目次

略号一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.1.1 緒言 4
2.7.1.1.2 製剤開発の概要 4
2.7.1.1.3 生体試料分析法 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 生物学的同等性 7
2.7.1.2.2 食事の影響 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17

表

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用されたブリグチニブ製剤の組成 5
表 2.7.1.1-2　生体試料分析法 6
表 2.7.1.2-1　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-106 試験） 7
表 2.7.1.2-2　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比較（AP26113-15-106 試験） 8
表 2.7.1.2-3　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-16-110 試験） 9
表 2.7.1.2-4　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比較（AP26113-16-110 試験） 10
表 2.7.1.2-5　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-103 試験） 12
表 2.7.1.2-6　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比較（AP26113-13-103 試験） 12
表 2.7.1.2-7　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-16-109 試験） 14
表 2.7.1.2-8　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比較（AP26113-16-109 試験） 15

図

図 2.7.1.2-1　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-106 試験） 8
図 2.7.1.2-2　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-16-110 試験） 10
図 2.7.1.2-3　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-103 試験） 13
図 2.7.1.2-4　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-16-109 試験） 16

略号一覧表

略号	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度−時間曲線下面積
AUC_{∞}	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_{last}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of 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
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	Coefficient of variation	変動係数
SD	Standard deviation	標準偏差
$t_{1/2z}$	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
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal disposition phase after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration.	終末消失相における見かけの分布容積

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 緒言

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。[redacted]。ブリグチニブ製剤は、[redacted]、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。

ブリグチニブの生物薬剤学試験として、市販用製剤を用いた生物学的同等性試験 2 試験及び食事の影響試験 2 試験を実施した。なお、本剤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。AP26113-15-106 試験及び AP26113-16-110 試験において、それぞれ 30 mg 錠及び 90 mg 錠、並びに 30 mg 錠及び 180 mg 錠の生物学的同等性を確認した。また、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価するため、30 mg 錠を用いて総用量 180 mg を投与した AP26113-13-103 試験（予試験）及び 90 mg 錠を用いて総用量 180 mg を投与した AP26113-16-109 試験（本試験）を実施した。これらの試験の結果を 2.7.1.2.2 に示した。

2.7.1.1.2 製剤開発の概要

製品開発の過程で加えられた製剤処方及び製造工程の変更は最小限であり、これまでの臨床試験で投与された剤形／製剤は以下のとおりである。

- 30 mg カプセル剤
- 処方 1：原薬含有率 [redacted]%（30 mg 錠）
- 処方 2：[redacted]原薬含有率 [redacted]%（30 mg 錠）
- 処方 3：原薬含有率 [redacted]%の市販用製剤（30 mg 錠、90 mg 錠、180 mg 錠）

各製剤の組成と各製剤が使用された臨床試験を表 2.7.1.1-1 に示した。

カプセル剤は、海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）の用量漸増フェーズで最初の 3 コホート（用量 30、60 及び 90 mg）に使用した剤形である。その後、30 mg 錠剤の処方 1 を開発した。さらに製剤の開発及び最適化を進めていく過程で、30 mg 錠剤の処方 2 及び処方 3 を開発した。[redacted]、それに対応して[redacted]した。この変更により[redacted]。また、市販用製剤である処方 3 では、ブリグチニブの原薬含有率を処方 1 及び処方 2 の [redacted]%(w/w)から [redacted]%(w/w)に[redacted]、原薬含有率を最適化した。開発後期には、含量 90 mg 及び 180 mg の錠剤を新たに開発したが、[redacted]。

処方 1 及び 2 は、AP26113-11-101 試験の用量漸増フェーズの大部分を通じてこれらを使用した。処方 3 の 30 mg 錠は、AP26113-11-101 試験の拡大フェーズ中に導入した。

AP26113-11-101 試験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は、処方 3（30 mg 錠又は 90 mg 錠）の製剤を使用した。また、処方 3 の 180 mg 錠は開発後期で製造され、生物学的同等性試験（AP26113-16-110 試験）及び国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）で使用した。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用されたブリグチニブ製剤の組成

成分	カプセル剤	処方 1 錠剤	処方 2 錠剤	処方 3 市販用錠剤
	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg/90 mg/180 mg
		配合比（w/w）		
ブリグチニブ	ブリグチニブ原薬 30 mg が直接充てんされた、添加剤を含有しないカプセル剤	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
乳糖水和物		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
結晶セルロース		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
デンプングリコール酸ナトリウム		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
疎水性コロイド状シリカ		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%(a)
ステアリン酸マグネシウム		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
素錠合計		[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%
フィルムコーティング剤（Opadry II white）目標重量増加量	該当なし	[redacted]%	[redacted]%	[redacted]%(b)
臨床での使用（試験番号）(c)	101	101	101	101、102、103、105、106、107、108、109、110、201、301、2001

(a) 処方 3 では[redacted]を使用し、処方 1 及び処方 2 では[redacted]を使用している。
(b) 範囲：[redacted]%～[redacted]%
(c) 試験番号の略号は以下の試験に対応する。

略号	試験番号	試験の種類
101	AP26113-11-101	海外第 1/2 相試験
102	AP26113-13-102	民族間ブリッジング試験
103	AP26113-13-103	食事の影響に関する予備的試験
105	AP26113-15-105	薬物相互作用試験
106	AP26113-15-106	生物学的同等性試験
107	AP26113-15-107	特殊患者集団（肝機能障害）での薬物動態の検討試験
108	AP26113-15-108	特殊患者集団（腎機能障害）での薬物動態の検討試験
109	AP26113-16-109	食事の影響に関する試験
110	AP26113-16-110	生物学的同等性試験
201	AP26113-13-201	海外第 2 相試験
301	AP26113-13-301	海外第 3 相試験
2001	Brigatinib-2001	国内第 2 相試験

2.7.1.1.3 生体試料分析法

：添付資料番号 5.3.1.4-1 及び 5.3.1.4-2（評価）

臨床開発における生体試料分析は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いた 3 つの分析法で実施した。ヒト血漿中のブリグチニブ及びその代謝物 AP26123 を測定対象とした。分析法 1 及び 2（分析法バリデーション報告書：[redacted]）は、最初にバリデーションを実施した分析法であり、当初は AP26113-13-101 試験の全試料を分析するために採用した。分析法 1 及び 2 は、濃度範囲が異なるだけで他の方法は同じであり、低濃度と高濃度の 2 つの定量範囲を有する分析法としてバリデートされた。その後、濃度が 500 ng/mL を超えるヒト血漿試料の分析法として、分析法 3（分析法バリデーション報告書：[redacted]）を開発した。本分析法は、AP26113-13-102 試験、AP26113-13-201 試験、AP26113-13-301 試験及び Brigatinib-2001 試験における全血漿試料の分析に採用した。これら試験では、分析法 3 による測定でブリグチニブ濃度が 25 ng/mL 未満となった試料をすべて分析法 1 で再度分析した。

生体試料分析法に関する要約を表 2.7.1.1-2 に示す。

血漿中ブリグチニブ濃度の定量下限は、分析法 1、2 及び 3 において、それぞれ 0.1、5 及び 25 ng/mL であり、血漿中 AP26123 濃度の定量下限は、それぞれ 0.02、1 及び 2 ng/mL であった。いずれの分析法も、真度、精度、特異性、検量線及び希釈再現性の結果から信頼性のある方法と判断した。また各測定対象化合物の保存安定性試験（凍結融解、室温保存、オートサンプラー中、長期凍結保存）の結果は、臨床試験において血漿を分析するまでの期間の安定性を保証する結果であった。

表 2.7.1.1-2　生体試料分析法

分析法	測定化合物	定量下限値（ng/mL）	バリデーション結果				バリデーション報告書
			真度（% Bias）		精度（% CV）		
			バッチ内	バッチ間	バッチ内	バッチ間	
1	ブリグチニブ	0.1	-8.7～-2.3	-7.3～-4.2	1.1～12.7	3.1～8.4	[redacted]
	AP26123	0.02	-12.5～4.0	-7.7～-1.7	1.5～16.3	4.0～15.8	
2	ブリグチニブ	5	-15.8～0.3	-6.3～-1.3	3.3～10.0	4.8～8.8	
	AP26123	1	-9.6～5.0	-5.0～2.5	3.6～14.9	6.7～10.0	
3	ブリグチニブ	25	-11.6～5.6	-2.5～1.1	1.0～12.9	1.7～10.1	[redacted]
	AP26123	2	-6.9～9.6	-1.9～5.8	2.5～18.7	5.9～12.9	

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 生物学的同等性

2.7.1.2.1.1 AP26113-15-106 試験（30 mg 錠及び 90 mg 錠）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

本試験は健康被験者 36 例を対象とした単回投与無作為化非盲検 2 期 2 群クロスオーバー試験であり、ブリグチニブを 30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠で投与したときの薬物動態を比較し、30 mg 錠と 90 mg 錠の生物学的同等性を評価した。

ブリグチニブの C_{max} 及び AUC が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準である幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲内にある場合、両製剤が生物学的に同等であると判断するものとした。

30 mg 錠又は 90 mg 錠を用いて同用量（90 mg）を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.7.1.2-1 及び図 2.7.1.2-1 に示した。薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移は両製剤で類似していた。t_{max} の中央値は 30 mg 錠 3 錠投与で 2.0 時間（範囲：1～4 時間）、90 mg 錠 1 錠投与で 2.5 時間（範囲：1～6 時間）であった。C_{max} の幾何平均値は、30 mg 錠 3 錠投与で 354.8 ng/mL、90 mg 錠 1 錠投与で 352.7 ng/mL であった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、30 mg 錠 3 錠でそれぞれ 6680 h*ng/mL 及び 6737 h*ng/mL、90 mg 錠 1 錠でそれぞれ 6924 h*ng/mL 及び 7133 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ についても 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠で同程度であった。

C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI は、生物学的同等性の基準とした 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-2）。このことから、30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが確認された。

表 2.7.1.2-1　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-106 試験）

投与群	統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
3×30 mg錠 (N=35) (a)	平均値 (SD)	379.4 (142.74)	6994 (2109.1)	7238 (2154.7)	32.22 (9.3718)	13.62 (4.4096)	623.6 (268.07)
	CV(%)	37.6	30.2	29.8	29.1	32.4	43.0
	中央値	337.0	6652	6872	30.40	13.10	578.3
	最小値	154	3323	3561	20.2	7.59	231
	最大値	748	11640	11863	73.5	25.3	1354
	幾何平均値	354.8	6680	6924	—	13.00	571.7
	幾何平均のCV(%)	38.7	32.1	31.5	—	31.5	44.8
1×90 mg錠 (N=36)	平均値 (SD)	388.2 (174.86)	7198 (2708.4)	7605 (2808.7)	33.12 (8.6642)	13.47 (5.0702)	650.1 (311.00)
	CV(%)	45.0	37.6	36.9	26.2	37.7	47.8
	中央値	373.5	6630	7080	32.53	12.71	582.0
	最小値	152	3269	3520	20.8	5.92	257
	最大値	859	14474	15205	62.7	25.6	1466
	幾何平均値	352.7	6737	7133	—	12.62	585.3
	幾何平均のCV(%)	47.2	38.4	37.7	—	37.7	49.2

出典：AP26113-15-106 総括報告書　Table 7

(a) AUC_{∞}、$t_{1/2z}$、CL/F 及び V_z/F については 2 例で明確な消失相が確認できなかったため N=33 のデータを示した。

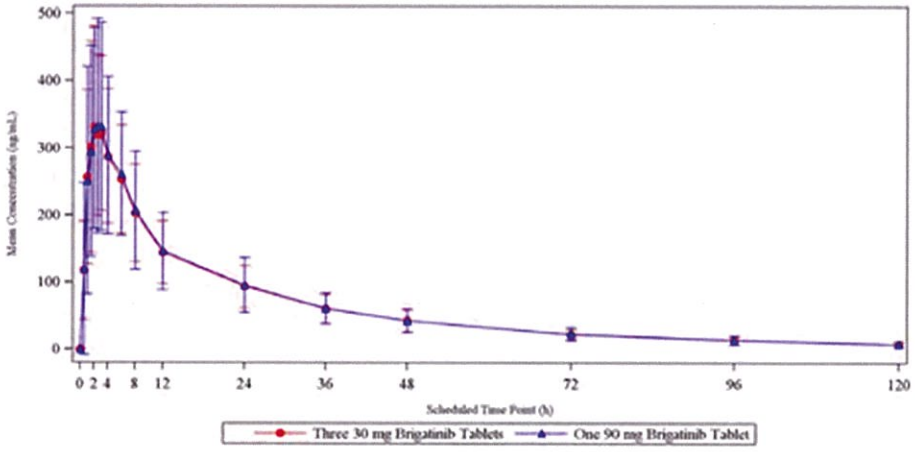
表 2.7.1.2-2　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の比較（AP26113-15-106 試験）

パラメータ	比較条件	幾何平均比（90%CI）(a)
C_{max}	90 mg 錠／30 mg 錠	101.616（94.878, 108.833）
AUC_{last}		102.232（97.677, 107.000）
AUC_{∞}		102.248（97.692, 107.017）

出典：AP26113-15-106 総括報告書　Table 8

(a)　自然対数変換後の薬物動態学的パラメータについて、30 mg 錠と 90 mg 錠との差の点推定値及びその 90%CI を推定し、それぞれ逆対数変換した値を 100 倍して示した。

普通軸グラフ



片対数グラフ

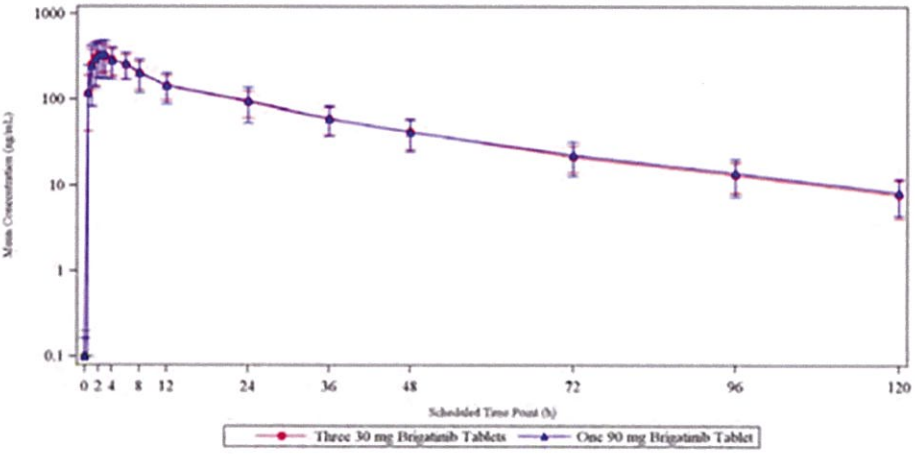


図 2.7.1.2-1　30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-106 試験）

出典：AP26113-15-106 総括報告書　Figure 1

平均値±SD

2.7.1.2.1.2 AP26113-16-110 試験（30 mg 錠及び 180 mg 錠）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

本試験は健康被験者 36 例を対象とした単回投与無作為化非盲検 2 期 2 群クロスオーバー試験であり、ブリグチニブを 30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠で投与したときの薬物動態を比較し、30 mg 錠と 180 mg 錠の生物学的同等性を評価した。

ブリグチニブの C_{max} 及び AUC が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準である幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲内にある場合、両製剤が生物学的に同等であると判断するものとした。

30 mg 錠又は 180 mg 錠を用いて同用量（180 mg）を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.7.1.2-3 及び図 2.7.1.2-2 に示した。薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移は両製剤で類似していた。C_{max} の幾何平均値は、30 mg 錠 6 錠投与で 756.5 ng/mL、180 mg 錠 1 錠投与で 766.3 ng/mL であった。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、30 mg 錠 6 錠投与でそれぞれ 13614 h*ng/mL 及び 13881 h*ng/mL、180 mg 錠 1 錠投与でそれぞれ 13229 h*ng/mL 及び 13466 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ についても同程度であった。

C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI は、生物学的同等性の基準とした 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-4）。このことから、30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠は生物学的に同等であることが確認された。

表 2.7.1.2-3　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-16-110 試験）

投与群	統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
6×30 mg錠 (N=36) (a)	平均値 (SD)	803.3 (276.59)	14483 (5102.5)	14756 (5178.1)	32.73 (6.7837)	13.84 (5.2809)	684.6 (346.56)
	CV(%)	34.4	35.2	35.1	20.7	38.2	50.6
	中央値	761.5	14846	15125	33.43	11.90	570.8
	最小値	383	6344	6469	8.99	6.41	257
	最大値	1360	27498	28092	53.7	27.8	1748
	幾何平均値	756.5	13614	13881	N/A	12.97	617.3
	幾何平均のCV(%)	36.9	37.6	37.3	N/A	37.3	47.1
1×180 mg錠 (N=31)	平均値 (SD)	813.1 (289.85)	14083 (5284.0)	14325 (5342.9)	32.47 (5.1262)	14.18 (4.9035)	676.4 (302.41)
	CV(%)	35.6	37.5	37.3	15.8	34.6	44.7
	中央値	749.0	12740	12965	31.55	13.88	639.5
	最小値	393	6537	6669	23.2	6.64	287
	最大値	1530	26727	27126	44.9	27.0	1593
	幾何平均値	766.3	13229	13466	N/A	13.37	618.8
	幾何平均のCV(%)	36.1	36.7	36.5	N/A	36.5	44.8

出典：AP26113-16-110 総括報告書　Table 7

N/A：該当せず。

(a)　AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F 及び V_z/F については 1 例で消失相 6 時点分のサンプルが得られなかったため N=35 のデータを示した。

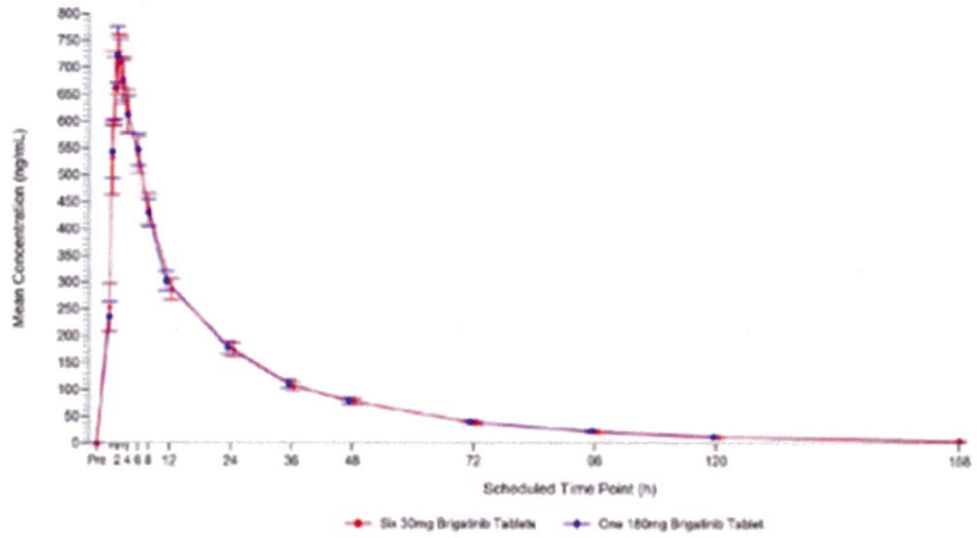
表 2.7.1.2-4　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の比較（AP26113-16-110 試験）

パラメータ	比較条件	幾何平均比（90%CI）(a)
C_{max}	180 mg 錠／30 mg 錠	103.586（97.249, 110.336）
AUC_{last}		101.602（96.644, 106.814）
AUC_{∞}		101.441（96.540, 106.592）

出典：AP26113-16-110 総括報告書　Table 8

a)　自然対数変換後の薬物動態学的パラメータについて、30 mg 錠と 180 mg 錠との差の点推定値及びその 90%CI を推定し、それぞれ逆対数変換した値を 100 倍して示した。

普通軸グラフ



片対数グラフ

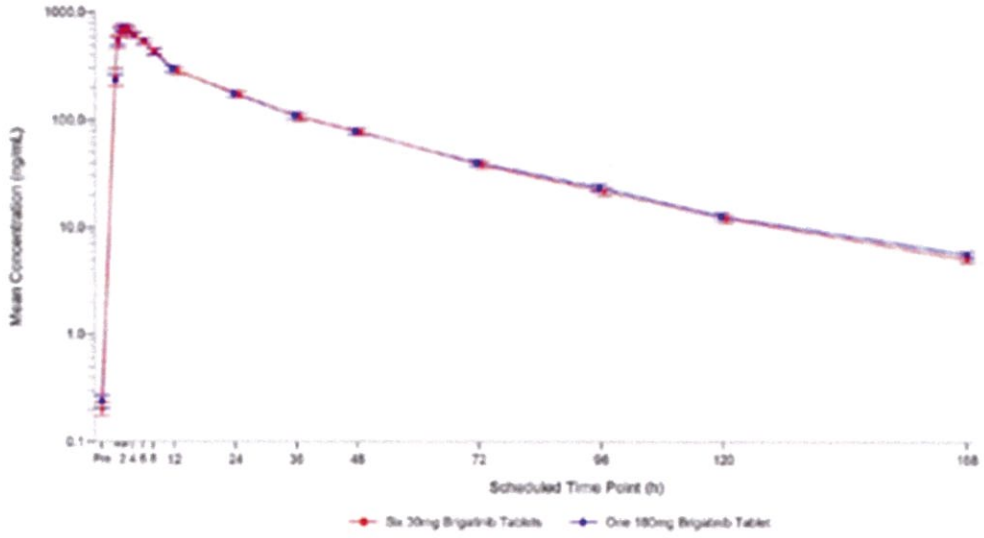


図 2.7.1.2-2　30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠を投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-16-110 試験）

出典：AP26113-16-110 総括報告書　Figure 1

平均値±SD

2.7.1.2.2 食事の影響

2.7.1.2.2.1 AP26113-13-103 試験（予試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

本試験は健康被験者を対象とした単回投与無作為化非盲検 2 期 2 群クロスオーバー試験であり、ブリグチニブを空腹時又は高脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態を比較することにより、ブリグチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を予備的に評価した。

空腹時又は標準的な高脂肪食摂取後に本剤 180 mg（30 mg 錠 6 錠）を単回投与した。10 例の被験者が登録され、このうち 8 例を薬物動態評価対象とした。

ブリグチニブの C_{max} 及び AUC について、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の幾何平均比の 90%CI が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準である 80%～125%の範囲内にある場合、食事の影響はないと判断するものとした。

空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.7.1.2-5 及び図 2.7.1.2-3 に示した。ブリグチニブの t_{max} の中央値は、空腹時投与で 2.5 時間、高脂肪食摂取後投与で 6 時間であった。C_{max} の幾何平均値は、空腹時投与（804.5 ng/mL）に対して高脂肪食摂取後投与（612.0 ng/mL）で約 24%低下した。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、空腹時投与でそれぞれ 13491 h*ng/mL 及び 15607 h*ng/mL、高脂肪食摂取後投与でそれぞれ 13107 h*ng/mL 及び 15488 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ は、空腹時投与で 30.4 時間、高脂肪食摂取後投与で 30.9 時間であった。

C_{max} の幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲に収まらなかったことから、本剤の吸収に対する食事の影響が示唆された。しかしながら、AUC の幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-6）。食事により、C_{max} の約 24%の低下が認められたものの、ブリグチニブの全身曝露量（AUC）には影響が認められなかったことから、本剤の臨床開発において、食事の制限を設けることなく本剤を投与することが可能と考えた。本試験の結果に基づき、AP26113-13-201 試験の臨床試験実施計画書を改訂し、本剤投与の際の食事に関する制限を解除した。

表 2.7.1.2-5　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-103 試験）

投与群	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
空腹時 (N=8)	平均値	914.4	—	14470	17164*	30.38*	12.05*	548.6*
	(SD)	(520.33)	—	(5712.0)	(6574.1)	(5.3269)	(4.8958)	(307.65)
	CV(%)	56.9	—	39.5	38.3	17.5	40.6	56.1
	中央値	768.5	2.500	13226	16292	28.92	11.05	460.9
	最小値	402	1.00	7904	9676	25.2	6.93	272
	最大値	1980	6.00	23333	25969	41.4	18.6	1093
	幾何平均値	804.5	—	13491	15607	—	—	—
	幾何平均のCV(%)	57.2	—	42.1	39.8	—	—	—
高脂肪食摂取後 (N=8)	平均値	663.5	—	13721	15869*	30.85	12.58*	525.8*
	(SD)	(312.84)	—	(4683.3)	(6306.8)	(6.1181)	(3.9091)	(180.43)
	CV(%)	47.1	—	34.1	39.7	19.8	31.1	34.3
	中央値	626.0	6.000	13618	14214	29.91	12.66	480.6
	最小値	336	1.00	7961	9619	21.2	6.20	328
	最大値	1360	8.00	23789	29019	41.3	18.7	872
	幾何平均値	612.0	—	13107	15488	—	—	—
	幾何平均のCV(%)	43.4	—	32.6	34.4	—	—	—

出典：AP26113-13-103 総括報告書　Table 6

*N=7：消失相の回帰直線が適切に引けなかった 1 例を除外した。また、実測値が得らえた最終時点から無限大時間までの AUC 外挿値が 20%を超えたため除外した。

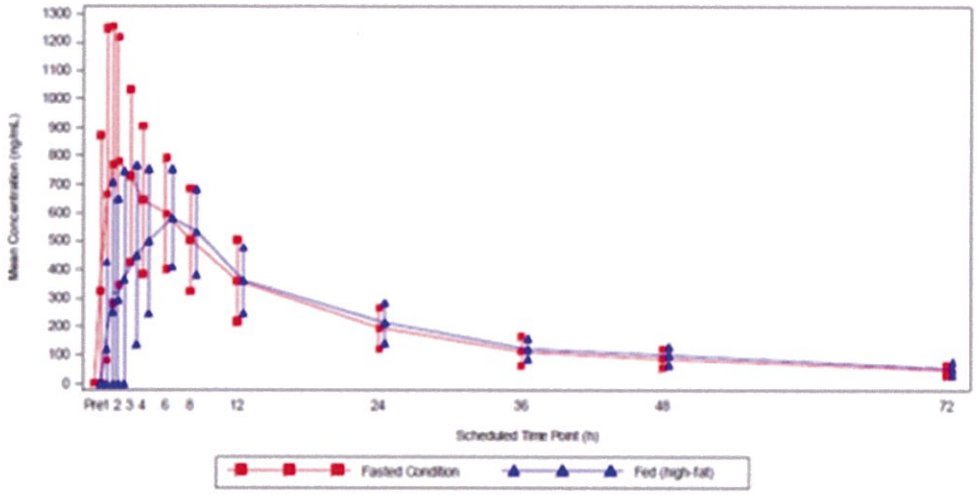
表 2.7.1.2-6　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の比較（AP26113-13-103 試験）

