2.7.2.2.3 母集団薬物動態解析

：添付資料番号 5.3.3.5-1（参考）、添付資料番号 5.3.3.5-3（参考）

母集団薬物動態解析を用いて、ブリグチニブの薬物動態に及ぼす内因性要因（性別、年齢、体重、人種、血清アルブミン、腎機能、肝機能等）を検討した。解析には、AP26113-11-101 試験、AP26113-13-102 試験、AP26113-13-103 試験、AP26113-15-105 試験及び AP26113-13-201 試験の 5 試験から得られた薬物動態データを使用した。本項では、上記 5 試験の 442 例（健康被験者 105 例及びがん患者 337 例）の薬物動態データを使用して構築された既存のブリグチニブの母集団薬物動態モデルをさらに改良した最新のモデル及びこのモデルを用いて評価した結果を記載する。

2.7.2.2.3.1 方法

構造モデルは、目的関数（OFV）の有意な減少、共分散推定ステップの成功（及びモデルの安定性の表示）、バイアスがないことを示す適合診断プロットに基づき選択した。ブリグチニブの薬物動態学的パラメータにおける共変量の解析には、ステップワイズ法を用いた。共変量の一部は、OFV の変化及び個体間変動の減少（5%減少）並びにモデル推定値の精度に基づき評価した。ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの共変量を組み込むにあたり、ステップワイズ法として、変数増加法（ΔOFV of 6.63、自由度 1 に対して $p<0.01$）及び変数減少法（ΔOFV of 10.83、自由度 1 に対して $p<0.001$）を用いて実施した。検討した共変量を表 2.7.2.2-22 に示した。

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

パラメータ	カテゴリー変数	連続変数
クリアランス（CL/F）	・性別 ・健康状態（患者／健康被験者） ・人種	・試験登録時の年齢（非時変、歳） ・体重、BSA ・ビリルビン、AST、ALT、アルブミン ・eGFR
中央コンパートメントの分布容積（V_1/F）	・性別 ・健康状態（患者／健康被験者） ・人種	・体重、BSA ・アルブミン

出典：5.3.3.5-1　Table 2

最終モデルの適合性は、基本モデルと同様の診断基準に加えて、リサンプリングによる 1000 回のブートストラップ及び母集団の予測値により補正した視覚的事後予測性能評価（prediction-corrected visual predictive check：pcVPC）に基づき診断した。

母集団薬物動態解析モデルの改良、共変量解析、シミュレーションのためのモデル適合性は、NONMEM（version 7.3, ICON Development Solutions, Hanover, MD)を用いて PsN（Perl-speaks-NONMEM, version 4.6.0）で実施した。視覚的及び記述的な要約には、R version 3.4.4 を用いた。シミュレーション及び記述統計には NONMEM（version 7.2）及び R version 3.3.1（R packages MASS 7.3-45, mvtnorm 1.0-6 及び SpatialTools 1.0.2 を含む）を用いた。

2.7.2.2.3.2 結果

母集団薬物動態解析対象集団のベースライン特性を表 2.7.2.2-23 に示した。本解析の対象集団は、18 歳から 83 歳までの男性被験者 215 例及び女性被験者 227 例で、体重の範囲は 41～172 kg であった。女性及び男性被験者全体における体重の中央値は 73 kg であった。

