

目次

略号一覧表 .....	2
2.5 臨床に関する概括評価 .....	2.5.1-1
2.5.1 製品開発の根拠 .....	2.5.1-1
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 .....	2.5.2-1
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 .....	2.5.3-1
2.5.4 有効性の概括評価 .....	2.5.4-1
2.5.5 安全性の概括評価 .....	2.5.5-1
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 .....	2.5.6-1
2.5.7 参考文献 .....	2.5.7-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALTA 試験	—	AP26113-13-201 試験
ALTA-1L 試験	—	AP26113-13-301 試験
ASCO	American Society of Clinical Oncology	—
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>24</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与 24 時間後までの AUC
AUC <sub>120</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 120 hours postdose	投与 120 時間後までの AUC
AUC <sub>∞</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC <sub>∞,u</sub>	unbound area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	非結合形ブリグチニブの AUC <sub>∞</sub>
AUC <sub>last</sub>	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration	0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC
AUC <sub>τ</sub>	area under the curve from time 0 to tau	一投与間隔における AUC
AUC <sub>τ,ss</sub>	area under the curve during the dosing interval, at steady state	定常状態の一投与間隔における AUC
BCRP	breast cancer resistant protein	—
BID	twice daily	1 日 2 回
BIRC	blinded independent review committee	盲検化された独立画像評価委員会
BSEP	bile salt export pump	—
C <sub>24</sub>	plasma concentration at 24 hours postdose	投与後 24 時間における血漿中濃度
CI	confidence intervals	信頼区間
CL/F	apparent clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL/F <sub>ss</sub>	apparent clearance after extravascular administration, at steady state	定常状態における CL/F
C <sub>max</sub>	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
C <sub>max,ss</sub>	maximum observed plasma concentration during a dosing interval, at steady state	定常状態における C <sub>max</sub>
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPK	creatin phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CxDx	Cycle x Day x	サイクル x の x 日目
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
DOR	duration of response	奏効期間
EAP	Expanded Access Program	—
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	棘皮動物微小管結合蛋白質様 4
EOPE	early-onset pulmonary event	投与初期に発現する肺関連事象
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	—
EQ-5D-5L	the 5-level version of the EuroQol 5-dimensional questionnaire	—
ER	exposure - response	曝露－反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-P	a subset of the FAS population consisting of first 47 patients in the main cohort of the refractory expansion part	FASのうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の47例の患者
FDA	Food and Drug Administration (United States)	米国食品医薬品局
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施基準
hERG	human Ether-à-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HRQOL	health-related quality-of-life	健康関連 QOL
IC <sub>50</sub>	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
iDCR	intracranial disease control rate	頭蓋内病勢コントロール率
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
iDOR	intracranial duration of response	頭蓋内奏効期間
IIV	inter-individual variability	個体間変動
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
iORR	intracranial objective response rate	頭蓋内客観的奏効率
iPFS	intracranial progression-free survival	頭蓋内無増悪生存期間
IRC	independent review committee	独立画像評価委員会
ITT	intent-to-treat	—
J-ALTA 試験	—	Brigatinib-2001 試験
KD	kinase domain	キナーゼドメイン
KL-6	Krebs von den Lungen-6	—
KM	Kaplan-Meier	—
KRAS	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue	—
MAIC	matching-adjusted indirect comparison	マッチング調整間接比較
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	—
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	—

略号	略していない表現又は説明 (英語)	略していない表現又は説明 (日本語)
OAT	organic anion transporter	—
OATP	organic anion-transporting polypeptide	—
OCT	organic anion transporter	—
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
$P_{app}$	permeability coefficient	見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetics	生理学的薬物動態
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic	—
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
QD	once daily	1日1回
QLQ	Quality of Life Questionnaire	生活の質に関する質問票
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval time in ECG	心電図における Q 波から T 波までの時間
QTc	QT interval time corrected for rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval by the Fridericia formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
ROS1	c-ros oncogene 1	—
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SP-D	surfactant protein-D	サーファクタント蛋白質 D
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction	—
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末消失相の半減期
$t_{max}$	time of first occurrence of $C_{max}$	最高血漿中濃度到達時間
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TTD	time to treatment discontinuation	—
TTE	Time-to-Event	—
ULN	upper limit of normal	基準値上限
$V_z/F$	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 2.5.1 製品開発の根拠

#### 2.5.1.1 申請医薬品の概要

ブリグチニブ (brigatinib、AP26113、以下、本剤) は、新規経口チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である。活性化変異型の anaplastic lymphoma kinase (ALK) は非小細胞肺癌 (NSCLC) を含む複数の癌で重要な役割を果たしており、本剤は ALK を強力かつ選択的に阻害するよう合理的に設計された。非臨床試験において、本剤は *in vitro* 及び *in vivo* で ALK の自己リン酸化、及び下流シグナル伝達蛋白質の ALK 媒介リン酸化を阻害する。本剤はクリゾチニブ、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 種類全ての二次耐性変異型 ALK を *in vitro* において臨床的に達成可能な濃度で強力かつ選択的に阻害した。また、本剤は ALK 融合蛋白を発現するヒト非小細胞肺癌由来細胞株及び L1196M、G1269S、S1206R、G1202R 変異を有する ALK 融合蛋白を発現させた細胞株を皮下移植したマウスにおいて用量依存性に腫瘍増殖抑制作用を示した。本剤は ALK 駆動性腫瘍を頭蓋内に移植されたマウスで抗腫瘍活性と生存期間の延長をもたらした。

#### 2.5.1.2 申請効能・効果

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

#### 2.5.1.3 科学的背景

##### 2.5.1.3.1 肺癌の疫学

厚生労働省の「平成 29 年 (2017 年) 患者調査の概況」では、「気管、気管支及び肺の悪性新生物」の総患者数は 169,000 人であり、男性が 102,000 人、女性が 67,000 人であった[1]。本邦における 2017 年の癌による死亡者数 (約 373,000 人) のうち、肺癌による死亡者数は約 20% の約 74,000 人を占め、1998 年以降癌による死亡者数第 1 位が続いている[2]。また、年齢調整死亡率の推移では、肺癌の死亡率は減少傾向にあるものの、今なお予後不良であることがうかがえる[3]。2008~2010 年に診断された症例のうち、ステージ IV の肺癌患者の 5 年相対生存率は、4.9% と報告されている[4]。

##### 2.5.1.3.2 ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC

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[5][6][7]。

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[8]。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[7]。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[7]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[9]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[10][11]。

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[12][13]、前述の 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[8]。

*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[14]。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[15]。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[16][17]。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。

### 2.5.1.3.3 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の治療選択肢 (*ALK*-TKI)

*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[18][19]。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[20]。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[21]、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[22]。

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[23][24]。

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[25]。

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[26]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）、クリゾニブ（2A）、セリチニブ（2B）が推奨された。PS 2-4 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 PS 0-2 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[27]。

#### 2.5.1.3.4 アンメットメディカルニーズ

*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。

#### 2.5.1.3.5 本剤の臨床開発プログラム

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、2014 年 6 月から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) を、2016 年 6 月から *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-1L 試験) を開始した。その他、臨床薬理試験としてこれまでに 9 試験が終了している。

少なくとも 1 剤の *ALK*-TKI による前治療に抵抗性又は不耐容となり、かつ本剤による治療を治験責任医師が要請した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して本剤を提供する Expanded Access Program (EAP) (AP26113-16-901 試験) が 2016 年に開始され、2017 年 4 月に本剤が米国で迅速承認された後、終了した。現在、類似の EAP が欧州で実施中である。

海外では本剤 (販売名 ALUNBRIG) は、二次治療としては、主に ALTA 試験の成績に基づき 2017 年 4 月に「for the treatment of patients with anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-positive metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who have progressed on or are intolerant to crizotinib」を効能・効果として、米国食品医薬品局 (FDA) から迅速承認され、2018 年 7 月にカナダ、また 2018 年 11 月に欧州でも同様の効能・効果で承認されている。一方、*ALK*-TKI 未治療例を対象とした一次治療としては、主に ALTA-1L 試験の結果に基づき欧米で申請を行い、「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」を効能・効果として 2020 年 4 月に欧州で、同様に 2020 年 5 月に米国で承認されている。

本剤の開発は、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たが、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。そのため日本では、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 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-1L 試験 (301 試験) の最初の間解析が行われ、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 2001 試験に追加した。

#### 2.5.1.4 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 2.5.1.4-1 に示した。

本剤の有効性及び安全性を検討した試験として、海外ピボタル第 2 相試験 (201 試験) の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、国内第 2 相試験 (2001 試験) の既存の *ALK*-TKI 治療後の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する成績、及び海外第 3 相試験 (301 試験) の *ALK*-TKI 未治療の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する成

績を評価資料とした。また、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（101 試験）の成績も評価資料に含めた。

臨床薬理試験については、日本人と白人の薬物動態を比較した海外第 1 相試験（AP26113-13-102 試験）を評価資料に、その他海外で実施された 8 試験を参考資料に含めた。

表 2.5.1.4-1 本申請の臨床データパッケージ

試験番号、相 (実施地域) ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	主目的	用法・用量	登録被験者数	評価 ／ 参考
Brigatinib-2001* (J-ALTA 試験) 第 2 相 (国内) 実施中 5.3.5.2-1	進行期の <i>ALK</i> 融合 遺伝子陽性 NSCLC 患者 (1 剤 又は 2 剤の <i>ALK</i> -TKI 治療で PD となった患者) 多施設共同、単群	・進行期の日本人 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者 (再燃例) における本剤の有効 性を ORR で評価す る。	ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で 7 日 間投与後に増量)、 経口投与	72 例	評価
AP26113-13-201 (ALTA 試験) 第 2 相 (海外) 実施中 5.3.5.2-2	クリゾチニブによる 治療下で PD と なった局所進行又 は転移を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽 性 NSCLC 患者 多施設共同、ラン ダム化、2 群、オ ープン	・クリゾチニブによる 治療下で PD とな った局所進行又は 転移を有する <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を 対象に、本剤の有 効性を ORR で評 価する。	A 群：ブリグチニブ 90 mg QD、経口投 与 B 群：ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で 7 日 間投与後に増量)、 経口投与	合計 222 例 2 群にランダム割 付 A 群 112 例 B 群 110 例	評価
AP26113-11-101 第 1/2 相 (海外) 実施中 5.3.5.2-3	進行がん (白血病 を除く) 患者、 <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含 む 多施設共同、第 1 相用量漸増パート 及び第 2 相拡大パ ート、オープン	・本剤の安全性プロ ファイルを明らかに する。 ・MTD 及び DLT を 特定する。 ・本剤の RP2D を 検討する。 ・本剤の薬物動態 学的プロファイル を評価する。 ・ <i>ALK</i> 融合遺伝子 陽性又は EGFR の 変異を有する NSCLC 及び、 本剤の標的変異を 有するその他の がんを対象とし て、本剤の抗腫 瘍効果を予備的 に評価する。 ・分子生物学的 評価を含む探 索的な解析を 行う。	ブリグチニブ 30～ 300 mg QD、経口 投与	合計 137 例 <i>ALK</i> 融合遺伝子 陽性 NSCLC 79/137 例 (このうち、クリ ゾチニブ治療 歴有り 71 例、 無し 8 例)	評価
AP26113-13-102 第 1 相 (海外) 終了 5.3.3.3-1	健康被験者 二重盲検、ラン ダム化、プラセ ボ対照、用量 漸増、単回投 与	・日本人と白人の 健康被験者を 対象として、 ブリグチニブ 90 mg、120 mg、 180 mg を単 回投与した際 の薬物動態を 評価する。	ブリグチニブ 90 mg、120 mg、 180 mg 又は プラセボを 経口投与	合計 48 例 90 mg : 12 例 120 mg : 12 例 180 mg : 12 例 プラセボ : 12 例 日本人 : 24 例 白人 : 24 例	評価

表 2.5.1.4-1 本申請の臨床データパッケージ (続き)

試験番号、相 (実施地域) ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	主目的	用法・用量	登録被験者数	評価 / 参考
AP26113-13-301 (ALTA-1L 試験) 第3相 (海外) 実施中 5.3.5.1-1	ALK-TKIによる治療歴のない局所進行又は転移を有するALK融合遺伝子陽性NSCLC患者多施設共同、ランダム化、オープン	・ALK-TKIによる治療歴のない局所進行又は転移を有するALK融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象に、本剤とクリゾチニブの有効性をPFSに基づき比較する。	A群:ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QDで7日間投与後に増量)、経口投与 B群:クリゾチニブ 250 mg BID、経口投与	合計 275 例 2群にランダム割付 A群 137 例 B群 138 例	評価
AP26113-13-103 第1相 (海外) 終了 5.3.3.4-1	健康被験者 オープン、ランダム化、2期クロスオーバー	・健康被験者を対象として、ブリグチニブを高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与した際の、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する。	ブリグチニブ 180 mg (6×30 mg錠)、経口投与	10 例	参考
AP26113-13-104 第1相 (海外) 終了 5.3.3.1-1	健康男性 オープン、単回投与	・健康な男性被験者を対象として、 <sup>14</sup> C-ブリグチニブ及びその代謝物の吸収と排泄を評価する。 ・血漿中、尿中、糞便中の代謝物を特定し、濃度を測定する。	ブリグチニブ 180 mg (ブリグチニブを10 mg/mL含有する経口液 18 ml)	6 例	参考
AP26113-15-105 第1相 (海外) 終了 5.3.3.4-3	健康被験者 3パート、オープン、1順序クロスオーバー	・健康被験者を対象として、ブリグチニブを単回投与した際にゲムフィブロジル、リファンピシン、イトラコナゾールがブリグチニブの薬物動態に与える影響を評価する。	パート1:ブリグチニブ 90 mg、ゲムフィブロジル 600 mg BID パート2:ブリグチニブ 180 mg、リファンピシン 600 mg QD パート3:ブリグチニブ 90 mg、イトラコナゾール 200 mg BID	合計 60 例 パート1: 20 例 パート2: 20 例 パート3: 20 例	参考
AP26113-15-106 第1相 (海外) 終了 5.3.1.2-1	健康被験者 オープン、ランダム化、2期クロスオーバー	・健康被験者に同用量を投与した際の、ブリグチニブ 30 mg 錠と 90 mg 錠の生物学的同等性を検討する。	ブリグチニブ 3×30 mg 錠又は 1×90 mg 錠を経口投与	36 例	参考
AP26113-15-107 第1相 (海外) 終了 5.3.3.3-2	慢性肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者 オープン、単回投与、並行群間	・慢性肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ 90 mg の薬物動態を比較し、評価する。	ブリグチニブ 1×90 mg 錠を経口投与	合計 27 例 健康被験者 9 例 慢性肝機能障害患者 18 例 (Child-Pugh 分類 A: 6 例、B: 6 例、C: 6 例)	参考






- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Camidge DR, Doebele RC. Treating ALK-positive lung cancer--early successes and future challenges. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(5):268-77.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Ou SH, Klempner 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.

- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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)
- [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.

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

ブリグチニブの市販用製剤は、即放性の経口フィルムコーティング錠であり、海外では、30 mg、90 mg 及び 180 mg の3つの含量で供給されている。日本では、このうち 30 mg 及び 90 mg の2つの含量の製剤が市販予定である。

ブリグチニブの製剤では、経口固形製剤に使用されてきた従来の医薬品添加剤及び新添加剤として疎水性コロイド状シリカが使用されている。組成比と質量比は両含量製剤間で同一である。ブリグチニブ製剤は、、混合、打錠、フィルムコーティングなど標準的な工程を用いて製造される。

ブリグチニブの開発過程において、カプセル剤及び錠剤（処方1、処方2及び処方3）が使用されたものの、開発初期に実施した AP26113-11-101 試験の一部及びマスバランス試験（AP26113-11-104 試験）を除くすべての臨床試験で市販用製剤である処方3の製剤が使用された。市販用製剤処方の異なる3含量製剤（30 mg 錠、90 mg 錠及び 180 mg 錠）について、生物学的同等性試験（AP26113-15-106 試験及び AP26113-16-110 試験）を実施した。生物学的同等性試験の結果から市販用製剤処方の異なる含量の製剤は生物学的に同等であることが確認された。食事の影響を検討する試験（AP26113-13-103 試験及び AP26113-16-109 試験）では、市販用製剤である 30 mg 錠及び 90 mg 錠を使用した。いずれの製剤においても  $C_{max}$  は食事により約 13%～約 24%低下し、幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲に収まらなかったが、 $AUC_{last}$  及び  $AUC_{\infty}$  の幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった。食事はブリグチニブの全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさないことが示されたことから、ブリグチニブを経口投与するにあたって食事に関する条件は不要と判断した。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ブリグチニブの臨床薬理試験の目的は、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者におけるブリグチニブの薬物動態プロファイルを明らかにすること、並びに健康被験者及び患者でのブリグチニブの薬物動態に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を評価することであった。ヒト生体試料を用いた非臨床試験に加えて、患者を対象とした臨床試験 4 試験及び健康被験者を対象とした臨床試験 9 試験の成績によりブリグチニブの臨床薬物動態を評価した。

日本人におけるブリグチニブの薬物動態については、海外第 1 相試験 (AP26113-13-102 試験) での日本人及び外国人健康被験者間でのブリグチニブの単回投与時の薬物動態の比較、国内第 2 相試験 (Brigatinib-2001 試験) での日本人患者における単回投与後及び定常状態でのブリグチニブの薬物動態の検討、並びに海外臨床試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデル及び Brigatinib-2001 試験で得られた薬物濃度データを用いたベイズ推定による日本人患者におけるブリグチニブの薬物動態の評価を行った。

#### 2.5.3.1 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者におけるブリグチニブの薬物動態

AP26113-11-101 試験において、外国人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC を含む進行期悪性腫瘍患者にブリグチニブを単回又は反復投与したとき、ブリグチニブは経口投与後速やかに吸収され、投与後 1~4 時間で最高血漿中濃度に到達した。消失は二相性であり、単回投与及び反復投与のいずれにおいても、ブリグチニブの全身曝露量は 30~240 mg の用量範囲で用量依存的に増加した。また、60~240 mg の用量範囲では、ブリグチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  は用量に比例して増加した。90 mg 及び 180 mg QD 投与時の定常状態における  $C_{max,ss}$  の幾何平均値 (%CV) はそれぞれ 552.02 ng/mL (48.9%) 及び 1451.7 ng/mL (59.9%)、 $AUC_{\tau,ss}$  の幾何平均値はそれぞれ 8164.6 h·ng/mL (44.6%) 及び 20276 h·ng/mL (61.6%) であった。180 mg QD 投与では、評価可能な被験者 63 例での定常状態における見かけのクリアランス ( $CL/F_{ss}$ )、見かけの分布容積 ( $V_z/F$ ) 及び  $t_{1/2z}$  の幾何平均値 (%CV) は、それぞれ 8.88 L/h (47.1%)、306.6 L (58.2%) 及び 23.9 時間 (29.9%) であった。また、180 mg QD 投与の累積係数の平均値 (SD) は 2.1 (0.4) であった。

AP26113-13-201 試験において、外国人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にブリグチニブを 90 mg QD 及び 7 日間の 90 mg QD の導入期間の後に 180 mg QD 連日経口投与 (90 mg QD → 180 mg QD) で投与したとき、サイクル 2、3、4 及び 5 の定常状態におけるブリグチニブのトラフ濃度の幾何平均値はサイクルによらず概ね一定であり、90 mg QD と 90 mg QD → 180 mg QD で、それぞれ 168.2~225.5 ng/mL 及び 398.0~466.9 ng/mL であった。これらの値は、AP26113-11-101 試験の 90 mg QD 及び 180 mg QD 投与時のサイクル 2 の 1 日目 (C2D1、以下同様のルールにてサイクル及び投与日を記載する) の  $C_{24}$  の幾何平均値 (それぞれ 226.3 及び 519.9 ng/mL) と同程度であった。

Brigatinib-2001 試験において、進行期の日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に、ブリグチニブを 90 mg QD → 180 mg QD で投与したとき、 $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  の幾何平均値 (%CV) は、C1D1 でそれぞれ 414.0 ng/mL (53.3%) 及び 5045 h·ng/mL (45.6%)、並びに C1D22 でそれぞれ 2119 ng/mL (68.7%) 及び 31130 h·ng/mL (61.7%) であった。

### 2.5.3.2 薬物動態学的特性

#### 2.5.3.2.1 吸収

ブリグチニブは静脈内投与された経験がなく、絶対的バイオアベイラビリティの評価は行っていない。

ブリグチニブの C2BBel 細胞における見かけの透過係数 ( $P_{app}$ ) は、ヒトにおいて中等度から良好な経口吸収を示す薬剤の値と同程度であった (2.6.4.3.1)。

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にブリグチニブを経口投与したとき、ブリグチニブは速やかに吸収され、用量 30 mg~240 mg QD の範囲で  $t_{max}$  の中央値は 1~4 時間であった (AP26113-11-101 試験)。

#### 2.5.3.2.2 分布

ブリグチニブの *in vitro* における血漿蛋白結合率は 65.7% であり、明らかな濃度依存性は認められなかった (2.6.4.4.1)。平均血液-血漿分配比は 0.69 であった (2.6.4.4.2)。臨床試験 2 試験 (AP26113-15-107 試験及び AP26113-15-108 試験) でブリグチニブを投与した健康被験者から採取した血漿を用いた *ex vivo* での血漿蛋白結合率は、2 試験共に *in vitro* での結果よりも高く、それぞれ 91.5% 及び 90.8% であった。

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にブリグチニブを 180 mg QD で投与したときの、定常状態における  $V_z/F$  の幾何平均値 (CV%) は 306.6 L (58.2%) であり、中程度の組織移行性が示唆された。

*In vitro* のトランスポーター試験の結果、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 の基質ではないことが示唆された (2.6.4.7.3)。

#### 2.5.3.2.3 代謝及び排泄

*In vitro* 代謝試験の結果、CYP2C8 及び CYP3A4 はブリグチニブの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 誘導薬及び阻害薬は、ブリグチニブの薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された (2.6.4.5.1)。

AP26113-13-104 試験において健康被験者に [ $^{14}C$ ]ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したとき、循環血中の主な放射能の成分は未変化体であった (血漿中放射能の 91.5%)。最も多く検出された代謝物は N-脱メチル化体 (AP26123) であり、血漿中放射能の 3.5% であった。AP26123 以外に血漿中総放射能の 2% を超える代謝物は検出されなかった。ヒトにおけるブリグチニブの主要代謝経路は、N-脱メチル化及びシステイン抱合であった。経口投与した [ $^{14}C$ ]ブリグチニブ 180 mg のうち、47.87%、26.88% 及び 9.09% の放射能がそれぞれ未変化体、N-脱メチル化体 (AP26123) 及びシステイン抱合体として尿中及び糞便中に排泄された。また、同試験での放射能の総回収率は 89.75%  $\pm$  1.44% (平均値  $\pm$  SD) であり、そのうち 24.99%  $\pm$  1.89% が尿中に、64.76%  $\pm$  2.36% が糞便中に回収された。このことから、[ $^{14}C$ ]ブリグチニブの消失には尿中排泄も寄与するものの、主要な排泄経路は糞便中であることが示された。