パラメータ	比較条件	幾何平均比（90%CI）(a)
C_{max}	高脂肪食摂取後投与／空腹時投与	76.074（65.080, 88.926）
AUC_{last}		97.150（85.120, 110.880）
AUC_{∞}		100.023（84.044, 119.041）

出典：AP26113-13-103 総括報告書　Table 7（Errata　Table 2.a）

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

普通軸グラフ



片対数グラフ

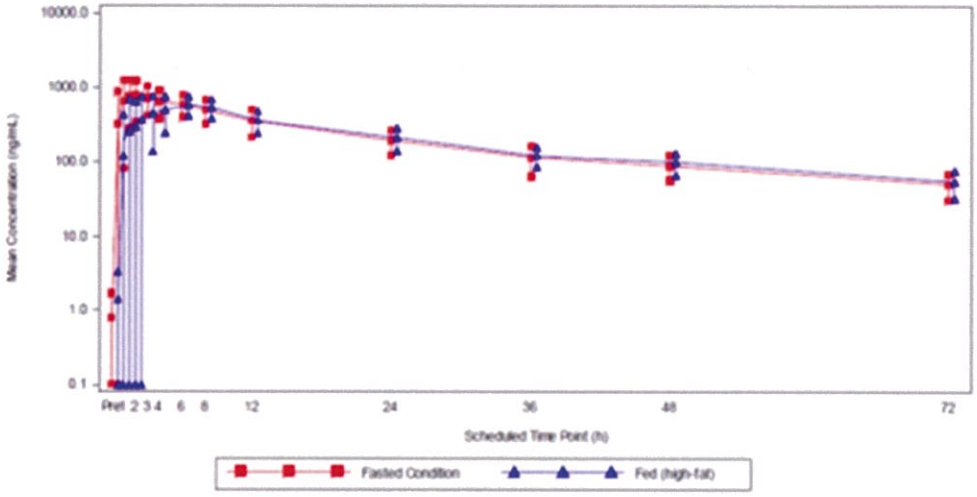


図 2.7.1.2-3　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-103 試験）

出典：AP26113-13-103 試験 総括報告書　Figure 3
平均値±SD

2.7.1.2.2.2 AP26113-16-109 試験

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

本試験は健康被験者を対象とした単回投与無作為化非盲検 2 期 2 群クロスオーバー試験であり、ブリグチニブを空腹時又は高脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態を比較することにより、ブリグチニブの薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。

空腹時又は標準的な高脂肪食摂取後に本剤 180 mg（90 mg 錠 2 錠）を単回投与した。24 例の被験者が登録され、このうち 21 例を薬物動態評価対象とした。

ブリグチニブの C_{max} 及び AUC について、空腹時投与に対する高脂肪食摂取後投与の幾何平均比の 90%CI が「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」の判定基準である 80%～125%の範囲内にある場合、食事の影響はないと判断するものとした。

空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ及び平均血漿中濃度推移をそれぞれ表 2.7.1.2-7 及び図 2.7.1.2-4 に示した。ブリグチニブの t_{max} の中央値は、空腹時投与で 2 時間、高脂肪食摂取後で 5 時間であった。C_{max} の幾何平均値は、空腹時投与（701.3 ng/mL）に対して高脂肪食摂取後投与（604.6 ng/mL）で約 13%低下した。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、空腹時投与でそれぞれ 13054 h*ng/mL 及び 13261 h*ng/mL、高脂肪食摂取後投与でそれぞれ 12742 h*ng/mL 及び 12944 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ は、空腹時投与で 31.01 時間、高脂肪食摂取後投与で 31.14 時間であった。

C_{max} の幾何平均比の 90%CI が 80%～125%の範囲に収まらなかったことから、本剤の吸収に対する食事の影響が示唆された。しかしながら、AUC の幾何平均比の 90%CI は 80%～125%の範囲内であった（表 2.7.1.2-8）。食事により、C_{max} の約 13%の低下が認められたものの、ブリグチニブの全身曝露量（AUC）には影響が認められなかったことから、本剤は食事の条件を設けることなく投与することが可能と考えられた。

表 2.7.1.2-7　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-16-109 試験）

投与群	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h*ng/mL)	AUC_{∞} (h*ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
空腹時 (N=21)	平均値	743.0	—	13559	13767	31.01	14.18	638.2
	(SD)	(251.87)	—	(3573.4)	(3599.2)	(4.1981)	(4.7391)	(247.32)
	CV(%)	33.9	—	26.4	26.1	13.5	33.4	38.7
	中央値	758.0	2.000	13777	13882	31.24	12.97	605.4
	最小値	381	1.00	6208	6316	23.4	9.12	365
	最大値	1270	6.00	19551	19727	41.2	28.5	1417
	幾何平均値	701.3	—	13054	13261	—	13.57	602.1
	幾何平均のCV(%)	36.6	—	30.1	29.8	—	29.8	34.6
高脂肪食摂取後 (N=24)	平均値	621.9	—	13161	13354	31.14	14.38	644.0
	(SD)	(145.84)	—	(3371.8)	(3407.8)	(3.9028)	(3.8984)	(184.35)
	CV(%)	23.5	—	25.6	25.5	12.5	27.1	28.6
	中央値	623.5	5.000	13612	13780	30.89	13.06	602.7
	最小値	336	2.50	7455	7535	24.8	8.71	382
	最大値	863	7.00	20436	20663	38.6	23.9	972
	幾何平均値	604.6	—	12742	12944	—	13.91	620.1
	幾何平均のCV(%)	25.2	—	26.7	26.6	—	26.6	28.5

出典：AP26113-16-109 総括報告書　Table 7

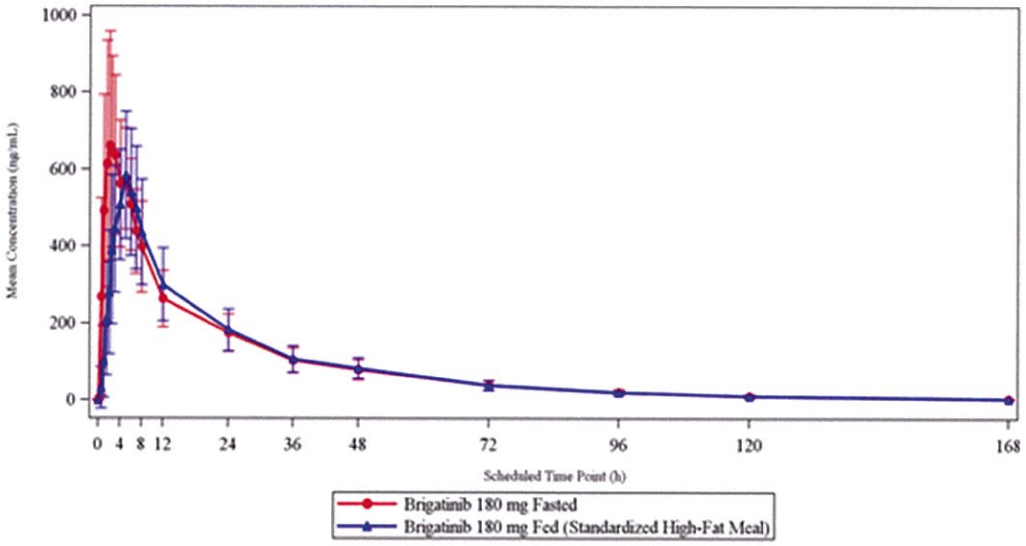
表 2.7.1.2-8　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞}の比較（AP26113-16-109 試験）

パラメータ	比較条件	幾何平均比（90%CI）(a)
C_{max}	高脂肪食摂取後／空腹時	87.016（78.261, 96.752）
AUC_{last}		97.985（89.396, 107.399）
AUC_{∞}		97.998（89.430, 107.386）

出典：AP26113-16-109 総括報告書　Table 8

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

普通軸グラフ



片対数グラフ

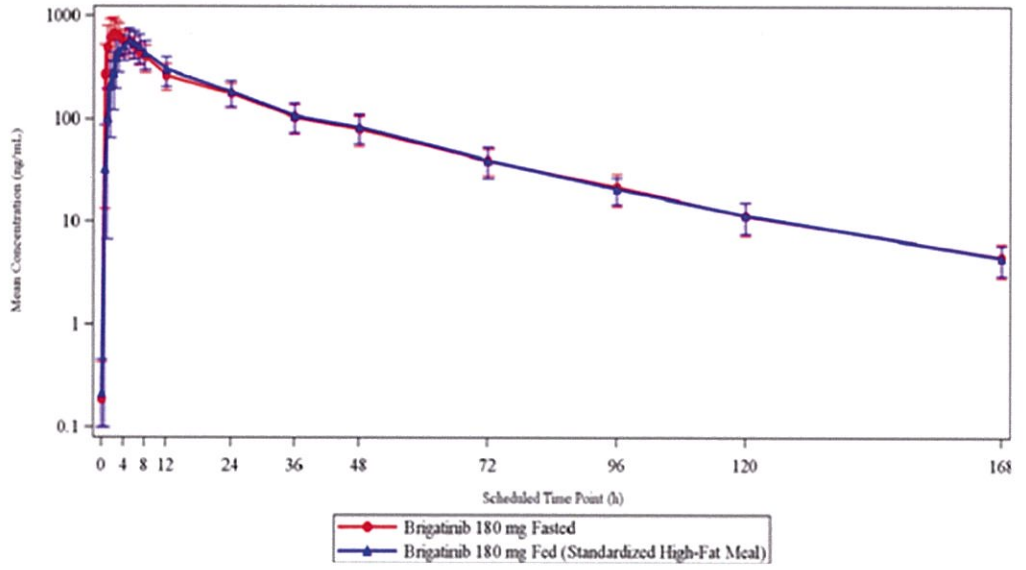


図 2.7.1.2-4　空腹時投与及び高脂肪食摂取後投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-16-109 試験）

出典：AP26113-16-109 試験 総括報告書　Figure 3
平均値±SD

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

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_{∞}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。なお、市販用製剤処方は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使用された。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 11
2.7.2.1 背景及び概観 11
2.7.2.1.1 序文 11
2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要 11
2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概要 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 14
2.7.2.2.2 臨床試験 17
2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析 62
2.7.2.2.4 PBPK モデリング&シミュレーション 76
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 85
2.7.2.3.1 臨床薬理試験の概要 85
2.7.2.3.2 薬物動態学的パラメータの要約 85
2.7.2.3.3 曝露－反応解析（AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験） 89
2.7.2.3.4 曝露－反応解析（AP26113-13-301 試験） 107
2.7.2.3.5 薬物動態学的特性 121
2.7.2.3.6 内因性要因 123
2.7.2.3.7 外因性要因 129
2.7.2.3.8 ブリグチニブが他の薬剤に及ぼす影響 130
2.7.2.3.9 用量設定 131
2.7.2.4 参考文献 134

表

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 11
表 2.7.2.1-2　ブリグチニブの薬物動態を検討した臨床試験一覧表 12
表 2.7.2.2-1　単回投与におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C1D1）（AP26113-11-101 試験） 23
表 2.7.2.2-2　定常状態におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C2D1）（AP26113-11-101 試験） 24
表 2.7.2.2-3　心臓パラメータのベースラインからの平均変化量及び異常値を示した被験者数（AP26113-11-101 試験） 28
表 2.7.2.2-4　心臓パラメータのベースラインからの変化量と血漿中ブリグチニブ濃度の関係：線形混合モデルによる推定（AP26113-11-101 試験） 30
表 2.7.2.2-5　サイクル 2、3、4 及び 5 の Day 1 投与前における血漿中ブリグチニブ濃度（トラフ濃度）（AP26113-13-201 試験） 33

表 2.7.2.2-6　C1D1 及び C1D22 におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータの要約統計量（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート） 37
表 2.7.2.2-7　日本人患者におけるブリグチニブのトラフ濃度の要約統計量（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート） 38
表 2.7.2.2-8　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときの血漿中総放射能及びブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-104 試験） 40
表 2.7.2.2-9　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たときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-102 試験） 43
表 2.7.2.2-10　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率（AP26113-15-107 試験） 45
表 2.7.2.2-11　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-107 試験） 47
表 2.7.2.2-12　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較（AP26113-15-107 試験） 48
表 2.7.2.2-13　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率（AP26113-15-108 試験） 49
表 2.7.2.2-14　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-108 試験） 51
表 2.7.2.2-15　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較（AP26113-15-108 試験） 51
表 2.7.2.2-16　ゲムフィブロジルと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 1） 54
表 2.7.2.2-17　ゲムフィブロジルと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 1） 55
表 2.7.2.2-18　リファンピシンと併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 2） 57
表 2.7.2.2-19　リファンピシンと併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 2） 58
表 2.7.2.2-20　イトラコナゾールと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 3） 60

表 2.7.2.2-21　イトラコナゾールと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 3）..... 61
表 2.7.2.2-22　ブリグチニブの薬物動態学的パラメータへの影響を検討した共変量..... 62
表 2.7.2.2-23　母集団薬物動態解析対象集団のベースライン特性..... 63
表 2.7.2.2-24　最終モデルでのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの母集団平均の推定値..... 64
表 2.7.2.2-25　線形回帰モデルに基づく各連続変数の中央値での個々の AUC 予測値に対する 5 又は 95 パーセンタイルでの個々の AUC 予測値の相対差（%）..... 67
表 2.7.2.2-26　線形回帰モデルに基づく各カテゴリー変数の層ごとの AUC 予測値の相対差（%）..... 67
表 2.7.2.2-27　AP26113-13-301 試験及び AP26113-13-201 試験における薬物動態学的パラメータの事後推定値の要約統計量..... 74
表 2.7.2.2-28　最終的にモデルに外挿したブリグチニブのパラメータ..... 78
表 2.7.2.2-29　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの予測値と実測値との比較..... 79
表 2.7.2.2-30　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの予測値と実測値との比較..... 80
表 2.7.2.2-31　健康被験者にブリグチニブ 180 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの予測値と実測値との比較..... 82
表 2.7.2.2-32　がん患者にブリグチニブ 90 mg を単回及び反復経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの予測値と実測値の比較..... 82
表 2.7.2.2-33　がん患者にブリグチニブ 180 mg を単回及び反復経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの予測値と実測値の比較..... 83
表 2.7.2.2-34　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単独及び CYP3A の中程度の阻害薬又は CYP3A の中程度の誘導薬を併用投与したときのブリグチニブの C_{max} 及び AUC の予測値の幾何平均比..... 83
表 2.7.2.2-35　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単独及び CYP3A の中程度の阻害薬又は CYP3A の中程度の誘導薬を併用投与したときのブリグチニブの C_{max} 及び AUC の予測値の幾何平均比（fu に 0.088 を用いたモデルによる予測）..... 84
表 2.7.2.3-1　試験別及び対象集団別のブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（幾何平均値）..... 86
表 2.7.2.3-2　ER モデルに組み入れた共変量..... 89
表 2.7.2.3-3　ER 解析に用いた曝露量の評価指標..... 90
表 2.7.2.3-4　ブリグチニブの時変性の一日 AUC 及びベースライン時の腫瘍量と PFS の関係性（Cox 比例ハザードモデルによる推定）..... 94
表 2.7.2.3-5　ブリグチニブの時変性の一日 AUC 及びベースラインの腫瘍量と PFS の関係性（パラメトリック TTE モデルによる推定）..... 94

表 2.7.2.3-6　ブリグチニブの時変性の一日 AUC と iPFS の関係性（Cox 比例ハザードモデルによる推定）..... 97
表 2.7.2.3-7　ブリグチニブの時変性の一日 AUC と iPFS の関係性（パラメトリック TTE モデルによる推定）..... 97
表 2.7.2.3-8　ブリグチニブの時変性の一日 AUC 及びベースラインの腫瘍量と OS の関係性（パラメトリック TTE モデルによる推定）..... 100
表 2.7.2.3-9　ブリグチニブの曝露量と Grade 2 以上のアミラーゼ増加の発現率との ER 関係..... 105
表 2.7.2.3-10　ブリグチニブの曝露量と Grade 2 以上の発疹の発現率との ER 関係..... 107
表 2.7.2.3-11　ER 解析の対象とした AP26113-13-301 試験のブリグチニブ群（A 群）の共変量及び欠測データの要約..... 108
表 2.7.2.3-12　ER 解析に用いた曝露量の評価指標..... 109
表 2.7.2.3-13　ブリグチニブの曝露量の評価指標（DTASCANPROG 及び DPROG）と PFS の関係性（Cox 比例ハザードモデルの推定）..... 110
表 2.7.2.3-14　ブリグチニブの曝露量（TASCANBR）の四分位で層別化した ORR とクリゾチニブ群での ORR との比較..... 110
表 2.7.2.3-15　ブリグチニブの曝露量（TASCANIBR）の三分位で層別化した iORR とクリゾチニブ群での iORR との比較..... 111
表 2.7.2.3-16　ORR 及び iORR の曝露－反応解析で推定されたオッズ比（95% CI）..... 112
表 2.7.2.3-17　曝露－安全性解析集団における有害事象の発現割合..... 113
表 2.7.2.3-18　ブリグチニブの曝露量（TAX）に基づく曝露－安全性解析で推定されたオッズ比（95% CI）..... 117
表 2.7.2.3-19　ブリグチニブの曝露量（Day 8 から Day 14 までの平均一日 AUC）に基づく曝露－安全性解析で推定されたオッズ比（95% CI）..... 118
表 2.7.2.3-20　男性健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときの各試料中の代謝物の割合（AP26113-13-104 試験）..... 122
表 2.7.2.3-21　Brigatinib-2001 試験（日本人）及び AP26113-13-201 試験（西洋人）における 180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC の推定値(h·ng/mL)..... 126

図

図 2.7.2.2-1　患者の割り付け（用量漸増パート）（AP26113-11-101 試験）..... 18
図 2.7.2.2-2　単回投与におけるブリグチニブの平均血漿中濃度推移（QD 投与、C1D1）（AP26113-11-101 試験）..... 20
図 2.7.2.2-3　定常状態におけるブリグチニブの平均血漿中濃度推移（QD 投与、C2D1）（AP26113-11-101 試験）..... 20
図 2.7.2.2-4　単回投与におけるブリグチニブの用量と C_{max} 及び AUC_{24} の関係（C1D1）（AP26113-11-101 試験）..... 21

図 2.7.2.2-5　定常状態におけるブリグチニブの用量と $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の関係（C2D1）（AP26113-11-101 試験） 22
図 2.7.2.2-6　各時点における心拍数のベースラインからの変化量（AP26113-11-101 試験） 29
図 2.7.2.2-7　各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（AP26113-11-101 試験） 29
図 2.7.2.2-8　QTcF のベースラインからの変化量と血漿中ブリグチニブ濃度との関係（AP26113-11-101 試験） 31
図 2.7.2.2-9　各サイクルにおける血漿中ブリグチニブのトラフ濃度（AP26113-13-201 試験） 33
図 2.7.2.2-10　日本人患者における単回投与時のブリグチニブの平均血漿中濃度推移（90 mg QD、C1D1）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート） 35
図 2.7.2.2-11　日本人患者における定常状態時のブリグチニブの平均血漿中濃度推移（90 mg QD→180 mg QD、C1D22）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート） 36
図 2.7.2.2-12　日本人患者におけるブリグチニブのトラフ濃度推移（90 mg QD→180 mg QD）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート） 37
図 2.7.2.2-13　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときの総放射能の平均血漿中濃度推移（AP26113-13-104 試験） 39
図 2.7.2.2-14　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-104 試験） 39
図 2.7.2.2-15　排泄物中の総放射能の投与量に対する平均累積排泄率（AP26113-13-104 試験） 41
図 2.7.2.2-16　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たときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-102 試験） 42
図 2.7.2.2-17　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たときのブリグチニブの C_{max}（AP26113-13-102 試験） 44
図 2.7.2.2-18　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たときのブリグチニブの AUC_{∞}（AP26113-13-102 試験） 44
図 2.7.2.2-19　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-107 試験） 46
図 2.7.2.2-20　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-108 試験） 50
図 2.7.2.2-21　ゲムフィブロジルとの併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 1） 53

図 2.7.2.2-22　リファンピシンとの併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 2） 56
図 2.7.2.2-23　イトラコナゾールとの併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 3） 59
図 2.7.2.2-24　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の基本構造モデル 64
図 2.7.2.2-25　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の最終モデルの適合性診断プロット（Goodness-of-fit） 65
図 2.7.2.2-26　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の pcVPC（全試験集団） 66
図 2.7.2.2-27　各連続変数ごとに推定したブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの定常状態における AUC（母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて推定した個別値） 68
図 2.7.2.2-28　各カテゴリー変数ごとに推定したブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの定常状態における AUC（母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて推定した個別値） 69
図 2.7.2.2-29　ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の影響（post-hoc stratification） 70
図 2.7.2.2-30　AP26113-13-301 試験（ALK-TKI 未治療患者）及び AP26113-13-201 試験（クリゾチニブ既治療患者）で得られた定常状態における血漿中ブリグチニブの濃度（実測値）を用量で標準化したときの濃度推移 72
図 2.7.2.2-31　AP26113-13-301 試験及び AP26113-13-201 試験における薬物動態学的パラメータの事後推定値の比較 73
図 2.7.2.2-32　ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の影響（post-hoc stratification、AP26113-13-301 試験） 75
図 2.7.2.2-33　ブリグチニブの SAC を有する Minimal PBPK モデル 77
図 2.7.2.2-34　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の個別値との比較） 78
図 2.7.2.2-35　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の平均値との比較） 80
図 2.7.2.2-36　健康被験者にブリグチニブ 180 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の平均値との比較） 81
図 2.7.2.3-1　ブリグチニブの曝露量（TAPROG）で層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線 93
図 2.7.2.3-2　TTE モデルによる PFS の中央値のシミュレーション（N = 10,000） 95
図 2.7.2.3-3　ブリグチニブの曝露量（TAIPROG）で層別化した iPFS の Kaplan-Meier 曲線 96
図 2.7.2.3-4　TTE モデルによる iPFS の中央値のシミュレーション（N = 10,000） 98

図 2.7.2.3-5　ブリグチニブの曝露量（TATR）で層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線 99
図 2.7.2.3-6　TTE モデルによる OS の 20 パーセンタイルのシミュレーション（N = 10,000） 101
図 2.7.2.3-7　実測データ及びシミュレーションによる推定値を用いた Kaplan-Meier 推定による 6、12、24 及び 36 ヵ月生存率 102
図 2.7.2.3-8　ブリグチニブの曝露量と ORR との関係 103
図 2.7.2.3-9　ブリグチニブの曝露量と iORR との関係 104
図 2.7.2.3-10　ブリグチニブの曝露量（有害事象が最初に発現するまでの時間平均一日 AUC）と Grade 2 以上のアミラーゼ増加の発現率との関係 105
図 2.7.2.3-11　ブリグチニブの曝露量（有害事象が最初に発現するまでの時間平均一日 AUC）と Grade 2 以上の発疹の発現率との関係 106
図 2.7.2.3-12　ブリグチニブの曝露量（ORR：TASCANBR 及び iORR：TASCANIBR）と ORR（左図）及び iORR（右図）の観察された発生率及び予測された発生の確率との関係（ロジスティック回帰モデル） 112
図 2.7.2.3-13　曝露ー安全性評価対象集団における Grade 3 以上の有害事象の発現とブリグチニブの曝露量（TAX） 114
図 2.7.2.3-14　曝露ー安全性評価対象集団における Grade 2 以上の有害事象の発現とブリグチニブの曝露量（TAX） 114
図 2.7.2.3-15　ブリグチニブの曝露量（TAX）と Grade 3 以上の有害事象の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル） 115
図 2.7.2.3-16　ブリグチニブの曝露量（TAX）と Grade 2 以上の有害事象の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル） 116
図 2.7.2.3-17　ブリグチニブの曝露量(Day 8 から Day 14 までの平均一日 AUC)と Grade 3 以上のリパーゼ増加（左図）及び Grade 2 以上のアミラーゼ上昇（右図）の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル） 118
図 2.7.2.3-18　AP26113-13-301 試験の治療群（ブリグチニブ群及びクリゾチニブ群）で層別化した最初の減量までの時間の Kaplan-Meier 曲線 119
図 2.7.2.3-19　ブリグチニブの曝露量（TAX）の四分位で層別化した最初の減量までの時間の Kaplan-Meier 曲線（AP26113-13-301 試験の投与群クリゾチニブ群との比較） .. 120
図 2.7.2.3-20　男性健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの推定代謝経路（AP26113-13-104 試験） 123
図 2.7.2.3-21　Brigatinib-2001 試験（日本人）及び AP26113-13-201 試験（外国人）で得られた定常状態におけるブリグチニブの濃度（実測値）を用量で標準化したときの濃度推移 125
図 2.7.2.3-22　Brigatinib-2001 試験（日本人）及び AP26113-13-201 試験（西洋人）における 180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC の推定値のヒストグラム 126
図 2.7.2.3-23　西洋人及び日本人における 180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC 推定値 127

略号一覧表

略号	英語	日本語
ACE	angiotensin-converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALK+	anaplastic lymphoma kinase positive	*ALK* 融合遺伝子陽性
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	angiotensin II receptor blockers	アンジオテンシン II 受容体拮抗剤
AST	asparate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
A-to-B	apical-to-basolateral	頂端膜側から基底膜側
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度–時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与後 24 時間までの AUC
AUC_{120}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 120 hours postdose	投与後 120 時間までの AUC
AUC_{∞}	area under the 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
$AUC_{\infty, u}$	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_{∞}
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of 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
$AUC_{last, u}$	unbound area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the time of the last measurable concentration	非結合形ブリグチニブの AUC_{last}
AUC_{τ}	area under the plasma concentration-time curve during a dosing interval.	一投与間隔における AUC
AUCR	area under the curves ratio	AUC 比
BCRP	breast cancer resistant protein	-
BID	twice daily dosing	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	-
C2BBe1	human colon carcinoma cell line	ヒト結腸癌細胞株
C_{24}	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_{ss}	Apparent clearance after extravascular administration, at steady state	定常状態における CL/F
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max, u}$	unbound maximum observed plasma concentration	非結合形ブリグチニブの C_{max}
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスフォキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体ろ過量
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	棘皮動物微小管結合蛋白質様 4