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

	101 試験 (N=136)	102 試験 (N=36)	103 試験 (N=9)	105 試験 (N=60)	201 試験 (N=201)	全試験 (N=442)
データ数	2374	504	115	1018	1720	5731
連続変数	Median [Min, Max] (% missing)					
年齢 (歳)	57.5 [29-83] (0%)	32.5 [20-45] (0%)	48 [30-54] (0%)	46 [23-65] (0%)	53 [18-82] (0%)	51.5 [18-83] (0%)
体重 (kg)	75 [41.7-142] (0%)	71.3 [43.7-108.5] (0%)	75.7 [60.8-84.6] (0%)	78.5 [50.1-104.7] (0%)	70 [40.6-172] (0%)	73 [40.6-172] (0%)
ALT (U/L)	25 [7-115] (0%)	20 [8-47] (0%)	19 [8-48] (0%)	18.5 [7-67] (0%)	30 [5-129] (0%)	25 [5-129] (0%)
AST (U/L)	27 [11-99] (0%)	19 [14-54] (0%)	21 [18-34] (0%)	23 [14-48] (0%)	26 [10-88] (0%)	25 [10-99] (0%)
アルブミン (g/dL)	36 [20-47] (0%)	50 [44-56] (0%)	47 [45-49] (0%)	45 [40-52] (0%)	36 [20-47] (0%)	38 [20-56] (0%)
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)	78.5 [32.7-141.3] (0%)	108.4 [69.3-174.2] (0%)	98.6 [68.3-115.8] (0%)	92.6 [61.8-133.4] (0%)	82.5 [36.8-277.5] (0%)	85.6 [32.7-277.5] (0%)
カテゴリー変数	N (%)					
性別　男性	58 (42.65%)	28 (77.78%)	7 (77.78%)	37 (61.67%)	85 (42.29%)	215 (48.64%)
女性	78 (57.35%)	8 (22.22%)	2 (22.22%)	23 (38.33%)	116 (57.71%)	227 (51.36%)
民族　白人	109 (80.15%)	18 (50%)	7 (77.78%)	37 (61.67%)	133 (66.17%)	304 (68.78%)
黒人	5 (3.68%)	NA	1 (11.11%)	18 (30%)	2 (1%)	26 (5.88%)
アジア人	17 (12.5%)	18 (50%)	1 (11.11%)	3 (5%)	64 (31.84%)	103 (23.3%)
その他	5 (3.68%)	NA	NA	2 (3.33%)	2 (1%)	9 (2.04%)

出典：5.3.3.5-1　Table 3

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; eGFR: Estimated glomerular filtration rate

442 例（健康被験者 105 例及びがん患者 337 例）から得られたデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。ブリグチニブの基本構造モデルを図 2.7.2.2-24 に、最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.2-24 に示した。ブリグチニブを経口投与したときの血漿中ブリグチニブの薬物動態を最も適切に説明できるモデルは、トランジットコンパートメントを有する一次速度過程の吸収及び線形消失を伴う 3 コンパートメントモデルであった。基本構造モデルには、CL/F、V_1/F、V_2/F、トランジットコンパートメントの数（NTR）及び平均通過時間（MTT）の個体間変動（IIV）を組み込んだ。基本構造モデルの構築において NTR は

2.35 と推定され、この値は基本モデルと共変量解析に使用したモデルで固定値として使用された。また、MTT は 0.907 時間と推定された。共変量解析により、血清アルブミン値又は健康状態を組み込んだモデルでいずれも CL/F の IIV が 5%以上減少した。しかしながら、健康状態は血清アルブミン値と交絡しており、より重症の患者で血清アルブミン値が低いことが確認されたことから、血清アルブミン値のみが CL/F に影響を及ぼす共変量として最終モデルに組み込まれた。最終モデルにおいて、CL/F の母集団中央値は 10.6 L/h、V_1/F の中央値は 207 L、並びに α、β 及び γ 相の半減期の幾何平均値はそれぞれ 3.2、14.1 及び 38 時間と推定された。

