

アルンブリグ錠を 投与する際の留意事項



1. 警告

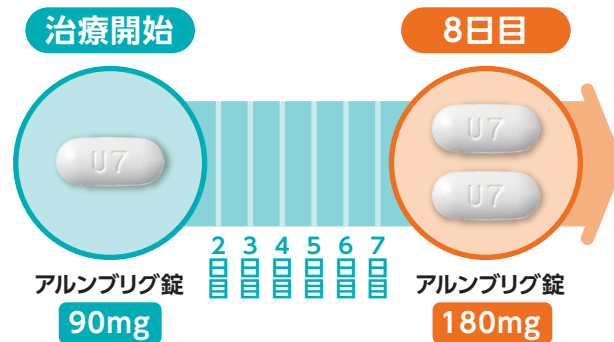
- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療機関において、がん化学療法に十分な知識及び経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又は患者の家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する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

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

本剤の投与方法

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

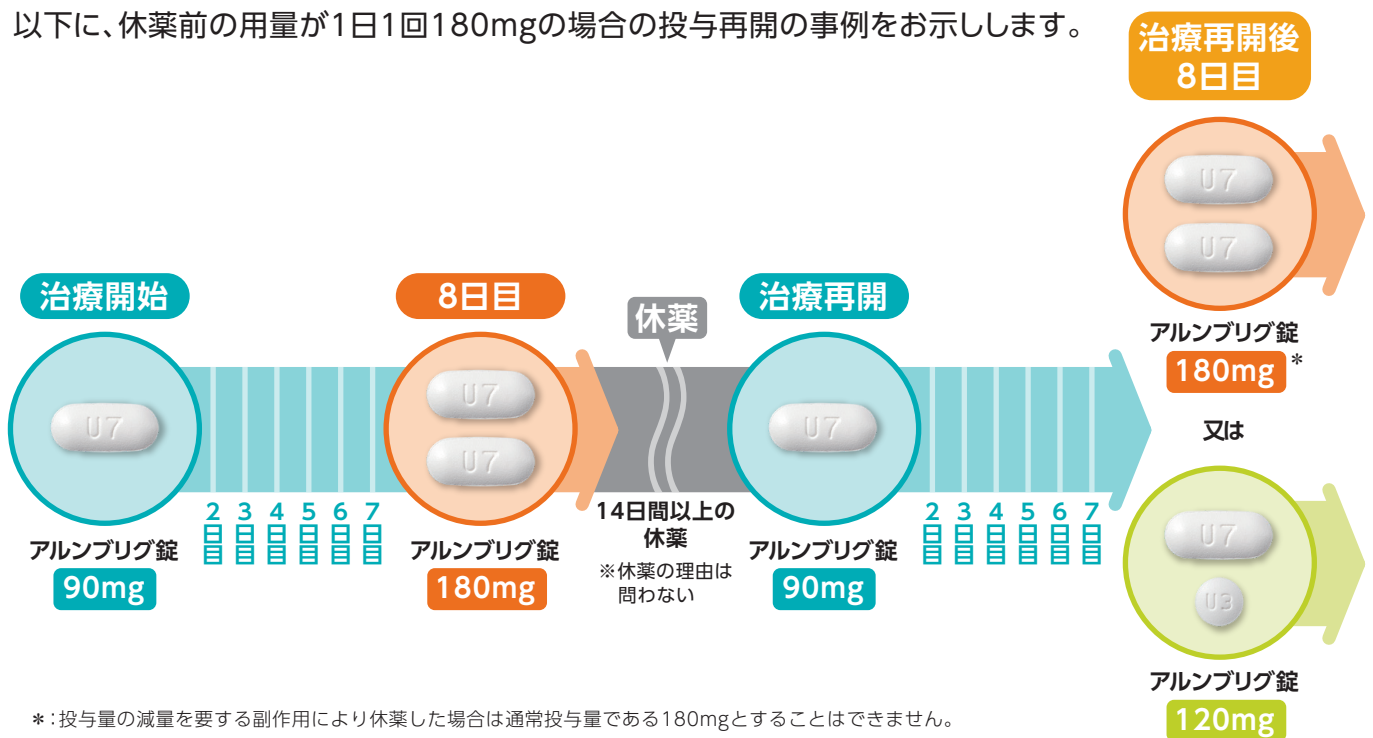


休薬後の投与再開について

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としてください。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とすることができます。

