

アルンブリグ錠 30mg  
アルンブリグ錠 90mg

## に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に  
帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはでき  
ません。

武田薬品工業株式会社

## 目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	2
1.5.2 疾患の病態及び治療.....	2
1.5.2.1 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の病態 .....	2
1.5.2.2 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療 .....	2
1.5.2.3 本剤の開発意義.....	3
1.5.3 開発の経緯 .....	4
1.5.3.1 品質.....	4
1.5.3.2 非臨床試験 .....	5
1.5.3.2.1 薬理試験.....	5
1.5.3.2.2 薬物動態試験 .....	5
1.5.3.2.3 毒性試験.....	6
1.5.3.3 臨床試験.....	7
1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量.....	12
1.5.5 治験相談等の経緯 .....	12
1.5.6 本剤の特徴及び有用性 .....	12
1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況 .....	15
1.5.8 参考文献.....	15

## 表

表 1.5.3-1 開発の経緯.....	11
表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量.....	12

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ブリグチニブ（以下、本剤）は、武田薬品工業株式会社の完全子会社である米国 ARIAD Pharmaceuticals, Inc.（ARIAD 社）により、化学構造を基にした薬物設計プラットフォームを用いてより強力かつ選択的な ALK 阻害剤となるよう合理的に創製された、新規経口チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）である。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（NSCLC）患者に対して全身的な抗腫瘍効果、すなわち高い客観的奏効率と持続的奏効を示し、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新たな汎 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）として開発された。

### 1.5.2 疾患の病態及び治療

#### 1.5.2.1 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の病態

肺癌は組織学上、小細胞肺癌と NSCLC に大別されるが、多くみられるのは NSCLC であり肺癌全体の約 85%を占めている[1][2][3]。ALK は 2 番染色体上にコードされているチロシンキナーゼであり、主に発生過程に関与し、成人での発現量は低い[4]。NSCLC で最初に確認された *ALK* 遺伝子の再構成は、echinoderm microtubule-associated protein-like 4（EML4）遺伝子と ALK チロシンキナーゼドメインの融合を含むものであった[3]。EML4-ALK 融合遺伝子の腫瘍形成能は、EML4-ALK 融合遺伝子を導入したマウス線維芽細胞を用いた形質転換活性[3]や EML4-ALK 融合遺伝子を肺胞上皮特異的に発現するトランスジェニックマウスによる肺腺癌の発症[5]により確認された。それ以来、NSCLC において ALK と融合して異常なシグナル伝達と癌化を引き起こすと考えられる遺伝子がいくつか報告されている[6][7]。

NSCLC 患者全体での ALK 再構成の頻度は 2%～7%と推定されており[8][9]、2017 年の「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数から推定される日本人の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者数は 2,800～10,000 例となる。ALK 再構成は、組織型が腺癌の患者、非喫煙者、並びに上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）と v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue（KRAS）が野生型の患者でより多くみられる[4]。

*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の約 3 分の 1 が ALK-TKI 初回治療時に脳転移病変を有すると報告されている[10]。また、NSCLC 患者の最大 50%で疾患の経過中に脳転移が生じ、その結果、生活の質（QOL）が低下し、生存期間に影響を与えている[11]。未治療の脳転移病変を有する患者の生存期間（中央値）は 1～2 ヶ月であると報告されている[12][13]。したがって、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療において脳転移病変をコントロールすることは非常に重要な課題である。

#### 1.5.2.2 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療

ALK-TKI は、国内でこれまでに 4 剤（クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ）が臨床に供されている。このうち、一次治療として承認されているのは 3 剤（クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ）である。ALK-TKI は劇的な治療成績の向上をもたらしたものの、多くの症例で再発がみられ、第 1 世代（クリゾチニブ）のみならず、第 2 世代

(アレクチニブ、セリチニブ) 及び第3世代(ロルラチニブ)のALK-TKIによる治療後もALKキナーゼドメイン(KD)上に耐性変異が生じることが報告されている。

クリゾチニブの耐性変異の1つであるL1196Mは、ALK-TKIへの耐性獲得を誘導するゲートキーパー遺伝子変異として知られ、EGFR-TKI耐性変異であるT790Mに類似している。アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブの全てに対する耐性変異として知られるG1202R変異や、その他セリチニブやアレクチニブに対する耐性変異も複数同定されている[14][15]。また、最近の非臨床試験において、ロルラチニブに耐性を示す変異としてL1256F変異が報告されたほか、G1202R+L1196Mといった14種類の重複変異体についてもロルラチニブへの耐性が報告された[16]。また、クリゾチニブではバイパス経路の活性化、上皮間葉転換などによる耐性が生じることが報告されており[17]、薬剤の不十分な脳移行性による脳転移がみられることが治療上の大きな課題となっている[18]。

2012年3月に承認されたクリゾチニブは、ALK融合遺伝子陽性NSCLCに対する有効な治療薬で従来の標準化学療法との比較で劇的な治療成績の向上をもたらした。しかし、大半の患者が1年以内に進行し、ALK-KD上の耐性変異、あるいはクリゾチニブの不十分な脳移行性が耐性の主な原因として示唆されている[19][20]。

アレクチニブは海外での開発に先立って国内で2014年7月に承認された。化学療法歴を有するALK融合遺伝子陽性NSCLCを対象とした第1/2相試験の結果から承認されたが、当初は化学療法未治療患者での有効性及び安全性に関する情報が得られていなかったことから、化学療法未治療患者を対象とし、クリゾチニブを対照とした第3相試験(J-ALEX試験)により、有効性及び安全性を検証した[21]。

セリチニブは、「クリゾチニブに抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とした二次治療薬として2016年3月に承認された。その後、化学療法歴のないALK融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とし、化学療法を対照とした臨床試験を実施し、一次治療薬として2017年9月に承認された。

ロルラチニブは、1レジメン以上のALK-TKI治療歴のあるALK融合遺伝子陽性NSCLCを対象とした国際共同第1/2相試験の結果[22]より、「ALKチロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として2018年9月に条件付き早期承認制度に基づき、リスク等を十分に管理すること等を条件に承認された。

各薬剤の臨床試験成績を反映して、最新の2019年版肺癌診療ガイドラインでは、ALK遺伝子転座陽性(非扁平上皮癌)の一次治療として、performance status(PS)0-1の場合の治療は、アレクチニブ(推奨の強さ:1、エビデンスの強さ:A、以下同じ)、クリゾチニブ(2A)、セリチニブ(2B)が推奨された。PS2-4の場合、アレクチニブ(1C)が推奨された。二次治療以降として、一次治療ALK-TKI耐性又は増悪後のPS0-2に対する最適な治療として、初回ALK-TKIがクリゾチニブの場合は、アレクチニブ(1C)が推奨され、先行治療の種類に係わらず、ロルラチニブ(2C)又はセリチニブ(2C)が推奨されている[23]。

#### 1.5.2.3 本剤の開発意義

ALK融合遺伝子陽性NSCLCの治療は、ALK-TKIが導入されたことで著しく進展したものの、最終的にはほとんどの患者がALK-TKIの一次治療後に進行し、半数以上の患者で脳転

移をきたす。このような中枢神経系転移の増加は、患者の QOL にも影響している。一次治療が不成功に終わった患者には他の ALK-TKI が使用可能であるが、それでも二次治療として ALK-TKI の投与を受ける患者の大半が 1 年経過しないうちに進行する。これまでに ALK-TKI に対する臨床的耐性と関連のある ALK 遺伝子の二次変異が複数同定されており、それらの耐性変異が生じると、ALK-TKI による治療は不成功に終わる。

こうしたことから医療現場では、二次治療として、全ての ALK-TKI 治療後に発現する耐性又は増悪に対する新たな治療選択肢として、広範な ALK 二次変異体に対する強力な阻害活性を有し、全身的な抗腫瘍効果、すなわち、高い客観的奏効率 (ORR) と持続的奏効を示し、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 を一次治療に使用することで、患者の予後の改善につながると考えられる。これまでに二次治療で得られたデータは、第二世代の ALK-TKI に対する耐性の獲得が主に ALK の耐性二次変異によるものであることを示している。特に重要なデータとして、第二世代の ALK-TKI では、治療下で進行した患者のうち進行時点で ALK の耐性二次変異がみられる患者は 50% 超にのぼる [28]。このように、耐性二次変異に対して効果を有する第二世代の ALK-TKI を一次治療に導入することには強い科学的根拠がある。そして重要なことに、耐性二次変異を克服すると同時に、頭蓋内転移のない患者に新たな頭蓋内病変が生じることを防ぐ、あるいは遅らせるという、強力で持続性の高い頭蓋内効果を有することが必要である。さらに、化学療法の治療歴の有無にかかわらず (ALK-TKI として一次治療であるか全身の抗悪性腫瘍療法として一次治療であるかにかかわらず) 有効性を示すことも必要である。

このような治療選択肢が新たに導入されれば、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における予後の大幅な改善につながると考えられる。

### 1.5.3 開発の経緯

本剤の、品質、非臨床試験及び臨床試験に係る開発の経緯を表 1.5.3-1 に示した。

#### 1.5.3.1 品質

本剤 30 mg 錠及び 90 mg 錠の規格及び試験方法は、実測値、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日付 医薬審発第 568 号) 及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインについて」(平成 9 年 6 月 23 日付 薬審第 539 号、平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号 一部改定、平成 18 年 7 月 3 日付 薬食審査発第 0703004 号 一部改定) に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また、試験方法は特に規定しない場合は日本薬局方の通則、製剤総則及び一般試験法に準拠した。

全ての含量製剤 (30 mg 錠及び 90 mg 錠) は、長期保存試験 (30°C/75%RH・36 ヶ月) 及び加速試験 (40°C/75%RH・6 ヶ月) において、いずれの試験項目も規格に適合し、安定であった。

安定性試験の結果より、本品は長期保存試験、加速保存試験において経時的な変化をほとんど示さないことから、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603004 号)に基づき、これまで得られた安定性データから、30 mg 錠及び 90 mg 錠の室温での有効期間を、それぞれ 36 ヶ月とした。

### 1.5.3.2 非臨床試験

#### 1.5.3.2.1 薬理試験

本剤は、ALK を阻害するように合理的に設計されたチロシンキナーゼ阻害剤である。ブリグチニブは、*in vitro* 及び *in vivo* アッセイにおいて、ALK の自己リン酸化と、STAT3 などの ALK 下流シグナル伝達蛋白のリン酸化を阻害する。ブリグチニブは、EML4-ALK 及び NPM-ALK 融合蛋白を発現する細胞株の *in vitro* 増殖を抑制し、マウスにおける EML4-ALK 陽性 NSCLC 異種移植片の増殖を用量依存性に抑制する。ブリグチニブ投与によって、ALK 誘発性腫瘍細胞株を頭蓋内に移植したマウスにおいて、抗腫瘍活性と生存期間延長が得られる。ブリグチニブは、クリゾチニブ投与中に進行した患者の NSCLC 腫瘍において同定される L1196M、G1202R 及びその他の変異を有する複数の付加変異型 EML4-ALK に対して、*in vitro* 及び *in vivo* 活性を示す。ブリグチニブは、クリゾチニブよりも ALK に対する阻害効力が大幅に高い。ブリグチニブの 180 mg 1 日 1 回投与は汎 ALK 阻害剤のプロファイルを有し、臨床で達成可能な濃度(第 1/2 相試験で患者において定常状態で達成された濃度幾何平均値)で、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブに対する臨床的耐性との関連が知られる L1196M、I1171N、V1180L、G1202R などの 17 種類全ての変異型 ALK を阻害することができる。ブリグチニブは、クリゾチニブよりも薬理作用不足がはるかに生じにくいと予測される。ブリグチニブの主要であるが微量の代謝物である AP26123 の、ALK、IGF-1R、INSR 及び変異型 EGFR に対する効力は、ブリグチニブの効力と比較して同程度であるか、わずかに低い。非臨床安全性薬理試験において、ブリグチニブによる腎臓系に対する作用(腎機能低下)、心血管系に対する作用(心拍数及び収縮期血圧の変化)、呼吸器系に対する作用(呼吸数増加)が明らかになっている。

#### 1.5.3.2.2 薬物動態試験

本剤の吸収、分布、代謝及び排泄(ADME)を確認するため、マウス、ラット及びサルにおける一連の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験を実施した。

ブリグチニブは P-gp や BCRP などの排泄トランスポーター基質であるにもかかわらず、消化管からの吸収性は高かった。ブリグチニブ はラット及びサルにおいて、低クリアランスを示し、分布容積は中等度、 $t_{1/2}$  は中等度又は長かった。ラット及びサルにおけるバイオアベイラビリティは中等度(約 40%~53%)であった。In vitro でのブリグチニブのマウス、ラット、サル及びヒト血漿蛋白結合率は中等度(64.1%~73.0%)で、赤血球への濃縮的な分配も認められなかった。

In vitro 代謝試験の結果、CYP2C8 及び CYP3A4 はブリグチニブ代謝に関与する主な CYP 分子種で、CYP3A5 の寄与は軽微であると考えられた。このため、CYP2C8 及び CYP3A4/5 誘導剤及び阻害剤は、ブリグチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

[<sup>14</sup>C] brigatinib をラット及びサルに経口投与したときのブリグチニブの代謝物プロファイルは、質的に同様であった。N-脱メチル化による AP26123 (M36) の生成がブリグチニブの主代謝経路であった。ブリグチニブの未変化体が血漿中主成分で TRA の 75%～84.1%であり、AP26123 は 10%未満であった。

ラット及びサルにおける [<sup>14</sup>C] brigatinib の主排泄経路は糞排泄であった（ラット：87.64%、サル：66.48%）。ラット及びサル糞中の未変化体は投与放射エネルギーのそれぞれ 55.74%及び 14.58%であった。ラット及びサル尿中の未変化体は投与放射エネルギーのそれぞれ 5.18%及び 5.02%で、ラット胆汁中では放射能投与量の 2.89%であった。

ブリグチニブは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 阻害による併用薬との薬物相互作用は生じないと推定される。ヒト肝細胞を 0.25～20 µmol/L の濃度でブリグチニブを処理すると、CYP1A2 及び CYP2B6 活性及び CYP1A2 の mRNA 量が濃度依存的に低下し、CYP2B6 mRNA 量及び CYP3A4/5 活性について、ベルシェイプ型曲線が認められた。ブリグチニブは 2.5 µmol/L 以下の濃度で CYP2B6 の弱い誘導剤であった。ブリグチニブにより CYP3A4 の mRNA 量は濃度依存的に増加し、最大誘導作用は 1 µmol/L 又は 2.5 µmol/L で認められ、これより高用量では、誘導倍率が低下し、ベルシェイプ型曲線となった。

ブリグチニブは P-gp、BCRP 及び OATP1A2 の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、BSEP 又は NTCP の基質ではなかった。ブリグチニブは in vitro で高い溶解度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る。ブリグチニブは、in vitro で OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP の輸送活性に対する阻害作用は弱く、薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。一方でブリグチニブは 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 6.49 µmol/L であった。ブリグチニブは P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2K 基質と薬物動態学的薬物相互作用を示す可能性がある。

#### 1.5.3.2.3 毒性試験

本剤の非臨床安全性及び毒性プロファイルを明らかにするため、実験動物及び in vitro 試験系を用いた一連の毒性試験を実施した。ラット及び／又はサルを用いた一般毒性試験で認められた標的臓器毒性の要約は表 2.6.6.9-1 に示した。これらの器官毒性はおおむね回復性を示し、臨床的にモニタリング可能と判断された。精巣及び眼に対する非回復性の作用はラットのみでみられ、サルではみられなかった。その他、非臨床試験において確認されている毒性には、ラット小核試験における小核形成に基づく染色体異常、並びにラット胚・胎児発生試験における所見に基づく胚・胎児毒性がある。

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、主要な毒性が認められた参照用量における最終全身曝露量は、ブリグチニブの最大臨床用量（180 mg/日）をヒト（日本人）に投与したときの AUC<sub>0-24</sub> である 31,130 ng·hr/mL 以下であった。一方、ラット小核試験において最大耐量（MTD）投与時に認められた小核頻度の上昇は、最大臨床用量である 180 mg/日を投与したヒト（日本人）AUC<sub>0-24</sub> の約 3 倍の曝露量で認められ、50 mg/kg/日投与時に認められ

た軽微な小核頻度の上昇は、最大臨床用量である 180 mg/日を投与したヒト（日本人）AUC0-24 と同等の曝露量で認められた。

ラット及びサルを用いた一般毒性試験では、AP26123 がブリグチニブの主要代謝物であり、また、サル血漿では親分子の約 10%程度の濃度であるという事実に基づき、未変化体に加えて代謝物の毒性も評価された。

有色 Long-Evans ラットを用いた光毒性試験において、ブリグチニブは皮膚及び眼に対する光毒性を誘発しなかった。現在得られている非臨床及び臨床における毒性プロファイル、臨床では成人に用いられること、また抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関する ICH S9 ガイドラインに基づき、幼若動物を用いた毒性試験、がん原性試験及び特殊な非臨床毒性試験は実施していない。

### 1.5.3.3 臨床試験

本剤の開発は、海外で *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC を含む進行期悪性腫瘍患者を対象とした第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）を 2011 年 9 月から開始した。その後、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 患者を対象とした海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験、ALTA 試験）及び *ALK*-TKI による治療歴がない *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として本剤とクリゾチニブを比較する海外第 3 相試験

（AP26113-13-301 試験、ALTA-IL 試験）を開始し、実施中である。その他、臨床薬理試験としてこれまでに海外 9 試験が終了している。

本剤は、海外ではクリゾチニブが一次治療薬として広く使われていることからクリゾチニブに対して抵抗性又は不耐容の患者を対象として治験を実施し、欧米等 50 カ国以上の国・地域で承認されている。また、*ALK*-TKI による治療歴のない患者に対しても、欧米等 30 カ国以上の国・地域で承認されている。日本国内では一次治療としてはアレクチニブがもっとも多く使われているため、日本はアレクチニブ又はアレクチニブとクリゾチニブに対して抵抗性又は不耐容となった患者を対象に、仮説検定に基づいた世界で初めての前向き試験として国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験、J-ALTA 試験）を計画し、2018 年 2 月より開始した。その後、ALTA-IL 試験（301 試験）の最初の間中間解析が行われ、この成績が良好であったことから、*ALK*-TKI による治療歴がない患者を対象としたコホートを Brigatinib-2001 試験に追加した。

本申請では、クリゾチニブ治療後の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する成績を評価した海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験）、既存の *ALK*-TKI 治療後の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する成績を評価した国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）、*ALK*-TKI 未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした海外第 3 相試験（AP26113-13-301 試験）及び用量設定の根拠として *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC を含む進行期悪性腫瘍患者を対象とした海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）を評価資料とした。

本剤の有効性及び安全性を検討した主要な臨床試験の概要を以下に示す。



(1) 国内第2相試験 (Brigatinib-2001 試験) : アレクチニブ治療後/1 剤以上の ALK-TKI 治療後

2001 試験は、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に、本剤 90 mg QD を 7 日間経口投与の後 180 mg QD を経口投与 (90 mg QD → 180 mg QD) した際の有効性及び安全性を評価した試験である。この試験は主要解析 (2019 年 9 月 26 日データカットオフ) で主目的を達成し、いずれの患者集団に対しても、全身、頭蓋内病変を問わず臨床的に意義のある有効性を示したが、確定奏効の得られた 15 例のうち、奏効後に PD または死亡が認められていた症例は 6 例に留まっており、DOR の評価には追跡調査期間が不十分であった。そのため、主要解析後に追加解析 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ) を実施した。この追加解析では、全ての解析を記述的なものとして実施した。以下では、特に記載のない限り追加解析の結果を記載した。

主要評価であるアレクチニブ (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 47 例での固形がんの治療効果判定規準 (RECIST) 第 1.1 版に基づく独立画像評価委員会 (IRC) 判定による確定 ORR の点推定値は、主要解析において 30.6%

(H1-minimax の 2 ステージ法による調整後、14/47 例、95% CI : 16.530, 44.165) であり、臨床的に意義のある奏効率が得られたとともに、95% CI の下限値が事前に規定した閾値である 15%を上回っており、統計学的に有意な結果が得られた。なお、追加解析では 34.0% (16/47 例、95% CI : 20.864, 49.313) であった。また、IRC 判定の病勢コントロール率 (DCR) は 78.7% (37/47 例、95% CI : 64.336, 89.297) と高く、奏効期間 (DOR) の Kaplan Meier 法で推定した中央値は 11.8 カ月 (95% CI : 5.5, 16.4、追跡調査期間の中央値は 12.40 カ月) であった。

同様に、脳転移病変に対する効果を見た IRC 判定の頭蓋内客観的奏効率 (iORR) は 25.0% (2/8 例、95% CI : 3.185, 65.086) 、頭蓋内病勢コントロール率 (iDCR) は 87.5% (7/8 例、95% CI : 47.349, 99.684) といずれも臨床的に意義のある奏効率及び DCR が得られた。無増悪生存期間 (PFS) の中央値の推定値は 7.3 カ月 (95% CI : 3.7, 9.3) 、頭蓋内無増悪生存期間 (iPFS) の中央値の推定値は未達 (95% CI : 9.2, 未達) であった。

1 剤以上の ALK-TKI 治療後に抵抗性又は不耐容となった患者 72 例での IRC 判定による確定 ORR は 31.9% (23/72 例、95% CI : 21.442, 43.986) 、IRC 判定の DCR は 73.6% (53/72 例、95% CI : 61.897, 83.305) であった。DOR の Kaplan Meier 法で推定した中央値は 16.4 (95% CI : 5.6, 未達、追跡調査期間の中央値は 13.65 カ月) であった。この集団でもメインコホートと同様に脳転移病変に対する有効性の評価を行い、IRC 判定の iORR は 21.4% (3/14 例、95% CI : 4.658, 50.798) 、iDCR は 92.9% (13/14 例、95% CI : 66.132, 99.819) といずれも臨床的に意義のある奏効率及び DCR が得られた。この集団では、PFS の中央値の推定値は 7.5 カ月 (95% CI : 5.5, 9.3) 、iPFS の中央値の推定値は未達 (95% CI : 15.5, 未達) であった。

前治療別にみたサブグループ解析では、前治療の ALK-TKI の種類及び治療数にかかわらず一貫して奏効例が認められた。

また、本剤投与前の腫瘍組織が得られ ALK-TKI 耐性の遺伝子変異 (二次変異) が検出された 14 例での有効性を検討したところ、14 例中 7 例に IRC 判定で確定 PR が認めら

れた。確定 PR が認められた症例の内訳は、I1171N (1/2 例)、I1171S (1/1 例)、V1180L (1/1 例)、L1196M (3/3 例)、G1202 del (1/1 例)、G1202R (1/3 例) であった (L1196M 及び G1202 del の重複変異を有する 1 例含む)。

本試験でみられた本剤の安全性プロファイルはこれまでに海外試験で明らかとなっている安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上の特段の懸念は認められなかった。

以上、Brigatinib-2001 試験の結果から、本剤はアレクチニブ治療後の治療として有効であり、かつ他の ALK-TKI の治療後にも有効であると考えられた。また、本剤 90 mg QD → 180 mg QD の用量は日本人患者においても忍容可能であった。

(2) 海外第 2 相試験 (AP26113-13-201 試験) : クリゾチニブ治療後

201 試験は、クリゾチニブ治療後に抵抗性となった患者を対象に本剤 90 mg QD → 180 mg QD を投与した際の有効性及び安全性を評価した試験である。

この試験での IRC 判定による確定 ORR は 56.4%、IRC 判定の PFS の中央値の推定値は 16.7 カ月 (95% CI : 11.6, 21.4) であった。なお、この PFS は、他の既存の ALK-TKI (アレクチニブ、セリチニブ、ロルラチニブ) のクリゾチニブ既治療例を対象とした臨床試験で得られている PFS と比較して、数値上最も長い。

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有する患者で評価した IRC 判定による iORR は 66.7% (12/18 例、95% CI : 41.0, 86.7)、iPFS の中央値の推定値は 18.5 カ月 (95% CI : 4.9, 未達) であった。このことから、本剤は頭蓋内病変に対しても全身と同等の腫瘍増殖抑制作用を有することが示唆された。

また、本試験では全 222 例中 17 例から評価可能な本剤投与前の腫瘍組織が得られ、二次変異はこのうち 4 例で検出された。二次変異が検出された 4 例中 3 例に確定 PR が認められ、内訳は G1202R (1 例)、L1196M (1 例)、F1174L (1 例) であった。

本試験でみられた安全性プロファイルのうち重要なものは、投与初期に発現する肺関連事象 (EOPE)、投与初期以降の肺臓炎、及び高血圧であった。本剤の安全性プロファイルは、本剤による治療で得られるベネフィットと比較した場合、許容可能であった。

(3) 海外第 3 相試験 (AP26113-13-301 試験) : ALK-TKI 未治療

301 試験は、ALK-TKI の治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象に本剤 90 mg QD → 180 mg QD を投与した際の有効性及び安全性をクリゾチニブと比較する、ランダム化非盲検試験である。

主要評価項目である BIRC 判定による PFS は 1 回目の中間解析で達成された (ハザード比 : 0.49;  $p < 0.001$ )。2 回目の中間解析では 1 回目の中間解析と一貫した結果が得られ、また、本剤のベネフィットの持続性が示された。2 回目の中間解析でのハザード比は同じく 0.49 で本剤が優れており (95% CI : 0.35, 0.68、 $p < 0.0001$ )、本剤がクリゾチニブと比べて PD または死亡のリスクを 51%低下させることを示した。2 回目の中間解析での BIRC 判定による PFS の中央値は本剤群で 24.0 カ月 (95% CI : 18.5, NE)、クリゾチニブ群で 11.0 カ月 (95% CI : 9.2, 12.9) であった。

BIRC 判定による PFS のサブグループ解析の結果、主要なサブグループでは一貫して本剤群でクリゾチニブ群よりも PFS イベントリスクが小さかった。特に、治療がより困難と思われるベースラインで脳転移病変を有する患者群で良好な結果が得られた。ベースラインで脳転移病変を有した患者群での本剤群とクリゾチニブ群の PFS のハザード比は 0.25 (95% CI : 0.14, 0.46) であり、ベースラインで脳転移病変のなかった患者群での PFS のハザード比である 0.65 (95% CI : 0.44, 0.97) に比べて顕著に良好であった。また、アジア人と非アジア人を比較した場合、アジア人での本剤群とクリゾチニブ群の PFS のハザード比は 0.38 (95% CI : 0.22, 0.65) であり、非アジア人でのハザード比 0.54 (95% CI : 0.36, 0.83) に比べて良好であった。

確定 ORR は、数値上本剤群でクリゾチニブ群よりも高かった (本剤群 73.7%、クリゾチニブ群 61.6%、数値上の p 値=0.0342)。加えて、本剤の奏効期間は明らかにクリゾチニブよりも長かった。本剤群の奏効例のうち、24 ヶ月時点でイベントの認められなかった患者の割合は 51.3%であり、クリゾチニブ群の奏効例では 29.6%であった。本剤は頭蓋内の有効性でもクリゾチニブよりも大幅に優れており、なかでも頭蓋内 ORR は本剤群でクリゾチニブ群よりも 3~4 倍高かった。画像評価だけでなく、EORTC QLQ C30 でみた患者報告による全般的な健康関連 QOL も、本剤群でクリゾチニブ群よりも良好であった。

本試験では、クリゾチニブ群で PD となった患者の多く (61 例) が PD 後に治験実施計画書に基づいて本剤群に移行した。2 回目の中間解析時点で、生存期間 (OS) のデータは成熟の途上であり、死亡は本剤群で 33 例、クリゾチニブ群で 37 例に認められた。移行による交絡と ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療が進展している現状を踏まえると、より長期の追跡調査を行ったとしても、本剤群の OS が優れていることが示される可能性は低いと考えられる。しかしながら、PFS では統計的に有意かつ臨床的に意義のある結果が得られ、全身及び頭蓋内での高い ORR 及び DOR も伴っていたことから、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する一次治療の ALK-TKI の選択肢としての本剤の臨床的ベネフィットが示された。

本試験で新たに重要なリスクは特定されず、安全性プロファイルは本剤の過去の試験で得られたものと一致していた。

表 1.5.3-1 開発の経緯

試験項目			実施時期
品質	安定性試験	原薬	2014 年 11 月～2018 年 9 月
		製剤	2015 年 7 月～2018 年 7 月
	添加剤		2006 年 8 月～2008 年 9 月
薬理	効力を裏付ける試験		2009 年 10 月～2016 年 5 月
	副次的薬理試験		2011 年 6 月～2016 年 5 月
	安全性薬理試験		～2016 年 4 月
動態	薬物動態試験		～2017 年 5 月
毒性	単回投与毒性試験		～2011 年 6 月
	反復投与毒性試験		～2016 年 4 月
	遺伝毒性試験		2013 年 5 月～2016 年 3 月
	生殖発生毒性試験		2015 年 9 月～2016 年 3 月
	その他の毒性試験		2011 年 2 月～2011 年 6 月
臨床	海外第 1/2 相試験 (AP26113-11-101)		2011 年 9 月～実施中
	海外第 1 相試験 (AP26113-13-102)		2013 年 7 月～2013 年 9 月
	海外第 2 相試験 (AP26113-13-201)		2014 年 6 月～実施中
	海外第 3 相試験 (AP26113-13-301)		2016 年 5 月～実施中
	■■■■■■■■■■ 相談		2017 年 9 月 26 日
	国内第 2 相試験 (Brigatinib-2001)		2018 年 1 月～実施中
	■■■■■■■■■■相談		2018 年 10 月 4 日

#### 1.5.4 予定する効能又は効果、用法及び用量

品質、非臨床及び臨床試験成績を踏まえ、表 1.5.4-1 に示す効能又は効果、用法及び用量にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4-1 効能又は効果、用法及び用量

販売名	アルンブリグ錠 30 mg、同錠 90 mg
申請区分	医療用医薬品 (I) 新有効成分含有医薬品
効能及び効果	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
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 90 mg を 7 日間経口投与により開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

#### 1.5.5 治験相談等の経緯

本剤の開発に際し、以下の対面助言を行った。

- (1) [redacted] 相談（オーファン以外）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号第 [redacted] 号）  
[redacted]  
[redacted] 及び [redacted]  
[redacted] 等について相談を行い、了承を得た。
- (2) [redacted] 相談（オーファン以外）（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日：受付番号第 [redacted] 号）  
[redacted]  
[redacted]、[redacted] について相談を行い、了承を得た。

#### 1.5.6 本剤の特徴及び有用性

##### (1) アレクチニブ治療後の本剤の効果

前治療がアレクチニブのみであった患者に限定した場合、本剤の確定 ORR は 30.8% (12/39 例、95% CI : 17.020, 47.569) であり、ロルラチニブで報告されている結果[24] と同等であった。

ロルラチニブの試験において、本試験の主要な有効性評価対象群と同じ前治療（アレクチニブのみ、またはアレクチニブとクリゾチニブ）を受けた患者での評価の発表は見つけられなかった。最も近いと考えられる患者群での評価を探し、2018 年の American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting で発表されたロルラチニブの第 2 相試験に登録された患者のうち、直前の前治療がアレクチニブであった 62 例の有効性の結果[25]と本剤の結果を並べた場合、比較に限界はあるものの、ロルラチニブの中央判定による ORR は 40.3% (95% CI : 28.1, 53.6) であり、本剤の確定 ORR [追加解析 : 34.0% (95% CI : 20.864, 49.813)、主要解析 (H1-minimax の 2 ステージ法による調整後) : 30.6% (95% CI : 16.530, 44.165)] と比べると数値上は本剤が低かったが、DOR (中央値) についてはロルラチニブの 5.6 カ月 (95% CI : 4.2, 24.4) に対して本剤では 11.8 カ月 (95% CI : 5.5, 16.4)、PFS (中央値) についてはロルラチニブの 5.5 カ月 (95% CI : 4.1, 7.1) に対して本剤では 7.3 カ月 (95% CI : 3.7, 9.3) といずれも数値上は本剤の方が長かった。

(2) クリゾチニブ治療後の本剤の効果

クリゾチニブ不応の ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC を対象とした二次治療としての本剤、セリチニブ、及びアレクチニブの相対的有効性をマッチング調整間接比較

(matching-adjusted indirect comparison, MAIC) を用いて評価した結果、本剤はセリチニブと比較して相対的に長い PFS 及び OS、アレクチニブと比較して相対的に長い PFS がそれぞれ得られる可能性が示唆された。

ロルラチニブのクリゾチニブ治療後 (EXP2-3A cohort, only prior crizotinib ± chemotherapy) の治療成績[25]を、本剤の ALTA 試験の 90 mg QD → 180 mg QD 群のデータと比較した結果、PFS の中央値の推定値はロルラチニブが 11.1 ヶ月 (95% CI: 8.2, 未達)、本剤が 16.7 ヶ月 (95% CI: 11.6, 21.4) であり、数値上は本剤の方が長かった。これにより、クリゾチニブ治療後の ALK-TKI として、本剤はロルラチニブと比較して相対的に長い PFS が得られる可能性が示唆された。

(3) ALK-TKI 耐性二次変異を有する患者に対する本剤の効果

Brigatinib-2001 試験で、本剤投与前の腫瘍組織から二次変異が検出された 14 例中 7 例で IRC 判定による確定 PR が認められ、検出された二次変異別の内訳は I1171N (1/2 例)、I1171S (1/1 例)、V1180L (1/1 例)、L1196M (2/2 例)、L1196M+G1202del (1/1 例)、G1202R (1/3 例) であった。特に、アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブの全てに対する耐性変異として知られる G1202R 変異や、アレクチニブ及びクリゾチニブの耐性変異として知られる I1171N 及び V1180L を有した患者でも、IRC 判定で確定 PR が認められた。また、ALK-TKI への耐性獲得を誘導するゲートキーパー遺伝子変異として知られる L1196M 変異を有した患者では、3 例中全例で IRC 判定による確定 PR が認められた。

ALTA 試験では、全 222 例中 17 例から評価可能な本剤投与前の腫瘍組織が得られ、二次変異はこのうち 4 例で検出された。二次変異が検出された 4 例中 3 例に確定 PR が認められ、内訳は G1202R (1 例)、L1196M (1 例)、F1174L (1 例) であった。

非臨床試験において、本剤は既知の ALK-TKI の耐性に関連する二次変異について、検討した 17 種類全てを強力に阻害した。特に、上述した G1202R や I1171N、V1180L、L1196M 変異のいずれに対しても強力な阻害作用を有した。このうち、V1180L への阻害作用はロルラチニブでは報告されていない。

以上の試験成績から、ALK-TKI 耐性の二次変異を有する NSCLC 患者に対しても、本剤の有効性が期待できることが示唆された。

(4) ロルラチニブ治療後の本剤の効果

欧州で実施されている Expanded Access Program (EAP) において、ALK-TKI の前治療歴のある患者に対して本剤が提供されており、その中でロルラチニブの使用歴がある患者が 37 例登録されている。有効性についてのデータは無いが、薬剤提供の終了までの期間で見た Time to treatment discontinuation (TTD、実臨床における試験で患者が薬剤投与の利益が得られる期間を測る指標として一般的に使われる代替エンドポイント) は 7.5 ヶ月 (95% CI: 4.47, 未達) であった[26][27]。これは、同じ EAP で見たアレクチニブ投

与後の TTD (95% CI) の 8.72 カ月 (7.50, 14.93, N=111) 及びセリチニブ投与後の同 10.33 カ月 (8.13, 13.62, N=249) と比較して数値としてはやや短いものの、ロルラチニブが他の ALK-TKI 投与後に使われることを考慮すると、ロルラチニブ投与後の耐性度の高い患者であっても臨床的に意義のある有用性が得られると考えられた。

また、非臨床実験モデルにおいてロルラチニブに耐性を示す変異として L1256F 変異が報告されたほか、G1202R+L1196M といった 14 種類の重複変異体についてもロルラチニブへの耐性が報告された。このうち、I1171N+L1256F あるいは G1202R+G1269A などの重複変異体に対して本剤の阻害活性が報告された[16]。これらの重複変異体に対する本剤の阻害活性が、ロルラチニブを含む既存の ALK-TKI に抵抗性となった患者に対する臨床効果に反映される可能性がある。

#### (5) 一次治療としての本剤の効果

現在、ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する一次治療としては、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブの 3 剤が本邦で承認されている。このうちアレクチニブは複数のランダム化試験でクリゾチニブを比較対象として一貫して高い有効性及び安全性を示している。また、肺癌診療ガイドラインの推奨もあり、本邦ではアレクチニブが最も多く使用されている[29]。クリゾチニブを対照としたアレクチニブの海外第 3 相試験である ALEX 試験の主要解析 (アレクチニブ群の追跡調査期間: 18.6 カ月) では、主要評価項目である治験責任医師判定の PFS において、クリゾチニブと比べて有意な差が認められたものの、中央値は未達であった。副次評価項目である独立画像評価委員会 (IRC) 判定の PFS はアレクチニブ群で 25.7 カ月、クリゾチニブ群で 10.4 カ月であった (ハザード比: 0.53) [29][30]。ALEX 試験の最新の報告では、治験責任医師判定の PFS は、アレクチニブ群で 34.8 カ月、クリゾチニブ群で 10.9 カ月であり (ハザード比: 0.43)、IRC 判定の PFS については更新されていない[31]。301 試験において、一次治療としての本剤の有効性はアレクチニブと同程度と考えられた。また、セリチニブとの比較においては、セリチニブが検証試験で比較対象とした薬剤がクリゾチニブではなく化学療法であり、かつ、現在の承認用量が検証試験で用いた用量である 750mg QD から 450mg QD に下げられており、この低用量でのエビデンスが十分とはいえないこと、及び本剤は忍容性が高く QOL の改善も期待できることから、本剤はセリチニブよりも積極的に使用されることが考えられる。

以上、本剤はアレクチニブ治療後の薬剤として全身及び頭蓋内病変のいずれに対しても臨床的に意義のある有効性を示し、クリゾチニブ治療後においては他の ALK-TKI よりも一貫して長い PFS が得られた。また、他のいずれの ALK-TKI 投与後であっても一貫して臨床的に意義のある効果を示すと考えられる。さらに既存の ALK-TKI に耐性を示す G1202R、L1196M、I1171N、V1180L といった ALK 遺伝子の二次変異を有する NSCLC 患者に対しても本剤の有効性が期待できる。また、ALK-TKI 未治療の患者においても、クリゾチニブと比較して本剤が優れた一次治療薬であることが示された。安全性の観点でも、本剤で認められる副作用のほとんどは管理可能であり、日本人でも忍容可能であった。

これらの本剤の良好なベネフィット・リスクプロファイルに基づき、本剤を *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する新たな治療選択肢として医療現場に提供することは意義があると考ええる。

#### 1.5.7 申請製剤、申請効能以外での開発状況

現在、*ROS1* 融合遺伝子陽性の固形癌（NSCLC 含む）を対象とした医師主導治験が国内で実施されている。

#### 1.5.8 参考文献

- [1] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell Lung Cancer. Version 2.2019. December 19 2018.
- [2] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29 Suppl 4:iv192-237.
- [3] Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448(7153):561-6.
- [4] Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9(5):268-77.
- [5] Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A mouse model for EML4-ALK-positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:19893-7.
- [6] Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, et al. Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007;131(6):1190-203.
- [7] Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, Soda M, Hatano S, Inamura K, et al. KIF5B-ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(9):3143-9.
- [8] Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(18):1693-703. Correction: *N Engl J Med*. 2011;364(6):588.
- [9] Wong DW, Leung EL, So KK, Tam IY, Sihoe AD, Cheng LC, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009;115(8):1723-33.
- [10] Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33:1881-8.
- [11] Ali A, Goffin JR, Arnold A, et al. Survival of patients with non-small-cell lung cancer after a diagnosis of brain metastases. *Curr Oncol*. 2013;20:300-6.
- [12] Penel N, Brichet A, Prevost B, Duhamel A, Assaker R, Dubois F, et al. Prognostic factors of synchronous brain metastases from lung cancer. *Lung Cancer*. 2001;33:143-54.