### 2.5.3.3 内因性要因

#### 2.5.3.3.1 母集団薬物動態解析

臨床試験 5 試験（AP26113-11-101 試験、AP26113-13-102 試験、AP26113-13-103 試験、AP26113-15-105 試験及び AP26113-13-201 試験）の 442 例（健康被験者 105 例及びがん患者 337 例）のプールデータを用いて母集団薬物動態解析を実施し、ブリグチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因（性別、年齢、体重、人種、血清アルブミン、腎機能、肝機能等）の影響を評価した。

ブリグチニブを経口投与したときの血漿中ブリグチニブの薬物動態を最も適切に説明できるモデルは、トランジットコンパートメントを有する一次速度過程の吸収及び線形消失を伴う 3 コンパートメントモデルであった。共変量解析において、血清アルブミン値又は健康状態を組み込んだモデルで CL/F の個体間変動が 5%以上減少した。しかしながら、健康状態は血清アルブミン値と交絡しており、より重症の患者で血清アルブミン値が低いことが確認されたことから、血清アルブミン値のみを CL/F に影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込んだ。

共変量解析の結果、血清アルブミン値は CL/F に影響を及ぼす共変量であった。血清アルブミン値の中央値 38 g/L の被験者ではブリグチニブの CL/F は 10.6 L/h であるが、解析対象集団の 5 及び 95 パーセンタイルの血清アルブミン値を有する被験者では、CL/F が 8.28～12.7 L/h と、それぞれ約 22%低値及び 20%高値であると予想された。

さらに、血清アルブミン値以外にブリグチニブの曝露量に対して明らかに影響を及ぼす共変量がないことを確認するために、ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの個々の被験者の AUC の推定値と共変量との関係について検討した。連続変数である年齢、体重、ALT、AST、ビリルビン、及び eGFR については、各変数の中央値において予測された AUC に対する各変数の 5 又は 95 パーセンタイルにおいて推定された AUC の相対差（差の%）はすべて 25%未満であり、解析対象集団における事後推定の AUC の変動（モデルに基づくシミュレーションで推定された AUC の中央値に対する 5 又は 95 パーセンタイルの相対差は -52%及び 140%）に比べて十分小さいと考えられた。同様に、カテゴリ変数である人種、健康状態（健康被験者/患者）、及び性別については、各層で推定された AUC と最も多くみられた層で推定された AUC とを比較したときの相対差は、血清アルブミン値と交絡している健康状態を除き AUC の個体間変動（30%）を下回った。CL/F に対する血清アルブミン値の影響を考慮すると、患者でのブリグチニブの曝露量は健康被験者と類似していると考えられた。ALT、AST 及びビリルビンについて中央値、5 又は 95 パーセンタイルで比較した結果、正常値範囲内から正常範囲上限の 3～4 倍までの検査値が含まれていたにもかかわらず、ブリグチニブの曝露量の事後推定値は重複していた。同様に、軽度腎機能障害（eGFR 60 から <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）及び中等度腎機能障害（eGFR 30 から <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）では、正常な腎機能と同様のブリグチニブの曝露量を示した。体重（中央値 73 kg と 5 又は 95 パーセンタイルとの比較）、性別（男女比較）、及び人種（黒人と白人、アジア人と白人、及びその他と白人との比較）は、血清アルブミン値が 38 g/L の曝露量が中央値に集中する母集団と同様のブリグチニブの曝露量を示した。

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

構築した母集団薬物動態モデル及び AP26113-13-301 試験 (ALTA-1L 試験) で得られた薬物濃度データを用いて、ベイズ推定により同試験の ALK-TKI 未治療患者における個々の曝露量を推定した。この母集団薬物動態解析の主な目的は、AP26113-13-301 試験の患者の曝露量を事後推定し、その後に実施する曝露-反応 (ER) 解析で曝露量の指標として使用することであった。また、この母集団薬物動態解析は既存モデルの外部データを用いた検証でもあった。診断プロットから、AP26113-13-301 試験で得られたブリグチニブ濃度の実測値とベイズ推定による予測値がよく一致していることが確認でき、ALK-TKI 未治療患者データを用いた ER 解析のための個々の曝露量の指標を算出する際に頑健な値が得られることが示された。正式な共変量探索は行われていないが、定常状態におけるブリグチニブ濃度実測値を用量で標準化したブリグチニブの曝露量の事後解析において、AP26113-13-301 試験データセットで示された値の範囲で、年齢、体重、性別、人種、肝機能、及び腎機能の共変量は、ブリグチニブの曝露量に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさず、以前に報告された母集団薬物動態解析の結論と同様の結果であった。また、AP26113-13-301 試験の患者 (一次治療) におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ及び推定全身曝露量は、AP26113-13-201 試験の患者 (二次治療) と同様であった。

#### 2.5.3.3.2 日本人及び外国人における薬物動態の比較

日本人及び白人健康被験者にブリグチニブを単回経口投与し、民族間での薬物動態学的パラメータを比較した (AP26113-13-102 試験)。ブリグチニブ 90 mg、120 mg 又は 180 mg を日本人及び白人健康被験者に単回投与したとき、各用量でのブリグチニブの  $C_{max}$  及び  $AUC_{24}$  の幾何平均値は、日本人被験者で白人被験者のそれぞれ 0.93~1.12 倍及び 0.87~1.00 倍であった。比較的大きな被験者間変動を考慮すると、検討した用量範囲において、白人及び日本人健康被験者間で単回投与時のブリグチニブの全身曝露量に大きな差はないと考えられた。

前述の海外臨床試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデル及び国内第 2 相試験 (Brigatinib-2001 試験) で得られた薬物濃度データを用いて、ベイズ推定により日本人患者におけるブリグチニブの薬物動態を評価し、海外第 2 相試験 (AP26113-13-201 試験) の西洋人 (アジア人を除く全人種) 患者における薬物動態と比較した。180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの一日曝露量 (AUC) の推定値の平均値は西洋人患者に比べて日本人患者で若干高かったものの、90% 予測区間の大部分は重なっていた。また、この AUC の推定値と人種 (西洋人 vs. 日本人) との関係性を、人種を予測因子とした線形回帰モデルを用いて検討した結果、AUC の推定値の相対差は、西洋人患者と比較して日本人患者で +25% であり、AUC の推定値の個体間変動を下回った。このことから、日本人と西洋人の患者間でブリグチニブの曝露量 (AUC) に臨床的に意味のある差はないことが確認された。

#### 2.5.3.3.3 肝及び腎機能障害

これまでに実施した臨床試験 (ただし、肝機能障害の影響を検討した AP26113-15-107 試験を除く) では、ベースライン時の AST 及び ALT が ULN の 2.5 倍以上の患者は除外されている (ただし、肝臓の転移性病変が存在する場合は、ULN の 5 倍以上の患者を除外)。また、ベースライン時の血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍又は 2.0 倍以上の患者も除外されている。

肝機能がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の ALT、AST、ビリルビンはモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかったため最終モデルには組み込まなかった。また、ALT、AST、ビリルビンをそれぞれ予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、ALT、AST、ビリルビンはブリグチニブの曝露量に対して影響を及ぼさないと考えられた。

AP26113-15-107 試験において、非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータは、健康被験者、並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者で同程度であった。このことから軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者におけるブリグチニブの用量変更は必要ないと判断した。重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）では、非結合形ブリグチニブの全身曝露が増加した（ $AUC_{0-\infty}$ において 37%増加）。このことから、重度肝機能障害患者に本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮することが推奨される。

これまでに実施した臨床試験では、軽度（ $eGFR$  60～89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）又は中等度（ $eGFR$  30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）の腎機能障害を有する被験者が組み入れられており、上述の母集団薬物動態解析に用いた 442 例のうち、209 例が軽度腎機能障害を、44 例が中等度腎機能障害を有していた。 $eGFR$  がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の  $eGFR$  はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかったため最終モデルには組み込まなかった。また、 $eGFR$  を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、ブリグチニブの薬物動態は、腎機能が正常、並びに、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者において類似していることが示唆された。

AP26113-15-108 試験において、重度腎機能障害患者（ $eGFR < 30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）では腎機能が正常な健康被験者（ $eGFR \geq 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）に比べて非結合形ブリグチニブの全身曝露（ $AUC_{0-\infty}$ ）が 92%高値であった。このことから、重度腎機能障害患者に本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮することが推奨される。

#### 2.5.3.4 外因性要因

##### 2.5.3.4.1 食事の影響

前述のとおり、食事はブリグチニブの全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさないことが示されたことから、ブリグチニブを経口投与するにあたって食事に関する条件は不要と判断した（2.5.2）。

##### 2.5.3.4.2 CYP2C8 の阻害薬、並びに CYP3A の阻害薬及び誘導薬の影響

AP26113-15-105 試験において、ゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）、リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬）が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ゲムフィブロジル 600 mg BID の連日反復投与とブリグチニブ 90 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの  $C_{max}$  は 41%低下し、

AUC<sub>∞</sub>及び AUC<sub>120</sub> はそれぞれ 11.5%及び 14.7%減少し、CL/F は 19.7%上昇した。ゲムフィブロジルとの併用によりブリグチニブの曝露量は低下したものの、各パラメータの低下の程度は、定常状態で一般的に認められている被験者間変動の範囲に収まるものであった。In vivo におけるブリグチニブのクリアランスに対して CYP2C8 の寄与は大きくないと推察されることから、CYP2C8 の強い阻害薬との併用の際にブリグチニブの用量を変更する必要はないと判断した。イトラコナゾール 200 mg BID の連日反復投与とブリグチニブ 90 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの C<sub>max</sub> は 21.2%上昇し、AUC<sub>∞</sub>は 101.2%増加した。したがって、ブリグチニブと CYP3A の強い阻害薬との併用は避けるべきと考えた。CYP3A の強い阻害薬との併用が避けられない場合は、ブリグチニブの減量を考慮すること。リファンピシン 600 mg QD の連日反復投与とブリグチニブ 180 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの C<sub>max</sub> は 59.5%低下し、AUC<sub>∞</sub>は、80.4%減少した。したがって、ブリグチニブと CYP3A の強い誘導薬との併用は避けるべきと判断した。

さらに、PBPK モデルを用いて、中程度の CYP3A 阻害薬又は誘導薬が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響について評価した。ブリグチニブの PBPK 最終モデルは、in vitro 及び in vivo の両データに基づく、CYP3A4 及び CYP2C8 による代謝及び腎排泄のマイナーコンポーネントを考慮したモデルであった。PKPB モデルによるシミュレーションでは、CYP3A の中程度の阻害薬（ベラパミル及びジルチアゼム等）との併用によりブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 40%増加することが示された。したがって、ブリグチニブと CYP3A の中程度の阻害薬との併用は避けるべきと判断した。CYP3A の中程度の誘導薬については、PKPB モデルによるシミュレーションにおいて CYP3A の中程度の誘導薬（エファビレンツ）との併用によりブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 50%減少することが示された。したがって、ブリグチニブと CYP3A の中程度の誘導薬との併用は避けるべきと判断した。

#### 2.5.3.4.3 ブリグチニブが他の薬剤に及ぼす影響

##### 2.5.3.4.3.1 CYP の基質

In vitro 試験の結果から、ブリグチニブ及びその代謝物 AP26123 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 による代謝を主な消失経路とする薬剤に対して、in vivo でその作用を阻害するような薬物動態学的薬物相互作用を示さないと予想される。また、ブリグチニブは、CYP3A 及び CYP2C による代謝を主な消失経路とする薬剤の代謝を誘導する可能性があるものの、ブリグチニブの臨床使用時に認められる濃度において、CYP3A 及び CYP2C の基質との間で臨床的に意味のある薬物動態学的薬物相互作用を示す可能性は低いと予想される。

##### 2.5.3.4.3.2 薬物トランスポーター

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 の基質ではない(2.6.4.7.3)。ブリグチニブが in vitro で高い溶解性と高い膜透過性を示すことを考えると、P-gp、BCRP 及び OATP1A2 阻害薬がブリグチニブの血漿中濃度を増加させる可能性は低い。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が弱く、臨床使用においてこれらのトランスポーターと薬物動態学的薬物相互作用

を起こす可能性は低いと考えられる。また、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 (2.4.3.6.3)。

#### 2.5.3.5 心室再分極に対する影響

GLP 非準拠の hERG アッセイにおいて、最大臨床用量である 180 mg が投与される被験者で QTc 間隔が延長するリスクは最小限であることが示唆された (2.6.2.4.1)。

AP26113-11-101 試験において、ブリグチニブが進行期悪性腫瘍患者の QT/QTc 間隔に影響を及ぼす可能性について検討した。心電図解析対象は、30～300 mg のいずれかの治験薬投与を受け、少なくともベースライン時の 1 回とベースライン後の 1 回心電図測定を受けたすべての被験者とした。心電図は、中央検査機関で収集され、独立した心臓専門医によって解析された。さらに、心電図測定データ及び対応する血漿中ブリグチニブ濃度データが同一時点で得られているすべての被験者を対象として PK/PD 解析を実施した。心電図解析の結果、ブリグチニブが心室脱分極 (QRS 間隔で評価) に及ぼすような心電図上の徴候は認められなかった。PR 間隔の延長傾向が認められたが、用量との明確な関連性は認められなかった。測定時点ごとの解析及び探索的な PK/PD 解析から、心拍数に対する軽微な影響が認められたが、この心拍数のわずかな減少は臨床的に重要なものではなかった。中心傾向又は異常値分析により、心室再分極の変化を示す所見は認められなかった。PK/PD 解析においても、心室再分極及ぼす影響は認められなかった。以上のことから、ブリグチニブは心臓に対する安全性リスクをもたらさないことが示唆された。

#### 2.5.3.6 曝露－反応解析

上述の母集団薬物動態モデルを使用して、AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験における個々の被験者のブリグチニブの曝露量を推定し、有効性及び安全性評価項目について ER 関係を評価した。曝露－有効性解析では、90 mg QD 又は 90 mg QD に続いて 180 mg QD の投与を受け、治験薬投与後の画像評価を少なくとも 1 回実施した ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした。また、曝露－安全性解析では、いずれかの用量での投与を受け、治験薬投与後の検査を少なくとも 1 回実施した固形がん患者を対象とした。

時間平均の曝露を指標とした検討では、PFS、iPFS、ORR 及び iORR とこれらのイベント発現までの時間平均の AUC との間に ER 関係は認められなかった。一方、時変的な曝露を指標とした解析では、Cox 比例ハザードモデル及びパラメトリック TTE モデルでは PFS 及び iPFS の経時変化が適切に記述され、ブリグチニブの時変性の AUC を予測因子とした場合、統計的に有意な曝露と有効性の関係が認められた。これらのモデルにおいて、ブリグチニブの曝露量の増加に伴いハザード比が低下することが示唆された。また、PSF のパラメトリック TTE モデルに基づく推定ハザード比は 0.812 であり、ブリグチニブの曝露量 (AUC) が 2 倍増になると、任意の時点での死亡率又は進行率が 18.8%低下することが示唆された。TTE モデル (投与中断なしと仮定) で推定した PFS の中央値は 90 mg QD 及び 180 mg QD の用法・用量でそれぞれ 12.0 及び 14.7 カ月であった。また、TTE モデルで推定した iPFS の中央値は 90 mg QD 及び 180 mg QD の用法・用量でそれぞれ 15.1 及び 19.2 カ月であった。TTE モデル

で推定した6ヵ月生存率は90 mg QD 及び180 mg QD の用法・用量でそれぞれ91.1%及び92.7%であり、12ヵ月生存率はそれぞれ80.8%及び84.7%であった。

ロジスティック回帰分析において、Grade 2 以上のアミラーゼ増加及びGrade 2 以上の発疹とブリグチニブの曝露量との間に有意なER 関係が認められ、ブリグチニブの曝露量が高いほど有害事象の発現リスクが高くなることが示唆された。Grade 2 以上のアミラーゼ増加が発現する確率は90 mg QD 及び180 mg QD の用法・用量でそれぞれ5.05%及び7.95%であった。また、Grade 2 以上の発疹が発現する確率は90 mg QD 及び180 mg QD の用法・用量でそれぞれ5.92%及び9.53%であった。本解析で検討した他の安全性評価項目（Grade 2 以上のCPK、リパーゼ、AST、ALTの上昇、並びにGrade 2 以上の高血糖、高血圧、及び徐脈）に、臨床的に意味のあるER 関係は認められなかった。なお、肺関連事象及びEOPEについても検討したが、肺関連事象及びEOPEの有害事象数及びEOPEの時間推移の情報が限られているため、ER 関係を推定できなかった。

さらに、母集団薬物動態モデルから推定したベイズ推定モデルパラメータを使用して、AP26113-13-301 試験におけるALK-TKI未治療患者の個々のブリグチニブの曝露量を推定し、有効性及び安全性評価項目についてER 関係を評価した。ブリグチニブの曝露量はPFSの有意な予測因子ではなかった。ブリグチニブの曝露量とORRの間に有意な関係性は認められなかったが、ブリグチニブの曝露量とiORRとの間には統計学的に有意な関係性が認められ、曝露量が高いほどiORRが高くなることが示された。Grade 3 以上のリパーゼ増加及びGrade 2 以上のアミラーゼ上昇を除いて、ブリグチニブの曝露量と曝露-安全性解析で評価した有害事象の発現確率との間に有意な関係性は認められなかった。さらに、ブリグチニブの曝露量と減量が最初に発生するまでの時間との間に明確な関係性は認められなかった。これらの結果は、7日間の90 mg QDの後に180 mg QDに増量というALK融合遺伝子陽性のNSCLC患者の一次治療で予定しているブリグチニブの用法・用量の良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。

## 2.5.4 有効性の概括評価

### 2.5.4.1 有効性評価に用いた試験

本剤の臨床的有効性の評価では、2001 試験（国内第 2 相試験）、201 試験（海外第 2 相試験）、101 試験（海外第 1/2 相試験）、301 試験（海外第 3 相試験）の計 4 試験を用いた。各試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示した。

2001 試験（国内第 2 相試験）及び 201 試験（海外第 2 相試験）は、ALK-TKI による治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する有効性の主要な根拠として用いた。301 試験（海外第 3 相試験）は、ALK-TKI の治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する有効性の主要な根拠として用いた。これらの試験の成績は評価資料として添付した。

2001 試験は安全性評価リードインパート、再燃例対象拡大パート、TKI 未治療例対象拡大コホートから構成される実施中の試験である。再燃例対象拡大パートはアレクチニブによる治療歴を有する患者を対象としたメインコホートとその他の ALK-TKI による治療歴を有する患者を対象としたサブコホートで構成される。本申請の有効性の評価には、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートの成績を使用し、特に記載のない限り主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）の成績を記載した。また、より成熟したデータを得る目的で実施した追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）の成績を 2.5.4.3.2.8、2.5.4.3.3.5 及び 2.5.4.3.4.1（4）に記載した。

201 試験はクリゾチニブによる治療歴を有する患者を対象とした実施中の試験であり、主要解析は 2016 年 5 月 31 日データカットオフであるが、最新の結果として 2017 年 9 月 29 日データカットオフの試験成績が得られている。これらの試験成績は一貫しており、本申請の有効性評価には、より成熟したデータである 2017 年 9 月 29 日データカットオフの成績を使用した。

301 試験（海外第 3 相試験）は、ALK-TKI の治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤の有効性をクリゾチニブと比較する実施中のランダム化非盲検試験である。主要解析は 2018 年 2 月 19 日データカットオフであるが、最新の結果として 2019 年 6 月 28 日データカットオフの試験成績が得られている。これらの試験成績は一貫しており、より成熟した 2019 年 6 月 28 日データカットオフの成績を記載した。なお、クリゾチニブ群にランダム化された患者は進行（PD）後に本剤の治療に切り替えることが可能であり、切り替えた患者（61 例、Crossover Population）の成績については、クリゾチニブ治療後の本剤の有効性を補足する目的で一部記載した。

101 試験（海外第 1/2 相試験）は、本剤の推奨用法・用量に関する根拠として用いており、評価資料として添付した。

なお、臨床的有効性の評価ではデータを併合せず、試験ごとに検討した。

### 2.5.4.2 試験デザイン

2001 試験、201 試験、301 試験の試験デザインの概要を表 2.5.4.2-1 に示し、詳細は 2.7.3.1.2 に記載した。101 試験の試験デザインは 2.7.6.3 に記載した。

2001 試験の主要評価項目は、アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ治療後の患者（メインコホート）における独立画像評価委員会（IRC）判定により確定した客観的奏効率（ORR）であり、閾値奏効率を 15%と設定した。主要解析はメインコホートの 47

例が Cycle 7 の 1 日目の腫瘍評価を完了した後に実施した。2 ステージのデザインを使用し、メインコホートの最初の 29 例を対象とした中間解析での確定 ORR が 9/29 例であった場合は主要解析で 12/47 例以上、中間解析での確定 ORR が 4~8/29 例の場合は主要解析で 13/47 例以上の確定 ORR が得られた場合に、本剤の十分な有効性を示したことが確認されるものとした。

201 試験の主要評価項目は治験責任医師判定により確定した ORR とした。

いずれの試験も ORR は固形がんの治療効果判定規準 (RECIST) 第 1.1 版に基づく奏効が完全奏効 (CR) 又は部分奏効 (PR) と確定した患者の割合と定義し、初回の奏効から 4 週以降に画像で奏効の継続が確認された場合に確定とした。

表 2.5.4.2-1 有効性の評価に用いた主な臨床試験の概要

試験番号 実施国	試験デザイン/対象疾患	有効性評価項目	用法・用量	有効性評価 例数
2001 試験 国内	第2相、多施設共同、単群、オープン 1剤以上の ALK-TKI 治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者  安全性評価リードインパート：ALK-TKI の前治療数を問わない 再燃例拡大パート メインコホート：アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブを投与された患者 サブコホート：上記の他の組み合わせの ALK-TKI を2剤まで投与された患者	主要評価項目： ・再燃例対象拡大パートメインコホートの ORR (IRC 判定) 副次評価項目： ・ ORR (治験責任医師判定) ・ ORR、DOR、PFS、DCR、奏効までの期間 (IRC 判定) ・ OS ・ 脳転移病変を有する患者の iORR、iDOR、iPFS (IRC 判定) ・ 治療期間 ・ HRQOL/PRO	ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で7日間投与後に増量)、経口投与	全患者 (FAS) : 72 例 うち、安全性評価リードインパート : 9 例 再燃例対象拡大パートメインコホート (FAS-P) : 47 例 サブコホート : 16 例
201 試験 海外 (米国、カナダ、欧州、オーストラリア、アジア)	第2相、多施設共同、ランダム化、2群、オープン クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	主要評価項目： ・ ORR (治験責任医師判定) 副次評価項目： ・ ORR (IRC 判定(a)) ・ DOR、PFS、DCR、奏効までの期間 (治験責任医師判定及び IRC 判定) ・ OS ・ 活動性脳転移病変を有する患者の iORR/iPFS (IRC 判定) ・ 治療期間 ・ HRQOL	A 群：ブリグチニブ 90 mg QD、経口投与 B 群：ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で7日間投与後に増量)、経口投与	ITT Population A 群：112 例 B 群：110 例
301 試験 海外 (米国、カナダ、欧州、アジア太平洋地域)	第3相、多施設共同ランダム化、オープン ALK 阻害剤による治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	主要評価項目： ・ PFS (BIRC 判定) 重要な副次評価項目： ・ ORR (BIRC 判定) ・ iORR、iPFS (BIRC 判定) ・ OS その他の副次評価項目： ・ DOR、奏効までの期間、DCR (BIRC 判定) HRQOL	A 群：ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で7日間投与後に増量)、経口投与 B 群：クリゾチニブ 250 mg BID、経口投与 Crossover Population (b)：ブリグチニブ 180 mg QD (90 mg QD で7日間投与後に増量)、経口投与	ITT Population A 群：137 例 B 群：138 例 Crossover Population (b)：61 例