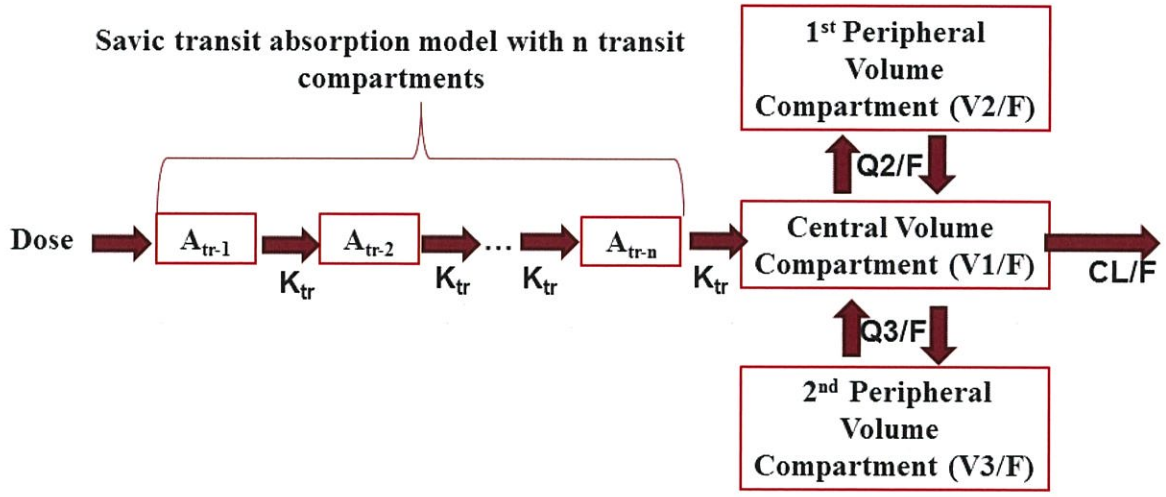


図 2.7.2.2-24　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の基本構造モデル

出典：5.3.3.5-1　Figure 3

A: Amount in the transit compartment; CL/F: Apparent clearance; Ktr: Transit rate between transit compartments; n: number of transit compartments; Q2/F: Apparent inter-compartmental clearance between the central volume compartment and the first peripheral volume compartment; Q3: Apparent inter-compartmental clearance between the central volume compartment and the second peripheral volume compartment; V1/F: Apparent central volume compartment; V2/F: Apparent first peripheral volume compartment; V3/F: Apparent second volume compartment

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

Parameter	Estimate	%CV	IIV%	%CV IIV	% η Shrinkage
CL/F (L/h)	10.6	2.65	48.4	7.09	1.96
V1/F (L)	207	3.82	55.6	8.38	7.24
Q2/F (L/h)	12.6	9.23	–	–	–
V2/F (L)	114	11.2	95.2	12.2	16.77
Q3/F (L/h)	2.67	18.2	–	–	–
V3/F (L)	78.5	8.64	–	–	–
NTR	2.35	–	103	16.6	43.33
MTT (h)	0.907	3.55	59	7.52	36.83
ALB on CL/F	$(Albumin/38)^{0.661}$	10.7	–	–	–
SD (proportional error)	0.269	0.627	–	–	10.65
Cov (CL/F,V1/F)	0.228	7.81	–	–	–

出典：5.3.3.5-1 Table 5

ALB: albumin; CL/F: apparent extravascular clearance from the central compartment; %CV: % coefficient variation; Cov: covariance; η: inter-individual random effect; IIV: inter-individual variability; MTT: mean transit time; NTR: number of transit compartments; Q2/F: intercompartmental distributional clearance between the central and 1st peripheral compartment; Q3/F: inter-compartmental distributional clearance between the central and 2nd peripheral compartment; V1/F: apparent central volume of distribution; V2/F: apparent volume of distribution in the first peripheral compartment; V3/F: apparent volume of distribution in the second peripheral compartment.