- [13] Louie AV, Rodrigues G, Yaremko B, Yu E, Dar AR, Dingle B, et al. Management and prognosis in synchronous solitary resected brain metastasis from non-small cell lung cancer. Clin Lung Cancer. 2009;10:174-9.
- [14] Katayama R, Lovly CM, Shaw AT. Therapeutic Targeting of Anaplastic Lymphoma Kinase in Lung Cancer: a Paradigm for Precision Cancer Medicine. Clin Cancer Res. 2015; 21:2227-35.
- [15] Ou SH, Klemptner SJ, Greenbowe JR, Azada M, Schrock AB, Ali SM, et al. Identification of a Novel HIP1-ALK Fusion Variant in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) and Discovery of ALK I1171 (I1171N/S) Mutations in Two ALK-rearranged NSCLC Patients with Resistance to Alectinib. J Thorac Oncol. 2014;9:1821-5.
- [16] Okada K, Araki M, Sakashita T, Ma B, Kanada R, Yanagitani N, et al. Prediction of ALK mutations mediating ALK-TKIs resistance and drug re-purposing to overcome the resistance. EBioMedicine. 2019;41:105-19.
- [17] Dong X, Fernandez-Salas E, Li E, Wang S. Elucidation of resistance mechanisms to second-generation ALK inhibitors alectinib and ceritinib in non-small cell lung cancer cells. Neoplasia. 2016;18(3):162-71.
- [18] Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol. 2012;13:1011-9.
- [19] Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011;29(15):e443-5.
- [20] Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, Jr., et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene-addicted non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol. 2012;7(12):1807-14.
- [21] Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet. 2017;390(10089):29-39.
- [22] Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19(12):1654-67.
- [23] 肺癌診療ガイドライン 2019 年版  
[https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content\\_id=3](https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3)
- [24] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ロルラチニブ審査報告書(平成 30 年 8 月 17 日)  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181019001/671450000\\_23000AMX00822\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20181019001/671450000_23000AMX00822_A100_1.pdf)  
f. 2019 年 12 月 3 日アクセス
- [25] Besse B, Solomon BJ, Felip E, Bauer TM, Ou SI, Soo RA, et al. Lorlatinib in patients with previously treated ALK+ advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) : Updated efficacy and safety. 2018 ASCO Annual Meeting. J Clin Oncol. 2018; 36 (suppl; abstr 9032)
- [26] Lin MM, Pan X, Hou P, Allen S, Baumann P, Hochmair MJ. Treatment duration of brigatinib in patients enrolled in the international expanded access program (EAP). Annals of Oncology (2019) 30 (suppl\_2): ii38-ii68. 10.1093/annonc/mdz063

- [27] Lin HM, Pan X, Hou P, Allen S, Baumann P, Hochmair MJ. Treatment Duration of Brigatinib in Patients Enrolled in the International Expanded Access Program (EAP). Orally presented at: The European Lung Cancer Congress; April 2019; Geneva, Switzerland.
- [28] Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(10):1118-33.
- [29] Alecensa (alectinib). Prescribing Information. San Francisco, CA, US: Genentech USA, Inc., Revised 06/2018.
- [30] Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(9):829-38.
- [31] Mok T, Shaw AT, Camidge DR, Gadgeel SM, Rossell R, Dziadziuszko R, et al. Final PFS, updated OS and safety data from the randomised, phase III ALEX study of alectinib versus crizotinib in untreated advanced ALK+ NSCLC. ESMO 2019 Congress; Sep 27-Oct 01, 2019; Barcelona, Spain. 1484PD.

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 .....	2
-----------------------------	---

表

表 1.6-1 米国／欧州での承認取得状況 .....	2
-----------------------------	---

1.6 外国における使用状況等に関する資料

(1) 外国での許可及び使用状況

ブリグチニブ（以下、本剤）は、2020年8月末時点で、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る。

米国／欧州における本剤の承認取得状況を表1.6-1に示す。

また、米国／欧州のlabelingの原文及び和訳の概要並びに企業中核シートを次頁以降に添付した。

表 1.6-1 米国／欧州での承認取得状況

国名	販売名	剤型	含量	申請年月日	承認年月日	効能・効果	用法・用量
米国	ALUNBRIG®	錠剤	30mg 90mg 180mg	2016年 8月29日	2017年 4月28日	クリゾチニブ治療後に進行また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（NSCLC）	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
				2019年 12月23日	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（NSCLC）	
欧州	ALUNBRIG®	錠剤	30mg 90mg 180mg	2017年 2月3日	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（NSCLC）	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
				2019年 6月4日	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（NSCLC）	

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ALUNBRIG safely and effectively. See full prescribing information for ALUNBRIG.

ALUNBRIG® (brigatinib) tablets, for oral use  
Initial U.S. Approval: 2017

-----RECENT MAJOR CHANGES-----	
Indications and Usage (1)	05/2020
Dosage and Administration (2)	05/2020
Warnings and Precautions (5)	05/2020

-----INDICATIONS AND USAGE-----  
ALUNBRIG is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test. (1, 2.1)

-----DOSAGE AND ADMINISTRATION-----  
90 mg orally once daily for the first 7 days; then increase to 180 mg orally once daily. May be taken with or without food. (2.2)

-----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS-----  
Tablets: 180 mg, 90 mg, or 30 mg. (3)

-----CONTRAINDICATIONS-----  
None. (4)

-----WARNINGS AND PRECAUTIONS-----

- **Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis:** Monitor for new or worsening respiratory symptoms, particularly during the first week of treatment. Withhold ALUNBRIG for new or worsening respiratory symptoms and promptly evaluate for ILD/pneumonitis. Upon recovery, either dose reduce or permanently discontinue ALUNBRIG. (2.3, 5.1)
- **Hypertension:** Monitor blood pressure after 2 weeks and then at least monthly during treatment. For severe hypertension, withhold ALUNBRIG, then dose reduce or permanently discontinue. (2.3, 5.2)
- **Bradycardia:** Monitor heart rate and blood pressure regularly during treatment. If symptomatic, withhold ALUNBRIG, then dose reduce or permanently discontinue. (2.3, 5.3)
- **Visual Disturbance:** Advise patients to report visual symptoms. Withhold ALUNBRIG and obtain ophthalmologic evaluation, then dose reduce or permanently discontinue ALUNBRIG. (2.3, 5.4)
- **Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation:** Monitor CPK levels regularly during treatment. Based on the severity and with muscle

pain or weakness, withhold ALUNBRIG, then resume or reduce dose. (2.3, 5.5)

- **Pancreatic Enzymes Elevation:** Monitor lipase and amylase levels regularly during treatment. Based on the severity, withhold ALUNBRIG, then resume or reduce dose. (2.3, 5.6)
- **Hyperglycemia:** Assess fasting serum glucose prior to starting ALUNBRIG and regularly during treatment. If not adequately controlled with optimal medical management, withhold ALUNBRIG, then consider dose reduction or permanently discontinue, based on severity. (2.3, 5.7)
- **Embryo-Fetal Toxicity:** Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and to use a non-hormonal method of effective contraception. (5.8, 8.1, 8.3)

-----ADVERSE REACTIONS-----  
The most common adverse reactions (≥25%) with ALUNBRIG were diarrhea, fatigue, nausea, rash, cough, myalgia, headache, hypertension, vomiting, and dyspnea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Takeda Pharmaceutical Company Limited at 1-844-A-1POINT (1-844-217-6468) or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

-----DRUG INTERACTIONS-----

- **CYP3A Inhibitors:** Avoid coadministration of ALUNBRIG with strong or moderate CYP3A inhibitors. If coadministration of a strong or moderate CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the dose of ALUNBRIG. (2.4, 7.1)
- **CYP3A Inducers:** Avoid coadministration of ALUNBRIG with strong or moderate CYP3A inducers. If coadministration of a moderate CYP3A inducer is unavoidable, increase the dose of ALUNBRIG. (2.5, 7.1)

-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----

- **Hepatic Impairment:** Reduce the dose of ALUNBRIG for patients with severe hepatic impairment. (2.6, 8.6)
- **Renal Impairment:** Reduce the dose of ALUNBRIG for patients with severe renal impairment. (2.7, 8.7)
- **Lactation:** Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 05/2020

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

### 1 INDICATIONS AND USAGE

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Dosage Modifications for Strong or Moderate CYP3A Inhibitors
- 2.5 Dosage Modifications for Moderate CYP3A Inducers
- 2.6 Dosage Modifications for Patients with Severe Hepatic Impairment
- 2.7 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### 4 CONTRAINDICATIONS

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis
- 5.2 Hypertension
- 5.3 Bradycardia
- 5.4 Visual Disturbance
- 5.5 Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation
- 5.6 Pancreatic Enzymes Elevation
- 5.7 Hyperglycemia
- 5.8 Embryo-Fetal Toxicity

### 6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience

### 7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Effect of Other Drugs on ALUNBRIG
- 7.2 Effect of ALUNBRIG on Other Drugs

### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

### 11 DESCRIPTION

### 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

### 14 CLINICAL STUDIES

### 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

ALUNBRIG is indicated for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) as detected by an FDA-approved test [see *Dosage and Administration* (2.1)].

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Patient Selection

Select patients for the treatment of metastatic NSCLC with ALUNBRIG based on the presence of ALK positivity in tumor specimens [see *Clinical Studies* (14)].

Information on FDA-approved tests for the detection of ALK rearrangements in NSCLC is available at <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

#### 2.2 Recommended Dosage

The recommended dosage for ALUNBRIG is:

- 90 mg orally once daily for the first 7 days; then increase the dose to 180 mg orally once daily.

Administer ALUNBRIG until disease progression or unacceptable toxicity.

If ALUNBRIG is interrupted for 14 days or longer for reasons other than adverse reactions, resume treatment at 90 mg once daily for 7 days before increasing to the previously tolerated dose.

ALUNBRIG may be taken with or without food. Instruct patients to swallow tablets whole. Do not crush or chew tablets.

If a dose of ALUNBRIG is missed or vomiting occurs after taking a dose, do not administer an additional dose and take the next dose of ALUNBRIG at the scheduled time.

#### 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

ALUNBRIG dosage reductions for adverse reactions are summarized in Table 1.

Table 1: Recommended ALUNBRIG Dosage Reductions			
Dosage	Dosage Reduction		
	First	Second	Third
90 mg once daily	60 mg once daily	permanently discontinue	N/A*
180 mg once daily	120 mg once daily	90 mg once daily	60 mg once daily

\* Not applicable

Once reduced for adverse reactions, do not subsequently increase the dosage of ALUNBRIG. Permanently discontinue ALUNBRIG if patients are unable to tolerate the 60 mg once daily dose.

Recommendations for dosage modifications of ALUNBRIG for the management of adverse reactions are provided in Table 2.

Table 2: Recommended ALUNBRIG Dosage Modifications for Adverse Reactions		
Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modifications
Interstitial Lung Disease (ILD) /Pneumonitis [see Warnings and Precautions (5.1)]	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If new pulmonary symptoms occur <u>during</u> the first 7 days of treatment, withhold ALUNBRIG until recovery to baseline, then resume at same dose and do not escalate to 180 mg if ILD/pneumonitis is suspected.</li> <li>• If new pulmonary symptoms occur <u>after</u> the first 7 days of treatment, withhold ALUNBRIG until recovery to baseline, then resume at same dose.</li> <li>• If ILD/pneumonitis recurs, permanently discontinue ALUNBRIG.</li> </ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If new pulmonary symptoms occur <u>during</u> the first 7 days of treatment, withhold ALUNBRIG until recovery to baseline. Resume at next lower dose (<i>Table 1</i>) and do not dose escalate if ILD/pneumonitis is suspected.</li> <li>• If new pulmonary symptoms occur <u>after</u> the first 7 days of treatment, withhold ALUNBRIG until recovery to baseline. If ILD/pneumonitis is suspected, resume at next lower dose (<i>Table 1</i>); otherwise, resume at same dose.</li> <li>• If ILD/pneumonitis recurs, permanently discontinue ALUNBRIG.</li> </ul>
	Grade 3 or 4	Permanently discontinue ALUNBRIG for ILD/pneumonitis.
Hypertension [see Warnings and Precautions (5.2)]	Grade 3 hypertension (SBP greater than or equal to 160 mmHg or DBP greater than or equal to 100 mmHg, medical intervention indicated, more than one antihypertensive drug, or more intensive therapy than previously used indicated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Withhold ALUNBRIG until hypertension has recovered to Grade 1 or less (SBP less than 140 mmHg and DBP less than 90 mmHg), then resume ALUNBRIG at the same dose.</li> <li>• Recurrence: withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less, and resume at next lower dose (<i>Table 1</i>) <u>or</u> permanently discontinue treatment.</li> </ul>

Table 2: Recommended ALUNBRIG Dosage Modifications for Adverse Reactions		
Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modifications
	Grade 4 hypertension (life-threatening consequences, urgent intervention indicated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less, and resume at next lower dose (<i>Table 1</i>) <u>or</u> permanently discontinue treatment.</li> <li>Recurrence: permanently discontinue ALUNBRIG for recurrence of Grade 4 hypertension.</li> </ul>
Bradycardia (HR less than 60 bpm) [see Warnings and Precautions (5.3)]	Symptomatic bradycardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above.</li> <li>If a concomitant medication known to cause bradycardia is identified and discontinued or dose-adjusted, resume ALUNBRIG at same dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to resting heart rate of 60 bpm or above.</li> <li>If no concomitant medication known to cause bradycardia is identified, or if contributing concomitant medications are not discontinued or dose-adjusted, resume ALUNBRIG at next lower dose (<i>Table 1</i>) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to resting heart rate of 60 bpm or above.</li> </ul>
	Bradycardia with life-threatening consequences, urgent intervention indicated	<ul style="list-style-type: none"> <li>Permanently discontinue ALUNBRIG if no contributing concomitant medication is identified.</li> <li>If contributing concomitant medication is identified and discontinued or dose-adjusted, resume ALUNBRIG at next lower dose (<i>Table 1</i>) upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring as clinically indicated.</li> <li>Recurrence: permanently discontinue ALUNBRIG.</li> </ul>
Visual Disturbance [see Warnings and Precautions (5.4)]	Grade 2 or 3 visual disturbance	Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or baseline, then resume at the next lower dose ( <i>Table 1</i> ).
	Grade 4 visual disturbance	Permanently discontinue ALUNBRIG.
Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation	Grade 3 or 4 CPK elevation (greater than 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to <math>2.5 \times \text{ULN}</math>)</li> </ul>



**Table 2: Recommended ALUNBRIG Dosage Modifications for Adverse Reactions**

Adverse Reaction	Severity*	Dosage Modifications
[see Warnings and Precautions (5.5)]	× ULN) with Grade 2 or higher muscle pain or weakness	<p>CPK elevation or to baseline, then resume ALUNBRIG at same dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrence: Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to <math>2.5 \times \text{ULN}</math>) CPK elevation or to baseline, then resume ALUNBRIG at the next lower dose (Table 1).</li> </ul>
Lipase/Amylase Elevation [see Warnings and Precautions (5.6)]	Grade 3 lipase or amylase elevation (greater than $2 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to <math>1.5 \times \text{ULN}</math>) or to baseline, then resume ALUNBRIG at same dose.</li> <li>Recurrence: Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to <math>1.5 \times \text{ULN}</math>) or to baseline, then resume ALUNBRIG at next lower dose (Table 1).</li> </ul>
	Grade 4 lipase or amylase elevation (greater than $5 \times \text{ULN}$ )	Withhold ALUNBRIG until recovery to Grade 1 or less (less than or equal to $1.5 \times \text{ULN}$ ) or to baseline, then resume ALUNBRIG at next lower dose (Table 1).
Hyperglycemia [see Warnings and Precautions (5.7)]	Grade 3 (greater than 250 mg/dL or 13.9 mmol/L) or 4	If adequate hyperglycemic control cannot be achieved with optimal medical management, withhold ALUNBRIG until adequate hyperglycemic control is achieved and resume at the next lower dose (Table 1) or permanently discontinue ALUNBRIG.
Other	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to baseline, then resume at same dose.</li> <li>Recurrence: withhold ALUNBRIG until recovery to baseline, then resume at next lower dose or discontinue ALUNBRIG (Table 1).</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Withhold ALUNBRIG until recovery to baseline and resume at next lower dose (Table 1).</li> <li>Recurrence: Permanently discontinue ALUNBRIG.</li> </ul>

bpm = beats per minute; DBP = diastolic blood pressure; HR = heart rate; SBP = systolic blood pressure; ULN = upper limit of normal

\* Graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

## 2.4 Dosage Modifications for Strong or Moderate CYP3A Inhibitors

Avoid coadministration of strong or moderate CYP3A inhibitors during treatment with ALUNBRIG [see *Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*]. If coadministration of a strong CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the ALUNBRIG once daily dose by approximately 50% (i.e. from 180 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg). If coadministration of a moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, reduce the ALUNBRIG once daily dose by approximately 40% (i.e. from 180 mg to 120 mg, 120 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg). After discontinuation of a strong or moderate CYP3A inhibitor, resume the ALUNBRIG dose that was tolerated prior to initiating the CYP3A inhibitor.

## 2.5 Dosage Modifications for Moderate CYP3A Inducers

Avoid coadministration of moderate CYP3A inducers during treatment with ALUNBRIG [see *Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)*]. If coadministration of a moderate CYP3A inducer cannot be avoided, increase the ALUNBRIG once daily dose in 30 mg increments after 7 days of treatment with the current ALUNBRIG dose as tolerated, up to a maximum of twice the ALUNBRIG dose that was tolerated prior to initiating the moderate CYP3A inducer.

After discontinuation of a moderate CYP3A inducer, resume the ALUNBRIG dose that was tolerated prior to initiating the moderate CYP3A inducer.

## 2.6 Dosage Modifications for Patients with Severe Hepatic Impairment

Reduce the ALUNBRIG once daily dose by approximately 40% (i.e. from 180 mg to 120 mg, 120 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg) for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see *Use in Specific Populations (8.6), Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 2.7 Dosage Modifications for Patients with Severe Renal Impairment

Reduce the ALUNBRIG once daily dose by approximately 50% (i.e. from 180 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg) for patients with severe renal impairment [creatinine clearance (CL<sub>cr</sub>) 15 to 29 mL/min by Cockcroft-Gault] [see *Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)*].

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 180 mg: oval, white to off-white film-coated tablets with "U13" debossed on one side and plain on the other side
- 90 mg: oval, white to off-white film-coated tablets with "U7" debossed on one side and plain on the other side
- 30 mg: round, white to off-white film-coated tablets with "U3" debossed on one side and plain on the other side

## 4 CONTRAINDICATIONS

None.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Severe, life-threatening, and fatal pulmonary adverse reactions consistent with interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis have occurred with ALUNBRIG.

In Trial ALTA 1L, ILD/pneumonitis occurred in 5.1% of patients receiving ALUNBRIG.

ILD/pneumonitis occurred within 8 days of initiation of ALUNBRIG in 2.9% of patients, with Grade 3 to 4 reactions occurring in 2.2% of patients.

In Trial ALTA, ILD/pneumonitis occurred in 3.7% of patients in the 90 mg group (90 mg once daily) and 9.1% of patients in the 90→180 mg group (180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily). Adverse reactions consistent with possible ILD/pneumonitis occurred within 9 days of initiation

of ALUNBRIG (median onset was 2 days) in 6.4% of patients, with Grade 3 to 4 reactions occurring in 2.7%.

Monitor for new or worsening respiratory symptoms (e.g., dyspnea, cough, etc.), particularly during the first week of initiating ALUNBRIG. Withhold ALUNBRIG in any patient with new or worsening respiratory symptoms, and promptly evaluate for ILD/pneumonitis or other causes of respiratory symptoms (e.g., pulmonary embolism, tumor progression, and infectious pneumonia). For Grade 1 or 2 ILD/pneumonitis, either resume ALUNBRIG with dose reduction according to Table 1 after recovery to baseline or permanently discontinue ALUNBRIG. Permanently discontinue ALUNBRIG for Grade 3 or 4 ILD/pneumonitis or recurrence of Grade 1 or 2 ILD/pneumonitis [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

## 5.2 Hypertension

In ALTA 1L, hypertension was reported in 32% of patients receiving ALUNBRIG; Grade 3 hypertension occurred in 13% of patients.

In ALTA, hypertension was reported in 11% of patients in the 90 mg group who received ALUNBRIG and 21% of patients in the 90→180 mg group. Grade 3 hypertension occurred in 5.9% of patients overall.

Control blood pressure prior to treatment with ALUNBRIG. Monitor blood pressure after 2 weeks and at least monthly thereafter during treatment with ALUNBRIG. Withhold ALUNBRIG for Grade 3 hypertension despite optimal antihypertensive therapy. Upon resolution or improvement to Grade 1, resume ALUNBRIG at the same dose. Consider permanent discontinuation of treatment with ALUNBRIG for Grade 4 hypertension or recurrence of Grade 3 hypertension [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

Use caution when administering ALUNBRIG in combination with antihypertensive agents that cause bradycardia [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

## 5.3 Bradycardia

In ALTA 1L, heart rates less than 50 beats per minute (bpm) occurred in 8.1% of patients receiving ALUNBRIG. Grade 3 bradycardia occurred in 1 patient (0.7%).

In ALTA, heart rates less than 50 beats per minute (bpm) occurred in 5.7% of patients in the 90 mg group and 7.6% of patients in the 90→180 mg group. Grade 2 bradycardia occurred in 1 (0.9%) patient in the 90 mg group.

Monitor heart rate and blood pressure during treatment with ALUNBRIG. Monitor patients more frequently if concomitant use of drug known to cause bradycardia cannot be avoided [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

For symptomatic bradycardia, withhold ALUNBRIG and review concomitant medications for those known to cause bradycardia. If a concomitant medication known to cause bradycardia is identified and discontinued or dose adjusted, resume ALUNBRIG at the same dose following resolution of symptomatic bradycardia; otherwise, reduce the dose of ALUNBRIG following resolution of symptomatic bradycardia. Discontinue ALUNBRIG for life-threatening bradycardia if no contributing concomitant medication is identified [see *Dosage and Administration* (2.3)].

## 5.4 Visual Disturbance

In ALTA 1L, Grade 1 or 2 adverse reactions leading to visual disturbance including blurred vision, photophobia, photopsia, and reduced visual acuity were reported in 7.4% of patients receiving ALUNBRIG.

In ALTA, adverse reactions leading to visual disturbance including blurred vision, diplopia, and reduced visual acuity, were reported in 7.3% of patients receiving ALUNBRIG in the 90 mg group and

10% of patients in the 90→180 mg group. Grade 3 macular edema and cataract occurred in 1 patient each in the 90→180 mg group.

Advise patients to report any visual symptoms. Withhold ALUNBRIG and obtain an ophthalmologic evaluation in patients with new or worsening visual symptoms of Grade 2 or greater severity. Upon recovery of Grade 2 or Grade 3 visual disturbances to Grade 1 severity or baseline, resume ALUNBRIG at a reduced dose. Permanently discontinue treatment with ALUNBRIG for Grade 4 visual disturbances [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

### 5.5 Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation

In ALTA 1L, creatine phosphokinase (CPK) elevation occurred in 81% of patients who received ALUNBRIG. The incidence of Grade 3 or 4 CPK elevation was 24%. Dose reduction for CPK elevation occurred in 15% of patients.

In ALTA, CPK elevation occurred in 27% of patients receiving ALUNBRIG in the 90 mg group and 48% of patients in the 90 mg→180 mg group. The incidence of Grade 3-4 CPK elevation was 2.8% in the 90 mg group and 12% in the 90→180 mg group.

Dose reduction for CPK elevation occurred in 1.8% of patients in the 90 mg group and 4.5% in the 90→180 mg group.

Advise patients to report any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. Monitor CPK levels during ALUNBRIG treatment. Withhold ALUNBRIG for Grade 3 or 4 CPK elevation with Grade 2 or higher muscle pain or weakness. Upon resolution or recovery to Grade 1 CPK elevation or baseline, resume ALUNBRIG at the same dose or at a reduced dose as described in Table 2 [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

### 5.6 Pancreatic Enzymes Elevation

In ALTA 1L, amylase elevation occurred in 52% of patients and Grade 3 or 4 amylase elevation occurred in 6.8% of patients. Lipase elevations occurred in 59% of patients and Grade 3 or 4 lipase elevation occurred in 17% of patients.

In ALTA, amylase elevation occurred in 27% of patients in the 90 mg group and 39% of patients in the 90→180 mg group. Lipase elevations occurred in 21% of patients in the 90 mg group and 45% of patients in the 90→180 mg group. Grade 3 or 4 amylase elevation occurred in 3.7% of patients in the 90 mg group and 2.7% of patients in the 90→180 mg group. Grade 3 or 4 lipase elevation occurred in 4.6% of patients in the 90 mg group and 5.5% of patients in the 90→180 mg group.

Monitor lipase and amylase during treatment with ALUNBRIG. Withhold ALUNBRIG for Grade 3 or 4 pancreatic enzyme elevation. Upon resolution or recovery to Grade 1 or baseline, resume ALUNBRIG at the same dose or at a reduced dose as described in Table 2 [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

### 5.7 Hyperglycemia

In ALTA 1L, 56% of patients who received ALUNBRIG experienced new or worsening hyperglycemia. Grade 3 hyperglycemia, based on laboratory assessment of serum fasting glucose levels, occurred in 7.5% of patients.

In ALTA, 43% of patients who received ALUNBRIG experienced new or worsening hyperglycemia. Grade 3 hyperglycemia, based on laboratory assessment of serum fasting glucose levels, occurred in 3.7% of patients. Two of 20 (10%) patients with diabetes or glucose intolerance at baseline required initiation of insulin while receiving ALUNBRIG.

Assess fasting serum glucose prior to initiation of ALUNBRIG and monitor periodically thereafter. Initiate or optimize antihyperglycemic medications as needed. If adequate hyperglycemic control cannot be achieved with optimal medical management, withhold ALUNBRIG until adequate hyperglycemic control is achieved and consider reducing the dose of ALUNBRIG as described in

Table 1 or permanently discontinuing ALUNBRIG [see *Dosage and Administration* (2.3), *Adverse Reactions* (6.1)].

### 5.8 Embryo-Fetal Toxicity

Based on its mechanism of action and findings in animals, ALUNBRIG can cause fetal harm when administered to pregnant women. 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 higher.

Advise women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective non-hormonal contraception during treatment with ALUNBRIG and for at least 4 months following the final dose. Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose of ALUNBRIG [see *Use in Specific Populations* (8.1, 8.3), *Clinical Pharmacology* (12.1)].

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the prescribing information:

- Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Bradycardia [see *Warnings and Precautions* (5.3)]
- Visual Disturbance [see *Warnings and Precautions* (5.4)]
- Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Pancreatic Enzymes Elevation [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Hyperglycemia [see *Warnings and Precautions* (5.7)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### **Advanced ALK-positive NSCLC Without Prior ALK-targeted Therapy**

In ALTA 1L, the safety of ALUNBRIG was evaluated in 136 patients with advanced ALK-positive NSCLC who had not previously received an ALK-targeted therapy [see *Clinical Studies* (14)]. The median duration of treatment with ALUNBRIG when administered as 90 mg orally once daily for the first 7 days; then increased to 180 mg orally once daily, was 24.3 months. A total of 106 (78%) patients were exposed to ALUNBRIG for greater than or equal to 6 months including 92 (68%) patients exposed for greater than or equal to 1 year. The median relative dose intensity was 97% for ALUNBRIG.

The study population (N = 275) characteristics were: median age 59 years (range: 27 to 89), age less than 65 years (68%), female (55%), White (59%), Asian (39%), Stage IV disease (93%), NSCLC adenocarcinoma histology (96%), never smoker (58%), ECOG Performance Status (PS) 0 or 1 (95%), and CNS metastases at baseline (30%) [see *Clinical Studies* (14)].

Serious adverse reactions occurred in 33% of patients receiving ALUNBRIG. The most common serious adverse reactions were pneumonia (4.4%), ILD/pneumonitis (3.7%), pyrexia (2.9%), dyspnea (2.2%), pulmonary embolism (2.2%), and asthenia (2.2%). Fatal adverse reactions occurred in 2.9% of patients and included pneumonia (1.5%), cerebrovascular accident (0.7%), and multiple organ dysfunction syndrome (0.7%).

In ALTA 1L, 13% of patients receiving ALUNBRIG permanently discontinued ALUNBRIG for adverse reactions. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation were ILD/pneumonitis (3.7%) and pneumonia (2.2%).

In ALTA 1L, 38% of patients required a dose reduction due to adverse reactions. The most common adverse reaction that led to dose reduction was increased creatine phosphokinase (15%), increased lipase (6.6%), increased amylase (4.4%), increased aspartate aminotransferase (2.2%), ILD/pneumonitis (2.2%) and hypertension (2.2%).

Table 3 and Table 4 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ALTA 1L.

**Table 3: Adverse Reactions in ≥10% (All Grades\*) or ≥2% (Grades 3-4) of Patients by Arm in ALTA 1L (N = 273)**

Adverse Reactions	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Diarrhea	53	2.2	57	2.9
Nausea	30	2.2	58	2.9
Abdominal pain <sup>†</sup>	24	0.7	33	3.6
Vomiting	21	0.7	44	2.2
Constipation	18	0	42	0
Stomatitis <sup>‡</sup>	13	0.7	8.8	0
Dyspepsia	8	0	16	0.7
Gastroesophageal reflux disease	0.7	0	11	0
<b>Skin And Subcutaneous Tissue Disorders</b>				
Rash <sup>§</sup>	40	2.9	17	0
Pruritus <sup>¶</sup>	20	0.7	5.8	0.7
<b>Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders</b>				
Cough	35	0	20	0
Dyspnea <sup>#</sup>	25	2.9	22 <sup>Ⓟ</sup>	3.6
ILD/Pneumonitis	5.1	2.9	2.2	0.7
Pulmonary embolism	2.2	2.2	5.8 <sup>Ⓟ</sup>	2.9
<b>Vascular Disorders</b>				
Hypertension <sup>Ⓟ</sup>	32	13	8	2.9
<b>General Disorders And Administration Site</b>				
Fatigue <sup>Ⓟ</sup>	32	1.5	40	2.2
Edema <sup>Ⓟ</sup>	18	0.7	48	0.7
Pyrexia	15	0.7	15	0
<b>Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders</b>				
Myalgia <sup>Ⓟ</sup>	28	0	23	0
Back pain	21	0.7	17	1.5
Arthralgia	14	0	12	0
Pain in extremity	5.1	0	15	0.7
<b>Nervous System Disorders</b>				
Headache <sup>Ⓟ</sup>	22	2.2	17	0
Dizziness	15	0.7	20	0.7
Peripheral neuropathy <sup>Ⓟ</sup>	11	0.7	18	0
Dysgeusia	2.9	0	14	0
<b>Investigations</b>				
Increased Blood cholesterol <sup>¶</sup>	13	0	0.7	0
<b>Cardiac Disorders</b>				
Bradycardia <sup>Ⓟ</sup>	12	0.7	23	0
<b>Infections and Infestations</b>				
Pneumonia <sup>*</sup>	15 <sup>Ⓟ</sup>	5.1	6.6 <sup>Ⓟ</sup>	2.9
Upper respiratory tract infection <sup>ⓅⓈ</sup>	12	0	10	0
Nasopharyngitis	8	0	11	0

Urinary tract infection	5.9	0.7	8.8	2.2
<b>Metabolism And Nutrition Disorders</b>				
Decreased Appetite	8.8	0.7	19	2.9
<b>Eye Disorders</b>				
Visual Disturbance <sup>oe</sup>	7.4	0	53	0.7

\* Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03

† Includes abdominal discomfort, abdominal distension, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, and epigastric discomfort

‡ Includes aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosal blistering and stomatitis

§ Includes dermatitis, dermatitis acneiform, dermatitis bullous, dermatitis contact, drug eruption, erythema, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, toxic skin eruption, urticaria

¶ Includes pruritus, allergic pruritus, and generalised pruritus

# Includes dyspnea and exertional dyspnea

Ⓜ Includes hypertension and systolic hypertension

Ⓟ Includes asthenia and fatigue

Ⓡ Includes angioedema, eye swelling, eyelid edema, face edema, generalized edema, lip swelling, peripheral edema, periorbital edema, peripheral swelling, skin swelling, swelling and swelling face

Ⓢ Includes muscle spasms, muscle twitching, musculoskeletal discomfort, musculoskeletal pain, and myalgia

Ⓣ Includes headache and migraine

Ⓤ Includes burning sensation, dysesthesia, hyperesthesia, hypoesthesia, neuralgia, peripheral neuropathy, paraesthesia, peripheral sensory neuropathy and polyneuropathy

Ⓥ Includes blood cholesterol increased, hypercholesterolaemia

Ⓦ Includes bradycardia, heart rate decreased, sinus bradycardia

Ⓨ Includes lower respiratory tract infection, lung infection, pneumonia, aspiration pneumonia, and cryptococcal pneumonia

Ⓩ Includes upper respiratory tract infection and viral upper respiratory tract infection

ⓐ Includes cataract, glaucoma, hypermetropia, night blindness, papilloedema, photophobia, photopsia, blurred vision, reduced visual acuity, visual field defect, visual impairment, and vitreous floaters

ⓑ Includes Grade 5 events



**Table 4: Laboratory Abnormalities in ≥20% (All Grades\*) of Patients by Arm in ALTA 1L (N = 273)**

Laboratory Abnormality	ALUNBRIG N = 136**		Crizotinib N = 137**	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Chemistry</b>				
Increased creatine phosphokinase	81	24	68	4.8
Increased aspartate aminotransferase	72	4.5	70	5.2
Increased lipase	59	17	36	9.8
Hyperglycemia <sup>†</sup>	56	7.5	37	3.7
Increased alanine aminotransferase	52	5.2	77	13
Increased amylase	52	6.8	25	3
Decreased phosphorous	41	3.7	39	6
Increased alkaline phosphatase	36	3	49	1.5
Increased creatinine	25	0	33	0
Potassium increased	24	1.5	31	3.7
Increased calcium	22	0	1.5	0
Decreased magnesium	21	0	6.9	0
Decreased albumin	15	0.8	52	3.7
Decreased calcium	15	0	67	1.5
<b>Hematology</b>				
Hemoglobin decreased	41	2.3	36	1.5
Lymphocyte count decreased	42	9.3	30	5.4
Neutrophil count decreased	12	0	34	6.8

\* Per CTCAE version 4.03

\*\* Denominator for each laboratory parameter may vary and is defined as the number of patients who had both, baseline and post-baseline test

<sup>†</sup> Elevated blood insulin was also observed in both arms**ALK-positive Advanced or Metastatic NSCLC Previously Treated with Crizotinib**

The safety of ALUNBRIG was evaluated in 219 patients with locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC who received at least 1 dose of ALUNBRIG in ALTA after experiencing disease progression on crizotinib. Patients received ALUNBRIG 90 mg once daily continuously (90 mg group) or 90 mg once daily for 7 days followed by 180 mg once daily (90→180 mg group). The median duration of treatment was 7.5 months in the 90 mg group and 7.8 months in the 90→180 mg group. A total of 150 (68%) patients were exposed to ALUNBRIG for greater than or equal to 6 months and 42 (19%) patients were exposed for greater than or equal to 1 year.

The study population (N=222) characteristics were: median age 54 years (range: 18 to 82), age less than 65 years (77%), female (57%), White (67%), Asian (31%), Stage IV disease (98%), NSCLC adenocarcinoma histology (97%), never or former smoker (95%), ECOG Performance Status (PS) 0 or 1 (93%), and CNS metastases at baseline (69%) [see *Clinical Studies (14)*].

Serious adverse reactions occurred in 38% of patients in the 90 mg group and 40% of patients in the 90→180 mg group. The most common serious adverse reactions were pneumonia (5.5% overall, 3.7% in the 90 mg group, and 7.3% in the 90→180 mg group) and ILD/pneumonitis (4.6% overall, 1.8% in the 90 mg group and 7.3% in the 90→180 mg group). Fatal adverse reactions occurred in 3.7% of patients and consisted of pneumonia (2 patients), sudden death, dyspnea, respiratory failure, pulmonary embolism, bacterial meningitis and urosepsis (1 patient each).

In ALTA, 2.8% of patients in the 90 mg group and 8.2% of patients in the 90→180 mg group permanently discontinued ALUNBRIG for adverse reactions. The most frequent adverse reactions that led to discontinuation were ILD/pneumonitis (0.9% in the 90 mg group and 1.8% in the 90→180 mg group) and pneumonia (1.8% in the 90→180 mg group only).

In ALTA, 14% of patients required a dose reduction due to adverse reactions (7.3% in the 90 mg group and 20% in the 90→180 mg group). The most common adverse reaction that led to dose reduction was increased creatine phosphokinase for both regimens (1.8% in the 90 mg group and 4.5% in the 90→180 mg group).

Table 5 and Table 6 summarize the common adverse reactions and laboratory abnormalities observed in ALTA.

**Table 5: Adverse Reactions in ≥10% (All Grades\*) or ≥2% (Grades 3-4) of Patients by Dose Group in ALTA (N = 219)**

Adverse Reactions	90 mg once daily N = 109		90→180 mg once daily N = 110	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Gastrointestinal Disorders</b>				
Nausea	33	0.9	40	0.9
Diarrhea	19	0	38	0
Vomiting	24	1.8	23	0
Constipation	19	0.9	15	0
Abdominal Pain <sup>†</sup>	17	0	10	0
<b>General Disorders And Administration Site Conditions</b>				
Fatigue <sup>‡</sup>	29	1.8	36	0
Pyrexia	14	0	6.4	0.9
<b>Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders</b>				
Cough	18	0	34	0
Dyspnea <sup>§</sup>	27	2.8	21	1.8 <sup>é</sup>
ILD/Pneumonitis	3.7	1.8	9.1	2.7
Hypoxia	0.9	0	2.7	2.7
<b>Nervous System Disorders</b>				
Headache <sup>¶</sup>	28	0	27	0.9
Peripheral Neuropathy <sup>#</sup>	13	0.9	13	1.8
<b>Skin And Subcutaneous Tissue Disorders</b>				
Rash <sup>p</sup>	15	1.8	24	3.6
<b>Vascular Disorders</b>				
Hypertension	11	5.5	21	6.4
<b>Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders</b>				
Muscle Spasms	12	0	17	0
Back pain	10	1.8	15	1.8
Myalgia <sup>β</sup>	9.2	0	15	0.9
Arthralgia	14	0.9	14	0
Pain in extremity	11	0	3.6	0.9
<b>Metabolism And Nutrition Disorders</b>				
Decreased Appetite	22	0.9	15	0.9
<b>Eye Disorders</b>				
Visual Disturbance <sup>α</sup>	7.3	0	10	0.9
<b>Infections</b>				
Pneumonia	4.6	2.8 <sup>é</sup>	10	5.5 <sup>é</sup>
<b>Psychiatric Disorders</b>				
Insomnia	11	0	7.3	0

\* Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0

<sup>†</sup> Includes abdominal distension, abdominal pain, and epigastric discomfort<sup>‡</sup> Includes asthenia and fatigue<sup>§</sup> Includes dyspnea and exertional dyspnea<sup>¶</sup> Includes headache and sinus headache<sup>#</sup> Includes peripheral sensory neuropathy and paresthesia

<sup>α</sup> Includes acneiform dermatitis, exfoliative rash, rash, pruritic rash, and pustular rash

<sup>β</sup> Includes musculoskeletal pain and myalgia

<sup>α</sup> Includes diplopia, photophobia, blurred vision, reduced visual acuity, visual impairment, vitreous floaters, visual field defect, macular edema, and vitreous detachment

<sup>ε</sup> Includes one Grade 5 event

**Table 6: Laboratory Abnormalities in ≥20% (All Grades\*) of Patients by Regimen in ALTA (N = 219)**

Laboratory Abnormality	90 mg once daily N = 109		90→180 mg once daily N = 110	
	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)	All Grades (%)	Grades 3-4 (%)
<b>Chemistry</b>				
Increased aspartate aminotransferase	38	0.9	65	0
Hyperglycemia <sup>†</sup>	38	3.7	49	3.6
Increased creatine phosphokinase	27	2.8	48	12
Increased lipase	21	4.6	45	5.5
Increased alanine aminotransferase	34	0	40	2.7
Increased amylase	27	3.7	39	2.7
Increased alkaline phosphatase	15	0.9	29	0.9
Decreased phosphorous	15	1.8	23	3.6
Prolonged activated partial thromboplastin time	22	1.8	20	0.9
<b>Hematology</b>				
Anemia	23	0.9	40	0.9
Lymphopenia	19	2.8	27	4.5

\* Per CTCAE version 4.0

<sup>†</sup> Elevated blood insulin was also observed in both regimens

## Other Adverse Reactions from Multiple Clinical Trials

In a pooled clinical trial population consisting of three studies with 274 patients treated with ALUNBRIG at the recommended dose, the following adverse reactions and laboratory abnormalities were reported: white blood cell count decreased (28%), hyponatremia (20%), hypokalemia (19%), decreased platelet count (10%), dry skin (4.7%), pain (3.3%), and musculoskeletal stiffness (1.1%).

