していない。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 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                                    |
| 強い又は中程度の CYP3A 阻害剤<br>イトラコナゾール<br>クラリスロマイシン<br>ジルチアゼム<br>等<br>グレープフルーツ（ジュース）<br>[16.7.1 参照]                             | 本剤の副作用が増強されるおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。 | 左記薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 |
| 強い又は中程度の CYP3A 誘導剤<br>リファンピシン<br>フェニトイン<br>カルバマゼピン<br>等<br>セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品<br>[16.7.2 参照] | 本剤の効果が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。  | 左記薬剤等との併用により本剤の代謝が促進され、本剤の血中濃度が低下するおそれがある。 |

<解説>

本剤は、主に薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝され、CYP3A 阻害剤、CYP3A 誘導剤等と本剤との薬物間相互作用が認められている。

CYP3A 阻害剤やグレープフルーツ（ジュース）との併用により、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇し副作用が増強するおそれがあるため、強い又は中程度の CYP3A 阻害剤との併用は避け、CYP3A 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。また、CYP3A 誘導剤やセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品との併用では、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下し効果が減弱するおそれがあるため、強い又は中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避け、CYP3A 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。

外国人健康成人（18 歳以上 65 歳以下の男性及び女性）を対象として、強い CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール及び強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの薬物間相互作用を検討した海外第 I 相試験（AP26113-15-105 試験）の結果、イトラコナゾール及びリファンピシンとの併用により、本剤の薬物動態学的パラメータに影響が認められた。

## ■CYP 阻害剤及び CYP 誘導剤との薬物相互作用（外国人データ）

外国人健康成人（18～65歳の男女）60例を対象に、ブリグチニブとCYP阻害剤及びCYP誘導剤との薬物相互作用を検討した。

### （1）イトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）の影響

ブリグチニブ1日1回90mgとイトラコナゾール1回200mgを1日2回（1日用量400mg）併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のブリグチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ1.21及び2.01であった（外国人データ）<sup>6)</sup>。

|   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(h·ng/mL) | AUC <sub>120</sub><br>(h·ng/mL) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| A群 <sup>a</sup> ：ブリグチニブ単独                                     | 331.3 (31.9)                | 6452 (28.7)                   | 6139 (28.5)                     |
| B群 <sup>a</sup> ：ブリグチニブ+イトラコナゾール併用                            | 401.4 (38.4)                | 13501 (35.6)                  | 11178 (31.2)                    |
| (B群 <sup>b</sup> -A群 <sup>b</sup> )の%幾何平均(90%CI) <sup>c</sup> | 121.2%<br>(113.3, 129.6)    | 201.2%<br>(183.9, 220.0)      | 182.1%<br>(171.6, 193.2)        |

a：測定値の幾何平均値（%幾何変動係数）、b：対数変換値の最小二乗平均差、c：対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して100を乗じた。

CI：信頼区間

### （2）リファンピシン（強いCYP3A誘導剤）の影響

ブリグチニブ1日1回180mgとリファンピシン1日1回600mgを併用投与したとき、ブリグチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のブリグチニブのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>∞</sub>の幾何平均値の比は、それぞれ0.40及び0.20であった（外国人データ）<sup>6)</sup>。

|   | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | AUC <sub>∞</sub><br>(h·ng/mL) | AUC <sub>120</sub><br>(h·ng/mL) |
|---|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| A群 <sup>a</sup> ：ブリグチニブ単独                                     | 825.9 (31.2)                | 15616 (34.4)                  | 15143 (33.8)                    |
| B群 <sup>a</sup> ：ブリグチニブ+リファンピシン併用                             | 333.9 (29.2)                | 3042 (25.8)                   | 3019 (25.7)                     |
| (B群 <sup>b</sup> -A群 <sup>b</sup> )の%幾何平均(90%CI) <sup>c</sup> | 40.5%<br>(36.8, 44.5)       | 19.6%<br>(18.2, 21.1)         | 20.0%<br>(18.6, 21.6)           |

a：測定値の幾何平均値（%幾何変動係数）、b：対数変換値の最小二乗平均差、c：対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して100を乗じた。

CI：信頼区間

【対象】外国人健康成人（18歳以上65歳以下の男女、BMI18.0以上33.0kg/m<sup>2</sup>以下、体重50.0kg以上）60例（各パート20例）

#### 【方法】

パート1：17～25日目にゲムフィプロジル600mgを1日2回経口投与し、1日目及び21日目に絶食下でブリグチニブ90mgを単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート2：17～27日目にリファンピシン600mgを1日1回経口投与し、1日目及び23日目に絶食下でブリグチニブ180mgを単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート3：17～25日目にイトラコナゾール200mgを1日2回経口投与し、1日目及び21日目に絶食下でブリグチニブ90mgを単回経口投与して血漿中ブリグチニブ濃度を測定した。

パート1については「VII.1.(4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照。

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回90mgを7日間経口投与する。その後、1日1回180mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。



## 8. 副作用

### 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。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 間質性肺疾患（6.3%）

[1.2、7、8.1、9.1.1 参照]

###### 11.1.2 膵炎（頻度不明）

###### 11.1.3 肝機能障害（32.2%）

ALT、AST、AL-P 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。

<解説>

副作用は、国内外の臨床試験成績に基づいて設定した。副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験：72 例）及び海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験：136 例）において本剤が投与された 208 例の結果に基づいて算出した。また、これらの臨床試験以外で報告された副作用は頻度不明とした。

##### 11.1.1

本剤の国内外における臨床試験成績に基づいて設定した。国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）で発現した肺臓炎を含む間質性肺疾患（以下、間質性肺疾患）は、本剤が投与された 208 例（それぞれ 72 例及び 136 例）のうち、それぞれ 6 例及び 7 例に発現した。本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、患者の状態の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量、投与中止やステロイド治療等の適切な処置を行うこと。（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由 1.2」、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照）

### 1) 国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験)

国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験) では、安全性解析対象症例 72 例中 6 例 (8.3%) に間質性肺疾患の副作用が発現した。内訳は肺臓炎が 5 例 (6.9%) 及び間質性肺疾患が 1 例 (1.4%) であった。治験実施計画書の事前規定により、これらは全て重篤として報告された。これら 6 例の副作用のうち、肺臓炎 1 例は Grade 3 と判定された。

間質性肺疾患を発現した 6 例における初回発現までの期間の平均日数±SD (中央値 [最小値-最大値]) は 103.7±80.04 (93.0 [12-220]) 日であり、このうち投与初期 (14 日以内) に発現した症例は肺臓炎 (Grade 2、12 日目) 1 例であった。これら 6 例中 5 例は、ステロイド剤投与の有無にかかわらず本剤の休薬、減量又は中止により改善した。

なお、上記の 6 例以外に 1 例に呼吸困難 (Grade 1~4、3 日目) 及び肺障害 (Grade 3、64 日目) の副作用が認められ、独立データモニタリング委員会により間質性肺疾患と評価された。

以下に、国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験) において発現した間質性肺疾患 6 例の概要を示す。

#### 間質性肺疾患 (副作用) の発現状況 [国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験<sup>a</sup>、N=72)]

| 事象名    | CTCAE v4.03 によるピーク時 Grade 別発現例数 |         |         |         |         | 投与中止<br>例数 | 休薬例数 |
|--------|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|------------|------|
|        | Grade 1                         | Grade 2 | Grade 3 | Grade 4 | Grade 5 |            |      |
| 肺臓炎    | 1                               | 3       | 1       | —       | —       | 2          | 5    |
| 間質性肺疾患 | —                               | 1       | —       | —       | —       | —          | 1    |