略号	英語	日本語
ECOG	eastern cooperative oncology group	-
EOPE	early onset pulmonary event	投与初期に発現する肺関連有害事象
ER	exposure-response	曝露–反応
F_a	fraction absorbed	吸収率
F_b	fraction bound	結合率
Fe_{168}	fraction of administered dose excreted unchanged in urine from time 0 to 168 hours Postdose	投与後 0-168 時間の尿中未変化体排泄率
F_u	fraction unbound	非結合率
GeoMean	geometric mean	幾何平均
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
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
HR	heart rate	心拍数
iORR	intracranial objective response rate	頭蓋内 ORR
iPFS	intracranial progression-free survival	頭蓋内 PFS
LC-MS-MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LSC	liquid scintillation counting	液体シンチレーション計数法
MATE	multidrug and toxic compound extrusion	-
MDCK	Madin-Darby canine kidney	Madin-Darby イヌ腎
MDR1	multi-drug resistance 1	多剤耐性遺伝子
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	-
NA	not applicable	該当なし
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTCP	sodium taurocholate cotransporting polypeptide	-
OAT	organic anion transporter	-
OATP	organic anion-transporting polypeptide	-
OCT	organic cation transporter	-
ORR	objective response rate	客観的奏効率
P_{app}	permeability coefficient	見かけの透過係数
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PK/PD	pharmacokinetic/pharmacodynamic	–
PR	partial response	部分奏効
PXR	pregnane X receptor	プレグナン X 受容体
QD	once daily	1 日 1 回
QTc	QT interval time corrected for rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate by Bazett's equation	Bazett 法による補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericiqa's equation	Fridericia 法による補正 QT 間隔
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相試験の推奨用量
SAC	single adjusting compartment	-
SD	standard deviation	標準偏差

略号	英語	日本語
ss	steady state	定常状態における
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末消失相の半減期
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
t_{last}	time of last observed quantifiable concentration	最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TTE	Time-to-Event	-
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vz/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 序文

ブリグチニブ（Brigatinib、AP26113）は、非小細胞肺癌（NSCLC）に認められる未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）融合（EML4-ALK 等）を含む、ALK の発がん性変異に対する経口阻害薬である。また、ブリグチニブは、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する。本項では、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者への適応症を裏付けるためのブリグチニブの臨床薬理学的特性を要約した。ブリグチニブの推奨用法・用量は、「通常、成人にはブリグチニブとして 1 日 1 回 90 mg を 7 日間経口投与により開始し、その後、維持量として 1 日 1 回 180 mg を経口投与する」である。ブリグチニブは、食事に関する制限なく投与が可能である。

2.7.2.1.2 ヒト生体試料を用いた試験の概要

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験により、ブリグチニブの吸収、分布、代謝、薬物相互作用の可能性、及び human ether-a-go-go-related gene（hERG）阻害について検討した。これらの試験の多くは動物種間比較が含まれるため、2.6.2 及び 2.6.4 で詳細に考察するとともに、本項でも要約した。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

試験の目的	試験系	資料区分	添付資料番号
吸収			
透過性評価、トランスポーターの基質評価及び阻害評価	C2BBe1 細胞、トランスポーター発現細胞、トランスポーター発現膜ベシクル	評価	4.2.2.2-1
分布			
マウス、ラット、サル及びヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行	マウス、ラット、サル、ヒト血漿及び全血	参考	4.2.2.3-1
代謝			
肝ミクロソーム、肝細胞及びヒト CYP 発現ミクロソームによる brigatinib の in vitro 代謝	ラット、サル、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、ヒト CYP 発現ミクロソーム	参考	4.2.2.4-1
マウス、ラット、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞及びヒト CYP 発現ミクロソームにおける[^{14}C]brigatinib の in vitro 代謝	マウス、ラット、サル、ヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、ヒト CYP 発現ミクロソーム	参考	4.2.2.4-2
薬物相互作用			
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	参考	4.2.2.6-1
CYP 誘導	ヒト肝細胞	評価	4.2.2.6-2
トランスポーターの基質性	トランスポーター発現細胞	評価	4.2.2.6-3
トランスポーターの阻害	トランスポーター発現細胞	評価	4.2.2.6-4
安全性薬理			
心血管系評価	hERG カリウムチャネルを安定発現する HEK293 細胞	参考	4.2.1.3-1

2.7.2.1.3 臨床薬理試験の概要

ブリグチニブの薬物動態を臨床試験 13 試験で検討した。これらの臨床試験一覧を表 2.7.2.1-2 に示した。

表 2.7.2.1-2　ブリグチニブの薬物動態を検討した臨床試験一覧表

試験番号	試験の種類		ブリグチニブの用法及び用量	添付資料番号（資料区分）
患者を対象とした試験				
AP26113-11-101	海外 第 1/2 相	対象患者：*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC を含む進行期悪性腫瘍患者	用量漸増パート 30、60、90、120、180、240 又は 300 mg QD 60、90 又は 120 mg BID 連日反復経口投与 拡大パート 90 mg QD 90 mg QD→180 mg QD 連日反復経口投与	5.3.5.2-3 （評価）
AP26113-13-201 （ALTA 試験）	海外 第 2 相	対象患者：クリゾチニブ治療下で進行となった局所進行又は転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	90 mg QD 90 mg QD→180 mg QD 連日反復経口投与	5.3.5.2-2 （評価）
AP26113-13-301 （ALTA-1L 試験）	海外 第 3 相	対象患者：ALK チロシンキナーゼ阻害剤（ALK-TKI）による治療歴が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	90 mg QD→180 mg QD 連日反復経口投与	5.3.5.1-1 （評価）
Brigatinib-2001	国内 第 2 相	対象患者：進行期の日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	90 mg QD→180 mg QD 連日反復経口投与	5.3.5.2-1 （評価）
健康被験者における薬物動態の検討				
AP26113-13-104	海外 第 1 相	マスバランス	[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg 単回経口投与	5.3.3.1-1 （参考）
AP26113-15-106	海外 第 1 相	生物学的同等性 （30 mg 錠、90 mg 錠）	30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠 単回経口投与	5.3.1.2-1 （参考）
AP26113-16-110	海外 第 1 相	生物学的同等性 （30 mg 錠、180 mg 錠）	30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠 単回経口投与	5.3.1.2-2 （参考）
内因性要因の検討				
AP26113-13-102	海外 第 1 相	民族間比較	90、120 又は 180 mg 単回経口投与	5.3.3.3-1 （評価）
AP26113-15-107	海外 第 1 相	肝機能障害の影響	90 mg 単回経口投与	5.3.3.3-2 （参考）
AP26113-15-108	海外 第 1 相	腎機能障害の影響	90 mg 単回経口投与	5.3.3.3-3 （参考）
外因性要因の検討				
AP26113-13-103	海外 第 1 相	食事の影響 （予試験）	180 mg（30 mg 錠 6 錠） 単回経口投与	5.3.3.4-1 （参考）
AP26113-16-109	海外 第 1 相	食事の影響	180 mg（90 mg 錠 2 錠） 単回経口投与	5.3.3.4-2 （参考）
AP26113-15-105	海外 第 1 相	薬物相互作用 （ゲムフィブロジル、リファンピシン、イトラコナゾール）	90 mg 又は 180 mg 単回経口投与	5.3.3.4-3 （参考）

90 mg QD→180 mg QD：7 日間の 90 mg QD の後に 180 mg QD 連日投与

開発初期の海外第 1/2 相試験である AP26113-11-101 試験において、想定される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を検討した。また、ブリグチニブの QT/QTc 間隔に対する影響も検討した（2.7.2.2.2.1（1）2））。さらに、安全性及び有効性を評価するため、本試験のデータを用いて曝露－反応解析（2.7.2.3.3）を実施した。

海外第 2 相試験である AP26113-13-201 試験（ALTA 試験）では、低頻度採血により得られたブリグチニブの血漿中濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施した（2.7.2.2.3）。また、安全性及び有効性を評価するため、本試験のデータを用いて曝露－反応解析（2.7.2.3.3）を実施した。

海外第 3 相試験である AP26113-13-301 試験（ALTA-1L 試験）では、母集団薬物動態モデルを使用して、低頻度採血により得られたブリグチニブの血漿中濃度データから ALK-TKI による治療歴がない患者におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータを推定した（2.7.2.2.3.3）。また、安全性及び有効性を評価するため、本試験のデータを用いて曝露－反応解析を実施した（2.7.2.3.4）。

国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）では、日本人患者を対象として単回投与後及び定常状態でのブリグチニブの薬物動態を検討した。また、海外第 1 相試験（AP26113-11-102 試験）において、日本人及び外国人健康被験者を対象にブリグチニブを単回投与したときの薬物動態に対する人種差の影響を検討した（2.7.2.3.6.4）。

海外臨床薬理試験（AP26113-15-105 試験、AP26113-15-107 試験及び AP26113-15-108 試験）では、チトクローム P450（CYP）における薬物相互作用並びにブリグチニブの薬物動態に対する肝機能障害及び腎機能障害の影響を検討した。

また、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）から得られた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について検討した（2.7.2.2.3）。さらに、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た。また、ブリグチニブの物理化学的特性、in vitro 及び in vivo データを基に PBPK モデルを構築し、中程度の CYP3A 阻害薬又は誘導薬を併用投与したときの本剤の薬物動態シミュレーションを実施した（2.7.2.2.4）。

各臨床試験における生体試料分析は、液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いた分析法で実施した（2.7.1.1.3）。[^{14}C]ブリグチニブを用いたマスバランス試験（AP26113-13-104 試験）では、血漿、尿及び糞便中の総放射能を液体シンチレーション計数法（LSC）により測定した。また、各試料からの抽出液を LC-MS/MS で分析すると同時にクロマトカラムからの溶出液を分画採取し、各画分の放射能を LSC により測定した。代謝物ピークは個別に解析し、各代謝物量を放射能データから定量した。代謝物の構造決定には、精密質量データ及びフラグメンテーションデータを用いた。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 吸収

（1）膜透過性

ブリグチニブの in vitro での透過性及びブリグチニブの P-gp 及び BCRP に対する基質性を評価した。

C2BBe1 細胞における[^{14}C]ブリグチニブの頂端膜〔apical（A）〕側から基底膜〔basal（B）〕A-to-B への見かけの透過係数（P_{app}）は、3.27×10^{-6} cm/s～5.16×10^{-6} cm/s の範囲であり、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[1]。

C2BBe1 細胞における[^{14}C]ブリグチニブの排出比（$P_{app\ B \rightarrow A}/P_{app\ A \rightarrow B}$）は、0.1、1、4 及び 10 μmol/L でそれぞれ 7.8、7.3、6.4 及び 7.1 であり、P-gp 阻害薬である valspodar 存在下では、[^{14}C]ブリグチニブ 1 μmol/L での排出比が 2.5 に低下した（75.5%阻害）。[^{14}C]ブリグチニブの Net efflux ratio（MDR1-MDCK 細胞と MDCK 細胞における排出比の比）は、0.1、1、4 及び 10 μmol/L でそれぞれ 15、40、18 及び 28 であり、1 μmol/L valspodar 存在下では、[^{14}C]ブリグチニブ 1 μmol/L での排出比が 0.94 に低下した（100%阻害）。また、P-gp 基質である digoxin は有意な排出比を示したが、valspodar 存在下で完全な阻害が認められたことから、本試験で使用された C2BBe1 及び MDR1-MDCK 細胞における P-gp の機能が確認された。これらの結果から、ブリグチニブは P-gp の基質であることが示された。

BCRP に対する[^{14}C]ブリグチニブの Net efflux ratio（BCRP-MDCK 細胞）は、0.1、1、4 及び 10 μmol/L でそれぞれ、5.5、6.0、3.6 及び 10 であり、Ko143（BCRP 阻害剤）10 μmol/L 存在下では、[^{14}C]ブリグチニブ 1 μmol/L での排出比が 2.3 に低下した（93.3%阻害）。

MDR1 発現細胞及び BCRP 発現細胞系の結果から、ブリグチニブは P-gp と BCRP 両方の基質であると考えられた（2.6.4.3.1）。

2.7.2.2.1.2 分布

（1）血漿蛋白結合

ヒト血漿蛋白に対するブリグチニブの in vitro 結合率を、0.2～5 μmol/L の濃度範囲で平衡透析法により評価した。In vitro でのブリグチニブのヒト血漿蛋白結合率は中等度で平均結合率は 65.7%であり、蛋白結合に明らかな濃度依存性は認められなかった（2.6.4.4.1）。

臨床試験 2 試験（AP26113-15-107 試験及び AP26113-15-108 試験）において、健康被験者における血漿蛋白結合率を ex vivo で測定した結果、ブリグチニブの血漿蛋白結合率はそれぞれ 91.5%（N=9）及び 90.8%（N=8）であった（2.7.2.2.2.3（2）、2.7.2.2.2.3（3））。

（2）血球移行

ヒト全血を用いて、0.1～3 μmol/L の濃度範囲で全血中のブリグチニブの血漿と赤血球への分布の程度を測定した。検討濃度範囲では、ブリグチニブの血液－血漿分配比はほぼ一定であった。平均血液－血漿分配比は 0.69 であり、血漿よりも赤血球中に濃縮的に分布することはなかった（2.6.4.4.2）。

2.7.2.2.1.3 代謝

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)。

[^{14}C]ブリグチニブをヒトに経口投与したときの代謝物プロファイルは非臨床毒性試験に使用した動物種（ラット及びサル）と質的に同様であり、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。ブリグチニブの主要代謝経路は、代謝物 AP26123 を生成する N-脱メチル化であった。ヒト血漿中の主要な放射能成分は未変化体であるブリグチニブであり、総放射能の 75%～91.5%を占めていた。ヒト血漿中の AP26123 は総放射能の 3.5%であり、未変化体 AUC の 10%未満であった。したがって、代謝物の安全性試験を実施する必要はないと判断した（ICH M3(R2) 2009）。ヒトの主な排泄経路は糞便中であり、投与量の 64.76%の放射能が排泄された。ヒトの尿中排泄率は、24.99%であり、ヒトにおいては尿中排泄もブリグチニブの消失に寄与していることが示唆された。ヒトの糞便中の未変化体は投与放射能量の 26.49%であり、尿中の未変化体は投与放射能量の 21.38%であった。(2.6.4.5.2、2.7.2.2.2.2 (1)、2.7.2.3.5.3)。

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

(1) CYP 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、主要な CYP 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対するブリグチニブ及びその N-脱メチル代謝物である AP26123 の阻害能を評価した（2.6.4.7.1）。

ブリグチニブ及び AP26123 による可逆的 CYP 阻害の IC_{50} 値は CYP3A4/5 を除いて 100 μmol/L 超であった。CYP3A4/5 が関与するミダゾラムの 1'-水酸化の阻害に対する IC_{50} 値は、72.9 μmol/L（ブリグチニブ）及び 63.8 μmol/L（AP26123）であり、K_i 値（IC_{50} 値/2）はそれぞれ 36.5 μmol/L 及び 31.9 μmol/L であった。なお、AP26113-11-101 試験でブリグチニブの臨床用量を投与したとき、定常状態におけるブリグチニブの C_{max} の幾何平均値は、90 mg QD では 0.945 μmol/L（552 ng/mL）、180 mg QD では 2.49 μmol/L（1452 ng/mL）、並びに定常状態における AP26123 の C_{max} は、90 mg QD では 0.0686 μmol/L（39.1 ng/mL）、180 mg QD では 0.195 μmol/L（111 ng/mL）であったことから（2.7.2.2.2.1（1））、臨床使用において、ブリグチニブが CYP3A4/5 を阻害する可能性は小さいと考えられた。ブリグチニブは、in vitro で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用は認められなかった。

以上のことから、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とブリグチニブを併用した場合においても、ブリグチニブは薬物動態学的薬物相互作用を起こさないと考えられた。

(2) CYP 誘導

3 例のドナー（[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）由来のヒト肝細胞を用いて in vitro でブリグチニブの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 誘導作用を評価した（2.6.4.7.2）。

ヒト肝細胞を 0.25～20 μmol/L のブリグチニブで処理すると、CYP1A2 及び CYP2B6 活性及び CYP1A2 mRNA 量が濃度依存的に低下し、CYP2B6 mRNA 量及び CYP3A4/5 活性について、

ベルシェイプ型曲線が認められた。ブリグチニブは 2.5 μmol/L 以下の濃度で CYP2B6 の弱い誘導薬であった。また、ブリグチニブにより CYP3A4 mRNA 量が濃度依存的に増加し、最大誘導倍率は [redacted] 及び [redacted] では 1 μmol/L でそれぞれ 5.13（陽性対照の反応の 15.9%）及び 6.19（陽性対照の反応の 67.0%）、[redacted] では 2.5 μmol/L で 6.54（陽性対照の反応の 26.8%）となり、これより高用量では誘導倍率が低下し、ベルシェイプ型曲線となった。なお、AP26113-11-101 試験でブリグチニブの臨床用量を投与したとき、定常状態におけるブリグチニブの C_{max} の幾何平均値は、90 mg QD では 0.945 μM（552 ng/mL）、180 mg QD では 2.49 μM（1452 ng/mL）であった（2.7.2.2.2.1（1））。

プレグナン X 受容体（PXR）の活性化により CYP3A 及び CYP2C 酵素が同時に誘導されるため、CYP3A 及び CYP2C による代謝を主な消失経路とする薬剤とブリグチニブを併用する場合、ブリグチニブの臨床用量で認められるブリグチニブ濃度において薬物動態学的薬物相互作用を示す可能性がある。しかしながら、in vitro 試験において、ブリグチニブは、CYP2C8（72.3%）及び CYP3A4（27.7%）により主に代謝されることが示されている。また、臨床試験でブリグチニブを反復投与したとき、PXR の活性化／自己誘導を介した自己代謝の亢進は示唆されず、AP26113-11-101 試験では、反復投与時の累積係数の幾何平均値が 1.86～2.44 と、$t_{1/2z}$ の平均値が 22～32 時間に応じた蓄積が認められていることから、最大 180 mg QD の臨床用量／濃度では CYP3A4 及び CYP2C8 が誘導されないことが示唆された。これらの理由により、CYP3A 及び CYP2C による代謝を主な消失経路とする薬剤と臨床用量でブリグチニブを併用する場合、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。

（3）薬物トランスポーターとの相互作用

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。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、ブリグチニブの臨床用量で認められるブリグチニブ濃度において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_{50} 値はそれぞれ 1.76、10.1、0.832、5.19 及び 6.49 μmol/L であった。（2.6.4.7.3）。

2.7.2.2.1.5 hERG 阻害

GLP 非準拠の hERG アッセイにて、ブリグチニブが心再分極を障害する可能性を検討した（2.6.2.4.1）。

hERG カリウムチャネルを安定発現する HEK293 細胞に対して、ブリグチニブを DMSO に溶解し細胞外液で希釈して、0.1、1 及び 10 μmol/L の 3 濃度を適用した。Cisapride（陽性対照）を同じ溶媒系に溶解し、10 μmol/L の濃度を適用した。DMSO を添加した細胞外液を陰性対照とした。DMSO の終濃度は、ブリグチニブの全濃度、陰性対照、陽性対照で 0.1%とした。Molecular Devices PatchXpress 7000A を用いたパッチクランプ法により、カリウム電流を測定した（nA 単位）。

ブリグチニブの IC_{50} 値は 10 μmol/L 超であり、ヒトにおける QT 延長のリスクは最小限であると考えられた。また、陽性対照である Cisapride は、被験濃度 10 μmol/L で 100%の hERG 阻害を示した。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 患者を対象とした臨床試験

（1）AP26113-11-101 試験：海外第 1/2 相試験

本試験は *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てブリグチニブの安全性、忍容性、薬物動態及び予備的な抗腫瘍効果を評価する海外第 1/2 相オープン、多施設共同、用量漸増試験であり、最初の臨床試験であった。

本試験は、第 2 相試験の推奨用量（RP2D）を決定するための用量漸増パート、及び RP2D 決定後の拡大パートで構成された。本試験では、28 日間の連日投与を 1 サイクルとした。用量漸増パートでは従来の 3＋3 用量漸増デザインを採用し、各コホートで少なくとも 3 例の被験者に対して、用量漸増又はコホート拡大を決定する前の 28 日間に所定の用量でブリグチニブを投与した（図 2.7.2.2-1）。また、拡大パートは組織学的及び分子生物学的に定義される 5 つのコホートで構成され、RP2D でブリグチニブを投与した。安全性の所見、予備的な有効性、薬物動態に基づき 180 mg QD を当初の RP2D とし第 2 相拡大パートが開始されたが、安全性データに基づいて 180 mg QD での拡大パートの評価を中止し、90 mg QD 及び、7 日間の 90 mg QD の後に 180 mg QD に増量（90 mg QD→180 mg QD）の 2 つのレジメンで拡大パートの評価を行った。

本試験では、患者における単回投与時及び定常状態でのブリグチニブ及びその代謝物の薬物動態プロファイルを検討した。また、心臓に関する安全性プロファイルの検討を行った。さらにブリグチニブの曝露量と臨床安全性及び有効性の関係を評価するため、本試験のデータを用いた曝露－反応解析（2.7.2.3.3）も実施した。

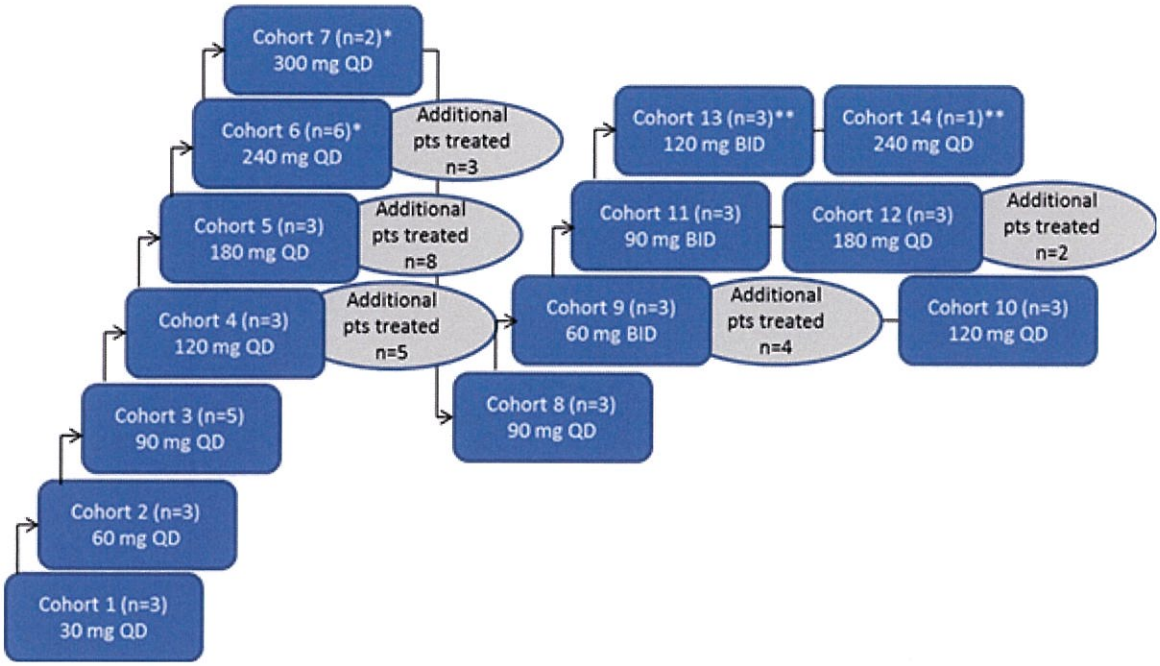


図 2.7.2.2-1　患者の割り付け（用量漸増パート）（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　Figure 12-1

*　1 DLT was observed.

**　Additional enrollment of 4 EGFR T790M+ NSCLC patients at 240 mg/day after RP2D of 180 mg QD was declared for ALK+ patients.

DLT = dose-limiting toxicity; BID = twice daily; NSCLC = non-small cell lung cancer; QD = once daily; RP2D = recommended Phase 2 dose; ALK+ = anaplastic lymphoma kinase rearranged; EGFR = epidermal growth factor receptor.