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Effect of Other Drugs on ALUNBRIG

#### Strong or Moderate CYP3A Inhibitors

Coadministration of ALUNBRIG with a strong or moderate CYP3A inhibitor increased brigatinib plasma concentrations, which may increase the incidence of adverse reactions [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid coadministration of ALUNBRIG with strong or moderate CYP3A inhibitors. If coadministration of strong or moderate CYP3A inhibitors cannot be avoided, modify dose as recommended [see *Dosage and Administration* (2.4)].

#### Strong or Moderate CYP3A Inducers

Coadministration of ALUNBRIG with a strong or moderate CYP3A inducer decreased brigatinib plasma concentrations, which may decrease the efficacy of ALUNBRIG [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. Avoid coadministration of ALUNBRIG with strong or moderate CYP3A inducers. If coadministration of moderate CYP3A inducers cannot be avoided, modify dose as recommended [see *Dosage and Administration* (2.5)].

## 7.2 Effect of ALUNBRIG on Other Drugs

### CYP3A Substrates

Brigatinib may decrease the concentrations of sensitive CYP3A substrates. Coadministration of ALUNBRIG with CYP3A substrates, including hormonal contraceptives, can result in decreased concentrations and loss of efficacy of sensitive CYP3A substrates [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 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)].

### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of ALUNBRIG in pediatric patients have not been established.

### 8.5 Geriatric Use

Of the 359 patients enrolled in the ALTA 1L ALUNBRIG arm and in ALTA, 26.7% were 65 and older and 7.5% were 75 and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between patients  $\geq 65$  years and younger patients.

### 8.6 Hepatic Impairment

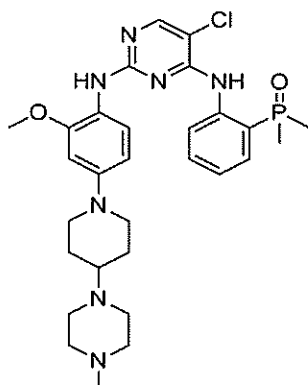
No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B). Reduce the dose of ALUNBRIG for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see *Dosage and Administration* (2.6), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 8.7 Renal Impairment

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment [creatinine clearance (CL<sub>cr</sub>) 30 to 89 mL/min by Cockcroft-Gault]. Reduce the dose of ALUNBRIG for patients with severe renal impairment (CL<sub>cr</sub> 15 to 29 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.7), *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 11 DESCRIPTION

Brigatinib is a kinase inhibitor. The chemical name for brigatinib is 5-chloro-N<sup>4</sup>-[2-(dimethylphosphoryl)phenyl]-N<sup>2</sup>-{2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]phenyl}pyrimidine-2,4-diamine. The molecular formula is C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>P which corresponds to a formula weight of 584.10 g/mol. Brigatinib has no chiral centers. The chemical structure is shown below:



Brigatinib is an off-white to beige/tan solid. The pK<sub>a</sub>s were determined to be: 1.73  $\pm$  0.02 (base), 3.65  $\pm$  0.01 (base), 4.72  $\pm$  0.01 (base), and 8.04  $\pm$  0.01 (base).

ALUNBRIG is supplied for oral use as film-coated tablets containing 180 mg, 90 mg or 30 mg of brigatinib and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose,

sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate, and hydrophobic colloidal silica. The tablet coating consists of talc, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, and titanium dioxide.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Brigatinib is a tyrosine kinase inhibitor with *in vitro* activity at clinically achievable concentrations against multiple kinases including ALK, ROS1, insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R), and FLT-3 as well as EGFR deletion and point mutations. Brigatinib inhibited autophosphorylation of ALK and ALK-mediated phosphorylation of the downstream signaling proteins STAT3, AKT, ERK1/2, and S6 in *in vitro* and *in vivo* assays. Brigatinib also inhibited the *in vitro* proliferation of cell lines expressing EML4-ALK and NPM-ALK fusion proteins and demonstrated dose-dependent inhibition of EML4-ALK-positive NSCLC xenograft growth in mice.

At clinically achievable concentrations ( $\leq 500$  nM), brigatinib inhibited the *in vitro* viability of cells expressing EML4-ALK and 17 mutant forms associated with resistance to ALK inhibitors including crizotinib, as well as EGFR-Del (E746-A750), ROS1-L2026M, FLT3-F691L, and FLT3-D835Y. Brigatinib exhibited *in vivo* antitumor activity against 4 mutant forms of EML4-ALK, including G1202R and L1196M mutants identified in NSCLC tumors in patients who have progressed on crizotinib. Brigatinib also reduced tumor burden and prolonged survival in mice implanted intracranially with an ALK-driven tumor cell line.

### 12.2 Pharmacodynamics

Brigatinib exposure-response relationships and the time course of the pharmacodynamic response are unknown.

#### Cardiac Electrophysiology

The QT interval prolongation potential of ALUNBRIG was assessed in 123 patients following once daily ALUNBRIG doses of 30 mg (0.16 times the recommended dose of 180 mg) to 240 mg (1.3 times the recommended dose of 180 mg). ALUNBRIG did not prolong the QT interval to a clinically relevant extent.

### 12.3 Pharmacokinetics

The geometric mean (CV%) steady-state maximum concentration ( $C_{max}$ ) of brigatinib at ALUNBRIG doses of 90 mg and 180 mg once daily was 552 (49%) ng/mL and 1452 (60%) ng/mL, respectively, and the corresponding area under the concentration-time curve ( $AUC_{0-Tau}$ ) was 8165 (45%) ng·h/mL and 20276 (62%) ng·h/mL. After a single dose and multiple dosing of ALUNBRIG, systemic exposure of brigatinib was dose proportional over the dose range of 60 mg (0.3 times the recommended dose of 180 mg) to 240 mg (1.3 times the recommended dose of 180 mg) once daily. The mean accumulation ratio after repeat dosing was 1.9 to 2.4.

#### Absorption

Following administration of single oral doses of ALUNBRIG of 30 mg to 240 mg, the median time to peak concentration ( $T_{max}$ ) ranged from 1 to 4 hours.

#### Effect of Food

Brigatinib  $C_{max}$  was reduced by 13% with no effect on AUC in healthy subjects administered ALUNBRIG after a high fat meal (approximately 920 calories, 58 grams carbohydrate, 59 grams fat and 40 grams protein) compared to the  $C_{max}$  and AUC after overnight fasting.

#### Distribution

Brigatinib is 91% bound to human plasma proteins and the binding is not concentration-dependent. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.69. Following oral administration of ALUNBRIG 180 mg once daily, the mean apparent volume of distribution ( $V_z/F$ ) of brigatinib at steady-state was 307 L.

### Elimination

Following oral administration of ALUNBRIG 180 mg once daily, the mean apparent oral clearance (CL/F) of brigatinib at steady-state is 8.9 L/h and the mean plasma elimination half-life is 25 hours.

### Metabolism

Brigatinib is primarily metabolized by CYP2C8 and CYP3A4 *in vitro*. Following oral administration of a single 180 mg dose of radiolabeled brigatinib to healthy subjects, N-demethylation and cysteine conjugation were the two major metabolic pathways. Unchanged brigatinib (92%) was the major circulating radioactive component.

### Excretion

Following oral administration of a single 180 mg dose of radiolabeled brigatinib to healthy subjects, 65% of the administered dose was recovered in feces and 25% of the administered dose was recovered in urine. Unchanged brigatinib represented 41% and 86% of the total radioactivity in feces and urine, respectively.

### Specific Populations

Age, race, sex, body weight, and albumin concentration have no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of brigatinib.

### Patients with Hepatic Impairment

Following a single dose of ALUNBRIG 90 mg, unbound brigatinib systemic exposure ( $AUC_{0-12h}$ ) was 37% higher in subjects with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) compared to subjects with normal hepatic function. Unbound brigatinib systemic exposure ( $AUC_{0-12h}$ ) was similar between subjects with mild (Child-Pugh A) to moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment and subjects with normal hepatic function [see *Dosage and Administration* (2.6)].

### Patients with Renal Impairment

Following a single dose of ALUNBRIG 90 mg, unbound brigatinib systemic exposure ( $AUC_{0-12h}$ ) was 86% higher in subjects with severe renal impairment [creatinine clearance (CL<sub>cr</sub>) 15 to 29 mL/min] compared to subjects with normal renal function.

Based on a population pharmacokinetic analysis, brigatinib exposures were similar among 125 subjects with mild renal impairment (CL<sub>cr</sub> 60 to 89 mL/min), 34 subjects with moderate renal impairment (CL<sub>cr</sub> 30 to 59 mL/min) and 270 subjects with normal renal function (CL<sub>cr</sub> ≥90 mL/min) [see *Dosage and Administration* (2.7)].

### Drug Interaction Studies

#### Clinical Studies

Effect of Strong and Moderate CYP3A Inhibitors on Brigatinib:

Coadministration of 200 mg twice daily doses of itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) with a single 90 mg dose of ALUNBRIG increased brigatinib  $C_{max}$  by 21% and  $AUC_{0-12h}$  by 101%, relative to a 90 mg dose of ALUNBRIG administered alone [see *Dosage and Administration* (2.4), *Drug Interactions* (7.1)]. A moderate CYP3A inhibitor is predicted to increase the AUC of brigatinib by approximately 40%.

Effect of Strong CYP2C8 Inhibitors on Brigatinib:

Coadministration of 600 mg twice daily doses of gemfibrozil (a strong CYP2C8 inhibitor) with a single 90 mg dose of ALUNBRIG decreased brigatinib  $C_{max}$  by 41% and  $AUC_{0-12h}$  by 12%, relative to a 90 mg dose of ALUNBRIG administered alone. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of brigatinib is not clinically meaningful and the underlying mechanism for the decreased exposure of brigatinib is unknown.

Effect of Strong and Moderate CYP3A Inducers on Brigatinib:

Coadministration of 600 mg daily doses of rifampin (a strong CYP3A inducer) with a single 180 mg dose of ALUNBRIG decreased brigatinib  $C_{max}$  by 60% and  $AUC_{0-12h}$  by 80%, relative to a 180 mg



dose of ALUNBRIG administered alone [see *Dosage and Administration (2.5)*, *Drug Interactions (7.1)*]. A moderate CYP3A inducer is predicted to decrease the AUC of brigatinib by approximately 50%.

#### *In Vitro Studies*

##### Effect of Brigatinib on CYP Enzymes:

Brigatinib, at clinically relevant plasma concentrations, induced CYP3A via activation of the pregnane X receptor (PXR). Brigatinib may also induce CYP2C enzymes via the same mechanism at clinically relevant concentrations.

Brigatinib did not inhibit CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4/5 at clinically relevant concentrations.

##### Effect of P-glycoprotein and BCRP Inhibitors on Brigatinib:

Brigatinib is a substrate of the efflux transporters P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP). Given that brigatinib exhibits high solubility and high permeability *in vitro*, P-gp and BCRP inhibitors are unlikely to increase plasma concentrations of brigatinib.

##### Effect of Other Transporters on Brigatinib:

Brigatinib is not a substrate of organic anion transporting polypeptide (OATP1B1, OATP1B3), organic anion transporter (OAT1, OAT3), organic cation transporter (OCT1, OCT2), multidrug and toxin extrusion protein (MATE1, MATE2K), or bile salt export pump (BSEP).

##### Effect of Brigatinib on Transporters:

Brigatinib is an inhibitor of P-gp, BCRP, OCT1, MATE1, and MATE2K *in vitro*. Therefore, brigatinib may have the potential to increase concentrations of coadministered substrates of these transporters. Brigatinib at clinically relevant concentrations did not inhibit OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 or BSEP.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with brigatinib.

Treatment with brigatinib resulted in chromosomal damage in an *in vivo* mammalian erythrocyte micronucleus in the rat, but was not mutagenic in the Ames or *in vitro* mammalian chromosome aberration tests.

Dedicated animal fertility studies were not conducted with brigatinib. Testicular toxicity was observed in repeat-dose animal studies at doses resulting in exposure as low as 0.2 times the exposure in patients at the 180 mg dose. In rats, findings included lower weight of testes, seminal vesicles and prostate gland, and testicular tubular degeneration; these effects were not reversible during the 2 month recovery period. In monkeys, findings included reduced size of testes along with microscopic evidence of hypospermatogenesis; these effects were reversible during the recovery period.

## 14 CLINICAL STUDIES

### ***TKI-naïve Advanced ALK-positive NSCLC (ALTA 1L Study)***

The efficacy of ALUNBRIG was demonstrated in a randomized (1:1), open-label, multicenter trial (ALTA 1L, NCT02737501) in adult patients with advanced ALK-positive NSCLC who had not previously received an ALK-targeted therapy. The study required patients to have an ALK rearrangement based on a local standard of care testing. Eligible patients were allowed to have up to 1 prior regimen of chemotherapy in the locally advanced or metastatic setting and were required to have an ECOG Performance Status of 0-2. Neurologically stable patients with treated or untreated central nervous system (CNS) metastases, including leptomeningeal metastases, were eligible. Patients with a history of interstitial lung disease, drug-related pneumonitis, or radiation pneumonitis

were excluded. The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as evaluated by a Blinded Independent Review Committee (BIRC) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1). Additional efficacy outcome measures as evaluated by the BIRC include confirmed overall response rate (ORR), duration of response (DOR), intracranial ORR, and intracranial DOR.

A total of 275 patients were randomized to receive ALUNBRIG 180 mg orally once daily with a 7-day lead-in at 90 mg once daily (n=137) or crizotinib 250 mg orally twice daily (n=138). Of the 275 enrolled patients, 239 had positive results using the companion diagnostic test, the Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit; central results were negative for 20 patients and unavailable for 16 patients.

Randomization was stratified by CNS metastases (present vs absent) and prior chemotherapy use for locally advanced or metastatic disease (yes, no).

Baseline demographic characteristics of the overall study population were: median age 59 years (range: 27 - 89, 32% 65 and over), 59% White and 39% Asian, 55% female, 39% ECOG PS 0 and 56% ECOG PS 1, and 58% never smokers. The disease characteristics of the overall study population were: 93% with Stage IV disease; 27% received chemotherapy in the locally advanced or metastatic setting; 14% had received CNS radiation; 31% had bone metastases; and 20% had liver metastases. CNS metastases were present in 35% (n=96) of patients; 41 of those patients had measurable CNS lesions.

ALTA 1L demonstrated a statistically significant improvement in PFS by BIRC. Efficacy results from this study are described in Table 7 and Figure 1.

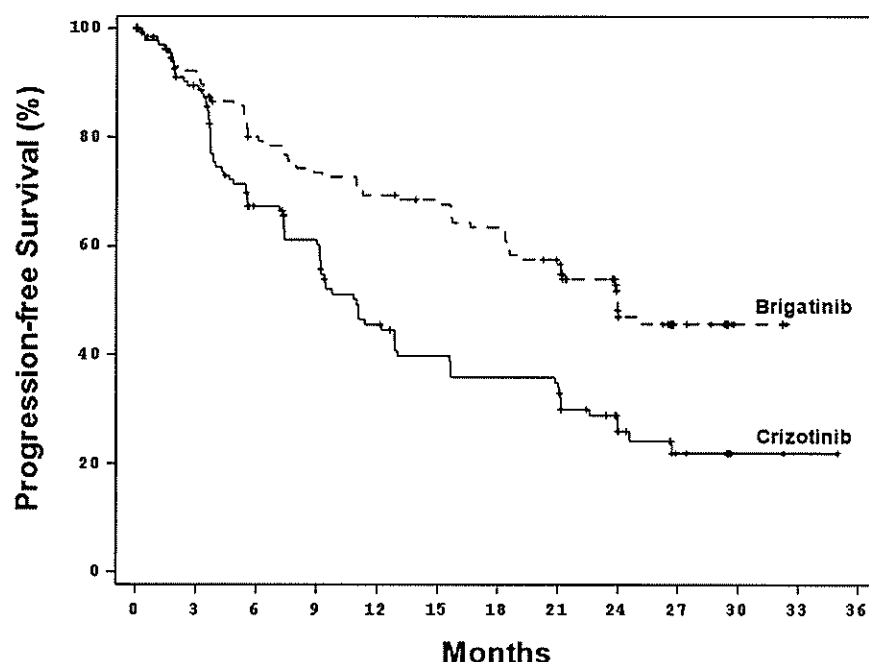
At the data cutoff point overall survival data was not mature.

Table 7: Efficacy Results by BIRC Assessment in ALTA 1L		
Efficacy Parameters	ALUNBRIG N = 137	Crizotinib N = 138
Progression-free survival		
Number of Events, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Median (months) (95% CI)	24.0 (18.5, NE)	11.0 (9.2, 12.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.49 (0.35, 0.68)	
p-value*	<.0001	
Tumor Responses		
Confirmed Overall Response Rate, % (95% CI)	74% (66, 81)	62% (53, 70)
p-value*	0.0342	
Complete Response, % (95% CI)	15% (9, 22)	9% (5, 15)
Partial Response, % (95% CI)	59% (50, 67)	53% (44, 61)
Duration of Response		
Number of Confirmed responders	n = 101	n = 85
Median (months) (95% CI)	NR (19.4, NE)	13.8 (9.3, 20.8)
Response duration ≥24 months	51%	30%

CI = Confidence Interval, NR=Not Reached, NE=Not Estimable

\* Stratified by presence of iCNS metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease for log-rank test and Cochran Mantel-Haenszel test, respectively

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by BIRC in ALTA 1L



Number at Risk

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

BIRC assessment of confirmed intracranial ORR and intracranial DOR according to RECIST v1.1 in the subgroup of 41 patients with measurable CNS metastases ( $\geq 10$  mm in longest diameter) at baseline are summarized in Table 8. Duration of intracranial response was measured from date of first intracranial response until intracranial disease progression (new lesions, intracranial target lesion diameter growth  $\geq 20\%$  from nadir, or unequivocal progression of intracranial nontarget lesions) or death.

Table 8: Intracranial Overall Response in Patients with Measurable CNS Metastases in ALTA 1L		
Efficacy Parameter	ALUNBRIG (N = 18)	Crizotinib (N = 23)
Confirmed Intracranial Overall Response Rate, (95% CI)	78% (52, 94)	26% (10, 48)
Complete Response, % (95% CI)	28% (10, 53)	0 (0, 15)
Partial Response, % (95% CI)	50% (26, 74)	26% (10, 48)
Duration of Intracranial Response		
Number of Confirmed Responders	n = 14	n = 6
Intracranial Response Duration $\geq 24$ months	64%	NE

CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable

### **ALK-positive Advanced or Metastatic NSCLC Previously Treated with Crizotinib**

The efficacy of ALUNBRIG was demonstrated in a two-arm, open-label, multicenter trial (ALTA, NCT02094573) in adult patients with locally advanced or metastatic ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) who had progressed on crizotinib. The study required patients to have a documented ALK rearrangement based on an FDA-approved test or a different test with adequate archival tissue to confirm ALK arrangement by the Vysis® ALK Break-Apart fluorescence in situ hybridization (FISH) Probe Kit test. Key eligibility criteria included an ECOG Performance Status of 0-2 and progression on crizotinib. Neurologically stable patients with central nervous system (CNS) metastases were permitted to enroll. Patients with a history of interstitial lung disease or drug-related pneumonitis or who had received crizotinib within 3 days of the first dose of brigatinib were excluded. The major efficacy outcome measure was confirmed overall response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1) as evaluated by an Independent Review Committee (IRC). Additional efficacy outcome measures included Investigator-assessed ORR, duration of response (DOR), intracranial ORR, and intracranial DOR.

A total of 222 patients were randomized to receive ALUNBRIG either 90 mg once daily (90 mg arm; n=112) or 180 mg once daily following a 7-day lead-in at 90 mg once daily (90→180 mg arm; n=110). Randomization was stratified by CNS metastases (present vs absent) and best prior response to crizotinib (complete or partial response vs any other response/unevaluable).

Baseline demographic characteristics of the overall study population were: median age 54 years (range 18 to 82, 23% 65 and over), 67% White and 31% Asian, 57% female, 36% ECOG PS 0 and 57% ECOG PS 1, and 95% never or former smokers. The disease characteristics of the overall study population were: Stage IV disease in 98%, adenocarcinoma histology in 97%, prior systemic chemotherapy in 74%, CNS metastases in 69% (61% had received prior CNS radiation), bone metastases in 39%, and liver metastases in 26% of patients. Sixty-four percent of patients had an objective response to prior crizotinib.

The median duration of follow-up was 8 months (range: 0.1-20.2). Efficacy results from ALTA are summarized in Table 9.

<b>Table 9: ALTA Efficacy Results</b>				
<b>Efficacy Parameter</b>	<b>IRC Assessment</b>		<b>Investigator Assessment</b>	
	<b>90 mg once daily (N = 112)</b>	<b>90→180 mg once daily (N = 110)</b>	<b>90 mg once daily (N = 112)</b>	<b>90→180 mg once daily (N = 110)</b>
Overall Response Rate (95% CI)	48% (39,58)	53% (43,62)	45% (35,54)	54% (44,63)
Complete Response, n (%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)
Partial Response, n (%)	50 (45%)	53 (48%)	49 (44%)	55 (50%)
Duration of Response, median in months (95% CI)	13.8 (7.4,NE)	13.8 (9.3,NE)	13.8 (5.6,13.8)	11.1 (9.2,13.8)

CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable

IRC assessment of intracranial ORR and intracranial DOR according to RECIST v1.1 in the subgroup of 44 patients with measurable CNS metastases (≥10 mm in longest diameter) at baseline are summarized in Table 10. Duration of intracranial response was measured from date of first intracranial response until intracranial disease progression (new lesions, intracranial target lesion diameter growth ≥20% from nadir, or unequivocal progression of intracranial nontarget lesions) or death.

**Table 10: Intracranial Overall Response in Patients with Measurable CNS Metastases in ALTA**

Efficacy Parameter	IRC Assessment	
	90 mg once daily (N = 26)	90→180 mg once daily (N = 18)
Intracranial Overall Response Rate, (95 % CI)	42% (23,63)	67% (41,87)
Complete Response, n (%)	2 (7.7%)	0
Partial Response, n (%)	9 (35%)	12 (67%)
Duration of Intracranial Response		
Number of Responders	11	12
Intracranial Response Duration ≥6 months	7 (64%)	6 (50%)
Intracranial Response Duration ≥12 months	4 (36%)	3 (25%)

CI = Confidence Interval

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

180 mg tablets: oval, white to off-white film-coated tablets with "U13" debossed on one side and plain on the other side; available in:

Bottle of 23 tablets	NDC 63020-180-23
Bottle of 30 tablets	NDC 63020-180-30

90 mg tablets: oval, white to off-white film-coated tablets with "U7" debossed on one side and plain on the other side; available in:

Bottle of 7 tablets	NDC 63020-090-07
Bottle of 30 tablets	NDC 63020-090-30

30 mg tablets: round, white to off-white film-coated tablets with "U3" debossed on one side and plain on the other side; available in:

Bottle of 30 tablets	NDC 63020-113-30
----------------------	------------------

90 mg / 7 count tablets (NDC 63020-090-07) and 180 mg / 23 count tablets (NDC 63020-180-23) are also available in a single carton as a one-month initiation pack:

One carton containing one bottle of 90 mg tablets (7 count) and one bottle of 180 mg tablets (23 count)	NDC 63020-198-30
---	------------------

Store at controlled room temperature 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) (see USP).

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

### Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Inform patients of the symptoms and risks of serious pulmonary adverse reactions such as ILD/pneumonitis. Advise patients to immediately report any new or worsening respiratory symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

### Hypertension

Advise patients of risks of hypertension and to promptly report signs or symptoms of hypertension [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

### Bradycardia

Advise patients to report any symptoms of bradycardia and to inform their healthcare provider about the use of heart and blood pressure medications [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### Visual Disturbance

Advise patients to inform their healthcare provider of any new or worsening vision symptoms [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Creatine Phosphokinase (CPK) Elevation

Inform patients of the signs and symptoms of creatinine phosphokinase (CPK) elevation and the need for monitoring during treatment. Advise patients to inform their healthcare provider of any new or worsening symptoms of unexplained muscle pain, tenderness, or weakness [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

### Pancreatic Enzymes Elevation

Inform patients of the signs and symptoms of pancreatitis and the need to monitor for amylase and lipase elevations during treatment [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

### Hyperglycemia

Inform patients of the risks of new or worsening hyperglycemia and the need to periodically monitor glucose levels. Advise patients with diabetes mellitus or glucose intolerance that antihyperglycemic medications may need to be adjusted during treatment with ALUNBRIG [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

### Females and Males of Reproductive Potential

#### Embryo-Fetal Toxicity

Advise females and males of reproductive potential that ALUNBRIG can cause fetal harm [see *Warnings and Precautions* (5.8), *Use in Specific Populations* (8.1)].

- Advise females of reproductive potential to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy and to use effective non-hormonal contraception during treatment with ALUNBRIG and for at least 4 months after the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.3)].
- 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 *Use in Specific Populations* (8.3)].

#### Lactation

Advise females not to breastfeed during treatment with ALUNBRIG and for at least 1 week following the final dose [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

#### Infertility

Advise males of reproductive potential of the potential for reduced fertility from ALUNBRIG [see *Use in Specific Populations* (8.3), *Nonclinical Toxicology* (13.1)].

### Drug Interactions

Advise patients to inform their healthcare provider of all concomitant medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products. Inform patients to avoid grapefruit or grapefruit juice while taking ALUNBRIG *[see Drug Interactions (7)]*.

### Dosing and Administration

Instruct patients to start with 90 mg of ALUNBRIG once daily for the first 7 days and if tolerated, increase the dose to 180 mg once daily. Advise patients to take ALUNBRIG with or without food *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

### Missed Dose

Advise patients that if a dose of ALUNBRIG is missed or if the patient vomits after taking a dose of ALUNBRIG, not to take an extra dose, but to take the next dose at the regular time *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

Manufactured for:

### **Takeda Pharmaceutical Company Limited**

40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234

ALUNBRIG® is a registered trademark of ARIAD Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited.

©2017-2020 ARIAD Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

ABG346 R3

**PATIENT INFORMATION**  
**ALUNBRIG (uh-lun-brig)**  
**(brigatinib)**  
**tablets**

**What is the most important information I should know about ALUNBRIG?**

**ALUNBRIG can cause serious side effects, including:**

- **Lung problems. ALUNBRIG may cause severe or life-threatening swelling (inflammation) of the lungs any time during treatment, and can lead to death.** These lung problems happen **especially within the first week of treatment** with ALUNBRIG. Symptoms may be similar to those symptoms from lung cancer. Tell your healthcare provider right away if you have any new or worsening symptoms, including:
  - trouble breathing or shortness of breath
  - cough with or without mucus
  - chest pain
  - fever
- **High blood pressure (hypertension).** ALUNBRIG may cause high blood pressure. Your healthcare provider will check your blood pressure before starting and during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you get headaches, dizziness, blurred vision, chest pain or shortness of breath.
- **Slow heart rate (bradycardia).** ALUNBRIG may cause very slow heartbeats that can be severe. Your healthcare provider will check your heart rate during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you feel dizzy, lightheaded, or faint during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider if you start to take or have any changes in heart rate or blood pressure medicines.
- **Vision problems.** ALUNBRIG may cause vision problems. Your healthcare provider may stop ALUNBRIG and refer you to an eye specialist if you develop severe vision problems during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you have any loss of vision or any change in vision, including:
  - double vision
  - light hurting your eyes
  - seeing flashes of light
  - new or increased floaters
  - blurry vision
- **Muscle pain, tenderness, and weakness (myalgia).** ALUNBRIG may increase the level of an enzyme in your blood called creatine phosphokinase (CPK), which may be a sign of muscle damage. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood levels of CPK during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening signs and symptoms of muscle problems, including unexplained muscle pain or muscle pain that does not go away, tenderness, or weakness.
- **Inflammation of the pancreas (pancreatitis).** ALUNBRIG may increase enzymes in your blood called amylase and lipase, which may be a sign of pancreatitis. Your healthcare provider will do blood tests to check your pancreatic enzyme blood levels during treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening signs and symptoms of pancreatitis, including upper abdominal pain that may spread to the back and get worse with eating, weight loss, or nausea.
- **High blood sugar (hyperglycemia).** ALUNBRIG may increase your blood sugar levels. Your healthcare provider will do blood tests to check your blood sugar levels before starting and during treatment with ALUNBRIG. Your healthcare provider may need to start or change your blood sugar medicine to control your blood sugar levels. Tell your healthcare provider right away if you get new or worsening signs and symptoms of hyperglycemia, including:
  - feeling very thirsty
  - feeling sick to your stomach
  - needing to urinate more than usual
  - feeling weak or tired
  - feeling very hungry
  - feeling confused

**See “What are the possible side effects of ALUNBRIG?” for information about side effects.**

**What is ALUNBRIG?**

ALUNBRIG is a prescription medicine used to treat adults with non-small cell lung cancer (NSCLC):

- that has a certain type of abnormal anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene, **and**
- that has spread to other parts of your body

It is not known if ALUNBRIG is safe and effective in children.

**Before you take ALUNBRIG, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:**

- have lung or breathing problems
- have high blood pressure
- have a slow heartbeat



- have any vision problems
- have or have had pancreatitis
- have diabetes mellitus or glucose intolerance
- have liver problems
- have kidney problems or are on dialysis
- are pregnant or plan to become pregnant. ALUNBRIG can harm your unborn baby. Your healthcare provider will determine whether or not you are pregnant before you start treatment with ALUNBRIG. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant during treatment with ALUNBRIG or think you may be pregnant.
  - **Females** who are able to become pregnant should use effective non-hormonal birth control during treatment with ALUNBRIG and for at least 4 months after the final dose of ALUNBRIG. Birth control pills (oral contraceptives) and other hormonal forms of birth control may not be effective if used during treatment with ALUNBRIG. Talk to your healthcare provider about birth control choices that are right for you during treatment with ALUNBRIG.
  - **Males** who have female partners that are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with ALUNBRIG and for at least 3 months after the final dose of ALUNBRIG.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if ALUNBRIG passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with ALUNBRIG and for 1 week after the final dose of ALUNBRIG.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take**, including prescription medicines, over-the-counter medicines, vitamins, or herbal supplements.

#### **How should I take ALUNBRIG?**

- Take ALUNBRIG exactly as your healthcare provider tells you to take it. Do not change your dose or stop taking ALUNBRIG unless your healthcare provider tells you to.
- Your healthcare provider will start you on a low dose (90 mg) of ALUNBRIG for the first 7 days of treatment. If you tolerate this dose of ALUNBRIG well, your healthcare provider may increase your dose after the first 7 days of treatment.
- Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with ALUNBRIG if you develop side effects.
- Take ALUNBRIG 1 time each day.
- Take ALUNBRIG with or without food.
- Swallow ALUNBRIG tablets whole. Do not crush or chew tablets.
- If you miss a dose of ALUNBRIG, do not take the missed dose. Take your next dose at your regular time.
- If you vomit after taking a dose of ALUNBRIG, do not take an extra dose. Take your next dose at your regular time.

#### **What should I avoid while taking ALUNBRIG?**

- Avoid eating grapefruit or drinking grapefruit juice during treatment with ALUNBRIG. Grapefruit may increase the amount of ALUNBRIG in your blood.

#### **What are the possible side effects of ALUNBRIG?**

**ALUNBRIG may cause serious side effects, including:**

- See "What is the most important information I should know about ALUNBRIG?"

**The most common side effects of ALUNBRIG include:**

- |            |               |                        |
|------------|---------------|------------------------|
| • diarrhea | • cough       | • high blood pressure  |
| • fatigue  | • muscle pain | • vomiting             |
| • nausea   | • headache    | • difficulty breathing |
| • rash     |               |                        |

ALUNBRIG may cause fertility problems in males. This may affect your ability to father a child. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all of the possible side effects of ALUNBRIG.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

#### **How should I store ALUNBRIG?**

- Store ALUNBRIG at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).

**Keep ALUNBRIG and all medicines out of the reach of children.**

**General information about the safe and effective use of ALUNBRIG.**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use ALUNBRIG for a condition for which it was not prescribed. Do not give ALUNBRIG to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about ALUNBRIG that is written for health professionals.

**What are the ingredients in ALUNBRIG?**

**Active ingredient:** brigatinib

**Inactive ingredients:** lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate (Type A), magnesium stearate, and hydrophobic colloidal silica. The tablet coating consists of talc, polyethylene glycol, polyvinyl alcohol, and titanium dioxide.

Manufactured for: Takeda Pharmaceutical Company Limited, 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234. ALUNBRIG® is a registered trademark of ARIAD Pharmaceuticals, Inc., a wholly owned subsidiary of Takeda Pharmaceutical Company Limited. ©2017-2020 ARIAD Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.

For more information, go to [www.alunbrig.com](http://www.alunbrig.com) or call 1-844-A-1POINT (1-844-217-6468).