最終モデルの診断プロット及びpcVPCのプロットをそれぞれ図2.7.2.2-25及び図2.7.2.2-26に示した。ブートストラップ及びpcVPCにより、最終モデルが適切であり、モデルパラメータが正確に推定されていることが示された。

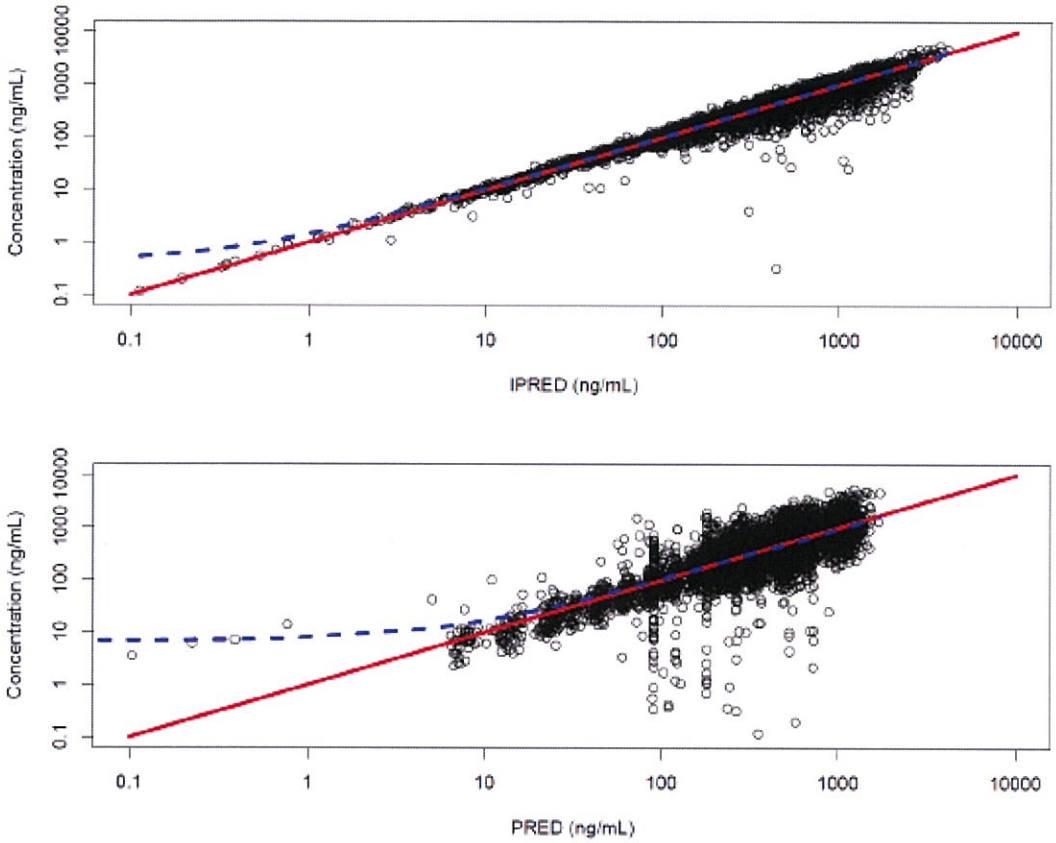


図 2.7.2.2-25　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の最終モデルの適合性診断プロット（Goodness-of-fit）

出典：5.3.3.5-1 Figure 7
IPRED, individual prediction, PRED, population prediction.
Points are individual data, red solid lines represent the unit diagonal, and blue dash lines represent the locally weighted scatterplot smoothing (loess) fitting.