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、BID：1日2回、BIRC：盲検化された独立画像評価委員会、DCR：病勢コントロール率、DOR：奏効期間、FAS：最大の解析対象集団、FAS-P：FASのうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の47例の被験者、HRQOL：健康関連 QOL、iDOR：頭蓋内奏効期間、iORR：頭蓋内容観的奏効率、iPFS：頭蓋内無増悪生存期間、IRC：独立画像評価委員会、ITT：intent-to-treat、NSCLC：非小細胞肺癌、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、PRO：患者報告アウトカム、QD：1日1回、TKI：チロシンキナーゼ阻害剤。

(a) 主要評価項目は治験責任医師判定による ORR であり、IRC 判定による ORR は感度分析に使用した。

(b) B 群では、BIRC の判定による PD 後、又は脳への放射線療法を受けた後に治験責任医師の判断と治験依頼者との合意に基づいて本剤へのクロスオーバー治療を認めるものとした。この場合は最低10日間のウォッシュアウト期間を設けた後に本剤を90 mg QD→180 mg QD で投与するものとした。

### 2.5.4.3 二次治療としての有効性(2001 試験、201 試験及び 301 試験の Crossover Population)

#### 2.5.4.3.1 二次治療として本剤を投与した ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者集団

2001 試験では、アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ（使用の順序は問わない）の前治療歴があり、本剤を投与されたメインコホート 47 例を FAS-P として、主要評価項目の解析対象とした。また、その他の組み合わせを含む 2 剤までの ALK-TKI（安全性評価リードインパートの 1 例のみ 3 剤の ALK-TKI）の前治療歴があり、本剤を投与された全ての再燃例 72 例を最大の解析対象集団（FAS）に含め、有効性の解析対象とした。

201 試験ではクリゾチニブ治療下で PD となった患者 222 例が登録され、112 例が A 群 (90 mg QD)、110 例が B 群 (90 mg QD→180 mg QD) にランダム化された。この 222 例を intent-to-treat (ITT) Population とし、有効性の解析対象とした。

301 試験では、クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、PD 後に本剤による治療に切り替えた 61 例（Crossover Population）について記載した。

それぞれ前治療が異なることから、試験間の詳細な比較は行わなかった。本項には特に記載のない限り、2001 試験の FAS と 201 試験の全患者の結果を記載し、2001 試験の FAS-P、201 試験の A 群及び B 群の結果については 2.7.3.3.1 に示した。

#### 2.5.4.3.1.1 患者背景

2001 試験では年齢の中央値は 53.0 歳で、65 歳以上の患者の割合は 18.1%であった。若年層（20～49 歳）の患者の割合は 38.9%であり、75 歳以上の患者は 2.8%であった。男性患者が 44.4%、女性患者が 55.6%であった（表 2.7.3.3-3）。2001 試験は国内試験であり、全ての患者は日本人であった。

201 試験では、年齢の中央値は 54.0 歳であった。過半数（56.8%）の患者が女性であった。

全体の 66.7%が白人、31.1%がアジア人、1.4%が黒人又はアフリカ系アメリカ人であり、0.9%が人種不明と報告された（表 2.7.3.3-4）。

301 試験の Crossover Population では、年齢の中央値は 56.0 歳、女性の割合は 50.8%であり、人種は白人が 59.0%、アジア人が 41.0%であった。

#### 2.5.4.3.1.2 ベースライン時の疾患特性

2001 試験では、ベースラインでステージ IV であった患者は 97.2%であった。NSCLC の組織学的な分類は 97.2%で腺癌であった。初回診断時から治験薬投与開始までの期間の中央値は 28.85 ヶ月であった。喫煙歴のない患者は 51.4%であった。試験登録時の Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) は 56.9%の患者が 0、43.1%の患者が 1 であった。ALK-TKI の前治療歴は、FAS-P ではアレクチニブのみの患者が 35/47 例、アレクチニブ及びクリゾチニブの患者が 12/47 例であった。FAS では、アレクチニブのみの患者が 39/72 例、アレクチニブ及びセリチニブの患者が 9/72 例、クリゾチニブ及びアレクチニブの患者が 12/72 例、クリゾチニブのみの患者が 8/72 例、ロルラチニブのみの患者が 2/72 例、クリゾチニブ及びセリチニブの患者が 1/72 例、その他の患者が 1/72 例（安全性評価リードインパートに登録、治療歴はクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ）であった（表 2.7.3.3-5）。

201 試験では、ベースラインでステージ IV であった患者は全体の 97.7%であった。約 75%が 2 レジメン以上の全身抗悪性腫瘍療法（プラチナ製剤による化学療法を含む）の治療歴を

有した。NSCLC の組織学的な分類は 96.8% で腺癌であった。初回診断からの経過期間の中央値は 23.9 ヶ月であった。クリゾチニブは 95.9% で直近の前治療として使用されていた。喫煙歴のない患者 (60.4%) と過去に喫煙歴があるが現在は喫煙していない患者 (34.7%) の合計は約 95% であった。試験登録時の ECOG PS は 92.8% の患者で 0 又は 1 であった (表 2.7.3.3-6)。

#### 2.5.4.3.1.3 患者の内訳及び本剤への曝露

2001 試験では、データカットオフ時点で全体の 38.9% (28/72 例) が本剤の投与を継続しており、61.1% (44/72 例) が投与を中止した。最も多かった投与中止の理由は PD であった。死亡による投与中止は認められなかった。追跡調査期間中の死亡は 17 例に認められ、死因は全例が原疾患の悪化であった。全体の追跡調査期間の中央値は 10.60 ヶ月 (範囲: 1.5~19.6 ヶ月) であり、治療期間の中央値は 7.35 ヶ月 (範囲: 0.2~18.5 ヶ月) であった (表 2.7.3.3-1)。

201 試験では、データカットオフ時点で A 群の 24.1% (27 例)、B 群の 29.1% (32 例) が本剤の投与を継続していた。追跡調査期間の中央値は A 群が 19.56 ヶ月、B 群が 24.26 ヶ月であった。A 群にランダム化された 3 例は本剤の投与を受けなかった。治験薬を投与中止した患者の割合は両群で類似しており、投与中止の主な理由のうち、最も多かったのは両群ともに RECIST 第 1.1 版に基づく PD であった。RECIST 第 1.1 版に基づく PD を主な理由とした投与中止は、A 群 (48.2%) で B 群 (40.9%) より多く認められた。投与中止の主な理由が死亡であった患者は A 群 (8.9%) が B 群 (0.9%) よりも多かった。有害事象による投与中止は B 群 (10.9%) が A 群 (3.6%) よりも多かった (表 2.7.3.3-2)。

301 試験では、クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、61 例の患者が PD 後に本剤による治療に切り替えた (Crossover Population)。Crossover Population の本剤による治療期間の中央値は 10.87 ヶ月であり、本剤による治療での追跡調査期間の中央値は 14.40 ヶ月であった。最も多かった本剤の投与中止の理由は PD (20/61 例、32.8%) であった。

各試験の本剤の曝露については 2.7.4.1.2 に記載した。

#### 2.5.4.3.2 全身の有効性

2001 試験及び 201 試験の主要な全身の有効性の結果を表 2.5.4.3-1 に示し、詳細を 2.5.4.3.2.1 以降に記載した。301 試験の Crossover Population の成績は 2.5.4.3.2.7 に記載し、2001 試験の追加解析の成績は 2.5.4.3.2.8 に記載した。

表 2.5.4.3-1 2001 試験及び 201 試験の主な全身の有効性の結果の比較

Efficacy Parameter	Study 2001		Study 201	
	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N=72)	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N=110)
<b>IRC-Assessed Systemic ORR, DCR, Time to Response, and Best Response</b>				
Confirmed ORR <sup>a</sup> , n (%)	14 (30.6) <sup>d</sup>	22 (30.6)	57 (50.9)	62 (56.4)
95% CI	16.530, 44.165	20.238, 42.532	41.3, 60.5	46.6, 65.8
DCR <sup>c</sup> , n (%)	37 (78.7)	53 (73.6)	87 (77.7)	92 (83.6)
95% CI	64.336, 89.297	61.897, 83.305	68.8, 85.0	75.4, 90.0
<b>Time to Response</b>				
N	15 <sup>e</sup>	22	57	62
Median (standard deviation)	1.906 (1.3912)	1.873 (1.2007)	3.1 (3.78)	3.7 (4.31)
<b>Best overall response, n (%)</b>				
Confirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.4)	6 (5.5)
Confirmed PR	14 (29.8)	22 (30.6)	51 (45.5)	56 (50.9)
<b>Investigator-Assessed Systemic ORR and Best Response</b>				
Confirmed ORR, n (%)	17 (36.2)	–	51 (45.5)	62 (56.4)
95% CI/97.5% CI <sup>b</sup>	22.671, 51.480	–	34.8, 56.5	45.2, 67.0
<b>Best overall response, n (%)</b>				
Confirmed CR	0 (0.0)	–	2 (1.8)	5 (4.5)
Confirmed PR	17 (36.2)	–	49 (43.8)	57 (51.8)
<b>IRC-Assessed DOR</b>				
N	15 <sup>e</sup>	22	57	62
n (%) with events	6 (–)	8 (–)	29 (50.9)	34 (54.8)
KM median (95% CI), months	6.1 (3.8, –)	– (5.5, –)	16.4 (7.4, 24.9)	15.7 (12.8, 21.8)
<b>IRC-Assessed PFS</b>				
N	47	72	112	110
n (%) with events	24 (–)	36 (–)	65 (58.0)	54 (49.1)
KM median (95% CI), months	7.3 (3.7, –)	7.4 (5.5, 18.3)	9.2 (7.4, 12.8)	16.7 (11.6, 21.4)
<b>OS</b>				
N	47	72	112	110
n (%) with events	10 (–)	17 (–)	50 (44.6)	40 (36.4)
<b>KM estimates</b>				
Median (95% CI), months	– (14.8, –)	– (14.8, –)	29.5 (18.2, NR)	34.1 (27.7, NR)
12 months	72.2 (51.64, 85.21)	75.8 (62.00, 85.16)	70.3 (60.5, 78.1)	80.1 (71.1, 86.6)
24 months	60.2 (30.91, 80.30)	63.8 (45.61, 77.33)	54.6 (44.3, 63.8)	66.1 (56.0, 74.4)

Source: Study 2001 Table 15.2.1, 15.2.3.1, 15.2.3.2, 15.2.4.1, 15.2.4.2, 15.2.4.4, 15.2.4.5, 15.2.4.7, 15.2.4.8, 15.2.4.10, 15.2.4.11, 15.2.4.13, 15.2.4.14 (data cut-off: 26 September 2019) and Study 201 Addendum 2 Table 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.6, 14.2.3.1, 14.2.3.2, 14.2.3.7 (data cut-off: 29 September 2017).

CI: confidence interval; CR: complete response; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; FAS-P: full analysis set-P; IRC: independent review committee; KM: Kaplan-Meier; NR: not reached; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PR: partial response; QD: once daily.

<sup>a</sup> Confirmed ORR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR or PR, per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1.

<sup>b</sup> The 95% and 97.5% CIs were calculated using the exact binomial method. In Study 201, the 97.5% CI is reported for the primary endpoint (investigator-assessed ORR) and the 95% CI is reported for all other parameters.

<sup>c</sup> DCR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR, PR or SD, per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Version 1.1.

<sup>d</sup> At the primary analysis, in FAS-P, 15 patients had confirmed response, with 1 patient who had SD at the IA and confirmed PR at the primary analysis. Because this study used Englert's 2-staged design [1], and the point estimation for the primary endpoint (ORR in FAS-P at primary analysis) was calculated by the method suggested by Kunzmann [2] with weight function of uniform distribution of

[0,1], efficacy evaluation at the IA were to be used for the first 29 patients in FAS-P. Therefore, at the primary analysis, the number of patients with confirmed response in FAS-P was adjusted to 14.

\* In FAS-P, the actual number of patients whose best overall response at the primary analysis of confirmed CR/PR was 15, and time-to-response and DOR were calculated in these 15 patients. This number of patients with objective response differs from that of confirmed ORR in FAS-P (14 patients) because 1 patient who got confirmed PR after the interim analysis was not counted as a responder when calculating confirmed ORR in FAS-P at the primary analysis, based on Kunzmann's method [1]; according to this method, individual best overall response observed at the interim analysis was to be used for the primary analysis without any update, for the first 29 patients in the main cohort.

#### 2.5.4.3.2.1 ORR

201 試験では、主要評価項目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（再燃例対象拡大パートメインコホート、FAS-P）での IRC の判定による確定 ORR は、主要解析時点で 14/47 例（中間解析時点では 7/29 例）であり、事前の規定に従い主目的を達成した。主要解析での、2 ステージ法による調整後の FAS-P の確定 ORR の点推定値（95% CI）は、30.6%（16.530, 44.165）であった。IRC の判定による確定 ORR は FAS では 30.6%（95% CI：20.238, 42.532）であった。治験責任医師の判定による確定 ORR は FAS-P で 36.2%（95% CI：22.671, 51.480）であった。

201 試験では、IRC の判定による確定 ORR は A 群で 50.9%（95% CI：41.3, 60.5）、B 群で 56.4%（95% CI：46.6, 65.8）であった。治験責任医師の判定による確定 ORR（主要評価項目）は A 群で 45.5%（97.5% CI：34.8, 56.5）、B 群で 56.4%（97.5% CI：45.2, 67.0）であり、いずれも主目的を達成した。

#### 2.5.4.3.2.2 DOR

201 試験では、IRC の判定による Kaplan-Meier 法に基づく奏効期間（DOR）の中央値の推定値は、FAS-P で 6.1 カ月（95% CI：3.8, 未達）、FAS で未達（95% CI：5.5, 未達）であった。奏効例のうち、イベントは FAS-P で 15 例中 6 例、FAS で 22 例中 8 例に認められた。

201 試験では、IRC の判定による Kaplan-Meier 法に基づく DOR の中央値の推定値は、A 群で 16.4 カ月（95% CI：7.4, 24.9）、B 群で 15.7 カ月（95% CI：12.8, 21.8）であった。奏効例のうち、イベントは A 群で 50.9%（29/57 例）、B 群で 54.8%（34/62 例）に認められた。

#### 2.5.4.3.2.3 PFS

201 試験では、IRC の判定による Kaplan-Meier 法に基づく無増悪生存期間（PFS）の中央値の推定値は、FAS-P で 7.3 カ月（95% CI：3.7, 未達）、FAS で 7.4 カ月（95% CI：5.5, 18.3）であった。イベントは、FAS-P で 47 例中 24 例、FAS で 72 例中 36 例に認められた。

201 試験では、IRC の判定による Kaplan-Meier 法に基づく PFS の中央値の推定値は、A 群で 9.2 カ月（95% CI：7.4, 12.8）、B 群で 16.7 カ月（95% CI：11.6, 21.4）であった。イベントは、A 群で 58.0%（65/112 例）、B 群で 49.1%（54/110 例）に認められた。2 群間のハザード比は 0.75（95% CI：0.52, 1.08）で B 群が優れていた。

#### 2.5.4.3.2.4 OS

2001 試験では、Kaplan-Meier 法に基づく全生存期間 (OS) の中央値の推定値は、FAS-P 及び FAS のいずれも未達であった。死亡は、FAS-P で 47 例中 10 例、FAS で 72 例中 17 例に認められた。

201 試験では、Kaplan-Meier 法に基づく OS の中央値の推定値は、A 群で 29.5 ヶ月 (95% CI: 18.2, 未達)、B 群で 34.1 ヶ月 (95% CI: 27.7, 未達) であった。イベントは、A 群で 44.6% (50/112 例)、B 群で 36.4% (40/110 例) に認められた。2 群間のハザード比は 0.70 (95% CI: 0.46, 1.07) で B 群が優れていた。

#### 2.5.4.3.2.5 奏効までの期間

2001 試験では、IRC の判定による奏効までの期間 (中央値) は、FAS-P で 1.906 ヶ月 (範囲: 1.25~5.59)、FAS で 1.873 ヶ月 (範囲: 1.25~5.59) であった。

201 試験では、治験責任医師の判定による奏効までの期間 (中央値) は、A 群で 1.8 ヶ月 (範囲: 1.7~11.1)、B 群で 1.9 ヶ月 (範囲: 1.0~21.1) であった。

#### 2.5.4.3.2.6 患者報告アウトカム

2001 試験 (再燃例対象拡大パート 63 例) では、QLQ-C30、QLQ-LC13、EQ-5D-5L を用いて患者報告アウトカムを収集し、評価した。全体的にみると、QLQ-C30 に基づく global health status は試験期間を通して安定していた。QLQ-LC13 に基づく肺がんに関連した症状 (呼吸困難、咳嗽) は改善した。EQ-5D-5L に基づく健康関連 QOL (HRQOL) は試験期間を通して徐々に改善した。

201 試験では、QLQ-C30 を用いて患者報告アウトカムを収集し、評価した。なお、2017 年 9 月 29 日データカットオフでは患者報告アウトカムの評価を行っていないため、主要解析 (2016 年 5 月 31 日) での評価を記載した。QLQ-C30 に基づく global health status は投与開始後 7 ヶ月間は徐々に改善し、その後ゆるやかに悪化した。

#### 2.5.4.3.2.7 301 試験の Crossover Population

301 試験の Crossover Population (61 例) では、盲検化された独立画像評価委員会 (BIRC) 判定による確定 ORR は 54.1% (33/61 例) であった。BIRC 判定による DOR の中央値の推定値は 15.014 ヶ月 (95% CI: 8.34, 未達)、PFS の中央値の推定値は 15.639 ヶ月 (95% CI: 9.36, 未達) であった。

#### 2.5.4.3.2.8 2001 試験の追加解析 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ)

追加解析 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ) の追跡調査期間の中央値は FAS で 13.65 ヶ月 (範囲: 1.5~23.5 ヶ月) であり、主要解析と比較して約 3 ヶ月長かった。統計的推論は主要解析で完了しているため、全ての解析は記述的なものとして実施した。

FAS-P では、DOR の中央値は 11.8 ヶ月 (95% CI: 5.5, 16.4)、PFS の中央値は 7.3 ヶ月 (95% CI: 3.7, 9.3) であった。FAS では、DOR の中央値は 16.4 ヶ月 (95% CI: 5.6, 未達)、PFS の中央値は 7.5 ヶ月 (95% CI: 5.5, 9.3) であった。

ORR は FAS-P では 34.0% (16/47 例、95% CI: 20.864, 49.313) 、FAS では 31.9% (23/72 例、95% CI : 21.442, 43.986) であった。

#### 2.5.4.3.3 頭蓋内の有効性

2001 試験及び 201 試験の主要な頭蓋内の有効性の結果を表 2.5.4.3-2 に記載した。2001 試験の追加解析の成績は 2.5.4.3.3.5 に記載した。全ての頭蓋内の有効性評価項目は IRC の判定に基づいて評価した。

2001 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者を対象として評価を行った。FAS-P の 8 例、FAS の 14 例に IRC 判定による測定可能なベースラインの脳転移病変が認められた。

201 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者、及びベースラインで測定不能な脳転移病変のみを有した患者を対象としてそれぞれ評価した。ベースラインで測定可能病変を有した患者は A 群 26 例、B 群 18 例であった。測定不能な脳転移病変のみを有した患者は A 群 55 例、B 群 56 例であった。

表 2.5.4.3-2 201 試験及び 201 試験の主な頭蓋内の有効性の結果の比較

Efficacy Parameter	Study 2001		Study 201	
	FAS-P 90 mg QD→ 180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→ 180 mg QD (N=72)	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N=110)
<b>IRC-Assessed Intracranial ORR</b>				
Patients With <i>Measurable</i> Brain Metastases at Baseline				
N	8	14	26	18
Confirmed intracranial ORR				
n (%)	2 (25.0)	3 (21.4)	13 (50.0)	12 (66.7)
95% CI	3.185, 65.086	4.658, 50.798	29.9, 70.1	41.0, 86.7
<b>IRC-Assessed Intracranial DOR</b>				
Patients With <i>Measurable</i> Brain Metastases at Baseline				
N	8	14	26	18
DOR				
N	2	3	13	12
n (%) with events	2 (-)	2 (-)	8 (61.5)	5 (41.7)
KM median (95% CI), months	4.6 (3.7, 5.4)	5.4 (3.7, NR)	9.4 (3.7, 24.9)	16.6 (3.7, NR)
<b>IRC-Assessed Intracranial PFS</b>				
Patients With <i>Measurable</i> Brain Metastases at Baseline				
N	-	-	26	18
n (%) with events	-	-	14 (53.8)	7 (38.9)
KM median (95% CI), months	-	-	11.1 (5.6, 23.7)	18.5 (4.9, NR)
Patients With <i>Any</i> Brain Metastases at Baseline				
N	-	-	81	74
n (%) with events	-	-	40 (49.4)	30 (40.5)
KM median (95% CI), months	-	-	12.8 (9.2, 18.3)	18.4 (12.6, 23.9)
All Patients Regardless of Baseline Brain Metastases				
N	47	72	-	-
n with events	11	14	-	-
KM median (95% CI), months <sup>a</sup>	NR (7.9, NR)	NR (9.2, NR)	-	-

Source: Study 2001 Table 15.2.4.16, 15.2.4.17, 15.2.4.18, 15.2.4.19, 15.2.4.20, 15.2.4.21 (data cut-off: 26 September 2019) and Study 201 Addendum 2 Table 14.2.4.1, 14.2.4.2, 14.2.4.6, 14.2.4.15 (data cut-off: 29 September 2017).

CI: confidence interval; DOR: duration of response; FAS: full analysis set; FAS-P: full analysis set-P; IRC: independent review committee; KM: Kaplan-Meier; NR: not reached; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; QD: once daily.

<sup>a</sup> In Study 2001, a patient who had systemic PD followed by intracranial PD was handled as patient with an event, while a patient who had systemic PD and withdrawn from study without intracranial PD was handled as censored.