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: May 2020

#### 添付文書の重要項目

本重要項目には、ALUNBRIG（以下、本剤）を安全かつ有効に使用するために必要な情報を全て記載しているわけではない。本剤の詳細な処方情報を参照のこと。

ALUNBRIG® (brigatinib) 錠、経口用  
米国承認取得：2017 年

#### ----- 最近の主な改訂 -----

効能・効果 (1)	2020 年 5 月
用法・用量 (2)	2020 年 5 月
警告及び使用上の注意 (5)	2020 年 5 月

#### ----- 効能・効果 -----

本剤は、FDA が承認した検査によって確認された未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) 陽性転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者の治療に適応とするキナーゼ阻害剤である。(1、2.1)

#### ----- 用法・用量 -----

最初の 7 日間は 90 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後 180 mg の 1 日 1 回経口投与に増量する。食事に関係なく服用することができる。(2.2)

#### ----- 剤形・含量 -----

錠剤：180 mg、90 mg 又は 30 mg (3)

#### ----- 禁忌 -----

なし (4)

#### ----- 警告及び使用上の注意 -----

- **間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎**：特に投与開始後 1 週間は、呼吸器症状の新規発現又は悪化の有無についてモニタリングすること。呼吸器症状の新規発現又は悪化が認められた場合は本剤の投与を中断し、ILD / 肺臓炎について速やかに評価すること。回復次第、本剤を減量するか、完全に中止すること。(2.3、5.1)
- **高血圧**：2 週間後に血圧をモニタリングし、その後は投与中少なくとも月 1 回モニタリングすること。重度の高血圧の場合、本剤の投与を中断し、その後用量を減量するか、完全に中止すること。(2.3、5.2)
- **徐脈**：投与中は心拍数及び血圧を定期的にモニタリングすること。症状が認められる場合、本剤の投与を中断し、その後用量を減量するか、完全に中止すること。(2.3、5.3)
- **視覚障害**：視覚症状を報告するよう患者を指導すること。本剤の投与を中断し、眼科的評価を行った後、本剤を減量するか、完全に中止すること。(2.3、5.4)

- **クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加**：投与中は CPK 値を定期的にモニタリングすること。重症度に応じて、また筋肉痛又は脱力を伴う場合には、本剤の投与を中断し、その後投与を再開又は減量すること。(2.3、5.5)
- **酵素系増加**：投与中はリパーゼ値及びアミラーゼ値を定期的にモニタリングすること。重症度に応じて本剤の投与を中断し、その後投与を再開又は減量すること。(2.3、5.6)
- **高血糖**：本剤の投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血清ブドウ糖値を測定すること。最適な医学的管理で十分にコントロールできない場合、本剤の投与を中断し、重症度に応じて減量又は投与中止を検討すること。(2.3、5.7)
- **胚・胎児毒性**：胎児に害を及ぼす可能性がある。妊娠可能な女性には胎児に対する潜在的リスクを説明し、ホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること。(5.8、8.1、8.3)

#### ----- 副作用 -----

本剤の最も高頻度で発現した副作用 (25%以上) は、下痢、疲労、悪心、発疹、咳嗽、筋肉痛、頭痛、高血圧、嘔吐及び呼吸困難であった。(6.1)

副作用が疑われる場合は、武田薬品工業株式会社 [1-844-A-1POINT (1-844-217-6468)] 又は FDA (1-800-FDA-1088 又は [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch)) まで連絡すること。

#### ----- 薬物相互作用 -----

- **CYP3A 阻害剤**：本剤を強力又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用しないこと。やむを得ず強力又は中程度の CYP3A 阻害剤を併用する場合には、本剤を減量すること。(2.4、7.1)
- **CYP3A 誘導剤**：本剤を強力又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用しないこと。やむを得ず中程度の CYP3A 誘導剤を併用する場合には、本剤を増量すること。(2.5、7.1)

#### ----- 特殊な患者集団への投与 -----

- **肝障害**：重度の肝障害を有する患者に対しては、本剤を減量すること。(2.6、8.6)
- **腎障害**：重度の腎障害を有する患者に対しては、本剤を減量すること。(2.7、8.7)
- **授乳婦**：授乳しないよう指導すること。(8.2)

17 項「患者への説明」及び FDA が承認した患者用ラベルを参照のこと。

改訂：2020 年 5 月

#### 完全版添付文書：目次\*

- 1 効能・効果
- 2 用法・用量
  - 2.1 患者の選択
  - 2.2 推奨用量
  - 2.3 副作用に対する用量調節
  - 2.4 強力又は中程度の CYP3A 阻害剤に対する用量調節
  - 2.5 中程度の CYP3A 誘導剤に対する用量調節
  - 2.6 重度の肝障害患者に対する用量調節
  - 2.7 重度の腎障害患者に対する用量調節
- 3 剤形・含量
- 4 禁忌
- 5 警告及び使用上の注意
  - 5.1 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎
  - 5.2 高血圧
  - 5.3 徐脈
  - 5.4 視覚障害
  - 5.5 クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加
  - 5.6 酵素系増加
  - 5.7 高血糖
  - 5.8 胚・胎児毒性
- 6 副作用
  - 6.1 臨床試験

- 7 薬物相互作用
  - 7.1 ALUNBRIG に対する他の薬剤の影響
  - 7.2 他剤に対する ALUNBRIG の影響
- 8 特殊な患者集団への投与
  - 8.1 妊婦への投与
  - 8.2 授乳婦への投与
  - 8.3 生殖可能な男女
  - 8.4 小児への投与
  - 8.5 高齢者への投与
  - 8.6 肝障害患者への投与
  - 8.7 腎障害患者への投与
- 11 組成・性状
- 12 臨床薬理
  - 12.1 作用機序
  - 12.2 薬力学
  - 12.3 薬物動態
- 13 毒性
  - 13.1 がん原性、変異原性、妊孕性低下
- 14 臨床成績
- 16 包装／貯蔵・保管方法
- 17 患者への説明

\* 完全版添付文書で省略された項目又は小項目は記載していない。

## 完全版添付文書

### 1 効能・効果

本剤は、FDA が承認した検査によって確認された未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性転移性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者の治療を適応とする〔用法・用量（2.1）参照〕。

### 2 用法・用量

#### 2.1 患者の選択

腫瘍検体における ALK 陽性の有無に基づき、本剤による転移性 NSCLC の治療のため、患者を選択する〔臨床成績（14）参照〕。

NSCLC における ALK 再配列検出を目的とした FDA が承認した検査に関する情報については、<http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics> で入手することができる。

#### 2.2 推奨用量

本剤の推奨用量は以下の通りである。

- 最初の 7 日間は 90 mg を 1 日 1 回経口投与する。その後、180 mg の 1 日 1 回経口投与に増量する。

疾患進行又は許容できない毒性の発現まで本剤を投与する。

副作用以外の理由で本剤を 14 日以上休薬した場合は、休薬前に忍容された投与量に増量する前に 90 mg 1 日 1 回で 7 日間投与を再開すること。

本剤は食事に関係なく服用することができる。錠剤をそのまま飲み込むよう患者に指導すること。錠剤を砕いたり、嚙んだりしないこと。

本剤の服用を忘れた場合や、服用後に嘔吐した場合は、追加の服用はせず、次の服用分を決められた時間に服用すること。

#### 2.3 副作用に対する用量調節

副作用による本剤の減量について表 1 に要約する。

表 1：推奨される ALUNBRIG の用量減量

用量	用量減量		
	初回	2 回目	3 回目
90 mg 1 日 1 回	60 mg 1 日 1 回	完全な投与中止	N/A*
180 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 1 回	90 mg 1 日 1 回	60 mg 1 日 1 回

\* 該当なし

副作用により減量した場合は、その後本剤の投与量を増量しないこと。患者が 60 mg の 1 日 1 回投与に耐えられない場合は、本剤を完全に中止すること。

副作用管理のための本剤の用量調節に関する推奨事項を表 2 に示す。

表 2：副作用に対して推奨される ALUNBRIG の用量調節

副作用	重症度*	用量調節
間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎 [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]	グレード 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始後 7 日以内に新たな肺症状が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で投与を再開し、ILD / 肺臓炎が疑われる場合は 180 mg に増量しないこと。</li> <li>投与開始から 7 日経過後に新たな肺症状が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>ILD / 肺臓炎が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始から 7 日以内に新たな肺症状が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断すること。ILD / 肺臓炎が疑われる場合は、一段階低い用量 (表 1) で投与を再開し、増量しないこと。</li> <li>投与開始から 7 日経過後に新たな肺症状が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断すること。ILD / 肺臓炎が疑われる場合は、一段階低い用量で再開し (表 1)、それ以外の場合は同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>ILD / 肺臓炎が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード 3 又は 4	ILD / 肺臓炎の場合、本剤を完全に中止すること。
高血圧 [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]	グレード 3 の高血圧 (収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上、内科的治療を要する、複数の降圧剤又は以前使用していたものよりも強化した治療を要する)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧がグレード 1 以下 (収縮期血圧が 140 mmHg 未満、拡張期血圧が 90 mmHg 未満) に回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で本剤の投与を再開すること。</li> <li>再発：グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、一段階低い用量 (表 1) で投与を再開するか、完全に中止する。</li> </ul>
	グレード 4 の高血圧 (生命を脅かす、緊急処)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、一段階低い用量 (表 1) で投与を再開するか、完全に中止すること。</li> </ul>

表 2：副作用に対して推奨される ALUNBRIG の用量調節

副作用	重症度*	用量調節
	置を要する)	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発：グレード 4 の高血圧が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
徐脈（心拍数 60 bpm 未満） [警告及び使用上の注意 (5.3) 参照]	症候性徐脈	<ul style="list-style-type: none"> <li>無症候となるか安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤の投与を中断すること。</li> <li>徐脈を引き起こすことが知られている併用薬が特定され、投与中止又は用量調節を行った場合、無症候となる安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、本剤を同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>徐脈を引き起こすことが知られている併用薬が特定されなかった、又は原因となる併用薬の投与中止又は用量調節を行わなかった場合、無症候となるか安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、一段階低い用量（表 1）で本剤の投与を再開すること。</li> </ul>
	生命を脅かし、緊急処置を要する徐脈	<ul style="list-style-type: none"> <li>原因となる併用薬が特定されない場合は、本剤を完全に中止すること。</li> <li>原因となる併用薬が特定され、投与中止又は用量調節を行った場合、無症候となるか安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、一段階低い用量（表 1）で本剤の投与を再開し、臨床的に必要であれば頻繁にモニタリングすること。</li> <li>再発：本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
視覚障害 [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]	グレード 2 又は 3 の視覚障害	グレード 1 又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後一段階低い用量で投与を再開すること（表 1）。
	グレード 4 の視覚障害	本剤を完全に中止すること。
クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加 [警告及び使用上の注意 (5.5) 参照]	グレード 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴うグレード 3 又は 4 の CPK 増加（ULN の 5 倍超）	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下（ULN の 2.5 倍以下）の CPK 増加又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>再発：グレード 1 以下（ULN の 2.5 倍以下）の CPK 増加又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後一段階低い用量で投与を再開すること（表 1）。</li> </ul>

表 2：副作用に対して推奨される ALUNBRIG の用量調節

副作用	重症度*	用量調節
リパーゼ／アミラーゼ増加 [警告及び使用上の注意 (5.6) 参照]	グレード 3 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (ULN の 2 倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>再発：グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後一段階低い用量で投与を再開すること (表 1)。</li> </ul>
	グレード 4 のリパーゼ／アミラーゼ増加 (ULN の 5 倍超)	グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後一段階低い用量で投与を再開すること (表 1)。
高血糖 [警告及び使用上の注意 (5.7) 参照]	グレード 3 (250 mg/dL 又は 13.9 mmol/L 超) 又は 4	最適な医学的管理で十分な血糖コントロールが得られない場合は、十分な血糖コントロールが得られるまで本剤の投与を中断し、一段階低い用量 (表 1) で投与を再開するか、完全に中止すること。
その他	グレード 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>再発：ベースラインに回復するまで本剤の投与を中断し、一段階低い用量で投与を再開するか、本剤の投与を中止する (表 1)。</li> </ul>
	グレード 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後一段階低い用量 (表 1) で投与を再開すること。</li> <li>再発：本剤を完全に中止すること。</li> </ul>

bpm：拍/分、DBP：拡張期血圧、HR：心拍数、SBP：収縮期血圧、ULN：正常値上限

\* 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準に従ってグレード評価した。第 4.0 版 (NCI CTCAE v4)。

## 2.4 強力又は中程度の CYP3A 阻害剤に対する用量調節

本剤の投与中は、強力又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用を避けること [薬物相互作用 (7.1)、臨床薬理 (12.3) 参照]。強力な CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、本剤の 1 日 1 回投与量を約 50%減量すること (180 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg)。中程度の CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、本剤の 1 日 1 回投与量を約 40%減量すること (180 mg から 120 mg、120 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg)。強力又は中程度の CYP3A 阻害剤の投与を中止した後、CYP3A 阻害剤の投与開始前に忍容性が認められた本剤の用量で投与を再開すること。

## 2.5 中程度の CYP3A 誘導剤に対する用量調節

本剤の投与中は、中程度の CYP3A 誘導剤の併用を避けること〔薬物相互作用 (7.1)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。中程度の CYP3A 誘導剤の併用が避けられない場合は、現行用量で本剤を 7 日間投与した後、忍容性が認められる限り本剤の 1 日 1 回投与量を 30 mg ずつ増量し、中程度の CYP3A 誘導剤の投与開始前に忍容性が認められた本剤の用量の最大 2 倍まで増量すること。

中程度の CYP3A 誘導剤の投与を中止した後、CYP3A 誘導剤の投与開始前に忍容性が認められた本剤の用量で投与を再開すること。

## 2.6 重度の肝障害患者に対する用量調節

重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者については、本剤の 1 日 1 回投与量を約 40% 減量する (180 mg から 120 mg、120 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg) 〔特殊な患者集団への投与 (8.6)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。

## 2.7 重度の腎障害患者に対する用量調節

重度の腎障害 [Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス (CLcr) 15~29 mL/分] 患者については、本剤の 1 日 1 回投与量を約 50% 減量する (180 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg) 〔特殊な患者集団への投与 (8.7)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。

## 3 剤形・含量

- 180 mg : 白色～オフホワイトの楕円形のフィルムコート錠で、片面に「U13」の刻印があり、もう片面には刻印がない。
- 90 mg : 白色～オフホワイトの楕円形のフィルムコート錠で、片面に「U7」の刻印があり、もう片面には刻印がない。
- 30 mg : 白色～オフホワイトの円形のフィルムコート錠で、片面に「U3」の刻印があり、もう片面には刻印がない。

## 4 禁忌

なし。

## 5 警告及び使用上の注意

### 5.1 間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎

本剤では、間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎による重度かつ生命を脅かす致命的な肺の副作用が発現している。

ALTA 1L 試験では、ILD / 肺臓炎が本剤の投与を受けた患者の 5.1% に発現した。患者の 2.9% に本剤の投与開始後 8 日以内に ILD / 肺臓炎が発現し、2.2% にグレード 3 又は 4 の副作用が発現した。

ALTA 試験 (ALTA) では、ILD / 肺臓炎が 90 mg 群 (90 mg 1 日 1 回投与) の 3.7%、90→180 mg 群 (90 mg 1 日 1 回投与で 7 日間の導入期間を設けた 180 mg 1 日 1 回投与) の 9.1% の患者に発現した。患者の 6.4% に本剤の投与開始後 9 日以内に ILD / 肺臓炎の可能性のある副作用が発現し (発現時期の中央値は 2 日)、2.7% にグレード 3 又は 4 の副作用が発現した。

特に本剤の投与開始後 1 週間は、呼吸器症状 (呼吸困難、咳嗽など) の新規発現又は悪化の有無についてモニタリングすること。呼吸器症状の新規発現又は悪化が認められた場合は、本剤の投与を中断し、ILD / 肺臓炎の有無又は呼吸器症状のその他の原因 (肺塞栓症、腫瘍進行、感染性肺炎など) について速やかに評価すること。グレード 1 又は 2 の ILD / 肺臓炎の場合は、ベースラインに回復後、表 1 に従って用量を減量して本剤の投与を再開するか、完全に中止すること。グレード 3 又は 4 の



ILD／肺臓炎が発現した場合や、グレード 1 又は 2 の ILD／肺臓炎が再発した場合は、本剤を完全に中止すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

## 5.2 高血圧

ALTA 1L 試験において、高血圧は本剤の投与を受けた患者の 32%に報告された。グレード 3 の高血圧は患者の 13%に発現した。

ALTA 試験において、高血圧は本剤の投与を受けた 90 mg 群の患者の 11%、90→180 mg 群の患者の 21%に報告された。グレード 3 の高血圧は患者全体の 5.9%に発現した。

本剤の投与前に血圧をコントロールすること。本剤の投与中は、2 週間後及びそれ以降は少なくとも月 1 回血圧をモニタリングすること。最適な降圧療法を行ってもグレード 3 の高血圧が発現した場合は、本剤を中断すること。回復又はグレード 1 に軽快した時点で、本剤を同じ用量で再開すること。グレード 4 の高血圧又はグレード 3 の高血圧の再発が認められた場合は、本剤投与の完全な中止を検討すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

本剤を徐脈を引き起こす降圧剤と併用する場合は注意すること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

## 5.3 徐脈

ALTA 1L 試験では、50 拍/分（bpm）未満の心拍数が本剤の投与を受けた患者の 8.1%に発現した。グレード 3 の徐脈が患者 1 例（0.7%）に発現した。

ALTA 試験では、50 拍/分（bpm）未満の心拍数が 90 mg 群の 5.7%、90→180 mg 群の 7.6%の患者に生じた。グレード 2 の徐脈が 90 mg 群の 1 例（0.9%）に発現した。

本剤投与中は心拍数及び血圧を定期的にモニタリングすること。徐脈を引き起こすことが知られている薬剤の併用が避けられない場合は、より頻繁に患者をモニタリングすること〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

症候性徐脈の場合、本剤を中断し、徐脈を引き起こすことが知られている併用薬を確認すること。徐脈を引き起こすことが知られている併用薬が特定され、投与中止又は用量調節された場合、症候性徐脈の回復後に本剤を同じ用量で投与を再開する。原因となる併用薬が確認されない、又は影響を及ぼす併用薬が投与中止又は用量調節されない場合、症候性徐脈の回復後に本剤の用量を減量する。生命を脅かす徐脈に対して、原因となる併用薬が特定されない場合は、本剤を中止すること〔用法・用量（2.3）参照〕。

## 5.4 視覚障害

ALTA 1L 試験では、霧視、羞明、光視症、視力低下などの視覚障害に至ったグレード 1 又は 2 の副作用が、本剤の投与を受けた患者の 7.4%に発現した。

ALTA 試験では、霧視、複視、視力低下などの視覚障害に至った副作用が、本剤の投与を受けた 90 mg 群では 7.3%、90→180 mg 群では 10%の患者に報告された。90→180 mg 群では、グレード 3 の黄斑浮腫及び白内障が各 1 名に発現した。

視覚症状を報告するよう患者を指導すること。グレード 2 以上の視覚症状の新規発現又は悪化が認められた患者については、本剤を中断し、眼科的評価を行うこと。グレード 2 又はグレード 3 の視覚障害がグレード 1 又はベースラインに回復次第、本剤を減量して再開する。グレード 4 の視覚障害が認められた場合は本剤を完全に中止すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

### 5.5 クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加

ALTA 1L 試験では、本剤の投与を受けた 81%の患者にクレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加が発現した。グレード 3 又は 4 の CPK 増加の発現率は 24%であった。CPK 増加により投与量を減量した患者の割合は 15%であった。

ALTA 試験では、本剤の投与を受けた 90 mg 群の 27%、90 mg→180 mg 群の 48%の患者に CPK 増加が発現した。グレード 3～4 の CPK 増加の発現率は、90 mg 群で 2.8%、90→180 mg 群で 12%であった。

CPK 増加により投与量を減量した患者の割合は、90 mg 群で 1.8%、90→180 mg 群で 4.5%であった。

原因不明の筋肉痛、圧痛又は脱力が認められた場合は報告するよう患者を指導すること。本剤投与中は CPK 値をモニタリングすること。グレード 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴うグレード 3 又は 4 の CPK 増加が認められた場合は、本剤を中断すること。グレード 1 の CPK 増加又はベースラインに回復次第、表 2 に記載したように、同じ用量又は減量した用量で本剤の投与を再開すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

### 5.6 膵酵素増加

ALTA 1L 試験では、患者の 52%にアミラーゼ増加が発現した。グレード 3 又は 4 のアミラーゼ増加は患者の 6.8%に発現した。患者の 59%にリパーゼ増加が発現した。グレード 3 又は 4 のリパーゼ増加は患者の 17%に発現した。

ALTA 試験では、90 mg 群の 27%、90→180 mg 群の 39%の患者にアミラーゼ増加が発現した。リパーゼ増加は 90 mg 群の 21%、90→180 mg 群の 45%の患者に発現した。グレード 3 又は 4 のアミラーゼ増加は 90 mg 群の 3.7%、90→180 mg 群の 2.7%の患者に発現した。グレード 3 又は 4 のリパーゼ増加は 90 mg 群の 4.6%、90→180 mg 群の 5.5%の患者に発現した。

本剤の投与中はリパーゼ及びアミラーゼをモニタリングすること。グレード 3 又は 4 の膵酵素増加が認められた場合は、本剤を中断すること。グレード 1 又はベースラインに回復次第、表 2 に記載したように、同じ用量又は減量した用量で本剤の投与を再開すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

### 5.7 高血糖

ALTA 1L 試験では、本剤の投与を受けた患者の 56%に高血糖の新規発現又は悪化がみられた。空腹時血清ブドウ糖値の臨床検査値に基づき、グレード 3 の高血糖が患者の 7.5%に認められた。

ALTA 試験では、本剤の投与を受けた患者の 43%に高血糖の新規発現又は悪化がみられた。空腹時血清ブドウ糖値の臨床検査値に基づき、グレード 3 の高血糖が患者の 3.7%に認められた。ベースライン時に糖尿病又は耐糖能障害が認められた 20 例中 2 例（10%）が本剤の投与中にインスリンの開始を必要とした。

本剤の投与開始前に空腹時血清ブドウ糖値を測定し、その後は定期的にモニタリングすること。必要に応じて血糖降下薬を開始するか、最適化すること。最適な医学的管理で十分な血糖コントロールが得られない場合は、十分な血糖コントロールが得られるまで本剤を中断し、表 1 に記載したように本剤の減量を検討するか、完全に中止すること〔用法・用量（2.3）、副作用（6.1）参照〕。

### 5.8 胚・胎児毒性

本剤の作用機序と動物で得られた知見から、本剤を妊婦に投与すると胎児に毒性を示す可能性がある。妊婦に対する本剤の使用に関する臨床データはない。器官形成期の妊娠ラットに brigatinib を投与したところ、12.5 mg/kg/日（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC 曝露量の約 0.7 倍）の用

量から用量依存的に骨格異常が認められ、25 mg/kg/日（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の約 1.26 倍）以上の用量で着床後死亡率の増加、奇形及び胎児体重の減少が認められた。

胎児への潜在的风险について女性に知らせること。妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 4 ヶ月間はホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること〔特殊な患者集団への投与（8.1、8.3）、臨床薬理（12.1）参照〕。

## 6 副作用

以下の副作用については、添付文書のその他の項で詳細に考察する。

- 間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕
- 高血圧〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕
- 徐脈〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕
- 視覚障害〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕
- クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕
- 酵素増加〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕
- 高血糖〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕

### 6.1 臨床試験

臨床試験は多様な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を別の薬剤の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、臨床現場で認められた発現率を反映していない可能性がある。

#### ALK 標的治療歴のない進行 ALK 陽性 NSCLC

ALTA 1L 試験では、本剤の安全性は ALK 標的治療歴のない進行 ALK 陽性 NSCLC の患者 136 例を対象に評価した〔臨床成績（14）参照〕。最初の 7 日間は本剤 90 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後 180 mg の 1 日 1 回経口投与に増量した場合の投与期間の中央値は 24.3 ヶ月であった。計 106 例（78%）が 6 ヶ月以上、うち 92 例（68%）は 1 年以上本剤の投与を受けた。本剤の相対用量強度の中央値は 97%であった。

試験集団（275 例）の特性は、年齢中央値 59 歳（範囲：27～89 歳）、65 歳未満（68%）、女性（55%）、白人（59%）、アジア人（39%）、ステージ IV 疾患（93%）、NSCLC 腺癌の組織型（96%）、喫煙歴なし（58%）、ECOG パフォーマンスステータス（PS）0 又は 1（95%）及びベースライン時の CNS 転移（30%）であった〔臨床成績（14）参照〕。

重篤な副作用は本剤の投与を受けた 33%の患者に発現した。最も高頻度に発現した重篤な副作用は肺炎（4.4%）、ILD／肺臓炎（3.7%）、発熱（2.9%）、呼吸困難（2.2%）、肺塞栓症（2.2%）及び無力症（2.2%）であった。死亡に至った副作用は 2.9%の患者に認められ、内訳は肺炎（1.5%）、脳血管発作（0.7%）及び多臓器機能不全症候群（0.7%）であった。

ALTA 1L 試験では、本剤の投与を受けた 13%の患者が副作用により本剤を完全に中止した。中止に至った最も高頻度に発現した副作用は ILD／肺臓炎（3.7%）及び肺炎（2.2%）であった。

ALTA 1L 試験では、患者の 38%が副作用により投与量の減量を必要とした。減量に至った最も高頻度に発現した副作用は、クレアチンホスホキナーゼ増加（15%）、リパーゼ増加（6.6%）、アミラーゼ増加（4.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.2%）、ILD／肺臓炎（2.2%）及び肺炎（2.2%）であった。

ALTA 1L 試験で認められた最も高頻度に発現した副作用及び臨床検査値異常を表 3 及び表 4 に要約する。

表 3: ALTA 1L 試験の投与群別にみた患者の 10%以上（全グレード\*）又は 2%以上（グレード 3~4）に発現した副作用（273 例）

副作用	ALUNBRIG 136 例		クリゾチニブ 137 例	
	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
<b>胃腸障害</b>				
下痢	53	2.2	57	2.9
悪心	30	2.2	58	2.9
腹痛 <sup>†</sup>	24	0.7	33	3.6
嘔吐	21	0.7	44	2.2
便秘	18	0	42	0
口内炎 <sup>‡</sup>	13	0.7	8.8	0
消化不良	8	0	16	0.7
胃食道逆流性疾患	0.7	0	11	0
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
発疹 <sup>§</sup>	40	2.9	17	0
そう痒症 <sup>  </sup>	20	0.7	5.8	0.7
<b>呼吸器、胸郭及び縦郭障害</b>				
咳嗽	35	0	20	0
呼吸困難 <sup>#</sup>	25	2.9	22 <sup>b</sup>	3.6
ILD／肺臓炎	5.1	2.9	2.2	0.7
肺塞栓症	2.2	2.2	5.8 <sup>b</sup>	2.9
<b>血管障害</b>				
高血圧 <sup>p</sup>	32	13	8	2.9
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
疲労 <sup>β</sup>	32	1.5	40	2.2
浮腫 <sup>a</sup>	18	0.7	48	0.7
発熱	15	0.7	15	0
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
筋肉痛 <sup>e</sup>	28	0	23	0
背部痛	21	0.7	17	1.5
関節痛	14	0	12	0
四肢痛	5.1	0	15	0.7
<b>神経系障害</b>				
頭痛 <sup>o</sup>	22	2.2	17	0
浮動性めまい	15	0.7	20	0.7
末梢性ニューロパチー <sup>o</sup>	11	0.7	18	0
味覚異常	2.9	0	14	0
<b>臨床検査</b>				
血中コレステロール増加 <sup>y</sup>	13	0	0.7	0
<b>心障害</b>				
徐脈 <sup>z</sup>	12	0.7	23	0
<b>感染症および寄生虫症</b>				
肺炎 <sup>v</sup>	15 <sup>u</sup>	5.1	6.6 <sup>u</sup>	2.9
上気道感染 <sup>oe</sup>	12	0	10	0
上咽頭炎	8	0	11	0

尿路感染	5.9	0.7	8.8	2.2
代謝及び栄養障害				
食欲減退	8.8	0.7	19	2.9
眼障害				
視覚障害 <sup>oe</sup>	7.4	0	53	0.7

\* 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 に準拠

† 腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び心窩部不快感など。

‡ アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜水疱形成及び口内炎など。

§ 皮膚炎、さ瘡様皮膚炎、水疱性皮膚炎、接触皮膚炎、薬疹、紅斑、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、中毒性皮疹及び蕁麻疹など。

¶ そう痒症、アレルギー性そう痒症及び全身性そう痒症など。

# 呼吸困難及び労作性呼吸困難など。

▷ 高血圧及び収縮期高血圧など。

β 無力症及び疲労など。

α 血管浮腫、眼部腫脹、眼瞼浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、口唇腫脹、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、末梢腫脹、皮膚腫脹、腫脹及び顔面腫脹など。

é 筋痙縮、筋攣縮、筋骨格不快感、筋骨格痛及び筋肉痛など。

o 頭痛及び片頭痛など。

▯ 灼熱感、異常感覚、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、末梢性ニューロパチー、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーなど。

Ÿ 血中コレステロール増加及び高コレステロール血症など。

£ 徐脈、心拍数減少及び洞性徐脈など。

¥ 下気道感染、肺感染、肺炎、誤嚥性肺炎及びクリプトコッカス性肺炎など。

OE 上気道感染及びウイルス性上気道感染など。

oe 白内障、緑内障、遠視、夜盲、視神経乳頭浮腫、羞明、光視症、霧視、視力低下、視野欠損、視力障害及び硝子体浮遊物など。

D グレード5の事象など。

表 4：ALTA 1L 試験の用量群別にみた患者の 20%以上（全グレード\*）における臨床検査値異常（273 例）

臨床検査値異常	ALUNBRIG 136 例**		クリゾチニブ 137 例**	
	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
<b>化学的検査</b>				
クレアチンホスホキナーゼ増加	81	24	68	4.8
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	72	4.5	70	5.2
リパーゼ増加	59	17	36	9.8
高血糖†	56	7.5	37	3.7
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52	5.2	77	13
アミラーゼ増加	52	6.8	25	3
リン減少	41	3.7	39	6
アルカリホスファターゼ増加	36	3	49	1.5
クレアチニン増加	25	0	33	0
カリウム増加	24	1.5	31	3.7
カルシウム増加	22	0	1.5	0
マグネシウム減少	21	0	6.9	0
アルブミン減少	15	0.8	52	3.7
カルシウム減少	15	0	67	1.5
<b>血液学的検査</b>				
ヘモグロビン減少	41	2.3	36	1.5
リンパ球数減少	42	9.3	30	5.4
好中球数減少	12	0	34	6.8

\* CTCAE v4.03 に準拠

\*\* 各臨床検査パラメータの分母はばらつきがあり、ベースライン時及びベースライン後のいずれの検査も受けた患者数と定義する。

† 血中インスリン増加も両投与群で認められた

**クリゾチニブによる治療歴のある進行又は転移性 ALK 陽性 NSCLC**

本剤の安全性は、クリゾチニブによる治療中に疾患の進行が認められた後に ALTA 試験で本剤の投与を 1 回以上受けた局所進行又は転移性 ALK 陽性 NSCLC の患者 219 例を対象に評価した。本剤 90 mg の 1 日 1 回連続投与（90 mg 群）又は 90 mg の 1 日 1 回 7 日間投与後、180 mg の 1 日 1 回投与を行った（90→180 mg 群）。投与期間の中央値は 90 mg 群が 7.5 カ月、90→180 mg 群が 7.8 カ月であった。計 150 例（68%）が 6 カ月以上、42 例（19%）が 1 年以上本剤の投与を受けた。

試験集団（222 例）の特性は、年齢中央値 54 歳（範囲：18~82 歳）、65 歳未満（77%）、女性（57%）、白人（67%）、アジア人（31%）、ステージ IV 疾患（98%）、NSCLC 腺癌の組織型（97%）、喫煙歴なし又は元喫煙者（95%）、ECOG パフォーマンスステータス（PS）0 又は 1（93%）及びベースライン時の CNS 転移（69%）であった [臨床成績 (14) 参照]。

重篤な副作用は 90 mg 群の 38%、90→180 mg 群の 40%の患者に発現した。最も高頻度に発現した重篤な副作用は、肺炎（全体では 5.5%、90 mg 群 3.7%、90→180 mg 群 7.3%）、ILD／肺臓炎（全体では 4.6%、90 mg 群 1.8%、90→180 mg 群 7.3%）であった。死亡に至った副作用は 3.7%の患者

に認められ、内訳は肺炎（2 例）、突然死、呼吸困難、呼吸不全、肺塞栓症、細菌性髄膜炎及び尿路性敗血症（各 1 例）であった。

ALTA 試験では、90 mg 群の 2.8%、90→180 mg 群の 8.2%の患者が副作用により本剤を完全に中止した。中止に至った最も高頻度に発現した副作用は、ILD／肺臓炎（90 mg 群 0.9%、90→180 mg 群 1.8%）、肺炎（90→180 mg 群のみ 1.8%）であった。

ALTA 試験では、患者の 14%が副作用により投与量の減量を必要とした（90 mg 群 7.3%、90→180 mg 群 20%）。減量に至った最も高頻度に発現した副作用は、いずれの投与群でもクレアチンホスホキナーゼ増加であった（90 mg 群 1.8%、90→180 mg 群 4.5%）。

ALTA 試験で認められた最も高頻度に発現した副作用及び臨床検査値異常を表 5 及び表 6 に要約する。

表 5: ALTA 試験の用量群別にみた患者の 10%以上 (全グレード\*) 又は 2%以上 (グレード 3~4) に発現した副作用 (219 例)

副作用	90 mg 1 日 1 回 109 例		90→180 mg 1 日 1 回 110 例	
	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
<b>胃腸障害</b>				
悪心	33	0.9	40	0.9
下痢	19	0	38	0
嘔吐	24	1.8	23	0
便秘	19	0.9	15	0
腹痛 <sup>†</sup>	17	0	10	0
<b>一般・全身障害及び投与部位の状態</b>				
疲労 <sup>‡</sup>	29	1.8	36	0
発熱	14	0	6.4	0.9
<b>呼吸器、胸郭及び縦隔障害</b>				
咳嗽	18	0	34	0
呼吸困難 <sup>§</sup>	27	2.8	21	1.8 <sup>e</sup>
ILD／肺臓炎	3.7	1.8	9.1	2.7
低酸素症	0.9	0	2.7	2.7
<b>神経系障害</b>				
頭痛 <sup>¶</sup>	28	0	27	0.9
末梢性ニューロパチー <sup>#</sup>	13	0.9	13	1.8
<b>皮膚及び皮下組織障害</b>				
発疹 <sup>Ⓟ</sup>	15	1.8	24	3.6
<b>血管障害</b>				
高血圧	11	5.5	21	6.4
<b>筋骨格系及び結合組織障害</b>				
筋痙縮	12	0	17	0
背部痛	10	1.8	15	1.8
筋肉痛 <sup>β</sup>	9.2	0	15	0.9
関節痛	14	0.9	14	0
四肢痛	11	0	3.6	0.9
<b>代謝及び栄養障害</b>				
食欲減退	22	0.9	15	0.9
<b>眼障害</b>				
視覚障害 <sup>ⓐ</sup>	7.3	0	10	0.9
<b>感染症</b>				
肺炎	4.6	2.8 <sup>e</sup>	10	5.5 <sup>e</sup>
<b>精神障害</b>				
不眠症	11	0	7.3	0

\* 米国国立癌研究所の有害事象共通用語規準 (CTCAE) v4.0 に準拠

† 腹部膨満、腹痛及び心窩部不快感など。

‡ 無力症及び疲労など。

§ 呼吸困難及び労作性呼吸困難など。

¶ 頭痛及び副鼻腔炎に伴う頭痛など。

# 末梢性感覚ニューロパチー及び錯感覚など。

Ⓟ ゴ瘡様皮膚炎、剥脱性発疹、発疹、そう痒性皮膚炎及び膿疱性皮膚炎など。

β 筋骨格痛及び筋肉痛など。



- <sup>a</sup> 複視、羞明、霧視、視力低下、視力障害、硝子体浮遊物、視野欠損、黄斑浮腫及び硝子体剥離など  
<sup>e</sup> グレード 5 の事象 1 件を含む

表 6: ALTA 試験のレジメン別にみた患者の 20%以上（全グレード\*）における臨床検査値異常（219 例）

臨床検査値異常	90 mg 1 日 1 回 109 例		90→180 mg 1 日 1 回 110 例	
	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)	全グレード (%)	グレード 3~4 (%)
<b>化学的検査</b>				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	38	0.9	65	0
高血糖 <sup>†</sup>	38	3.7	49	3.6
クレアチンホスホキナーゼ増加	27	2.8	48	12
リパーゼ増加	21	4.6	45	5.5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	34	0	40	2.7
アミラーゼ増加	27	3.7	39	2.7
アルカリホスファターゼ増加	15	0.9	29	0.9
リン減少	15	1.8	23	3.6
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	22	1.8	20	0.9
<b>血液学的検査</b>				
貧血	23	0.9	40	0.9
リンパ球減少症	19	2.8	27	4.5

\* CTCAE v4.0 に準拠

<sup>†</sup> 血中インスリン増加も両レジメンで認められた

## 複数の臨床試験で認められたその他の副作用

推奨用量で本剤の投与を受けた患者 274 例を対象とした 3 試験からなる統合臨床試験集団では、副作用及び臨床検査値異常として白血球数減少（28%）、低ナトリウム血症（20%）、低カリウム血症（19%）、血小板数減少（10%）、皮膚乾燥（4.7%）、疼痛（3.3%）及び筋骨格硬直（1.1%）が報告された。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 ALUNBRIG に対する他の薬剤の影響

#### 強力又は中程度の CYP3A 阻害剤

本剤を強力な又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用投与すると、brigatinib の血漿中濃度が上昇し、副作用の発現率が上昇する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。本剤を強力又は中程度の CYP3A 阻害剤と併用しないこと。強力又は中程度の CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、推奨用量に調節すること [用法・用量 (2.4) 参照]。

#### 強力又は中程度の CYP3A 誘導剤

本剤を強力な又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用投与すると、brigatinib の血漿中濃度が低下し、ALUNBRIG の有効性が低下する可能性がある [臨床薬理 (12.3) 参照]。本剤を強力又は中程度の CYP3A 誘導剤と併用しないこと。中程度の CYP3A 誘導剤の併用が避けられない場合は、推奨用量に調節すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

## 7.2 他剤に対する ALUNBRIG の影響

### CYP3A 基質

brigatinib は、感受性の高い CYP3A 基質の濃度を低下させることがある。ホルモン避妊薬などの CYP3A 基質と本剤の併用投与により、感受性の高い CYP3A 基質の濃度が低下し、有効性が低下することがある〔特殊な患者集団への投与 (8.3) 参照〕。

## 8 特殊な患者集団への投与

### 8.1 妊婦への投与

#### リスクの要約

本剤の作用機序と動物で得られた知見から、本剤を妊婦に投与すると胎児に毒性を示す可能性がある〔臨床薬理 (12.1) 参照〕。妊婦に対する本剤の使用に関する臨床データはない。器官形成期の妊娠ラットに brigatinib を投与したところ、12.5 mg/kg/日（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC 曝露量の約 0.7 倍）の用量から用量依存的な骨格異常が認められ、25 mg/kg/日（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の約 1.26 倍）以上の用量で着床後死亡率の増加、奇形及び胎児体重の減少が認められた（データの項参照）。胎児への潜在的リスクについて妊婦に知らせること。

米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠における重大な先天性欠損及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

#### データ

##### 動物データ

器官形成期の妊娠ラットに brigatinib を連日投与した胚・胎児発生に関する試験では、12.5 mg/kg/日（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC 曝露量の約 0.7 倍）の用量から用量依存的な骨格異常（不完全骨化、小切歯）及び内臓異常が認められた。25 mg/kg/日群（ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC の約 1.26 倍）では、重症全身浮腫（全身性皮下浮腫）、無眼球（眼球消失）、前肢の過屈曲、四肢の退縮、短縮及び／又は弯曲、多発性肋骨癒合、肩甲骨弯曲、臍帯ヘルニア（臍に突出した腸）、腹壁破裂（腹壁の欠損から突出した腸）などの奇形が認められ、内臓検査では両側脳室の中等度の拡張が認められた。

### 8.2 授乳婦への投与

#### リスクの要約

ヒト乳汁中への brigatinib の分泌並びに授乳中の乳児又は brigatinib が乳汁産生に及ぼす影響に関するデータはない。授乳中の乳児に副作用が発現する可能性があるため、本剤の投与中及び最終投与後 1 週間は授乳しないように指導すること。

### 8.3 生殖可能な男女

#### 妊娠検査

本剤の投与を開始する前に、妊娠可能な女性の妊娠状態を確認すること〔特殊な患者集団への投与 (8.1) 参照〕。

#### 避妊法

本剤は胎児に毒性を示す可能性がある〔特殊な患者集団への投与 (8.1) 参照〕。

### 女性

妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 4 ヶ月間はホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること。本剤により一部のホルモン避妊薬が無効になる可能性があるため、ホルモン以外の避妊法を使用するよう患者に助言すること〔薬物相互作用 (7.2) 参照〕。

### 男性

遺伝毒性の可能性があるため、妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること〔毒性 (13.1) 参照〕。

### 不妊

動物の雄生殖器での所見に基づき、本剤は雄の妊孕性低下を引き起こす可能性がある〔毒性 (13.1) 参照〕。

### 8.4 小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

### 8.5 高齢者への投与

ALTA 1L 試験の本剤投与群及び ALTA 試験に登録された患者 359 例のうち、26.7%が 65 歳以上で 7.5%が 75 歳以上であった。65 歳以上の患者と若年患者との間で安全性及び有効性に全体的な差はなかった。

### 8.6 肝障害患者への投与

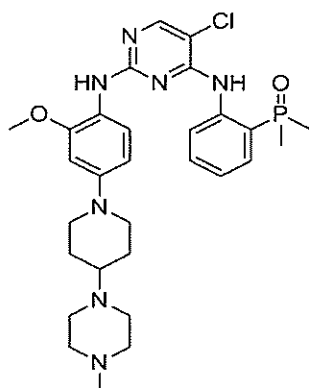
軽度の肝障害 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度の肝障害 (Child-Pugh 分類 B) を有する患者に対する用量調節は推奨されていない。重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者に対しては、本剤を減量すること〔用法・用量 (2.6)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。

### 8.7 腎障害患者への投与

軽度又は中等度の腎障害患者 [Cockcroft-Gault によるクレアチニンクリアランス (CLcr) が 30～89 mL/分] に用量調節は推奨されていない。重度の腎障害 (CLcr が 15～29 mL/分) を有する患者に対しては、本剤を減量すること〔用法・用量 (2.7)、臨床薬理 (12.3) 参照〕。

## 11 組成・性状

brigatinib はキナーゼ阻害剤である。brigatinib の化学名は、5-chloro-N<sup>4</sup>-[2-(dimethylphosphoryl)phenyl]-N<sup>2</sup>-[2-methoxy-4-[4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl]phenyl]pyrimidine-2,4-diamine である。分子式は C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>P であり、これは式重量 584.10 g/mol に相当する。brigatinib にはキラル中心はない。化学構造を以下に示す。



brigatinib はオフホワイト～ベージュ／黄褐色の固体である。pK<sub>a</sub>s は、1.73±0.02 (基剤)、3.65±0.01 (基剤)、4.72±0.01 (基剤)、8.04±0.01 (基剤) と測定された。