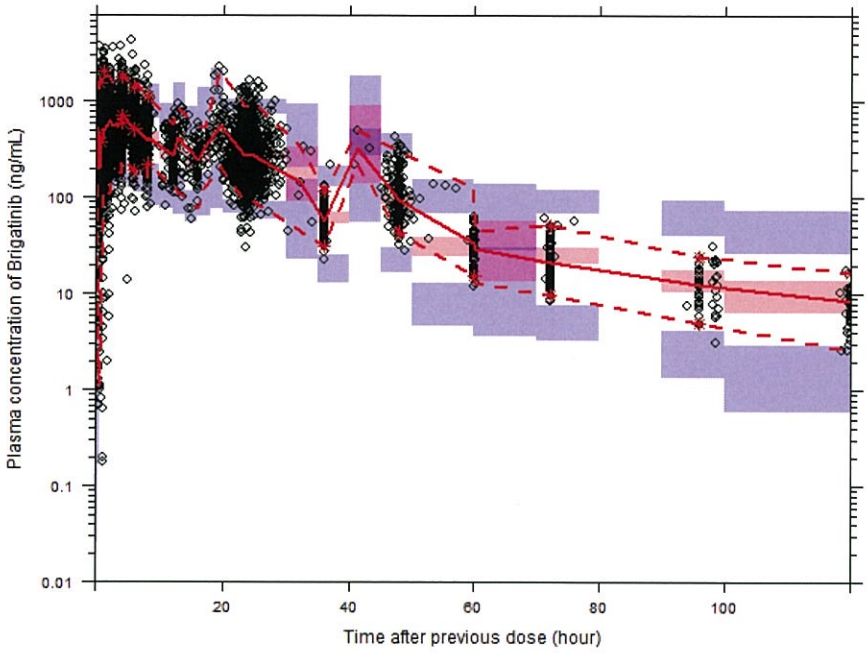


図 2.7.2.2-26　ブリグチニブの母集団薬物動態解析の pcVPC（全試験集団）

出典：5.3.3.5-1 Figure 12

Circles are observed brigatinib plasma concentrations, solid red lines represent the median observed value, and dashed lines represent 2.5th and 97.5th percentiles of the observed values. Red shaded areas represent the spread of the median predicted values (5th to 95th percentile), and blue shaded areas represent the spread (5th to 95th percentile) of the 5th and 95th predicted percentile concentrations.

構築した最終モデルから推定された、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 及びトラフ濃度の個別値の幾何平均値（5-95 パーセンタイル）は、それぞれ 17994（8635-38551） h·ng/mL 及び 450.8（182.3-1182） ng/mL であった。

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

血清アルブミン値以外にブリグチニブの曝露量に対して明らかに影響を及ぼす共変量がないことを確認するために、個々の被験者の AUC の推定値と共変量との関係について検討した。検討した共変量は、連続変数である年齢、体重、ALT、AST、ビリルビン、eGFR 及びカテゴリー変数である人種、健康状態（健康被験者／患者）、性別であった。各変数を予測因子とする線形回帰モデルを用いて個々の被験者にブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC（AUCi=180 mg/CL/Fi）に及ぼす変数の影響を評価した。連続変数については、各変数の中央値において予測された AUC に対する各変数の 5 又は 95 パーセンタイルにおいて推定された AUC の相対差（差の%）は健康状態を除きすべて 25%未満であり（表 2.7.2.2-25、図 2.7.2.2-27）、解析対象集団における事後推定の AUC の変動（モデルに基づくシミュレーションで推定された AUC の中央値に対する 5 又は 95 パーセンタイルの相対差は-52%及び 140%

であった）に比べて十分小さいと考えられた。このことは、これらの変数が CL/F に臨床的に意味のある共変量として特定されなかったことと一致する。同様に、カテゴリー変数については、各層で推定された AUC と最も多くみられた層で推定された AUC とを比較したときの相対差は、血清アルブミン値と交絡している健康状態を除き AUC の個体間変動（30%）を下回った（表 2.7.2.2-26、図 2.7.2.2-28）。これらのことから、上記で検討した血清アルブミン値以外の変数は、ブリグチニブの曝露量（AUC）に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。