ただし、投与量の減量を要する副作用により休薬した場合は通常投与量である180mgとすることはできませんのでご注意ください。

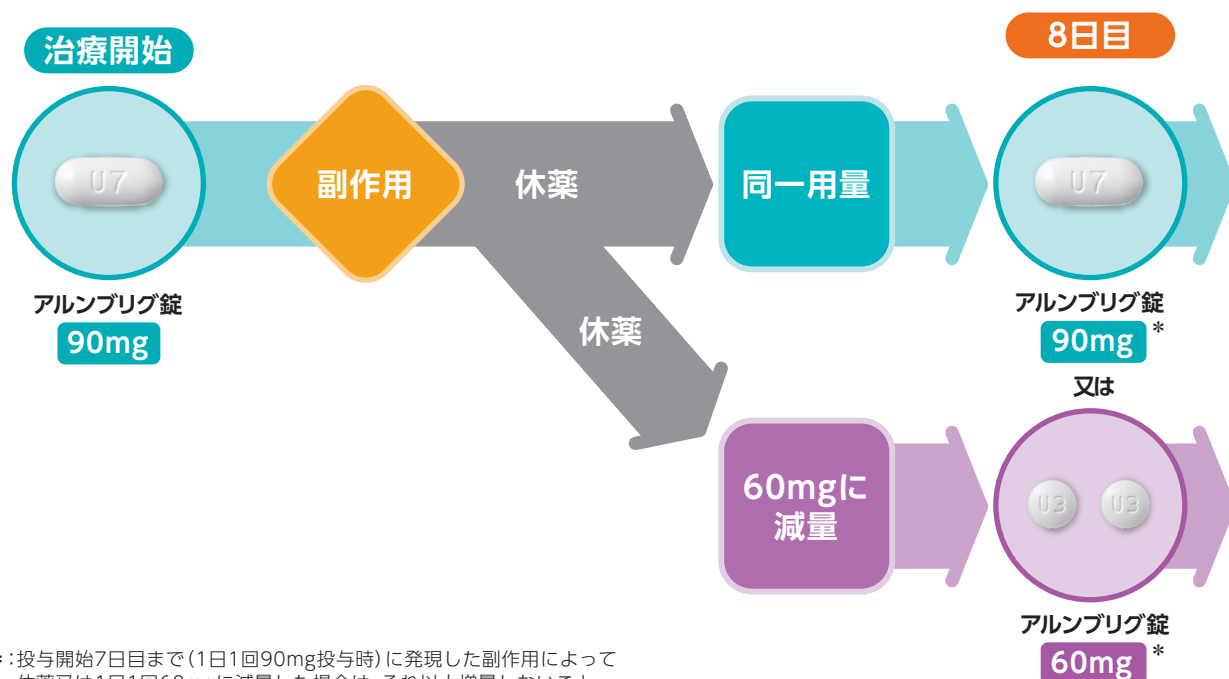
以下に、休薬前の用量が1日1回180mgの場合の投与再開の事例をお示します。



*: 投与量の減量を要する副作用により休薬した場合は通常投与量である180mgとすることはできません。

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しました。副作用に対する用量調整を行う際にご参考ください。

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。



*: 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。

副作用発現時の用量調整について

副作用が発現し、本剤を減量する場合には、以下の用量レベルに従い用量調整をしてください。

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。

添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に、以下の副作用に対する本剤の休薬、減量又は中止基準を記載しています。

- 間質性肺疾患
- 高血圧
- 徐脈
- 視覚障害
- クレアチンキナーゼ(CK)上昇
- リパーゼ又はアミラーゼ上昇
- 高血糖
- 上記以外の副作用

間質性肺疾患が発現した場合の休薬、減量又は中止基準を次頁にお示しします。

本剤の投与により、間質性肺疾患が報告されています。

臨床試験において、初回投与後早期に発現した症例も認められました。肺関連事象（特に低酸素血症、並びに間質性肺疾患が疑われる放射線画像におけるすりガラス陰影）が、新規に発現又は悪化した場合、本剤と関係がある可能性があります。本剤の投与にあたっては以下の点にご留意ください。

● 本剤の投与前

患者に間質性肺疾患について説明するとともに、初期症状として息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状が出現した場合は、速やかに医療機関を受診するよう説明してください。