経口用錠剤である本剤は、brigatinib 180 mg、90 mg 又は 30 mg と、添加剤としてラクトース水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム（タイプ A）、ステアリン酸マグネシウム及び疎水性コロイド状シリカを含有するフィルムコーティング錠として供給される。錠剤のコーティング剤は、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール及び二酸化チタンからなる。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

brigatinib は、ALK、ROS1、インスリン様成長因子-1 受容体（IGF-1R）及び FLT-3 を含む複数のキナーゼ、並びに EGFR の欠失及び点変異に対して、臨床的に達成可能な濃度で *in vitro* 活性を示すチロシンキナーゼ阻害剤である。brigatinib は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ALK の自己リン酸化並びに ALK が介在する下流シグナル伝達蛋白質である STAT3、AKT、ERK 1/2 及び S6 のリン酸化を阻害した。brigatinib はまた、*in vitro* で EML4-ALK 及び NPM-ALK 融合蛋白質を発現する細胞株の増殖も阻害し、マウスでは EML4-ALK 陽性 NSCLC 異種移植片の増殖を用量依存的に阻害することが実証された。

臨床で到達可能な濃度（500 nmol/L 以下）で、brigatinib は *in vitro* で EML4-ALK 及びクリゾチニブなどの ALK 阻害剤に対する耐性に関連する 17 種類の変異体並びに EGFR-Del（E746-A750）、ROS1-L2026M、FLT3-F691L 及び FLT3-D835Y を発現する細胞の生存を阻害した。brigatinib は、クリゾチニブによる治療中に進行が認められた NSCLC 患者の腫瘍で同定された G1202R 及び L1196M 変異体を含む 4 種類の変異型 EML4-ALK に対し、*in vivo* で抗腫瘍活性を示した。また、brigatinib は ALK 由来の腫瘍細胞株を頭蓋内に移植したマウスにおいて腫瘍量を減少させ、生存期間を延長した。

### 12.2 薬力学

brigatinib の曝露量と反応の関係及び薬力学的反応の経時的变化は不明である。

#### 心臓電気生理

本剤の QT 間隔延長の可能性については、30 mg（推奨用量 180 mg の 0.16 倍）から 240 mg（推奨用量 180 mg の 1.3 倍）の用量で 1 日 1 回投与した 123 名の患者を対象に評価した。本剤が臨床的に重要な QT 間隔の延長をもたらすことはなかった。

### 12.3 薬物動態

本剤を 90 mg 及び 180 mg の用量で 1 日 1 回投与したときの定常状態における brigatinib の最高濃度（ $C_{max}$ ）の幾何平均値（CV%）は、それぞれ 552（49%）ng/mL 及び 1452（60%）ng/mL であり、対応する濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-Tau}$ ）はそれぞれ 8165（45%）ng·h/mL 及び 20276（62%）ng·h/mL であった。本剤の単回投与及び反復投与後の brigatinib の全身曝露量は、60 mg（推奨用量 180 mg の 0.3 倍）～240 mg（推奨用量 180 mg の 1.3 倍）1 日 1 回の用量範囲で用量に比例していた。反復投与後の平均蓄積比は 1.9～2.4 であった。

#### 吸収

本剤 30 mg～240 mg の単回経口投与後、最高濃度到達時間（ $T_{max}$ ）の中央値は 1～4 時間であった。

#### 食事の影響

本剤を高脂肪食（約 920 カロリー、炭水化物 58 g、脂肪 59 g、蛋白質 40 g）摂取した健康な被験者では、一晚絶食させた後の  $C_{max}$  及び AUC と比較して、brigatinib の  $C_{max}$  は 13%低下し、AUC に影響はみられなかった。

## 分布

brigatinib のヒト血漿蛋白結合率は 91%であり、結合率に濃度依存性は認められない。血液／血漿中濃度比は 0.69 である。本剤 180 mg を 1 日 1 回経口投与した後、定常状態における brigatinib の見かけの分布容積 ( $V_zF$ ) の平均値は 307 L であった。

## 消失

本剤 180 mg を 1 日 1 回経口投与した後、定常状態における brigatinib 見かけの経口クリアランス ( $CL/F$ ) 平均値は 8.9 L/h、血漿中消失半減期平均値は 25 時間であった。

## 代謝

brigatinib は *in vitro* で主に CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝される。健康な被験者に brigatinib の放射性標識体 180 mg を単回経口投与したところ、N-脱メチル化及びシステイン抱合が二つの主要代謝経路であった。循環血中の主な放射能成分は brigatinib の未変化体 (92%) であった。

## 排泄

健康な被験者に brigatinib の放射性標識体 180 mg を単回経口投与したところ、投与量の 65%が糞中で回収され、投与量の 25%が尿中で回収された。総放射能に対する brigatinib の未変化体の割合は、糞中で 41%、尿中で 86%であった。

## 特殊な患者集団

年齢、人種、性別、体重及びアルブミン濃度は、brigatinib の薬物動態に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

## 肝障害患者

本剤 90 mg の単回投与後、重度の肝障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する被験者では、肝機能が正常な被験者と比較して、非結合型 brigatinib の全身曝露量 ( $AUC_{0-12h}$ ) が 37%高かった。非結合型 brigatinib の全身曝露量 ( $AUC_{0-12h}$ ) は、軽度 (Child-Pugh 分類 A) ないし中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝障害を有する被験者と肝機能が正常な被験者で同程度であった [用法・用量 (2.6) 参照]。

## 腎障害患者

本剤 90 mg の単回投与後、重度の腎障害 [クレアチニンクリアランス ( $CL_{cr}$ ) 15~29 mL/分] を有する被験者では、腎機能が正常な被験者と比較して、非結合型 brigatinib の全身曝露量 ( $AUC_{0-12h}$ ) が 86%高かった。

母集団薬物動態解析によると、brigatinib の曝露量は、軽度の腎障害 ( $CL_{cr}$  が 60~89 mL/分) を有する被験者 125 例、中等度の腎障害 ( $CL_{cr}$  が 30~59 mL/分) を有する被験者 34 例及び正常な腎機能 ( $CL_{cr}$  が 90 mL/分以上) を有する被験者 270 例で同程度であった [用法・用量 (2.7) 参照]。

## 薬物相互作用試験

### 臨床試験

強力及び中程度の CYP3A 阻害剤が brigatinib に及ぼす影響：

イトラコナゾール (強力な CYP3A 阻害剤) 200 mg の 1 日 2 回投与と本剤 90 mg の単回投与を併用した場合、本剤 90 mg の単独投与と比較して、brigatinib の  $C_{max}$  は 21%、 $AUC_{0-12h}$  は 101%増加した [用法・用量 (2.4)、薬物相互作用 (7.1) 参照]。中程度の CYP3A 阻害剤は、brigatinib の AUC を約 40%増加させると予想される。

強力な CYP2C8 阻害剤が brigatinib に及ぼす影響：

ゲムフィブロジル (強力な CYP2C8 阻害剤) 600 mg の 1 日 2 回投与と本剤 90 mg の単回投与を併用した場合、本剤 90 mg の単独投与と比較して、brigatinib の  $C_{max}$  は 41%、 $AUC_{0-12h}$  は 12%減少し

た。ゲムフィブロジルが brigatinib の薬物動態に及ぼす影響に臨床的な意味はなく、brigatinib の曝露量減少の機序は不明である。

強力及び中程度の CYP3A 誘導剤が brigatinib に及ぼす影響：

リファンピン（強力な CYP3A 誘導剤）600 mg の連日投与と本剤 180 mg の単回投与を併用した場合、本剤 180 mg の単独投与と比較して、brigatinib の  $C_{max}$  は 60%、 $AUC_{0-12h}$  は 80%低下した〔用法・用量（2.5）、薬物相互作用（7.1）参照〕。中程度の CYP3A 誘導剤は、brigatinib の AUC を約 50%低下させると予想される。

#### *In vitro* 試験

brigatinib が CYP 酵素に及ぼす影響：

brigatinib は、臨床使用時に認められる血漿中濃度では、プレグナン X 受容体（PXR）の活性化により CYP3A を誘導した。また、brigatinib は臨床使用時に認められる濃度で、同じ機序により CYP2C 酵素を誘導することがある。

brigatinib は、臨床使用時に認められる濃度で CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5 を阻害しなかった。

P-糖蛋白及び BCRP 阻害剤が brigatinib に及ぼす影響：

brigatinib は排出トランスポーターである P-糖蛋白質（P-gp）及び breast cancer resistance protein（BCRP）の基質である。brigatinib は *in vitro* で高い溶解度と膜透過性を示すことから、P-gp 及び BCRP の阻害剤が brigatinib の血漿中濃度を上昇させる可能性は低いと考えられる。

その他のトランスポーターが brigatinib に及ぼす影響：

brigatinib は、organic anion transporting polypeptide（OATP1B1、OATP1B3）、organic anion transporter（OAT1、OAT3）、organic cation transporter（OCT1、OCT2）、multidrug and toxin extrusion protein（MATE1、MATE2K）又は bile salt export pump（BSEP）の基質ではない。

brigatinib がトランスポーターに及ぼす影響：

brigatinib は、*in vitro* で P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2K の阻害剤である。そのため、brigatinib はこれらのトランスポーターの基質と併用する場合、その基質の濃度を上昇させることがある。brigatinib は、臨床使用時に認められる濃度で OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 及び BSEP を阻害しなかった。

## 13 毒性

### 13.1 がん原性、変異原性、妊孕性低下

本剤のがん原性試験は実施していない。

brigatinib の投与により、ラットを用いた *in vivo* 哺乳類赤血球小核試験で染色体損傷が認められたが、Ames 試験又は *in vitro* 哺乳類染色体異常試験では変異原性は認められなかった。

brigatinib の受胎能に関する動物試験は実施していない。動物を用いた反復投与試験において精巣毒性が認められた用量は、180 mg を投与した患者における曝露量の 0.2 倍という低い曝露量であった。ラットでは、精巣、精囊及び前立腺の重量減少並びに精細管変性が認められた。これらの影響は 2 ヶ月間の回復期間中に回復しなかった。サルでは、精巣の縮小及び精子形成低下の顕微鏡的所見が認められた。これらの影響は回復期間中に回復した。

## 14 臨床成績

### TKI 未投与の進行 ALK 陽性 NSCLC (ALTA 1L 試験)

ALK 標的治療歴のない進行 ALK 陽性 NSCLC の成人患者を対象とした無作為化 (1:1)、非盲検、多施設共同試験 (ALTA 1L、NCT02737501) において、本剤の有効性が実証された。本試験では、現地の標準治療検査に基づき、ALK 再配列が認められた患者を組み入れた。適格な患者については局所進行又は転移に対する 1 回までの化学療法歴があること、ECOG パフォーマンスステータスが 0～2 であることとした。軟髄膜転移などの中枢神経系 (CNS) 転移の治療の有無を問わず、神経学的に安定している患者を適格とした。間質性肺疾患、薬剤性肺臓炎又は放射線肺臓炎の既往を有する患者は除外した。主要有効性評価項目は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (RECIST v1.1) に基づき、盲検下独立審査委員会 (BIRC) が評価した無増悪生存期間 (PFS) とした。BIRC が判定したその他の有効性評価項目は、確定した全奏効率 (ORR)、奏効期間 (DOR)、頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR とした。

計 275 例の患者が本剤 90 mg 1 日 1 回投与で 7 日間の導入期間後に 180 mg 1 日 1 回経口投与 (137 例) 又はクリゾチニブ 250 mg 1 日 2 回投与 (138 例) のいずれかに無作為化された。登録患者 275 例のうち、コンパニオン診断検査 Vysis ALK Break Apart 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) プローブキットにより 239 例に陽性が認められた。中央検査機関の結果では 20 例が陰性、16 例が入手不可であった。

無作為化にあたり、CNS 転移 (あり対なし) 及び局所進行又は転移性疾患に対する化学療法歴 (有無) で層別化した。

試験集団全体のベースラインの人口統計学的特性は、年齢中央値が 59 歳 (範囲: 27～89 歳、32% が 65 歳以上)、白人 59%、アジア人 39%、女性 55%、ECOG PS 0 が 39%、ECOG PS 1 が 56%、喫煙歴なしが 58%であった。試験対象集団全体の疾患特性は、ステージ IV が 93%、局所進行又は転移に対する化学療法歴が 27%、CNS 放射線照射歴が 14%、骨転移が 31%、肝転移が 20%であった。患者の 35% (96 例) に CNS 転移が認められ、そのうち 41 例に測定可能な CNS 病変が認められた。

ALTA 1L 試験では、BIRC による PFS に統計学的有意な改善が認められた。ALTA 1L 試験の有効性の結果を表 7 及び図 1 に記載する。

データカットオフの時点で、全生存期間データは十分なものではなかった。

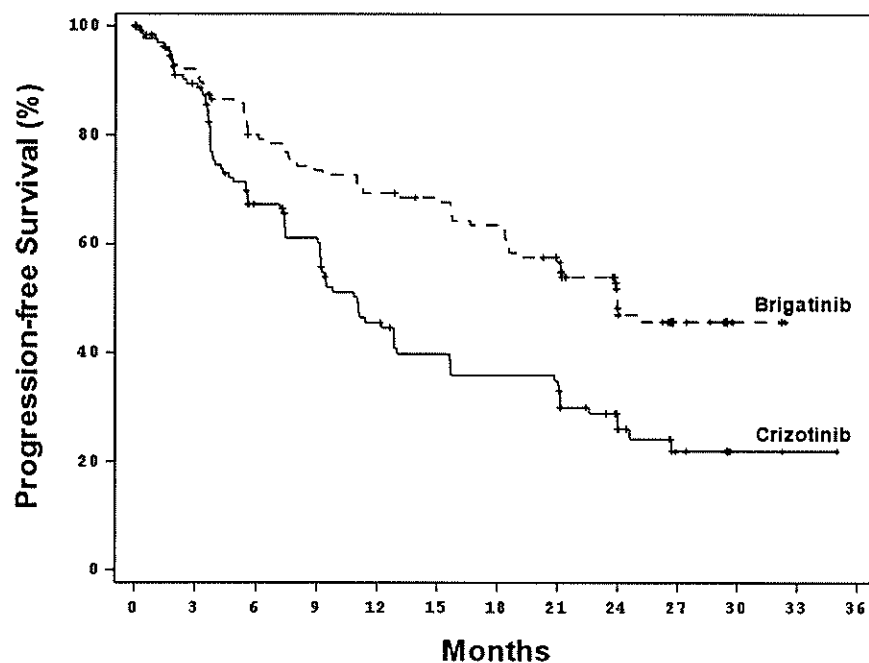
表 7：ALTA 1L 試験の BIRC 判定による有効性の結果		
有効性パラメータ	ALUNBRIG 137 例	クリゾチニブ 138 例
無増悪生存期間		
事象件数、n (%)	63 (46%)	87 (63%)
中央値 (月数) (95% CI)	24.0 (18.5,NE)	11.0 (9.2,12.9)
ハザード比 (95% CI)	0.49 (0.35,0.68)	
p 値*	<.0001	
腫瘍奏効		
確定全奏効率、% (95% CI)	74% (66,81)	62% (53,70)
p 値*	0.0342	
完全奏効、% (95% CI)	15% (9,22)	9% (5,15)
部分奏効、% (95% CI)	59% (50,67)	53% (44,61)
奏効期間		
確定奏効例数	101 例	85 例
中央値 (月数) (95% CI)	NR (19.4,NE)	13.8 (9.3,20.8)
奏効期間 24 ヲ月以上	51%	30%

CI：信頼区間、NR：未到達、NE：推定不能

\* ベースライン時の iCNS 転移及び局所進行又は転移性疾患に対する化学療法歴の有無により層別化し、ログランク検定及び Cochran Mantel-Haenszel 検定をそれぞれ実施。



図 1：ALTA 1L 試験の BIRC による無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット



Number at Risk

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

ベースライン時に測定可能な CNS 転移病変（最長径 10 mm 以上）を有する患者 41 例の部分集団で、RECIST v1.1 に基づく確定頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR の BIRC 判定を表 8 に要約する。頭蓋内奏効期間は、頭蓋内奏効が最初に認められた日から頭蓋内疾患進行（新規病変、最小値から 20%以上の頭蓋内標的病変の増大又は頭蓋内非標的病変の明らかな増悪）又は死亡までの期間とした。

表 8：ALTA 1L 試験における測定可能な CNS 転移病変を有する患者の頭蓋内全奏効率

有効性パラメータ	ALUNBRIG (18 例)	クリゾチニブ (23 例)
確定頭蓋内全奏効率、(95% CI)	78% (52,94)	26% (10,48)
完全奏効、% (95% CI)	28% (10,53)	0 (0,15)
部分奏効、% (95% CI)	50% (26,74)	26% (10,48)
頭蓋内奏効期間		
確定奏効例数	14 例	6 例
頭蓋内奏効期間 24 ヶ月以上	64%	NE

CI：信頼区間、NE：推定不能

### クリゾチニブによる治療歴のある進行又は転移性 ALK 陽性 NSCLC

クリゾチニブによる治療中に進行が認められた局所進行又は転移性 ALK 陽性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者を対象とした 2 群、非盲検、多施設共同試験（ALTA、NCT02094573）において、本剤の有効性が実証された。本試験では、FDA が承認した検査又は Vysis® ALK Break-Apart FISH プローブキット検査で ALK 配列を確認するため、適切な保存組織を用いた別の検査に基づき、ALK 再配列が確認された患者を組み入れた。主な適格性基準は、ECOG パフォーマンスステータスが 0～2 及びクリゾチニブ投与中の進行とした。中枢神経系（CNS）転移がみられ、神経学的に安定している患者の登録を許可した。間質性肺疾患又は薬剤性肺臓炎の既往を有する患者、又は brigatinib の初回投与前 3 日間にクリゾチニブの投与を受けた患者は除外した。主要有効性評価項目は、独立審査委員会（IRC）が評価した固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST v 1.1）に基づいて確定した全奏効率（ORR）とした。その他の有効性評価項目は、治験責任医師の評価による ORR、奏効期間（DOR）、頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR とした。

計 222 例の患者が本剤 90 mg の 1 日 1 回投与（90 mg 群、112 例）又は 90 mg 1 日 1 回投与で 7 日間の導入期間後に 180 mg 1 日 1 回投与（90→180 mg 群、110 例）のいずれかに無作為化された。無作為化にあたり、CNS 転移（あり対なし）及びクリゾチニブによる前治療の最良効果（完全奏効又は部分奏効対その他の奏効／評価不能）で層別化した。

試験集団全体のベースラインの人口統計学的特性は、年齢中央値が 54 歳（範囲：18～82 歳、23% が 65 歳以上）、白人 67%、アジア人 31%、女性 57%、ECOG PS 0 が 36%、ECOG PS 1 が 57%、喫煙歴なし又は元喫煙者が 95%であった。試験対象集団全体の疾患特性は、ステージ IV が 98%、腺癌組織型が 97%、全身化学療法歴が 74%、CNS 転移が 69%（61%は CNS 放射線照射歴あり）、骨転移が 39%、肝転移が 26%であった。患者の 64%においてクリゾチニブによる前治療で客観的奏効が得られた。

追跡調査期間の中央値は 8 ヶ月（範囲：0.1～20.2）であった。ALTA 試験の有効性の結果を表 9 に要約する。

表 9：ALTA 試験の有効性の結果

有効性パラメータ	IRC 判定		治験責任医師の評価	
	90 mg 1 日 1 回 (112 例)	90→180 mg 1 日 1 回 (110 例)	90 mg 1 日 1 回 (112 例)	90→180 mg 1 日 1 回 (110 例)
全奏効率 (95% CI)	48% (39,58)	53% (43,62)	45% (35,54)	54% (44,63)
完全奏効、n (%)	4 (3.6%)	5 (4.5%)	1 (0.9%)	4 (3.6%)
部分奏効、n (%)	50 (45%)	53 (48%)	49 (44%)	55 (50%)
奏効期間、中央値 (月数) (95% CI)	13.8 (7.4,NE)	13.8 (9.3,NE)	13.8 (5.6,13.8)	11.1 (9.2,13.8)

CI：信頼区間、NE：推定不能

ベースライン時に測定可能な CNS 転移病変（最長径 10 mm 以上）を有する患者 44 例の部分集団で、RECIST v 1.1 に基づく頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR の IRC 判定を表 10 に要約する。頭蓋内奏効期間は、頭蓋内奏効が最初に認められた日から頭蓋内疾患進行（新規病変、最小値から 20%以上の頭蓋内標的病変の増大又は頭蓋内非標的病変の明らかな増悪）又は死亡までの期間とした。

表 10 : ALTA 試験における測定可能な CNS 転移病変を有する患者の頭蓋内全奏効率

有効性パラメータ	IRC 判定	
	90 mg 1 日 1 回 (26 例)	90→180 mg 1 日 1 回 (18 例)
頭蓋内全奏効率 (95% CI)	42% (23,63)	67% (41,87)
完全奏効、n (%)	2 (7.7%)	0
部分奏効、n (%)	9 (35%)	12 (67%)
頭蓋内奏効期間		
奏効例数	11	12
頭蓋内奏効期間 6 ヶ月以上	7 (64%)	6 (50%)
頭蓋内奏効期間 12 ヶ月以上	4 (36%)	3 (25%)

CI : 信頼区間

**16 包装／貯蔵・保管方法**

180 mg 錠：白色～オフホワイトの楕円形のフィルムコート錠で、片面に「U13」の刻印があり、もう片面には刻印がない。以下で入手することができる。

23 錠（バラ）	NDC 63020-180-23
30 錠（バラ）	NDC 63020-180-30

90 mg 錠：白色～オフホワイトの楕円形のフィルムコート錠で、片面に「U7」の刻印があり、もう片面には刻印がない。以下で入手することができる。

7 錠（バラ）	NDC 63020-090-07
30 錠（バラ）	NDC 63020-090-30

30 mg 錠：白色～オフホワイトの円形のフィルムコート錠で、片面に「U3」の刻印があり、もう片面には刻印がない。以下で入手することができる。

30 錠（バラ）	NDC 63020-113-30
----------	------------------

90 mg/7 錠入り錠剤（NDC 63020-090-07）及び 180 mg/23 錠入り錠剤（NDC 63020-180-23）も、1 ヶ月用開始パックとして 1 箱で販売される。

90 mg 錠（7 錠入り）1 瓶 及び 180 mg 錠（23 錠入り）1 瓶が入った 1 箱	NDC 63020-198-30
---	------------------

制御された室温（20～25℃／68～77°F）で保管すること。15～30℃（59～86°F）の範囲の逸脱は許容される（USP 参照）。

## 17 患者への説明

FDA 承認済みの患者向け添付文書（患者向け情報）を読むよう患者に指導すること。

### 間質性肺疾患（ILD）／肺臓炎

ILD／肺臓炎などの重篤な肺の副作用の症状及びリスクについて患者に説明すること。呼吸器症状の新規発現又は悪化が認められた場合は直ちに報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.1）参照〕。

### 高血圧

高血圧のリスクがあるため、高血圧の徴候又は症状を速やかに報告するよう患者を指導すること〔警告及び使用上の注意（5.2）参照〕。

### 徐脈

徐脈の症状が認められた場合は報告し、心臓治療薬及び血圧治療薬の使用について担当の医療提供者に報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.3）参照〕。

### 視覚障害

視覚症状の新規発現又は悪化が認められた場合は、担当の医療提供者に報告するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.4）参照〕。

### クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加

クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加の徴候及び症状、並びに投与中のモニタリングの必要性について患者に説明すること。原因不明の筋肉痛、圧痛又は脱力が新規発現又は悪化した場合には、担当の医療提供者に連絡するよう患者に指導すること〔警告及び使用上の注意（5.5）参照〕。

### 腓腸素増加

腓腸の徴候及び症状に加え、投与中はアミラーゼ及びリパーゼ増加のモニタリングが必要であることを患者に説明すること〔警告及び使用上の注意（5.6）参照〕。

### 高血糖

高血糖の新規発現又は悪化のリスクに加え、血糖値を定期的にモニタリングする必要性について患者に説明すること。糖尿病又は耐糖能障害の患者には、本剤の投与中に血糖降下薬の調整が必要となる可能性があることを説明すること〔警告及び使用上の注意（5.7）参照〕。

### 生殖可能な男女

#### 胚・胎児毒性

生殖可能な男女には、本剤が胎児に毒性を示す可能性について説明すること〔警告及び使用上の注意（5.8）、特殊な患者集団への投与（8.1）参照〕。

- 妊娠可能な女性には、妊娠が判明しているか妊娠が疑われることを担当の医療提供者に報告し、本剤の投与中及び最終投与から少なくとも 4 ヶ月間はホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること〔特殊な患者集団への投与（8.3）参照〕。
- 妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること〔特殊な患者集団への投与（8.3）参照〕。

#### 授乳婦への投与

女性には、本剤投与中及び最終投与後少なくとも 1 週間は授乳しないよう指導すること〔特殊な患者集団への投与（8.2）参照〕。

#### 不妊

本剤の投与により妊孕性が低下する可能性があることを生殖能を有する男性に説明すること〔特殊な患者集団への投与（8.3）、非臨床毒性（13.1）参照〕。

**薬物相互作用**

処方薬、一般用医薬品、ビタミン剤及び植物製剤を含む全ての併用薬を担当の医療提供者に知らせるよう患者に指導すること。本剤の服用中はグレープフルーツやグレープフルーツジュースの摂取を避けるよう患者に説明すること [薬物相互作用 (7) 参照]。

**用法・用量**

最初の 7 日間は本剤 90 mg の 1 日 1 回投与から開始し、忍容性が認められた場合は 180 mg の 1 日 1 回投与に増量するよう患者に指示すること。本剤は食事に関係なく服用するよう患者に指導すること [用法・用量 (2.2) 参照]。

**服用忘れ**

本剤の服用を忘れた場合や、本剤の服用後に嘔吐した場合は、追加の投与は行わず、次回の服用分を決められた時間に服用するよう患者に指導すること [用法・用量 (2.2) 参照]。

製造業者：

**武田薬品工業株式会社**

40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234

ALUNBRIG®は、武田薬品工業株式会社の完全子会社であるアリアド・ファーマシューティカルズ社の登録商標である。

©2017-2020 アリアド・ファーマシューティカルズ社、無断複写・複製・転載を禁ず

ABG346 R3

## ALUNBRIG (brigatinib) 錠に関する患者向け情報

ALUNBRIG について知っておくべき最も重要な情報は何か？

ALUNBRIG（以下、本剤）は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 肺疾患。本剤は、投与中いつでも重度又は生命を脅かす肺の腫れ（炎症）を引き起こし、死に至る可能性があります。このような肺疾患は、特に本剤の投与から 1 週間以内に発生します。症状は肺がんの症状と似ていることがあります。以下のような症状が新たに現れたり、悪化した場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
  - 呼吸困難又は息切れ
  - 胸痛
  - 粘液を伴う又は伴わない咳
  - 発熱
- 血圧上昇（高血圧）。本剤は高血圧を引き起こす可能性があります。本剤の投与開始前と投与中は、担当の医療提供者が血圧を確認します。頭痛、浮動性めまい、目のかすみ、胸の痛み又は息切れが生じた場合は、直ちに担当の医療提供者に伝えてください。
- 心拍数低下（徐脈）。本剤は、重度の心拍数低下を引き起こす可能性があります。本剤の投与中は、担当の医療提供者が心拍数を確認します。本剤の投与中にめまいやふらつきを感じたり、気が遠くなったりした場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。心拍数又は血圧の薬を服用し始めた場合や、薬に変更があった場合は、担当の医療提供者に伝えてください。
- 視覚障害。本剤は視覚障害を引き起こす可能性があります。本剤の投与中に重度の視力障害が生じた場合、担当の医療提供者は本剤の投与を中止し、眼科専門医に紹介することがあります。視力喪失又は以下を含む視力の変化があった場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
  - 二重に見える
  - 光のちらつき
  - 目のかすみ
  - 光による目の損傷
  - 浮遊物の新規発生又は増加
- 筋肉痛、圧痛及び脱力（筋肉痛）。本剤は、筋肉の損傷の徴候である可能性があるクレアチンホスホキナーゼ（CPK）と呼ばれる血液中の酵素の濃度を上昇させることがあります。本剤の投与中は、担当の医療提供者が血液検査を行い、血中 CPK 値を確認します。原因不明の筋肉痛や消失しない筋肉痛、圧痛、脱力など、筋肉の問題の徴候や症状が新たに現れたり悪化したりした場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- 脾臓の炎症（脾炎）。本剤はアミラーゼ及びリパーゼと呼ばれる血液中の酵素を増加させることがあり、これは脾臓の徴候である可能性があります。本剤の投与中は、担当の医療提供者が血液検査を行い、脾酵素の血中濃度を確認します。背中に広がる可能性があり、食事、体重減少又は悪心によって悪化する可能性がある上腹部痛を含む脾炎の徴候及び症状が新たに現れたり悪化したりした場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
- 血糖高値（高血糖）。本剤は血糖値を上昇させる可能性があります。本剤の投与開始前と投与中は、担当の医療提供者が血液検査を行い、血糖値を確認します。血糖値をコントロールするために、担当の医療提供者が血糖値の薬を開始又は変更する必要があるかもしれません。以下のような高血糖の徴候及び症状が新たに現れたり、悪化したりした場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
  - 非常に喉が渇く
  - いつもより尿が近い
  - 非常に空腹を覚える
  - 胃のむかつき
  - 脱力感又は疲労感
  - 困惑する

副作用に関する情報については、「ALUNBRIG で起こりうる副作用は何ですか？」を参照してください。

ALUNBRIG とは何ですか？

本剤は、以下の全てに該当する非小細胞肺癌（NSCLC）の成人の患者さんの治療に使われる処方薬です。

- 特定の種類の未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子の異常がある方
- 体の他の部分に広がっている方

小児に対する本剤の安全性と有効性はわかっていません。

本剤を服用する前に、以下の場合を含め、あなたの病状を全て担当の医療提供者に伝えてください。

- 肺又は呼吸の疾患がある
- 血圧が高い
- 心拍数が減っている
- 視覚に問題がある

- 膵炎にかかっている、又はかかったことがある
- 糖尿病又は耐糖能障害がある
- 肝臓の疾患がある
- 腎臓の疾患がある、又は透析を受けている
- 妊娠している、又は妊娠する予定がある。本剤は胎児に毒性を示す可能性があります。本剤の投与を開始する前に、担当の医療提供者があなたが妊娠しているかどうかを判断します。本剤の投与中に妊娠した場合や妊娠したかもしれないと思った場合は、すぐに担当の医療提供者に伝えてください。
  - 妊娠可能な女性は、本剤の投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 4 ヶ月間は、ホルモン剤以外の有効な避妊法を使用してください。本剤の投与中に避妊用ピル（経口避妊薬）やその他のホルモン避妊法を使用しても、効果が得られないことがあります。本剤による治療中にあなたに適した避妊法の選択については、担当の医療提供者に相談してください。
  - 妊娠可能な女性パートナーがいる男性は、本剤の投与中及び本剤の最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は、有効な避妊法を使用してください。
- 授乳中である、又は授乳する予定がある。本剤が母乳に移行するかどうかはわかりません。本剤投与中及び本剤最終投与後 1 週間は授乳しないでください。

処方薬、市販薬、ビタミン剤、ハーブ系サプリメントなど、使用している全ての薬を担当の医療提供者に伝えてください。

#### どのように ALUNBRIG を服用すべきですか？

- 担当の医療提供者から指示された通りに本剤を服用してください。担当の医療提供者から指示がない限り、用量を変更したり、本剤の服用を中止したりしないでください。
- 治療の最初の 7 日間は、担当の医療提供者が低用量（90 mg）で本剤の投与を開始します。この本剤の投与量に十分に耐えうる場合は、最初の 7 日間の投与後に担当の医療提供者が投与量を増やすことがあります。
- 副作用が発現した場合、担当の医療提供者は本剤の投与量を変更したり、投与を一時中断したり、完全に中止したりすることがあります。
- 本剤は毎日 1 回服用してください。
- 食事に関係なく服用してください。
- 本剤をそのまま飲み込んでください。本剤を砕いたり、噛んだりしないでください。
- 本剤を飲み忘れた場合は、飲み忘れた分は服用しないでください。次の服用分はいつもの時間に服用してください。
- 本剤を服用した後に嘔吐した場合は、余分に服用しないでください。次の服用分はいつもの時間に服用してください。

#### ALUNBRIG を服用中に避けなければならないことは何ですか？

- 本剤の投与中は、グレープフルーツやグレープフルーツジュースの摂取を避けてください。グレープフルーツは血液中の ALUNBRIG 量を増加させる可能性があります。

#### ALUNBRIG で起こりうる副作用は何ですか？

ALUNBRIG（以下、本剤）は以下のような重篤な副作用を引き起こす可能性があります。

- 「ALUNBRIG について知っておくべき最も重要な情報は何か？」を参照してください。

本剤の最も高頻度で発現した副作用は以下のとおりです。

- |      |       |        |
|------|-------|--------|
| • 下痢 | • 咳   | • 高血圧  |
| • 疲労 | • 筋肉痛 | • 嘔吐   |
| • 悪心 | • 頭痛  | • 呼吸困難 |
| • 発疹 |       |        |

本剤は男性の生殖能力に問題を引き起こす可能性があります。子供をもうける能力に影響を及ぼす可能性があります。不妊について心配がある場合は、担当の医療提供者に相談してください。

これらは本剤で起こりうる副作用の全てではありません。

副作用については担当の医師に相談してください。副作用は FDA（1-800-FDA-1088）に報告することができます。

**ALUNBRIG の保管はどのようにすべきですか？**

- 本剤は室温 68～77°F（20～25°C）で保管してください。

本剤及び全ての薬剤は子供の手の届かないところに保管してください。

**ALUNBRIG の安全かつ有効な使用に関する一般的情報**

医薬品は、患者情報リーフレットに記載されている以外の目的で処方されることがあります。本剤が処方された目的以外のために、本剤を使用しないでください。他人が同じ症状を有していたとしても、本剤を他人に譲渡しないでください。その人に害を及ぼすことがあります。

医療専門家向けに記述された本剤の情報については、担当の医療提供者又は薬剤師にお尋ねください。

**ALUNBRIG の成分は何ですか？**

有効成分：brigatinib

不活性成分：ラクトース一水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）、ステアリン酸マグネシウム及び疎水性コロイド状シリカ。錠剤のコート剤は、タルク、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール及び二酸化チタンからなる。

製造販売元：武田薬品工業株式会社。40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139-4234。ALUNBRIG<sup>®</sup>は、武田薬品工業株式会社の完全子会社であるアリアド・ファーマシューティカルズ社の登録商標です。©2017-2020 アリアド・ファーマシューティカルズ社、無断複写・複製・転載を禁ず。

詳細については、[www.alunbrig.com](http://www.alunbrig.com) を参照するか、1-844-A-1POINT（1-844-217-6468）にお電話ください。

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

改訂：2020 年 5 月



**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Alunbrig 30 mg film-coated tablets  
Alunbrig 90 mg film-coated tablets  
Alunbrig 180 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Alunbrig 30 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 30 mg of brigatinib.

### Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 56 mg of lactose monohydrate.

### Alunbrig 90 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 90 mg of brigatinib.

### Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 168 mg of lactose monohydrate.

### Alunbrig 180 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 180 mg of brigatinib.

### Excipient with known effect

Each film-coated tablet contains 336 mg of lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

### Alunbrig 30 mg film-coated tablets

Round, white to off-white film-coated tablet of approximately 7 mm in diameter with debossed “U3” on one side and plain on the other side.

### Alunbrig 90 mg film-coated tablets

Oval, white to off-white film-coated tablet of approximately 15 mm in length with debossed “U7” on one side and plain on the other side.

### Alunbrig 180 mg film-coated tablets

Oval, white to off-white film-coated tablet of approximately 19 mm in length with debossed “U13” on one side and plain on the other side.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Alunbrig is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously not treated with an ALK inhibitor.

Alunbrig is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with ALK-positive advanced NSCLC previously treated with crizotinib.

### 4.2 Posology and method of administration

Treatment with Alunbrig should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products.

ALK-positive NSCLC status should be known prior to initiation of Alunbrig therapy. A validated ALK assay is necessary for the selection of ALK-positive NSCLC patients (see section 5.1). Assessment for ALK-positive NSCLC should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilised.

#### Posology

The recommended starting dose of Alunbrig is 90 mg once daily for the first 7 days, then 180 mg once daily.

If Alunbrig is interrupted for 14 days or longer for reasons other than adverse reactions, treatment should be resumed at 90 mg once daily for 7 days before increasing to the previously tolerated dose.

If a dose is missed or vomiting occurs after taking a dose, an additional dose should not be administered and the next dose should be taken at the scheduled time.

Treatment should continue as long as clinical benefit is observed.

#### Dose adjustments

Dosing interruption and/or dose reduction may be required based on individual safety and tolerability.

Alunbrig dose reduction levels are summarised in Table 1.

**Table 1: Recommended Alunbrig dose reduction levels**

Dose	Dose reduction levels		
	First	Second	Third
90 mg once daily (first 7 days)	reduce to 60 mg once daily	permanently discontinue	not applicable
180 mg once daily	reduce to 120 mg once daily	reduce to 90 mg once daily	reduce to 60 mg once daily

Alunbrig should be permanently discontinued if patient is unable to tolerate the 60 mg once daily dose.

Recommendations for dose modifications of Alunbrig for the management of adverse reactions are summarised in Table 2.