\* : データカットオフ : 2020 年 1 月 22 日

#### 本剤と因果関係ありと判断された間質性肺疾患の発現症例

[国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験<sup>a</sup>、N=72)]

| 年齢層<br>性別  | 事象名        | Grade <sup>*1</sup> | 発現<br>までの<br>日数 <sup>*2</sup> | 発現時の<br>投与量       | 本剤に<br>対する<br>処置 | ステロ<br>イド薬 | 抗生<br>物質 | 再投与<br>までの<br>休薬日数 | 再投与<br>時の<br>投与量 | 再発<br>の有無 | 再発時<br>の<br>Grade | 再発<br>までの<br>日数 | 転帰                |
|------------|------------|---------------------|-------------------------------|-------------------|------------------|------------|----------|--------------------|------------------|-----------|-------------------|-----------------|-------------------|
|            |            |                     |                               |                   |                  |            |          | 休薬期間               | 再投与以降            |           |                   |                 |                   |
| 50 代<br>男性 | 肺臓炎        | 1                   | 114 日                         | 180mg             | 休薬               | —          | —        | 10 日               | 180mg            | 有         | 2                 | 1 日             | 回復                |
| 40 代<br>男性 | 肺臓炎        | 2                   | 72 日                          | 90mg              | 休薬<br>減量         | —          | —        | 9 日                | 90mg             | —         | —                 | —               | 回復                |
| 60 代<br>女性 | 肺臓炎        | 2                   | 35 日                          | 120mg             | 休薬<br>減量         | —          | 有        | 8 日                | 90mg             | —         | —                 | —               | 回復                |
| 30 代<br>女性 | 肺臓炎        | 1                   | 169 日                         | 180mg             | 休薬               | —          | —        | 15 日               | 90mg             | —         | —                 | —               | 未回復 <sup>*3</sup> |
| 60 代<br>女性 | 肺臓炎        | 3                   | 12 日                          | 180mg             | 休薬<br>中止         | 有          | 有        | —                  | —                | —         | —                 | —               | 軽快                |
| 30 代<br>女性 | 間質性<br>肺疾患 | 2                   | 220 日                         | 休薬中 <sup>*4</sup> | 休薬               | 有          | —        | —                  | —                | —         | —                 | —               | 未回復               |

\*1 : 事象の悪化が認められた場合は、一番高い重症度を記載した。

\*2 : 当該症例の最初の発現日を記載した。

\*3 : 本事象は既定の胸部 CT 検査で確認された肺臓炎で、15 日間の休薬で回復と判断され、本剤 90mg/日にて投与を再開し 7 日後に 180mg/日に増量した。しかし、既定の胸部 CT 検査 (226 日目) で肺炎像が認められ、その後も変化がみられなかったため、最終的な評価は未回復と判定された。

\*4 : 既定の胸部 CT 検査で間質性肺疾患が確認され本剤を休薬したが、その後 Grade 2 に増悪し、同時に進行 (脳転移の増殖) が確認されたことにより試験中止となった。試験中止 15 日後より後続治療が開始され、42 日後に胸部 CT と自覚症状から本事象は回復と判定された。

a : データカットオフ : 2020 年 1 月 22 日

## 症例概要（国内第Ⅱ相試験：Brigatinib-2001 試験）

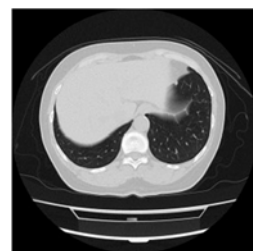
国内第Ⅱ相試験において、本剤の投与初期に間質性肺疾患を発現した症例（1例）及び本剤の投与により間質性肺疾患を発現した後に本剤を再投与した症例（代表例1例）について、休薬又は再投与の実施状況を示した（当該事象のみ記載）。

本剤投与時（用量調整後の再投与時も含む）には継続的に間質性肺疾患の発現に注意し、間質性肺疾患が発現した（又は疑われる）場合には、休薬、減量又は中止等の適切な処置を行うこと。

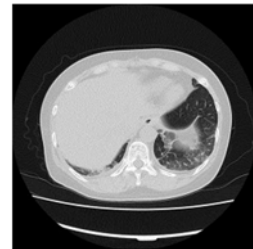
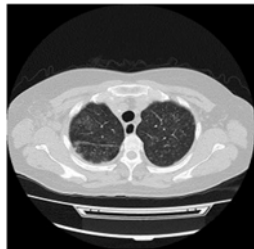
### ■症例1 副作用名：肺臓炎

|                  |  |
|------------------|--|
| 年齢及び性別           | 60代・女性   |
| 合併症、既往歴          | 合併症：うつ病、坐骨神経痛、造影剤アレルギー、血中クレアチニン増加、便秘、腰椎椎間板ヘルニア<br>既往歴：子宮筋腫、卵巣新生物、腎癌、胃潰瘍、大腸ポリープ、虫垂炎   |
| 発現時期             | 投与12日目   |
| 当該副作用に対して使用された薬剤 | ステロイド、抗菌薬  |
| 転帰               | 回復   |
| 経過及び処置           |  |
| 投与1日目            | 本剤を投与開始（90mg/日）。   |
| 投与8日目            | 本剤を180mg/日に増量。   |
| 投与15日目           | 定期来院日。投与12日目より感冒症状が発現。14日目から倦怠感が増悪し、体温37.0℃。来院時の体温38.5℃、酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）90%（room air）で、労作時に呼吸困難あり。CRP28.72mg/dL、白血球数19,700/μL、プロカルシトニン0.5ng/mL（基準値：0.0-0.5ng/mL）、KL-6334U/mL（基準値：0-500U/mL）。<br>胸部X線及び胸部CTでは、左下葉にびまん性のすりガラス陰影あり。<br>以上から、薬剤性肺炎を疑い、精密検査と治療のため入院。<br>低酸素血症（酸素分圧 [pO <sub>2</sub> ] 50.5mmHg）のため酸素1L/分の経鼻投与を開始、本剤投与を休止。<br>細菌性肺炎を考慮してアジスロマイシン及びセフトリアキソンナトリウムの投与を開始。血液及び喀痰培養でグラム染色による細菌未検出のため、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン [mPSL] 1000mg/日）を開始。 |
| 投与16日目           | 体温は36℃台、SpO <sub>2</sub> は90%台前半（経鼻投与により酸素1-2L/分投与）。   |
| 投与18日目           | CRP9.34mg/dL、白血球数15,100/μL、プロカルシトニン0.1、サーファクタントタンパク質D123.0。<br>mPSLを50mg/日に減量し、酸素投与中止。SpO <sub>2</sub> 98%（room air）、体温36℃台。<br>BALの結果は細胞数510,000/mLで、好中球36%、好酸球20%及び肺胞マクロファージ36%であり、細菌は検出されなかった。  |
| 投与21日目           | CRP2.48mg/dL、白血球数12,500/μL、プロカルシトニン0.1未満で、胸部CTでは両肺野の陰影が著明に改善。  |
| 投与23日目           | BALから細菌が検出されず、ステロイド治療で改善したことから薬剤性肺臓炎と判断し、治験実施計画書に従って、本剤の投与を中止した。<br>mPSLを40mg/日に減量し、以降漸減しながら中止していく予定。  |
| 投与29日目           | mPSLを25mg/日に減量し、内服へ変更。   |
| 投与32日目           | 肺臓炎は軽快し退院。   |
| 投与73日目           | CRP1.44mg/dL、白血球数11,100/μL、SpO <sub>2</sub> 98%で、胸部X線では肺野の陰影は改善が持続。肺臓炎の転帰は回復と判断。ステロイドは漸減し5mg/日で内服中。最終的には中止予定。  |