### 2.5.4.3.3.1 iORR

2001 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者での IRC 判定による確定した頭蓋内容観的奏効率 (iORR) は、FAS-P で 25.0% (2/8 例)、FAS で 21.4% (3/14 例) であった。IRC 判定による頭蓋内病勢コントロール率 (iDCR) は FAS-P で 87.5% (7/8 例、95% CI : 47.349, 99.684)、FAS で 92.9% (13/14、95% CI : 66.132, 99.819) であった。

201 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者での IRC 判定による確定した iORR は、A 群で 50.0%、B 群で 66.7% であった。IRC 判定による iDCR は、A 群で 84.6% (22/26 例、95% CI : 65.1, 95.6)、B 群で 83.3% (15/18 例、95% CI : 58.6, 96.4) であった。

#### 2.5.4.3.3.2 iDOR

2001 試験では、中枢神経系（CNS）奏効が認められた 3 例における個々の頭蓋内奏効期間（iDOR）は 3.7、5.4、11.1 ヶ月であった。

201 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の Kaplan-Meier 法に基づく iDOR の中央値の推定値は、A 群で 9.4 ヶ月（95% CI: 3.7, 24.9）、B 群で 16.6 ヶ月（95% CI: 3.7, 未達）であった。奏効例のうち、イベントは A 群で 61.5%（8/13 例）、B 群で 41.7%（5/12 例）に認められた。

#### 2.5.4.3.3.3 iPFS

2001 試験では、Kaplan-Meier 法に基づく頭蓋内無増悪生存期間（iPFS）の中央値の推定値（ベースラインの脳転移病変の有無を問わない）は、FAS-P で未達（95% CI: 7.9, 未達）、FAS で未達（95% CI: 9.2, 未達）であった。iPFS イベントは FAS-P で 47 例中 11 例、FAS で 72 例中 14 例に認められた。iPFS イベントより先に全身 PFS イベントが認められた患者は FAS-P で 21 例、FAS で 34 例であった。なお、2001 試験では全身 PD の後に頭蓋内 PD が認められた場合は iPFS イベントと扱い、全身 PD が認められたが頭蓋内 PD が認められずに治験を中止した患者は打ち切りとした。

201 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の Kaplan-Meier 法に基づく iPFS の中央値の推定値は、A 群で 11.1 ヶ月（95% CI: 5.6, 23.7）、B 群で 18.5 ヶ月（95% CI: 4.9, 未達）であった。イベントは A 群で 53.8%（14/26 例）、B 群で 38.9%（7/18 例）に認められた。

#### 2.5.4.3.3.4 頭蓋内の奏効までの期間

2001 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者での IRC の判定による頭蓋内の奏効までの期間（中央値）は、FAS-P で 1.938 ヶ月（範囲：1.91～1.97）、FAS で 1.906 ヶ月（範囲：1.81～1.97）であった。

201 試験では、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の IRC の判定による頭蓋内の奏効までの期間（中央値）は、A 群で 1.8 ヶ月（範囲：1.6～14.4）、B 群で 1.8 ヶ月（範囲：1.6～2.3）であった。

#### 2.5.4.3.3.5 2001 試験の追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）

FAS-P、FAS ともに iORR は主要解析から変化せず、iPFS の中央値も主要解析と同様に未達であった。

#### 2.5.4.3.4 部分集団における結果の比較

##### 2.5.4.3.4.1 2001 試験

2001 試験では、FAS を対象として以下に示すサブグループ解析を実施した。

##### (1) 前治療に使用された ALK-TKI 別にみた ORR

前治療に用いられた ALK-TKI 別の IRC 判定による確定 ORR は、アレクチニブのみでは 28.2%（11/39 例；95% CI: 15.001, 44.874）、アレクチニブ及びクリゾチニブでは 50.0%（6/12

例；95% CI：21.094, 78.906）、アレクチニブ及びセリチニブでは22.2%（2/9例；95% CI：2.814, 60.009）、クリゾチニブのみでは25.0%（2/8例；95% CI：3.185, 65.086）であった。

## (2) ALK-KDの耐性二次変異別にみたORR

FASの72例のうち、14例にベースラインで耐性二次変異が確認された。この14例のIRC判定による確定ORRは50.0%（7/14例、95% CI：23.036, 76.964）であった。

G1202R変異が確認された患者は3例であり、うち1例が確定PRを達成した。その他の11例のうち確定奏効を達成した患者は6例であり（全て確定PR）、奏効例が認められた耐性二次変異の内訳はI1171N（1/2例がPR）、I1171S（1/1例がPR）、V1180L（1/1例がPR）、L1196M（3/3例がPR）、G1202 del（1/1例がPR）であった（L1196M及びG1202 delの重複変異を有する1例含む）。

## (3) 年齢及び性別でみたORR

IRC判定による確定ORR（95% CI）を同意取得時の患者の年齢別に要約したところ、65歳未満の患者（59例）では32.2%（20.625, 45.638）、65歳以上の患者（13例）では23.1%（5.038, 53.813）であった。

IRC判定による確定ORR（95% CI）を患者の性別ごとに要約したところ、男性患者（32例）では37.5%（21.100, 56.308）、女性患者（40例）では25.0%（12.691, 41.196）であった。

## (4) 2001試験の追加解析（2020年1月22日データカットオフ）

各部分集団でのIRC判定による確定ORRは、追加解析時点で新たに1例に確定奏効（確定PR）が認められたことから、追加解析では以下のように主要解析と異なる結果が得られた。

前治療に用いられたALK-TKI別の解析では、前治療がアレクチニブのみであった集団（39例）の確定ORRは30.8%（12/39例；95% CI：17.020, 47.569）であった。

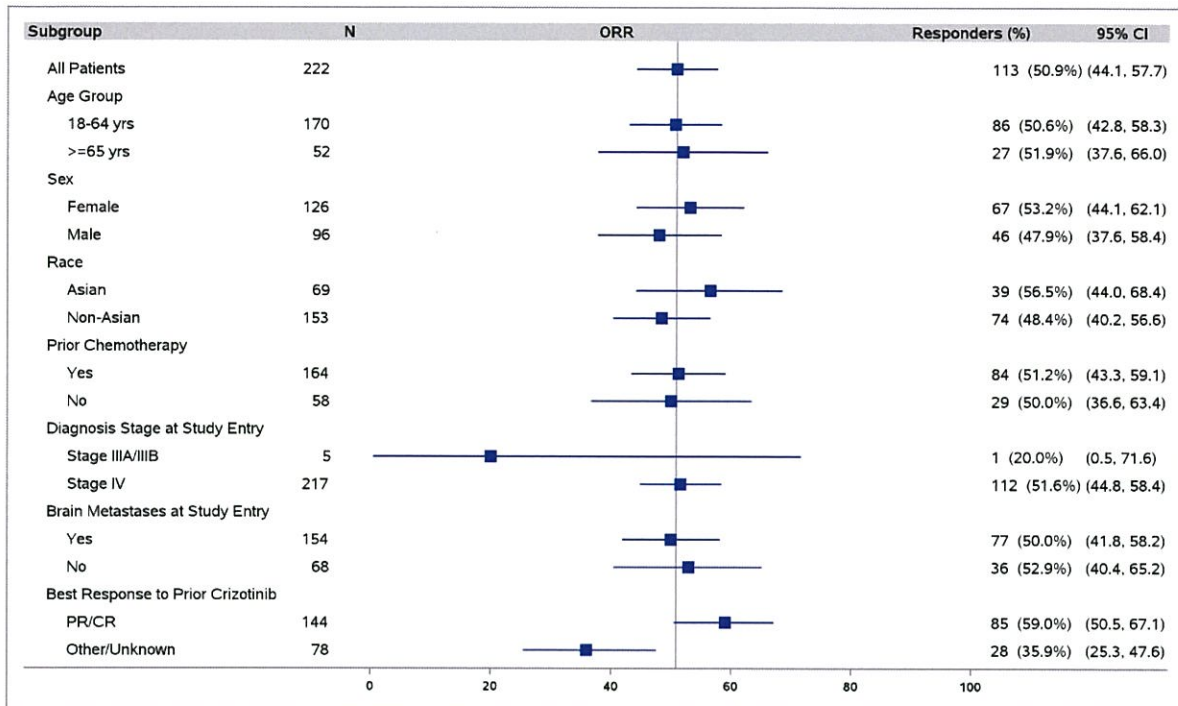
年齢別にみた解析では、65歳未満の患者（59例）の確定ORRは33.9%（20/59例；95% CI：22.081, 47.393）であった。

性別でみた解析では、男性患者（32例）の確定ORRは40.6%（13/32例；95% CI：23.698, 59.355）に更新された。

なお、ALK-KDの耐性二次変異別にみた解析では、当該奏効症例で耐性二次変異が確認されていないことから、主要解析と追加解析で同じ結果であった。

### 2.5.4.3.4.2 201試験

201試験の部分集団解析の結果を図2.5.4.3-1に示した。部分集団ごとにみた治験責任医師判定による確定ORRは概ね一貫しており、クリゾチニブによる前治療での最良効果を除いて、絶対差10%以内に収まっていた。クリゾチニブによる前治療での最良効果による部分集団解析では、最良効果がPR又はCRの患者での本剤のORRが59.0%であったのに対し、その他又は不明の患者では35.9%であった。クリゾチニブによる前治療での最良効果による部分集団解析でのみ95% CIが重複せず、90 mg QD→180 mg QD群に限定した部分集団解析でも重複はみられなかった（90 mg QD群では重複した）。そのため、統計的に有意な差であると考えられる。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.7.8 (data cut-off: 29 September 2017)

CI: confidence interval; CR: complete response; ITT: intent-to-treat; ORR: objective response rate; PR: partial response; yrs: years

図 2.5.4.3-1 部分集団別の治験責任医師判定による確定 ORR (ITT Population) (201 試験)

#### 2.5.4.3.5 ALK-KD の耐性二次変異に対する有効性

2001 試験及び 201 試験では、前治療での PD 後かつ本剤の投与前に得られた腫瘍組織（ベースライン）及び本剤による治療での PD 後に得られた腫瘍組織（ベースライン後）を対象として、中央検査機関で次世代シーケンサーFoundationOne を用いた ALK-KD の二次変異の評価を行うものとした。2001 試験は実施中の試験であり、ベースラインの評価は完了しているが、ベースライン後の評価は今後実施予定である。

2001 試験での ALK-KD の耐性二次変異を有した患者での有効性は 2.5.4.3.4.1 (2) に示した。

201 試験では、中央検査機関によるベースライン評価が可能であった患者は 17/222 例であった。評価可能であった 17 例中、13 例に ALK 融合遺伝子陽性が確認され、4 例に ALK-KD の二次変異が特定された。ALK 融合遺伝子陽性であった 13 例では、二次変異の特定されなかった 9 例の ORR が 6/9、二次変異の特定された 4 例の ORR が 3/4 であった。ALK-KD の二次変異が特定された 4 例の変異の内訳は G1202R、L1196M、F1174L、F1245V が各 1 例であり、最良の確定奏効は順に PR、PR、PR、PD であった。確定 PR が得られた 1 例のベースライン後の腫瘍組織からは 2 種類の ALK-KD の二次変異が確認され、ALK-KD の複合的な変異が示唆された。

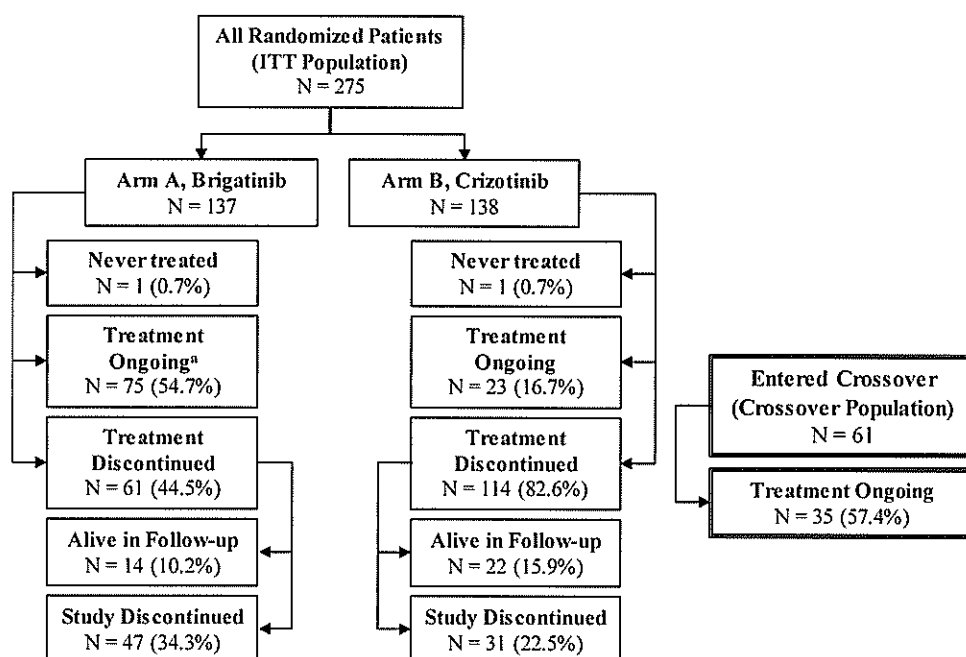
2.5.4.4 一次治療（301 試験）

2.5.4.4.1 患者の内訳及び患者背景

欧州、アジア太平洋地域、北米で登録された 275 例が 1:1 の割合で本剤群又はクリゾチニブ群にランダム化され、137 例が本剤群に、138 例がクリゾチニブ群に割り付けられた。

2 回目の中間解析のデータカットオフ（2019 年 6 月 28 日）時点で、クロスオーバー期間を含まない追跡調査期間の中央値は、本剤群で 24.9 ヶ月、クリゾチニブ群で 15.2 ヶ月であった。本剤群では 54.7%が投与継続しており、うち 14.6%は PD 後の投与継続症例であった。クリゾチニブ群では 16.7%が最初にランダム化された薬剤の投与を継続していた。

クリゾチニブ群に割り付けられた患者のうち 61 例（44.2%）が PD 後に本剤に切り替えられた（Crossover Population）。この Crossover Population の過半数（35 例、57.4%）がデータカットオフ時点で本剤の投与を継続しており、本剤の投与を開始してからの追跡調査期間の中央値は 14.4 ヶ月であった。



Source: Study 301 IA2 Table 15.1.3, 15.1.3.1 (data cutoff: 28 June 2019).

ITT: intent-to-treat; PD: progressive disease.

<sup>a</sup> Includes 20 (14.6%) patients who continued brigatinib treatment after PD.

図 2.5.4.4-1 患者の内訳（301 試験）

患者背景及び疾患特性は両群でバランスが取れていた（表 2.5.4.4-1）。ベースラインで脳転移病変を有した患者の割合、及び化学療法歴のある患者の割合は両群で同程度であり、喫煙歴も類似していた。

年齢の中央値は 59 歳（本剤群 58.0 歳、クリゾチニブ群 60.0 歳）であった。本剤群ではクリゾチニブ群と比べて、数値上、女性（本剤群 50.4%、クリゾチニブ群 58.7%、以下同順）及び白人（55.5%、62.3%）が少なく、アジア人が多かった（43.1%、35.5%）。

表 2.5.4.4-1 患者背景及び主なベースライン時の疾患特性 (ITT Population) (301 試験)

Demographics		Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Baseline Characteristics		Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Age (median, years)		58.0	60.0	Time since diagnosis (median, months)		1.68	1.48
Sex, %	Female	50.4	58.7	Smoking history, %	Never	61.3	54.3
	Male	49.6	41.3		Current	2.2	5.1
Race, %	Asian	43.1	35.5		Former	36.5	40.6
	Black or African American	0	1.4	ECOG status, %	0	39.4	38.4
	White	55.5	62.3		1	55.5	56.5
	Hispanic	4.4	7.2		2	5.1	5.1
Ethnicity, %	Non-Hispanic	95.6	92.8	Disease stage, n (%)	IIIB	8 (5.8)	12 (8.7)
	Asia Pacific	42.3	35.5		IV	129 (94.2)	126 (91.3)
Region, %	Europe	50.4	53.6	Brain metastases, %		29.2	29.7
	North America	7.3	10.9	Prior Chemotherapy <sup>a</sup> , %		26.3	26.8

Source: Study 301 IA2 Table 15.1.6.1, 15.1.6.2 (data cutoff: 28 June 2019).

ITT: intent-to-treat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

<sup>a</sup> Prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

#### 2.5.4.4.2 全身の有効性

全身の有効性の概要を以下に示し、詳細は 2.7.3.3.2 に記載した。

##### 2.5.4.4.2.1 主要評価項目

主要評価項目である盲検化された独立画像評価委員会 (BIRC) の判定による PFS は、追跡調査期間が比較的短かった (中央値: 本剤群 11.0 ヶ月、クリゾチニブ群 9.3 ヶ月) にもかかわらず、1 回目の中間解析で達成され (PFS のハザード比 0.49、 $p < 0.001$ )、クリゾチニブと比べて有意な差が認められた。本剤群の PD 又は死亡発現リスクはクリゾチニブ群と比べて 51% 低かった。1 回目の中間解析での PFS の中央値は本剤群では未達、クリゾチニブ群では 9.8 ヶ月であった。1 回目の中間解析で主要評価項目が事前に規定した有意水準を満たしたことから、主要評価項目の推論的な統計解析は 1 回目の中間解析で完了し、2 回目の中間解析を含む以降の主要評価項目の解析は非推論的かつ記述的なものとした。1 回目の中間解析の詳細は 301 試験 総括報告書 IA2 に記載した。本項では以降は 2 回目の中間解析の結果を記載した。

2 回目の中間解析での BIRC 判定による PFS は 1 回目の中間解析の結果と一致しており、延長された追跡調査期間 (中央値は本剤群 24.9 ヶ月、クリゾチニブ群 15.2 ヶ月) においても同様に、本剤群の持続的な有効性が示された。

BIRC 判定による PFS のハザード比は同様に 0.49 (95% CI: 0.35, 0.68、 $p < 0.0001$ ) であり、PFS の中央値は本剤群で 24.0 ヶ月、クリゾチニブ群で 11.0 ヶ月であった。図 2.5.4.4-2 のように、両群の Kaplan-Meier 曲線はランダム化の 3~4 ヶ月後に分かれ、その後一貫して本剤が優位であった。そのため、PFS イベントの認められない患者の割合も一貫して本剤群が優位であった。24 ヶ月時点で PFS イベントが認められない患者の割合は、本剤群 48.2%、クリゾチニブ群で 26.0% と推定された。

治験責任医師判定による PFS は、BIRC 判定によるデータを支持していた（ハザード比：0.43、95% CI：0.31, 0.61、 $p < 0.0001$ 、PFS の中央値は本剤群で 29.4 ヶ月、クリゾチニブ群で 9.2 ヶ月）。

表 2.5.4.4-2 BIRC 判定による全身の有効性及び OS (ITT Population、2 回目の中間解析) (301 試験)

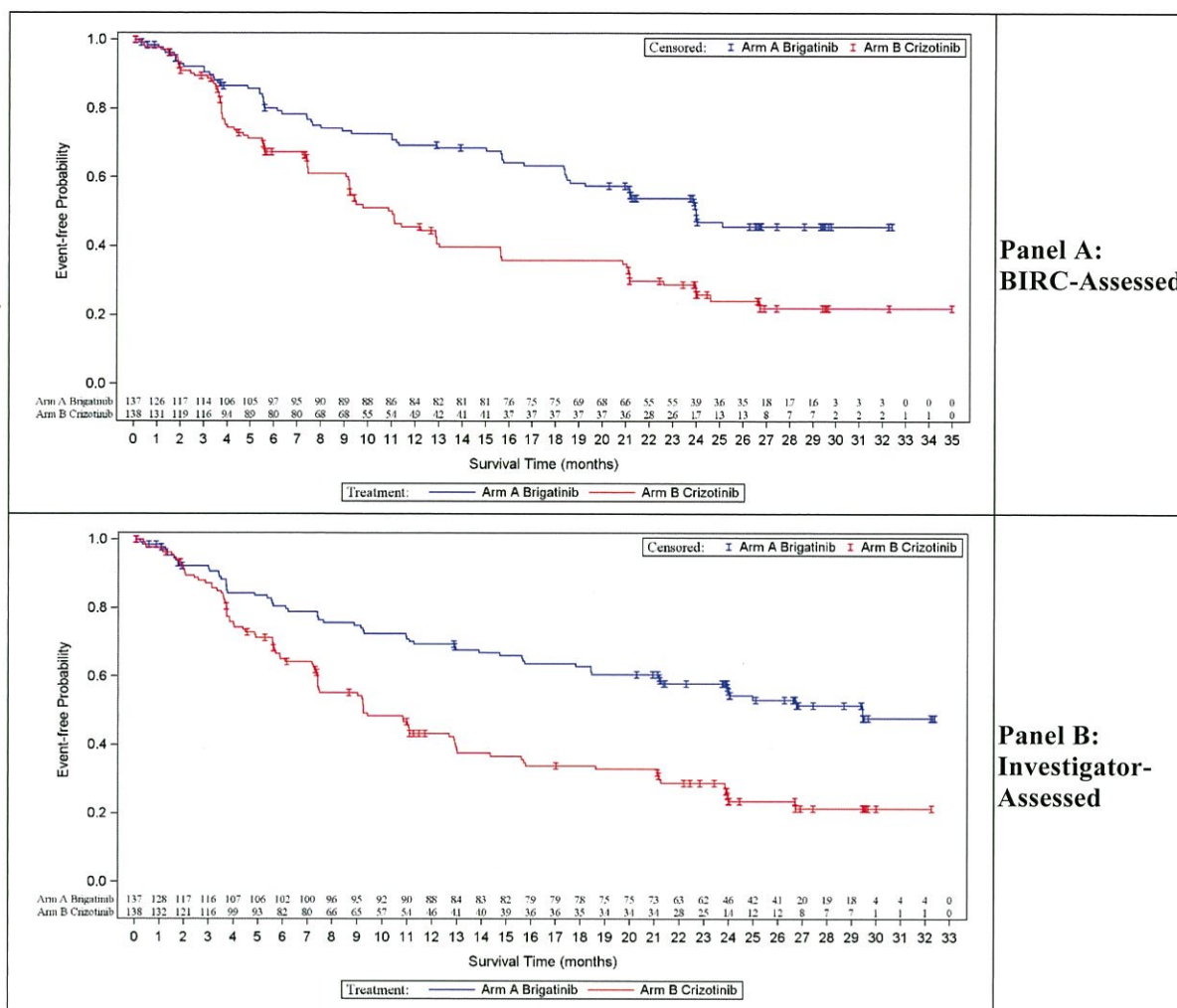
Endpoint	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Endpoint	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
<b>PFS (Primary Endpoint)</b>			<b>OS</b>		
Number with events (%)	63 (46.0)	87 (63.0)	Number of deaths (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Median, months	24.0	11.0	Median, months	NE	NE
KM estimate			KM estimate		
6 months	80.1	67.3	6 months	94.0	90.5
12 months	69.3	45.5	12 months	85.3	86.8
18 months	63.4	35.8	18 months	78.2	80.8
24 months	48.2	26.0	24 months	75.8	73.8
Log-rank p-value	<0.0001	--	Log-rank p-value	0.7710	--
HR (95% CI)	0.489 (0.35, 0.68)	--	HR (95% CI)	0.916 (0.57, 1.47)	--
<b>Confirmed ORR, N (%)</b>	101 (73.7)	85 (61.6)	<b>DOR<sup>a</sup></b>	(N = 101)	(N = 85)
Odds ratio (95% CI)	1.73 (1.04, 2.88)	--	Median, months	NE	13.8
P-value	0.0342	--	KM estimate		
<b>ORR<sup>b</sup>, N (%)</b>	108 (78.8)	103 (74.6)	6 months	84.7	83.7
Odds ratio (95% CI)	1.25 (0.71, 2.19)	--	12 months	77.5	54.4
P-value	0.4376	--	18 months	62.6	45.6
			24 months	51.3	29.6

Sources: Study 301 IA2 Tables 15.2.1.1.1, 15.2.2.1.1, 15.2.2.2.1, 15.2.6.1, 15.2.5.1.1 (data cutoff 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; CI: confidence interval; DOR: duration of response; HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

<sup>a</sup> DOR in confirmed responders.