**Table 2: Recommended Alunbrig dose modifications for adverse reactions**

Adverse reaction	Severity*	Dose modification
Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>If event occurs during the first 7 days of treatment, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at same dose level and not escalated to 180 mg once daily.</li> <li>If ILD/pneumonitis occurs after the first 7 days of treatment, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at same dose level.</li> <li>If ILD/pneumonitis recurs, Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>If ILD/pneumonitis occurs during the first 7 days of treatment, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at next lower dose level as described in Table 1 and not escalated to 180 mg once daily.</li> <li>If ILD/pneumonitis occurs after the first 7 days of treatment, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline. Alunbrig should be resumed at next lower dose level as described in Table 1.</li> <li>If ILD/pneumonitis recurs, Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
	Grade 3 or 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
Hypertension	Grade 3 hypertension (SBP $\geq$ 160 mmHg or DBP $\geq$ 100 mmHg, medical intervention indicated, more than one anti-hypertensive medicinal product, or more intensive therapy than previously used indicated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until hypertension has recovered to Grade <math>\leq</math> 1 (SBP &lt; 140 mmHg and DBP &lt; 90 mmHg), then resumed at same dose.</li> <li>If Grade 3 hypertension recurs, Alunbrig should be withheld until hypertension has recovered to Grade <math>\leq</math> 1 then resumed at the next lower dose level per Table 1 or permanently discontinued.</li> </ul>
	Grade 4 hypertension (life threatening consequences, urgent intervention indicated)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until hypertension has recovered to Grade <math>\leq</math> 1 (SBP &lt; 140 mmHg and DBP &lt; 90 mmHg), then resumed at the next lower dose level per Table 1 or permanently discontinued.</li> <li>If Grade 4 hypertension recurs, Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
Bradycardia (Heart Rate less than 60 bpm)	Symptomatic bradycardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above.</li> <li>If a concomitant medicinal product known to cause bradycardia is identified and discontinued, or its dose is adjusted, Alunbrig should be resumed at same dose upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above.</li> <li>If no concomitant medicinal product known to cause bradycardia is identified, or if contributing concomitant medications are not discontinued or dose modified, Alunbrig should be resumed at the next lower dose level per Table 1 upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above.</li> </ul>

Adverse reaction	Severity*	Dose modification
	Bradycardia with life-threatening consequences, urgent intervention indicated	<ul style="list-style-type: none"> <li>If contributing concomitant medicinal product is identified and discontinued, or its dose is adjusted, Alunbrig should be resumed at the next lower dose level per Table 1 upon recovery to asymptomatic bradycardia or to a resting heart rate of 60 bpm or above, with frequent monitoring as clinically indicated.</li> <li>Alunbrig should be permanently discontinued if no contributing concomitant medicinal product is identified.</li> <li>Alunbrig should be permanently discontinued in case of recurrence.</li> </ul>
Elevation of CPK	Grade 3 or 4 elevation of CPK ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ ) with Grade $\geq 2$ muscle pain or weakness	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to Grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>) elevation of CPK or to baseline, then resumed at the same dose.</li> <li>If Grade 3 or 4 elevation of CPK recurs with Grade <math>\geq 2</math> muscle pain or weakness, Alunbrig should be withheld until recovery to Grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 2.5 \times \text{ULN}</math>) elevation of CPK or to baseline, then resumed at the next lower dose level per Table 1.</li> </ul>
Elevation of lipase or amylase	Grade 3 elevation of lipase or amylase ( $> 2.0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to Grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) or to baseline, then resumed at same dose.</li> <li>If Grade 3 elevation of lipase or amylase recurs, Alunbrig should be withheld until recovery to Grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>) or to baseline, then resumed at the next lower dose level per Table 1.</li> </ul>
	Grade 4 elevation of lipase or amylase ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to Grade <math>\leq 1</math> (<math>\leq 1.5 \times \text{ULN}</math>), then resumed at the next lower dose level per Table 1.</li> </ul>
Hepatotoxicity	Grade $\geq 3$ elevation ( $> 5.0 \times \text{ULN}$ ) of either alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) with bilirubin $\leq 2 \times \text{ULN}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to baseline or less than or equal to <math>3 \times \text{ULN}</math>, then resumed at next lower dose per Table 1.</li> </ul>
	Grade $\geq 2$ elevation ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) of ALT or AST with concurrent total bilirubin elevation $> 2 \times \text{ULN}$ in the absence of cholestasis or haemolysis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
Hyperglycaemia	For Grade 3 (greater than 250 mg/dL or 13.9 mmol/L) or greater	<ul style="list-style-type: none"> <li>If adequate hyperglycaemic control cannot be achieved with optimal medical management, Alunbrig should be withheld until adequate hyperglycaemic control is achieved. Upon recovery, Alunbrig may either be resumed at the next lower dose per Table 1 or permanently discontinued.</li> </ul>

Adverse reaction	Severity*	Dose modification
Visual Disturbance	Grade 2 or 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to Grade 1 or baseline, then resumed at the next lower dose level per Table 1.</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be permanently discontinued.</li> </ul>
Other adverse reactions	Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at the same dose level.</li> <li>If the Grade 3 event recurs, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at the next lower dose level as per Table 1 or permanently discontinued.</li> </ul>
	Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at the next lower dose level as per Table 1.</li> <li>If the Grade 4 event recurs, Alunbrig should be withheld until recovery to baseline, then resumed at the next lower dose level as per Table 1 or permanently discontinued.</li> </ul>
bpm = beats per minute; CPK = Creatine Phosphokinase; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure; ULN = upper limit of normal		

\*Graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

### Special populations

#### *Elderly patients*

The limited data on the safety and efficacy of Alunbrig in patients aged 65 years and older suggest that a dose adjustment is not required in elderly patients (see section 4.8). There are no available data on patients over 85 years of age.

#### *Hepatic impairment*

No dose adjustment of Alunbrig is required for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A) or moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B). A reduced starting dose of 60 mg once daily for the first 7 days, then 120 mg once daily is recommended for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) (see section 5.2).

#### *Renal impairment*

No dose adjustment of Alunbrig is required for patients with mild or moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate (eGFR)  $\geq 30$  mL/min). A reduced starting dose of 60 mg once daily for the first 7 days, then 90 mg once daily is recommended for patients with severe renal impairment (eGFR  $< 30$  mL/min) (see section 5.2). Patients with severe renal impairment should be closely monitored for new or worsening respiratory symptoms that may indicate ILD/pneumonitis (e.g., dyspnoea, cough, etc.) particularly in the first week (see section 4.4).

#### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Alunbrig in patients less than 18 years of age have not been established. No data are available.

### Method of administration

Alunbrig is for oral use. The tablets should be swallowed whole and with water. Alunbrig may be taken with or without food.

Grapefruit or grapefruit juice may increase plasma concentrations of brigatinib and should be avoided (see section 4.5).

### 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### 4.4 Special warnings and precautions for use

#### Pulmonary adverse reactions

Severe, life-threatening, and fatal pulmonary adverse reactions, including those with features consistent with ILD/pneumonitis, can occur in patients treated with Alunbrig (see section 4.8).

Most pulmonary adverse reactions were observed within the first 7 days of treatment. Grade 1-2 pulmonary adverse reactions resolved with interruption of treatment or dose modification. Increased age and shorter interval (less than 7 days) between the last dose of crizotinib and the first dose of Alunbrig were independently associated with an increased rate of these pulmonary adverse reactions. These factors should be considered when initiating treatment with Alunbrig. Patients with a history of ILD or drug-induced pneumonitis were excluded from the pivotal trials.

Some patients experienced pneumonitis later in treatment with Alunbrig.

Patients should be monitored for new or worsening respiratory symptoms (e.g., dyspnoea, cough, etc.), particularly in the first week of treatment. Evidence of pneumonitis in any patient with worsening respiratory symptoms should be promptly investigated. If pneumonitis is suspected, the dose of Alunbrig should be withheld, and the patient evaluated for other causes of symptoms (e.g., pulmonary embolism, tumour progression, and infectious pneumonia). The dose should be modified accordingly (see section 4.2).

#### Hypertension

Hypertension has occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8).

Blood pressure should be monitored regularly during treatment with Alunbrig. Hypertension should be treated according to standard guidelines to control blood pressure. Heart rate should be monitored more frequently in patients if concomitant use of a medicinal product known to cause bradycardia cannot be avoided. For severe hypertension ( $\geq$  Grade 3), Alunbrig should be withheld until hypertension has recovered to Grade 1 or to baseline. The dose should be modified accordingly (see section 4.2).

#### Bradycardia

Bradycardia has occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8). Caution should be exercised when administering Alunbrig in combination with other agents known to cause bradycardia. Heart rate and blood pressure should be monitored regularly.

If symptomatic bradycardia occurs, treatment with Alunbrig should be withheld and concomitant medicinal products known to cause bradycardia should be evaluated. Upon recovery, the dose should be modified accordingly (see section 4.2). In case of life-threatening bradycardia, if no contributing concomitant medication is identified or in case of recurrence, treatment with Alunbrig should be discontinued (see section 4.2).

#### Visual disturbance

Visual disturbance adverse reactions have occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8). Patients should be advised to report any visual symptoms. For new or worsening severe visual symptoms, an ophthalmologic evaluation and dose reduction should be considered (see section 4.2).

### Creatine phosphokinase (CPK) elevation

Elevations of CPK have occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8). Patients should be advised to report any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness. CPK levels should be monitored regularly during Alunbrig treatment. Based on the severity of the CPK elevation, and if associated with muscle pain or weakness, treatment with Alunbrig should be withheld, and the dose modified accordingly (see section 4.2).

### Elevations of pancreatic enzymes

Elevations of amylase and lipase have occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8). Lipase and amylase should be monitored regularly during treatment with Alunbrig. Based on the severity of the laboratory abnormalities, treatment with Alunbrig should be withheld, and the dose modified accordingly (see section 4.2).

### Hepatotoxicity

Elevations of hepatic enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) and bilirubin have occurred in patients treated with Alunbrig (see section 4.8). Liver function, including AST, ALT and total bilirubin should be assessed prior to the initiation of Alunbrig and then every 2 weeks during the first 3 months of treatment. Thereafter, monitoring should be performed periodically. Based on the severity of the laboratory abnormalities, treatment should be withheld, and the dose modified accordingly (see section 4.2).

### Hyperglycaemia

Elevations of serum glucose have occurred in patients treated with Alunbrig. Fasting serum glucose should be assessed prior to initiation of Alunbrig and monitored periodically thereafter. Antihyperglycaemic treatment should be initiated or optimised as needed. If adequate hyperglycaemic control cannot be achieved with optimal medical management, Alunbrig should be withheld until adequate hyperglycaemic control is achieved; upon recovery reducing the dose as described in Table 1 may be considered or Alunbrig may be permanently discontinued.

### Drug-drug interactions

The concomitant use of Alunbrig with strong CYP3A inhibitors should be avoided. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors cannot be avoided, the dose of Alunbrig should be reduced from 180 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg. After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, Alunbrig should be resumed at the dose that was tolerated prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor.

The concomitant use of Alunbrig with strong and moderate CYP3A inducers should be avoided (see section 4.5).

### Fertility

Women of childbearing potential should be advised to use effective non-hormonal contraception during treatment with Alunbrig and for at least 4 months following the final dose. Men with female partners of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose of Alunbrig (see section 4.6).

### Lactose

Alunbrig contains lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, total lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.



## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

### Agents that may increase brigatinib plasma concentrations

#### CYP3A inhibitors

*In vitro* studies demonstrated that brigatinib is a substrate of CYP3A4/5. In healthy subjects, coadministration of multiple 200 mg twice daily doses of itraconazole, a strong CYP3A inhibitor, with a single 90 mg brigatinib dose increased brigatinib  $C_{max}$  by 21%,  $AUC_{0-INF}$  by 101% (2-fold), and  $AUC_{0-120}$  by 82% (< 2-fold), relative to a 90 mg brigatinib dose administered alone. The concomitant use of strong CYP3A inhibitors with Alunbrig, including but not limited to certain antivirals (e.g., indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir), macrolide antibiotics (e.g., clarithromycin, telithromycin, troleandomycin), antifungals (e.g., ketoconazole, voriconazole), and nefazodone should be avoided. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors cannot be avoided, the dose of Alunbrig should be reduced by approximately 50% (i.e. from 180 mg to 90 mg, or from 90 mg to 60 mg). After discontinuation of a strong CYP3A inhibitor, Alunbrig should be resumed at the dose that was tolerated prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor.

Moderate CYP3A inhibitors (e.g., diltiazem and verapamil) may increase the AUC of brigatinib by approximately 40% based on simulations from a physiologically-based pharmacokinetic model. No dose adjustment is required for Alunbrig in combination with moderate CYP3A inhibitors. Patients should be closely monitored when Alunbrig is coadministered with moderate CYP3A inhibitors.

Grapefruit or grapefruit juice may also increase plasma concentrations of brigatinib and should be avoided (see section 4.2).

#### CYP2C8 inhibitors

*In vitro* studies demonstrated that brigatinib is a substrate of CYP2C8. In healthy subjects, coadministration of multiple 600 mg twice daily doses of gemfibrozil, a strong CYP2C8 inhibitor, with a single 90 mg brigatinib dose reduced brigatinib  $C_{max}$  by 41%,  $AUC_{0-INF}$  by 12%, and  $AUC_{0-120}$  by 15%, relative to a 90 mg brigatinib dose administered alone. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of brigatinib is not clinically meaningful and the underlying mechanism for the decreased exposure of brigatinib is unknown. No dose adjustment is required during coadministration with strong CYP2C8 inhibitors.

#### P-gp and BCRP inhibitors

Brigatinib is a substrate of P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) *in vitro*. Given that brigatinib exhibits high solubility and high permeability, inhibition of P-gp and BCRP is not expected to result in a clinically meaningful change in the systemic exposure of brigatinib. No dose adjustment is required for Alunbrig during coadministration with P-gp and BCRP inhibitors.

### Agents that may decrease brigatinib plasma concentrations

#### CYP3A inducers

In healthy subjects, coadministration of multiple 600 mg daily doses of rifampicin, a strong CYP3A inducer, with a single 180 mg brigatinib dose decreased brigatinib  $C_{max}$  by 60%,  $AUC_{0-INF}$  by 80% (5-fold), and  $AUC_{0-120}$  by 80% (5-fold), relative to a 180 mg brigatinib dose administered alone. The concomitant use of strong CYP3A inducers with Alunbrig, including but not limited to rifampicin, carbamazepine, phenytoin, rifabutin, phenobarbital, and St. John's wort should be avoided.

Moderate CYP3A inducers may decrease the AUC of brigatinib by approximately 50% based on simulations from a physiologically-based pharmacokinetic model. The concomitant use of moderate CYP3A inducers with Alunbrig, including but not limited to efavirenz, modafinil, bosentan, etravirine, and nafcillin should be avoided.

### Agents that may have their plasma concentrations altered by brigatinib

#### CYP3A substrates

*In vitro* studies in hepatocytes have shown that brigatinib is an inducer of CYP3A4. Clinical drug-drug interaction studies with sensitive CYP3A substrates have not been conducted. Brigatinib may reduce plasma levels of coadministered medicinal products that are predominantly metabolised by CYP3A. Therefore, coadministration of Alunbrig with CYP3A substrates with a narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, fentanyl, quinidine, cyclosporine, sirolimus, tacrolimus) should be avoided as their effectiveness may be reduced.

Alunbrig may also induce other enzymes and transporters (e.g., CYP2C, P-gp) via the same mechanisms responsible for induction of CYP3A (e.g., pregnane X receptor activation).

#### Transporter substrates

Coadministration of brigatinib with substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine, pravastatin), BCRP (e.g., methotrexate, rosuvastatin, sulfasalazine), organic cation transporter 1 (OCT1), multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1), and 2K (MATE2K) may increase their plasma concentrations. Patients should be closely monitored when Alunbrig is coadministered with substrates of these transporters with a narrow therapeutic index (e.g., digoxin, dabigatran, methotrexate).

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### Women of childbearing potential/Contraception in males and females

Women of childbearing age being treated with Alunbrig should be advised not to become pregnant and men being treated with Alunbrig should be advised not to father a child during treatment. Women of reproductive potential should be advised to use effective non-hormonal contraception during treatment with Alunbrig and for at least 4 months following the final dose. Men with female partners of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last dose of Alunbrig.

### Pregnancy

Alunbrig may cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). There are no clinical data on the use of Alunbrig in pregnant women. Alunbrig should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the mother requires treatment. If Alunbrig is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this medicinal product, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

### Breast-feeding

It is unknown whether Alunbrig is excreted in human milk. Available data cannot exclude potential excretion in human milk. Breast-feeding should be stopped during treatment with Alunbrig.

### Fertility

No human data on the effect of Alunbrig on fertility are available. Based on repeat-dose toxicity studies in male animals, Alunbrig may cause reduced fertility in males (see section 5.3). The clinical relevance of these findings to human fertility is unknown.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Alunbrig has minor influence on the ability to drive and use machines. However, caution should be exercised when driving or operating machines as patients may experience visual disturbance, dizziness, or fatigue while taking Alunbrig.

#### 4.8 Undesirable effects

##### Summary of the safety profile

The most common adverse reactions ( $\geq 25\%$ ) reported in patients treated with Alunbrig at the recommended dosing regimen were increased AST, increased CPK, hyperglycaemia, increased lipase, hyperinsulinaemia, diarrhoea, increased ALT, increased amylase, anaemia, nausea, fatigue, hypophosphataemia, decreased lymphocyte count, cough, increased alkaline phosphatase, rash, increased APTT, myalgia, headache, hypertension, decreased white blood cell count, dyspnoea, and vomiting.

The most common serious adverse reactions ( $\geq 2\%$ ) reported in patients treated with Alunbrig at the recommended dosing regimen other than events related to neoplasm progression were pneumonia, pneumonitis, dyspnoea and pyrexia.

##### Tabulated list of adverse reactions

The data described below reflect exposure to Alunbrig at the recommended dosing regimen in three clinical trials: a Phase 3 trial (ALTA 1L) in patients with advanced ALK-positive NSCLC previously not treated with an ALK-inhibitor (N = 136), a Phase 2 trial (ALTA) in patients treated with Alunbrig with ALK-positive NSCLC who previously progressed on crizotinib (N = 110), and a phase 1/2 dose escalation/expansion trial in patients with advanced malignancies (N = 28). Across these studies, the median duration of exposure in patients receiving Alunbrig at the recommended dosing regimen was 21.8 months.

Adverse reactions reported are presented in Table 3 and are listed by system organ class, preferred term and frequency. Frequency categories are very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) and uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of frequency.

**Table 3: Adverse reactions reported in patients treated with Alunbrig (per Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03) at the 180 mg regimen (N = 274)**

System organ class	Frequency category	Adverse reactions <sup>†</sup> all grades	Adverse reactions Grade 3-4
Infections and infestations	Very common	Pneumonia <sup>a,b</sup> Upper respiratory tract infection	
	Common		Pneumonia <sup>a</sup>
Blood and lymphatic system disorders	Very common	Anaemia Lymphocyte count decreased APTT increased White blood cell count decreased Neutrophil count decreased	Lymphocyte count decreased
	Common	Decreased platelet count	APTT increased Anaemia
	Uncommon		Neutrophil count decreased

System organ class	Frequency category	Adverse reactions <sup>†</sup> all grades	Adverse reactions Grade 3-4
Metabolism and nutrition disorders	Very common	Hyperglycaemia Hyperinsulinaemia <sup>c</sup> Hypophosphataemia Hypomagnesaemia Hypercalcaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Decreased appetite	
	Common		Hypophosphataemia Hyperglycaemia Hyponatraemia Hypokalaemia Decreased appetite
Psychiatric disorders	Common	Insomnia	
Nervous system disorders	Very common	Headache <sup>d</sup> Peripheral neuropathy <sup>e</sup> Dizziness	
	Common	Memory impairment Dysgeusia	Headache <sup>d</sup> Peripheral neuropathy <sup>e</sup>
	Uncommon		Dizziness
Eye disorders	Very common	Visual disturbance <sup>f</sup>	
	Common		Visual disturbance <sup>f</sup>
Cardiac disorders	Common	Bradycardia <sup>g</sup> Electrocardiogram QT prolonged Tachycardia <sup>h</sup> Palpitations	Electrocardiogram QT prolonged
	Uncommon		Bradycardia <sup>g</sup>
Vascular disorders	Very common	Hypertension <sup>i</sup>	Hypertension <sup>i</sup>
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Cough Dyspnoea <sup>j</sup>	
	Common	Pneumonitis <sup>k</sup>	Pneumonitis <sup>k</sup> Dyspnoea <sup>j</sup>
Gastrointestinal disorders	Very common	Lipase increased Diarrhoea Amylase increased Nausea Vomiting Abdominal pain <sup>l</sup> Constipation Stomatitis <sup>m</sup>	Lipase increased
	Common	Dry mouth Dyspepsia Flatulence	Amylase increased Nausea Abdominal pain <sup>l</sup> Diarrhoea
	Uncommon	Pancreatitis	Vomiting Stomatitis <sup>m</sup> Dyspepsia Pancreatitis

System organ class	Frequency category	Adverse reactions <sup>†</sup> all grades	Adverse reactions Grade 3-4
Hepatobiliary disorders	Very common	AST increased ALT increased Alkaline phosphatase increased	
	Common	Blood lactate dehydrogenase increased Hyperbilirubinaemia	ALT increased AST increased Alkaline phosphatase increased
	Uncommon		Hyperbilirubinaemia
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash <sup>n</sup> Pruritus <sup>o</sup>	
	Common	Dry skin Photosensitivity reaction	Rash <sup>n</sup> Photosensitivity reaction
	Uncommon		Dry skin Pruritus <sup>o</sup>
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Blood CPK increased Myalgia <sup>p</sup> Arthralgia	Blood CPK increased
	Common	Musculoskeletal chest pain Pain in extremity Musculoskeletal stiffness	
	Uncommon		Pain in extremity Musculoskeletal chest pain Myalgia <sup>p</sup>
Renal and urinary disorders	Very common	Blood creatinine increased	
General disorders and administration site conditions	Very common	Fatigue <sup>a</sup> Oedema <sup>r</sup> Pyrexia	
	Common	Non-cardiac chest pain Chest discomfort Pain	Fatigue <sup>a</sup>
	Uncommon		Pyrexia Oedema <sup>r</sup> Non-cardiac chest pain
Investigations	Common	Blood cholesterol increased <sup>s</sup> Weight decreased	
	Uncommon		Weight decreased

<sup>†</sup> The frequencies for ADR terms associated with chemistry and haematology laboratory changes were determined based on the frequency of abnormal laboratory shifts from baseline.

<sup>a</sup> Includes atypical pneumonia, pneumonia, pneumonia aspiration, pneumonia cryptococcal, lower respiratory tract infection, lower respiratory tract infection viral, lung infection

<sup>b</sup> Includes Grade 5 events

<sup>c</sup> Grade not applicable

<sup>d</sup> Includes headache, sinus headache, head discomfort, migraine, tension headache

<sup>e</sup> Includes paraesthesia, peripheral sensory neuropathy, dysaesthesia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, neuropathy peripheral, neurotoxicity, peripheral motor neuropathy, polyneuropathy, burning sensation, post herpetic neuralgia

<sup>f</sup> Includes altered visual depth perception, cataract, colour blindness acquired, diplopia, glaucoma, intraocular pressure increased, macular oedema, photophobia, photopsia, retinal oedema, vision blurred, visual acuity reduced, visual field defect, visual impairment, vitreous detachment, vitreous floaters, amaurosis fugax

<sup>g</sup> Includes bradycardia, sinus bradycardia

<sup>h</sup> Includes sinus tachycardia, tachycardia, atrial tachycardia, heart rate increased

<sup>i</sup> Includes blood pressure increased, diastolic hypertension, hypertension, systolic hypertension

<sup>j</sup> Includes dyspnoea, dyspnoea exertional

<sup>k</sup> Includes interstitial lung disease, pneumonitis

<sup>l</sup> Includes abdominal discomfort, abdominal distension, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, epigastric discomfort

<sup>m</sup> Includes aphthous stomatitis, stomatitis, aphthous ulcer, mouth ulceration, oral mucosal blistering

System organ class	Frequency category	Adverse reactions <sup>†</sup> all grades	Adverse reactions Grade 3-4
<sup>†</sup> Includes dermatitis acneiform, erythema, exfoliative rash, rash, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash pustular, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis contact, generalised erythema, rash follicular, urticaria, drug eruption, toxic skin eruption <sup>‡</sup> Includes pruritus, pruritus allergic, pruritus generalised, pruritus genital, vulvovaginal pruritus <sup>§</sup> Includes musculoskeletal pain, myalgia, muscle spasms, muscle tightness, muscle twitching, musculoskeletal discomfort <sup>¶</sup> Includes asthenia, fatigue <sup>  </sup> Includes eyelid oedema, face oedema, oedema peripheral, periorbital oedema, swelling face, generalised oedema, peripheral swelling, angioedema, lip swelling, periorbital swelling, skin swelling, swelling of eyelid <sup>§§</sup> Includes blood cholesterol increased, hypercholesterolemia			

## Description of selected adverse reactions

### Pulmonary adverse reactions

In ALTA 1L, 2.9% of patients experienced any Grade ILD/pneumonitis early in treatment (within 8 days), with Grade 3-4 ILD/pneumonitis in 2.2% of patients. There were no fatal ILD/pneumonitis. Additionally, 3.7% of patients experienced pneumonitis later in treatment.

In ALTA, 6.4% of patients experienced pulmonary adverse reactions of any grade, including ILD/pneumonitis, pneumonia and dyspnoea, early in treatment (within 9 days, median onset: 2 days); 2.7% of patients had Grade 3-4 pulmonary adverse reactions and 1 patient (0.5%) had fatal pneumonia. Following Grade 1-2 pulmonary adverse reactions, treatment with Alunbrig was either interrupted and then restarted or the dose was reduced. Early pulmonary adverse reactions also occurred in a dose escalation study in patients (N = 137) (Study 101) including three fatal cases (hypoxia, acute respiratory distress syndrome and pneumonia). Additionally, 2.3% of patients in ALTA experienced pneumonitis later in treatment, with 2 patients having Grade 3 pneumonitis (see sections 4.2 and 4.4).

### Elderly

Early pulmonary adverse reaction was reported in 10.1% of patients  $\geq 65$  years of age compared with 3.1% of patients  $< 65$  years of age.

### Hypertension

Hypertension was reported in 30% of patients treated with Alunbrig at the 180 mg regimen with 11% having Grade 3 hypertension. Dose reduction for hypertension occurred in 1.5% at the 180 mg regimen. Mean systolic and diastolic blood pressure, in all patients, increased over time (see sections 4.2 and 4.4).

### Bradycardia

Bradycardia was reported in 8.4% of patients treated with Alunbrig at the 180 mg regimen.

Heart rates of less than 50 beats per minute (bpm) were reported in 8.4% of patients at the 180 mg regimen. (see sections 4.2 and 4.4).

### Visual disturbance

Visual disturbance adverse reactions were reported in 14% of patients treated with Alunbrig at the 180 mg regimen. Of these, three Grade 3 adverse reactions (1.1%) including macular oedema and cataract were reported.

Dose reduction for visual disturbance occurred in two patients (0.7%) at the 180 mg regimen (see sections 4.2 and 4.4).

### Peripheral neuropathy

Peripheral neuropathy adverse reactions were reported in 20% of patients treated at the 180 mg regimen. Thirty-three percent of patients had resolution of all peripheral neuropathy adverse reactions. The median duration of peripheral neuropathy adverse reactions was 6.6 months, with a maximum duration of 28.9 months.

### Creatine phosphokinase (CPK) elevation

In ALTA 1L and ALTA, elevations of CPK were reported in 64% of patients treated with Alunbrig at the 180 mg regimen. The incidence of Grade 3-4 elevations of CPK was 18%. The median time to onset for CPK elevations was 28 days.

Dose reduction for CPK elevation occurred in 10% of patients at the 180 mg regimen (see sections 4.2 and 4.4).

### Elevations of pancreatic enzymes

Elevations of amylase and lipase were reported in 47% and 54% of patients treated with Alunbrig, respectively at the 180 mg regimen. For elevations to Grade 3 and 4, the incidences for amylase and lipase were 7.7% and 15%, respectively. The median time to onset for amylase elevations and lipase elevations was 17 days and 29 days, respectively.

Dose reduction for elevation of lipase and amylase occurred in 4.7% and 2.9% of patients, respectively at the 180 mg regimen (see sections 4.2 and 4.4).

### Elevation of hepatic enzymes

Elevations of ALT and AST were reported in 49% and 68% of patients treated with Alunbrig, respectively at the 180 mg regimen. For elevations to Grade 3 and 4, the incidences for ALT and AST were 4.7% and 3.6%, respectively.

Dose reduction for elevation of ALT and AST occurred in 0.7% and 1.1% of patients, respectively at the 180 mg regimen (see sections 4.2 and 4.4).

### Hyperglycaemia

Sixty one percent of patients experienced hyperglycaemia. Grade 3 hyperglycemia occurred in 6.6% of patients.

No patients had dose reductions due to hyperglycaemia.

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

## **4.9 Overdose**

There is no specific antidote for overdose with Alunbrig. In the event of an overdose, monitor the patient for adverse reactions (see section 4.8) and provide appropriate supportive care.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antineoplastic agent, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE43

#### Mechanism of action

Brigatinib is a tyrosine kinase inhibitor that targets ALK, c-ros oncogene 1 (ROS1), and insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R). Brigatinib inhibited autophosphorylation of ALK and ALK-mediated phosphorylation of the downstream signalling protein STAT3 in *in vitro* and *in vivo* assays.

Brigatinib inhibited the *in vitro* proliferation of cell lines expressing EML4-ALK and NPM-ALK fusion proteins and demonstrated dose-dependent inhibition of EML4-ALK-positive NSCLC xenograft growth in mice. Brigatinib inhibited the *in vitro* and *in vivo* viability of cells expressing mutant forms of EML4-ALK associated with resistance to ALK inhibitors, including G1202R and L1196M.

#### Cardiac electrophysiology

In Study 101, the QT interval prolongation potential of Alunbrig was assessed in 123 patients with advanced malignancies following once daily brigatinib doses of 30 mg to 240 mg. The maximum mean QTcF (corrected QT by the Fridericia method) change from baseline was less than 10 msec. An exposure-QT analysis suggested no concentration-dependent QTc interval prolongation.

#### Clinical efficacy and safety

##### ALTA 1L

The safety and efficacy of Alunbrig was evaluated in a randomised (1:1), open-label, multicentre trial (ALTA 1L) in 275 adult patients with advanced ALK-positive NSCLC who had not previously received an ALK-targeted therapy. Eligibility criteria permitted enrolment of patients with a documented ALK rearrangement based on a local standard of care testing and an ECOG Performance status of 0-2. Patients were allowed to have up to 1 prior regimen of chemotherapy in the locally advanced or metastatic setting. Neurologically stable patients with treated or untreated central nervous system (CNS) metastases, including leptomeningeal metastases, were eligible. Patients with a history of pulmonary interstitial disease, drug-related pneumonitis, or radiation pneumonitis were excluded.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive Alunbrig 180 mg once daily with a 7-day lead-in at 90 mg once daily (N = 137) or crizotinib 250 mg orally twice daily (N = 138). Randomisation was stratified by brain metastases (present, absent) and prior chemotherapy use for locally advanced or metastatic disease (yes, no).

The major outcome measure was progression-free survival (PFS) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) as evaluated by a Blinded Independent Review Committee (BIRC). Additional outcome measures as evaluated by the BIRC include confirmed objective response rate (ORR), duration of response (DOR), time to response, disease control rate (DCR), intracranial ORR, intracranial PFS, and intracranial DOR. Investigator-assessed outcomes include PFS and overall survival.

Baseline demographics and disease characteristics in ALTA 1L were median age 59 years old (range 27 to 89; 32% 65 and over), 59% White and 39% Asian, 55% female, 39% ECOG PS 0, and 56% ECOG PS 1, 58% never smokers, 93% Stage IV disease, 96% adenocarcinoma histology, 30% CNS metastases at baseline, 14% prior radiotherapy to the brain, and 27% prior chemotherapy. Sites of extra-thoracic metastases include brain (30% of patients), bone (31% of patients), and liver (20% of patients). The median relative dose intensity was 97% for Alunbrig and 99% for crizotinib.



At the primary analysis performed at a median follow-up duration of 11 months in the Alunbrig arm, the ALTA 1L study met its primary endpoint demonstrating a statistically significant improvement in PFS by BIRC. A protocol specified efficacy analysis performed at a median follow-up duration of 24.9 months in the Alunbrig arm formed the basis for the results from this study (Table 4 and Figure 1).

**Table 4: Efficacy Results in ALTA 1L (ITT Population)**

Efficacy Parameters	Alunbrig N = 137	Crizotinib N = 138
Median duration of follow-up (months)	24.9 (range: 0–34.1)	15.2 (range: 0.1–36)
<i>Primary efficacy parameters</i>		
<b>PFS (BIRC)</b>		
Number of Patients with Events, n (%)	63 (46%)	87 (63%)
Progressive Disease, n (%)	56 (40.9%) <sup>a</sup>	82 (59.4%) <sup>b</sup>
Death, n (%)	7 (5.1%)	5 (3.6%)
Median (in months) (95% CI)	24 (18.5, NE)	11 (9.2, 12.9)
Hazard ratio (95% CI)	0.49 (0.35, 0.68)	
Log-rank p-value <sup>c</sup>	<0.0001	
<i>Secondary efficacy parameters</i>		
<b>Confirmed Objective Response Rate (BIRC)</b>		
Responders, n (%) (95% CI)	101 (73.7%) (65.5, 80.9)	85 (61.6%) (52.9, 69.7)
p-value <sup>c,d</sup>	0.0342	
Complete Response, %	14.6%	8.7%
Partial Response, %	59.1%	52.9%
<b>Duration of Confirmed Response (BIRC)</b>		
Median (months) (95% CI)	NE (19.4, NE)	13.8 (9.3, 20.8)
<b>Overall Survival</b>		
Number of Events, n (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Median (in months) (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (95% CI)	0.92 (0.57, 1.47)	
Log-rank p-value <sup>d</sup>	0.7710	

BIRC = Blinded Independent Review Committee; NE = Not Estimable; CI = Confidence Interval

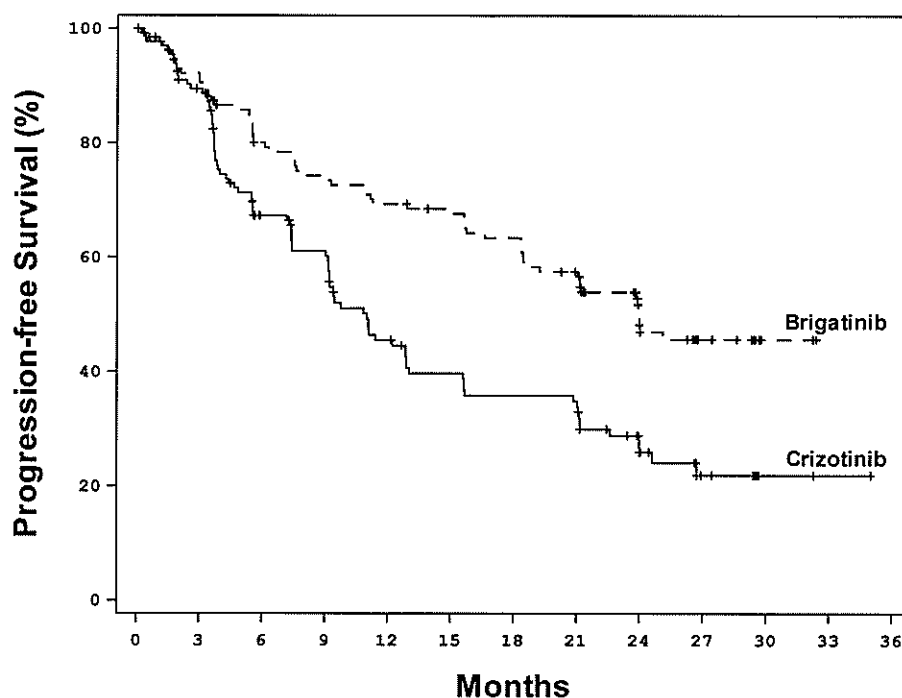
<sup>a</sup> includes 2 patients with palliative radiotherapy to the brain

<sup>b</sup> includes 8 patients with palliative radiotherapy to the brain

<sup>c</sup> Stratified by presence of iCNS metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease for log-rank test and Cochran Mantel-Haenszel test, respectively

<sup>d</sup> From a Cochran Mantel-Haenszel test

**Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Progression-Free Survival by BIRC in ALTA 1L**



Number at Risk

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2

BIRC assessment of intracranial efficacy according to RECIST v1.1 in patients with any brain metastases and patients with measurable brain metastases ( $\geq 10$  mm in longest diameter) at baseline are summarised in Table 5.

**Table 5: BIRC-assessed Intracranial Efficacy in Patients in ALTA 1L**

Efficacy Parameters	Patients with Measurable Brain Metastases at Baseline	
	Alunbrig N = 18	Crizotinib N = 23
<b>Confirmed Intracranial Objective Response Rate</b>		
Responders, n (%) (95% CI)	14 (77.8%) (52.4, 93.6)	6 (26.1%) (10.2, 48.4)
p-value <sup>a,b</sup>	0.0014	
Complete Response %	27.8%	0
Partial Response %	50%	26.1%
<b>Duration of Confirmed Intracranial Response<sup>c</sup></b>		
Median (months) (95% CI)	NE (5.7, NE)	9.2 (3.9, 9.2)
Efficacy Parameters	Patients with Any Brain Metastases at Baseline	
	Alunbrig N = 47	Crizotinib N = 49
<b>Confirmed Intracranial Objective Response Rate</b>		
Responders, n (%) (95% CI)	31 (66%) (50.7, 79.1)	8 (16.3%) (7.32, 29.7)
p-value <sup>a,b</sup>	< 0.0001	
Complete Response (%)	44.7%	4.1%
Partial Response (%)	21.3%	12.2%

<b>Duration of Confirmed Intracranial Response<sup>c</sup></b>		
Median (months) (95% CI)	24 (16.9, NE)	9.2 (3.9, NE)
<b>Intracranial PFS<sup>d</sup></b>		
Number of Patients with Events, n (%)	21 (44.7%)	32 (65.3%)
Progressive Disease, n (%)	21 (44.7%) <sup>e</sup>	29 (59.2%) <sup>f</sup>
Death, n (%)	0	3 (6.1%)
Median (in months) (95% CI)	24 (13, NE)	5.6 (3.7, 7.5)
Hazard ratio (95% CI)	0.31 (0.17, 0.56)	
Log-rank p-value	< 0.0001	

CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable

<sup>a</sup> Stratified by presence prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease for log-rank test and Cochran Mantel-Haenszel test, respectively

<sup>b</sup> From a Cochran Mantel-Haenszel test

<sup>c</sup> measured from date of first confirmed intracranial response until date of intracranial disease progression (new intracranial lesions, intracranial target lesion diameter growth  $\geq$  20% from nadir, or unequivocal progression of intracranial nontarget lesions) or death or censoring

<sup>d</sup> measured from date of randomisation until date of intracranial disease progression (new intracranial lesions, intracranial target lesion diameter growth  $\geq$  20% from nadir, or unequivocal progression of intracranial nontarget lesions) or death or censoring.

<sup>e</sup> includes 1 patient with palliative radiotherapy to the brain

<sup>f</sup> includes 2 patients with palliative radiotherapy to the brain

### ALTA

The safety and efficacy of Alunbrig was evaluated in a randomised (1:1), open-label, multicenter trial (ALTA) in 222 adult patients with locally advanced or metastatic ALK-positive NSCLC who had progressed on crizotinib. Eligibility criteria permitted enrolment of patients with a documented ALK rearrangement based on a validated test, ECOG Performance Status of 0-2, and prior chemotherapy. Additionally, patients with central nervous system (CNS) metastases were included, provided they were neurologically stable and did not require an increasing dose of corticosteroids. Patients with a history of pulmonary interstitial disease or drug-related pneumonitis were excluded.

Patients were randomised in a 1:1 ratio to receive Alunbrig either 90 mg once daily (90 mg regimen, N = 112) or 180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily (180 mg regimen, N = 110). The median duration of follow-up was 22.9 months. Randomisation was stratified by brain metastases (present, absent) and best prior response to crizotinib therapy (complete or partial response, any other response/unknown).

The major outcome measure was confirmed objective response rate (ORR) according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1) as evaluated by investigator. Additional outcome measures included confirmed ORR as evaluated by an Independent Review Committee (IRC); time to response; progression free survival (PFS); duration of response (DOR); overall survival; and intracranial ORR and intracranial DOR as evaluated by an IRC.

Baseline demographics and disease characteristics in ALTA were median age 54 years old (range 18 to 82; 23% 65 and over), 67% White and 31% Asian, 57% female, 36% ECOG PS 0 and 57% ECOG PS 1, 7% ECOG PS2, 60% never smoker, 35% former smoker, 5% current smoker, 98% Stage IV, 97% adenocarcinoma, and 74% prior chemotherapy. The most common sites of extra-thoracic metastasis included 69% brain (of whom 62% had received prior radiation to the brain), 39% bone, and 26% liver.