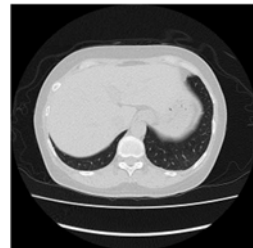
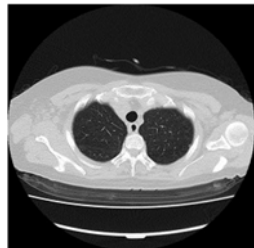
本剤投与  
開始前



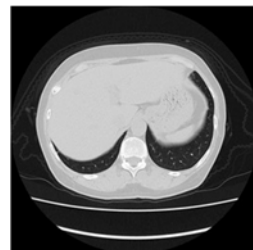
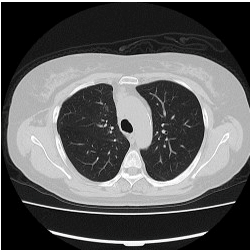
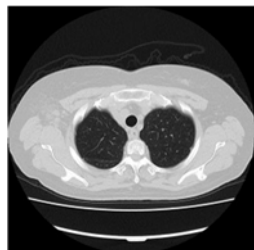
投与  
15 日目



投与  
21 日目



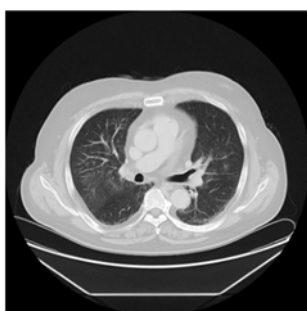
投与  
52 日目



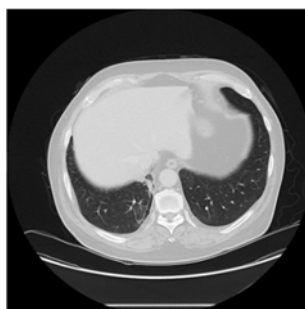
■症例 2 副作用名：肺臓炎

|                  |   |
|------------------|---|
| 年齢及び性別           | 50代・男性  |
| 合併症、既往歴          | 合併症：不眠症、高血圧、うつ病、腰部脊柱管狭窄症、筋痙縮<br>既往歴：憩室炎、結腸直腸癌   |
| 発現時期             | 投与 114 日目（初回発現）<br>投与 127 日目（再投与後の再発）   |
| 当該副作用に対して使用された薬剤 | ステロイド   |
| 転帰               | 初回発現：回復<br>再投与後の再発：回復   |
| 経過及び処置           |   |
| 投与 1 日目          | 本剤を投与開始（90mg/日）。  |
| 投与 8 日目          | 本剤を 180mg/日に増量。   |
| 投与 115 日目        | 投与 114 日目に実施した胸部 CT で、両肺にすりガラス陰影が認められ、肺臓炎（Grade 1）と判断。本剤の投与を休止した。   |
| 投与 125 日目        | 胸部 CT にて肺臓炎は Grade 0 に回復したと判断し、治験実施計画書に従って、減量せず、本剤を同用量（180mg/日）で再開した。   |
| 投与 127 日目        | 呼吸困難の訴えで来院。来院時の酸素飽和度（SpO <sub>2</sub> ）は 88-90%で、胸部 X 線所見では主に両側下肺野に気道透過性の低下がみられ、胸部 CT では両側性びまん性間質陰影が示された。<br>精密検査と肺臓炎（Grade 2）の治療のために入院が必要と判断した。プレドニゾロン 80mg を開始。 |
| 投与 132 日目        | 胸部 CT 所見では、肺臓炎が改善し、Grade 0 に回復したと判断した。  |
| 投与 140 日目        | 経過が良好なことから退院した。   |

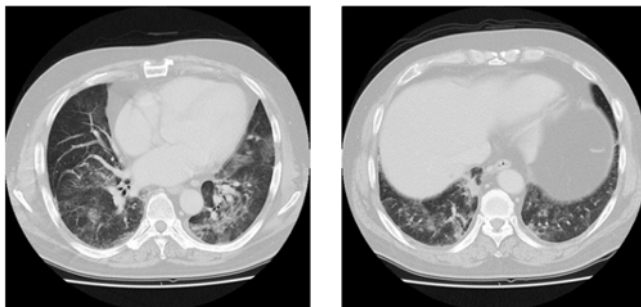
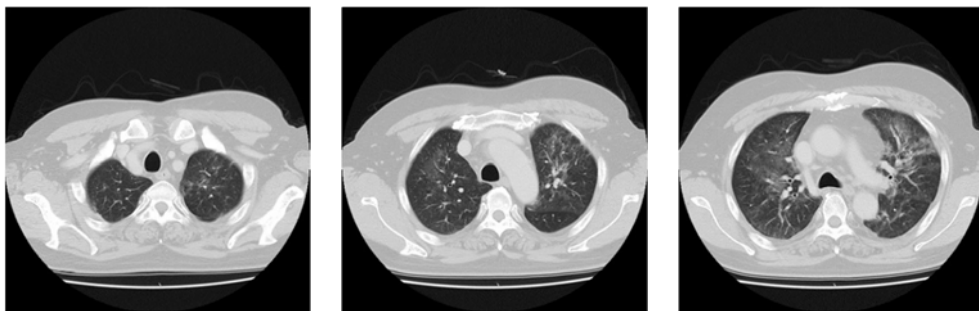
投与  
114 日目



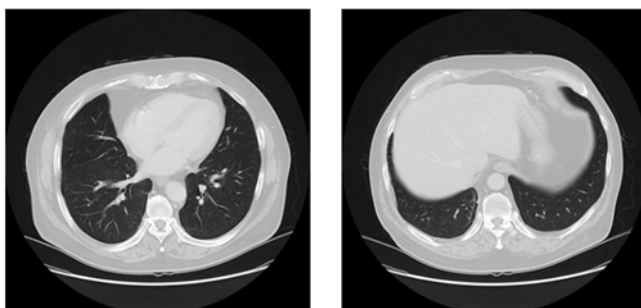
投与  
125 日目



投与  
127 日目



投与  
170 日目



## 2) 海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験)

海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験) で本剤 90mg 1 日 1 回を 7 日間投与後 180mg 1 日 1 回で維持する投与群で発現した、本剤と因果関係ありと判断された間質性肺疾患の一覧を示す。