1）薬物動態

被験者は、開始用量 30、60、90、120、180、240 又は 300 mg で数サイクルの投与を受けた（300 mg で投与を受けた 2 例は 28 日目以前に治験薬投与を中止した）。14 例が 60、90 又は 120 mg で BID 投与を受けた。また、最終的に 30 例でサイクル 1 の 8 日目（C1D8、以下同様のルールにてサイクル及び投与日を記載する）に 90 mg QD から 180 mg QD に増量された。これらの被験者では、C1D1 の投与後に収集した薬物動態データは 90 mg の投与時のデータとして、C2D1 の投与後に収集したデータは増量後の 180 mg の投与時のデータとして扱った。

被験者は、軽食の約 2 時間後に水とともに 30 mg のカプセル又は錠剤を服用し、投与後 2 時間は水以外の飲食物を摂取しなかった。C1D1 及び C2D1 の投与前及び投与後 0.5、1、2、4、6、8、24 及び 48（C2D1 のみ）時間に薬物動態評価用の検体を採取した。さらに、C1D8、C1D15 及び C1D22 の投与前にトラフ濃度測定用の検体を採取した。また、追跡調査来院時に追加検体を 1 回採取した。ブリグチニブ及びその代謝物である AP26123 の血漿中濃度をバリデーション済みの LC/MS/MS 法により測定した。定量下限はそれぞれ 0.1 ng/mL 及び 0.02 ng/mL であった。

QD 投与したときの C1D1 及び C2D1 におけるブリグチニブの血漿中濃度推移を、それぞれ図 2.7.2.2-2 及び図 2.7.2.2-3 に示した。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、曝露量は概して用量とともに増加した。

C1D1 及び C2D1 におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータを、それぞれ表 2.7.2.2-1 及び表 2.7.2.2-2 に示した。また、C1D1 における用量と C_{max} 及び AUC_{24} の相関図を図 2.7.2.2-4 に、C2D1 における用量と $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の相関図を図 2.7.2.2-5 に示した。

単回投与（C1D1）及び反復投与（C2D1）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_{τ} 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} の幾何平均値はそれぞれ 552.02 ng/mL 及び 1451.7 ng/mL、AUC_{τ} の幾何平均値はそれぞれ 8164.6 h·ng/mL 及び 20276 h·ng/mL 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。

定常状態における代謝物 AP26123 の血漿中濃度は、いずれのコホートにおいても、ブリグチニブの 10%未満であった。

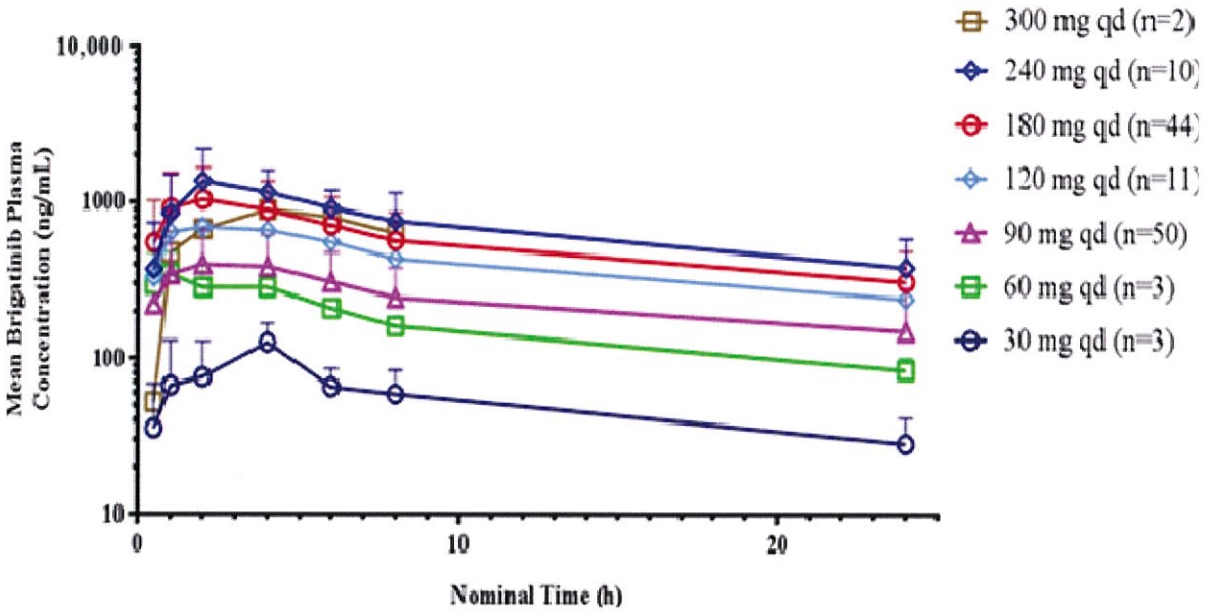


図 2.7.2.2-2　単回投与におけるブリグチニブの平均血漿中濃度推移（QD 投与、C1D1）
（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　Figure 11-8
平均値 + SD

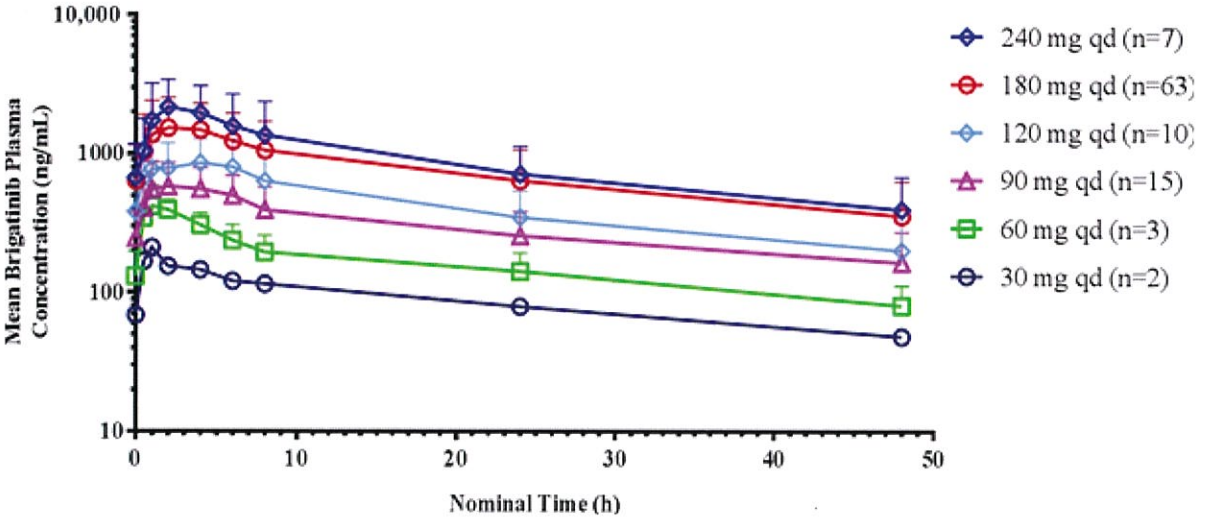
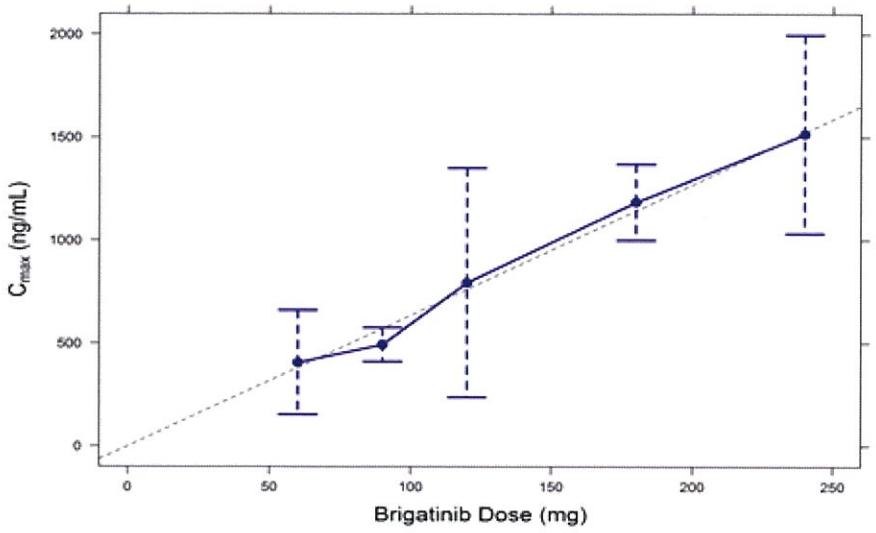


図 2.7.2.2-3　定常状態におけるブリグチニブの平均血漿中濃度推移（QD 投与、C2D1）
（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　Figure 11-9
平均値 + SD

(a) Mean C_{max} vs. Dose



(b) Mean AUC_{24} vs. Dose

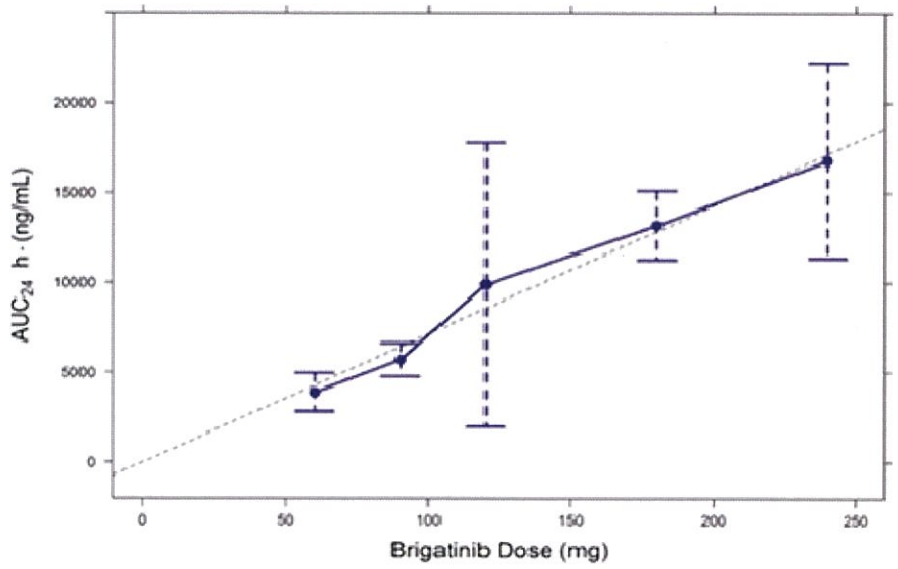
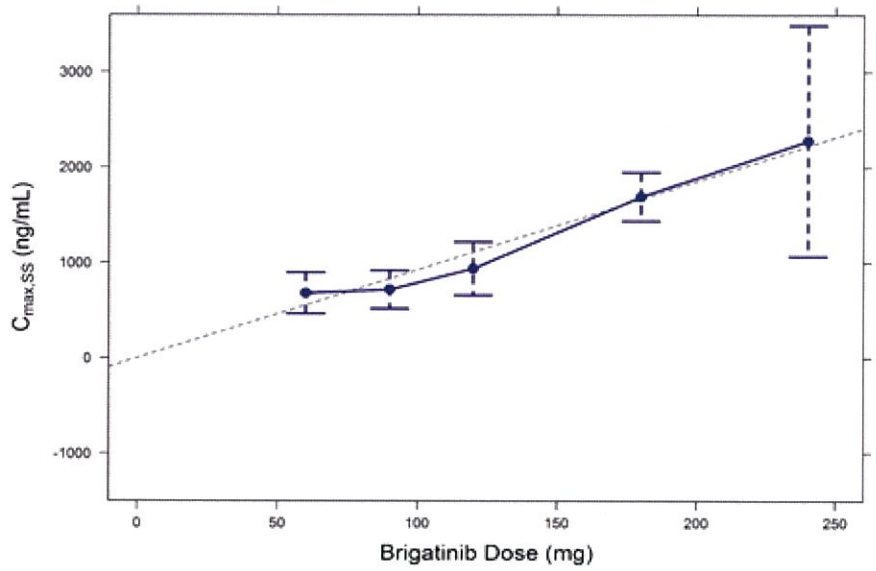


図 2.7.2.2-4　単回投与におけるブリグチニブの用量と C_{max} 及び AUC_{24} の関係（C1D1）
（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.14　Figure 2
平均値 ± 95% CI

(a) Mean $C_{max,ss}$ vs. Dose



(b) Mean $AUC_{\tau,ss}$ vs. Dose

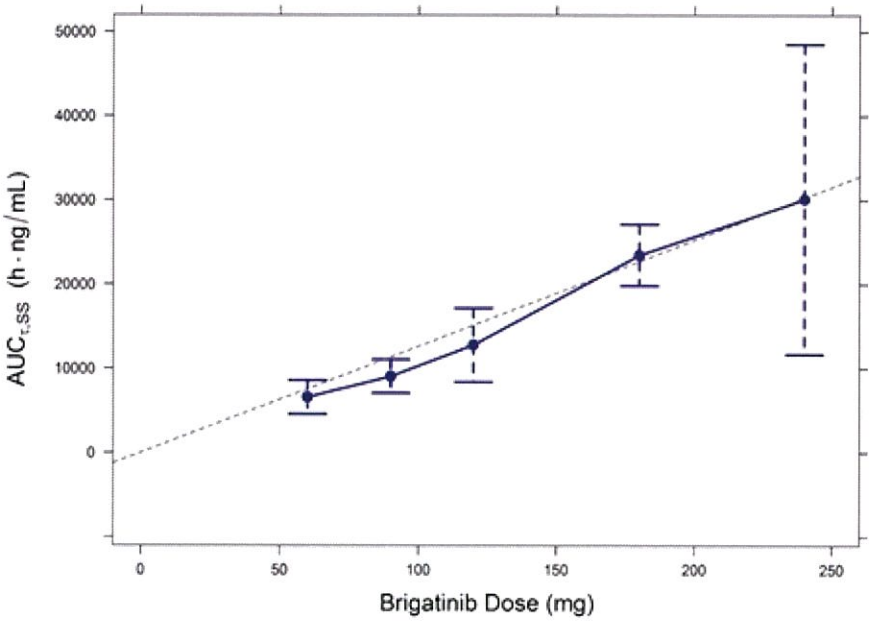


図 2.7.2.2-5　定常状態におけるブリグチニブの用量と $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{\tau,ss}$ の関係（C2D1）
（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.14　Figure 3
平均値 ± 95% CI

表 2.7.2.2-1　単回投与におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C1D1）
（AP26113-11-101 試験）

用量（mg）	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	AUC_{24} (h·ng/mL)	C_{24} (ng/mL)
30	N	3	3	3	3	3
	Mean	125.6	-	-	1320.9	28.67
	GM	120.5	-	-	1214.8	26.00
	SD	41.07	-	-	576.29	13.31
	Min	78.9	3.8	24	655.8	13.3
	Median	142.0	3.90	24.0	1636	36.30
	Max	156	4.0	25	1671	36.4
	CV (%)	32.7	-	-	43.6	46.4
60	N	3	3	3	3	3
	Mean	406.3	-	-	3900.0	85.10
	GM	397.3	-	-	3884.6	83.98
	SD	102.0	-	-	430.31	17.44
	Min	297	0.48	24	3541	72.5
	Median	423.0	1.00	24.0	3782.0	77.80
	Max	499	4.0	24	4377	105
	CV (%)	25.1	-	-	11.0	20.5
90	N	50	50	50	50	50
	Mean	493.0	-	-	5710.1	147.6
	GM	417.5	-	-	4899.7	114.0
	SD	289.5	-	-	3268.4	137.0
	Min	112	0.48	7.7	1277	28.4
	Median	386.0	2.00	24.0	4541.0	104.0
	Max	1160	24	37	14720	895
	CV (%)	58.7	-	-	57.2	92.8
120	N	11	11	11	11	11
	Mean	793.7	-	-	9895.5	242.5
	GM	567.3	-	-	6699.0	152.7
	SD	828.7	-	-	11772	333.6
	Min	192	0.98	24	2010	45.3
	Median	560.0	2.00	24.0	6401.0	160.0
	Max	3120	6.0	25	43770	1220
	CV (%)	104.4	-	-	119.0	137.5
180	N	44	44	44	44	44
	Mean	1185	-	-	13204	306.0
	GM	1037	-	-	11834	258.4
	SD	607.6	-	-	6306.9	178.6
	Min	377	0.60	7.7	4286	44.2
	Median	964.0	2.00	24.0	11625	270.0
	Max	2490	25	30	33810	899
	CV (%)	51.3	-	-	47.8	58.4
240	N	10	10	10	10	10
	Mean	1515	-	-	16800	376.8
	GM	1383	-	-	15544	342.6
	SD	673.9	-	-	7571.1	193.6
	Min	728	1.0	23	9143	206
	Median	1400	2.00	24.0	14245	290.5
	Max	2650	4.0	25	33990	831
	CV (%)	44.5	-	-	45.1	51.4

表 2.7.2.2-1　単回投与におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C1D1）
（AP26113-11-101 試験）（続き）

用量（mg）	統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{last} (h)	AUC_{24} (h·ng/mL)	C_{24} (ng/mL)
300	N	2	2	2	2	2
	Mean	895.0	-	-	12356	133.5
	GM	825.8	-	-	11636	133.1
	SD	NC	-	-	NC	NC
	Min	550	4.0	7.4	8201	123
	Median	895.0	4.05	7.65	12356	133.5
	Max	1240	4.1	7.9	16510	144
	CV (%)	NC	-	-	NC	NC

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.14　Table 3
NC：算出不可、-：該当せず
GM：幾何平均値

表 2.7.2.2-2　定常状態におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C2D1）
（AP26113-11-101 試験）

用量 (mg)	統計量	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	C_{24} (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (h·ng/mL)	CL/F_{ss} (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2z}$ (h)	累積係数(a)
30	N	2	2	2	2	2	2	2	2
	Mean	249.50	-	77.45	2689.0	12.28	569.0	31.55	2.440
	GM	219.56	-	74.09	2564.1	11.71	531.6	31.49	2.437
	SD	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Min	131.0	0.98	54.9	1879	8.57	366	29.6	2.32
	Median	249.5	2.49	77.45	2689.0	12.28	569.0	31.55	2.440
	Max	368.0	4.0	100	3499	16.0	772	33.5	2.56
	CV (%)	NC	-	NC	NC	NC	NC	NC	NC
60	N	3	3	3	3	3	3	3	3
	Mean	491.67	-	141.5	5069.0	12.64	554.7	30.93	2.403
	GM	460.87	-	135.6	4902.2	12.26	538.9	30.54	2.386
	SD	223.95	-	50.47	1664.7	3.589	160.6	5.873	0.3449
	Min	324.0	0.5	96.4	3877	8.61	397	24.6	2.03
	Median	405.00	1.00	132.0	4359.0	13.80	549.0	32.00	2.47
	Max	746.0	1.8	196	6971	15.5	718	36.2	2.71
	CV (%)	45.5	-	35.7	32.8	28.4	28.9	19.0	14.3
90	N	15	15	15	15	15	15	15	15
	Mean	634.07	-	255.2	9142.1	12.87	549.4	28.69	2.279
	GM	552.02	-	226.3	8164.6	11.02	432.0	27.17	2.213
	SD	310.05	-	127.5	4076.7	9.110	559.2	10.06	0.5881
	Min	132.0	0.98	68.5	2150	4.93	179	16.4	1.57
	Median	646.00	2.00	246.0	9077.0	9.910	397.0	25.70	2.100
	Max	1380	8.0	600	18260	41.9	2490	50.3	3.55
	CV (%)	48.9	-	49.9	44.6	70.8	101.8	35.0	25.8
120	N	10	10	10	10	10	10	10	10
	Mean	942.30	-	353.7	13888	11.23	437.1	25.52	2.092
	GM	830.57	-	308.0	12254	9.799	343.7	24.32	2.045
	SD	472.33	-	189.6	7011.4	6.394	352.4	7.958	0.4588
	Min	298.0	0.50	130	5134	4.57	147	13.5	1.41
	Median	912.00	3.00	347.5	13370	9.000	274.0	25.60	2.090
	Max	1700	6.1	732	26260	23.4	1260	37.3	2.78
	CV (%)	50.1	-	53.6	50.5	56.9	80.6	31.2	21.9

表 2.7.2.2-2　定常状態におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（C2D1）
（AP26113-11-101 試験）（続き）

用量 (mg)	統計量	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$t_{max,ss}$ (h)	C_{24} (ng/mL)	$AUC_{\tau,ss}$ (h·ng/mL)	CL/F_{ss} (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2z}$ (h)	累積係数(a)
180	N	63	63	63	63	63	63	63	63
	Mean	1694.3	-	615.1	23478	10.04	356.1	24.90	2.057
	GM	1451.7	-	519.9	20276	8.878	306.6	23.94	2.017
	SD	1014.3	-	408.3	14463	4.725	207.3	7.437	0.4323
	Min	473.0	0.50	164	7468	2.07	83.9	13.6	1.42
	Median	1420.0	2.10	448.0	19230	9.360	306.0	23.90	1.990
	Max	5440	6.2	2420	86970	24.1	1160	51.4	3.62
	CV (%)	59.9	-	66.4	61.6	47.1	58.2	29.9	21.0
240	N	7	7	7	7	7	7	7	7
	Mean	2280.0	-	725.7	30117	9.806	310.5	21.77	1.874
	GM	2022.3	-	656.3	26578	9.040	280.1	21.49	1.863
	SD	1308.5	-	419.8	19921	3.488	129.2	4.007	0.2319
	Min	1050	1.0	437	16790	3.23	93.2	18.9	1.71
	Median	2150.0	2.00	591.0	22290	10.80	312.0	20.00	1.77
	Max	4950	4.0	1650	74350	14.3	510	29.8	2.34
	CV (%)	57.4	-	57.8	66.1	35.6	41.6	18.4	12.4

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.14　Table 4
NC：算出不可、-：該当せず
GM：幾何平均値
(a) C2D1 の $AUC_{\tau,ss}$/C1D1 の AUC_{τ}

2）心室再分極に対する影響

非臨床成績から、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（2.7.2.2.1.5）。本試験では、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。

治験実施計画書の規定に基づき、本試験のすべての被験者に対して、最大曝露を示す定常状態を含む以下の複数時点で心電図評価及び対応する血漿中ブリグチニブ濃度測定用検体の採取を実施した。これらのデータを図及び表に要約した。

1. スクリーニング時（1 回測定）
2. ベースライン：C1D1 の投与前（3 回測定）
3. C2D1 の投与前（3 回測定）
4. C2D1 の投与 1 時間後（3 回測定）、改訂 3 により追加
5. C2D1 の投与 2 時間後（3 回測定）
6. C2D1 の投与 4 時間後（3 回測定）
7. C2D1 の投与 6 時間後（3 回測定）

また、以下の時点でも心電図データを収集した。これらのデータは、一覧表での報告にとどめ、要約表及び測定時点ごとの解析には含めなかった。

8. サイクル 3 以降の 4 週毎（1 回測定）
9. 投与終了時（1 回測定）
10. 投与終了 30 日後（1 回測定、解析に含めず）

心電図は、Ariad／Biomedical Systems の心電図解析計画書に従い、中央検査機関（Biomedical Systems 社）が解析を行った。心電図の測定項目は、心拍数、RR（R 波間の時間差、データベース内で算定）、PR/PQ、QRS、QT、Fridericia 法による補正 QT 間隔（QTcF）（データベース内で算出）及び QRS 軸とした。QTcB も算出したが、心室再分極に関する主要評価項目は QTcF 間隔とした。なお、PR 間隔と PQ は同義である。心電図間隔の解析を行い、心拍数と QRS、PR、QT 及び QTc（QTcB 及び QTcF）間隔を含む各パラメータに対する中心傾向及び異常値の影響を記述した。心電図上の新たな形態変化についても検討した。新たな形態変化は、「ベースライン時にはいずれの心電図にも認められないが、投与後のいずれかの心電図で認められる」形態と定義した。

ベースラインのデータは、中心傾向及び異常値分析においては C1D1 の投与前に収集された複数回測定の心電図データの平均値として、形態学的分析においてはスクリーニング時及び C1D1 の投与前のデータとして定義した。

心電図解析対象集団は、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。心電図解析対象集団における、心電図の測定時点ごとの平均と時間平均の解析を実施した。

さらに、すべての投与群において、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。ベースライン時の心電図は 2 回測定でも可とし、3 回測定の心電図の測定時点は、薬物動態用検体の採取時点と一致させた。線形混合効果モデルを用いて、血漿中ブリグチニブ濃度と QT 間隔及び心拍数のベースラインからの変化量（ΔQTc 及び ΔHR：下記の式 1 及び式 2 を参照）との関係を定量化した。血漿中濃度、切片及び被験者を変量効果とした。本モデルを用いて、QTc 間隔及び心拍数のベースラインからの変化量とブリグチニブの血漿中濃度との関係の傾き及びその標準誤差を推定した。本モデルが収束しない場合には、固定効果として血漿中濃度を、変量効果として切片及び被験者を組み込んだ。

式 1：$\Delta QTc = \alpha + \beta \times (\text{血漿中濃度}) + \gamma \times (\text{被験者効果})$
式 2：$\Delta HR = \alpha + \beta \times (\text{血漿中濃度}) + \gamma \times (\text{被験者効果})$

また、個々の被験者データ及びブリグチニブ投与群の平均データを用いて、QTc 及び心拍数のベースラインからの変化量と血漿中ブリグチニブ濃度との関係を図示した。

なお、本モデルは QTc 間隔又は心拍数の変化量と曝露量との関係を判定する目的でのみ構築されるため、本モデルで測定時点は問題とならないことから、測定時点及び用量群にかかわらず、血漿中濃度とそれに一致する時点で得られた ΔQTc 又は ΔHR のデータをすべて採用した。傾きの P 値が 0.05 未満である場合、線形関係があると判断した。最大効果の平均値と片側 95% CI の上限は、以下の 2 つの式を用いて算出した。

最大効果の平均値：$\alpha + C_{max} \times \beta$
片側 95% CI の上限：$\alpha + C_{max} \times \beta + (1.65 \times SE_{\beta C_{max}})$

本試験には合計 137 例の患者が登録され、そのうち 123 例から心電図解析対象集団への組入れ基準を満たすデータが、110 例から心電図－薬物動態解析対象集団への組入れ基準を満たすデータが得られた。心電図解析対象集団における、投与群ごとの心電図パラメータのベースラインからの平均変化量及び異常値を示した被験者数を表 2.7.2.2-3 に示した。また、各時点における心拍数及び QTcF 間隔のベースラインからの変化量をそれぞれ図 2.7.2.2-6 及び図 2.7.2.2-7 に示した。

心拍数のベースラインからの平均変化量は、全投与群で-20.4～+2.3 bpm の範囲であり、用量との関連性は認められなかった。被験者全体の心拍数のベースラインからの平均変化量は -2.0 bpm であった。全投与群を平均化した時点解析では、C2D1 の投与後 1 時間及び 2 時間における心拍数が、C2D1 の投与前と比べて 4～6 bpm 低下したが、投与後 4 時間までにはベースライン値に回復した（図 2.7.2.2-6）。他の時点ではブリグチニブが心拍数に影響を及ぼす徴候は認められなかった。なお、C2D1 の投与後 1 及び 2 時間で認められた心拍数のわずかな低下は、本試験の QTc 補正法の信頼性に影響を及ぼすものではなかった。

PR 間隔のベースラインからの平均変化量は、全投与群で-0.9～+11.0 ms の範囲であり、用量との関連性は認められなかった。被験者全体の PR 間隔のベースラインからの平均変化量は+7.3 ms であった。90 mg QD→180 mg QD 投与群の 2 例が PR 間隔の異常値基準に該当した。時点解析では、ほとんどの投与群で PR 間隔の延長傾向が示唆され、用量との明確な関連性は認められなかった。

QRS 間隔のベースラインからの平均変化量は、全投与群で+0.2～+4.7 ms であり、用量との関連性は認められなかった。被験者全体の QRS 間隔のベースラインからの平均変化量は +1.1 ms であった。180 mg QD 群の 1 例で QRS 間隔の異常値が認められた。時点解析では、ブリグチニブが QRS 間隔に影響を及ぼしている徴候は認められなかった。

QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は、全投与群で-5.1～+8.8 ms であり、用量との関連性は認められなかった。被験者全体の QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量は -0.1 ms であった。時点解析では、本剤が QTcF 間隔に影響を及ぼしている徴候は認められなかった。

心室再分極に関する異常値基準を、60 ms を超える QTcF 間隔の変化、新たな異常 U 波及び 500 ms を超える新たな QTcF 間隔と規定したが、これらが該当する被験者はいなかった。いくつかの投与群で約 15%の被験者がベースラインから 30～60 ms の延長を示したが、用量との相関性は認められなかった。