<sup>b</sup> ORR includes confirmed + unconfirmed responses.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.1.1, 15.2.1.1.4.1 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.

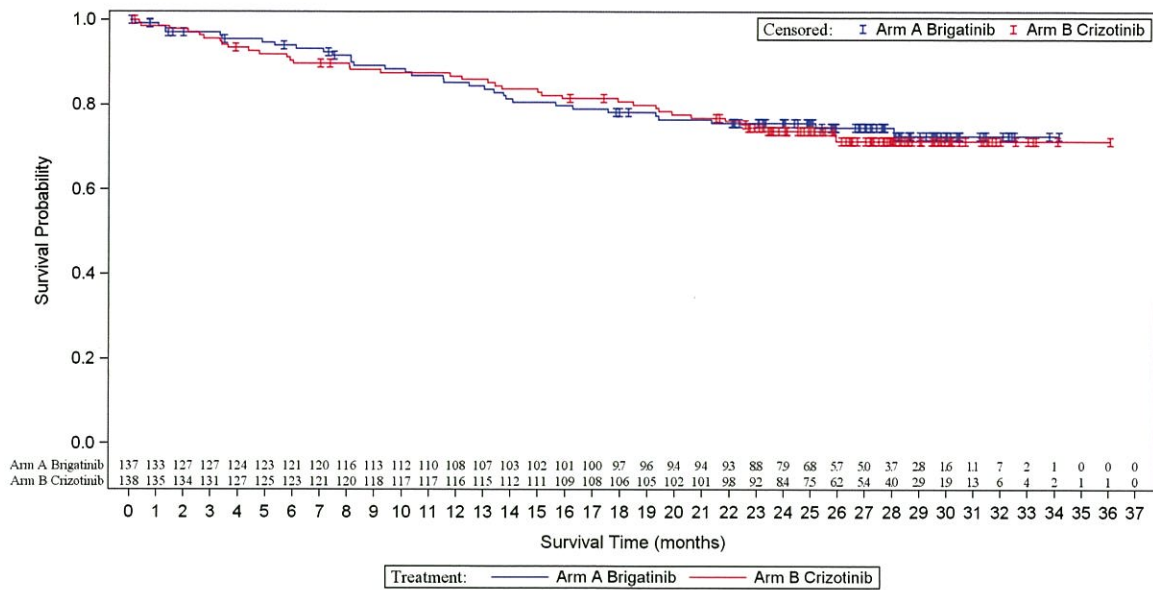
図 2.5.4.4-2 PFS の Time-to-Event 解析 (ITT Population、2 回目の中間解析) (301 試験)

#### 2.5.4.4.2.2 ORR 及び DOR

副次評価項目も主要評価項目と同様に本剤がクリゾチニブに対して優れていることを支持していた。本剤群でクリゾチニブ群よりも多くの奏効が得られ(確定 ORR: 本剤群 73.7%、クリゾチニブ群 61.6%、数値上の  $p=0.0342$ )、奏効の持続も本剤群でより長期であり、18 カ月時点、24 カ月時点の奏効の持続割合も本剤でより大きかった (表 2.5.4.4-2)。

#### 2.5.4.4.2.3 OS

OS の中央値は両群とも未達であり、この評価項目は未成熟であった。生存率は両群で同程度であった (図 2.5.4.4-3)。2 回目の中間解析時点では本剤群の 33 例、クリゾチニブ群の 37 例に死亡が認められ、ハザード比は 0.92 (95% CI : 0.57, 1.47、ログランク検定の  $p=0.7710$ ) であった。なお、重要な点として、クリゾチニブ群で PD となった患者の多く (61 例) が治験実施計画書に従って本剤による治療へ移行した。移行による交絡を踏まえると、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。



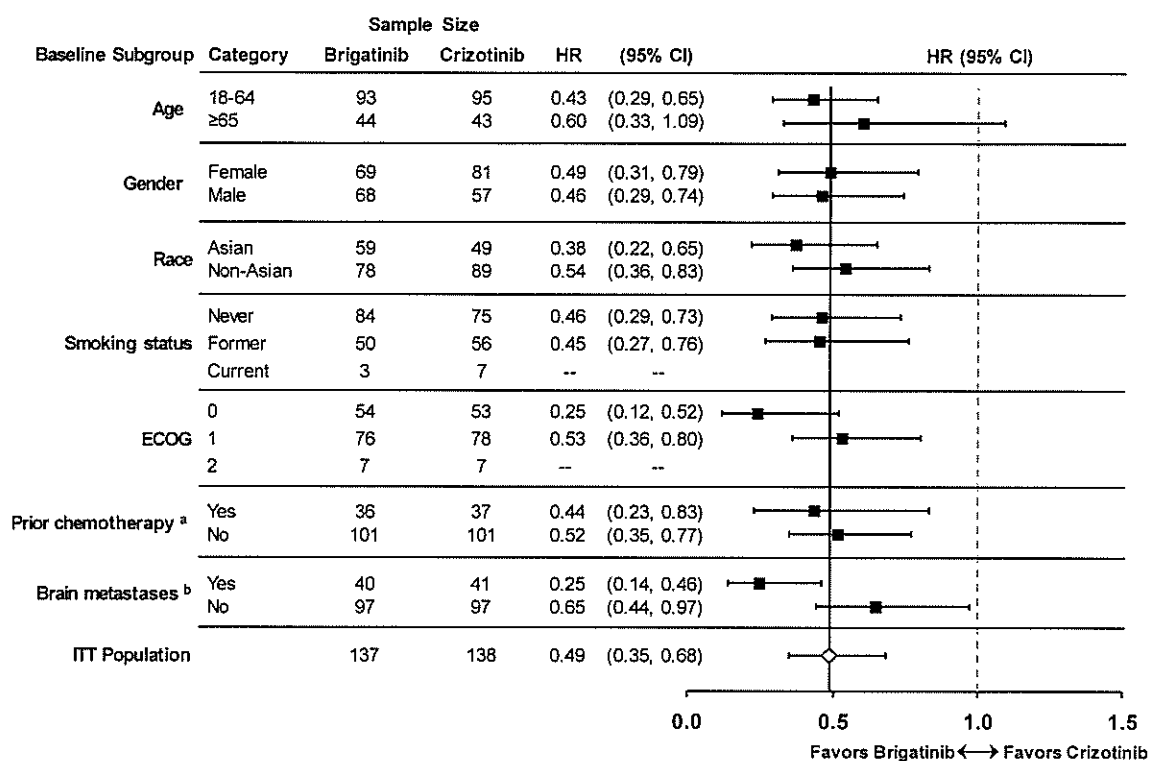
Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.5.1.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).

ITT: intent-to-treat; OS: overall survival.

図 2.5.4.4-3 OS の Time-to-Event 解析 (ITT Population、2 回目の中間解析) (301 試験)

#### 2.5.4.4.2.4 部分集団における結果の比較

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。最も大きなベネフィットは ECOG performance status の良好な群に加えて、ベースラインで脳転移病変を有する患者群という、治療がより困難と思われるサブグループでもみられた。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.5.1, 15.2.1.1.5.2 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.

-- Indicates insufficient data to complete the analysis due to small sample size.

<sup>a</sup> Chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

<sup>b</sup> Presence of baseline metastases as determined by the investigator.

図 2.5.4.4-4 BIRC 判定による PFS のサブグループ解析 (ITT Population、2 回目の中間解析)  
(301 試験)

#### 2.5.4.4.3 頭蓋内の有効性

頭蓋内の有効性では、本剤はクリゾチニブに比べて明らかに優れていた。iORR、iDOR の双方で大きな差がみられた。ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者では、確定 iORR は本剤群で 77.8%、クリゾチニブ群で 26.1%であり、少なくとも 24 ヶ月時点において奏効の持続が認められた患者の割合も明らかに本剤群で大きかった。ベースラインで測定可否を問わない脳転移病変を有した患者でも、奏効は本剤群でより多くみられ、より長く持続した。

頭蓋内 PFS イベントの発現リスクは、ベースラインでの脳転移病変の有無にかかわらず、本剤群でより低かった。特に、ベースラインで脳転移病変を有した患者では顕著なリスクの低減がみられた (ハザード比: 0.31)。

表 2.5.4.4-3 BIRC 判定による頭蓋内評価項目（2 回目の中間解析）（301 試験）

Baseline Brain Metastases:	Any		Measurable	
	Arm A Brigatinib (N = 47)	Arm B Crizotinib (N = 49)	Arm A Brigatinib (N = 18)	Arm B Crizotinib (N = 23)
Confirmed iORR, N (%)	31 (66.0)	8 (16.3)	14 (77.8)	6 (26.1)
Odds ratio (95% CI)	11.75 (4.19, 32.91)	--	11.67 (2.15, 63.27)	--
P-value	<0.0001	--	0.0014	--
iORR <sup>a</sup> , N (%)	33 (70.2)	10 (20.4)	14 (77.8)	7 (30.4)
Odds ratio (95% CI)	11.10 (4.06, 30.39)	--	9.22 (1.76, 48.43)	--
P-value	<0.0001	--	0.0036	--
iDOR (N = 31)		(N = 8)	(N = 14)	(N = 6)
Median, months (95% CI)	24.016 (16.92, NE)	9.232 (3.88, NE)	NE (5.65, NE)	9.232 (3.88, 9.23)
KM estimate				
6 months	93.1 (75, 98)	71.4 (26, 92)	83.3 (48, 96)	60.0 (13, 88)
12 months	79.2 (59, 90)	35.7 (1, 78)	75.0 (41, 91)	NE (NE, NE)
18 months	67.5 (47, 82)	35.7 (1, 78)	64.3 (30, 85)	NE (NE, NE)
24 months	55.0 (32, 73)	NE (NE, NE)	64.3 (30, 85)	NE (NE, NE)
Baseline Brain Metastases:	Any		None	
	Arm A Brigatinib (N = 47)	Arm B Crizotinib (N = 49)	Arm A Brigatinib (N = 90)	Arm B Crizotinib (N = 89)
iPFS, N of events (%)	21 (44.7)	32 (65.3)	19 (21.1)	19 (21.3)
Median, months (95% CI)	23.951 (12.91, NE)	5.585 (3.71, 7.52)	32.296 (NE, NE)	NE (24.61, NE)
KM estimate				
6 months	87.7 (73, 95)	44.4 (30, 58)	91.3 (83, 96)	92.5 (84, 97)
12 months	74.8 (58, 86)	25.6 (12, 42)	85.8 (76, 92)	80.3 (68, 88)
18 months	61.3 (44, 75)	20.5 (8, 37)	82.8 (72, 90)	78.3 (66, 87)
24 months	47.9 (30, 63)	15.4 (5, 32)	74.1 (62, 83)	67.2 (52, 79)
Log-rank p-value	<0.0001	--	0.3470	--
HR (95% CI)	0.311 (0.17, 0.56)	--	0.779 (0.41, 1.48)	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.3.1.1, 15.2.3.2.1, 15.2.3.1.5, 15.2.3.2.5, 15.2.4.1.2, 15.2.4.1.4, 15.2.7.2, 15.2.7.4 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; CI: confidence interval; HR: hazard ratio; iDOR: intracranial duration of response; iORR: intracranial objective response rate; iPFS: intracranial progression-free survival; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable.

<sup>a</sup> iORR includes confirmed + unconfirmed responses.

#### 2.5.4.4.4 競合リスクの事後解析

PD のパターンについてより詳細に分析するため、頭蓋内の PD、全身の PD、及び死亡について競合リスクの事後解析を行った。その結果、全身の PD なしに頭蓋内の PD が認められるリスクは本剤でより低く（ハザード比：0.30、95% CI：0.17, 0.53）、頭蓋内の PD なしに全身の PD が認められるリスクも同様に本剤でより低かった（ハザード比：0.54、95% CI：0.36, 0.82）。

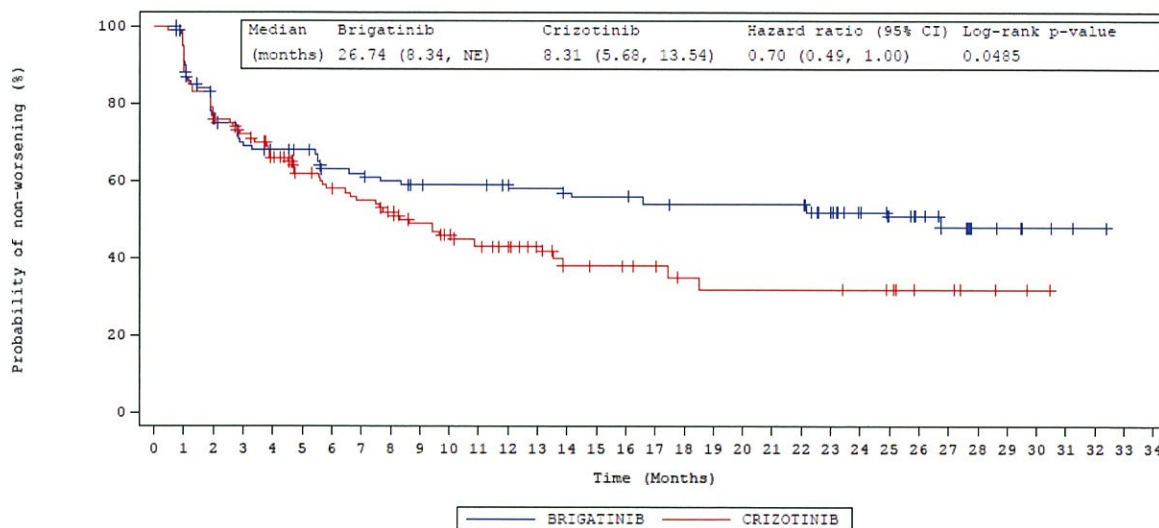
全体として、脳が最初の PD が認められた部位であった患者の割合は本剤群で 16.1%（22 例）、クリゾチニブ群で 26.1（36 例）であった（CNS の BIRC 判定に基づく）。また、脳転移病変が認められていなかった患者で全身の PD の前に新たな脳転移病変が生じるリスクも本剤群が低かった（ハザード比：0.31、95% CI：0.11, 0.87）。

全身の PD が先に認められた患者の割合は本剤群で 28.5%（39 例）、クリゾチニブ群で 39.1%（54 例）であった。

#### 2.5.4.4.5 患者報告アウトカム (PRO)

EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態/QOL スコアが悪化 (項目 29 から 30 の点数がベースラインから 10 点以上悪化) するまでの時間はクリゾチニブ群と比較して本剤群で実質的に長かった。患者報告アウトカム (PRO) の ITT Population (各群 131 例) のうち、全般的健康状態/QOL スコアの悪化がみられたのはクリゾチニブ群で 53.4%であったのに対し、本剤群では 43.5%であった。全般的健康状態/QOL スコアの悪化がみられるまでの期間の中央値はクリゾチニブ群で 8.3 ヶ月であったのに対し本剤群では 26.7 ヶ月であり、ハザード比は 0.70 (95% CI : 0.49, 1.00) であった。EORTC QLQ-C30 の疲労、悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、心理機能、社会機能といった項目で評価した場合も、スコアの悪化がみられるまでの期間は本剤群でより長かった。

全般的健康状態/QOL スコアがランダム化期間中に改善 (ベースラインから 10 点以上改善) した患者の割合は、本剤群で 60.3% (79/131 例)、クリゾチニブ群で 63.4% (83/131 例) であった。全般的健康状態/QOL スコアが改善した患者において、改善していた期間は本剤群がクリゾチニブ群よりも実質的に長かった (中央値 : 未達 vs. 12.0 ヶ月)。加えて、全般的健康状態/QOL スコア、及びほとんどの機能尺度・症状尺度スコアのベースラインからの変化量は本剤群がクリゾチニブ群よりも優れていた。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.9.1.10.3.

CI: confidence interval; GHS: global health status; NE: not estimable; QOL: quality of life.

図 2.5.4.4-5 全般的健康状態/QOL スコアの悪化までの時間 (301 試験)

呼吸困難の悪化は、EORTC QLQ-LC13 の項目 3 から 5 の、ベースラインからの 50%以上の減少と定義した。PRO の ITT Population のうち、ベースラインとベースライン後のスコアが得られた本剤群 63 例、クリゾチニブ群 78 例では、呼吸困難の悪化がみられた患者の割合は本剤群 (22.2%) がクリゾチニブ群 (33.3%) よりも少なかった。この定義での呼吸困難の悪化までの時間のハザード比は 0.54 (95% CI : 0.28, 1.04) で本剤が優れていた。

呼吸困難の悪化をベースラインからの 10 点の低下と定義した場合の呼吸困難の悪化までの時間の中央値は、本剤群で 24.0 ヶ月、クリゾチニブ群で 8.3 ヶ月であった。ハザード比は

0.64 (95% CI : 0.39, 1.05) で本剤が優れていた。この定義での呼吸困難の改善が認められた期間の中央値も本剤群 (未達) がクリゾチニブ群 (16.6 ヶ月) よりも長かった。

#### 2.5.4.5 効果の持続・耐薬性

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

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

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

このように、二次治療、一次治療のいずれにおいても本剤の有効性が持続的であることが DOR によって示された。

#### 2.5.4.6 有効性の結論

##### 2.5.4.6.1 二次治療

##### 2.5.4.6.1.1 2001 試験

2001 試験の主要解析からは以下の結論が得られた。

- ・2001 試験はアレクチニブ治療後に再燃した ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として初めて仮説検定に基づき実施された臨床試験である。主要解析ではアレクチニブ治療後の患者に対する本剤投与により、統計学的に有意で臨床的に意義のある IRC 判定に基づく ORR (30.6% ; 95% CI : 16.530, 44.165) が得られたとともに、臨床的に意義のある DCR (78.7% ; 95% CI : 64.336, 89.297) 、DOR (中央値 6.1 ヶ月 ; 95% CI : 3.8, 未達) 、及び PFS (中央値 7.3 ヶ月 ; 95% CI : 3.7, 未達) が認められた。本剤の奏効は投与後早期から認められ、持続した。
- ・アレクチニブ以外の ALK-TKI による前治療を受けた ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対しても化学療法の有無にかかわらず本剤の優れた臨床上の有用性が認められた。
- ・また、難治性の変異として知られる G1202R、I1171N 及び V1180L 変異や、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 変異を含む ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対しても本剤は抗腫瘍効果を示したことから、ALK 耐性変異の有無にかかわらず、他の ALK-TKI に抵抗性となった患者に対する臨床上の有用性が示唆された。

- ・さらにベースラインで測定可能な脳転移病変を有する患者に対する iORR 及び全ての登録患者に対する iPFS の結果から、本剤が頭蓋内で臨床的に意義のある抗腫瘍効果を有することが示された。
- ・全般的健康スコア (QLQ-C30) は治験期間中概ね一定であった。QLQ-LC13 (呼吸困難及び咳) の肺癌関連症状は改善した。HRQOL (EQ-5D-5L) は治験期間中に徐々に改善した。

加えて、2001 試験の主要解析後に実施した追加解析では、追跡調査期間の中央値が主要解析と比較して約 3 ヶ月長いデータが得られた。この追加解析では、アレクチニブ治療後の患者での IRC 判定による DOR の中央値は 11.8 ヶ月 (95% CI : 5.5, 16.4)、PFS の中央値は 7.3 ヶ月 (95% CI : 3.7, 9.3) であった。アレクチニブ、クリゾチニブ以外の ALK-TKI を含む、1 剤以上の ALK-TKI 治療後の患者では、DOR の中央値は 16.4 ヶ月 (95% CI : 5.6, 未達)、PFS の中央値は 7.5 ヶ月 (95% CI : 5.5, 9.3) であった。

#### 2.5.4.6.1.2 201 試験

201 試験からは以下の結論が得られた。

201 試験の各群の有効性データは、クリゾチニブ治療下で PD となった ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対する本剤の臨床的に意義のある治療効果を示唆している。

本剤は、クリゾチニブによる前治療下で PD となった ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、2 種類のレジメン (90 mg QD 及び 90 mg QD→180 mg QD) の両方で高い全身奏効率 (45.5%及び 56.4%、いずれも治験責任医師判定による確定 ORR) を示した。奏効までの期間は短く、奏効期間は長かった。PFS の中央値の推定値は、B 群では治験責任医師による判定、IRC による判定ともに 15 ヶ月を超えた (治験責任医師判定 : 15.6 ヶ月、IRC 判定 : 16.7 ヶ月)。ORR、DOR、PFS でみた有効性は臨床的に意義のあるものであった。多くの評価項目で B 群 (90 mg QD→180 mg QD) は A 群 (90 mg QD) よりも高い有効性を示し、特に PFS と頭蓋内奏効で顕著であった。

本剤は頑健な頭蓋内活性を示した。本剤は脳転移病変に対して高い有効性を示し、特に B 群 (90 mg QD→180 mg QD) での、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした確定 iORR は 66.7%に上った。奏効期間は長く、この患者群の iDOR の中央値の推定値は 16.6 ヶ月であった。B 群 (90 mg QD→180 mg QD) のベースラインで脳転移病変を有した全ての患者を対象とした iPFS は 18.4 ヶ月であった。iPFS は全身 PFS と同様であり、本剤が CNS と全身で同程度の病勢コントロール作用を有することが示唆された。

#### 2.5.4.6.1.3 301 試験 (Crossover Population)

301 試験の Crossover Population の 61 例では、本剤による治療での追跡調査期間の中央値は 14.40 ヶ月であり、確定 ORR は 54.1% (33/61 例) であった。BIRC 判定による PFS の中央値の推定値は 15.639 ヶ月であり、301 試験の Crossover Population と同じくクリゾチニブ治療後の患者を対象とした 201 試験の成績と一貫していた。

#### 2.5.4.6.2 一次治療

301 試験では、主要評価項目である BIRC 判定による PFS において、本剤がクリゾチニブに対して優れていることが示された。本剤により得られたベネフィットは統計的有意かつ臨床的に重要であり、この主要評価項目の結果はサブグループ解析の結果、及び全身や頭蓋内での副次評価項目の結果に支持された。全身では、本剤は数値上、より多い確定奏効をもたらし、得られた奏効はより長期であった。本剤は頭蓋内の奏効及び奏効の持続についてもより有効であった。

#### 2.5.4.7 参考文献

- [1] Englert S, Kieser M. Improving the flexibility and efficiency of phase II designs for oncology trials. *Biometrics*. 2012;68(3):886-92.
- [2] Kunzmann, K. and Kieser, M. Point estimation and p values in phase II adaptive two-stage designs with binary endpoint. *Statistics in Medicine*. 2017; 36, 971-984.