### 間質性肺疾患の詳細 [海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験\* : 安全性解析対象集団) (N=136)]

| 有害事象名  | 全副作用    | Grade 3 以上の副作用 |
|--------|---------|----------------|
| 肺臓炎    | 4 (2.9) | 2 (1.5)        |
| 間質性肺疾患 | 3 (2.2) | 2 (1.5)        |

n (%), MedDRA version 22.0

\* : データカットオフ 2019 年 6 月 28 日

### 間質性肺疾患の一覧 [海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験\*)]

| 年齢   | 性別 | 事象名    | Grade | 本剤投与開始から発現までの日数 (発現時の投与量) | 本剤に対する処置                                    | 転帰                  |
|------|----|--------|-------|---------------------------|---|---------------------|
| 50 代 | 男性 | 間質性肺疾患 | 4     | 3 (90mg)                  | 中止  | Grade 1 に軽快         |
| 50 代 | 女性 | 肺臓炎    | 3     | 8 (90mg)                  | 中止  | 回復                  |
| 80 代 | 男性 | 肺臓炎    | 2     | 8 (90mg)                  | 休薬後、60mg で再開。<br>5 日後、Grade 3 の肺臓炎再発により、中止。 | 回復                  |
| 70 代 | 男性 | 間質性肺疾患 | 3     | 3 (90mg)                  | 中止  | Grade 2 に軽快         |
| 70 代 | 女性 | 肺臓炎    | 1     | 83 (180mg)                | 休薬後、120mg で再開。<br>Grade 1 の肺臓炎再発により、中止。     | 初発 : 回復<br>再発 : 未回復 |
| 50 代 | 男性 | 肺臓炎    | 2     | 377 (180mg)               | 休薬後、90mg で再開。                               | 回復                  |
| 70 代 | 男性 | 間質性肺疾患 | 2     | 417 (180mg)               | 減量、休薬後、90mg で再開。                            | 回復                  |
|      |    | 肺臓炎    | 2     | 603 (90mg)                | 90mg で継続。                                   | 回復                  |

\* : データカットオフ 2019 年 6 月 28 日

### 11.1.2

本剤の国内外における臨床試験成績に基づいて設定した。本剤の申請に用いた主要な臨床試験で発現した有害事象のうち、臨床検査評価に基づく膵臓関連事象と臨床上の膵炎の両方を対象に検討した。

国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）では、臨床的に膵炎と判断された事象は認められなかった。また、アミラーゼ及びリパーゼの増加を含む膵臓関連事象については複数の報告があり、これらは膵炎の徴候である可能性がある。

#### 1) 国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）

膵臓関連事象（副作用）は 48.6%（35/72 例）に認められ、Grade 3 以上は 15.3%（11/72 例）であった。

膵臓関連事象（副作用）は全てリパーゼ増加とアミラーゼ増加であり、35 例のうちアミラーゼ増加のみ発現した症例は 12 例、リパーゼ増加のみ発現した症例は 13 例、アミラーゼとリパーゼの両方が増加を発現した症例が 10 例であった。

重篤な膵臓関連事象（副作用）は 1 例（1.4%）に認められ、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加（いずれも Grade 4）であった。

#### 膵臓関連事象の詳細 [国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験\*：安全性解析対象集団）（N=72）]

| 膵臓関連事象  | 全副作用      | Grade 3 以上の副作用 |
|---------|-----------|----------------|
| 発現例数    | 35 (48.6) | 11 (15.3)      |
| リパーゼ増加  | 23 (31.9) | 10 (13.9)      |
| アミラーゼ増加 | 22 (30.6) | 3 (4.2)        |

n (%), MedDRA version 22.0

\*：データカットオフ 2020 年 1 月 22 日

#### 2) 海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）

本剤 90mg 1 日 1 回を 7 日間投与後 180mg 1 日 1 回で維持する投与群の膵臓関連事象（副作用）は 25.7%（35/136 例）に認められ、Grade 3 以上は 15.4%（21/136 例）であった。

#### 膵臓関連事象の詳細 [海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験\*：安全性解析対象集団）（N=136）]

| 膵臓関連事象   | 全副作用      | Grade 3 以上の副作用 |
|----------|-----------|----------------|
| 発現例数     | 35 (25.7) | 21 (15.4)      |
| リパーゼ増加   | 30 (22.1) | 17 (12.5)      |
| アミラーゼ増加  | 24 (17.6) | 8 (5.9)        |
| 高アミラーゼ血症 | 2 (1.5)   | 2 (1.5)        |

n (%), MedDRA version 22.0

\*：データカットオフ 2019 年 6 月 28 日



### 11.1.3

本剤の国内外における臨床試験成績に基づいて設定した。

国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）及び海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）で発現した肝機能障害は、本剤が投与された 208 例（それぞれ 72 例及び 136 例）のうち、それぞれ 28 例及び 39 例に発現した。

#### 1) 国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）

肝臓関連事象（副作用）は 38.9%（28/72 例）に認められ、Grade 3 以上は 4.2%（3/72 例）であった。重篤な肝臓関連事象（副作用）は 1 例（1.4%）に認められ、Grade 2 の肝機能異常であった。

#### 肝臓関連事象の詳細 [国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験\*：安全性解析対象集団）（N=72）]

| 肝臓関連事象    | 全副作用      | Grade 3 以上の副作用 |
|-----------|-----------|----------------|
| 発現例数      | 28 (38.9) | 3 (4.2)        |
| 肝機能異常     | 6 (8.3)   | 1 (1.4)        |
| AST 増加    | 21 (29.2) | 1 (1.4)        |
| ALT 増加    | 13 (18.1) | 0              |
| 血中 ALP 増加 | 10 (13.9) | 1 (1.4)        |
| γ-GTP 増加  | 1 (1.4)   | 1 (1.4)        |
| 低 ALB 血症  | 1 (1.4)   | 0              |

n (%), MedDRA version 22.0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALB：アルブミン

\*：データカットオフ 2020 年 1 月 22 日

#### 2) 海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験）

本剤 90mg 1 日 1 回を 7 日間投与後 180mg 1 日 1 回で維持する投与群の肝臓関連事象（副作用）は 28.7%（39/136 例）に認められ、Grade 3 以上は 5.9%（8/136 例）であった。

#### 肝臓関連事象の詳細 [海外第Ⅲ相試験（AP26113-13-301 試験\*：安全性解析対象集団）（N=136）]

| 肝臓関連事象       | 全副作用      | Grade 3 以上の副作用 |
|--------------|-----------|----------------|
| 発現例数         | 39 (28.7) | 8 (5.9)        |
| AST 増加       | 29 (21.3) | 3 (2.2)        |
| ALT 増加       | 24 (17.6) | 2 (1.5)        |
| 血中 ALP 増加    | 13 (9.6)  | 2 (1.5)        |
| γ-GTP 増加     | 2 (1.5)   | 1 (0.7)        |
| 血中 BIL 増加    | 1 (0.7)   | 0              |
| トランスアミナーゼ上昇  | 2 (1.5)   | 1 (0.7)        |
| 肝細胞損傷        | 1 (0.7)   | 1 (0.7)        |
| 肝毒性          | 1 (0.7)   | 0              |
| 高トランスアミナーゼ血症 | 1 (0.7)   | 1 (0.7)        |
| トランスアミナーゼ異常  | 1 (0.7)   | 1 (0.7)        |

n (%), MedDRA version 22.0

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ、γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、BIL：ビリルビン