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（%）

連続変数 （変数の中央値）	変数の中央値に対する 5 パーセンタイルの差の% [95%CI] （変数の 5 パーセンタイル）	変数の中央値に対する 95 パーセンタイルの差の% [95%CI] （変数の 95 パーセンタイル）
AGE (51.5 years)	-24 [-31;-17] (26 years)	20 [14;26] (72.9 years)
WT (73 kg)	18 [13;23] (48.9 kg)	-23 [-31;-17] (104 kg)
ALT (25 U/L)	2 [-1;5] (10 U/L)	-4 [-11;3] (61.9 U/L)
AST (25 U/L)	2 [-1;6] (14 U/L)	-5 [-12;2] (46 U/L)
ALB (38 g/dL)	34 [25;42] (26 g/dL)	-34 [-41;-26] (50 g/dL)
BILI (9 umol/L)	3 [-1;8] (3 umol/L)	-3 [-12;2] (17 umol/L)
eGFR (85.6 mL/min/1.73m^2)	0 [-6;6] (52.7 mL/min/1.73m^2)	-1 [-9;9] (129 mL/min/1.73m^2)

出典：5.3.3.5-1　Table 7

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; AUC: Area under the curve; BILI: Bilirubin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; WT: Weight

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（%）

カテゴリー変数 （最も多くみられた層）	最も多くみられた層に対する差の% [95%CI]
SEX (Female)	Male: -24 [-31;-17]
RACE (White)	Black: -17 [-28;-5]
RACE (White)	Asian: 7 [-5;19]
RACE (White)	Other: 0 [-14;16]
EGFRCAT (Normal)	Mild: 6 [-3;17]
EGFRCAT (Normal)	Moderate: 8 [-6;21]
PAT (Patient)	Healthy Subject: -38 [-42;-34]

出典：5.3.3.5-1　Table 8

EGFR: Estimated glomerular filtration rate category of impairment (or normal); PAT: Patient status