表 2.7.2.2-3　心臓パラメータのベースラインからの平均変化量及び異常値を示した被験者数（AP26113-11-101 試験）

投与群	240 mg QD	120 mg BID	180 mg QD	90 mg BID	120 mg QD	60 mg BID	90 mg→ 180 mg	90 mg QD	60 mg QD	30 mg QD	全体
被験者数合計	10	3	39	4	9	7	29	16	3	3	123
心拍数のベースラインからの平均変化量、bpm	-2.5	2.3	-0.7	-1.7	-1.5	-2	0.8	-7.6	-20.4	-1.2	-2.0
心拍数の徐脈方向の異常値、例数（%）	0	0	0	0	0	0	1 (3.2%)	1 (6.3%)	0	0	2 (1.6%)
心拍数の頻脈方向の異常値、例数（%）	0	0	3 (7.7%)	1 (25.0%)	0	0	1 (3.2%)	0	0	0	5 (4.0%)
PR 間隔のベースラインからの平均変化量、ms	2.8	9.2	7.5	2.8	8.3	6.7	7.3	11.0	8.2	-0.9	7.3
PR 間隔の異常値、例数（%）	0	0	0	0	0	0	2 (6.5%)	0	0	0	2 (1.6%)
QRS 間隔のベースラインからの平均変化量、ms	0.2	0.5	1.6	0.8	3.2	0.4	0.2	1.1	3.1	4.7	1.1
QRS 間隔の異常値、例数（%）	0	0	1 (2.6%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.8%)
QT 間隔のベースラインからの平均変化量、ms	1.7	-11.5	0.5	-1.7	4.4	1.6	-1.3	15.3	32.4	8.3	3
>500 ms の新たな QT 間隔、例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量、ms	-0.8	-5.1	-1.7	-4.9	2.1	-2	-0.6	4.5	8.8	5.3	-0.1
>500 ms の新たな QTcF 間隔、例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
>480 ms の新たな QTcF 間隔、例数（%）	0	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (33.3%)	2 (1.6%)
30～60 ms の QTcF 延長、例数（%）	1 (10.0%)	0	7 (17.9%)	0	2 (22.2%)	1 (14.3%)	5 (16.1%)	2 (12.5%)	1 (33.3%)	0	19 (15.2%)
>60 ms の QTcF 延長、例数（%）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13　Table 3-1、Table 3-2

bpm：1 分間あたりの拍動数、ms：ミリ秒、QTcF：Fridericia 法による補正 QT 間隔

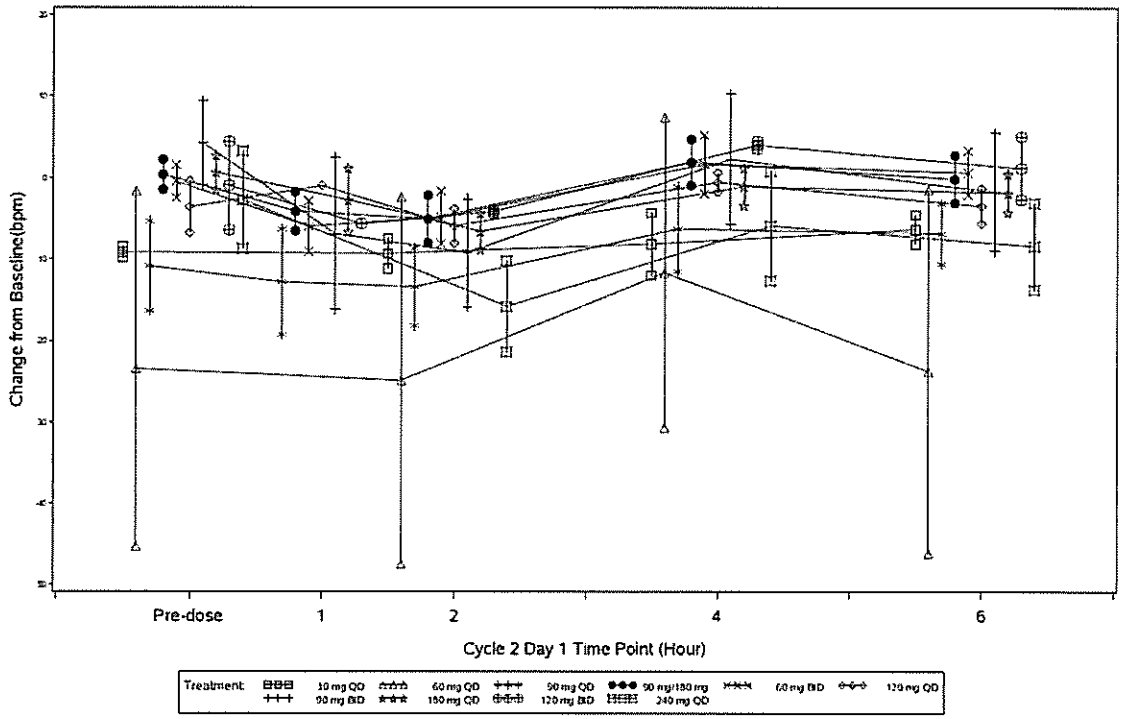


図 2.7.2.2-6　各時点における心拍数のベースラインからの変化量（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13　Figure 3-1
平均値 ± 90%CI

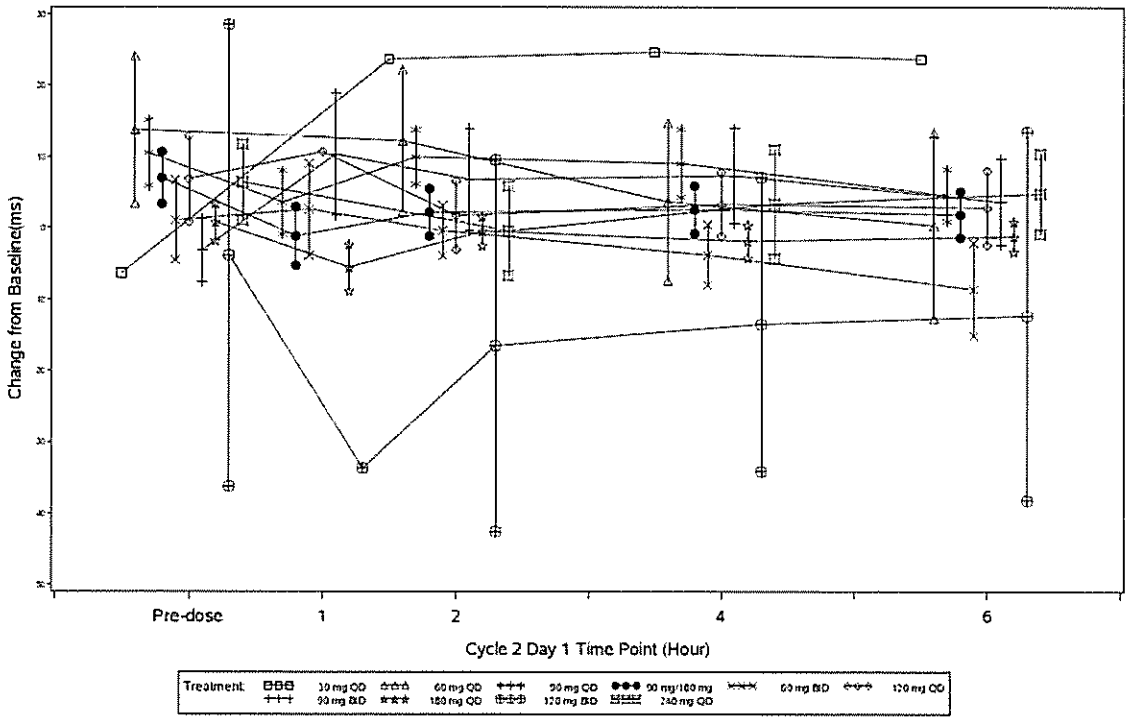


図 2.7.2.2-7　各時点における QTcF 間隔のベースラインからの変化量(AP26113-11-101 試験)

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13　Figure 3-5
平均値 ± 90%CI

PK/PD モデルにより推定した C_{max} における QTcF 間隔及び心拍数の予想変化量 ΔQTc と血漿中ブリグチニブ濃度の関係を表 2.7.2.2-4 に示す。本解析には、心電図－薬物動態解析対象集団 108 例の 468 の実測値を用いた。また、QTcF 間隔のベースラインからの変化量とブリグチニブの曝露量（血漿中濃度）の関係を図 2.7.2.2-8 に示した。

曝露－反応解析において QTcF 間隔のベースラインからの変化量に対する血漿中ブリグチニブ濃度の影響に負の傾きが認められ、平均 C_{max} における QTcF 間隔のベースラインからの変化量が減少すると推察されたように（図 2.7.2.2-8）、PK/PD モデルにより、ブリグチニブが心室再分極に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが確認された。また、探索的解析として、線形混合効果モデルを用いて心拍数のベースラインからの変化量とブリグチニブの曝露量（血漿中濃度）との関係を評価する PK/PD 解析も実施した。その結果、心拍数のベースラインからの変化量とブリグチニブの曝露量との間に統計学的に有意な負の傾きがみられ、このことは心拍数変化の中心傾向の解析結果と一致していたが、独立した心臓専門医により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いと判断された（AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13）。

表 2.7.2.2-4　心臓パラメータのベースラインからの変化量と血漿中ブリグチニブ濃度の関係：線形混合モデルによる推定（AP26113-11-101 試験）

心電図パラメータ	ΔQTc に対する血漿中濃度の影響の傾き	P 値	血漿中濃度の最大値（4800 ng/mL）における ΔQTc の推定値	ΔQTc の推定値の片側 95%信頼区間の上限
QTcF 間隔（ms）	-0.00520	<0.0001	-18.4	-4.7
心拍数（bpm）	-0.00239	0.0001	-13.4	-17.6 (a)

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13　Table 3-3
(a) 心拍数（bps）の片側 95%信頼区間の下限

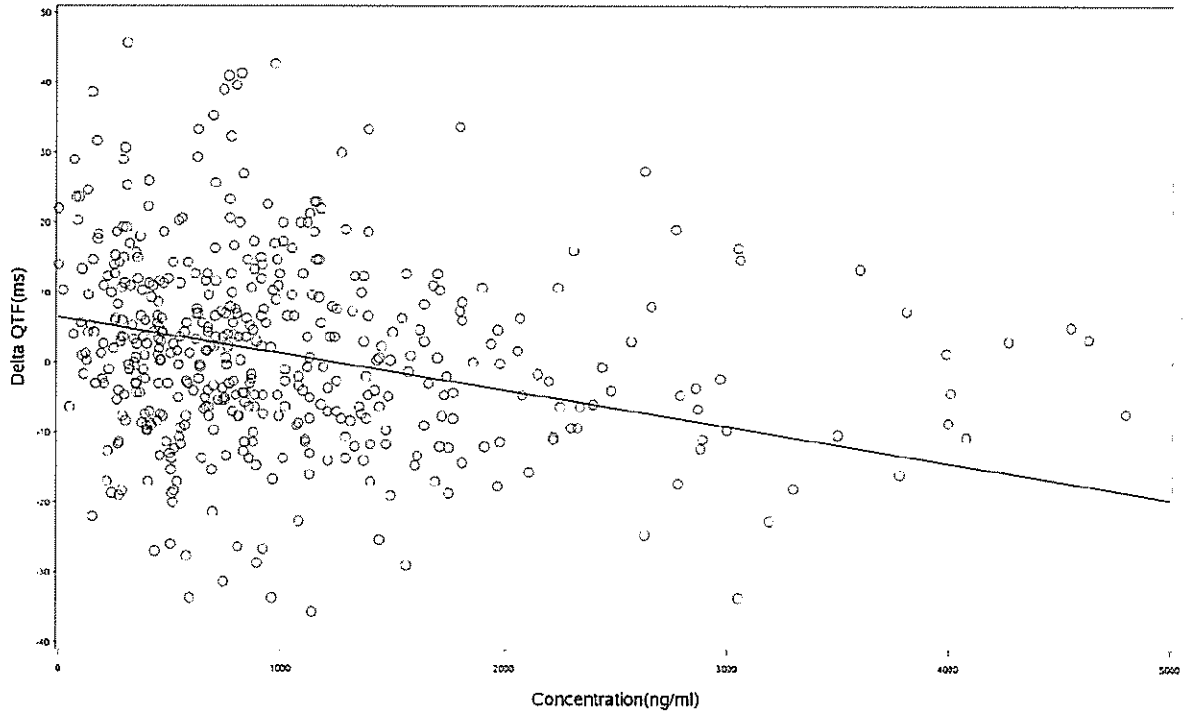


図 2.7.2.2-8　QTcF のベースラインからの変化量と血漿中ブリグチニブ濃度との関係
（AP26113-11-101 試験）

出典：AP26113-11-101 試験　総括報告書　付録 16.1.13　Figure 3-7

本試験期間中に中央検査機関から報告された心電図波形の形態変化の件数は多くなく、また、ブリグチニブの用量との明確な関連性は認められなかった。全投与群のデータを併合して解析した結果、新たな形態学的所見の頻度（中央検査機関の心電図データベースのプログラム解析に基づく）は、新たな異常 U 波が 0.8%、新たな ST 低下が 3.3%、新たな ST 上昇が 3.3%、新たな T 波逆転が 7.3%、新たな右脚ブロックが 1.6%、新たな心筋梗塞リスクが 21.1%であった。中央検査機関の評価においてベースラインとの比較により新たな心電図所見がみられたと判定された各被験者に対して独立した評価を行った。その結果、1 例で新たな T 波逆転が認められたのみであった。この軽微な心電図所見は、臨床的に重要なものではないと考えた。

本試験の心電図検査の結果、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 解析によって示されたように、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。また、現在市販されている ALK 阻害剤（クリゾチニブ及びセリチニブ）では、心拍数を減少させることが知られており、これは ALK 阻害剤のクラスエフェクトである可能性がある。中心傾向又は異常値分析により、心室再分極（QTcF 間隔）の変化（QTcF 間隔の 90% CI の上限が 10 ms 未満）を示す所見は認められなかった。PK/PD 解析においても、心室再分極に及ぼす影響は認められなかった。中央検査機関のデータベース評価に基づき心電図に新たな変化があると判定されたすべての被験者の心電図を独立して経

時的に検討した結果、新たなT波逆転が認められた被験者は1例のみで、この軽微な心電図所見が臨床的に重要であった可能性は低い。

以上のように、本試験の心電図評価から、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) AP26113-13-201試験（ALTA試験）：海外第2相試験

本試験は、クリゾチニブ治療下で進行となった局所進行又は転移を有する*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象として、ブリグチニブの有効性評価（ORR）を主目的とする、オープン、ランダム化、多施設共同、海外第2相試験である。

被験者を以下の2つの投与レジメンのいずれかに1：1の比率でランダム化した。

・A群：90 mg QDの連日経口投与

・B群:7日間の90 mg QDの導入期間の後に180 mg QDの連日経口投与(90 mg QD→180 mg QD)

用量にかかわらず、治療サイクルは28日間とした。

本試験の副目的として、母集団薬物動態解析（2.7.2.2.3）のために、低頻度採血により定常状態におけるブリグチニブの血漿中濃度を測定した。さらに、ブリグチニブの曝露量と臨床安全性及び有効性の関係を評価するため、本試験のデータを用いた曝露－反応解析(2.7.2.3.3)も実施した。

サイクル2、3、4及び5のDay 1投与前にトラフ濃度測定用の検体を採取した。さらに、C2D1の投与後1時間及び4時間、並びに6時間から8時間までの任意の時点の計3回の検体採取も行った。

90 mg QD及び90 mg QD→180 mg QDの両群における血漿中ブリグチニブのトラフ濃度の要約統計量を表2.7.2.2-5に、分布図を図2.7.2.2-9に示した。

各群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C2D1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。

表 2.7.2.2-5　サイクル 2、3、4 及び 5 の Day 1 投与前における血漿中ブリグチニブ濃度（トラフ濃度）（AP26113-13-201 試験）

投与群	サイクル	N	血漿中ブリグチニブ濃度						
			Mean (ng/mL)	SD (ng/mL)	CV (%)	Min (ng/mL)	Max (ng/mL)	GM (ng/mL)	GM CV (%)
A 群 90 mg QD	C2	101	295.2	252.0	85.3	42.7	1610	225.5	82.2
	C3	91	263.9	238.9	90.5	39.9	1370	203.6	78.2
	C4	80	236.1	188.0	79.6	0.05	962	168.2	177.4
	C5	80	256.4	282.3	110.1	14.0	2300	192.0	83.5
B 群 90 mg QD→ 180 mg QD	C2	97	520.0	321.9	61.9	15.3	2240	426.1	81.1
	C3	92	537.0	360.3	67.1	14.3	1710	417.9	95.0
	C4	87	564.7	415.0	73.5	6.27	1970	398.0	136.8
	C5	79	579.7	396.7	68.4	25.4	2320	466.9	79.7

出典：AP26113-13-201 試験　総括報告書　Table 11-11
GM：幾何平均値
注：35 検体については、検体ラベルの貼り間違い並びに検体保存及び取扱いの問題のため解析から除外した。

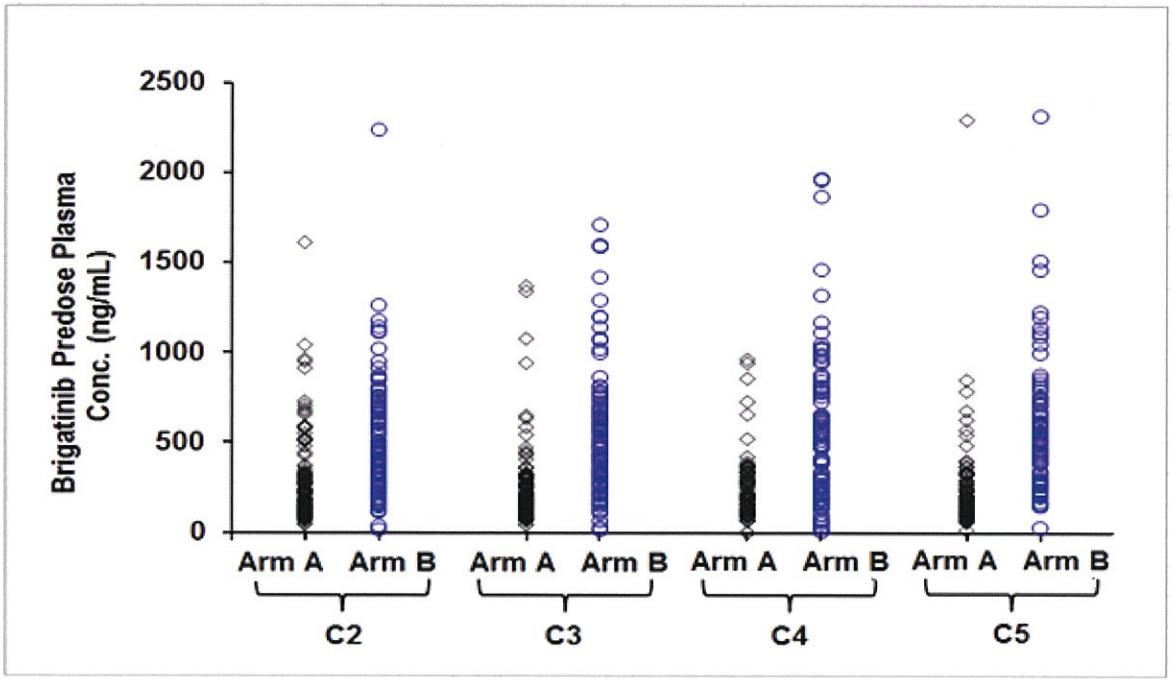


図 2.7.2.2-9　各サイクルにおける血漿中ブリグチニブのトラフ濃度（AP26113-13-201 試験）
出典：AP26113-13-201 試験　総括報告書　Figure 11-14
Arm A：90 mg QD、Arm B：90 mg QD→180 mg QD、Cx：サイクル x

(3) Brigatinib-2001 試験：国内第 2 相試験

本試験は、進行期の日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として、ブリグチニブの有効性及び安全性を評価する、オープン、非ランダム化、多施設共同、国内第 2 相試験であり、現在実施中である。副目的として、日本人患者におけるブリグチニブの薬物動態を評価した。

本試験は、安全性評価リードインパート、並びに拡大パート（再燃例対象拡大パート、及び TKI 未治療例対象拡大コホート）から構成されているが、本申請では、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートの結果を報告する。

安全性評価リードインパートでは、ALK 阻害剤の前治療数を問わない 9 例を組み入れ、C1D1（単回投与）及び C1D22（定常状態）におけるブリグチニブの薬物動態を評価するために各日で投与前から投与後 24 時間までの間で頻回採血を実施した。また、C1D8 及び C1D15、並びにサイクル 1、2、3、4 及び 5 の Day 1 の投与前にトラフ濃度測定用の検体を採取した。

再燃例対象拡大パートは、1 剤又は 2 剤の ALK 阻害剤治療後に増悪した患者を対象とし、ALK 阻害剤の治療歴に基づくメインコホート及びサブコホートから構成された。メインコホートに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）が投与された患者 47 例を組み入れ、サブコホートにはその他の組合せで ALK 阻害剤を 2 剤まで投与された患者 16 例を組み入れた。再燃例対象拡大パートでは頻回採血は実施せず、C1D8 及び C1D15、並びにサイクル 1、2、3、4 及び 5 の Day 1 の投与前にトラフ濃度用の検体を採取した。さらに、C1D1、C1D8 及び C1D15 の投与後 1 時間から 4 時間までの任意の時点でも検体採取を行った。これらのデータは、母集団薬物動態解析（2.7.2.2.3）に使用した。

投与レジメンは、いずれのパートでも 7 日間の 90 mg QD の導入期間の後に 180 mg QD の連日経口投与（90 mg QD→180 mg QD）とし、1 サイクルを 28 日とした。

安全性評価リードインパートにおいて、日本人患者 9 例に 90 mg QD→180 mg QD 投与したときの C1D1 及び C1D22 におけるブリグチニブの血漿中濃度推移をそれぞれ図 2.7.2.2-10 及び図 2.7.2.2-11 に、薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-6 に示した。また、トラフ濃度推移及び要約統計量をそれぞれ図 2.7.2.2-12 及び表 2.7.2.2-7 に示した。

C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値は、C1D1 でそれぞれ 414.0 ng/mL 及び 5045 h·ng/mL、並びに C1D22 でそれぞれ 2119 ng/mL 及び 31130 h·ng/mL であった。t_{max} の中央値（最小値、最大値）は C1D1 で 3.98（1.02、7.88）時間、C1D22 で 2.08（1.12、6.03）時間であった。いずれの薬物動態学的パラメータにおいても比較的大きな個体間変動が認められた（%CV：45.6%～68.7%）。

180 mg QD 投与での定常状態（C1D15～C5D1）におけるブリグチニブのトラフ濃度の平均値はほぼ一定であり（856.0～929.1 ng/mL）、90 mg QD 投与（C1D8）における平均値（462.8 ng/mL）の約 2 倍の値を示した。

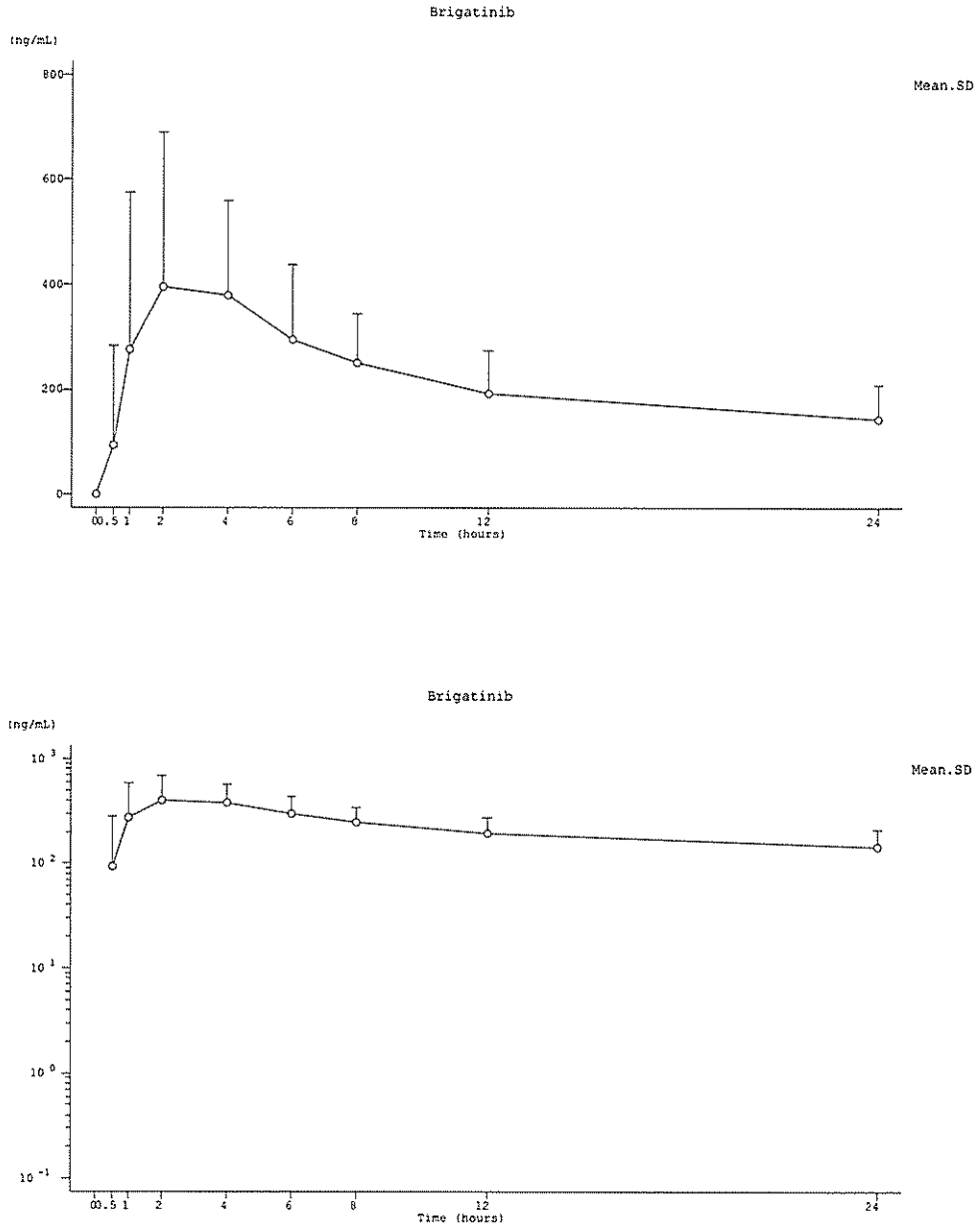


図 2.7.2.2-10　日本人患者における単回投与時のブリグチニブの平均血漿中濃度推移
（90 mg QD、C1D1）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）