\*：データカットオフ 2019 年 6 月 28 日

(2) その他の副作用

| 11.2 その他の副作用 |                |                   |  |                    |
|--------------|----------------|-------------------|--|--------------------|
|              | 20%以上          | 5～20%未満           | 5%未満   | 頻度不明               |
| 呼吸器          |                | 咳嗽                | 呼吸困難、肺炎  | 上気道感染              |
| 血液           |                |                   | 好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、貧血、リンパ球減少症  | 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 |
| 循環器          | 高血圧            |                   | 徐脈、心電図 QT 延長、頻脈  | 動悸                 |
| 消化器          | 下痢 (40.4%)、悪心  | 口内炎、嘔吐、便秘、食欲減退、腹痛 | 口内乾燥、消化不良  | 鼓腸                 |
| 精神神経系        |                |                   | 頭痛、味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、不眠症  | 記憶障害               |
| 筋・骨格系        | CK 上昇 (54.8%)  | 筋肉痛               | 関節痛、四肢痛  | 筋骨格系胸痛、筋骨格硬直       |
| 肝臓           |                |                   | LDH 上昇   |                    |
| 皮膚           | 発疹             | 光線過敏性反応、そう痒症      | 皮膚乾燥   |                    |
| その他          | リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇 | 疲労                | 血中クレアチニン上昇、血中コレステロール上昇、非心臓性胸痛、疼痛、発熱、浮腫、高血糖、視力障害、体重減少、高インスリン血症、高尿酸血症、低リン酸血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、高カルシウム血症 | 胸部不快感              |

<解説>

本剤の国内外における臨床試験成績に基づいて設定した。副作用の発現頻度は、国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験：72 例) 及び海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験：136 例) において本剤が投与された 208 例の結果に基づいて算出した。

また、これらの臨床試験以外で報告された副作用は頻度不明とした。

◆承認時までの副作用プロファイル

1) 国内第Ⅱ相試験 (Brigatinib-2001 試験)

■副作用の発現状況

|                 |           |
|-----------------|-----------|
|                 | 本剤群       |
| 安全性解析対象例数       | 72        |
| すべての副作用発現例数 (%) | 71 (98.6) |

■副作用の種類別発現頻度 (発現頻度が 10%以上)

| 副作用                   | すべての副作用<br>例数 (%) | Grade 3 以上の副作用<br>例数 (%) |
|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 54 (75.0)         | 14 (19.4)                |
| 下痢                    | 29 (40.3)         | 0                        |
| 高血圧                   | 27 (37.5)         | 7 (9.7)                  |
| 悪心                    | 24 (33.3)         | 0                        |
| リパーゼ増加                | 23 (31.9)         | 10 (13.9)                |
| アミラーゼ増加               | 22 (30.6)         | 3 (4.2)                  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 21 (29.2)         | 1 (1.4)                  |
| 口内炎                   | 20 (27.8)         | 1 (1.4)                  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 13 (18.1)         | 0                        |
| 発疹                    | 12 (16.7)         | 1 (1.4)                  |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 10 (13.9)         | 1 (1.4)                  |
| 嘔吐                    | 9 (12.5)          | 1 (1.4)                  |

本表は、MedDRA 第 22.0 版に記載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたもののうち最も高い Grade に含めて集計した。

(2020 年 1 月 22 日データカットオフ)

注意：本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

## 2) 海外第Ⅲ相試験 (AP26113-13-301 試験)

### ■副作用の発現状況

|                 | 本剤群        | クリゾチニブ群    |
|-----------------|------------|------------|
| 安全性解析対象例数       | 136        | 137        |
| すべての副作用発現例数 (%) | 124 (91.2) | 131 (95.6) |

本剤群：本剤を1日1回90mgを7日間投与後、1日1回180mgを維持用量として継続投与

クリゾチニブ群：クリゾチニブ250mgを1日2回経口投与

### ■副作用の種類別発現頻度 (いずれかの群で副作用発現頻度が10%以上)

| 副作用                   | すべての副作用<br>例数 (%) |           | Grade 3以上の副作用<br>例数 (%) |          |
|-----------------------|-------------------|-----------|-------------------------|----------|
|                       | 本剤群               | クリゾチニブ群   | 本剤群                     | クリゾチニブ群  |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加      | 60 (44.1)         | 21 (15.3) | 32 (23.5)               | 1 (0.7)  |
| 下痢                    | 55 (40.4)         | 72 (52.6) | 1 (0.7)                 | 4 (2.9)  |
| 悪心                    | 31 (22.8)         | 69 (50.4) | 2 (1.5)                 | 3 (2.2)  |
| リパーゼ増加                | 30 (22.1)         | 16 (11.7) | 17 (12.5)               | 5 (3.6)  |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 29 (21.3)         | 32 (23.4) | 3 (2.2)                 | 7 (5.1)  |
| アミラーゼ増加               | 24 (17.6)         | 9 (6.6)   | 8 (5.9)                 | 1 (0.7)  |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加    | 24 (17.6)         | 45 (32.8) | 2 (1.5)                 | 11 (8.0) |
| 高血圧                   | 23 (16.9)         | 2 (1.5)   | 10 (7.4)                | 0        |
| そう痒症                  | 18 (13.2)         | 3 (2.2)   | 1 (0.7)                 | 1 (0.7)  |
| 疲労                    | 13 (9.6)          | 18 (13.1) | 0                       | 0        |
| 血中アルカリホスファターゼ増加       | 13 (9.6)          | 14 (10.2) | 2 (1.5)                 | 0        |
| 嘔吐                    | 12 (8.8)          | 41 (29.9) | 0                       | 1 (0.7)  |
| 無力症                   | 9 (6.6)           | 16 (11.7) | 0                       | 1 (0.7)  |
| 便秘                    | 8 (5.9)           | 32 (23.4) | 0                       | 0        |
| 食欲減退                  | 7 (5.1)           | 18 (13.1) | 0                       | 0        |
| 浮動性めまい                | 6 (4.4)           | 16 (11.7) | 0                       | 0        |
| 徐脈                    | 5 (3.7)           | 16 (11.7) | 1 (0.7)                 | 0        |
| 味覚異常                  | 4 (2.9)           | 17 (12.4) | 0                       | 0        |
| 上腹部痛                  | 3 (2.2)           | 14 (10.2) | 0                       | 1 (0.7)  |
| 末梢性浮腫                 | 3 (2.2)           | 47 (34.3) | 0                       | 1 (0.7)  |
| 好中球数減少                | 2 (1.5)           | 14 (10.2) | 0                       | 7 (5.1)  |
| 光視症                   | 0                 | 27 (19.7) | 0                       | 1 (0.7)  |
| 視覚障害                  | 0                 | 23 (16.8) | 0                       | 0        |

本表は、MedDRA 第22.0版に記載されている用語 (Preferred Term：基本語) で表示している。

同一の患者が同じ有害事象を複数報告した場合は、報告されたもののうち最も高いGradeに含めて集計した。

(2019年6月28日データカットオフ)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 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。

<解説>

14.1 PTP 包装を用いる薬剤の共通の注意事項である。

PTP シートを患者が誤って内服してしまう事故が報告されている。PTP シートの誤飲は、消化管裂傷や穿孔など重大な結果を招くことから、厚生労働省や国民生活センター、日本医療機能評価機構などからも注意喚起されている。

PTP シートの誤飲は、病院内でも自宅でも起こっているため、院内での与薬の際には PTP シートから薬剤を取り出して渡す、また、自宅で内服加療する患者や退院する患者にも、PTP シートを切り離さず、シートから取り出して内服することを説明するなど、注意すること。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 反復投与毒性試験（ラット）で、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.6 倍の曝露量で非回復性の白内障及び網膜変性が認められた<sup>14)</sup>。