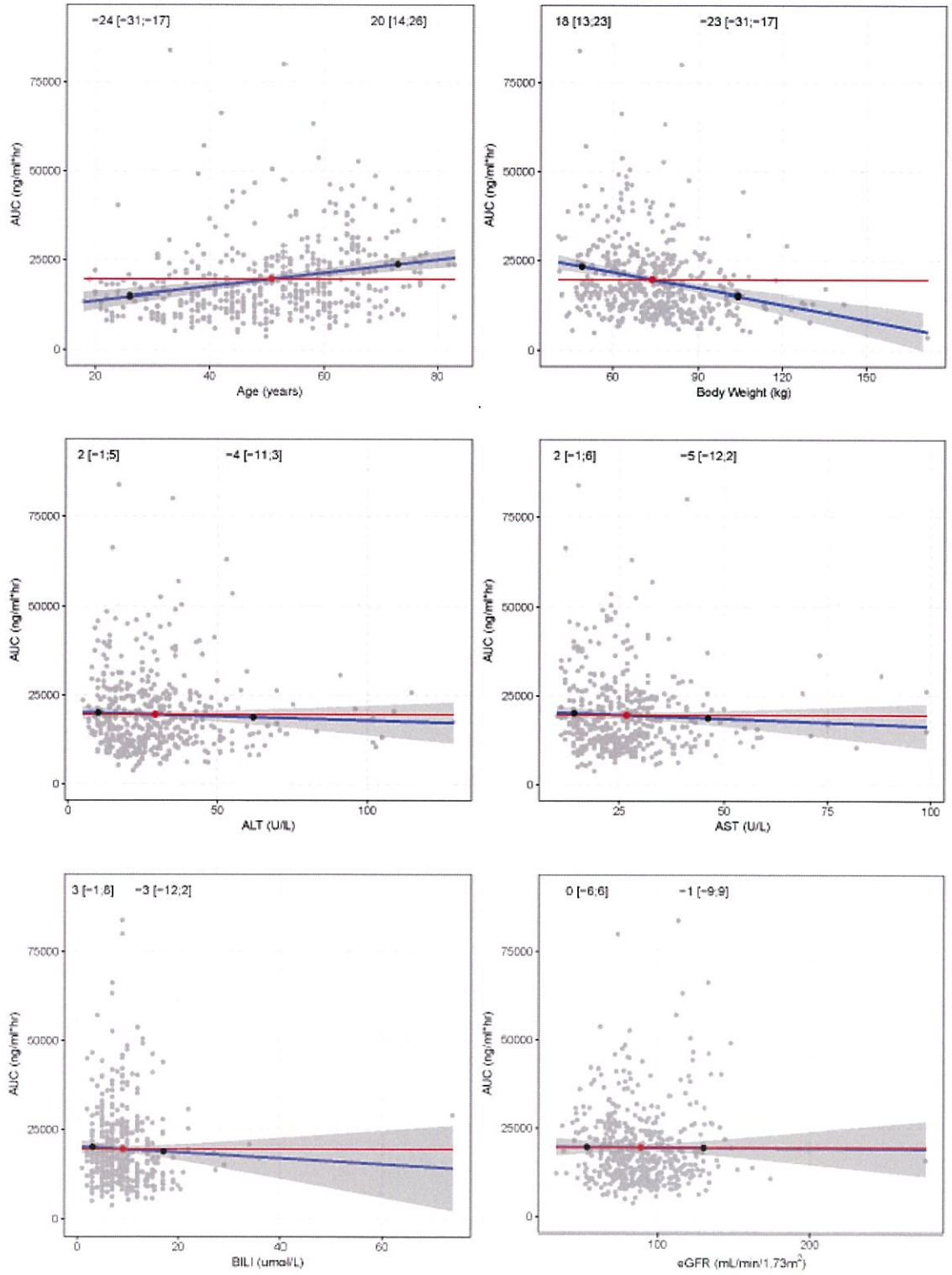


図2.7.2.2-27　各連続変数ごとに推定したブリグチニブ180 mg QDを投与したときの定常状態におけるAUC（母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて推定した個別値）

出典：5.3.3.5-1　Figure 9

Red and black dots represent the median, 5th and 95th percentile of the individual covariate values, respectively. Numbers (inside and outside square brackets are the percent change in the AUC at the 5th and 95th percentile relative to the values at the median, based on the linear regression (blue line) and corresponding 95% confidence interval (shaded region); The red line is the horizontal line passing through the AUC value corresponding to the median covariate value in the population.

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; AUC: Area under the curve; BILI: Bilirubin; eGFR: Estimated glomerular filtration rate