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 解析対象集団及び曝露状況

#### 2.5.5.1.1 解析対象集団

本剤の臨床的安全性は、主に 2001 試験（二次治療、国内第 2 相試験）、201 試験（二次治療、海外第 2 相試験）、301 試験（一次治療、海外第 3 相試験）の 3 試験の成績をもとに評価した。また、用量設定の根拠として 101 試験（海外第 1/2 相試験）の成績を用いた。

2001 試験では、主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）よりも観察期間の長いデータが追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）で得られていることから、この追加解析の成績を記載した。安全性解析は、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートのうち、治験薬を 1 回以上投与した患者（72 例、Safety Population）を対象とした。

201 試験では 2017 年 9 月 29 日データカットオフの試験成績を用いた。安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与した患者（Treated Population）を対象とした。201 試験では、B 群（本剤 90 mg QD→180 mg QD 群）にランダム化された 110 例のうち、治験薬を 1 回以上投与した 110 例全例を Treated Population とした。A 群は推奨用量（90 mg QD→180 mg QD）と異なる用量（90 mg QD）を投与しているため、本資料には記載せず、2.7.6.2 に示した。

301 試験では、2019 年 6 月 28 日データカットオフの試験成績を用いた。275 例の患者をランダム化し、このうち治験薬を 1 回以上投与した 273 例〔本剤群（90 mg QD→180 mg QD）：136 例、クリゾチニブ群（250 mg BID）：137 例〕を Treated Population とし、安全性の解析対象とした。また、クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、PD 後に本剤の投与を開始した 61 例を Crossover Population とした。本資料には特に記載の無い限り本剤群の成績を記載し、クリゾチニブ群との比較は 2.5.5.7.1 に記載した。

#### 2.5.5.1.2 曝露状況

2001 試験では、追跡調査期間の中央値は 13.65 カ月（範囲：1.5～23.5 カ月）であり、曝露期間の中央値は 8.20 カ月（範囲：0.2～22.4 カ月）であった。用量強度の中央値は 169.55 mg/日（範囲：62.0～179.2 mg/日）、相対用量強度の中央値は 94.55%（範囲：14.3%～100.00%）であった（表 2.7.4.1-2）。

201 試験では、追跡調査期間の中央値は、24.26 カ月（範囲：0.1～39.2 カ月）であり、曝露期間の中央値は 17.1 カ月（範囲：0～39 カ月）であった。用量強度の中央値は 168.8 mg/日（範囲：39～179 mg/日）、相対用量強度の中央値は 98.2%（範囲：33%～101%）であった（表 2.7.4.1-3）。

301 試験では、追跡調査期間の中央値は 24.90 カ月（範囲：0.0～34.1 カ月）であり、曝露期間の中央値は 24.3 カ月（範囲：0.1～35 カ月）であった。用量強度の中央値は 163.8 mg/日（範囲：37～180 mg/日）、相対用量強度の中央値は 96.9%（範囲：24～137%）であった（表 2.7.4.1-3）。

### 2.5.5.2 安全性の解析結果

#### 2.5.5.2.1 有害事象

2001 試験では、有害事象は全ての患者に認められ、主な有害事象（20%以上に発現）は、血中 CPK 増加（76.4%）、下痢（43.1%）、高血圧（40.3%）、悪心（37.5%）、リパーゼ増

加 (33.3%)、アミラーゼ増加 (30.6%)、AST 増加 (29.2%) 及び口内炎 (27.8%) であった (表 2.7.4.2-3)。Grade 3 以上の有害事象は全体の 63.9%に認められ、主な有害事象 (5%以上に発現) は血中 CPK 増加 (19.4%)、リパーゼ増加 (13.9%)、高血圧 (11.1%) であった (表 2.7.4.2-4)。

201 試験では、有害事象は全ての患者に認められ、主な有害事象 (20%以上に発現) は、悪心 (50.0%)、下痢 (45.5%)、咳嗽 (40.9%)、頭痛 (39.1%)、血中 CPK 増加 (35.5%)、嘔吐 (34.5%)、疲労 (34.5%)、高血圧 (27.3%)、呼吸困難 (27.3%)、食欲減退 (24.5%)、背部痛 (23.6%)、筋痙縮 (23.6%)、便秘 (22.7%) であった (表 2.7.4.2-5)。Grade 3 以上の有害事象は 70.9%に認められ、主な有害事象 (5%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (14.5%)、高血圧 (9.1%)、新生物進行 (8.2%)、リパーゼ増加 (5.5%)、肺炎 (5.5%) であった (表 2.7.4.2-6)。

301 試験では、有害事象は 99.3%に認められ、主な有害事象 (20%以上に発現) は、下痢 (52.2%)、血中 CPK 増加 (46.3%)、咳嗽 (34.6%)、高血圧 (31.6%)、悪心 (30.1%)、AST 増加 (25.7%)、リパーゼ増加 (22.8%)、ALT 増加 (21.3%)、背部痛 (21.3%)、頭痛 (21.3%)、嘔吐 (20.6%)、呼吸困難 (20.6%) であった (表 2.7.4.2-5)。Grade 3 以上の有害事象は 72.8%に認められ、主な有害事象 (5%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (24.3%)、リパーゼ増加 (14.0%)、高血圧 (11.8%)、アミラーゼ増加 (5.9%) であった (表 2.7.4.2-6)。

#### 2.5.5.2.2 因果関係ありと判断された有害事象

2001 試験では、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 98.6%に認められ、主な有害事象 (20%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (75.0%)、下痢 (40.3%)、高血圧 (37.5%)、悪心 (33.3%)、リパーゼ増加 (31.9%)、アミラーゼ増加 (30.6%)、AST 増加 (29.2%)、口内炎 (27.8%) であった (表 2.7.4.2-7)。治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 55.6%に認められ、主な有害事象 (5%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (19.4%)、リパーゼ増加 (13.9%)、高血圧 (9.7%) であった (表 2.7.4.2-8)。

201 試験では、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 95.5%に認められ、主な有害事象 (20%以上に発現) は、下痢 (34.5%)、悪心 (32.7%)、血中 CPK 増加 (31.8%) であった (表 2.7.4.2-9)。治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 45.5%に認められ、主な有害事象 (3%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (12.7%)、リパーゼ増加 (4.5%)、高血圧 (3.6%)、肺臓炎 (3.6%)、ALT 増加 (3.6%) であった (表 2.7.4.2-10)。

301 試験では、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 91.2%に認められ、主な有害事象 (20%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (44.1%)、下痢 (40.4%)、悪心 (22.8%)、リパーゼ増加 (22.1%)、アスパラギン酸トランスフェラーゼ増加 (21.3%) であった (表 2.7.4.2-9)。治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 55.9%に認められ、主な有害事象 (3%以上に発現) は、血中 CPK 増加 (23.5%)、リパーゼ増加 (12.5%)、高血圧 (7.4%)、アミラーゼ増加 (5.9%) であった (表 2.7.4.2-10)。

#### 2.5.5.2.3 死亡

2001 試験では、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は後続の抗悪性腫瘍療法開始のいずれか早い方までの死亡は 1 例 (1.4%) に認められた。死因は、原疾患の悪化に伴う呼吸

不全であり、治験薬と因果関係なしと判断された。本患者は Day 46 に死亡し、本剤 (180 mg) の最終投与は Day 28 であった。この死亡の詳細は 2001 試験 総括報告書 15.2.2 に記載した。

201 試験では、治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は 11 例 (10.0%) に認められた。8 例の死亡は新生物進行によるものであった。原疾患に関連しないものは突然死、肺炎、認知障害 (各 1 例) であった。原疾患に関連しない死亡の要約は 201 試験 総括報告書 12.3.1.1 に記載し、全ての死亡の詳細は 201 試験 総括報告書 補遺 1 15.3.3.1 に記載した。治験薬と因果関係ありと判断された死亡は、突然死 1 例であった。この死亡の詳細を 2.7.6 補遺に記載した。

301 試験では、治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は 9 例 (6.6%) に認められた。2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は肺炎及び新生物進行 (各 2 例、1.5%) であった。5 例の死因は新生物進行又は原疾患に関連しており、新生物進行又は原疾患に関連しない死因は、肺炎 (2 例)、脳血管発作及び多臓器機能不全症候群 (各 1 例) であった。死亡に至った全ての有害事象が治験薬と因果関係なしと判断された。死亡の詳細は 301 試験 総括報告書 IA2 15.3.3.1 に記載した。

#### 2.5.5.2.4 その他の重篤な有害事象

2001 試験では、重篤な有害事象は 33.3% に認められた。2% 以上で発現した重篤な有害事象は肺臓炎 (6.9%)、肺感染 (4.2%)、悪性心膜炎及び呼吸困難 (各 2.8%) であった (表 2.7.4.2-12、表 2.7.4.2-13)。なお、2001 試験では、ILD/肺臓炎は治験薬との関連の有無や Grade にかかわらず、全て重篤な有害事象として報告することとしていた。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は全体の 15.3% で発現した。2 例以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は肺臓炎 (6.9%) のみであった。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 補遺に記載した。

201 試験では、重篤な有害事象は 56.4% に認められた。患者の 2% 以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (9.1%)、新生物進行 (8.2%)、肺臓炎 (8.2%)、悪性胸水 (3.6%)、呼吸困難 (2.7%) であった (表 2.7.4.2-14)。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 18.2% に認められた。2 例以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、肺臓炎 (8.2%) であった (表 2.7.4.2-15)。

301 試験では、重篤な有害事象は 33.1% に認められた。本剤群の 2% 以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎 (4.4%)、発熱 (2.9%)、呼吸困難 (2.2%)、間質性肺疾患 (2.2%)、肺塞栓症 (2.2%)、新生物進行 (2.2%)、無力症 (2.2%) であった (表 2.7.4.2-14)。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 11.8% に認められた。2 例以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、間質性肺疾患 (2.2%) 及び肺臓炎 (1.5%) であった (表 2.7.4.2-15)。

#### 2.5.5.2.5 その他の重要な有害事象

##### 2.5.5.2.5.1 休薬に至った有害事象

2001 試験では、休薬に至った有害事象は 62.5% に認められた。10% 以上に認められた休薬に至った有害事象は血中 CPK 増加 (16.7%) 及びリパーゼ増加 (11.1%) であった (表 2.7.4.2-16)。

201 試験では、休薬に至った有害事象は 61.8%に認められた。3%以上に認められた休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (9.1%)、肺臓炎 (7.3%)、心電図 QT 延長 (4.5%)、嘔吐 (3.6%)、リパーゼ増加 (3.6%) であった (表 2.7.4.2-17)。

301 試験では、休薬に至った有害事象は 66.2%に認められた。3%以上に認められた休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (25.0%)、リパーゼ増加 (13.2%)、アミラーゼ増加 (6.6%)、高血圧 (5.9%)、ALT 増加 (5.1%)、下痢 (3.7%)、発熱 (3.7%)、AST 増加 (3.7%) であった (表 2.7.4.2-17)。

#### 2.5.5.2.5.2 減量に至った有害事象

2001 試験では、減量に至った有害事象は 30.6%に認められた。5%以上に認められた減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (9.7%) 及び高血圧 (5.6%) であった (表 2.7.4.2-18)。

201 試験では、減量に至った有害事象は 29.1%に認められた。3%以上に認められた減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (6.4%) であった (表 2.7.4.2-19)。

301 試験では、減量に至った有害事象は 38.2%に認められた。3%以上に認められた減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加 (15.4%)、リパーゼ増加 (6.6%)、アミラーゼ増加 (4.4%) であった (表 2.7.4.2-19)。

#### 2.5.5.2.6 投与中止に至った有害事象

2001 試験では、投与中止に至った有害事象は 6.9% (5/72 例) に認められ、内訳は肺臓炎 (2.8%、2 例)、腺扁平上皮癌 (1.4%、1 例)、認知障害 (1.4%、1 例)、脳梗塞 (1.4%、1 例) であった。

201 試験では、投与中止に至った有害事象は 10.9%に認められた。2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 (2.7%)、新生物進行 (1.8%)、肺炎 (1.8%) であった (表 2.7.4.2-20)。

301 試験では、投与中止に至った有害事象は 12.5%に認められた。2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は、肺臓炎 (2.2%)、肺炎 (2.2%)、徐脈 (1.5%)、間質性肺疾患 (1.5%) であった (表 2.7.4.2-20)。

#### 2.5.5.3 その他の重要な有害事象

##### 2.5.5.3.1 肺関連事象

###### 101 試験

101 試験で投与初期 (14 日以内) 及び投与初期以降 (15 日以降) に肺関連事象が発現したことから、2001 試験、201 試験及び 301 試験では肺関連事象に注目した。

101 試験では、当初第 2 相拡大パートの用量を 180 mg QD としたところ、本剤の投与開始から 7 日以内 (おおむね最初の 24~48 時間以内) に中等度から重度の肺関連有害事象が発現した。これらの有害事象は、呼吸困難、低酸素症、肺炎などであり、線状又はすりガラス陰影を呈する胸部 X 線及び CT 所見と関連している場合があり、医学的処置を必要とした。これらの事象を投与初期に発現する肺関連事象 (EOPE) と定義した (定義の詳細は 2.7.6.3 に記載した)。最初の 7 日間の EOPE の発現割合は、開始用量が低い投与群ほど低かった。EOPE は典型的には初回投与から 24~48 時間以内に発現し、概して継続投与に伴った経時的な曝露

の増加による再発はみられなかった。この投与初期に発現した肺臓炎事象の発現割合と開始用量には関連がみられ、180 mg QD での投与前に7日間の90 mg QD の導入用量を設けた際に発現割合が低下した。

#### 201 試験

201 試験では、9/110 例に EOPE が認められ、全て 90 mg QD 投与時に発現した。投与初期以降に発現した肺臓炎は、3/110 例に認められた。以降に実施した 301 試験及び 2001 試験では ILD/肺臓炎に注目して肺関連事象を評価した。

#### 2001 試験

2001 試験では、8.3% (6/72 例) に1件以上の ILD/肺臓炎が認められたほか、肺障害 (Grade 3、Day 63) と報告された1例が独立データモニタリング委員会 (IDMC) により ILD と評価された。これらのうち投与初期 (14 日以内) に発現したものは肺臓炎 (Grade 2、Day 12) 1例のみであり、この症例では本剤の投与を中止し、Day 73 (追跡調査期間中) に回復した。

全体として、ほとんどの ILD/肺臓炎は、ステロイド剤投与の有無にかかわらず本剤の休薬、減量又は中止により改善した。

#### 301 試験

301 試験では、投与初期に発現した ILD/肺臓炎は 4/136 例に認められ、肺臓炎と ILD が各 2 例であった。これらの事象は投与開始後 3~8 日目に、いずれも本剤 90 mg QD 投与下 (180 mg QD への増量前) で発現した。いずれの症例も本剤の投与を中止し、最終報告時点で回復又は軽快していた。

投与初期以降に発現した ILD/肺臓炎は 3/136 例に認められた。うち 1 例は Grade 1 の肺臓炎であり、休薬及び減量の後に回復したものの、その後 Grade 1 の肺臓炎が再度認められたため本剤の投与を中止した。その他の 2 例については、1 例で Grade 2 の ILD に続いて Grade 2 の肺臓炎が認められ、もう 1 例では Grade 2 の肺臓炎が認められた。これらの 2 例はいずれも回復し、本剤の投与を継続していた。

上記の他に、Crossover Population で発現した ILD/肺臓炎を評価した。クリゾチニブから本剤へ切り替える際には、少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Crossover Population の 4/61 例に肺関連事象が認められ、いずれも肺臓炎であった。このうち 1 例の肺臓炎が本剤の投与開始から 14 日以内に発現した。この患者は本剤の投与開始前に行った胸部 CT 検査ですりガラス陰影が認められていた。本剤の投与を中止し、最終報告時点で事象は継続していた。

#### 2.5.5.3.2 徐脈関連事象

2001 試験では、徐脈関連事象は 2.8% (2 例) に認められた。うち 1 例 (1.4%) では心電図 QT 延長 (Grade 3、因果関係あり) が認められ、本事象により本剤を休薬した。この症例の QT 及び QTcF の値は 2.7.4.4.3.1 に記載した。もう 1 例 (1.4%) では意識消失 (Grade 2、因果関係なし) が認められ、本剤の用量調節をせずに回復した。重篤な徐脈関連事象は認められなかった。

201 試験では、徐脈関連事象は 4.5%に認められ、洞性徐脈 (2.7%) 及び徐脈 (1.8%) であった。Grade 3 以上の事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 3.6%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。

301 試験では、徐脈関連事象は 11.8%に認められ、徐脈 (8.1%) 及び洞性徐脈 (5.9%) であった。Grade 3 以上の事象は 1 例 (0.7%) に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された事象は 7.4%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った事象はそれぞれ 2.2%、0.7%、1.5%に認められた。Grade 3 の重篤な徐脈が 1 例に認められた (報告用語: 無症候性徐脈)。

#### 2.5.5.3.3 高血圧関連事象

2001 試験では、高血圧関連事象は 40.3%に認められ、基本語は、全て高血圧であった。Grade 3 以上の高血圧は 11.1%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された高血圧は 37.5%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 9.7%、5.6%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。

201 試験では、高血圧関連事象は 28.2%に認められ、高血圧 (27.3%) 及び血圧上昇 (0.9%) であった。Grade 3 以上の事象は 10.0%に認められ、高血圧 (9.1%) 及び血圧上昇 (0.9%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 17.3%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 2.7%、0.9%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は 1 例 (0.9%) に認められた。

301 試験では、高血圧関連事象は 32.4%に認められ、高血圧 (31.6%)、拡張期高血圧 (0.7%)、収縮期高血圧 (0.7%) であった。Grade 3 以上の事象は 12.5%に認められ、高血圧 (11.8%)、拡張期高血圧 (0.7%)、収縮期高血圧 (0.7%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 17.6%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 5.9%、2.2%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。

#### 2.5.5.3.4 胃腸関連事象

2001 試験では、胃腸関連事象は 66.7%に認められ、主な事象 (10%以上に発現) は下痢 (43.1%)、悪心 (37.5%)、嘔吐 (16.7%)、便秘 (11.1%) であった (表 2.7.4.2-28)。Grade 3 以上の事象は 2.8%に認められ、腹痛及び嘔吐 (各 1.4%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 62.5%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 4.2%、2.8%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な胃腸関連事象は 1.4% (1/72 例) に認められ、Grade 3 の腹痛 (因果関係あり) であった。これらの胃腸関連事象に加えて、口内炎 (27.8%、Grade 3 以上は 1.4%) が認められた。

201 試験では、胃腸関連事象は 80.0%に認められ、主な事象 (10%以上に発現) は悪心 (50.0%)、下痢 (45.5%)、嘔吐 (34.5%)、便秘 (22.7%)、上腹部痛 (10.0%) であった (表 2.7.4.2-30)。Grade 3 以上の事象は 3.6%に認められ、上腹部痛、腹痛、悪心、消化不良 (各 0.9%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 59.1%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 8.2%、3.6%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は 1 例 (0.9%) に認められた。

301 試験では、胃腸関連事象は 72.1%に認められ、主な事象 (10%以上に発現) は下痢 (52.2%)、悪心 (30.1%)、嘔吐 (20.6%)、便秘 (18.4%)、腹痛 (13.2%) であった (表 2.7.4.2-30)。

Grade 3以上の事象は6.6%に認められ、主な事象(2例以上に発現)は下痢及び悪心(各2.2%)であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は55.9%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った事象はそれぞれ6.6%、1.5%、0.7%に認められた。重篤な事象は3.7%に認められ、主な事象(2例以上に発現)は下痢及び悪心(各1.5%)であった。

#### 2.5.5.3.5 膵臓関連事象

201試験、201試験、301試験のいずれの試験でも臨床的に膵炎と判断された事象は認められず、臨床検査評価に基づく膵臓関連事象のみが認められた。

201試験では、膵臓関連事象は50.0%に認められ、リパーゼ増加(33.3%)及びアミラーゼ増加(30.6%)であった。Grade 3以上の事象は15.3%に認められ、リパーゼ増加(13.9%)及びアミラーゼ増加(4.2%)であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は48.6%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ12.5%、4.2%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は1.4%(1/72例)に認められ、リパーゼ増加(Grade 4)及びアミラーゼ増加(Grade 4)(同一症例、併発)であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された。この症例は重篤な肝機能異常(Grade 2)を併発していた。

201試験では、膵臓関連事象は25.5%に認められ、リパーゼ増加(18.2%)、アミラーゼ増加(18.2%)、高リパーゼ血症(1.8%)であった(表2.7.4.2-34)。Grade 3以上の事象は7.3%に認められ、リパーゼ増加(5.5%)、アミラーゼ増加(1.8%)、高リパーゼ血症(0.9%)であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は24.5%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ5.5%、3.6%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。

301試験では、膵臓関連事象は26.5%に認められ、リパーゼ増加(22.8%)、アミラーゼ増加(17.6%)、高アミラーゼ血症(2.2%)であった(表2.7.4.2-34)。Grade 3以上の事象は16.9%に認められ、リパーゼ増加(14.0%)、アミラーゼ増加(5.9%)、高アミラーゼ血症(1.5%)であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は25.7%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ15.4%、9.6%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤なリパーゼ増加が1例(0.7%)に認められた。

#### 2.5.5.3.6 インスリン増加／高血糖関連事象

201試験では「高血糖／糖尿病の発症標準検索式(SMQ)」に含有されるアクティブな基本語を集計し、その他の試験ではこれに加えて「血中インスリン増加」、「心血管代謝症候群」、及び「高インスリン血症」を集計に含めた。

201試験では、「高血糖／糖尿病の発症SMQ」に含有されるアクティブな基本語でみたインスリン増加／高血糖関連事象は4.2%に認められ、高血糖(2.8%)及び耐糖能障害(1.4%)であった。Grade 3以上の事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は1.4%に認められた。休薬、減量及び投与中止に至った事象、重篤な事象は認められなかった。また、これらの事象に加えて、血中インスリン増加が2.8%(2/72例、いずれもGrade 1)に認められ、心血管代謝症候群及び高インスリン血症は認められなかった。血中インスリン増加が認められた2例のうち1例については、本剤の過量投与(誤って360 mg QDで7日間投与)による発現と考えられ、この過量投与事象が入院を必要としたことから、重篤な有害

事象として報告された。この症例では休薬を行ったが、もう1例（非重篤）では用量調整は行わなかった。

201 試験では、15.5%にインスリン増加／高血糖関連事象が認められ、主な事象（3例以上に発現）は高血糖（8.2%）及び糖尿病（4.5%）であった（表 2.7.4.2-38）。Grade 3以上の事象は1.8%に認められ、高血糖（0.9%）及び糖尿病（0.9%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は2.7%に認められた。休薬、減量又は投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な高血糖が1例（0.9%）に認められた。