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用に起因した小核誘発性を持つと考えられたが、変異原性又は染色体構造異常誘発性は無いと考えられた。[9.4.2、9.6 参照]

<解説>

15.2.1 ラットの 6 ヶ月間経口投与毒性試験において、本剤（7.5、15 及び 25mg/kg/日）をラット（各群雌雄各 25 匹）に 6 ヶ月間にわたって 1 日 1 回強制経口投与したところ、全用量で投与に関連した白内障及び網膜変性等が認められた。認められた所見の多くは回復期間後に回復したが、白内障及び網膜変性を含む一部の所見は回復が認められなかった。7.5mg/kg/日を投与したラットの血漿中曝露量は、日本人癌患者に本剤 180mg を連日投与したときの定常状態での血漿中曝露量（AUC）の約 0.6 倍と推定される<sup>14)</sup>。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）

なお、国内第Ⅱ相試験（Brigatinib-2001 試験）では、視覚障害関連の副作用が 72 例中 3 例（4.2%）に認められた（眼痛、霧視及び視力障害各 1 例）。Grade 3 以上及び重篤な視覚障害関連の副作用は認められなかった。

15.2.2 ほ乳類細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験において倍数体細胞数の増加が認められている。染色体構造異常細胞数の増加は認められなかったことから、この小核誘発作用は異数性誘発能（細胞の紡錘体装置の障害により、染色体の均等分配が出来なくなる作用）に関連する異常と判断された。

また、ラット小核試験では、本剤の 2 日間の強制経口投与により 50mg/kg/日以上で小核頻度の有意な上昇が認められ、最大耐量（MTD）である 125mg/kg/日ではコントロール群の

2倍を超える小核頻度の上昇が認められた。

以上から、本剤は有糸分裂プロセスを阻害して染色体の数的異常を誘発し、核内倍加した染色体をもつ細胞数の増加によって細胞周期の進行を阻害する可能性があり、染色体異常を誘発することで遺伝毒性を示す可能性がある。

ただし、ラットにおける小核頻度の上昇は50mg/kg/日でコントロール群の2倍位未満であり、かつ125mg/kg/日における推定曝露量は、最大臨床用量（180mg/日）を投与した日本人の曝露量（AUC<sub>0-24</sub>）の約3倍であり、さらに染色体構造異常細胞数の増加がみられなかったことから、ヒトで小核が誘発されるリスクは低いと考えられる。

また、本剤の *in vitro* における細菌を用いた復帰突然変異試験では遺伝毒性を示さなかった。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

| 試験項目           | 動物種/<br>系統                           | 性別<br>動物数/群 | 投与期間/<br>投与経路   | 投与量<br>(mg/kg <sup>a</sup> ) | 主要所見・試験結果<br>(mg/kg <sup>a</sup> )   |
|----------------|--------------------------------------|-------------|-----------------|------------------------------|--|
| 中枢神経系          | ラット<br>/SD                           | 雄<br>8/群    | 単回/<br>経口       | 0、25、50、100                  | ・中枢神経系作用は認められず<br>・無作用量 $\geq$ 100 (ヒトの1.7倍 <sup>b</sup> )   |
| 心血管系           | hERG<br>K チャネル<br>発現<br>HEK293<br>細胞 | —           | <i>in vitro</i> | 0、0.1、1、<br>10 $\mu$ mol/L   | ブリグチニブのIC <sub>50</sub> >10 $\mu$ mol/L  |
| 心血管系及び<br>呼吸系  | サル/<br>カニクイ<br>(テレメ<br>トリー装<br>置装着)  | 雄<br>4/群    | 単回/経口           | 0、10、20、30                   | 心血管系作用：<br>・急性作用（投与1～6時間後）：<br>心拍数低下（8～10%）（全用量）、<br>脈圧低下（8～9%）（20及び30）<br>・遅発性作用（投与32～42時間後）：<br>心拍数増加（20及び30）、収縮期<br>血圧上昇（全用量）、拡張期血圧上<br>昇（30）、平均動脈圧上昇（30）、<br>体温上昇（30）<br>・心電図波形・心電図間隔：変化なし<br>呼吸系作用：<br>・遅発性作用（投与19～42時間後）：<br>呼吸数の増加（20及び30）<br>・分時換気量：変化なし<br>無作用量：特定できず |
| 腎臓系<br>(腎機能評価) | ラット/<br>SD                           | 雄<br>8/群    | 経口              | 0、25、50、100                  | ・全用量：血中尿素窒素・クレアチ<br>ニン上昇<br>・50以上：血中グルコース及びクレア<br>チンキナーゼ上昇、血中トリグリセ<br>リド及びリン酸の低下、尿中リン排<br>泄率上昇、尿中クレアチニン低下<br>・100：尿中ナトリウム排泄率上昇<br>無作用量：25（ヒトの0.9倍 <sup>b</sup> ）   |

a： *in vitro* 試験を除く

HEK：ヒト胎児腎、hERG：human ether-a-go-go related gene（ヒトカリウムイオンチャンネルをコードする遺伝子）、IC<sub>50</sub>：50%阻害濃度、SD：Sprague Dawley

b：ヒト（日本人）にブリグチニブを180mg/日投与した時のC<sub>max</sub>値（2,119ng/mL）に対する曝露量の比

（承認時資料：2021年1月）

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

| 動物種/系統<br>性別・動物数/群  | 投与量<br>(mg/kg)          | 最大非致死量<br>(mg/kg) | 試験結果<br>(mg/kg)  |
|---------------------|-------------------------|-------------------|--|
| マウス/CD-1<br>雌雄各 5 例 | 0、50、75、<br>125、250、400 | 75                | <ul style="list-style-type: none"> <li>125、250、400 の死亡率はそれぞれ 40%、90%、100% で、自発運動の低下、腹臥位及び痙攣</li> <li>経口 LD<sub>50</sub> : 149</li> </ul>   |
| ラット/SD<br>雌雄各 5 例   | 0、50、75、<br>125、250、400 | 125               | <ul style="list-style-type: none"> <li>250、400 の死亡率はそれぞれ 90%、100% で、自発運動の低下、鎮静、被毛の乱れ、斜視及び体重減少</li> <li>経口 LD<sub>50</sub> : 174</li> </ul> |

SD : Sprague Dawley、LD<sub>50</sub> : 50%致死量

(承認時資料 : 2021 年 1 月)