出典：Brigatinib-2001 試験　総括報告書　Figure 11.n
上図：普通軸グラフ、下図：片対数グラフ
平均値 + SD、N = 9

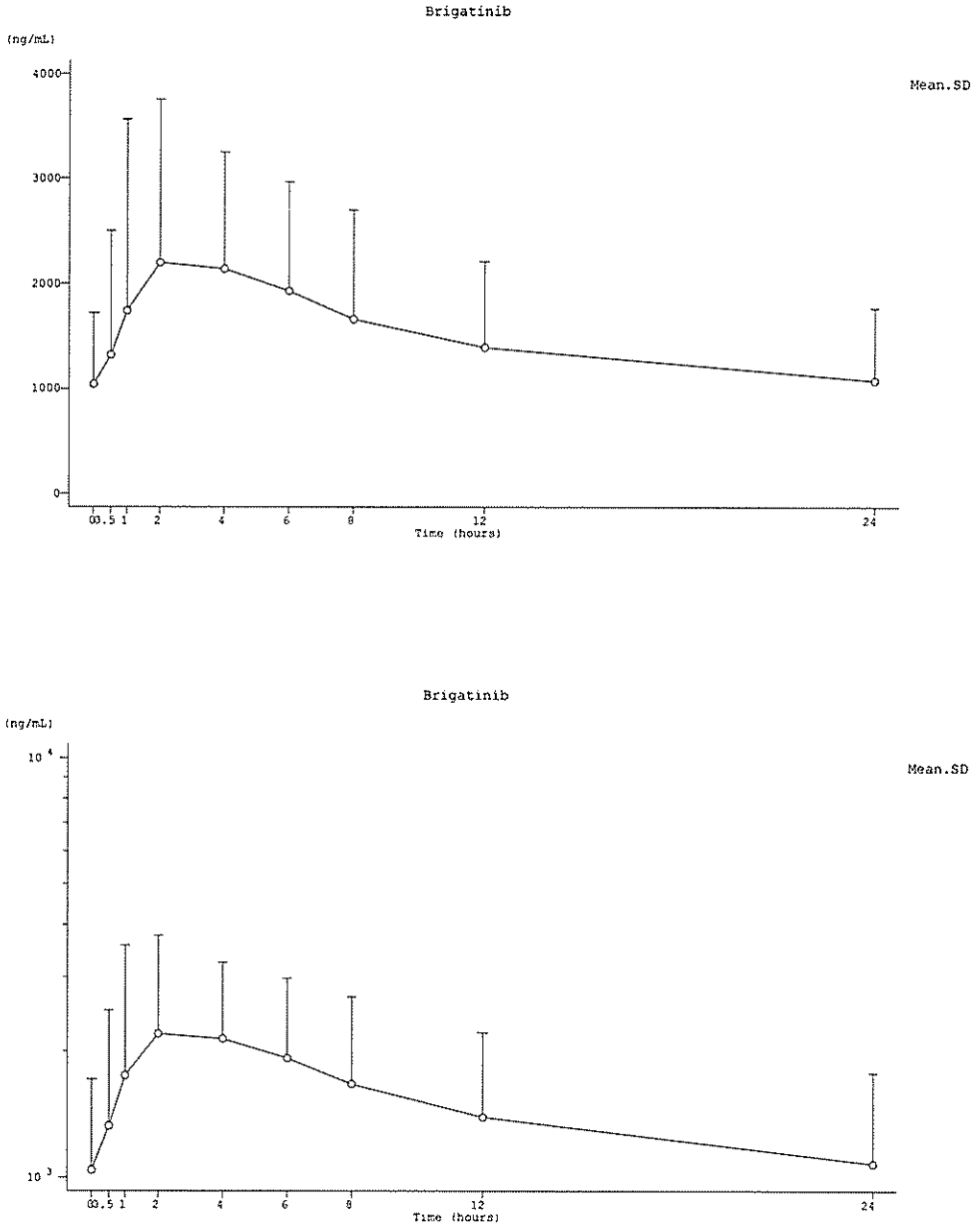


図 2.7.2.2-11　日本人患者における定常状態時のブリグチニブの平均血漿中濃度推移
（90 mg QD→180 mg QD、C1D22）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）

出典：Brigatinib-2001 試験　総括報告書　Figure 11.o
上図：普通軸グラフ、下図：片対数グラフ
平均値 + SD、N = 9
90 mg QD→180 mg QD：7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD で連日投与

表 2.7.2.2-6　C1D1 及び C1D22 におけるブリグチニブの薬物動態学的パラメータの要約統計量（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24} (h*ng/mL)	C_{24} (ng/mL)	CL/F (L/h)
C1D1 (90 mg QD)					
N	9	9	8	9	NA
Mean	463.2	3.46	5526	142.8	
SD	246.96	2.0429	2517.6	65.729	
CV (%)	53.3	59.0	45.6	46.0	
Min	241	1.02	2680	56.7	
Median	393.0	3.98	5100	134.0	
Max	959	7.88	9790	235	
GeoMean	414.0	2.959	5045	128.5	
Geo CV (%)	52.2	67.0	48.4	53.7	
C1D22 (180 mg QD)					
N	9	9	9	9	9
Mean	2501	3.193	36010	1076	6.541
SD	1717.4	1.8712	22228	690.95	3.2573
CV (%)	68.7	58.6	61.7	64.2	49.8
Min	1030	1.12	13500	334	2.36
Median	1730	2.08	26300	828.0	6.83
Max	5670	6.03	76300	2510	13.3
GeoMean	2119	2.728	31130	911.5	5.782
Geo CV (%)	62.5	66.1	60.0	66.7	59.9

出典：Brigatinib-2001 試験　総括報告書　Table 11.t
7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD で連日投与
NA=not applicable

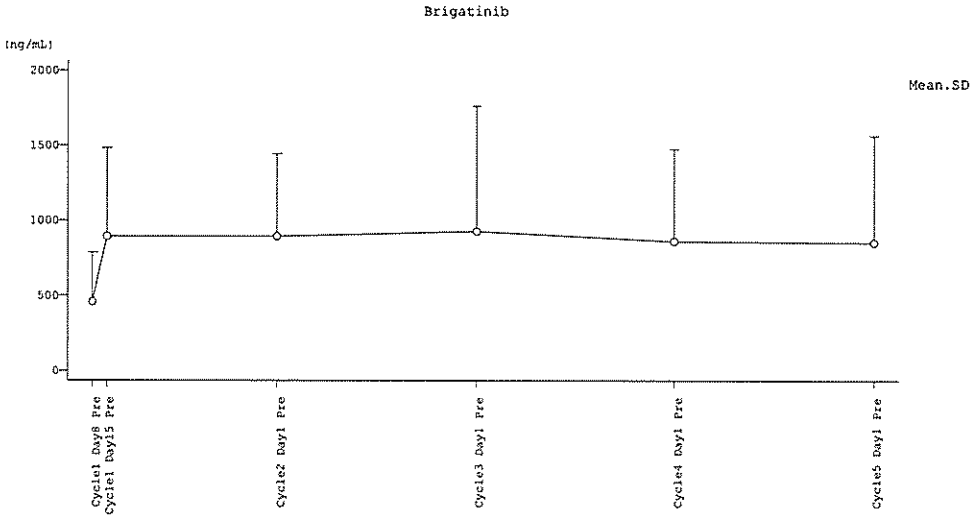


図 2.7.2.2-12　日本人患者におけるブリグチニブのトラフ濃度推移（90 mg QD→180 mg QD）（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）

出典：Brigatinib-2001 試験　総括報告書　Figure 11.p
平均値 + SD、、N = 8 又は 9
90 mg QD→180 mg QD：7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD で連日投与

表 2.7.2.2-7　日本人患者におけるブリグチニブのトラフ濃度の要約統計量（Brigatinib-2001 試験、安全性評価リードインパート）

Statistic	Brigatinib Plasma Concentration (predose) (ng/mL)					
	C1D8	C1D15	C2D1	C3D1	C4D1	C5D1
N	9	9	8	8	8	8
Mean	462.8	893.9	894.4	929.1	857.8	856.0
SD	327.57	593.01	549.71	836.00	615.53	707.21
CV (%)	70.8	66.3	61.5	90.0	71.8	82.6
Min	126	274	54.2	276	322	318
Median	319.0	726.0	936.5	751.0	621.0	546.5
Max	1060	1990	1810	2840	2220	2410
GeoMean	365.3	734.6	641.3	706.3	720.6	676.7
Geo CV (%)	86.7	75.5	156.0	88.2	65.6	78.8

出典：Brigatinib-2001 試験　総括報告書　Table 11.u
7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD で連日投与

2.7.2.2.2.2 健康被験者における薬物動態の検討

（1）AP26113-13-104 試験：マスバランス

本試験は、健康被験者を対象としてブリグチニブの吸収、代謝及び排泄を検討した、オープン、非ランダム化、マスバランス試験である。

本試験には男性被験者 6 例を組み入れた。Day 1 に、[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与し、生体試料（血液、尿、糞便）の連続採取を投与後 216 時間（Day 10 の朝）又は退院基準を満たすまで実施し、血漿中総放射能濃度及びブリグチニブ濃度を測定した。血漿中放射能はブリグチニブ当量（Eq）として表示した。

血漿中放射能は、6 例全例で投与後 96 時間まで、さらに 4 例では投与後 120 時間まで測定可能であった（図 2.7.2.2-13）。血漿中ブリグチニブ濃度は、6 例全例で投与後 240 時間まで、さらに 5 例では投与後 264 時間まで測定可能であった（図 2.7.2.2-14）。血漿中ブリグチニブ濃度及び血漿中放射能濃度は同様の推移を示した。血漿中ブリグチニブ濃度は多相性の推移を示し、初期の急速な分布相に続いて緩やかな濃度低下がみられ、投与後 120 時間からはより緩やかな終末消失相が認められた。

血漿中総放射能及びブリグチニブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-8 に要約した。血漿中総放射能及びブリグチニブの C_{max} の幾何平均値はそれぞれ 1051 及び 976.5 ng/mL であり、総放射能の方がわずかに（7.6%）高かった。t_{max} の中央値はいずれも 2 時間であった。総放射能の AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値はそれぞれ 19655 及び 20344 h·ng/mL であり、ブリグチニブよりそれぞれ 3.5%及び 6.4%高かった。C_{max}、t_{max} 及び AUC の幾何平均値は、総放射能とブリグチニブで同程度であったことから、血漿中には大部分がブリグチニブ（未変化体）として存在していると考えられた。

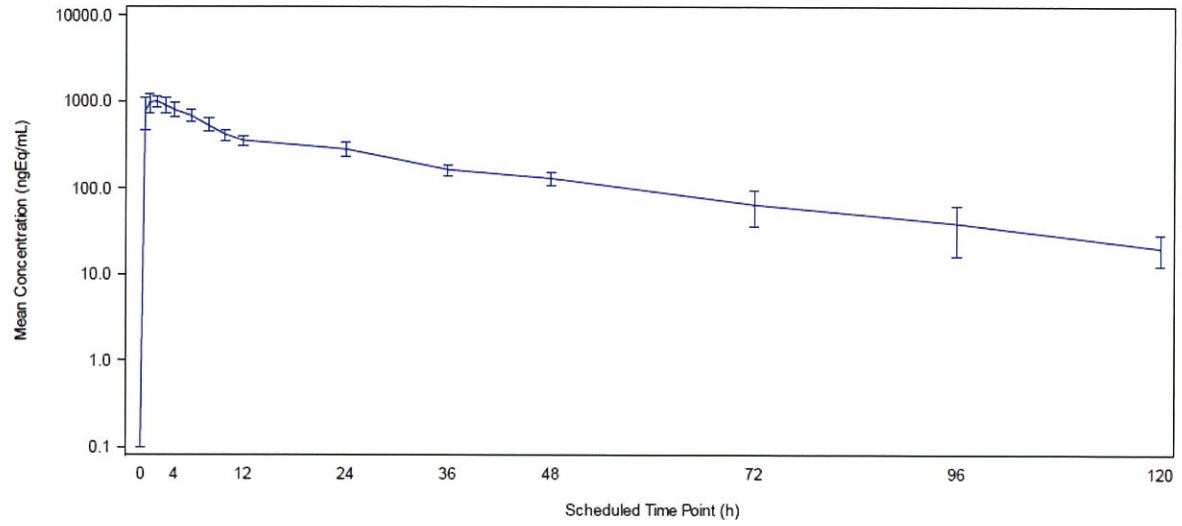


図 2.7.2.2-13　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときの総放射能の平均血漿中濃度推移（AP26113-13-104 試験）

出典：AP26113-13-104 試験　総括報告書　Figure 14.2.1.2
平均値 ± SD、N = 6

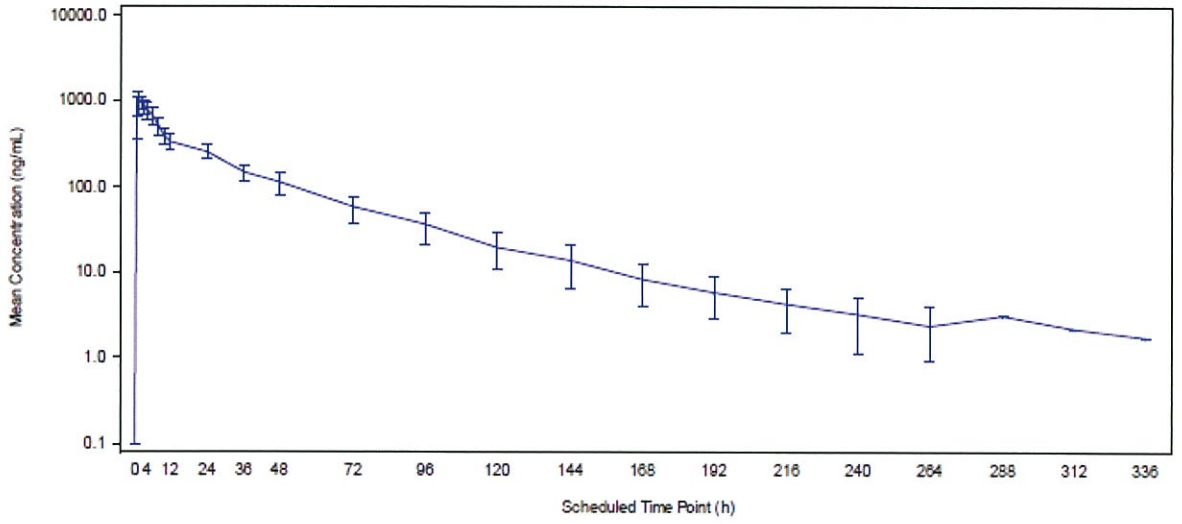


図 2.7.2.2-14　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-104 試験）

出典：AP26113-13-104 試験　総括報告書　Figure 3
平均値 ± SD、N = 6（ただし投与後 288 時間及び 312 時間では N = 2、並びに投与後 336 時間では N = 1）

表 2.7.2.2-8　健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与したときの血漿中総放射能及びブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-104 試験）

総放射能							
統計量 (N = 6)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ngEq/mL)	AUC_{∞} (h·ngEq/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Mean	1066	–	19949	20629	25.02	8.985	317.8
SD	193.73	–	3598.0	3568.8	6.869	1.8125	88.437
CV (%)	18.18	31.62	18.04	17.30	27.45	20.17	27.82
Min	848	1.00	14439	14728	16.0	7.39	245
Median	1062	2.000	21329	21937	23.77	8.206	288.3
Max	1357	3.00	23706	24373	33.6	12.2	485
GM	1051	–	19655	20344	–	8.848	309.1
GM CV (%)	18.27	–	19.52	18.92	–	18.92	25.28
ブリグチニブ							
統計量 (N = 6)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (h·ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
Mean	1003	–	19453	19584	49.14	9.658	670.6
SD	250.38	–	4434.3	4472.9	7.858	2.4659	132.16
CV (%)	24.97	31.62	22.79	22.84	15.99	25.53	19.71
Min	696	1.00	13985	14033	39.2	7.42	510
Median	1017	2.000	21102	21225	47.28	8.513	648.4
Max	1380	3.00	24067	24268	58.8	12.8	897
GM	976.5	–	18996	19123	–	9.413	660.3
GM CV (%)	25.79	–	24.80	24.83	–	24.83	19.27

出典：AP26113-13-104 試験　総括報告書　Table 8
GM：幾何平均値

尿中、糞便中の総放射能について、投与量に対する累積排泄率の推移（平均値）を図 2.7.2.2-15 に示した。

総放射能の投与量に対する総回収率は 89.75%±1.44%（平均値±SD）であり、そのうち 24.99%±1.89%が尿中に、64.76%±2.36%が糞便中に回収された。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。放射能の大半（投与量の約 80%）は投与後 120 時間までに回収された。

[^{14}C]ブリグチニブを経口投与したとき、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 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。0～240 時間にわたりプールした尿検体でも同様に未変化体が主要な成分であり（尿中放射能の 85.57%）、代謝物は AP26123 のみ検出された（6.17%）。0～240 時間にわたりプールした糞便検体での主要な成分は未変化体で、糞便中総放射能の 40.91%であった。糞便中で同定された代謝物は、M36（ブリグチニブの N-脱メチル化体：AP26123）、M28（ブリグチニブのシステイン抱合体）、M25（ブリグチニブの N-酸化体：AP32830）及び M27（ブリグチニブの酸化体）で、それぞれ糞便中総放射能の 39.13%、14.03%、1.04%及び 0.59%であった。

全体として、ヒトにおけるブリグチニブの代謝は、非臨床毒性試験に使用した動物種（ラット及びサル）と質的に同様であり、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

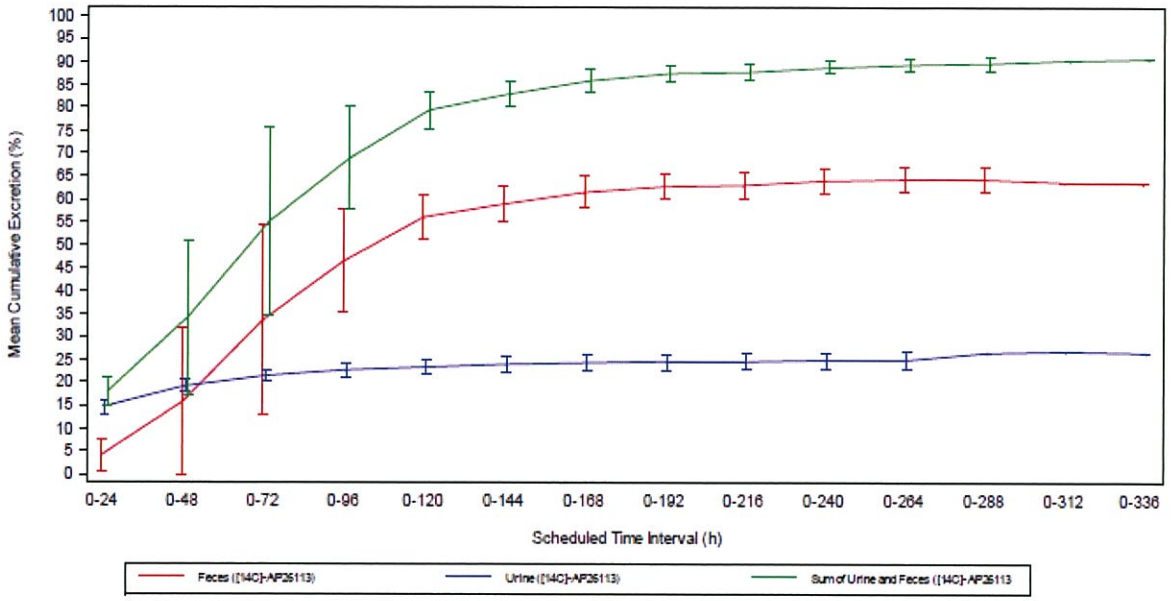


図 2.7.2.2-15　排泄物中の総放射能の投与量に対する平均累積排泄率（AP26113-13-104 試験）

出典：AP26113-13-104 試験　総括報告書　Figure 2

注：N = 6 の平均値及び SD を示す。N = 2 以下の時点は、平均値のみ示す。

2.7.2.2.2.3 内因性要因の検討

（1）AP26113-13-102 試験：日本人及び白人における薬物動態の比較

本試験は、日本人及び白人の健康被験者を対象とした、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回経口投与試験である。本試験の主目的としてブリグチニブ 90 mg、120 mg 又は 180 mg を単回投与したときの薬物動態を評価し、副目的として日本人健康被験者と白人健康被験者間で薬物動態学的パラメータを比較した。

本試験には健康な男女を合計 48 例登録した。このうち 24 例は日本人被験者、24 例は白人被験者とした。本試験は 6 つのコホートで構成され、日本人、白人それぞれにブリグチニブ 90 mg、120 mg、180 mg の 3 段階の用量別のコホートを設け、各コホートに 8 例（実薬 6 例、プラセボ 2 例）ずつ登録した。いずれのコホートも絶食下でブリグチニブを単回経口投与した。

本試験に登録された 48 例のうち、47 例が試験を完了した（1 例は同意撤回による中止）。このうち実薬投与に割り付けられた 36 例全例を薬物動態評価対象集団とした。120 mg 群を除いて、白人の各用量群の体格（身長、体重及び BMI の平均値）は日本人の同用量群と比較してわずかに大きかった。

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たときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-16 に、各コホートの薬物動態学的パラメータの要約統計量を表 2.7.2.2-9 に示した。また、C_{max} 及び AUC_{∞} の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.2.2-17 及び図 2.7.2.2-18 に示した。

ブリグチニブは、経口投与後速やかに吸収され、投与後 2～3.5 時間で最高血漿中濃度に到達し、その後、多相性の挙動を示しながら血漿中濃度は低下した。すべての被験者で、投与後 72 時間まで定量可能であった。

日本人及び白人被験者のいずれにおいても、90～180 mg の用量範囲で用量増加に伴い C_{max} が上昇した。C_{max} の平均値は、概して白人コホートで高値を示したが、白人コホートでは日本人コホートと比べて被験者間変動もより大きかった。C_{max} の幾何平均値の%CV は、白人コホート間で 41.2%～65.2%であったのに対し、日本人コホート間では 26.6%～37.0%であった。AUC_{∞}の幾何平均値は、日本人被験者では 90 mg コホートでの 5888.9 h·ng/mL から 180 mg コホートでの 9848.6 h·ng/mL まで、白人被験者では 90 mg コホートでの 6597.5 h·ng/mL から 180 mg コホートでの 11094 h·ng/mL まで増加した。C_{max} と同様に、AUC_{∞}は概して日本人被験者と比べて白人被験者でより高値であり、被験者間変動も大きかった。これらの変動を考慮すると、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。$t_{1/2z}$ はコホートによらずほぼ一定（約 20～26 時間）であった。

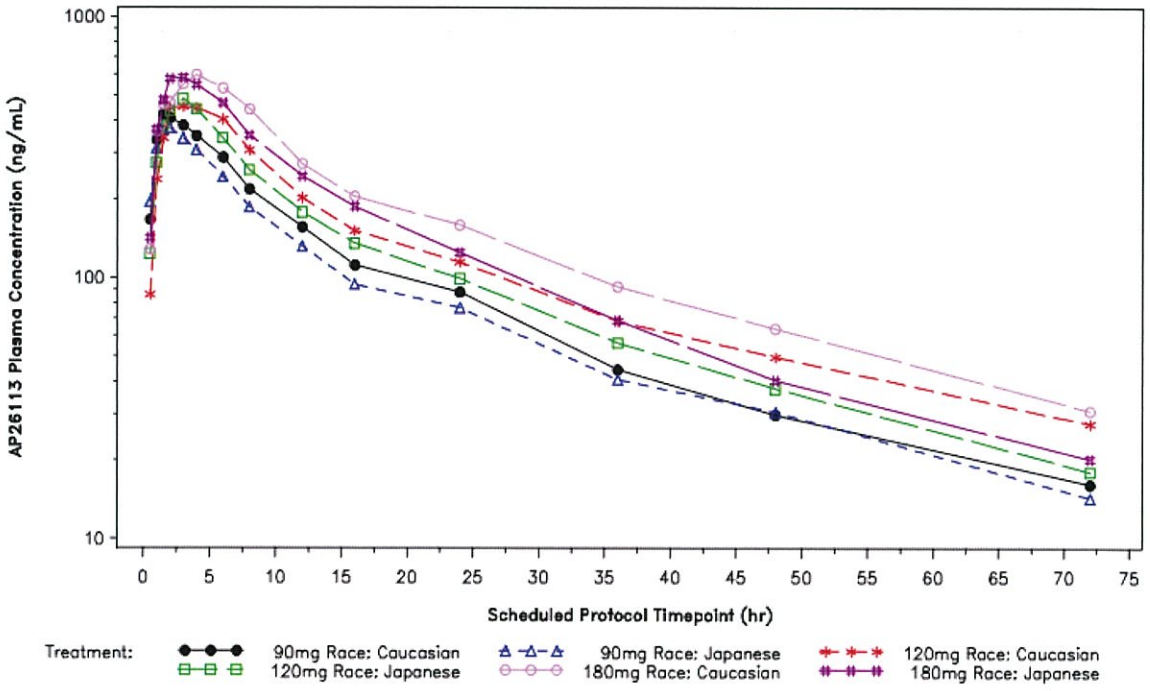


図 2.7.2.2-16　日本人及び白人健康被験者にブリグチニブを単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-13-102 試験）

出典：AP26113-13-102 試験　総括報告書　Figure 11-2
AP26113：ブリグチニブ
Due to early termination of Subject [redacted], hour 72 sample was not collected. The early termination sample collected prior to 72 hour is not included in the PK analysis and in concentration summary and figures.