間質性肺疾患又はその既往歴のある患者において、間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。海外第Ⅱ相試験の報告より、高齢（65歳以上）及び前治療（クリゾチニブ）の最終投与から本剤の初回投与までの間隔が短期間（7日未満）である場合は、肺関連の副作用の発現率が上昇する可能性があります。本剤を投与開始する際には、これらの因子について留意してください。

● 本剤の投与中

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ってください。

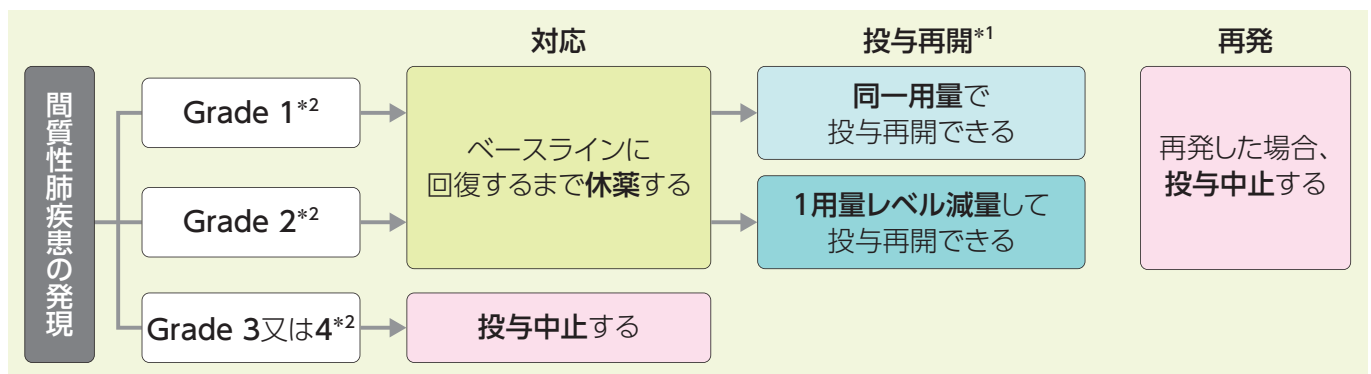
間質性肺疾患の症状の確認や動脈血酸素飽和度のモニターを行ってください。

● 間質性肺疾患が発現した（又は疑われる）場合

本剤を休薬したうえで、以下の実施をご検討ください。

- 画像検査（胸部CT（可能な場合は高分解能CT））及びバイオマーカー（血清Krebs von den Lungen-6 [KL-6]及びサーファクタント蛋白質D [SP-D]）評価を行ってください。
- 感染や他の原因との鑑別診断を実施してください。肺塞栓症又は感染性肺炎等の他の原因がなかった場合、本剤との因果関係が疑われます。
- 高用量ステロイド、酸素投与及び適応があれば経験に基づいた抗生物質による治療等をご検討ください。
- 以下の基準を参考に本剤の用量調整（休薬、減量又は中止）を行ってください。

間質性肺疾患の用量調整フローチャート



*1：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。

*2：GradeはNCI-CTCAE ver 4.03に準じる。

【肺臓炎】 Grade 1：症状がない；臨床所見または検査所見のみ；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

間質性肺疾患による休薬後の投与再開時の用量一覧

間質性肺疾患の Grade	投与再開時の 用量調整基準	休薬前の用量			
		180mg*	120mg*	90mg	60mg
Grade 1	同一用量で 投与再開できる	180mg	120mg	90mg	60mg
Grade 2	1用量レベル減量して 投与再開できる	120mg	90mg	60mg	投与中止
Grade 3又は4	投与中止				

*: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。

なお、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ました。副作用に対する用量調整を行う際にご参考ください。

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。

間質性肺疾患の発現状況

● 国内第Ⅱ相試験：Brigatinib-2001試験

本試験は、安全性評価リードインパート、ALK-TKI不応例コホート及びALK-TKI未治療例コホートを設定しました。安全性評価リードインパート及びALK-TKI不応例コホートは、ALK-TKIによる治療後に増悪したALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者が登録され、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は対象から除外されました。

ALK-TKI未治療例コホートは、ALK-TKI未治療のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者が登録されました。

■ 安全性評価リードインパート及びALK-TKI不応例コホート(n=72) (データカットオフ:2021年7月28日)