### (2) 反復投与毒性試験

| 動物種/系統<br>性別・動物数/群                | 投与量<br>(mg/kg/日) /<br>投与経路 | 投与期間                       | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                            | 試験結果<br>(mg/kg/日)  |
|-----------------------------------|----------------------------|----------------------------|--|--|
| ラット/SD<br>雌雄各 15 例                | 0、15、30、60<br>/経口          | 28 日間<br>(回復期間 :<br>28 日間) | 15<br>(0.7 倍 <sup>a</sup> )                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>30 以上で死亡</li> <li>全用量で体重及び摂餌量の減少、臨床病理検査値への影響あり、いずれも回復期間終了時に回復</li> <li>30 又は 60 で複数の器官で免疫応答性の変化、器官重量、肉眼所見又は病理組織学的所見 (主に大腿骨、骨髄、胃、脾臓及び胸腺)、病変の発現率/重症度の多くは用量依存性あり、回復期間終了時に回復</li> </ul>                                       |
| ラット/SD <sup>14)</sup><br>雌雄各 25 例 | 0、7.5、15、25<br>/経口         | 6 ヶ月間<br>(回復期間 :<br>56 日間) | <7.5<br>STD10 : 7.5<br>(0.6 倍 <sup>a</sup> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>15 以上で死亡</li> <li>全用量で体重及び摂餌量の減少、白内障及び網膜変性、腎臓の変色、胸腺の縮小、精巣の縮小及び軟化、脾臓、胸腺、下垂体、精巣、精囊/前立腺及び精巣上体の重量減少、臨床病理検査の関連所見を伴う肝臓及び腎臓の壊死、脾臓萎縮、胸腺及びリンパ節の細胞密度の低下、精巣の変性及び心筋の変性、回復期間終了時に完全又は部分的に回復 (白内障、網膜変性、精巣の各所見、血清中 GGT の高値を除く)</li> </ul> |



| 動物種/系統<br>性別・動物数/群                  | 投与量<br>(mg/kg/日) /<br>投与経路 | 投与期間                    | 無毒性量<br>(mg/kg/日)                      | 試験結果<br>(mg/kg/日)  |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------|--|--|
| サル<br>/カニクイ<br>雌雄各3例                | 0、7.5、15、45<br>/経口         | 28日間<br>(回復期間：<br>28日間) | 7.5<br>(0.1倍 <sup>a</sup> )            | <ul style="list-style-type: none"> <li>・45で死亡</li> <li>・7.5で血中インスリン増加</li> <li>・15及び45でグルコースの軽微な増加、AST及びALT増加、骨髄の細胞充実性の低下並びに胸腺のリンパ組織の萎縮/壊死、いずれも回復性あり</li> </ul>  |
| サル<br>/カニクイ <sup>15)</sup><br>雌雄各5例 | 0、5、10、15<br>/経口           | 6ヵ月間<br>(回復期間：<br>56日間) | <5<br>HNSTD：10<br>(0.2倍 <sup>a</sup> ) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・15で死亡、一般状態の変化として自発運動の低下、失調性歩行、円背位、削瘦、体部/四肢の蒼白/低温、皮膚弛緩及び便所見</li> <li>・全用量で臨床病理検査値の変化、腎臓、消化管、リンパ器官及び胸腺の病理組織学的変化、さらに脾臓、精巣、下垂体及び胸腺の器官重量の減少(回復期間終了時には部分的に回復)</li> </ul> |

a：ヒト(日本人)にブリグチニブを180mg/日投与したときのAUC<sub>0-24</sub>(31,130h・ng/mL)に対する曝露量の比  
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量、STD10：供試動物の10%に重篤な毒性が発現する用量、SD：Sprague Dawley

(承認時資料：2021年1月)

### (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌株(TA1535、TA1537、TA98、TA100)及び大腸菌株WP2 uvrAに、ラット肝酵素(S9 mix)の存在下及び非存在下で、ブリグチニブ(最高濃度5000µg/プレート)の復帰突然変異試験(*in vitro*)を実施した。ブリグチニブ曝露後の復帰変異コロニー数は、S9 mixの添加/非添加にかかわらず、いずれの菌株でも増加は認められなかったことから、ブリグチニブは細菌を用いた復帰突然変異試験において、遺伝毒性を示さなかった。

また、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験(最高濃度500µg/mL)において、ブリグチニブは遺伝毒性を示さなかった。

ブリグチニブ0、10、25、50、125mg/kg/日をラット(雄5例/群)に2日間強制経口投与した骨髄小核試験において、50mg/kg/日で小核頻度の上昇が認められたが、溶媒対照に比べて2倍未満だった。28日間ラット試験における30mg/kg/日及び60mg/kg/日の初回投与後TKパラメーターから50mg/kg/日投与時の全身曝露量は33,572 h・ng/mLと予想され、日本人に180mg/日を投与したときのAUC<sub>0-24</sub>(31,130 h・ng/mL)と同等であった。これらから、ブリグチニブはラットにおいて染色体異常を誘発することで遺伝毒性を示す可能性があると考えられた。

(承認時資料：2021年1月)

### (4) がん原性試験

ICH S9 ガイダンスに従って、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験<sup>16)</sup>

妊娠6～17日の雌ラット(20例/群)にブリグチニブ0、5、12.5、25mg/kg/日を経口投与し、着床から硬口蓋閉鎖までの胚及び胎児発生に対する作用を評価したところ、25mg/kg/日で母動物の体重低値(胎児数の低値及び胎児体重の低値との関連性が示唆)、吸収胚数及び着床後死亡率の増加、12.5及び25mg/kg/日で遅滞を示す著明な胎児重量低値及び胎児骨格所見、並びに25mg/kg/日で形態異常(外表、内臓及び骨格)が示された。

以上から、胚・胎児の無毒性量は5mg/kg/日(母動物の全身曝露量は、日本人に180mg/日を投与したときのAUC<sub>0-24</sub>の約0.2倍)及び母動物毒性の無毒性量は12.5mg/kg/日(同様に約0.5倍)と判断された。なお、吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに形態異常(外表、内臓及び骨格)が認められた25mg/kg/日投与時の全身曝露量は、日本人に180mg/日を投与したときのAUC<sub>0-24</sub>の約0.8倍であった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験

Long-Evans有色雌ラット(5例/群)にブリグチニブ0、15、30、60mg/kgを単回経口投与し、眼及び皮膚に対する光毒性を検討したところ、皮膚光毒性又は眼毒性を示す所見は認められなかった。

(承認時資料：2021年1月)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤： アルンブリグ錠 30mg、アルンブリグ錠 90mg  
劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）  
有効成分： ブリグチニブ  
劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当資料なし

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

- ・アルンブリグによる治療をうける患者さんへ（RMP のリスク最小化のために作成された資材）  
「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照
  - ・アルンブリグを服用される方へ
  - ・アルンブリグ治療日誌
  - ・ALK 陽性肺がんと診断を受けた方へ
  - ・治療と生活のサポートブック
- （最新情報は医療関係者向けホームページ <https://www.takedamed.com/support/otodoke> 参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ロルラチニブ、セリチニブ、アレクチニブ塩酸塩、クリゾチニブ

### 7. 国際誕生年月日

2017年4月28日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名          | 製造販売承認年月日  | 承認番号          | 薬価基準収載年月日  | 販売開始年月日    |
|--------------|------------|---------------|------------|------------|
| アルンブリグ錠 30mg | 2021年1月22日 | 30300AMX00027 | 2021年4月21日 | 2021年4月23日 |
| アルンブリグ錠 90mg | 2021年1月22日 | 30300AMX00028 | 2021年4月21日 | 2021年4月23日 |

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

#### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

#### 11. 再審査期間

8年：2021年1月22日～2029年1月21日

#### 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、2022年4月末日までは、1回14日分を限度とした投薬しか認められない。

#### 13. 各種コード

| 販売名          | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | 個別医薬品コード<br>(YJコード) | HOT（9桁）番号 | レセプト電算処理<br>システム用コード |
|--------------|-----------------------|---------------------|-----------|----------------------|
| アルンブリグ錠 30mg | 4291069F1022          | 4291069F1022        | 128515401 | 622851501            |
| アルンブリグ錠 90mg | 4291069F2029          | 4291069F2029        | 128516101 | 622851601            |