Efficacy results from ALTA analysis are summarised in Table 6. and the Kaplan-Meier (KM) curve for investigator-assessed PFS is shown in Figure 2

**Table 6: Efficacy results in ALTA (ITT population)**

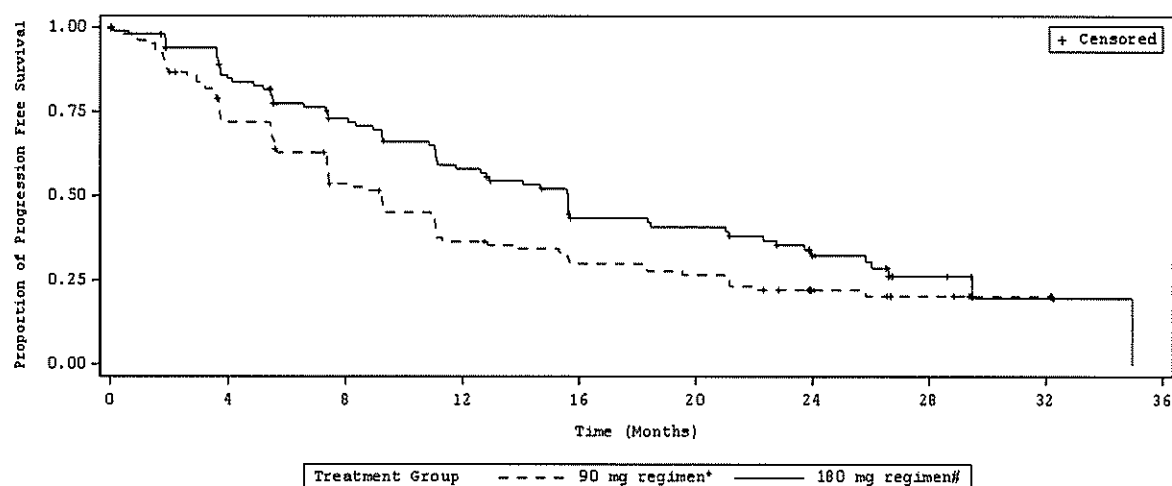
Efficacy parameter	Investigator assessment		IRC assessment	
	90 mg regimen* N = 112	180 mg regimen† N = 110	90 mg regimen* N = 112	180 mg regimen† N = 110
<b>Objective response rate</b>				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
<b>Time to response</b>				
Median (months)	1.8	1.9	1.8	1.9
<b>Duration of response</b>				
Median (months)	12.0	13.8	16.4	15.7
95% CI	(9.2, 17.7)	(10.2, 19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8, 21.8)
<b>Progression-free survival</b>				
Median (months)	9.2	15.6	9.2	16.7
95% CI	(7.4, 11.1)	(11.1, 21)	(7.4, 12.8)	(11.6, 21.4)
<b>Overall survival</b>				
Median (months)	29.5	34.1	NA	NA
95% CI	(18.2, NE)	(27.7, NE)	NA	NA
12-month survival probability (%)	70.3%	80.1%	NA	NA

CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable; NA = Not Applicable

\*90 mg once daily regimen

†180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily

‡Confidence Interval for investigator assessed ORR is 97.5% and for IRC assessed ORR is 95%

**Figure 2: Investigator-Assessed Systemic Progression-Free Survival: ITT Population by Treatment Arm (ALTA)**

Abbreviations: ITT = Intent-to-treat

Note: Progression-Free survival was defined as time from initiation of treatment until the date at which disease progression was first evident or death, whichever comes first.

\*90 mg once daily regimen

†180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily

IRC assessments of intracranial ORR and duration of intracranial response in patients from ALTA with measurable brain metastases ( $\geq 10$  mm in longest diameter) at baseline are summarised in Table 7.

**Table 7 Intracranial efficacy in patients with measurable brain metastases at baseline in ALTA**

IRC-assessed efficacy parameter	Patients with measurable brain metastases at baseline	
	90 mg regimen* (N = 26)	180 mg regimen† (N = 18)
<b>Intracranial objective response rate</b>		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
<b>Intracranial disease control rate</b>		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
<b>Duration of intracranial response‡,</b>		
Median (months)	9.4	16.6
95% CI	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)

% CI = Confidence Interval; NE = Not Estimable

\*90 mg once daily regimen

†180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily

‡Events include intracranial disease progression (new lesions, intracranial target lesion diameter growth  $\geq$  20% from nadir, or unequivocal progression of intracranial non-target lesions) or death.

In patients with any brain metastases at baseline, intracranial disease control rate was 77.8% (95% CI 67.2-86.3) in the 90 mg arm (N = 81) and 85.1% (95% CI 75-92.3) in the 180 mg arm (N = 74).

### Study 101

In a separate dose finding study, 25 patients with ALK-positive NSCLC that progressed on crizotinib were administered Alunbrig at 180 mg once daily with 7-day lead-in at 90 mg once daily regimen. Of these, 19 patients had an investigator-assessed confirmed objective response (76%; 95% CI: 55, 91) and the KM estimate median duration of response among the 19 responders was 26.1 months (95% CI: 7.9, 26.1). The KM median PFS was 16.3 months (95% CI: 9.2, NE) and the 12-month probability of overall survival was 84.0% (95% CI: 62.8, 93.7).

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Alunbrig in all subsets of the paediatric population in lung carcinoma (small cell and non-small cell carcinoma) (see section 4.2 for information on paediatric use).

## **5.2 Pharmacokinetic properties**

### Absorption

In Study 101, following administration of a single oral dose of brigatinib (30-240 mg) in patients, the median time to peak concentration ( $T_{max}$ ) was 1-4 hours postdose. After a single dose and at steady state, systemic exposure was dose proportional over the dose range of 60-240 mg once daily. Modest accumulation was observed upon repeated dosing (geometric mean accumulation ratio: 1.9 to 2.4). The geometric mean steady state  $C_{max}$  of brigatinib at doses of 90 mg and 180 mg once daily was 552 and 1,452 ng/mL, respectively, and the corresponding  $AUC_{0-\tau}$  was 8,165 and 20,276 h·ng/mL, respectively. Brigatinib is a substrate of the transporter proteins P-gp and BCRP.

In healthy subjects, compared to overnight fasting, a high fat meal reduced brigatinib  $C_{max}$  by 13% with no effect on AUC. Brigatinib can be administered with or without food.

### Distribution

Brigatinib was moderately bound (91%) to human plasma proteins and binding was not concentration-dependent. The blood-to-plasma concentration ratio is 0.69. In patients given brigatinib 180 mg once daily, the geometric mean apparent volume of distribution ( $V_z/F$ ) of brigatinib at steady state was 307 L, indicating moderate distribution into tissues.

### Biotransformation

*In vitro* studies demonstrated that brigatinib is primarily metabolised by CYP2C8 and CYP3A4, and to a much lesser extent by CYP3A5.

Following oral administration of a single 180 mg dose of [ $^{14}$ C]brigatinib to healthy subjects, N-demethylation and cysteine conjugation were the two major metabolic clearance pathways. In urine and faeces combined, 48%, 27%, and 9.1% of the radioactive dose was excreted as unchanged brigatinib, N-desmethyl brigatinib (AP26123), and brigatinib cysteine conjugate, respectively. Unchanged brigatinib was the major circulating radioactive component (92%) along with AP26123 (3.5%), the primary metabolite also observed *in vitro*. In patients, at steady state, the plasma AUC of AP26123 was < 10% of brigatinib exposure. In *in vitro* kinase and cellular assays, the metabolite, AP26123, inhibited ALK with approximately 3-fold lower potency than brigatinib.

### Elimination

In patients given brigatinib 180 mg once daily, the geometric mean apparent oral clearance (CL/F) of brigatinib at steady state was 8.9 L/h and the median plasma elimination half-life was 24 h.

The primary route of excretion of brigatinib is in faeces. In six healthy male subjects given a single 180 mg oral dose of [ $^{14}$ C]brigatinib, 65% of the administered dose was recovered in faeces and 25% of the administered dose was recovered in urine. Unchanged brigatinib represented 41% and 86% of the total radioactivity in faeces and urine, respectively, the remainder being metabolites.

### Specific populations

#### Hepatic impairment

The pharmacokinetics of brigatinib was characterised in healthy subjects with normal hepatic function (N = 9), and patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A, N = 6), moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B, N = 6), or severe hepatic impairment (Child-Pugh class C, N = 6). The pharmacokinetics of brigatinib was similar between healthy subjects with normal hepatic function and patients with mild (Child-Pugh class A) or moderate (Child-Pugh class B) hepatic impairment. Unbound AUC<sub>0-INF</sub> was 37% higher in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) as compared to healthy subjects with normal hepatic function (see section 4.2).

#### Renal impairment

The pharmacokinetics of brigatinib is similar in patients with normal renal function and in patients with mild or moderate renal impairment (eGFR  $\geq$  30 mL/min) based on the results of population pharmacokinetic analyses. In a pharmacokinetic study, unbound AUC<sub>0-INF</sub> was 94% higher in patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min, N = 6) as compared to patients with normal renal function (eGFR  $\geq$  90 mL/min, N = 8) (see section 4.2).

#### Race and gender

Population pharmacokinetic analyses showed that race and gender had no impact on the pharmacokinetics of brigatinib.

### Age, body weight, and albumin concentrations

The population pharmacokinetic analyses showed that body weight, age, and albumin concentration had no clinically relevant impact on the pharmacokinetics of brigatinib.

## **5.3 Preclinical safety data**

Safety pharmacology studies with brigatinib identified potential for pulmonary effects (altered respiration rate; 1-2 times the human  $C_{max}$ ), cardiovascular effects (altered heart rate and blood pressure; at 0.5 times the human  $C_{max}$ ), and renal effects (reduced renal function; at 1-2.5 times the human  $C_{max}$ ), but did not indicate any potential for QT prolongation or neurofunctional effects.

Adverse reactions seen in animals at exposure levels similar to clinical exposure levels with possible relevance to clinical use were as follows: gastrointestinal system, bone marrow, eyes, testes, liver, kidney, bone, and heart. These effects were generally reversible during the non-dosing recovery period; however, effects in the eyes and testes were notable exceptions due to lack of recovery. In repeated dose toxicity studies, lung changes (foamy alveolar macrophages) were noted in monkeys at  $\geq 0.2$  times the human AUC; however, these were minimal and similar to those reported as background findings in naive monkeys, and there was no clinical evidence of respiratory distress in these monkeys.

Carcinogenicity studies have not been performed with brigatinib.

Brigatinib was not mutagenic *in vitro* in the bacterial reverse mutation (Ames) or the mammalian cell chromosomal aberration assays, but slightly increased the number of micronuclei in a rat bone marrow micronucleus test. The mechanism of micronucleus induction was abnormal chromosome segregation (aneugenicity) and not a clastogenic effect on chromosomes. This effect was observed at approximately five fold the human exposure at the 180 mg once daily dose.

Brigatinib may impair male fertility. Testicular toxicity was observed in repeat-dose animal studies. In rats, findings included lower weight of testes, seminal vesicles and prostate gland, and testicular tubular degeneration; these effects were not reversible during the recovery period. In monkeys, findings included reduced size of testes along with microscopic evidence of hypospermatogenesis; these effects were reversible during the recovery period. Overall, these effects on the male reproductive organs in rats and monkeys occurred at exposures  $\geq 0.2$ -times the AUC observed in patients at the 180 mg once daily dose. No apparent adverse effects on female reproductive organs were observed in general toxicology studies in rats and monkeys.

In an embryo-foetal development study in which pregnant rats were administered daily doses of brigatinib during organogenesis; dose-related skeletal anomalies were observed at doses as low as approximately 0.7-times the human exposure by AUC at the 180 mg once daily dose. Findings included embryo-lethality, reduced foetal growth, and skeletal variations.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate (type A)  
Silica colloidal hydrophobic  
Magnesium stearate

#### Tablet coating

Talc

Macrogol

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

3 years

### **6.4 Special precautions for storage**

This medicinal product does not require any special storage conditions.

### **6.5 Nature and contents of container**

#### Alunbrig 30 mg film-coated tablets

Round wide mouth high density polyethylene (HDPE) bottles with two-piece polypropylene child resistant screw cap closures with foil induction seal liner, containing either 60 or 120 film-coated tablets, together with one HDPE canister containing a molecular sieve desiccant.

Clear thermoformable poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PCTFE) blister with heat sealable paper-laminated foil lidding in a carton, containing either 28, 56 or 112 film-coated tablets.

#### Alunbrig 90 mg film-coated tablets

Round wide mouth high density polyethylene (HDPE) bottles with two-piece polypropylene child resistant screw cap with foil induction seal liner closures, containing either 7 or 30 film-coated tablets, together with one HDPE canister containing a molecular sieve desiccant.

Clear thermoformable poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PCTFE) blister with heat sealable paper-laminated foil lidding in a carton, containing either 7 or 28 film-coated tablets.

#### Alunbrig 180 mg film-coated tablets

Round wide mouth high density polyethylene (HDPE) bottles with two-piece polypropylene child resistant screw cap with foil induction seal liner closures, containing 30 film-coated tablets, together with one HDPE canister containing a molecular sieve desiccant.

Clear thermoformable poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PCTFE) blister with heat sealable paper-laminated foil lidding in a carton, containing 28 film-coated tablets.



### Treatment initiation pack Alunbrig 90 mg and 180 mg film-coated tablets

Each pack consists of an outer carton with two inner cartons containing:

- Alunbrig 90 mg film-coated tablets  
1 clear thermoformable poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PCTFE) blister with heat sealable paper-laminated foil lidding in a carton, containing 7 film-coated tablets.
- Alunbrig 180 mg film-coated tablets  
3 clear thermoformable poly-chloro-tri-fluoro-ethylene (PCTFE) blisters with heat sealable paper-laminated foil lidding in a carton, containing 21 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Patients should be advised to keep the desiccant canister in the bottle and not to swallow it.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements

## **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denmark

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

### Alunbrig 30 mg film-coated tablets

EU/1/18/1264/001	60 tablets in bottle
EU/1/18/1264/002	120 tablets in bottle
EU/1/18/1264/011	28 tablets in carton
EU/1/18/1264/003	56 tablets in carton
EU/1/18/1264/004	112 tablets in carton

### Alunbrig 90 mg film-coated tablets

EU/1/18/1264/005	7 tablets in bottle
EU/1/18/1264/006	30 tablets in bottle
EU/1/18/1264/007	7 tablets in carton
EU/1/18/1264/008	28 tablets in carton

### Alunbrig 180 mg film-coated tablets

EU/1/18/1264/009	30 tablets in bottle
EU/1/18/1264/010	28 tablets in carton

### Alunbrig treatment initiation pack

EU/1/18/1264/012	7 x 90 mg + 21 x 180 mg tablets in carton
------------------	---

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 22 November 2018

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

別添Ⅰ  
欧州製品概要

▼ 本医薬品は追加観察の対象である。これにより新たな安全性情報を即時に確認する。医療専門家は、副作用が疑われる場合は報告することが求められる。副作用の報告方法については4.8項を参照すること。

## 1. 医薬品の名称

Alunbrig 30 mg フィルムコート錠  
Alunbrig 90 mg フィルムコート錠  
Alunbrig 180 mg フィルムコート錠

## 2. 組成・性状

### Alunbrig 30 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠剤 1 錠は brigatinib30 mg を含有する。

#### 添加物及び既知の作用

フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース水和物 56 mg を含有する。

### Alunbrig 90 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠剤 1 錠は brigatinib90 mg を含有する。

#### 添加物及び既知の作用

フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース水和物 168 mg を含有する。

### Alunbrig 180 mg フィルムコート錠

フィルムコート錠剤 1 錠は brigatinib180 mg を含有する。

#### 添加物及び既知の作用

フィルムコート錠剤 1 錠はラクトース水和物 336 mg を含有する。

全添加物の一覧については 6.1 項を参照すること。

## 3. 剤形

フィルムコート錠（錠剤）。

### Alunbrig 30 mg フィルムコート錠

直径約 7 mm の円形、白色～オフホワイトのフィルムコート錠で、片面に「U3」の刻印があり、その裏面には刻印がない。

### Alunbrig 90 mg フィルムコート錠

長径約 15 mm の楕円形、白色～オフホワイトのフィルムコート錠で、片面に「U7」の刻印があり、もう裏面には刻印がない。

### Alunbrig 180 mg フィルムコート錠

長径約 19 mm の楕円形、白色～オフホワイトのフィルムコート錠で、片面に「U13」の刻印があり、もう裏面には刻印がない。

## 4. 臨床的な記載事項

### 4.1 効能・効果

本剤は、ALK 阻害剤による治療歴のない未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性進行性非小細胞肺癌（NSCLC）の成人患者に対する治療（単剤療法）を適応とする。

本剤は、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 陽性進行性 NSCLC の成人患者に対する治療（単剤療法）を適応とする。

### 4.2 用法・用量

本剤の投与は、抗がん剤の使用経験のある医師が開始し、管理すること。

ALK 陽性 NSCLC の状態は、本剤による治療を開始する前に確認すること。ALK 陽性 NSCLC 患者を選択するためには、バリデートされた ALK 分析法が必要である（5.1 項を参照）。ALK 陽性 NSCLC の評価は、使用する特定の技術の習熟が実証されている検査機関が実施すること。

#### 用量

本剤の推奨開始用量は、最初の 7 日間に 90 mg を 1 日 1 回、その後 180 mg を 1 日 1 回投与する。

副作用以外の理由で本剤を 14 日以上休薬した場合は、前に忍容性が認められた投与量に増量する前に 7 日間の 90 mg 1 日 1 回投与で再開すること。

本剤の服用を忘れた場合や、服用後に嘔吐した場合は、追加の服用はせず、次の服用分を決められた時間に服用すること。

臨床的ベネフィットが認められる限り、投与を継続すること。

#### 用量調節

個々の患者の安全性及び忍容性に基づき、投与中断及び／又は用量減量を要する場合がある。

本剤の用量減量レベルを表 1 に要約する。

表 1： 推奨される Alunbrig の用量減量レベル

用量	用量減量レベル		
	初回	2 回目	3 回目
90 mg 1 日 1 回 (最初の 7 日間)	60 mg 1 日 1 回に減量	完全な投与中止	該当なし
180 mg 1 日 1 回	120 mg 1 日 1 回に減量	90 mg 1 日 1 回に減量	60 mg 1 日 1 回に減量

患者が 60 mg 1 日 1 回の投与に耐えられない場合は、本剤を完全に中止すること。

副作用管理のための本剤の用量調節に関する推奨事項を表 2 に示す。

表 2： 副作用発現時に推奨される Alunbrig の用量調節

副作用	重症度*	用量調節
間質性肺疾患 (ILD) / 肺臓炎	グレード 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始後最初の 7 日間に事象が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後同じ用量で投与を再開し、180 mg 1 日 1 回には増量しないこと。</li> <li>投与開始後最初 7 日間以降に ILD / 肺臓炎が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤の投与を中止し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>ILD / 肺臓炎が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始から 7 日間に ILD / 肺臓炎が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後一段階低い用量（表 1 に記載）で投与を再開し、180 mg 1 日 1 回には増量しないこと。</li> <li>投与開始から 7 日後に ILD / 肺臓炎が発現した場合は、ベースラインに回復するまで本剤を中断すること。本剤は、表 1 に記載されているように、一段階低い用量で再開すること。</li> <li>ILD / 肺臓炎が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード 3 又は 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
高血圧	グレード 3 の高血圧 (収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上、治療介入を要する、複数の降圧剤又は以前使用していたものよりも強化した治療を要する)	<ul style="list-style-type: none"> <li>高血圧がグレード 1 以下（収縮期血圧 140 mmHg 未満及び拡張期血圧 90 mmHg 未満）に回復するまで本剤を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>グレード 3 の高血圧が再発した場合、グレード 1 以下に回復するまで本剤を中断し、その後表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開するか、完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード 4 の高血圧 (生命を脅かし、緊急処置を要する)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下（収縮期血圧 140 mmHg 未満及び拡張期血圧 90 mmHg 未満）に回復するまで本剤を中断し、その後、表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開するか、完全に中止すること。</li> <li>グレード 4 の高血圧が再発した場合、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
徐脈（心拍数 60 bpm 未満）	症候性徐脈	<ul style="list-style-type: none"> <li>無症候性徐脈又は安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復するまで本剤を中断すること。</li> <li>徐脈を引き起こすことが知られている併用薬が特定され、投与中止又は用量調節を行った場合、無症候性徐脈又は安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、同じ用量で本剤の投与を再開すること。</li> <li>徐脈を引き起こすことが知られている併用薬が特定されなかった、又は原因となる併用薬</li> </ul>

副作用	重症度*	用量調節
		<p>の投与中止もしくは用量調節をしなかった場合、無症候性徐脈又は安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、表 1 に従って一段階低い用量で本剤の投与を再開すること。</p>
	生命を脅かし、緊急処置を要する徐脈	<ul style="list-style-type: none"> <li>原因となる併用薬が特定され、投与を中止又は用量調節を行った場合、無症候性徐脈又は安静時心拍数が 60 bpm 以上に回復次第、表 1 に従って一段階低い用量で本剤の投与を再開し、臨床的に必要であれば頻繁にモニタリングすること。</li> <li>原因となる併用薬が特定されない場合は、本剤を完全に中止すること。</li> <li>再発の場合は、本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
CPK 増加	グレード 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴うグレード 3 又は 4 の CPK 増加 (ULN の 5 倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下 (ULN の 2.5 倍以下) の CPK 増加又はベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>グレード 2 以上の筋肉痛又は脱力を伴うグレード 3 又は 4 の CPK 増加が再発した場合は、グレード 1 以下 (ULN の 2.5 倍以下) の CPK 増加又はベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> </ul>
リパーゼ又はアミラーゼの増加	グレード 3 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (ULN の 2 倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>グレード 3 のリパーゼ又はアミラーゼ増加が再発した場合は、グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> </ul>
	グレード 4 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (ULN の 5 倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) に回復するまで本剤を中断し、その後表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> </ul>
肝毒性	ULN の 2 倍以下のビリルビンを伴うグレード 3 以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (ULN の 5 倍超)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースライン又は ULN の 3 倍以下に回復するまで本剤を中断し、その後表 1 に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> </ul>
	胆汁うっ滞又は溶血がなく、ULN の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴うグレード 2 以上の ALT 又は AST 増加 (ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を完全に中止すること。</li> </ul>

副作用	重症度*	用量調節
	の3倍超)	
高血糖	グレード3 (250 mg/dL 又は 13.9 mmol/L 超) 以上の場合	<ul style="list-style-type: none"> <li>最適な医学的管理で十分な高血糖コントロールが得られない場合は、十分な高血糖コントロールが得られるまで本剤の投与を中断すること。回復次第、表1に従って一段階低い用量で本剤の投与を再開するか、完全に中止すること。</li> </ul>
視覚障害	グレード2又は3	<ul style="list-style-type: none"> <li>グレード1又はベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表1に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> </ul>
	グレード4	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を完全に中止すること。</li> </ul>
その他の副作用	グレード3	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後同じ用量で投与を再開すること。</li> <li>グレード3の事象が再発した場合は、ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表1に従って一段階低い用量で投与を再開するか、完全に中止すること。</li> </ul>
	グレード4	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表1に従って一段階低い用量で投与を再開すること。</li> <li>グレード4の事象が再発した場合は、ベースラインに回復するまで本剤を中断し、その後表1に従って一段階低い用量で投与を再開するか、完全に中止すること。</li> </ul>

bpm：拍/分、CPK：クレアチンホスホキナーゼ、DBP：拡張期血圧、SBP：収縮期血圧、ULN：正常値上限

\* 米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準に従ってグレード評価した。第4.0版（NCI CTCAE v4）。

### 特殊な患者集団

#### 高齢者

65歳以上の患者における本剤の安全性及び有効性に関する限定的なデータからは、高齢者に対する用量調節は不要であることが示唆される（4.8項を参照）。85歳超の患者に関するデータは得られていない。

#### 肝障害

軽度の肝障害（Child-Pugh分類A）又は中等度の肝障害（Child-Pugh分類B）を有する患者に対する用量調節は不要である。重度の肝障害患者（Child-Pugh分類C）では、最初の7日間は開始用量を60 mg 1日1回に減量し、その後は120 mg 1日1回が推奨される（5.2項を参照）。

#### 腎障害

軽度又は中等度の腎障害患者〔推算糸球体濾過量（eGFR）が30 mL/分以上〕では、本剤の用量調節は不要である。重度の腎障害患者〔eGFRが30 mL/分未満〕では、最初の7日間は開始用量を60 mg 1日1回に減量し、その後は90 mg 1日1回が推奨される（5.2項を参照）。重度の腎障害患者については、特に最初の週において、ILD/肺臓炎を示す可能性のある呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽等）の新たな発現又は悪化がないか注意深くモニタリングすること（4.4項を参照）。



### 小児患者

18歳未満の患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。データが得られていない。

### 用法・用量

本剤は経口投与用である。錠剤はそのまま水と一緒に飲み込むこと。本剤は食事に関係なく服用することができる。

グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースは brigatinib の血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、避けること（4.5項を参照）。

### **4.3 禁忌**

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加物のいずれかに対する過敏症。

### **4.4 警告及び使用上の注意**

#### 肺の副作用

ILD／肺臓炎と一致する特徴を有するものを含め、重度で生命を脅かす致死性の肺の副作用が、本剤を投与された患者に発現する可能性がある（4.8項を参照）。

肺の副作用のほとんどは投与開始後 7 日以内に認められた。グレード 1～2 の肺の副作用は、投与中断又は用量調節により回復した。加齢及びクリゾチニブの最終投与から本剤の初回投与までの期間が短いこと（7 日未満）は、独立してこれらの肺の副作用の発現率上昇と関連していた。本剤の投与を開始する際は、これらの要因を考慮すること。ILD 又は薬剤誘発性肺臓炎の既往を有する患者は、ピボタル試験から除外した。

一部の患者では、本剤による治療後期に肺臓炎が認められた。

特に本剤の投与開始後 1 週間は、呼吸器症状（呼吸困難、咳嗽など）の新規発現又は悪化の有無についてモニタリングすること。呼吸器症状が悪化した患者に肺臓炎の所見が認められた場合は、速やかに検査を行うこと。肺臓炎が疑われる場合は、本剤の投与を中断し、症状の他の原因（肺塞栓症、腫瘍進行、感染性肺炎など）について患者を評価すること。投与量は適宜変更すること（4.2項を参照）。

#### 高血圧

本剤を投与された患者に高血圧が発現している（4.8項を参照）。

本剤投与中は血圧を定期的にモニタリングすること。高血圧は、血圧をコントロールするために標準的なガイドラインに従って治療する必要がある。徐脈を引き起こすことが知られている医薬品の併用が避けられない場合には、患者の心拍数をより頻繁にモニタリングすること。重度の高血圧（グレード 3 以上）の場合、高血圧がグレード 1 又はベースラインに回復するまで、本剤の投与を中断すること。投与量は適宜変更すること（4.2項を参照）。

#### 徐脈

本剤を投与された患者に徐脈が発現している（4.8項を参照）。本剤を徐脈を引き起こすことが知られている他の薬剤と併用する際は注意が必要である。心拍数及び血圧を定期的にモニタリングすること。

症候性徐脈が生じた場合は、本剤の投与を中断し、徐脈を引き起こすことが知られている併用薬を評価すること。回復次第、投与量を適宜変更すること（4.2項を参照）。生命を脅か

す徐脈の場合、原因となる併用薬が特定されない場合又は再発した場合は、本剤の投与を中止すること（4.2 項を参照）。

#### 視覚障害

本剤を投与された患者で視覚障害の副作用が発現している（4.8 項を参照）。視覚症状を報告するよう患者を指導すること。重度の視覚症状の新規発現又は悪化が認められた場合は、眼科的評価及び減量を考慮すること（4.2 項を参照）。

#### クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加

本剤を投与された患者で CPK 増加が発現している（4.8 項を参照）。原因不明の筋肉痛、圧痛又は脱力が認められた場合は報告するよう患者を指導すること。本剤投与中は CPK 値を定期的にモニタリングすること。CPK 増加の重症度に基づき、また筋肉痛及び脱力を伴う場合は、本剤の投与を中断し、用量を適宜調節すること（4.2 項を参照）。

#### 酵素増加

本剤を投与された患者にアミラーゼ及びリパーゼの増加が発現している（4.8 項を参照）。本剤投与中はリパーゼ及びアミラーゼを定期的にモニタリングすること。臨床検査値異常の重症度に基づき、本剤の投与を中断し、用量を適宜調節すること（4.2 項を参照）。

#### 肝毒性

本剤を投与された患者に肝酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ）及びビリルビンの上昇が認められている（4.8 項を参照）。AST、ALT 及び総ビリルビンを含む肝機能を本剤の投与開始前及び投与開始後 3 ヶ月間は 2 週間ごとに評価すること。その後は定期的にモニタリングすること。臨床検査値異常の重症度に基づき、投与を中断し、用量を適宜調節すること（4.2 項を参照）。

#### 高血糖

本剤を投与された患者に血清ブドウ糖の増加が発現している。本剤の投与開始前に空腹時血清ブドウ糖値を測定し、その後は定期的にモニタリングすること。血糖降下薬の投与は必要に応じて開始又は最適化すること。最適な医学的管理で十分な高血糖コントロールが得られない場合、十分な高血糖コントロールが得られるまで本剤の投与を中断すること。回復次第、表 1 に記載した用量減量を検討するか、投与を完全に中止することができる。

#### 薬物相互作用

本剤と強力な CYP3A 阻害剤との併用は避けること。強力な CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、本剤を 180 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg に減量すること。強力な CYP3A 阻害剤の投与中止後は、強力な CYP3A 阻害剤の投与開始前に忍容性が認められた用量で本剤の投与を再開すること。

本剤と強力及び中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること（4.5 項を参照）。

#### 妊孕性

妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 4 ヶ月間はホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること（4.6 項を参照）。

#### ラクトース

本剤はラクトース水和物を含有する。まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、総ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症を有する患者は、本剤を服用してはならない。

## 4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

### brigatinib の血漿中濃度を上昇させる可能性がある薬剤

#### CYP3A 阻害剤

*in vitro* 試験により、brigatinib は CYP3A4/5 の基質であることが示された。健康な被験者において、強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾール 200 mg の 1 日 2 回反復投与と brigatinib 90 mg の単回投与を併用したところ、brigatinib 90 mg の単独投与時と比較して、brigatinib の  $C_{\max}$  は 21%、 $AUC_{0-\infty}$  は 101% (2 倍)、 $AUC_{0-120}$  は 82% (2 倍未満) 増加した。強力な CYP3A 阻害薬 [特定の抗ウイルス薬 (例：インジナビル、ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル)、マクロライド系抗生物質 (例：クラリスロマイシン、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン)、抗真菌薬 (例：ケトコナゾール、ボリコナゾール) 及びネファゾドンなどがあるがこれらに限定されない] と本剤との併用は避けること。強力な CYP3A 阻害剤の併用が避けられない場合は、本剤を約 50% (180 mg から 90 mg 又は 90 mg から 60 mg) に減量すること。強力な CYP3A 阻害剤の投与中止後は、強力な CYP3A 阻害剤の投与開始前に忍容性が認められた用量で本剤の投与を再開すること。

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションに基づき、中程度の CYP3A 阻害剤 (例：ジルチアゼム、ベラパミル) は brigatinib の AUC を約 40% 上昇させる可能性がある。本剤を中程度の CYP3A 阻害剤と併用する際に用量調節は不要である。本剤を中程度の CYP3A 阻害剤と併用する場合には、患者の状態を注意深くモニタリングすること。

グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースも brigatinib の血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、避けること (4.2 項を参照)。

#### CYP2C8 阻害剤

*in vitro* 試験により、brigatinib は CYP2C8 の基質であることが示された。健康な被験者において、強力な CYP2C8 阻害剤であるゲムフィブロジル 600 mg の 1 日 2 回反復投与と brigatinib 90 mg の単回投与を併用したところ、brigatinib 90 mg 単独投与時と比較して、brigatinib の  $C_{\max}$  は 41%、 $AUC_{0-\infty}$  は 12%、 $AUC_{0-120}$  は 15% 低下した。ゲムフィブロジルが brigatinib の薬物動態に及ぼす影響に臨床的な意味はなく、brigatinib の曝露量減少の機序は不明である。強力な CYP2C8 阻害剤と併用する場合、用量調節は不要である。

#### P-gp 及び BCRP 阻害剤

brigatinib は *in vitro* において P-糖蛋白質 (P-gp) 及び breast cancer resistance protein (BCRP) の基質である。brigatinib は高い溶解度と膜透過性を示すことから、P-gp 及び BCRP の阻害が brigatinib の全身曝露量に臨床的に意味のある変化をもたらすことはないと考えられる。P-gp 及び BCRP 阻害剤と併用する場合、本剤の用量調節は不要である。

### brigatinib の血漿中濃度を低下させる可能性がある薬剤

#### CYP3A 誘導剤

健康な被験者において、強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg/日の反復投与と brigatinib 180 mg の単回投与を併用したところ、brigatinib 180 mg 単独投与時と比較して、brigatinib の  $C_{\max}$  は 60%、 $AUC_{0-\infty}$  は 80% (5 分の 1 に)、 $AUC_{0-120}$  は 80% (5 分の 1 に) 低下した。強力な CYP3A 誘導剤 (リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、リファブチン、フェノバルビタール及びセントジョーンズワートなどがあるがこれらに限定されない) と本剤との併用は避けること。

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションによると、中程度の CYP3A 誘導剤は brigatinib の AUC を約 50% 低下させる可能性がある。中程度の CYP3A 誘導剤 (エファビレ

ンツ、モダフィニル、ボセンタン、エトラビルン及びナフシリンなどがあるがこれらに限定されない）と本剤との併用は避けること。

#### brigatinibにより血漿中濃度が変化する可能性がある薬剤

##### CYP3A 基質

肝細胞を用いた *in vitro* 試験では、brigatinib は CYP3A4 の誘導剤であることが示されている。感受性の高い CYP3A 基質を用いた臨床薬物相互作用試験は実施していない。brigatinib は、主に CYP3A により代謝される併用薬の血漿中濃度を低下させる可能性がある。したがって、本剤と治療域の狭い CYP3A の基質（例：アルフェンタニル、フェンタニル、キニジン、シクロスポリン、シロリムス、タクロリムス）との併用は、効果が減弱する可能性があるので避けること。

本剤は、CYP3A の誘導に関与する同じ機序（例：プレグナン X 受容体の活性化）を介して、他の酵素及びトランスポーター（例：CYP2C、P-gp）を誘導する可能性もある。

##### トランスポーター基質

brigatinib を P-gp（例：ジゴキシン、ダビガトラン、コルヒチン、プラバスタチン）、BCRP（例：メトトレキサート、ロスバスタチン、スルファサラジン）、organic cation transporter 1（OCT1）、multidrug and toxin extrusion protein 1（MATE1）及び 2K（MATE2K）の基質と併用投与すると、これらの基質の血漿中濃度が上昇する可能性がある。本剤を治療域の狭いこれらのトランスポーターの基質（例：ジゴキシン、ダビガトラン、メトトレキサート）と併用する場合は、患者の状態を注意深くモニタリングすること。

#### 4.6 妊孕性、妊娠及び授乳

##### 妊娠可能な女性／男女における避妊

本剤を投与中の妊娠可能年齢の女性には投与中に妊娠しないよう指導すること。本剤を投与中の男性には投与中に子供をもうけないように指導すること。妊娠可能な女性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 4 ヶ月間はホルモン剤以外の有効な避妊法を使用するよう指導すること。妊娠可能な女性パートナーがいる男性には、本剤の投与中及び最終投与後少なくとも 3 ヶ月間は効果的な避妊法を使用するよう指導すること。

##### 妊娠

妊婦に本剤を投与すると、胎児に害を及ぼす可能性がある。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項を参照）。妊婦に対する本剤の使用に関する臨床データはない。母体の臨床状態が治療を必要としない限り、妊娠中に本剤を使用してはならない。妊娠中に本剤を使用する場合、又は患者が本剤の服用中に妊娠した場合、胎児への潜在的危険について患者に知らせること。

##### 授乳

本剤のヒト乳汁中への移行は不明である。これまでに得られたデータからは、ヒト乳汁中への移行の可能性を除外することはできない。本剤投与中は授乳を中止すること。

##### 妊孕性

本剤が妊孕性に及ぼす影響に関する臨床データは得られていない。雄動物を用いた反復投与毒性試験に基づき、本剤は雄において妊孕性の低下を引き起こす可能性がある（5.3 項を参照）。これらの所見とヒトの妊孕性との臨床的関連性は不明である。

#### 4.7 自動車の運転及び機械の操作への影響

本剤は自動車の運転及び機械の操作に軽微な影響しか及ぼさない。しかし、本剤を服用中に視覚障害、浮動性めまい又は疲労が発現する可能性があるため、自動車の運転又は機械の操作を行う際には注意が必要である。

#### 4.8 副作用

##### 安全性プロファイルの要約

推奨用法・用量で本剤を投与された患者に報告された最も高頻度に発現した副作用（25%以上）は、AST 増加、CPK 増加、高血糖、リパーゼ増加、高インスリン血症、下痢、ALT 増加、アミラーゼ増加、貧血、悪心、疲労、低リン酸血症、リンパ球数減少、咳嗽、アルカリホスファターゼ増加、発疹、APTT 増加、筋肉痛、頭痛、高血圧、白血球数減少、呼吸困難及び嘔吐であった。

本剤を推奨用法・用量で投与された患者に報告された最も高頻度に発現した重篤な副作用（2%以上）は、新生物進行に関連する事象を除き、肺炎、肺臓炎、呼吸困難及び発熱であった。

##### 副作用の一覧表

以下に示すデータは、3 つの臨床試験、ALK 阻害剤による治療歴のない ALK 陽性進行性 NSCLC 患者（136 例）を対象とした第 3 相試験（ALTA 1L）、クリゾチニブによる治療中に進行が認められた ALK 陽性 NSCLC であり、本剤を投与された患者（110 例）を対象とした第 2 相試験（ALTA）及び進行悪性腫瘍患者（28 例）を対象とした第 1/2 相用量漸増／拡大試験において推奨用法・用量での本剤投与を反映したものである。これらの試験を通じて、推奨用法・用量で本剤を投与された患者の投与期間の中央値は 21.8 ヶ月であった。

報告された副作用を表 3 に示し、器官別大分類、基本語及び頻度別に記載する。頻度カテゴリーは、非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）及び低頻度（1/1,000 以上～1/100 未満）である。各頻度の分類内では副作用を頻度順に示している。

表 3： 180 mg レジメンで Alunbrig を投与された患者（274 例）で報告された副作用 [有害事象共通用語規準（CTCAE）v4.03 による]

器官別大分類	頻度分類	副作用 <sup>†</sup> 全グレード	副作用グレード 3～4
感染症及び寄生虫症	非常に高頻度	肺炎 <sup>a,b</sup> 上気道感染	
	高頻度		肺炎 <sup>a</sup>
血液及びリンパ系障害	非常に高頻度	貧血 リンパ球数減少 APTT 増加 白血球数減少 好中球数減少	リンパ球数減少
	高頻度	血小板数減少	APTT 増加
	低頻度		好中球数減少
代謝及び栄養障害	非常に高頻度	高血糖 高インスリン血症 <sup>c</sup> 低リン酸血症 低マグネシウム血症 高カルシウム血症 低ナトリウム血症 低カリウム血症 食欲減退	
	高頻度		低リン酸血症 高血糖 低ナトリウム血症 低カリウム血症 食欲減退
精神障害	高頻度	不眠症	
神経系障害	非常に高頻度	頭痛 <sup>d</sup> 末梢性ニューロパチー <sup>e</sup> 浮動性めまい	
	高頻度	記憶障害 味覚不全	頭痛 <sup>d</sup> 末梢性ニューロパチー <sup>e</sup>
	低頻度		浮動性めまい
眼障害	非常に高頻度	視覚障害 <sup>f</sup>	
	高頻度		視覚障害 <sup>f</sup>
心臓障害	高頻度	頻脈 <sup>g</sup> 心電図 QT 延長 徐脈 <sup>h</sup> 動悸	心電図 QT 延長
	低頻度		頻脈 <sup>g</sup>
血管障害	非常に高頻度	高血圧 <sup>i</sup>	高血圧 <sup>i</sup>
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	非常に高頻度	咳嗽 呼吸困難 <sup>j</sup>	
	高頻度	肺臓炎 <sup>k</sup>	肺臓炎 <sup>k</sup> 呼吸困難 <sup>j</sup>