本剤の副作用として、間質性肺疾患の関連事象は6例(8.3%、Grade 3以上は1例[1.4%])に認められました。内訳は、肺臓炎が5例(6.9%、Grade 3以上は1例[1.4%])、間質性肺疾患が1例(1.4%、Grade 2)でした。これらの6例中5例が休薬やステロイドにより回復に向かいました。Grade 1又は2の症例で、回復・軽快した症例のうち4例で本剤の投与を再開し、そのうち1例は間質性肺疾患の再発により投与中止し、3例は本剤投与を継続しました。

ピーク時Grade別の発現状況

事象名	CTCAE v4.03によるピーク時Grade別発現例数					投与中止 (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

注意：同一症例に同一事象が複数回発現した場合には、最も重症度の高い事象を集計に含めています。

注意：MedDRA標準検索式「間質性肺疾患(広域)」に該当するMedDRA基本語で集計した結果を示しています。

時期別の発現状況

本剤投与開始から 初回発現までの日数	1～14日	15～28日	29～42日	43～56日	57～70日	71～84日	85日以降
発現症例数	1	0	1	0	0	1	3
累積発現割合(%)	1.4	1.4	2.8	2.8	2.8	4.2	8.3
中央値(最小値, 最大値)	93.0(12,220)日						

注意：本剤の投与開始日を1日目とし、初回発現までの日数を示しています。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを1例とカウントし、以降は重複してカウントしていません。

■ ALK-TKI未治療例コホート(n=32) (データカットオフ:2021年7月28日)

本剤の副作用として、間質性肺疾患の関連事象は、肺臓炎が4例(12.5%、いずれもGrade 1)に認められました。これらの4例は休薬等により回復しました。回復した4例はいずれも本剤の投与を再開し、本剤投与を継続しました。

ピーク時Grade別の発現状況

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

注意：同一症例に同一事象が複数回発現した場合には、最も重症度の高い事象を集計に含めています。

注意：MedDRA標準検索式「間質性肺疾患(広域)」に該当するMedDRA基本語で集計した結果を示しています。

時期別の発現状況

本剤投与開始から 初回発現までの日数	1～14日	15～28日	29～42日	43～56日	57～70日	71～84日	85日以降
発現症例数	0	0	1	0	0	0	3
累積発現割合(%)	—	—	3.1	3.1	3.1	3.1	12.5
中央値(最小値, 最大値)	304.5(29, 451)日						

注意：本剤の投与開始日を1日目とし、初回発現までの日数を示しています。同一患者に複数回発現した場合でも、最初に発現した事象のみを1例とカウントし、以降は重複してカウントしていません。

● 海外第Ⅱ相試験：AP26113-13-201試験 (B群*¹: n=110)

本試験は、クリゾチニブによる治療後に増悪したALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者が登録されました。なお、本剤の初回投与前3日以内にクリゾチニブの投与を受けた患者は対象から除外されました。本剤の副作用として、間質性肺疾患の関連事象は12例(10.9%、Grade 3以上は5例[4.5%])に認められました。内訳は、肺臓炎が10例(9.1%、Grade 3以上は4例[3.6%])、間質性肺疾患が1例(0.9%、Grade 3以上は0例[0%])、放射線肺臓炎が1例(0.9%、Grade 3以上は1例[0.9%])でした。

ピーク時Grade別の発現状況

事象名	CTCAE v4.03によるピーク時Grade別発現例数					投与中止* ² (例数)	休薬* ² (例数)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
肺臓炎	6		4	—	—	3	8
間質性肺疾患	1		—	—	—	—	1
放射線肺臓炎	—		—	1	—	1	1

* 1: アルンブリグ1日1回90mgを7日間投与後、180mgに増量し1日1回連続投与した群

* 2: 有害事象の例数を記載

注意: MedDRA標準検索式「間質性肺疾患 (広域)」に該当するMedDRA基本語で集計した結果を示しています。

● 海外第Ⅲ相試験：AP26113-13-301試験 (本剤群*¹: n=136、クリゾチニブ群*²: n=137) (データカットオフ: 2021年1月29日)

本試験は、ALK-TKI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が登録されました。

副作用として、本剤群において間質性肺疾患の関連事象は8例(5.9%、Grade 3以上は4例[2.9%])に認められました。内訳は、肺臓炎が5例(3.7%、Grade 3以上は2例[1.5%])、間質性肺疾患が3例(2.2%、Grade 3以上は2例[1.5%])でした。クリゾチニブ群において、間質性肺疾患の関連事象として、肺臓炎が2例(1.5%、Grade 3以上は1例[0.7%])、間質性肺疾患が0例(0%)に認められました。