#### 14. 保険給付上の注意

アルンブリグ錠 30mg 及び同錠 90mg

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において、「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。」とされているので、*ALK* 融合遺伝子陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記入すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

（令和3年4月20日付、保医発 0420 第3号）

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) ブリグチニブの海外第Ⅲ相試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.3.3.2.2、2.7.4.2.1.1)
- 2) ブリグチニブの国内第Ⅱ相試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.3.3.1、2.7.4.2.1.1)
- 3) ブリグチニブの ALK 阻害活性評価試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 4) ブリグチニブの国内第Ⅱ相試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.1(3))
- 5) ブリグチニブの食事の影響試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.1.2.2.2)
- 6) ブリグチニブのリファンピシン、イトラコナゾール及びゲムフィブロジルとの臨床薬物相互作用試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.4)
- 7) ブリグチニブの PBPK モデリング&シミュレーション(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 8) ブリグチニブの海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.1(1))
- 9) ブリグチニブのマスバランス試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.2(1)、2.7.2.3.5.3)
- 10) ブリグチニブの肝機能障害患者における臨床薬理試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3(2))
- 11) ブリグチニブの腎機能障害患者における臨床薬理試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.7.2.2.2.3(3))
- 12) ブリグチニブの *In vitro* 代謝試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 13) ブリグチニブの *In vitro* 薬物トランスポーター相互作用試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.4.7.3)
- 14) ブリグチニブのラット 6 ヶ月間経口投与毒性試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.6.3.3)
- 15) ブリグチニブのサル 6 ヶ月間経口投与毒性試験及び 56 日間回復性試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.6.3.6)
- 16) ブリグチニブのラット胚・胎児発生毒性試験(社内資料)(2021年1月22日承認、CTD2.6.6.6.2)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、欧米等 6 ヶ国（米・英・独・仏・加・豪）を含む 51 の国又は地域で、クリゾチニブ治療後の ALK 陽性非小細胞肺癌患者に対する治療を適応として承認されている。また、欧米等 34 の国又は地域で、ALK 阻害剤による治療歴のない ALK 陽性非小細胞肺癌患者に対する治療を適応としても承認されている（2020 年 8 月現在）。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 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

#### 6. 用法及び用量

通常、成人にはブリグチニブとして、1 日 1 回 90mg を 7 日間経口投与する。その後、1 日 1 回 180mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### ■外国における承認状況（2021 年 1 月現在）

| 国名 | 販売名       | 剤形 | 含量                    | 承認年月日            | 効能又は効果  | 用法及び用量  |
|----|-----------|----|-----------------------|------------------|---|---|
| 米国 | ALUNBRIG® | 錠剤 | 30mg<br>90mg<br>180mg | 2017 年 4 月 28 日  | クリゾチニブ治療後に進行又は不耐容となった未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の転移性非小細胞肺癌 | 最初の 7 日間は 1 日 1 回 90mg を経口投与し、その後 1 日 1 回 180mg まで増量し投与する |
|    |           |    |                       | 2020 年 5 月 22 日  | 成人の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の転移性非小細胞肺癌                   |   |
| 欧州 | ALUNBRIG® | 錠剤 | 30mg<br>90mg<br>180mg | 2018 年 11 月 22 日 | クリゾチニブによる治療歴を有する成人の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性の進行性非小細胞肺癌   | 最初の 7 日間は 90mg を 1 日 1 回経口投与し、その後 180mg を 1 日 1 回経口投与する   |
|    |           |    |                       | 2020 年 4 月 1 日   | ALK 阻害剤による治療歴のない成人の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性進行性非小細胞肺癌    |   |

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）とは異なる。

#### 9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は、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に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2.2 参照]

9.4.3 生殖可能な年齢の男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。反復投与毒性試験（ラット及びサル）で、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）のそれぞれ約 0.6 倍及び 0.12 倍の曝露量で精巣毒性（ラットで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値並びに精細管の変性及び精巣上体における精子減少、サルで精巣、精巣上体の大きさ及び重量の低値）が認められた。また、これらの精巣、精巣上体に対する作用は、ラットでは回復性がみられなかった<sup>14,15</sup>。

#### 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。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最大臨床用量（180mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.5 倍の曝露量で胎児重量の低値及び骨格変異が、約 0.8 倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められている<sup>16</sup>。[9.4.1 参照]

#### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤は乳汁中に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[15.2.2 参照]

### ■米国の添付文書（2020年5月改訂）

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

Based on its mechanism of action and findings in animals, ALUNBRIG can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*]. There are no clinical data on the use of ALUNBRIG in pregnant women. Administration of brigatinib to pregnant rats during the period of organogenesis resulted in dose-related skeletal anomalies at doses as low as 12.5 mg/kg/day (approximately 0.7 times the human exposure by AUC at 180 mg once daily) as well as increased post-implantation loss, malformations, and decreased fetal body weight at doses of 25 mg/kg/day (approximately 1.26 times the human exposure at 180 mg once daily) or greater (see *Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

##### Data

##### *Animal Data*

In an embryo-fetal development study in which pregnant rats were administered daily doses of brigatinib during organogenesis, dose-related skeletal (incomplete ossification, small incisors) and visceral anomalies were observed at doses as low as 12.5 mg/kg/day (approximately 0.7 times the human exposure by AUC at 180 mg once daily). Malformations observed at 25 mg/kg/day (approximately 1.26 times the human AUC at 180 mg once daily) included anasarca (generalized subcutaneous edema), anophthalmia (absent eyes), forelimb hyperflexion, small, short and/or bent limbs, multiple fused ribs, bent scapulae, omphalocele (intestine protruding into umbilicus), and gastroschisis (intestines protruding through a defect in the abdominal wall) along with visceral findings of moderate bilateral dilatation of the lateral ventricles.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no data regarding the secretion of brigatinib in human milk or its effects on the breastfed infant or milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, advise lactating women not to breastfeed during treatment with ALUNBRIG and for 1 week following the final dose.

## 8.3 Females and Males of Reproductive Potential

### Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating ALUNBRIG [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

### Contraception

ALUNBRIG can cause fetal harm [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

#### *Females*

Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with ALUNBRIG and for at least 4 months after the final dose. Counsel patients to use a non-hormonal method of contraception since ALUNBRIG can render some hormonal contraceptives ineffective [see *Drug Interactions (7.2)*].

#### *Males*

Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with ALUNBRIG and for at least 3 months after the final dose [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

### Infertility

Based on findings in male reproductive organs in animals, ALUNBRIG may cause reduced fertility in males [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

## ■ オーストラリアの分類

|   | 分類          |
|---|-------------|
| Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy | D (2020年9月) |

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：

Use in pregnancy (Category D)

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.



(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の「9.7 小児等」に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

|  |
|--|
| <b>9.7 小児等</b><br>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 |
|--|

| 出典                   | 記載内容  |
|----------------------|---|
| 米国の添付文書<br>(2020年5月) | <b>8.4 Pediatric Use</b><br>The safety and effectiveness of ALUNBRIG in pediatric patients have not been established.   |
| 欧州の SPC<br>(2020年9月) | <b>4.2 Posology and method of administration</b><br><i>Paediatric population</i><br>The safety and efficacy of Alunbrig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available. |

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：

アルンブリグ錠を投与する際の留意事項（RMPのリスク最小化のために作成された資料）

「I.4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照