301 試験では、インスリン増加／高血糖関連事象は14.0%に認められ、主な事象（3例以上に発現）は高血糖（5.1%）、血中インスリン増加（4.4%）、高インスリン血症（2.9%）、血中ブドウ糖増加（2.2%）であった（表 2.7.4.2-38）。Grade 3以上の事象は2.2%に認められ、高血糖（0.7%）、血中ブドウ糖増加（0.7%）、血中インスリン増加（0.7%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は8.1%に認められた。休薬に至った事象は2例（1.5%）に認められ、減量又は投与中止に至った事象、及び重篤な事象は認められなかった。

#### 2.5.5.3.7 肝臓関連事象

2001 試験では、肝臓関連事象は41.7%に認められ、主な事象（10%以上に発現）はAST増加（29.2%）、ALT増加（18.1%）、血中ALP増加（13.9%）であった（表 2.7.4.2-40）。Grade 3以上の事象は4.2%（3/72例）に認められ、AST増加、 $\gamma$ -GTP増加及び血中ALP増加（各1.4%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は38.9%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ6.9%、2.8%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な肝臓関連事象は1.4%（1/72例）に認められ、Grade 2の肝機能異常（因果関係あり）であった。この症例は重篤なリパーゼ増加（Grade 4）及び重篤なアミラーゼ増加（Grade 4）を併発しており、ベースラインで肝転移は認められなかった。

201 試験及び301 試験では、臨床症状を示した肝毒性関連事象はみられず、Hy's Lawの基準を満たした患者もいなかった。

201 試験では、肝臓関連事象は24.5%に認められ、主な事象（3例以上に発現）はAST増加（20.0%）、ALT増加（16.4%）、血中ALP増加（5.5%）であった（表 2.7.4.2-42）。Grade 3以上の事象は5.5%に認められ、ALT増加（3.6%）、AST増加（2.7%）、肝機能異常（1.8%）、血中ALP増加（0.9%）、 $\gamma$ -GTP増加（0.9%）、血中ビリルビン増加（0.9%）、胆汁うっ滞性黄疸（0.9%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は19.1%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ3.6%、0.9%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な事象は2.7%に認められ、肝機能異常（1.8%）及び胆汁うっ滞性黄疸（0.9%）であった。

301 試験では、肝臓関連事象は33.8%に認められ、主な事象（3例以上に発現）はAST増加（25.7%）、ALT増加（21.3%）、血中ALP増加（11.8%）、 $\gamma$ -GTP増加（2.2%）であった。Grade 3以上の有害事象は8.8%に認められ、主な事象（2例以上に発現）はALT増加（3.7%）、AST増加（3.7%）、血中ALP増加（2.9%）、 $\gamma$ -GTP増加（1.5%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は28.7%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った事象は、それぞれ9.6%、4.4%、0.7%に認められた。重篤な事象は2.2%（3例）に認められ、ALT増加、AST増加、胆汁うっ滞、肝細胞損傷、トランスアミナーゼ異常（各0.7%）であった。

#### 2.5.5.3.8 CPK 増加関連事象

2001 試験では、血中 CPK 増加は 76.4%に認められ、Grade 3 以上の事象は 19.4%に認められた。重篤な血中 CPK 増加は認められなかった。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 16.7%、9.7%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。臨床的に横紋筋融解症と判断された事象、及びその他の臨床的に重大な筋肉に関連する有害事象は認められなかった。

201 試験では、CPK 増加関連事象は 35.5%に認められ、Grade 3 以上の事象は 14.5%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 31.8%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 9.1%、6.4%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。筋肉痛は 13.6%、筋骨格痛は 12.7%に認められた。Grade 3 以上の筋肉痛は認められなかったが、Grade 3 以上の筋骨格痛が 1 例に認められた。

301 試験では、CPK 増加関連事象は 46.3%に認められ、Grade 3 以上の事象は 24.3%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 44.1%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 25.0%、15.4%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。筋肉痛及び筋骨格痛が各 9.6%に認められた。Grade 3 以上の筋肉痛及び筋骨格痛は認められなかった。

#### 2.5.5.3.9 視覚障害関連事象

2001 試験では、視覚障害関連事象は 9.7%に認められ、ドライアイ (2.8%)、白内障、糖尿病網膜症、眼痛、霧視、視力障害 (各 1.4%) であった。全ての事象は Grade 2 以下であり、減量、休薬、又は投与中止に至った事象、及び重篤な事象は認められなかった。

201 試験では、視覚障害関連事象は 20.9%に認められ、主な事象 (3 例以上に発現) は霧視 (8.2%)、視力障害 (3.6%)、白内障 (2.7%)、複視 (2.7%) であった (表 2.7.4.2-48)。Grade 3 以上の事象は 2.7%に認められ、白内障 (1.8%) 及び黄斑浮腫 (0.9%) であった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 12.7%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 1.8%に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な黄斑浮腫が 1 例 (0.9%) に認められた。

301 試験では、視覚障害関連事象は 14.0%に認められ、主な事象 (3 例以上に発現) は霧視 (5.1%) 及びドライアイ (2.2%) であった (表 2.7.4.2-48)。Grade 3 以上の事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された視覚障害関連事象は本剤群の 8.1%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 0.7%に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な事象は認められなかった。

#### 2.5.5.3.10 皮膚関連事象

2001 試験では、皮膚関連事象の集計は行っていない。2001 試験において、301 試験で 3 例以上に認められた皮膚関連事象である発疹、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮膚疹、膿疱性皮膚疹及び薬疹の発現割合は、それぞれ 18.1% (13/72 例)、2.8% (2/72 例)、4.2% (3/72 例)、1.4% (1/72 例) 及び 1.4% (1/72 例) であった。これらの有害事象のうち、発疹及び薬疹の各 1 例は Grade 3 以上であった。紅斑性皮膚疹、紅斑及びそう痒性皮膚疹は認められなかった。

201 試験では、皮膚関連事象は 35.5%に認められた。主な事象（3 例以上に発現）は紅斑性皮疹（10.9%）、斑状丘疹状皮疹（4.5%）、紅斑（4.5%）、そう痒性皮疹（4.5%）、丘疹性皮疹（4.5%）、アレルギー性皮膚炎（2.7%）、ざ瘡様皮膚炎（2.7%）であった。Grade 3 以上の事象は 5.5%に認められた。

301 試験では、皮膚関連事象は 39.7%に認められた。主な事象（3 例以上に発現）は発疹（14.7%）、ざ瘡様皮膚炎（8.8%）、紅斑性皮疹（5.9%）、斑状丘疹状皮疹（5.9%）、紅斑（2.2%）、そう痒性皮疹（2.2%）、膿疱性皮疹（2.2%）、薬疹（2.2%）であった。Grade 3 以上の事象は 2.9%に認められた。

#### 2.5.5.3.11 末梢神経障害関連事象

2001 試験では、末梢神経障害関連事象の集計は行っていない。2001 試験において、301 試験で 3 例以上に認められた末梢神経障害関連事象である味覚異常及び末梢性感覚ニューロパチーの発現割合は、それぞれ 5.6%（4/72 例）及び 4.2%（3/72 例）であり、Grade 1 又は 2 であった。錯感覚、歩行障害及び筋力低下は認められなかった。

201 試験では、末梢神経障害関連事象は 38.2%に認められた。主な事象（3 例以上に発現）は、錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、味覚異常、筋力低下、下肢静止不能症候群であった。Grade 3 以上の事象は 3.6%に認められた。

301 試験では、末梢神経障害関連事象は 16.2%に認められた。主な事象（3 例以上に発現）は、錯感覚（8.1%）、味覚異常（2.9%）、歩行障害（2.9%）、末梢性感覚ニューロパチー（2.2%）、筋力低下（2.2%）であった。Grade 3 以上の事象は 1.5%に認められた。重篤な事象は 1.5%に認められ、いずれも治験薬と因果関係なしと判断された。

#### 2.5.5.4 臨床検査値の評価及び安全性に関連するその他の観察項目

血液生化学検査及び血液学的検査の結果を以下に示す。バイタルサイン、心電図等の安全性に関連するその他の観察項目については 2.7.4.4 に記載した。

##### 2.5.5.4.1 血液生化学検査

2001 試験の主な臨床検査値の米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）Grade のベースラインから最悪 Grade への推移を表 2.7.4.3-1 に示し、概要を以下に記載した。

- ・リパーゼ増加：Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 9 例及び 1 例で認められた。Grade 2 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。
- ・アミラーゼ増加：Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 1 例ずつ認められた。Grade 1 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。
- ・CPK 増加：Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 12 例及び 2 例で認められた。Grade 1 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。
- ・ALT 増加：いずれの患者でも Grade 3 以上への悪化は認められなかった。
- ・AST 増加：Grade 0 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。

201 試験では、NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液生化学的検査値（10%以上に発現）は、CPK 増加（13.6%）及びリパーゼ増加（10.0%）であった（表 2.7.4.3-2）。

301 試験では、NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液生化学的検査値（10%以上に発現）は、CPK 増加（22.1%）及びリパーゼ増加（16.9%）であった（表 2.7.4.3-2）。

#### 2.5.5.4.2 血液学的検査

2001 試験では、NCI CTCAE Grade が Grade 2 以下から Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液学的検査値は、ヘモグロビン減少（1 例）及び好中球数減少（2 例）であった。

201 試験では、最も多くみられた NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査値は、リンパ球減少（18.2%）であった（表 2.7.4.3-3）。

301 試験では、最も多くみられた NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査値は、リンパ球減少（5.9%）であった（表 2.7.4.3-3）。

#### 2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2001 試験では部分集団解析は行わなかった。201 試験の年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別、人種（アジア人／非アジア人）による解析、及び 301 試験の年齢、人種による解析結果の詳細を 2.7.4.5 に記載した。201 試験及び 301 試験において、年齢、性別及び人種別にみた本剤の安全性プロファイルは概ね一貫していた。65 歳以上の集団で Grade 3 以上の有害事象の発現割合が 65 歳未満の集団より数値的に高い傾向にあったが、65 歳以上の集団の例数が少ないことに起因する可能性があり、臨床的に重大な差はないと考えられた。

#### 2.5.5.6 市販後データ

本剤は、2017 年 4 月に米国、2018 年 11 月に欧州（中央審査方式）にて製造販売承認を取得し、2020 年 4 月現在、48 の国と地域で承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2019 年 10 月 28 日～2020 年 4 月 27 日）における製造販売後の出荷数量に基づく推定曝露は、322 人・年であった（累積推定曝露は 1013 人・年）。当該調査単位期間中に新たな安全性及び有効性に関する懸念は認められなかった。

#### 2.5.5.7 試験間の比較と安全性の結論

##### 2.5.5.7.1 301 試験の本剤群とクリゾチニブ群の比較

投与初期の ILD／肺臓炎の発現は本剤群で認められ、クリゾチニブ群では認められなかった。投与初期の ILD／肺臓炎の発現割合は、二次治療と比べて一次治療では少なかった。投与初期の事象であるため、観察期間の長さによって変動するものではないと考えられる。また、301 試験では全ての患者が問題なく治療を開始していた。投与初期の ILD／肺臓炎以外に本剤群でクリゾチニブ群よりも多く認められた有害事象としては、血中 CPK 増加、咳嗽、高血圧、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、そう痒症、発疹があった。

クリゾチニブ群では、他の試験で得られていたデータと同様に、消化器毒性（悪心、嘔吐、便秘、食欲減退、消化不良、味覚異常、胃食道逆流性疾患、上腹部痛など）、ALT 増加、浮

動性めまい、徐脈、末梢性浮腫、四肢痛、血中クレアチニン増加、好中球数減少、光視症、視力障害が本剤群よりも多く認められた。

本剤とクリゾチニブの安全性プロファイルにおけるそれぞれ固有の側面を考慮すると、301試験でみられた本剤の全体的な安全性プロファイルは、クリゾチニブと比較して、少なくとも同程度である。

#### 2.5.5.7.2 安全性の結論

日本人（2001試験）で見られた安全性プロファイルは、本剤の過去の海外試験（201試験及び301試験）で得られたものと一致しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。これまでに海外で実施された試験で特定された本剤のリスクのうち、CPK上昇、高血圧、膵臓関連の有害事象（アミラーゼ、リパーゼの上昇）、ILD／肺臓炎、肝毒性、消化器毒性については2001試験でも海外試験と同程度に認められた。一方で、徐脈、視覚障害、インスリン上昇／血糖上昇については日本人では臨床上大きな問題とはならないと考えられた。

ILD／肺臓炎の多くはGrade 1又は2であり、ほとんどが本剤の休薬、減量又は中止及びステロイド治療等の対症療法により回復又は軽快した。CPK増加は海外試験と比較して高頻度でみられたが、Grade 3以上の発現割合は同程度であり、横紋筋融解症は認められなかった。また、リパーゼ、アミラーゼの上昇について休薬・減量により管理可能であった。2001試験では有害事象により休薬又は減量に至った症例は多かったが、投与中止に至った症例は少なく、ほとんどの有害事象が休薬・減量及び対症療法により管理可能であった。

以上のように、90 mg QD→180 mg QDの用法・用量は日本人でも忍容可能であった。また、海外試験でも、90 mg QD→180 mg QDの用法・用量は二次治療、一次治療のいずれにおいても忍容可能であった。

#### 2.5.5.8 参考文献

該当なし

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 治療の背景

#### 2.5.6.1.1 疾患又は症状

肺癌は世界中で最もよくみられるがんの一つである。日本では2017年の癌による死亡者数(約373,000人)のうち、肺癌による死亡者数は約20%の約74,000人を占め、1998年以降癌による死亡者数第1位が続いている(2.5.1.3.1参照)。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。

*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。NSCLCで最初に確認された*ALK*遺伝子の再構成は、*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。*EML4-ALK*には、培養線維芽細胞に形質転換を誘導し、皮下移植した異種移植片でも腫瘍形成を誘導する能力が認められた。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。*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCは、組織型が腺癌の患者、非喫煙者、並びに*EGFR*と*KRAS*が野生型の患者でより多くみられる。

NSCLCの患者集団全体での*ALK*融合遺伝子陽性の頻度は2%~7%と推定されており、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(2.5.1.3.2参照)。

#### 2.5.6.1.2 現行の治療

現在、*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCに対する一次治療薬として日本で承認されている*ALK*-TKIは、クリゾチニブ(販売名:ザーコリ<sup>®</sup>)、アレクチニブ(販売名:アレセンサ<sup>®</sup>)及びセリチニブ(販売名:ジカディア<sup>®</sup>)の3剤である。また、2018年9月にロルラチニブ(販売名:ローブレナ<sup>®</sup>)がこれらの*ALK*-TKIに抵抗性又は不耐容の患者に対する治療薬として承認された。日本では現在、「肺癌診療ガイドライン」での推奨もあり、一次治療としてはアレクチニブが最も多く使われている(2.5.1.3.3参照)。また、同ガイドラインでは一次治療のアレクチニブに耐性又は増悪した患者に使用する*ALK*-TKIとしてロルラチニブが提案(推奨の強さ2、エビデンスの強さC)されている。

*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。また、アレクチニブやセリチニブといった第2世代の*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。ロルラチニブは、国際共同第1/2相試験において、一次治療としてアレクチニブを使用後に増悪した患者に対して効果を示したが、対象患者の数は13例と少ない。また、臨床的に問題となる有害事象として中枢神経系障害や代謝系副作用が認められている[2]。

こうしたことから医療現場では、*ALK*-TKIへの耐性に関わる遺伝子の二次変異に対して高い活性を有し、頭蓋内病変に対しても奏効をもたらす中枢神経系への移行性を備えた強力、かつ忍容性の高い*ALK*-TKIが必要とされている。さらに一次治療についても、既存の治療法に比較してさらにPFSを延長し、かつ頭蓋内病変に対しても奏効をもたらす十分な中枢神

経系への移行性を備えた、強力な ALK 阻害剤が治療選択肢として新たに導入されれば、予後の大幅な改善につながると考えられる。

## 2.5.6.2 ベネフィット

### 2.5.6.2.1 二次治療としてのベネフィット

#### 2.5.6.2.1.1 本剤の臨床的有効性（Brigatinib-2001 試験、ALTA 試験）

##### (1) 国内試験（アレクチニブ治療後／1 剤以上の ALK-TKI 治療後）

Brigatinib-2001 試験（国内第 2 相試験）はアレクチニブ治療後に抵抗性となった患者に別の ALK-TKI を使用した際の有効性を、前向きな仮説検定に基づき証明した世界で初めての試験である。本剤 90 mg QD → 180 mg QD の有効性を、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を対象として評価した（主要評価）ほか、その他の ALK-TKI を含む 1 剤以上の投与歴のある患者を対象としても評価した（副次評価）。この試験で本剤は主目的を達成し、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。なお、主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）では、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。

主要評価項目は、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 47 例を登録とした再燃例対象拡大パートメインコホートでの、RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による確定 ORR であった。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。副次評価項目について、このメインコホートでみた IRC 判定の DCR は 78.7%（37/47 例、95% CI：64.336, 89.297）と高かった。DOR の Kaplan Meier 法で推定した中央値は 11.8 ヶ月（95% CI：5.5, 16.4、追跡調査期間の中央値は 12.40 ヶ月）であった。同様に、メインコホートで脳転移病変に対する効果を見た IRC 判定の iORR は 25.0%（2/8 例、95% CI：3.185, 65.086）、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。メインコホートでは、PFS の中央値の推定値は 7.3 ヶ月（95% CI：3.7, 9.3）、iPFS の中央値の推定値は未達（95% CI：9.2, 未達）であった。

加えて、アレクチニブ、クリゾチニブ以外の ALK-TKI を含む、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（全再燃例、72 例）を対象として本剤の有効性を評価した。この集団では、上述のメインコホートでの結果と遜色のない結果が得られた。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 ヶ月）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 ヶ月 (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も、第一世代 ALK-TKI であるクリゾチニブ、第二世代 ALK-TKI であるアレクチニブ、セリチニブの治療後に抵抗性となった各患者集団で、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。なお、前治療がロルラチニブであった患者の登録数は少なく、Brigatinib-2001 試験ではロルラチニブ治療後の患者に対する本剤の有効性はわからなかった。

また、ALK-TKI を投与することで発現する ALK-TKI 耐性の遺伝子変異 (二次変異) を有する患者に対しての有効性についても評価した。72 例中 31 例 (43.1%) から本剤投与前の腫瘍組織が得られ、31 例中 14 例 (45.2%) で二次変異が検出された。検出された二次変異の内訳は、I1171N (2 例)、I1171S (1 例)、V1180L (1 例)、L1196M (3 例)、G1202R (3 例)、G1202 del (1 例)、E1210K (1 例)、その他 (3 例) であり (L1196M 及び G1202 del が重複して検出された 1 例を含む)、これら 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)。

このように、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、他の ALK-TKI の治療後にも有効であると考えられた。

## (2) 海外試験 (クリゾチニブ治療後)

ALTA 試験 (AP26113-13-201 試験、201 試験) は、海外で実施された、クリゾチニブ治療後に抵抗性となった患者を対象とした本剤の第 2 相試験である。本剤 90 mg QD → 180 mg QD の有効性を、クリゾチニブ既治療例を対象として評価した。

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 ヶ月 (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 (クリゾチニブ治療後の ALK-TKI 間の有効性の比較の詳細は 2.5.6.2.1.2 に記載)。

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) であった。また、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 iPFS の中央値の推定値は 18.5 ヶ月 (95% CI : 4.9, 未達) であり、これは上述の PFS (全身) の中央値の推定値の 16.7 ヶ月と同等であり、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、ALK-TKI 未治療例を対象としてクリゾチニブと本剤を比較した ALTA-1L 試験で、クリゾチニブ投与を受けた患者のうち 61 例が、PD 後に本剤の投与を受けた (クロスオーバー群)。それらの患者において、BIRC 評価の確定した ORR は 54.1%、PFS の中央値は 15.6 ヶ月 (95% CI : 9.36, 未達) と ALTA 試験の結果と同様であった。

### 2.5.6.2.1.2 二次治療としてのベネフィットの考察

#### (1) アレクチニブ治療後の有効性に関する本剤とロルラチニブとの比較

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、ロルラチニブの ORR である 30.8% (4/13 例、95% CI : 9.1, 61.4) [2]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[1]と比較した。これらの比較に限界はあるものの、同コホートでロルラチニブの投与を受けた 62 例の中央判定による 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 ヶ月 (95% CI : 4.2, 24.4) に対して本剤では 11.8 ヶ月 (95% CI : 5.5, 16.4)、PFS (中央値) についてはロルラチニブの 5.5 ヶ月 (95% CI : 4.1, 7.1) に対して本剤では 7.3 ヶ月 (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有効性に関する本剤と他の ALK-TKI との比較

##### 1) セリチニブ、アレクチニブとの比較

Reckamp らは、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[4]。有効性の解析には、本剤の ALTA 試験 (90 mg QD → 180 mg QD 群の成績) 及び公表されているセリチニブ、アレクチニブの臨床試験成績が用いられた (セリチニブの ASCEND-1 試験及び ASCEND-2 試験、アレクチニブの NP28761 試験及び NP28673 試験)。

セリチニブと本剤の比較では、本剤でより長い PFS 及び OS が得られていたことが示された。PFS の比較では、ALTA 試験と ASCEND-1 試験でみると中央値はそれぞれ 15.7 ヶ月及び 6.9 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.38 (0.26, 0.57) であった。ALTA 試験と ASCEND-2 試験でみると、中央値はそれぞれ 18.3 ヶ月及び 7.2 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.33 (0.20, 0.56) であった。OS の比較では、ALTA 試験と ASCEND-2 試験でみると、中央値はそれぞれ 27.6 ヶ月及び 14.9 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.33 (0.17, 0.63) であった (ASCEND-1 試験との比較はデータなし)。

アレクチニブと本剤の比較では、本剤でより長い PFS が得られていたことが示されたが、OS については結論は出なかった。PFS の比較では、ALTA 試験と NP28761 試験でみると、中央値はそれぞれ 17.6 ヶ月及び 8.2 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.56 (0.36, 0.86) であった。ALTA 試験と NP28673 試験でみると、中央値はそれぞれ 17.6 ヶ月及び 8.9 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.61 (0.40, 0.93) であった。OS の比較では、ALTA 試験と NP28761 試験でみると、中央値はそれぞれ 27.6 ヶ月及び 22.7 ヶ月であり、ハザード比 (95% CI)

は 0.70 (0.42, 1.16) であった。ALTA 試験と NP28673 試験でみると、中央値はそれぞれ 27.6 カ月及び 26.0 カ月であり、ハザード比 (95% CI) は 0.66 (0.39, 1.09) であった。

この研究から、クリゾチニブ不応の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、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。

## 2) ロルラチニブとの比較

2018 年の ASCO Annual Meeting で発表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[1]を、本剤の ALTA 試験の 90 mg QD → 180 mg QD 群のデータと比較した。

PFS の中央値の推定値はロルラチニブが 11.1 カ月 (95% CI : 8.2, 未達)、本剤が 16.7 カ月 (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への本剤の効果に関する考察

Brigatinib-2001 試験では、全 72 例中 31 例 (43.1%) から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) はこのうち 14 例で検出された。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+G1202 del (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) ロルラチニブ耐性後の本剤の効果に関する考察

ロルラチニブが臨床導入されたのが最近であるため、ロルラチニブ耐性例を対象として本剤の有効性を評価する前向き試験の実施は困難であった。しかしながら欧州で実施されている 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[3][6]。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 ヶ月 (7.50, 14.93, N=111) 及びセリチニブ投与後の同 10.33 ヶ月 (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、最近の知見として、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[5]。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) まとめ