器官別大分類	頻度分類	副作用 <sup>†</sup> 全グレード	副作用グレード 3～4
胃腸障害	非常に高頻度	リパーゼ増加 下痢 アミラーゼ増加 悪心 嘔吐 腹痛 <sup>1</sup> 便秘 口内炎 <sup>m</sup>	リパーゼ増加
	高頻度	口内乾燥 消化不良 鼓腸	アミラーゼ増加 悪心 腹痛 <sup>1</sup> 下痢
	低頻度	膵炎	嘔吐 口内炎 <sup>m</sup> 消化不良 膵炎
肝胆道系障害	非常に高頻度	AST 増加 ALT 増加 アルカリホスファターゼ増加	
	高頻度	血中乳酸脱水素酵素増加 高ビリルビン血症	ALT 増加 AST 増加 アルカリホスファターゼ増加
	低頻度		高ビリルビン血症
皮膚及び皮下組織障害	非常に高頻度	発疹 <sup>n</sup> そう痒症 <sup>o</sup>	
	高頻度	皮膚乾燥 光線過敏性反応	発疹 <sup>n</sup> 光線過敏性反応
	低頻度		皮膚乾燥 そう痒症 <sup>o</sup>
筋骨格系及び結合組織障害	非常に高頻度	血中 CPK 増加 筋肉痛 <sup>p</sup> 関節痛	血中 CPK 増加
	高頻度	筋骨格系胸痛 四肢痛 筋骨格硬直	
	低頻度		四肢痛 筋骨格系胸痛 筋肉痛 <sup>p</sup>
腎及び尿路障害	非常に高頻度	血中クレアチニン増加	

器官別大分類	頻度分類	副作用 <sup>†</sup> 全グレード	副作用グレード 3～4
一般・全身障害及び投与部位の状態	非常に高頻度	疲労 <sup>q</sup> 浮腫 <sup>r</sup> 発熱	
	高頻度	非心臓性胸痛 胸部不快感 疼痛	疲労 <sup>q</sup>
	低頻度		発熱 浮腫 <sup>r</sup> 非心臓性胸痛
臨床検査	高頻度	血中コレステロール増加 <sup>s</sup> 体重減少	
	低頻度		体重減少

<sup>†</sup> 血液化学検査及び血液学的検査の臨床検査値の変化に関連する ADR 用語の頻度は、ベースラインからの異常な臨床検査値の変化の頻度に基づいて決定した。

<sup>a</sup> 異型肺炎、肺炎、誤嚥性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、下気道感染、ウイルス性下気道感染及び肺感染など

<sup>b</sup> グレード 5 の事象など

<sup>c</sup> グレード該当なし

<sup>d</sup> 頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、頭部不快感、片頭痛及び緊張性頭痛など

<sup>e</sup> 錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、知覚過敏、感覚鈍麻、神経痛、末梢性ニューロパチー、神経毒性、末梢性運動ニューロパチー及び多発ニューロパチー、灼熱感及びヘルペス後神経痛など

<sup>f</sup> 深径覚の変化、白内障、後天性色覚異常、複視、緑内障、眼圧上昇、黄斑浮腫、羞明、光視症、網膜浮腫、霧視、視力低下、視野欠損、視力障害、硝子体剥離、硝子体浮遊物及び一過性黒内障など

<sup>g</sup> 徐脈及び洞性徐脈など

<sup>h</sup> 洞性頻脈、頻脈、心房頻脈及び心拍数増加など

<sup>i</sup> 血圧上昇、拡張期高血圧、高血圧及び収縮期高血圧など

<sup>j</sup> 呼吸困難及び労作性呼吸困難など

<sup>k</sup> 間質性肺疾患及び肺臓炎など

<sup>l</sup> 腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛及び心窩部不快感など

<sup>m</sup> アフタ性口内炎、口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成及び口腔粘膜水疱形成など

<sup>n</sup> ざ瘡様皮膚炎、紅斑、剥脱性発疹、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚炎、アレルギー性皮膚炎、接触皮膚炎、全身紅斑、毛孔性皮疹、蕁麻疹、薬疹及び中毒性皮疹など

<sup>o</sup> そう痒症、アレルギー性そう痒症、全身性そう痒症、陰部そう痒症及び外陰陰そう痒症など

<sup>p</sup> 筋骨格痛、筋肉痛、筋痙攣、筋緊張、筋攣縮及び筋骨格不快感など

<sup>q</sup> 無力症及び疲労など

<sup>r</sup> 眼瞼浮腫、顔面浮腫、末梢性浮腫、眼窩周囲浮腫、顔面腫脹、全身性浮腫、末梢腫脹、血管浮腫、口唇腫脹、眼窩周囲腫脹、皮膚腫脹及び眼瞼腫脹など

<sup>s</sup> 血中コレステロール増加及び高コレステロール血症など

## 特定の副作用に関する説明

### 肺の副作用

ALTA 1L では、患者の 2.9%に ILD／肺臓炎が治療早期（8 日以内）に発現し、患者の 2.2%にグレード 3～4 の ILD／肺臓炎が発現した。致死的な ILD／肺臓炎はなかった。さらに、患者の 3.7%に肺臓炎が治療後期に発現した。

ALTA では、患者の 6.4%に ILD／肺臓炎、肺炎及び呼吸困難をはじめとするあらゆるグレードの肺の副作用が治療早期（9 日以内、発症日の中央値：2 日）に発現した。患者の 2.7%にグレード 3～4 の肺の副作用が発現し、1 例（0.5%）に致死的な肺炎が発現した。グレード 1～2 の肺の副作用が発現したため、本剤の投与を中断し、その後再開するか、用量を減量した。早期の肺の副作用は、死亡例 3 例（低酸素症、急性呼吸窮迫症候群及び肺炎）を含む患者（137 例）を対象とした用量漸増試験（101 試験）でも発現した。さらに、ALTA の患者



の 2.3%に肺臓炎が治療後期に発現し、2 例にグレード 3 の肺臓炎が発現した（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 高齢者

65 歳以上の患者の 10.1%に早期の肺の副作用が発現したのに対し、65 歳未満の患者では 3.1%であった。

#### 高血圧

180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 30%に高血圧が認められ、そのうち 11%はグレード 3 の高血圧であった。高血圧による用量減量は 180 mg 投与群の 1.5%に認められた。全ての患者において、収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は経時的に上昇した（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 徐脈

180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 8.4%に徐脈が認められた。

50 回/分 (bpm) 未満の心拍数は、180 mg 投与群の患者の 8.4%に認められた。（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 視覚障害

180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 14%に視覚障害の副作用が認められた。このうち、グレード 3 の副作用は、黄斑浮腫及び白内障の 3 件（1.1%）であった。

視覚障害による用量減量は、180 mg 投与群の 2 例（0.7%）に認められた（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーの副作用が180 mg投与群の患者の20%に認められた。患者の33%では、全ての末梢性ニューロパチーの副作用が消失した。末梢性ニューロパチーの副作用の持続期間の中央値は6.6ヵ月であり、最長28.9ヵ月であった。

#### クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加

ALTA 1L 及び ALTA では、180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 64%に CPK 増加が認められた。グレード 3～4 の CPK 増加の発現率は 18%であった。CPK 増加が発現するまでの期間の中央値は 28 日であった。

CPK 増加による減量は、180 mg 投与群の患者の 10%に認められた（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 膵酵素の増加

180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 47%にアミラーゼ増加が、54%にリパーゼ増加が認められた。グレード 3 及び 4 への上昇は、アミラーゼが 7.7%、リパーゼが 15%であった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現までの期間の中央値は、それぞれ 17 日及び 29 日であった。

リパーゼ増加及びアミラーゼ増加による減量は、180 mg 投与群の患者のそれぞれ 4.7%及び 2.9%に認められた（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 肝酵素の増加

180 mg レジメンで本剤が投与された患者の 49%に ALT 増加が、68%に AST 増加が認められた。グレード 3 及び 4 への上昇は、ALT が 4.7%、AST が 3.6%であった。

ALT 増加又は AST 増加による減量は、180 mg 投与群の患者のそれぞれ 0.7%及び 1.1%に認められた（4.2 項及び 4.4 項を参照）。

#### 高血糖

患者の 61%に高血糖が発現した。グレード 3 の高血糖は患者の 6.6%に発現した。

高血糖により用量を減量した患者はいなかった。

#### 副作用疑いの報告

医薬品が承認された後の副作用疑いの報告は重要である。それにより、医薬品のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内の報告システムを通じてあらゆる副作用の疑いを報告することが求められる。

### 4.9 過量投与

本剤の過量投与に対する特異的な解毒剤はない。過量投与が起こった場合は、副作用の有無について患者をモニタリングし（4.8 項を参照）、適切な支持療法を行うこと。

## 5. 薬理学的特性

### 5.1 薬力学的特性

薬効群：抗悪性腫瘍剤、プロテインキナーゼ阻害薬、ATC コード：L01XE43

#### 作用機序

brigatinib は、ALK、c-ros がん遺伝子 1（ROS1）及びインスリン様成長因子 1 受容体（IGF-1R）を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤である。brigatinib は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において、ALK の自己リン酸化並びに ALK が介在する下流シグナル伝達蛋白質である STAT3 のリン酸化を阻害した。

brigatinib は *in vitro* で EML4-ALK 及び NPM-ALK 融合蛋白質を発現する細胞株の増殖も阻害し、マウスでは EML4-ALK 陽性 NSCLC 異種移植片の増殖を用量依存的に阻害することが実証された。brigatinib は、ALK 阻害剤（G1202R 及び L1196M など）に対する耐性に関連する変異型 EML4-ALK を発現する細胞の *in vitro* 及び *in vivo* での生存能力を阻害した。

#### 心臓電気生理学

101 試験では、進行性悪性腫瘍患者 123 例に brigatinib 30～240 mg を 1 日 1 回投与したときの本剤の QT 間隔延長作用の可能性を評価した。QTcF（Fridericia 法による補正 QT）のベースラインからの最大平均変化量は 10 ミリ秒未満であった。曝露量-QT 解析から、濃度依存的な QTc 間隔の延長は示唆されなかった。

#### 臨床的有效性及び安全性

##### ALTA 1L

ALK を標的とした治療を受けたことがない ALK 陽性進行性 NSCLC の成人患者 275 例を対象とした無作為化（1:1）、非盲検、多施設共同試験（ALTA 1L）において、本剤の安全性及び有効性を評価した。適格性基準では、各地の標準治療検査に基づき ALK 再配列が確認され、ECOG パフォーマンスステータスが 0～2 である患者の登録を認めた。また、局所進行又は転移が認められる場合は、化学療法歴が 1 回までの患者の登録を認めた。軟膜膜転移

などの中枢神経系（CNS）転移の治療歴の有無に関係なく、神経学的に安定している患者は適格とした。間質性肺疾患、薬剤性肺臓炎又は放射線性肺臓炎の既往のある患者は除外した。

本剤 90 mg を 1 日 1 回投与する 7 日間の導入期間後に 180 mg を 1 日 1 回投与する群（137 例）又はクリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回経口投与する群（138 例）のいずれかに患者を 1:1 の比で無作為に割り付けた。無作為化にあたり、脳転移（あり、なし）及び局所進行又は転移に対する化学療法歴（あり、なし）で層別化した。

主要評価項目は、盲検下独立審査委員会（BIRC）が評価した固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST v1.1）に基づく無増悪生存期間（PFS）とした。BIRC が評価した追加の評価項目は、確定客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、奏効までの期間、病勢コントロール率（DCR）、頭蓋内 ORR、頭蓋内 PFS 及び頭蓋内 DOR とした。治験責任医師による評価項目は PFS 及び全生存期間とした。

ALTA 1L のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、年齢中央値 59 歳（範囲 27～89 歳、32%が 65 歳以上）、白人 59%、アジア人 39%、女性 55%、ECOG PS 0 39%、ECOG PS 1 56%、非喫煙者 58%、ステージ IV 93%、腺がん 96%、ベースライン時の CNS 転移 30%、脳への放射線療法歴 14%、化学療法歴 27%であった。胸郭外転移部位は、脳（30%）、骨（31%）及び肝臓（20%）であった。相対用量強度の中央値は本剤 97%、クリゾチニブ 99%であった。

本剤投与群の追跡調査期間中央値 11 ヶ月の時点で実施した主要解析では、ALTA 1L 試験は主要評価項目を達成し、BIRC による PFS に統計学的有意な改善が認められた。本剤投与群の追跡調査期間中央値 24.9 ヶ月の時点で実施した治験実施計画書規定の有効性解析がこの試験結果の基礎となった（表 4 及び図 1）。

表 4： ALTA 1L における有効性の結果 (ITT 集団)

有効性評価項目	Alunbrig (137 例)	クリゾチニブ (138 例)
追跡調査期間中央値（月数）	24.9 （範囲：0～34.1）	15.2 （範囲：0.1～36）
有効性の主要評価項目		
PFS（BIRC）		
事象が認められた患者数、n（%）	63（46%）	87（63%）
進行性疾患、n（%）	56（40.9%） <sup>a</sup>	82（59.4%） <sup>b</sup>
死亡、n（%）	7（5.1%）	5（3.6%）
中央値（月数）（95% CI）	24（18.5, NE）	11（9.2, 12.9）
ハザード比（95% CI）	0.49（0.35, 0.68）	
ログランク p 値 <sup>c</sup>	<0.0001	
有効性の副次的評価項目		
確定客観的奏効率（BIRC）		
奏効例、n（%） （95% CI）	101（73.7%） （65.5, 80.9）	85（61.6%） （52.9, 69.7）
p 値 <sup>c,d</sup>	0.0342	
完全奏効、%	14.6%	8.7%
部分奏効、%	59.1%	52.9%
確定奏効期間（BIRC）		
中央値（月数）（95% CI）	NE（19.4, NE）	13.8（9.3, 20.8）
全生存期間		
事象数、n（%）	3（24.1）	37（26.8）
中央値（月数）（95% CI）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）
ハザード比（95% CI）	0.92（0.57, 1.47）	
ログランク p 値 <sup>d</sup>	0.7710	

BIRC：盲検下独立審査委員会、NE：推定不能、CI：信頼区間

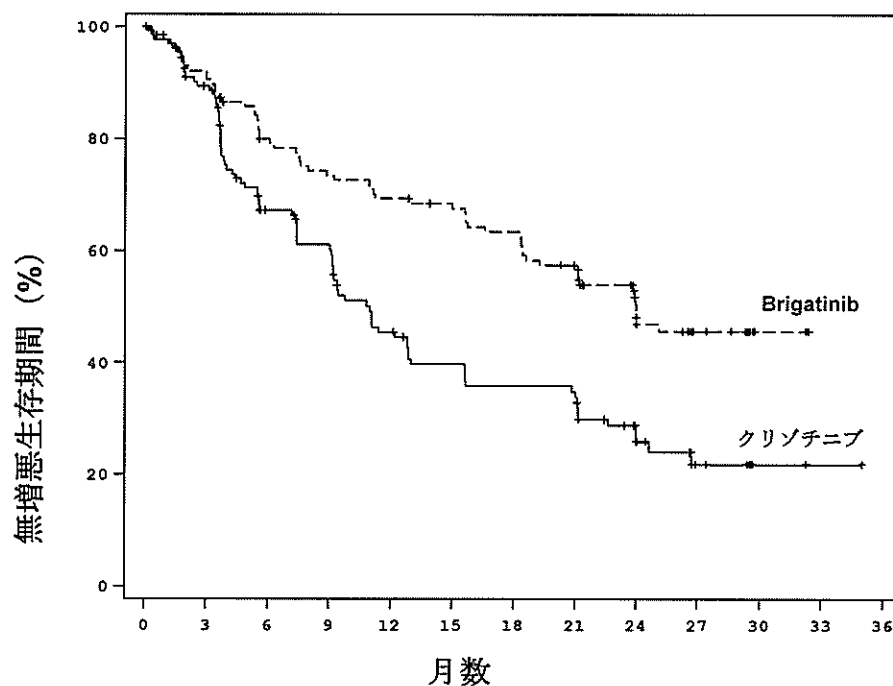
<sup>a</sup> 脳に姑息的放射線治療を受けた患者 2 例を含む

<sup>b</sup> 脳に姑息的放射線治療を受けた患者 8 例を含む

<sup>c</sup> ベースライン時の iCNS 転移及び局所進行性又は転移性疾患に対する化学療法歴の有無で層別化し、ログランク検定及び Cochran Mantel-Haenszel 検定をそれぞれ実施

<sup>d</sup> Cochran Mantel-Haenszel 検定による

図 1： ALTA 1L における BIRC が評価した無増悪生存期間の Kaplan-Meier プロット



リスクのある患者数

Brigatinib 137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3	
クリゾチニブ 138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2	1

ベースライン時に脳転移病変を有する患者及び測定可能な脳転移病変（最長径 10 mm 以上）を有する患者における RECIST v1.1 に基づく頭蓋内有効性の BIRC の評価を表 5 に要約する。

表 5: ALTA 1L における BIRC の評価による患者の頭蓋内有効性

有効性評価項目	ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有する患者	
	Alunbrig (18 例)	クリゾチニブ (23 例)
<b>確定頭蓋内客観的奏効率</b>		
奏効例、n (%) (95 % CI)	14 (77.8%) (52.4, 93.6)	6 (26.1%) (10.2, 48.4)
p 値 <sup>a, b</sup>	0.0014	
完全奏効 (%)	27.8%	0
部分奏効 (%)	50%	26.1%
<b>確定頭蓋内奏効期間<sup>c</sup></b>		
中央値 (月数) (95% CI)	NE (5.7, NE)	9.2 (3.9, 9.2)
<b>ベースライン時に脳転移病変を有する患者</b>		
	Alunbrig (47 例)	クリゾチニブ (49 例)
<b>確定頭蓋内客観的奏効率</b>		
奏効例、n (%) (95 % CI)	31 (66%) (50.7, 79.1)	8 (16.3%) (7.32, 29.7)
p 値 <sup>a, b</sup>	<0.0001	
完全奏効 (%)	44.7%	4.1%
部分奏効 (%)	21.3%	12.2%
<b>確定頭蓋内奏効期間<sup>c</sup></b>		
中央値 (月数) (95% CI)	24 (16.9, NE)	9.2 (3.9, NE)
<b>頭蓋内 PFS<sup>d</sup></b>		
事象が認められた患者数、n (%)	21 (44.7%)	32 (65.3%)
進行性疾患、n (%)	21 (44.7%) <sup>e</sup>	29 (59.2%) <sup>f</sup>
死亡、n (%)	0	3 (6.1%)
中央値 (月数) (95% CI)	24 (13, NE)	5.6 (3.7, 7.5)
ハザード比 (95% CI)	0.31 (0.17, 0.56)	
ログランク p 値	<0.0001	

CI: 信頼区間、NE: 推定不能

<sup>a</sup> 局所進行性又は転移性疾患に対する化学療法歴の有無で層別化し、ログランク検定及び Cochran Mantel-Haenszel 検定をそれぞれ実施<sup>b</sup> Cochran Mantel-Haenszel 検定による<sup>c</sup> 最初に頭蓋内奏効が確認された日から頭蓋内疾患進行（新規頭蓋内病変、最小値から 20%以上の頭蓋内標的的病変の増大又は頭蓋内非標的的病変の明らかな増悪）又は死亡又は打ち切りの日まで測定<sup>d</sup> 無作為化実施日から頭蓋内疾患進行（新規頭蓋内病変、最小値から 20%以上の頭蓋内標的的病変の増大又は頭蓋内非標的的病変の明らかな増悪）又は死亡又は打ち切りの日まで測定<sup>e</sup> 脳に姑息的放射線治療を受けた患者 1 例を含む<sup>f</sup> 脳に姑息的放射線治療を受けた患者 2 例を含む**ALTA**

クリゾチニブによる治療中に進行が認められた局所進行又は転移性 ALK 陽性 NSCLC の成人患者 222 例を対象とした無作為化 (1:1)、非盲検、多施設共同試験 (ALTA) において、本剤の安全性及び有効性を評価した。適格性基準では、バリデートされた検査に基づき ALK 再配列が確認され、ECOG パフォーマンスステータスが 0~2 であり、化学療法歴がある患者の登録を認めた。また、中枢神経系 (CNS) 転移を有する患者は、神経学的に安定してお

り、コルチコステロイドの増量を必要としないことを条件に組み入れた。間質性肺疾患又は薬剤性肺臓炎の既往のある患者は除外した。

本剤 90 mg を 1 日 1 回投与する群（90 mg レジメン、112 例）又は 90 mg を 1 日 1 回投与する 7 日間の導入期間後に 180 mg を 1 日 1 回投与する群（180 mg レジメン、110 例）のいずれかに患者を 1:1 の比で無作為に割り付けた。追跡調査期間の中央値は 22.9 ヶ月であった。無作為化にあたり、脳転移（あり、なし）及びクリゾチニブによる前治療の最良効果（完全奏効又は部分奏効、その他の奏効／不明）で層別化した。

主要評価項目は、治験責任医師が評価した固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST v1.1）に基づいて確認された客観的奏効率（ORR）とした。追加の評価項目は、独立審査委員会（IRC）が評価した確定 ORR、奏効までの期間、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DOR）、全生存期間、IRC が評価した頭蓋内 ORR 及び頭蓋内 DOR とした。

ALTA のベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は、年齢中央値 54 歳（範囲 18～82 歳、23%が 65 歳以上）、白人 67%、アジア人 31%、女性 57%、ECOG PS 0 36%、ECOG PS 1 57%、ECOG PS 2 7%、非喫煙者 60%、元喫煙者 35%、現喫煙者 5%、ステージ IV 98%、腺がん 97%、化学療法歴 74%であった。最も多く認められた胸郭外転移部位は、脳 69%（うち 62%は脳への放射線照射歴あり）、骨 39%、肝臓 26%であった。

ALTA 解析による有効性の結果を表 6 に要約し、治験責任医師の評価による PFS の Kaplan-Meier (KM) 曲線を図 2 に示す。

表 6：ALTA における有効性の結果（ITT 集団）

有効性項目	治験責任医師の評価		IRC の評価	
	90 mg レジメン* 112 例	180 mg レジメン† 110 例	90 mg レジメン* 112 例	180 mg レジメン† 110 例
客観的奏効率				
(%)	46%	56%	51%	56%
CI‡	(35, 57)	(45, 67)	(41, 61)	(47, 66)
奏効までの期間				
中央値（月数）	1.8	1.9	1.8	1.9
奏効期間				
中央値（月数）	12.0	13.8	16.4	15.7
95% CI	(9.2, 17.7)	(10.2, 19.3)	(7.4, 24.9)	(12.8, 21.8)
無増悪生存期間				
中央値（月数）	9.2	15.6	9.2	16.7
95% CI	(7.4, 11.1)	(11.1, 21)	(7.4, 12.8)	(11.6, 21.4)
全生存期間				
中央値（月数）	29.5	34.1	NA	NA
95% CI	(18.2, NE)	(27.7, NE)	NA	NA
12 ヶ月生存率 (%)	70.3%	80.1%	NA	NA

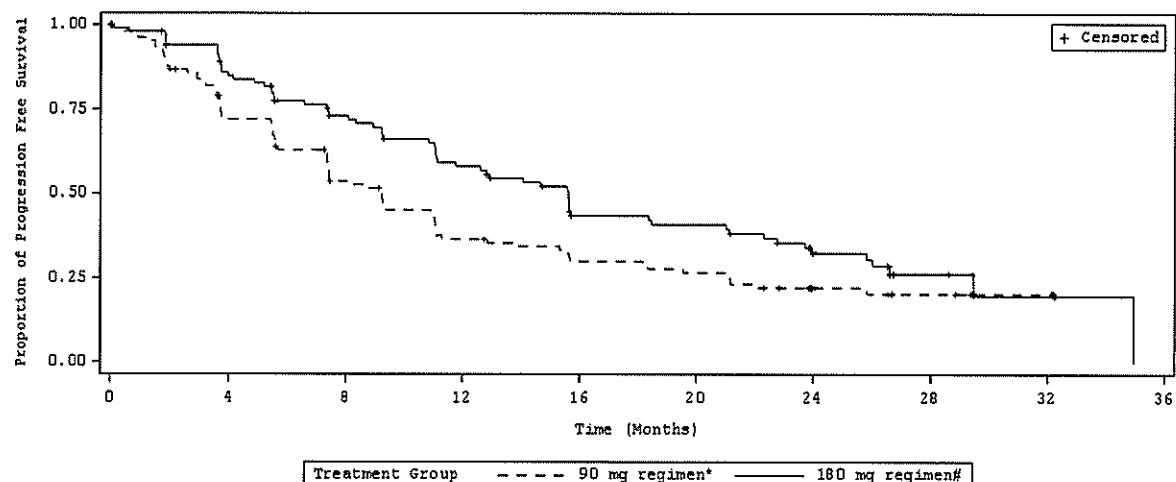
CI：信頼区間、NE：推定不能、NA：該当なし

\* 90 mg 1 日 1 回レジメン

† 90 mg を 1 日 1 回投与する 7 日間の導入期間後に 180 mg を 1 日 1 回投与

‡ 治験責任医師の評価による ORR の信頼区間は 97.5%、IRC の評価による ORR の信頼区間は 95%である。

図 2： 治験責任医師の評価に基づく全身無増悪生存期間：投与群別 ITT 集団（ALTA）



略語：ITT：Intent-to-treat

注：無増悪生存期間は、投与開始から疾患進行が最初に認められた日又は死亡日のいずれか早い方までの期間と定義した。

\* 90 mg 1 日 1 回レジメン

† 90 mg を 1 日 1 回投与する 7 日間の導入期間後に 180 mg を 1 日 1 回投与

ベースライン時に測定可能な脳転移病変（最長径 10 mm 以上）を有する ALTA の患者における頭蓋内 ORR 及び頭蓋内奏効期間の IRC の評価を表 7 に要約する。

表 7： ALTA のベースライン時に測定可能な脳転移病変を有する患者の頭蓋内有効性

IRC の評価による有効性評価項目	ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有する患者	
	90 mg レジメン* (26 例)	180 mg レジメン† (18 例)
頭蓋内客観的奏効率		
(%)	50%	67%
95% CI	(30, 70)	(41, 87)
頭蓋内病勢コントロール率		
(%)	85%	83%
95% CI	(65, 96)	(59, 96)
頭蓋内奏効期間‡		
中央値 (月数)	9.4	16.6
95% CI	(3.7, 24.9)	(3.7, NE)

% CI：信頼区間、NE：推定不能

\* 90 mg 1 日 1 回レジメン

† 90 mg を 1 日 1 回投与する 7 日間の導入期間後に 180 mg を 1 日 1 回投与

‡ 事象には頭蓋内疾患進行（新規病変、最小値から 20%以上の頭蓋内標的病変の増大又は頭蓋内非標的病変の明らかな増悪）又は死亡などがあつた。

ベースライン時に脳転移病変を有していた患者における頭蓋内病勢コントロール率は、90 mg 群（81 例）で 77.8%（95% CI：67.2～86.3）、180 mg 群（74 例）で 85.1%（95% CI：75～92.3）であつた。

#### 101 試験

別の用量設定試験では、クリゾチニブ投与中に進行が認められた ALK 陽性 NSCLC 患者 25 例に 7 日間の導入期間として本剤 90 mg を 1 日 1 回投与したのち 180 mg を 1 日 1 回投与した。



このうち 19 例では、治験責任医師が評価した確定客観的奏効が認められた（76%、95% CI : 55, 91）。19 例の奏効例における奏効期間の中央値の KM（Kaplan-Meier）推定値は 26.1 カ月（95% CI : 7.9, 26.1）であった。KM 法による PFS の中央値は 16.3 カ月（95% CI : 9.2、推定不能）であり、12 カ月全生存率は 84.0%（95% CI : 62.8, 93.7）であった。

## 小児患者

欧州医薬品庁は、肺がん（小細胞がん及び非小細胞がん）の小児集団のうちの全ての部分集団を対象とした本剤の試験結果を提出する義務を免除している（小児への投与に関する情報については 4.2 項を参照）。

## 5.2 薬物動態学的特性

### 吸収

101 試験では、患者に brigatinib（30～240 mg）を単回経口投与したときの最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）の中央値は投与後 1～4 時間であった。単回投与後及び定常状態における全身曝露量は、60～240 mg 1 日 1 回の用量範囲で用量比例性を示した。反復投与による蓄積は中程度であった（蓄積比の幾何平均値：1.9～2.4）。brigatinib を 90 mg 及び 180 mg の用量で 1 日 1 回投与したときの定常状態における  $C_{max}$  の幾何平均値は、それぞれ 552 ng/mL 及び 1,452 ng/mL であり、 $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 8,165 h·ng/mL 及び 20,276 h·ng/mL であった。brigatinib は、P-gp 及び BCRP の基質である。

健康な被験者では、一夜絶食と比較して高脂肪食により brigatinib の  $C_{max}$  が 13%低下し、AUC に対する影響は認められなかった。brigatinib は食事に関係なく投与することができる。

### 分布

brigatinib は中程度（91%）にヒト血漿蛋白に結合し、結合率に濃度依存性は認められなかった。血液／血漿中濃度比は 0.69 である。brigatinib 180 mg を 1 日 1 回投与した患者では、定常状態における brigatinib の見かけの分布容積（ $V_dF$ ）の幾何平均値は 307 L であり、中程度の組織分布が示された。

### 生体内変換

*in vitro* 試験では、brigatinib は主に CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝され、ごく一部は CYP3A5 により代謝されることが示された。

健康な被験者に [ $^{14}C$ ] brigatinib 180 mg を単回経口投与したところ、N-脱メチル化及びシステイン抱合が二つの主要代謝クリアランス経路であった。尿中と糞中を合わせると、投与した放射能の 48%、27%及び 9.1%がそれぞれ brigatinib 未変化体、brigatinib の N-脱メチル化体（AP26123）及び brigatinib のシステイン抱合体として排泄された。brigatinib の未変化体が主な循環血中放射能成分（92%）であり、*in vitro* でも認められた主要代謝物である AP26123（3.5%）も同様であった。患者では、定常状態における AP26123 の血漿中 AUC は brigatinib の曝露量の 10%未満であった。*in vitro* キナーゼ試験及び細胞試験において、代謝物である AP26123 は ALK を阻害し、その阻害能は brigatinib の約 3 分の 1 であった。

### 排泄

brigatinib 180 mg を 1 日 1 回投与した患者では、定常状態における brigatinib の見かけの経口クリアランス（CL/F）幾何平均値は 8.9 L/時、血漿中消失半減期中央値は 24 時間であった。

brigatinib の主な排泄経路は糞中である。健康な男性被験者 6 例に<sup>14</sup>C] brigatinib180 mg を単回経口投与したところ、投与量の 65%が糞中で回収され、投与量の 25%が尿中で回収された。総放射能に対する brigatinib の未変化体の割合は、糞中で 41%、尿中で 86%、残りは代謝物であった。

### 特殊な患者集団

#### 肝障害

brigatinib の薬物動態の特性について、肝機能が正常な健康被験者（9 例）、軽度（Child-Pugh 分類 A、6 例）、中等度（Child-Pugh 分類 B、6 例）又は重度（Child-Pugh 分類 C、6 例）の肝障害患者を対象に検討した。brigatinib の薬物動態は、肝機能が正常な健康被験者と軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝障害患者の間で同程度であった。

重度の肝障害（Child-Pugh 分類 C）患者では、肝機能が正常な健康被験者と比較して、非結合型 AUC<sub>0-INF</sub> が 37%高かった（4.2 項を参照）。

#### 腎障害

母集団薬物動態解析の結果によると、brigatinib の薬物動態は、腎機能が正常な患者と軽度又は中等度の腎障害（eGFR が 30 mL/分以上）患者で同程度であった。薬物動態試験では、重度の腎障害患者（eGFR が 30 mL/分未満、6 例）では、腎機能が正常な患者（eGFR が 90 mL/分以上、8 例）と比較して、非結合型 AUC<sub>0-INF</sub> が 94%高かった（4.2 項を参照）。

#### 人種及び性別

母集団薬物動態解析により、人種及び性別は brigatinib の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

#### 年齢、体重及びアルブミン濃度

母集団薬物動態解析により、体重、年齢及びアルブミン濃度は brigatinib の薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された。

### 5.3 非臨床試験での安全性データ

brigatinib の安全性薬理試験では、呼吸器系への影響（呼吸数の変化、ヒト C<sub>max</sub> の 1～2 倍）、心血管系への影響（心拍数及び血圧の変化、ヒト C<sub>max</sub> の 0.5 倍）及び腎への影響（腎機能低下、ヒト C<sub>max</sub> の 1～2.5 倍）の可能性が確認されたが、QT 延長や神経機能への影響の可能性は認められなかった。

臨床での曝露量と同等の曝露量で動物試験で認められた副作用で、臨床使用と関連する可能性があるものは、消化管系、骨髄、眼、精巣、肝臓、腎臓、骨及び心臓であった。これらの影響は休薬期間中に概ね回復したが、眼及び精巣への影響は、回復がみられなかった点が、特記すべき例外であった。

反復投与毒性試験において、ヒト AUC の 0.2 倍以上を投与したサルで肺の変化（泡沫状肺胞マクロファージ）が認められたが、これらはごくわずかであり、未投与のサルで背景所見として報告された所見と類似しており、これらのサルには呼吸窮迫の臨床的証拠は認められなかった。

brigatinib のがん原性試験は実施していない。

brigatinib は、*in vitro* の細菌を用いる復帰突然変異試験（Ames 試験）又は哺乳類細胞を用いる染色体異常試験で変異原性を示さなかったが、ラット骨髄小核試験で小核数をわずかに増加させた。小核誘発の機序は染色体分離の異常（異数性誘発）であり、染色体に対する染色

体異常誘発作用ではなかった。この作用は、ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の約 5 倍で認められた。

brigatinib は男性の妊孕性を障害する可能性がある。反復投与動物試験において精巣毒性が認められた。ラットでは、精巣、精囊及び前立腺の重量減少並びに精細管変性が認められた。これらの影響は回復期間中に回復しなかった。サルでは、精巣の縮小及び精子形成低下の顕微鏡的所見が認められた。これらの影響は回復期間中に回復した。全体として、ラット及びサルの雄生殖器に対するこれらの影響は、患者に 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC の 0.2 倍以上の曝露量で認められた。ラット及びサルを用いた一般毒性試験では、雌生殖器に対する明らかな有害作用は認められなかった。

器官形成期の妊娠ラットに brigatinib を連日投与した胚・胎児発生に関する試験では、ヒトに 180 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC の約 0.7 倍という低い用量で用量依存的な骨格異常が認められた。所見は、胚・胎児死亡、胎児成長低下及び骨格変異であった。

## 6. 製剤学的な記載事項

### 6.1 添加物の一覧

#### 錠核

ラクトース水和物

結晶セルロース

デンプングリコール酸ナトリウム（タイプ A）

疎水性コロイド状シリカ

ステアリン酸マグネシウム

#### 錠剤のコーティング剤

タルク

マクロゴール

ポリビニルアルコール

二酸化チタン

### 6.2 配合禁忌

該当なし。

### 6.3 有効期間

3 年間

### 6.4 保存に関する特別な注意事項

本医薬品について特別な保存状態は不要である。

### 6.5 容器・包装

#### Alunbrig 30 mg フィルムコート錠

アルミ箔誘導シールライナーで密封した両面ポリプロピレン製チャイルドレジスタンス機能スクリュージャップ付き丸型広口の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル。フィルムコート錠 60 錠又は 120 錠が入っており、分子ふるい乾燥材入り HDPE 製キャニスターが付いている。

カートン入りの、熱シール可能な紙材でラミネート加工したホイルで蓋をした、透明な熱成形可能なポリクロトリフルオロエチレン（PCTFE）製ブリスター。フィルムコート錠 28 錠、56 錠又は 112 錠が入っている。

#### Alunbrig 90 mg フィルムコート錠

アルミ箔誘導シールライナーで密封した両面ポリプロピレン製チャイルドレジスタンス機能スクリュージャップ付き丸型広口の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル。フィルムコート錠 7 錠又は 30 錠が入っており、分子ふるい乾燥材入り HDPE 製キャニスターが付いている。

カートン入りの、熱シール可能な紙材でラミネート加工したホイルで蓋をした、透明な熱成形可能なポリクロトリフルオロエチレン（PCTFE）製ブリスター。フィルムコート錠 7 錠又は 28 錠が入っている。

#### Alunbrig 180 mg フィルムコート錠

アルミ箔誘導シールライナーで密封された両面ポリプロピレン製チャイルドレジスタンス機能スクリュージャップ付き丸型広口の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトル。フィルムコート錠 30 錠が入っており、分子ふるい乾燥材入り HDPE 製キャニスターが付いている。

カートン入りの、熱シール可能な紙材でラミネート加工したホイルで蓋をした、透明な熱成形可能なポリクロトリフルオロエチレン（PCTFE）製ブリスター。フィルムコート錠 28 錠が入っている。

#### 治療開始パック Alunbrig フィルムコート錠 90 mg 及び 180 mg

各パックは、以下の内容の 2 つの内箱の入った外箱で構成される。

- Alunbrig 90 mg フィルムコート錠  
カートン入りの、熱シール可能な紙材でラミネート加工したホイルで蓋をした、透明な熱成形可能なポリクロトリフルオロエチレン（PCTFE）製ブリスター1 枚。フィルムコート錠 7 錠が入っている。
- Alunbrig 180 mg フィルムコート錠  
カートン入りの、熱シール可能な紙材でラミネート加工したホイルで蓋をした、透明な熱成形可能なポリクロトリフルオロエチレン（PCTFE）製ブリスター3 枚。フィルムコート錠 21 錠が入っている。

パックの全サイズが市販されているわけではない。

### **6.6 廃棄及びその他の取り扱いに関する特別な注意事項**

乾燥剤キャニスターは瓶に入れたままにし、飲み込まないよう患者に指導すること。

未使用の医薬品又は廃棄物は、地域の要件に従って廃棄すること。

## **7. 販売承認取得者**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Denmark

## 8. 販売承認番号

### Alunbrig 30 mg フィルムコート錠

EU/1/18/1264/001	60 錠入りボトル
EU/1/18/1264/002	120 錠入りボトル
EU/1/18/1264/011	28 錠入りカートン
EU/1/18/1264/003	56 錠入りカートン
EU/1/18/1264/004	112 錠入りカートン

### Alunbrig 90 mg フィルムコート錠

EU/1/18/1264/005	7 錠入りボトル
EU/1/18/1264/006	30 錠入りボトル
EU/1/18/1264/007	7 錠入りカートン
EU/1/18/1264/008	28 錠入りカートン

### Alunbrig 180 mg フィルムコート錠

EU/1/18/1264/009	30 錠入りボトル
EU/1/18/1264/010	28 錠入りカートン

### Alunbrig 治療開始パック

EU/1/18/1264/012	90 mg 7 錠 + 180 mg 21 錠入りカートン
------------------	-------------------------------

## 9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2018 年 11 月 22 日

## 10. 本文書の改訂日

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト (<http://www.ema.europa.eu>) にて入手することができる。



Company Core Data Sheet (CCDS)  
Brigatinib



## Company Core Data Sheet

Brigatinib



2ページ～50ページ目は新薬承認情報提供時に削除とした