表 2.7.2.2-9　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たときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-13-102 試験）

パラメータ	統計量	コホート（各 N = 6）					
		90 mg		120 mg		180 mg	
		白人	日本人	白人	日本人	白人	日本人
AUC_{24} (h·ng/mL)	Mean	4531.3	3945.8	5655.8	5215.2	7570.7	6870.0
	SD	1234.9	1200.0	2725.8	1550.7	3298.2	1090.7
	GM	4395.1	3824.6	5095.1	5022.0	6828.5	6800.2
	GM CV (%)	27.6	26.4	55.8	30.9	57.8	15.7
AUC_{∞} (h·ng/mL)	Mean	6782.7	6064.3	9422.9	7912.0	12149	9910.1
	SD	1775.2	1641.8	4174.9	2325.6	5241.3	1224.7
	GM	6597.5	5888.9	8584.5	7631.9	11094	9848.6
	GM CV (%)	26.0	26.7	52.5	30.0	51.7	12.2
C_{max} (ng/mL)	Mean	451.3	401.8	487.7	515.7	712.3	640.3
	SD	201.2	112.0	240.2	185.3	290.0	183.4
	GM	420.8	390.1	437.5	488.7	636.1	619.0
	GM CV (%)	41.2	26.6	57.3	37.0	65.2	29.1
t_{max} (h)	Median	2.000	2.000	3.500	2.500	3.500	3.000
	Min	1.500	1.500	2.000	1.500	1.000	2.000
	Max	3.000	4.000	6.000	3.000	6.000	4.000
$t_{1/2z}$ (h)	Mean	22.67	22.38	26.64	22.22	23.36	20.43
	SD	3.341	4.665	6.553	3.887	2.000	3.869
	GM	22.45	21.97	26.06	21.92	23.29	20.14
	GM CV (%)	15.7	21.4	22.6	18.4	8.5	18.3
CL/F (L/h)	Mean	14.01	15.71	15.57	16.29	17.98	18.39
	SD	3.467	3.932	8.538	4.623	9.295	2.190
	GM	13.64	15.28	13.98	15.72	16.23	18.28
	GM CV (%)	26.0	26.7	52.5	30.0	51.7	12.2
V_z/F (L)	Mean	456.7	504.2	591.0	523.8	615.8	547.9
	SD	132.6	144.0	333.5	184.3	341.8	151.1
	GM	441.9	484.4	525.5	497.2	545.1	531.1
	GM CV (%)	28.3	33.2	56.0	36.7	57.5	27.7

出典：AP26113-13-102 試験　総括報告書　Table 14.2.2
GM：幾何平均値

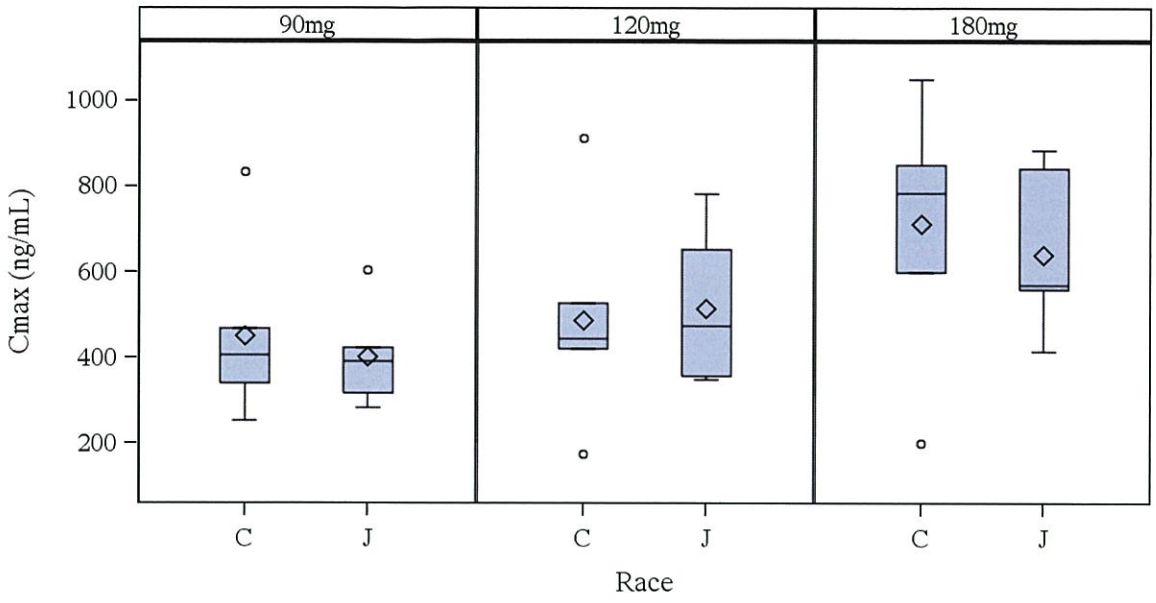


図 2.7.2.2-17　日本人及び白人健康被験者にブリグチニブを単回経口投与したときのブリグチニブの C_{max}（AP26113-13-102 試験）

出典：AP26113-13-102 試験　総括報告書　Figure 11-3
C：白人、J：日本人

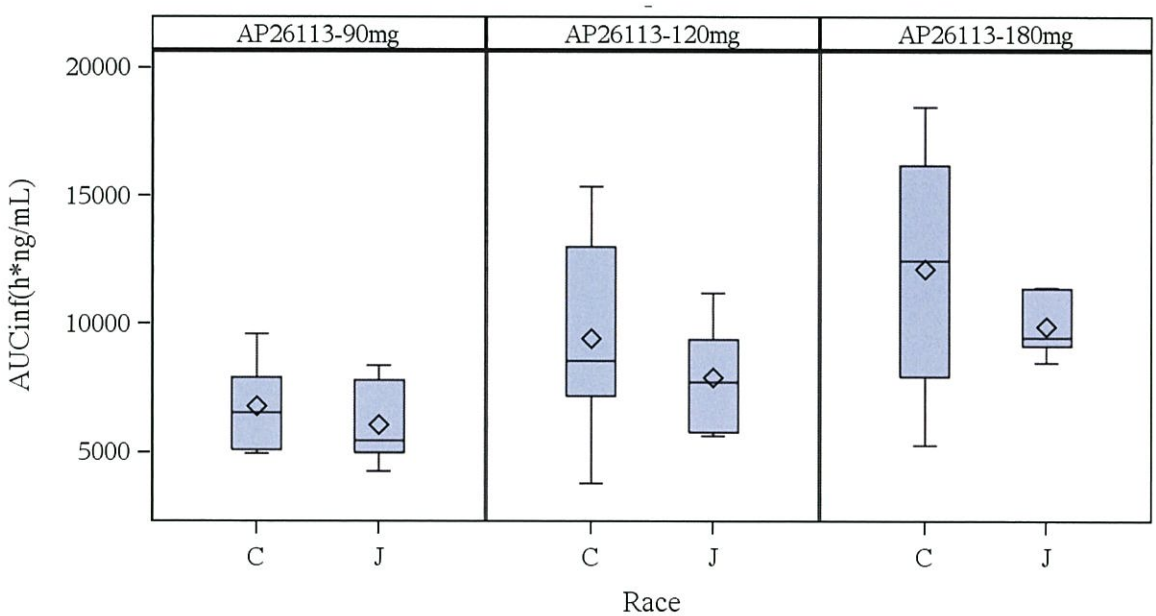


図 2.7.2.2-18　日本人及び白人健康被験者にブリグチニブを単回経口投与したときのブリグチニブの AUC_{∞}（AP26113-13-102 試験）

出典：AP26113-13-102 試験　総括報告書　Figure 11-4
C：白人、J：日本人、AP26113：ブリグチニブ

(2) AP26113-15-107 試験：肝機能障害

本試験は、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 を単回経口投与したときの薬物動態を評価及び比較した、単施設、オープン、並行群間、非ランダム化試験である。

本試験には、様々な程度の慢性肝機能障害患者 18 例〔Child-Pugh 分類 A（軽度）、B（中等度）及び C（重度）の各群に 6 例ずつ〕並びに対照となるマッチングした健康被験者 9 例を登録した。各被験者にブリグチニブ 90 mg を絶食下で単回経口投与し、投与後 192 時間にわたり薬物動態評価用検体を採取した。また、投与後 2、8 及び 24 時間にブリグチニブの血漿蛋白結合測定用の検体も採取した。

ブリグチニブの血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2-10 に示した。ブリグチニブの血漿蛋白結合率は、健康被験者群（91.5%）、Child-Pugh 分類 A 群（88.9%）及び Child-Pugh 分類 B 群（89.2%）で同程度であったが、Child-Pugh 分類 C 群では低下した（76.9%）。

表 2.7.2.2-10　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率（AP26113-15-107 試験）

	健康被験者 (N = 9)	Child-Pugh 分類 A (N = 6)	Child-Pugh 分類 B (N = 6)	Child-Pugh 分類 C (N = 6)
非結合率（f_u, %）	8.54 ± 2.29	11.1 ± 3.11	10.8 ± 3.48	23.1 ± 5.72
結合率（f_b, %）	91.5 ± 2.29	88.9 ± 3.11	89.2 ± 3.48	76.9 ± 5.72

出典：AP26113-15-107 試験　総括報告書　Table 11.e
採取した 3 時点でブリグチニブの血漿蛋白結合率が同様であることが確認されたため全時点のプール血漿を使用した。
平均値 ± SD

非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-19 に示した。ブリグチニブ 90 mg 投与後の平均血漿中濃度推移は、健康被験者と軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者で同程度であったが、重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者ではより高濃度で推移した。

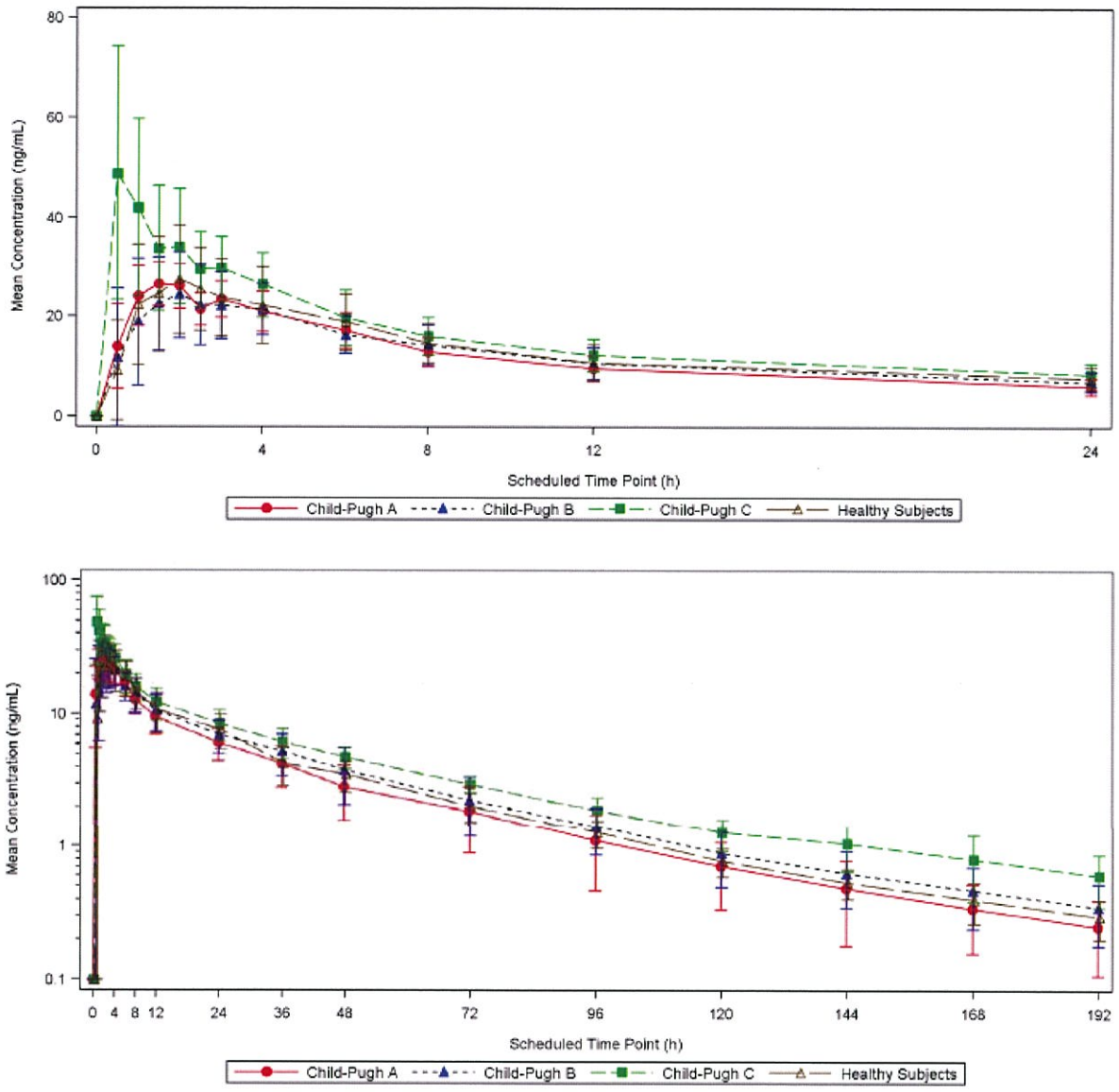


図 2.7.2.2-19　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-107 試験）

出典：AP26113-15-107 試験　総括報告書　Figure11.d、Figure 11.e
上図：普通軸グラフ（投与後 24 時間まで）、下図：片対数グラフ（投与後 192 時間まで）

ブリグチニブの血漿蛋白結合率が Child-Pugh 分類 C 群で低下したため、非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータを用いて、肝機能障害がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価した（表 2.7.2.2-11 及び表 2.7.2.2-12）。なお、総ブリグチニブの薬物動態学的パラメータについては表 2.7.2.3-1 に示した。

非結合形ブリグチニブの C_{max}（$C_{max,u}$）の幾何平均値（%CV）は、健康被験者で 30.26 ng/mL（27.2%）、並びに Child-Pugh 分類 A、B、及び C でそれぞれ、28.67 ng/mL（9.5%）、27.84 ng/mL（24.8%）及び 50.01 ng/mL（34.5%）であった。$C_{max,u}$ は、Child-Pugh 分類 C で最も高く、Child-Pugh 分類 A、B 及び健康被験者で同程度であった。非結合形ブリグチニブの AUC_{∞}（$AUC_{\infty,u}$）の幾何平均値（%CV）は、健康被験者で 603.3 h·ng/mL（25.0%）、並びに Child-Pugh

分類 A、B 及び C でそれぞれ 538.8 h·ng/mL (24.9%)、600.5 h·ng/mL (39.8%) 及び 828.9 h·ng/mL (20.0%) であった。$AUC_{\infty,u}$ は、Child-Pugh 分類 C で最も高く、Child-Pugh 分類 A、B 及び健康被験者で同程度であった（表 2.7.2.2-11）。

非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較において、$C_{max,u}$ は、Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B では健康被験者と同程度であった（幾何平均比で 5%及び 8% の違いのみ）。一方で、Child-Pugh 分類 C の $C_{max,u}$ は、健康被験者と比べて 65%高値であった。非結合形ブリグチニブの AUC_{last}（$AUC_{last,u}$）及び $AUC_{\infty,u}$ は、Child-Pugh 分類 A 及び Child-Pugh 分類 B では健康被験者と同程度であった。一方、Child-Pugh 分類 C の $AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ は、健康被験者と比べてそれぞれ 34%及び 37%高値であった（表 2.7.2.2-12）。

表 2.7.2.2-11　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-107 試験）

統計量	$C_{max,u}$ (ng/mL)	$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)	$AUC_{\infty,u}$ (h·ng/mL)	CL/F,u (L/h)	V/F,u (L)
健康被験者（N=9）					
Mean	31.26	597.7	620.4	153.1	10680
CV (%)	27.8	26.4	26.0	23.1	31.1
GeoMean	30.26	581.2	603.3	149.2	10248
Geo CV (%)	27.2	25.0	25.0	25.0	31.0
Child-Pugh 分類 A（N=6）					
Mean	28.77	535.1	552.9	171.1	12193
CV (%)	9.0	25.7	25.9	23.4	38.1
GeoMean	28.67	521.7	538.8	167.0	11336
Geo CV (%)	9.5	24.6	24.9	24.9	45.8
Child-Pugh 分類 B（N=6）					
Mean	28.54	608.0	634.4	160.3	10916
CV (%)	24.3	31.7	33.0	44.2	30.9
GeoMean	27.84	577.7	600.5	149.9	10528
Geo CV (%)	24.8	38.3	39.8	39.8	29.5
Child-Pugh 分類 C（N=6）					
Mean	52.65	794.0	842.2	110.4	8385
CV (%)	38.7	18.9	18.9	20.5	37.4
GeoMean	50.01	781.0	828.9	108.6	7993
Geo CV (%)	34.5	20.7	20.0	20.0	33.2

出典：AP26113-15-107 試験　総括報告書　Table 11.i
非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータは以下の式を用いて算出した：（総ブリグチニブ濃度に基づく薬物動態学的パラメータ）×（個々の被験者の非結合率の平均値）。ただし、CL/F 及び V/F については（総ブリグチニブ濃度に基づく薬物動態学的パラメータ）/（個々の被験者の非結合率の平均値）とした。

表 2.7.2.2-12　慢性肝機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較（AP26113-15-107 試験）

パラメータ	比較	幾何平均比（%）	90% CI
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Child-Pugh A/ Healthy	94.746	75.357, 119.123
	Child-Pugh B/ Healthy	92.006	73.177, 115.678
	Child-Pugh C/ Healthy	165.257	131.439, 207.777
$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)	Child-Pugh A/ Healthy	89.767	70.367, 114.515
	Child-Pugh B/ Healthy	99.409	77.925, 126.815
	Child-Pugh C/ Healthy	134.380	105.339, 171.428
$AUC_{\infty,u}$ (h·ng/mL)	Child-Pugh A/ Healthy	89.315	69.786, 114.309
	Child-Pugh B/ Healthy	99.549	77.783, 127.407
	Child-Pugh C/ Healthy	137.410	107.365, 175.862

出典：AP26113-15-107 試験　総括報告書　表 11.j

本試験のいずれの肝機能別グループにおいてもほとんどの患者でブリグチニブ 90 mg を経口投与したときの忍容性は良好であった。本試験中に重篤な有害事象及び治験薬投与後に発現した重度の有害事象は認められなかった。治験薬投与後に発現した有害事象の大半は軽度であった。報告されたほとんどの有害事象は胃腸障害に分類されており、これはブリグチニブの有害事象プロファイルと一致していた。1 例の被験者において臨床的に問題となる血圧上昇が 2 日間持続した。しかしながら、本被験者は軽度の高血圧の病歴を有していた。本試験中に臨床的に問題となる臨床検査値や心電図の所見は認められなかった。

(3) AP26113-15-108 試験：腎機能障害

本試験は、慢性腎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 を単回経口投与したときの薬物動態を評価及び比較した、単施設、オープン、並行群間、非ランダム化試験である。

本試験は 2 つのパートで構成され、パート 1 では重度腎機能障害がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価し、パート 1 の結果に基づき、軽度及び中等度の腎機能障害の影響をパート 2 で評価することとしていた。しかしながら、これまでに実施した臨床試験において、軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）又は中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）の腎機能障害を有する被験者が組み入れられていた。このため、母集団薬物動態解析に用いた 5 試験 442 例（健康被験者 105 例及びがん患者 337 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。母集団薬物動態解析（2.7.2.2.3）の結果から、ブリグチニブの AUC は、腎機能が正常（eGFR ≥90 mL/min/1.73 m^2）、並びに軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^2）及び中等度（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）腎機能障害を有する被験者間で類似していることが示唆されたため、本試験のパート 2 は実施しなかった。

本試験には、重度腎機能障害患者 8 例及び対照となるマッチングした健康被験者 8 例を登録した。被験者の腎機能は Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) の推算式による eGFR に基づき分類した。各被験者群とその eGFR を以下の通り定義した。

・腎機能が正常な健康被験者：　90 mL/min/1.73 m^2 以上
・重度の腎機能障害患者：　30 mL/min/1.73 m^2 未満

各被験者にブリグチニブ 90 mg を絶食下で単回経口投与し、投与後 168 時間にわたり薬物動態評価用に血液及び尿を採取した。また、ブリグチニブの血漿蛋白結合測定用の血液も採取した。

ブリグチニブの血漿蛋白結合率を表 2.7.2.2-13 に示した。ブリグチニブの血漿蛋白結合は両群で同程度であり、平均血漿蛋白結合率は健康被験者で 90.8%、重度腎機能障害患者で 92.1%であった。

表 2.7.2.2-13　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿蛋白結合率（AP26113-15-108 試験）

	健康被験者 (N = 8)	重度腎機能障害患者 (N = 8)
非結合率（f_u, %）	9.15 ± 2.22	7.92 ± 1.40
結合率（f_b, %）	90.8 ± 2.22	92.1 ± 1.40

出典：AP26113-15-108 試験　総括報告書　Table 11.d
平均値 ± SD

非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-20 に示した。ブリグチニブ 90 mg 投与後の平均血漿中濃度は、健康被験者と比べて重度腎機能障害で高かった。

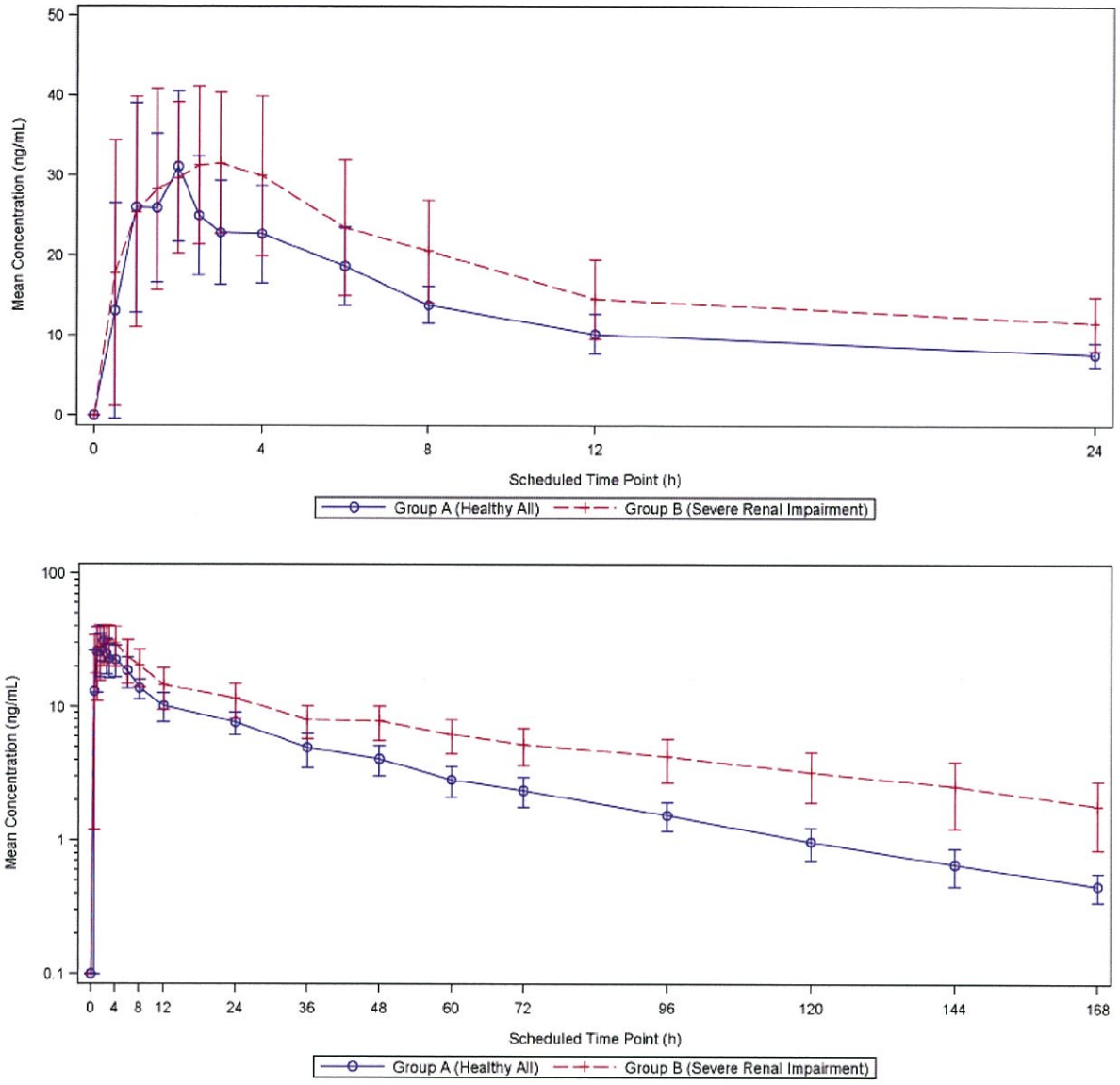


図 2.7.2.2-20　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-108 試験）

出典：AP26113-15-108 試験　総括報告書　Figure 11.d、Figure 11.e
上図：普通軸グラフ（投与後 24 時間まで）、下図：片対数グラフ（投与後 168 時間まで）

非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-14 に示した（総ブリグチニブの薬物動態学的パラメータについては、表 2.7.2.3-1 参照）。

$C_{max,u}$ の幾何平均値（%CV）は、健康被験者で 32.29 ng/mL（25.1%）、重度腎機能障害患者で 36.76 ng/mL（29.0%）と両者で同程度であった。$AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値（%CV）は、健康被験者で、641.4 h·ng/mL（22.2%）、重度腎機能障害患者で 1230 h·ng/mL（30.6%）であった。

非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較において、$C_{max,u}$ は、重度腎機能障害患者及び健康被験者で同程度であった（幾何平均比 113.846%）。$AUC_{last,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$

は、健康被験者と比べて重度腎機能障害患者でそれぞれ77%及び92%高値であった（表2.7.2.2-15）。

表2.7.2.2-14　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ90 mgを単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-108試験）

統計量	$C_{max,u}$ (ng/mL)	$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)	$AUC_{\infty,u}$ (h·ng/mL)	CL/F,u (L/h)	V/F,u (L)
健康被験者（N=8）					
Mean	33.17	626.0	654.6	143.4	8675
CV (%)	25.1	21.4	21.1	22.8	32.4
GeoMean	32.29	613.1	641.4	140.3	8327
Geo CV (%)	25.1	22.4	22.2	22.2	30.4
重度腎機能障害患者（N=8）					
Mean	38.10	1121	1280	75.99	5761
CV (%)	29.1	26.5	30.7	29.1	30.4
GeoMean	36.76	1086	1230	73.15	5532
Geo CV (%)	29.0	27.3	30.6	30.6	31.4

出典：AP26113-15-108試験　総括報告書　Table 11.h
非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータは以下の式を用いて算出した：（総ブリグチニブ濃度に基づく薬物動態学的パラメータ）×（個々の被験者の非結合率の平均値）。ただし、CL/F及びV/Fについては（総ブリグチニブ濃度に基づく薬物動態学的パラメータ）/（個々の被験者の非結合率の平均値）とした。

表2.7.2.2-15　重度腎機能障害患者及び健康被験者にブリグチニブ90 mgを単回経口投与したときの非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較（AP26113-15-108試験）

パラメータ	比較	幾何平均比（%）	90% CI
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Severe RI / Healthy	113.846	90.066, 143.906
$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)	Severe RI / Healthy	177.207	142.725, 220.020
$AUC_{\infty,u}$ (h·ng/mL)	Severe RI / Healthy	191.850	152.290, 241.687

出典：AP26113-15-108試験　総括報告書　Table 11.i
RI：腎機能障害

投与後0～168時間の尿中未変化体排泄率（Fe_{168}）及び腎クリアランス（CL_R）を評価するために尿を採取した。Fe_{168}の平均値（±SD）は、健康被験者で18.78%（±3.96%）、重度腎機能障害患者で8.42%（±4.19%）であった。CL_Rの平均値（±SD）は、健康被験者で41.45（±11.55）mL/min、重度腎機能障害患者で9.17（±3.09）mL/minであった。以上の結果から、ブリグチニブのCL_Rは、正常な腎機能と比べて重度腎機能障害で約20%低下することが示唆された。

全体的に、本試験でブリグチニブ90 mgを経口投与したときの忍容性は良好であった。

治験薬投与後に発現した有害事象は、健康被験者では認められず、重度腎機能障害患者における発現率は低かった。重度腎機能障害患者の1例において、重篤な有害事象（転倒後の股関節骨折）が認められたが、治験責任医師によって本事象は治験薬との関連性は低いと判断された。重度腎機能障害患者でこの他に発現した唯一の治験薬投与後に発現した有害事象（インフルエンザ様疾患及び皮膚擦過傷）は軽度であった。重度腎機能障害患者1例において、Day 1に臨床的に問題となる収縮期血圧上昇が認められたが、本被験者は高血圧の病歴を有していた。本試験中に臨床的に問題となる臨床検査値や心電図所見は認められなかった。