上述のように、Brigatinib-2001 試験では本剤がアレクチニブ治療後の治療として有効であることが示され、数値上の比較では本剤の DOR 及び PFS はロルラチニブよりも長かった。加えて 2001 試験では第一世代 ALK-TKI のクリゾチニブ、及び第二世代 ALK-TKI のアレクチニブ、又はセリチニブの前治療を受けた患者に対して、一貫して奏効例が認められた。さらに、他の ALK-TKI に対して耐性を示す G1202R、L1196M、I1171N、V1180L といった ALK 遺伝子の二次変異を有する腫瘍に対しても、本剤は奏効を示した。

クリゾチニブ不応例に対しては、海外試験の結果の比較から、本剤の PFS はアレクチニブ、セリチニブ、及びロルラチニブより数値の上では長かった。

EAP データでは、前治療歴としてロルラチニブの使用歴がある患者における TTD 評価において、臨床的に意義のある有用性が得られた。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二次変異のうちいくつかに対して本剤の効果が報告されており、ロルラチニブ投与後であっても一定の臨床的な有用性が得られると考えられた。

### 2.5.6.2.2 一次治療としてのベネフィット

#### 2.5.6.2.2.1 本剤の臨床的有効性 (ALTA-1L 試験)

ALTA-1L 試験 (AP26113-13-301 試験、301 試験) は、海外で実施された、ALK-TKI の治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する本剤 90 mg QD → 180 mg QD の有効性を、クリゾチニブと比較するランダム化非盲検試験である。

301 試験の主要評価項目は BIRC 判定による PFS であり、これは PD または死亡のリスクを評価したもので、NSCLC の一次治療の臨床試験で一般的に用いられる主要評価項目である。301 試験の主要評価では、上記に加えて脳への放射線療法も PFS イベントとして扱った。ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では、多くの症例で脳への転移が治療の失敗や予後の悪化の要因であることから、これは重要である。一般的に、肺癌の PD は強い臨床症状を伴い、PD 後の余命は限られている。PD リスクの低下は肺癌症状の改善と関連し、生存期間延長の可能性をもたらす。

301 試験では、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。

同様の結果は治験責任医師判定による PFS でもみられており、PFS の中央値は本剤群で 29.4 カ月、クリゾチニブ群で 9.2 カ月、ハザード比は 0.43（95% CI：0.31, 0.61、 $p < 0.0001$ ）であった。また、主要なサブグループ解析でも PFS イベントの発現リスクは本剤群で一貫して低かった。競合リスク解析からは、最初の PD 部位が脳である割合は本剤で 16.1%、クリゾチニブで 26.1% と本剤がより低く、ベースラインで脳転移病変を有する患者に対しても本剤は新規の頭蓋内病変の発生リスクを低下させた。

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。

副次評価項目の結果は、主要評価項目で示された本剤のクリゾチニブに対する優越性を支持するものであった。数値上、確定 ORR は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）。奏効率は全身の腫瘍量の減少を知るための代替指標となるが、標的病変の径和の解析からも、本剤を投与された患者ではクリゾチニブを投与された患者に比べてより大幅な標的病変の縮小が得られやすいことが示唆された（301 試験 総括報告書 IA2 表 15.2.8.1）。臨床的にみて、腫瘍の大幅な縮小は症状の緩和と関連し、臨床的意義のあるベネフィットを肺癌患者にもたらす。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 カ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。これは本剤がより長期の臨床的ベネフィットをもたらすことを示唆している。また、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者では脳転移が頻繁にみられるため、頭蓋内の有効性はこの患者集団の治療において重要である。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（表 2.5.4.4-3）。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。これは患者の日常的な機能の改善と、得られた総合的なベネフィットを反映するものである。

生存期間は臨床的ベネフィットのうちもっとも重要と考えられる。しかし、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、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。

#### 2.5.6.2.2.2 一次治療としてのベネフィットの考察

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、2.5.6.1.2に記載したように、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[7]。

ALEX試験の主要解析（アレクチニブ群の追跡調査期間：18.6ヵ月）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ヵ月、クリゾチニブ群で10.4ヵ月であった（ハザード比：0.53）[7][8]。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ヵ月、クリゾチニブ群で10.9ヵ月であり（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[9]。

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750 mg QDから450 mg 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と考えられる。

#### 2.5.6.3 リスク

##### 2.5.6.3.1 安全性の結果及びリスクの考察

###### (1) 国内試験

Brigatinib-2001試験では日本人72例に本剤90 mg QD → 180 mg QDが投与され、有害事象が100.0%（72/72例）、Grade 3以上の有害事象が63.9%（46/72例）、重篤な有害事象が33.3%（24/72例）にそれぞれ認められた。また、治験薬の投与中止に至った有害事象が6.9%（5/72例）、休薬に至った有害事象が62.5%（45/72例）、減量に至った有害事象が30.6%（22/72例）に認められた。治験期間中の死亡は1例（1.4%）認められたが、治験薬との因果関係なしと判断された。20%以上に認められた有害事象は、血中CPK増加（76.4%）、下痢（43.1%）、高血圧（40.3%）、悪心（37.5%）、リパーゼ増加（33.3%）、アミラーゼ増加（30.6%）、AST増加（29.2%）及び口内炎（27.8%）であった。5%以上に認められたGrade 3以上の有害事象は、血中CPK増加（19.4%）、リパーゼ増加（13.9%）及び高血圧（11.1%）であった。

血中 CPK 増加の発現割合（76.4%）は海外試験（201 試験及び 301 試験）よりも高かったが、Grade 3 以上の血中 CPK 増加の発現割合（19.4%）は同程度であった。横紋筋融解症は認められなかった。

ILD/肺臓炎は 6 例（8.3%）に認められた。大半は Grade 1 又は Grade 2 であり、Grade 3 は 1 例（1.4%）であった。Grade 4 以上は認められなかった。また、投与開始後 14 日以内に認められた事象は 1 例（1.4%）であった。ほとんどの ILD/肺臓炎は速やかな治験薬の休薬、減量又は中止と、ステロイドによる治療により改善した。

Brigatinib-2001 試験で示さ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。したがって 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) 海外試験

クリゾチニブに耐性のある ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした ALTA 試験の 90 mg QD → 180 mg QD 群では、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。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。ALTA 試験では本剤 90 mg QD 群と 90 mg QD → 180 mg QD 群を評価したが、90 mg QD 群と比較して、90 mg QD → 180 mg QD 群で EOPE リスクは増加しなかった。本剤 90 mg QD → 180 mg QD 群の投与は長期にわたって継続可能であり、忍容可能な安全性と頭蓋内病変に対する高い効果から推奨用量として選ばれた。

本剤の第 1/2 相試験である AP26113-11-101 試験では、EOPE は 90 mg QD に比べて 180 mg QD で高い割合で発現した。しかし、90 mg QD を最初の 1 週間投与した後に 180 mg QD に増量する（90 mg QD → 180 mg QD）ことで EOPE の発現割合が 90 mg QD と同程度まで低下した。

ALK-TKI による治療歴のない局所進行又は転移を有する ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした、現在実施中の本剤の第 3 相試験である ALTA-1L 試験では、90 mg QD → 180 mg QD の用量で新たに重要なリスクは特定されず、その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。

### 2.5.6.3.2 臨床的に重要な有害事象の管理

#### (1) ILD/肺臓炎

Brigatinib-2001 試験では ILD/肺臓炎は 72 例中 6 例（8.3%）9 件認められ、Grade 3 以上の肺臓炎が 1 件（1.4%）、投与開始後 14 日以内に認められた事象が 1 件（1.4%）であった。また、このほかに治験責任医師から Grade 3 の肺障害として報告された事象 1 件が、IDMC で ILD と判定されている。これらの事象のうち、3 件を除いては治験期間中（治験薬の最終投与から 30 日、又は次治療の開始のいずれか早い時点まで）に回復している。治験期間中では未回復であった 3 件のうち、ILD (Grade 2) はその後の追跡調査により回復が確認された。肺障害 (Grade 3) は、軽快と判断され、次治療が開始された。肺臓炎 (Grade 1) は休薬後に

軽快し、治験薬投与再開後に再度軽度の肺臓炎が認められたものの、症状は軽微であることから投与が継続され、その後肺臓炎の悪化は認められなかった。

この試験では、ILD 評価の参照とするために治験薬投与開始前の胸部 X 線検査及び KL-6、SP-D の検査を実施し、また ILD が疑われた場合にもそれらの検査を実施することを規定していた。加えて、炎症のマーカーである CRP 検査を定期的実施した。治験実施計画書では、ILD/肺臓炎に対する本剤の用量調節を以下のとおり規定しており、ILD/肺臓炎が認められた場合は Grade にかかわらず休薬することとしていた。

本剤と因果関係がある有害事象	重症度(a)	用量調整
ILD/肺臓炎	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始後 7 日以内に ILD/肺臓炎が発現した（又は疑われる）場合は、ベースラインに回復するまで本剤を休薬し、同じ用量で投与を再開する。ILD/肺臓炎が疑われる場合は 180 mg に増量しない。</li> <li>・投与開始 7 日間経過後に ILD/肺臓炎が発現した（又は疑われる）場合は、ベースラインに回復するまで本剤を休薬し、同じ用量で投与を再開する。</li> <li>・ILD/肺臓炎が再発した場合、本剤の投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与開始後 7 日以内に ILD/肺臓炎が発現した（又は疑われる）場合は、ベースラインに回復するまで本剤を休薬する。1 段階低い用量で再開し、ILD/肺臓炎が疑われる場合は増量しない。</li> <li>・投与開始 7 日間経過後に ILD/肺臓炎が発現した（又は疑われる）場合は、ベースラインに回復するまで本剤を休薬する。ILD/肺臓炎が疑われる場合、1 段階低い用量、又は同じ用量で投与を再開する。</li> <li>・ILD/肺臓炎が再発した場合、本剤の投与を中止する。</li> </ul>
	Grade 3 又は 4	ILD/肺臓炎のため本剤の投与を中止する。

(a) NCI CTCAE 第 4.03 版に従い分類

上記のような慎重な観察、早期の休薬、及びステロイドパルス療法等の対症療法を実施したことにより、Grade 4 以上に至った ILD/肺臓炎の発現は認められなかった。なお、Grade 1 及び Grade 2 の肺臓炎（各 2 例、計 4 例）については、症状の消失、又は軽快後に治験薬の投与を再開している。そのうち、Grade 2 の 2 例では、投与再開後に肺臓炎/ILD の再発は認められていない。Grade 1 の 2 例では、投与再開後に再発がみられ、うち 1 例では本剤の投与を中止し（その後肺臓炎は治癒）、他の 1 例では、前述の通り、再発後も治験薬の投与を継続し、その後肺臓炎の悪化は認められていない。

## (2) CPK 増加

Brigatinib-2001 試験では血中 CPK 増加が 55 例 (76.4%)、そのうち Grade 3 以上が 14 例 (19.4%) に認められたが、重篤な有害事象として報告されたものは無く、横紋筋融解症は認められなかった。なお、治験実施計画書では CPK 増加に対する本剤の用量調節として以下を規定していた。

本剤と因果関係がある有害事象	重症度(a)	用量調整
CPK 増加	Grade 3 の CPK 増加 (ULN の 5.0 倍を上回る)	Grade 1 以下 (ULN の 2.5 倍以下) 又はベースラインへの回復まで本剤を休薬し、同じ用量で投与を再開する。
	Grade 4 の CPK 増加 (ULN の 10.0 倍を上回る) 又は Grade 3 の増加の再発	Grade 1 以下 (ULN の 2.5 倍以下) 又はベースラインへの回復まで本剤を休薬し、1 段階低い用量で投与を再開する。

(a) NCI CTCAE 第 4.03 版に従い分類

血中 CPK 増加により何らかの用量調節を実施した症例が 13 例 (18.1%) であり、休薬を実施した症例が 12 例 (16.7%)、減量に至った症例が 7 例 (9.7%) であった。しかしながら、血中 CPK 増加により本剤の投与中止に至った症例は認められず、休薬、減量で対応可能であった。

### (3) リパーゼ/アミラーゼ増加

Brigatinib-2001 試験ではリパーゼ増加及びアミラーゼ増加がそれぞれ 24 例 (33.3%) 及び 22 例 (30.6%) に認められ、Grade 3 以上がそれぞれ 10 例 (13.9%) 及び 3 例 (4.2%) であった。このうち重篤な有害事象として報告されたものはリパーゼ増加が 1 例、アミラーゼ増加が 1 例であり、膵炎は本試験では認められなかった。なお、治験実施計画書ではリパーゼ/アミラーゼ増加に対する本剤の用量調節として以下を規定していた。

本剤と因果関係がある有害事象	重症度(a)	用量調整
リパーゼ/アミラーゼ増加	Grade 3 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (ULN の 2.0 倍を上回る)	Grade 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインへの回復まで本剤を休薬し、同じ用量で投与を再開する。
	Grade 4 のリパーゼ又はアミラーゼ増加 (ULN の 5.0 倍を上回る) 又は Grade 3 の増加の再発	Grade 1 以下 (ULN の 1.5 倍以下) 又はベースラインへの回復まで本剤を休薬し、1 段階低い用量で投与を再開する。

(a) NCI CTCAE 第 4.03 版に従い分類

リパーゼ増加により何らかの用量調節を実施した症例が 8 例 (11.1%) であり、休薬を実施した症例が 11.1% (8 例)、減量に至った症例が 2 例 (2.8%) であった。アミラーゼ増加により何らかの用量調節を実施した症例が 3 例 (4.2%) であり、休薬を実施した症例が 3 例 (4.2%)、減量に至った症例が 2 例 (2.8%) であった。これらの事象により本剤の投与中止に至った症例は認められず、いずれも休薬、減量で対応可能であった。

### (4) 高血圧

Brigatinib-2001 試験では高血圧は 29 例 (40.3%) に認められ、Grade 3 以上は 8 例 (11.1%) に認められたが、重篤な有害事象として報告されたものは無かった。高血圧による用量調節が実施されたのは 7 例 (9.7%) であり、休薬を実施した症例が 7 例 (9.7%)、減量に至った症例が 4 例 (5.6%)、投与中止に至った症例は認められなかった。したがって、休薬、減量で対応可能であった。

#### (5) 徐脈関連事象

Brigatinib-2001 試験では徐脈関連事象として Grade 2 の意識消失 1 例 (1.4%) 及び Grade 3 の心電図 QT 延長 1 例 (1.4%) が認められた。このうち Grade 3 の心電図 QT 延長は治験薬と因果関係ありと判断され、本事象により休薬を実施したが、重篤とは判断されなかった。

#### (6) Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR)

Brigatinib-2001 試験では、Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) として Grade 3 のストレス心筋症が 1 例で報告されたが、ジゴキシン投与等により軽快した。本事象は薬剤性肺障害と同時期に発現しており、治験薬との因果関係は否定できないと判断されているが、治験依頼者としては原疾患や合併症の影響も否定できないと考える。

なお、ストレス心筋症は上記のほかに 1 例に認められており、この 1 例では Grade 1、非重篤、治験薬と因果関係ありと判断された。データカットオフ時点で継続中であり、用量調整は行われなかった。この事象と併発した有害事象は認められなかった。

### 2.5.6.3.3 他の ALK-TKI との比較

#### 2.5.6.3.3.1 クリゾチニブとの比較

投与初期の ILD/肺臓炎の発現は 301 試験の本剤群で認められ、クリゾチニブ群では認められなかった。投与初期の ILD/肺臓炎の発現割合は、二次治療と比べて一次治療では少なかった。投与初期の事象であるため、観察期間の長さによって変動するものではないと考えられる。また、301 試験では全ての患者が問題なく治療を開始していた。投与初期の ILD/肺臓炎以外に本剤群でクリゾチニブ群よりも多く認められた有害事象としては、血中 CPK 増加、咳嗽、高血圧、リパーゼ増加、アミラーゼ増加、そう痒症、発疹があった。

クリゾチニブ群では、他の試験で得られていたデータと同様に、消化器毒性（悪心、嘔吐、便秘、食欲減退、消化不良、味覚異常、胃食道逆流性疾患、上腹部痛など）、ALT 増加、浮動性めまい、徐脈、末梢性浮腫、四肢痛、血中クレアチニン増加、好中球数減少、光視症、視力障害が本剤群よりも多く認められた。

本剤とクリゾチニブの安全性プロファイルにおけるそれぞれ固有の側面を考慮すると、301 試験でみられた本剤の全体的な安全性プロファイルは、クリゾチニブと比較して、少なくとも同程度である。

#### 2.5.6.3.3.2 その他の ALK-TKI との比較

ロルラチニブの安全性プロファイルとして中枢神経系の副作用である認知障害や言語障害、及び代謝系の副作用である高コレステロール血症や高トリグリセリド血症が知られている [10]。本剤では認知障害や言語障害はほとんどみられず、高コレステロール血症や高トリグリセリド血症も臨床試験では特に問題とはならなかったことから、安全性の観点からも新たな選択肢となると考えられた。

セリチニブの安全性プロファイルとしては、消化器毒性による用量調節が高頻度で発生する [11][12] ことが知られている。試験間比較では、消化器毒性の発現頻度と Grade は本剤がセリチニブよりも低く、一次治療での減量も少なかったことから、本剤の忍容性はセリチニブよりも概ね良好であった。

アレクチニブの忍容性はセリチニブ、クリゾチニブよりも良好であるものの、便秘、骨格筋関連症状、浮腫の発現が知られている[7]。米国の一次治療の添付文書の改訂版では、肝毒性（薬物性肝障害を含む）や腎機能障害（死亡例を含む）の報告もある[7]。薬物性肝障害や重度の腎機能障害、死亡に至った腎機能障害は本剤では認められておらず、Hy's law を満たす症例も本剤の臨床試験データベースに報告されていない。

#### 2.5.6.3.4 リスクの要約

日本人で見られた安全性プロファイルは、本剤の過去の海外試験（ALTA 試験及びALTA-1L 試験）で得られたものと一致しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。これまでに海外で実施された試験で特定された本剤のリスクのうち、CPK 上昇、高血圧、膵臓関連の有害事象（アミラーゼ、リパーゼの上昇）、ILD/肺臓炎、肝毒性、消化器毒性については Brigatinib-2001 試験でも海外試験と同程度に認められた。一方で、徐脈、視覚障害、インスリン上昇/血糖上昇については日本人では臨床で大きな問題とはならないと考えられた。

ILD/肺臓炎の多くは Grade 1 又は 2 であり、ほとんどが本剤の休薬、減量又は中止及びステロイド治療等の対症療法により回復又は軽快した。CPK 増加は海外試験と比較して高頻度でみられたが、Grade 3 以上の発現割合は同程度であり、横紋筋融解症は認められなかった。また、リパーゼ、アミラーゼの上昇について休薬・減量により管理可能であった。

Brigatinib-2001 試験では有害事象により休薬又は減量に至った症例は多かったが、投与中止に至った症例は少なく、ほとんどの有害事象が休薬・減量及び対症療法により管理可能であった。

以上のように、90 mg QD → 180 mg QD の用法・用量は日本人でも忍容可能であった。また、海外試験でも、90 mg QD → 180 mg QD の用法・用量は二次治療、一次治療のいずれにおいても忍容可能であった。

#### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

Brigatinib-2001 試験において、本剤はアレクチニブ既治療例だけでなく、ALK-TKI 既治療例全体においても臨床的に意義のある有効性を示した。さらに、他の ALK-TKI に対して耐性を示す G1202R、L1196M、I1171N、V1180L といった ALK 遺伝子の二次変異を有する患者に対しても、本剤は奏効を示した。

アレクチニブ既治療例に対する本剤の効果は、ロルラチニブに比較して数値上は長い DOR 及び PFS が得られた。また、ロルラチニブ既治療例に対しても臨床的な有用性があることが海外の EAP のデータや非臨床データから期待できる。

クリゾチニブ不応例に対しては、本剤の PFS はアレクチニブ、セリチニブ、及びロルラチニブより数値の上では長いことが海外試験の結果の比較から示された。

ALK-TKI 未治療例に対しては、301 試験において、主要評価項目である盲検下独立画像評価委員会判定による 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。また、アレクチニブと同程度の有効性を示すと考えられた。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（450 mg QD）でのエビデンスが十分とはいえないと考えられること、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と考えられた。

ベネフィットをまとめると、本剤はアレクチニブ治療後の薬剤として臨床的に意義のある有効性を示した。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、*ALK* 遺伝子の二次変異に対する効果も示しており、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ことが考えられた。また、一次治療とし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。以上の結果から、前治療の有無を問わず、本剤が *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する新たな治療選択肢となると考える。

安全性の観点では、日本人で見られた安全性のプロファイルは本剤の過去の海外試験で得られたものと一致しており、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。本試験では認められた ILD/肺臓炎の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり、そのほとんどが本剤の休薬、減量又は中止とステロイド治療等の対症療法により回復又は軽快した。また、CPK 上昇、リパーゼ/アミラーゼ上昇、高血圧、肝毒性、消化器毒性等のその他の特定されているリスクについても管理可能であった。したがって、本試験で用いた用法・用量である 90 mg QD → 180 mg QD の用量は日本人でも忍容可能であった。

以上に述べたように、これまでに得られた本剤の有効性及び管理可能な安全性プロファイルは、他の ALK-TKI による治療歴の有無にかかわらず、転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者の治療薬としての本剤の良好なベネフィットーリスクプロファイルを支持する結果であった。

#### 2.5.6.5 補遺

該当なし

#### 2.5.6.6 参考文献

- [1] 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)
- [2] 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
- [3] 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
- [4] Reckamp K, Lin HM, Huang J, Proskorovsky I, Reichmann W, Krotneva S, et al. Comparative efficacy of brigatinib versus ceritinib and alectinib in patients with crizotinib-refractory anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. Curr Med Res Opin. 2019;35(4):569-76.
- [5] 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.

- [6] 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.
- [7] Alecensa (alectinib). Prescribing Information. San Francisco, CA, US: Genentech USA, Inc., Revised 06/2018.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] ローブレナ錠 25 mg・100 mg 添付文書 ファイザー株式会社 2018年9月.
- [11] Zykadia (ceritinib). Prescribing Information. East Hanover, NJ, US: Novartis Pharmaceuticals Corporation, Revised 3/2019.
- [12] Zykadia (certinib) 150 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. Dublin 4, Ireland: Novartis Europharm Limited, Updated 07 December 2018.

## 2.5.7 参考文献

### 2.5.7.1 「2.5.1 製品開発の根拠」で使用した参考文献

2.5.1.6 参考文献に記載

### 2.5.7.2 「2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

### 2.5.7.3 「2.5.3 臨床薬理に関する概括評価」で使用した参考文献

該当なし

### 2.5.7.4 「2.5.4 有効性の概括評価」で使用した参考文献

2.5.4.7 参考文献に記載

### 2.5.7.5 「2.5.5 安全性の概括評価」で使用した参考文献

該当なし

### 2.5.7.6 「2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論」で使用した参考文献

2.5.6.6 参考文献に記載