ピーク時Grade別の発現状況

〈本剤群〉

事象名	CTCAE v4.03によるピーク時Grade別発現例数					投与中止* ³ (例数)	休薬* ³ (例数)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
肺臓炎	2	1	2	—	—	3	3
間質性肺疾患	—	1	1	1	—	2	2

〈クリゾチニブ群〉

事象名	CTCAE v4.03によるピーク時Grade別発現例数					投与中止* ³ (例数)	休薬* ³ (例数)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5		
肺臓炎	—	1	—	1	—	1	1
間質性肺疾患	—	—	—	—	—	—	—

* 1: アルンブリグ1日1回90mgを7日間投与後、180mgに増量し1日1回連続投与した群

* 2: クリゾチニブ1日2回250mg連続投与した群

* 3: 有害事象の例数を記載

注意: MedDRA標準検索式「間質性肺疾患 (広域)」に該当するMedDRA基本語で集計した結果を示しています。

参考 国内第II相試験における主な検査のスケジュール

治験手順 サイクル(28日サイクル)	スクリーニング期	試験治療期								EOT 最終投与後 30日	追跡調査期 12週ごと
		C1	C1	C1	C2	C3	C4	C5	C6以降		
Day	スクリーニング ^(a)	D1 ^(b)	D8	D15	D1	D1	D1	D1	D1		
許容範囲	-14~-1日		±3日	±3日	±3日 ^(c)	±3日	±3日	±3日	±3日	+10日	±14日
診察	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
バイタルサイン ^(d)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12誘導心電図 ^(e)	X	X			X	X	X	X	X	X	
胸部X線 (ILD評価の参照用)	X										
臨床検査											
血液学的検査	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学的検査 (空腹時)(HbA1cを除く)	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
HbA1c	X							X (C4D1から3ヵ月ごと)			
インスリン(空腹時)	X	X		X	X	X	X	X	X	X	
テストステロン (男性のみ)	X	X			X	X	X	X	X	X	
KL-6及びSP-D (ILD評価の参照用)	X										
肝炎検査 ^(f)	X							X (C4D1から3ヵ月ごと)			
腫瘍評価 ^(g)											
CT/MRI	X ^(h)						X ⁽ⁱ⁾	X ⁽ⁱ⁾	X ⁽ⁱ⁾	X	
脳MRI	X ^(h)						X ⁽ⁱ⁾	X ⁽ⁱ⁾	X ⁽ⁱ⁾	X	

ALK:未分化リンパ腫キナーゼ、C:サイクル、CT:コンピュータ断層撮影、D: Day、EOT:投与終了、ILD:間質性肺疾患、KL-6:Krebs von den Lungen-6、MRI:磁気共鳴画像法、QD:1日1回、SP-D:サーファクタント蛋白質-D

- (a) 特に規定がない限り、スクリーニング来院日は本剤の初回投与(C1D1)前14日以内とする。同意書への署名はC1D1前21日より前に実施してもよい。
- (b) 特に規定がない限り、本剤投与前に実施しなければならない。一部の検査についてスクリーニングがC1D1前7日以内に実施されており、治験責任医師又は治験分担医師が大幅な変化がないと判断する場合は、C1D1に再度実施する必要はない。
- (c) 安全性評価リードインパートの被験者では、C2D1における許容範囲は+3日とする。
- (d) バイタルサインには、体温、脈拍数、呼吸数、SpO₂及び血圧(座位)を含む。
- (e) Fridericia補正(QTcF = QT間隔/√RR間隔)計算式を、すべての心拍数補正QT(計算値)(QTc)間隔の計算に使用しなければならない。
- (f) HBsAb及び/若しくはHBcAb陽性であったがHBsAg陰性、並びに/又はHCVAb陽性だがスクリーニング時にウイルス検出のなかった本治験に登録された被験者のウイルス量(HBVのDNA量、HCVのRNA量)を3ヵ月ごとに評価し、経過観察する。
- (g) RECIST第1.1版に基づく治験責任医師又は治験分担医師によるPD判定以降も本剤投与を継続する被験者では、同様の評価スケジュールで画像撮影を継続する。PD以外の理由で本剤の投与を中止した被験者では、PD又は他の全身抗悪性腫瘍療法を開始するまで、腫瘍評価を継続しなければならない。
- (h) 許容範囲はD1前21日とする。
- (i) CT及びMRIの許容範囲は各サイクル±7日とする。