2.7.2.2.2.4 外因性要因の検討

（1）AP26113-15-105 試験：薬物相互作用（リファンピシン、イトラコナゾール及びゲムフィブロジル）

In vitro 試験において、ブリグチニブは主に CYP2C8 及び CYP3A4 により代謝されることが示されている。また、ブリグチニブは排出トランスポーターである P-gp の基質であることも示されている。本試験は、健康被験者においてゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬）、リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）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明らかにするために実施した。

本試験は健康被験者を対象とした単施設、オープン、単回投与、1 順序クロスオーバー試験であり、3 パートで構成される。各パートではそれぞれゲムフィブロジル（パート 1）、リファンピシン（パート 2）、及びイトラコナゾール（パート 3）をブリグチニブと併用したときのブリグチニブの薬物動態に対する影響を評価した。被験者は、2 つ以上のパートに重複して登録しないこととし、各パートで 15 例以上が試験を完了するように、各パートに男性及び女性の健康被験者（18 歳以上 65 歳以下）約 20 名を登録するよう計画した。

各パートには 2 回の入院による評価期間を設け、間に 16 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。各パートの 1 回目の評価期間にはブリグチニブを単回経口投与、2 回目の評価期間には CYP 阻害薬又は CYP 誘導薬を 4 日間又は 6 日間投与した後でブリグチニブを併用投与した。ブリグチニブは、一晩絶食（10 時間以上）後、各投与日のほぼ同じ時刻に単回投与し、投与後 2 時間以上経過してから全被験者で同じ食事を摂取した。ブリグチニブ投与後 120 時間以上にわたってブリグチニブ及び代謝物である AP26123 の血漿中濃度を評価するための血液検体を採取した。

各パートでの投与の詳細を以下に示す。

<u>パート 1（併用薬：ゲムフィブロジル）</u>

投与 1 期： Day 1 にブリグチニブ 90 mg（30 mg 錠 × 3 錠）
投与 2 期： Day 17～25 にゲムフィブロジル 600 mg BID
Day 21 にブリグチニブ 90 mg を併用

<u>パート 2（併用薬：リファンピシン）</u>

投与 1 期： Day 1 にブリグチニブ 180 mg（30 mg 錠 × 6 錠）
投与 2 期： Day 17～27 にリファンピシン 600 mg QD
Day 23 にブリグチニブ 180 mg を併用

<u>パート 3（併用薬：イトラコナゾール）</u>

投与 1 期： Day 1 にブリグチニブ 90 mg（30 mg 錠 × 3 錠）
投与 2 期： Day 17～25 にイトラコナゾール 200 mg BID
Day 21 にブリグチニブ 90 mg を併用

1）パート 1：ゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬）の影響

本パートには 20 例が登録され、全例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に組み込まれた。1 例は投与 2 期で投与後 4 時間以内に発現した嘔吐により本試験を中止したため、薬物動態の評価が可能であったのは 19 例であった。

ブリグチニブ 90 mg を単独及びゲムフィブロジルと併用投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示した。ゲムフィブロジルとの併用投与により、ブリグチニブの平均血漿中濃度は低く推移した。ブリグチニブの $t_{1/2z}$ は、ゲムフィブロジルの併用投与によりわずかに延長した。

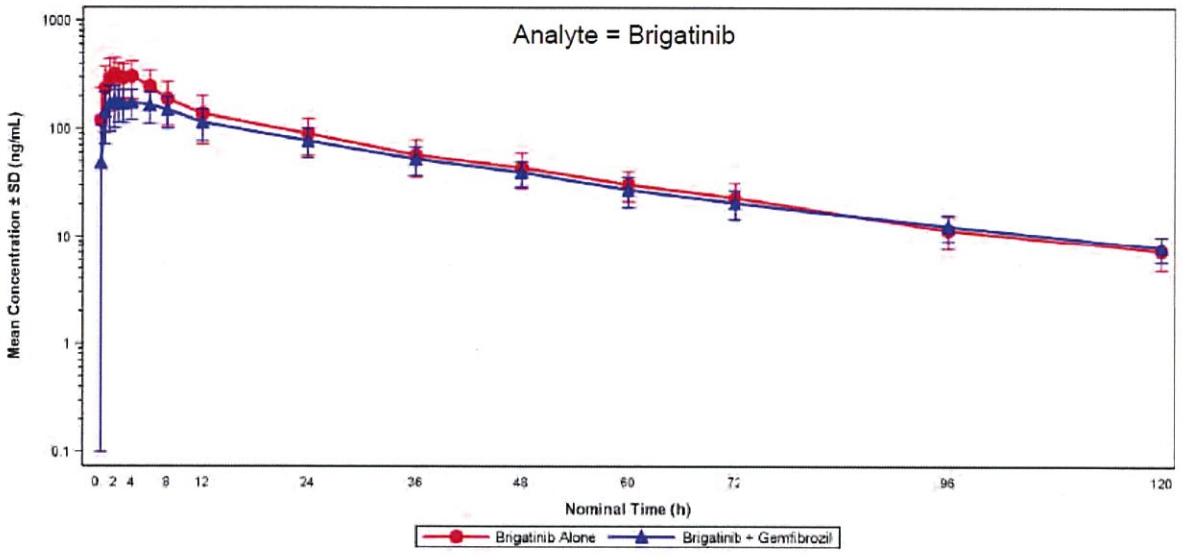


図 2.7.2.2-21　ゲムフィブロジルとの併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 1）

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Figure 3

ブリグチニブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-16 に要約した。また、ゲムフィブロジルとの併用による影響を評価するため、単独投与時と併用投与時との間でブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較を行った（表 2.7.2.2-17）。

ゲムフィブロジルとの併用により、ブリグチニブの C_{max} は 41%低下し（$p < 0.001$）、AUC_{∞} 及び AUC_{120} はそれぞれ 11.5%（$p = 0.003$）及び 14.7%（$p < 0.001$）低下した。C_{max} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は 59.086（53.847, 64.835）%であり、90% CI は 80%～125%の範囲に収まらなかった。AUC_{∞} 及び AUC_{120} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は、それぞれ 88.469（83.186, 94.088）%及び 85.339（80.036, 90.993）%であり、点推定値は 100%より小さかったが、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。ブリグチニブの t_{max} の中央値は、ゲムフィブロジルとの併用及び非併用で同程度であった。また、ゲムフィブロジルとの併用及び非併用時のブリグチニブの t_{max} をノンパラメトリック検定で比較した結果、統計学的有意性は示されなかった（$p = 0.362$）。

ブリグチニブ 90 mg をゲムフィブロジルと併用投与したとき、代謝物である AP26123 の C_{max} の幾何平均値は 20.27 ng/mL から 10.60 ng/mL に低下し、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 370.0 h·ng/mL から 240.6 h·ng/mL、及び 383.2 h·ng/mL から 231.2 h·ng/mL に減少した。ゲムフィブロジルと併用投与により AP26123 の $t_{1/2z}$ は約 35 時間から約 44 時間に延長した。AUC_{∞} 及び AUC_{120} の幾何平均値から算出した代謝比は、ゲムフィブロジルと併用投与によりそれぞれ約 31.7%及び 27.4%低下した。

ブリグチニブ単独投与時、ゲムフィブロジル併用投与時ともに忍容性は良好であり、本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.2.2-16　ゲムフィブロジルと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 1）

パラメータ	統計量	ブリグチニブ単独	ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル
C_{max}（ng/mL）	N	20	19
	Mean (SD)	373.2 (140.92)	209.7 (66.068)
	GM (GM CV %)	347.8 (40.5)	198.9 (35.8)
	Median	357.5	209.0
	Min-Max	194-649	94.1-322
t_{max}（h）	N	20	19
	Median	2.000	2.000
	Min-Max	1.00-4.00	1.00-6.00
AUC_{∞}（h·ng/mL）	N	19	19
	Mean (SD)	7233 (2370.8)	5913 (1451.3)
	GM (GM CV %)	6875 (33.9)	5742 (25.7)
	Median	7026	5570
	Min-Max	3735-13232	3276-8914
AUC_{120}（h·ng/mL）	N	20	19
	Mean (SD)	6839 (2317.9)	5520 (1432.4)
	GM (GM CV %)	6488 (34.2)	5340 (27.5)
	Median	6758	5285
	Min-Max	3610-12897	2954-8609
$t_{1/2z}$（h）	N	19	19
	Mean (SD)	26.74 (4.0005)	34.33 (6.1229)
	GM (GM CV %)	26.48 (14.0)	33.85 (17.2)
	Median	25.80	34.02
	Min-Max	21.6-38.3	26.8-47.7
CL/F（L/h）	N	19	19
	Mean (SD)	13.79 (4.6462)	16.17 (4.3296)
	GM (GM CV %)	13.09 (33.9)	15.67 (25.7)
	Median	12.81	16.16
	Min-Max	6.80-24.1	10.1-27.5
V/F（L）	N	19	19
	Mean (SD)	540.4 (215.51)	822.0 (347.69)
	GM (GM CV %)	500.2 (42.6)	765.5 (38.9)
	Median	451.0	727.1
	Min-Max	233-926	390-1684

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Table 6
GM：幾何平均値

表 2.7.2.2-17　ゲムフィブロジルと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 1）

パラメータ	n	最小二乗平均差（標準誤差）	p 値	%幾何平均（90%CI）(a)
C_{max} (ng/mL)				
ブリグチニブ単独	19	5.819 (0.0825)	<0.001	
ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル	19	5.293 (0.0825)	<0.001	
（ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル）－ブリグチニブ単独		-0.526 (0.0535)	<0.001	59.086 (53.847, 64.835)
AUC_{∞} (h·ng/mL)				
ブリグチニブ単独	18	8.778 (0.0649)	<0.001	
ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル	19	8.656 (0.0644)	<0.001	
（ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル）－ブリグチニブ単独		-0.123 (0.0354)	0.003	88.469 (83.186, 94.088)
AUC_{120} (h·ng/mL)				
ブリグチニブ単独	19	8.742 (0.0653)	<0.001	
ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル	19	8.583 (0.0653)	<0.001	
（ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル）－ブリグチニブ単独		-0.159 (0.0370)	<0.001	85.339 (80.036, 90.993)
t_{max} (h)		中央値（範囲）	p 値	
（ブリグチニブ＋ゲムフィブロジル）－ブリグチニブ単独		0.3 (-3.00-4.00)	0.362	

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Table 8
(a)　対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して 100 を乗じた。

2）パート 2：リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬）の影響

本パートには 20 例が登録され、全例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、薬物動態及び安全性解析対象集団に組み込まれた。1 例は投与 2 期で投与後 21 日目に発現した肝酵素値上昇により本試験を中止したため、薬物動態の評価が可能であったのは 19 例であった。

ブリグチニブ 180 mg を単独及びリファンピシンと併用投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-22 に示した。リファンピシンとの併用投与により、ブリグチニブの平均血漿中濃度は低く推移したが、ブリグチニブの $t_{1/2z}$ はリファンピシンとの併用／非併用で顕著な差は認められなかった。

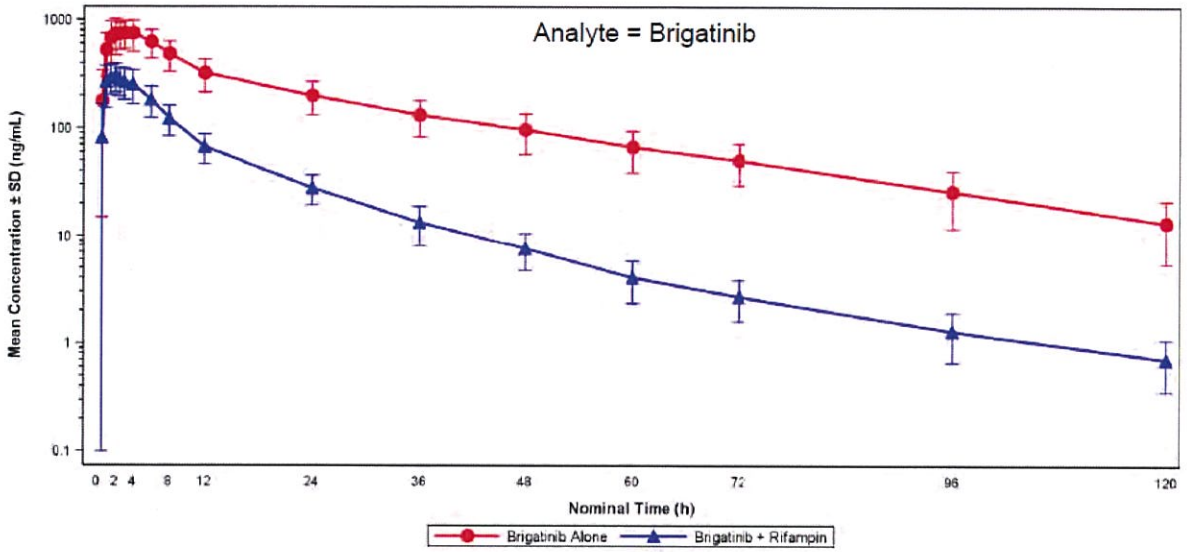


図 2.7.2.2-22　リファンピシンとの併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 2）

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Figure 6

ブリグチニブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-18 に要約した。また、リファンピシンとの併用による影響を評価するため、単独投与時と併用投与時との間でブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較を行った（表 2.7.2.2-19）。

ブリグチニブの t_{max} の中央値は、リファンピシンとの併用及び非併用で同程度であった。リファンピシンとの併用により、ブリグチニブの C_{max} は 59.5%低下し（$p<0.001$）、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 80.4%（$p<0.001$）及び 80.0%（$p<0.001$）減少した。C_{max} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は 40.478（36.833, 44.484）%であり、80%～125%の範囲よりはるかに下回っていた。AUC_{∞}及び AUC_{120} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は、それぞれ 19.582（18.151, 21.127）%及び 20.021（18.562, 21.594）%であった。ブリグチニブの $t_{1/2z}$ はリファンピシンとの併用の有無にかかわらず同程度であった。また、リファンピシンとの併用により、ブリグチニブの分布容積（V/F）の増加（412.3 L から 2001 L）及び CL/F の上昇（11.53 L/h から 59.16 L/h）が観察された。

ブリグチニブ 180 mg をリファンピシンと併用投与したとき、代謝物である AP26123 の C_{max} の幾何平均値は 61.97 ng/mL から 123.1 ng/mL に上昇したが、非併用及び併用時の AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 1145 h·ng/mL 及び 1050 h·ng/mL、並びに 1055 h·ng/mL 及び 987.1 h·ng/mL とほぼ同様であった。AP26123 の $t_{1/2z}$ はリファンピシンとの併用投与による顕著な差は認められなかった。AUC_{∞}及び AUC_{120} の幾何平均値から算出した代謝比は、リファンピシンとの併用投与によりそれぞれ約 336%（4 倍超）及び 346%（4 倍超）上昇した。

ブリグチニブの AUC でみられた約 80%の減少は、CL/F の 5 倍の上昇（増加幅 410%）及び代謝比の 4 倍超の上昇（増加幅 336%～346%）と一致しており、これらもまた統計学的に有意であった（$p<0.001$）。

ブリグチニブ単独投与時、リファンピシン併用投与時ともに忍容性は良好であり、本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.2.2-18　リファンピシンと併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 2）

パラメータ	統計量	ブリグチニブ単独	ブリグチニブ ＋リファンピシン
C_{max}（ng/mL）	N	20	19
	Mean (SD)	863.3 (265.22)	346.6 (94.877)
	GM (GM CV %)	825.9 (31.2)	333.9 (29.2)
	Median	827.0	342.0
	Min-Max	503-1300	190-550
t_{max}（h）	N	20	19
	Median	2.500	2.000
	Min-Max	1.50-6.00	1.00-4.00
AUC_{∞}（h·ng/mL）	N	20	19
	Mean (SD)	16429 (5195.3)	3136 (792.55)
	GM (GM CV %)	15616 (34.4)	3042 (25.8)
	Median	17149	3014
	Min-Max	7721-24729	2050-4689
AUC_{120}（h·ng/mL）	N	20	19
	Mean (SD)	15907 (4948.2)	3111 (783.05)
	GM (GM CV %)	15143 (33.8)	3019 (25.7)
	Median	16574	2982
	Min-Max	7560-24027	2034-4668
$t_{1/2z}$（h）	N	20	19
	Mean (SD)	25.12 (4.1222)	23.65 (3.1901)
	GM (GM CV %)	24.79 (17.0)	23.44 (13.9)
	Median	24.68	23.83
	Min-Max	16.9-31.5	16.8-30.5
CL/F（L/h）	N	20	19
	Mean (SD)	12.17 (4.3024)	60.98 (15.413)
	GM (GM CV %)	11.53 (34.4)	59.16 (25.8)
	Median	10.50	59.71
	Min-Max	7.28-23.3	38.4-87.8
V/F（L）	N	20	19
	Mean (SD)	434.0 (147.65)	2087 (596.36)
	GM (GM CV %)	412.3 (33.4)	2001 (31.4)
	Median	394.2	1936
	Min-Max	254-797	929-3159

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Table 10
GM：幾何平均値

表 2.7.2.2-19　リファンピシンと併用／非併用でブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 2）

パラメータ	n	最小二乗平均差（標準誤差）	p 値	%幾何平均（90%CI）(a)
C_{max}（ng/mL）				
ブリグチニブ単独	19	6.715 (0.0688)	<0.001	
ブリグチニブ＋リファンピシン	19	5.811 (0.0688)	<0.001	
（ブリグチニブ＋リファンピシン）－ブリグチニブ単独		-0.904 (0.0544)	<0.001	40.478 (36.833, 44.484)
AUC_{∞}（h·ng/mL）				
ブリグチニブ単独	19	9.651 (0.0692)	<0.001	
ブリグチニブ＋リファンピシン	19	8.020 (0.0692)	<0.001	
（ブリグチニブ＋リファンピシン）－ブリグチニブ単独		-1.631 (0.0438)	<0.001	19.582 (18.151, 21.127)
AUC_{120}（h·ng/mL）				
ブリグチニブ単独	19	9.621 (0.0684)	<0.001	
ブリグチニブ＋リファンピシン	19	8.013 (0.0684)	<0.001	
（ブリグチニブ＋リファンピシン）－ブリグチニブ単独		-1.608 (0.0436)	<0.001	20.021 (18.562, 21.594)
t_{max}（h）		中央値（範囲）	p 値	
（ブリグチニブ＋リファンピシン）－ブリグチニブ単独		-0.5 (-2.10-1.00)	0.047	

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書 Table 12
(a)　対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して 100 を乗じた。

3）パート 3：イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）の影響

本パートには 20 例が登録され、その全例が少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団に組み込まれた。

ブリグチニブ 90 mg を単独及びイトラコナゾールと併用投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-23 に示した。イトラコナゾールとの併用投与により、ブリグチニブの平均血漿中濃度は上昇した。ブリグチニブの $t_{1/2z}$ は、イトラコナゾールとの併用により延長した。

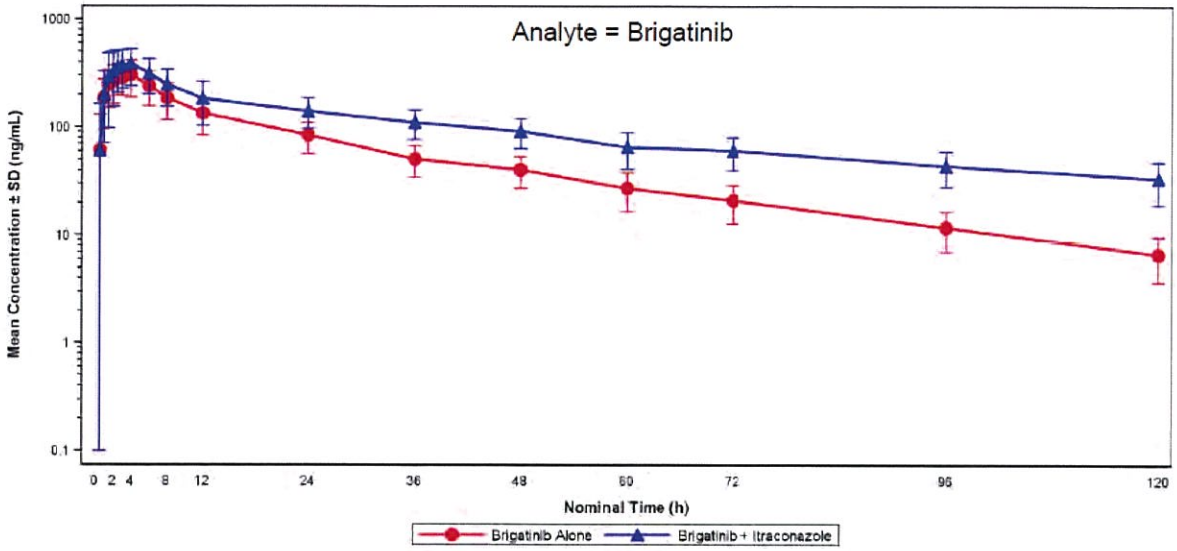


図 2.7.2.2-23　イトラコナゾールとの併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの平均血漿中濃度推移（AP26113-15-105 試験、パート 3）

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Figure 9

ブリグチニブの薬物動態学的パラメータを表 2.7.2.2-20 に要約した。また、イトラコナゾールとの併用による影響を評価するため、単独投与時と併用投与時との間でブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較を行った（表 2.7.2.2-21）。

ブリグチニブの t_{max} の中央値は、イトラコナゾールとの併用及び非併用で同程度であった。イトラコナゾールとの併用により、ブリグチニブの C_{max} は 21.2%上昇し（$p<0.001$）、AUC_{∞} 及び AUC_{120} はそれぞれ 101.2%（$p<0.001$）及び 82.1%（$p<0.001$）増加した。C_{max} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は 121.165%（113.318, 129.554）であり、90% CI の下限は 80%～125%の範囲内であった。AUC_{∞}及び AUC_{120} の幾何平均比の点推定値（90% CI）は、それぞれ 201.165%（183.917, 220.030）及び 182.069%（171.579, 193.201）であり、同等性基準範囲より高値であった。ブリグチニブの $t_{1/2z}$ は、イトラコナゾールとの併用により 30 時間から 45 時間に延長した。また、CL/F も最大で 50.3%低下した（$p<0.001$）。

ブリグチニブ 90 mg をイトラコナゾールと併用投与したとき、代謝物である AP26123 の C_{max} の幾何平均値は 17.64 ng/mL であり、イトラコナゾール非併用時の 20.77 ng/mL と同程度であった。t_{max} 到達後の AP26123 の血漿中濃度は、イトラコナゾール非併用時と比較して併用時でわずかに高く、イトラコナゾールと非併用及び併用投与時の AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 415.2 h·ng/mL から 612.0 h·ng/mL、並びに 373.5 h·ng/mL から 538.6 h·ng/mL に増加した。また、AP26123 の $t_{1/2z}$ もイトラコナゾールとの併用により 39 時間から 50 時間に延長した。AUC_{∞}及び AUC_{120} の幾何平均値から算出した代謝比は、イトラコナゾールとの併用投与によりいずれも 25%低下した。

ブリグチニブ単独投与時、イトラコナゾール併用投与時ともに忍容性は良好であり、本試験中に死亡又は重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.2.2-20　イトラコナゾールと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータ（AP26113-15-105 試験、パート 3）

パラメータ	統計量	ブリグチニブ単独	ブリグチニブ ＋イトラコナゾール
C_{max}（ng/mL）	N	20	20
	Mean (SD)	347.2 (111.92)	428.7 (163.08)
	GM (GM CV %)	331.3 (31.9)	401.4 (38.4)
	Median	308.5	414.5
	Min-Max	192-613	232-839
t_{max}（h）	N	20	20
	Median	2.750	2.550
	Min-Max	1.50-4.00	1.50-6.00
AUC_{∞}（h·ng/mL）	N	20	11
	Mean (SD)	6709 (2006.1)	14235 (4822.1)
	GM (GM CV %)	6452 (28.7)	13501 (35.6)
	Median	6240	14450
	Min-Max	4216-11706	7177-24303
AUC_{120}（h·ng/mL）	N	20	20
	Mean (SD)	6382 (1917.9)	11690 (3696.6)
	GM (GM CV %)	6139 (28.5)	11178 (31.2)
	Median	5883	11242
	Min-Max	4115-11234	6510-21460
$t_{1/2z}$（h）	N	20	11
	Mean (SD)	30.47 (6.8442)	44.94 (8.4207)
	GM (GM CV %)	29.84 (20.8)	44.23 (18.9)
	Median	29.15	45.93
	Min-Max	20.4-48.2	30.8-63.5
CL/F（L/h）	N	20	11
	Mean (SD)	14.46 (3.8439)	7.045 (2.5421)
	GM (GM CV %)	13.95 (28.7)	6.666 (35.6)
	Median	14.43	6.228
	Min-Max	7.69-21.3	3.70-12.5
V/F（L）	N	20	11
	Mean (SD)	632.0 (195.93)	458.0 (197.29)
	GM (GM CV %)	600.4 (35.1)	425.4 (41.1)
	Median	641.1	412.6
	Min-Max	286-987	218-936

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書　Table 14
GM：幾何平均値

表 2.7.2.2-21　イトラコナゾールと併用／非併用でブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの薬物動態学的パラメータの統計学的比較（AP26113-15-105 試験、パート 3）

パラメータ	n	最小二乗平均差 （標準誤差）	p 値	%幾何平均 （90%CI）(a)
C_{max}（ng/mL）				
ブリグチニブ単独	20	5.803 (0.0766)	<0.001	
ブリグチニブ＋イトラコナゾール	20	5.995 (0.0766)	<0.001	
（ブリグチニブ＋イトラコナゾール）－ブリグチニブ単独		0.192 (0.0387)	<0.001	121.165 (113.318, 129.554)
AUC_{∞}（h·ng/mL）				
ブリグチニブ単独	20	8.772 (0.0658)	<0.001	
ブリグチニブ＋イトラコナゾール	11	9.471 (0.0737)	<0.001	
（ブリグチニブ＋イトラコナゾール）－ブリグチニブ単独		0.699 (0.0500)	<0.001	201.165 (183.917, 220.030)
AUC_{120}（h·ng/mL）				
ブリグチニブ単独	20	8.722 (0.0654)	<0.001	
ブリグチニブ＋イトラコナゾール	20	9.322 (0.0654)	<0.001	
（ブリグチニブ＋イトラコナゾール）－ブリグチニブ単独		0.599 (0.0343)	<0.001	182.069 (171.579, 193.201)
t_{max}（h）		中央値（範囲）	p 値	
（ブリグチニブ＋イトラコナゾール）－ブリグチニブ単独		0.0 (-2.50-2.00)	0.915	

出典：AP26113-15-105 試験　総括報告書 Table 16

(a)　対数変換値の平均値及び信頼区間の上下限の推定値を逆対数変換して 100 を乗じた。