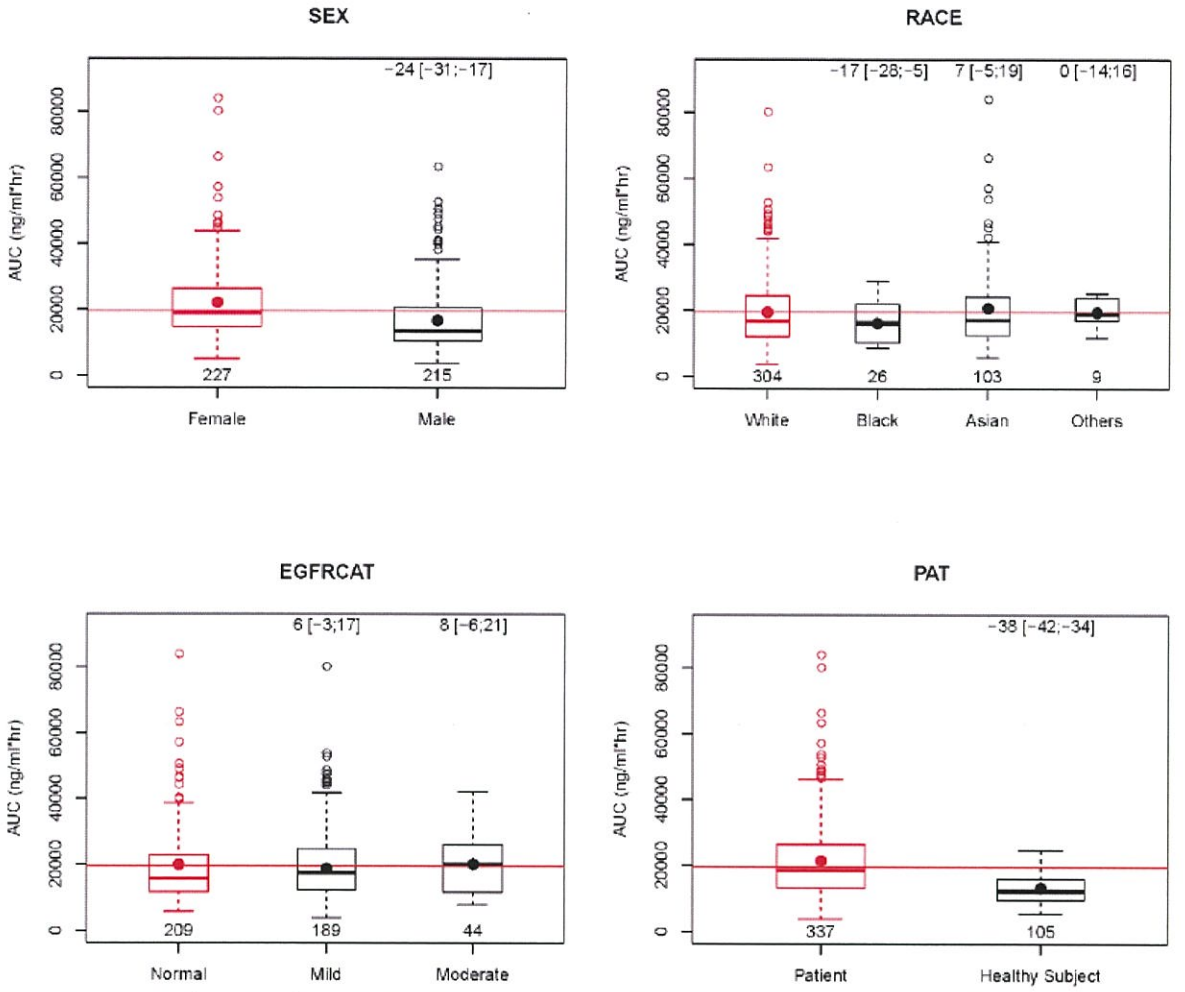


図2.7.2.2-28　各カテゴリー変数ごとに推定したブリグチニブ180 mg QDを投与したときの定常状態におけるAUC（母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて推定した個別値）

出典：5.3.3.5-1　Figure 10

Red and black dots represent the mean exposure in the reference category and remaining categories, respectively. Numbers (brackets) in the top of plot are the percent change in AUC (with 95% confidence interval) relative to the most reference category of the individual covariate values, respectively. Numbers at the bottom of the lower boxplot hinge represent the sample size in each category.

さらに、ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の相対的な影響を視覚的に表した post-hoc stratification を図 2.7.2.2-29 に示した。CL/F に対する血清アルブミン値の影響を考慮すると、患者でのブリグチニブの曝露量は健康被験者と類似していると考えられた。ALT、AST 及びビリルビンについて中央値、5 又は 95 パーセンタイルで比較した結果、正常値範囲内から正常範囲上限の 3～4 倍までの検査値が含まれていたにもかかわらず、ブリグチニブの曝露量の事後推定値は重複していた。同様に、軽度腎機能障害（eGFR 60 から<90 mL/min/1.73 m^2）及び中等度腎機能障害（eGFR 30 から<60 mL/min/1.73 m^2）では、正常な腎機能と同様のブリグチニブの曝露量を示した。体重（中央値 73 kg と 5 又は 95 パーセンタイルとの比較）、性別（男女比較）、及び人種（黒人と白人、アジア人と白人、及びその他と白人との比較）は、血清アルブミン値が 38 g/L の曝露量が中央値に集中する母集団と同様のブリグチニブの曝露量を示した。

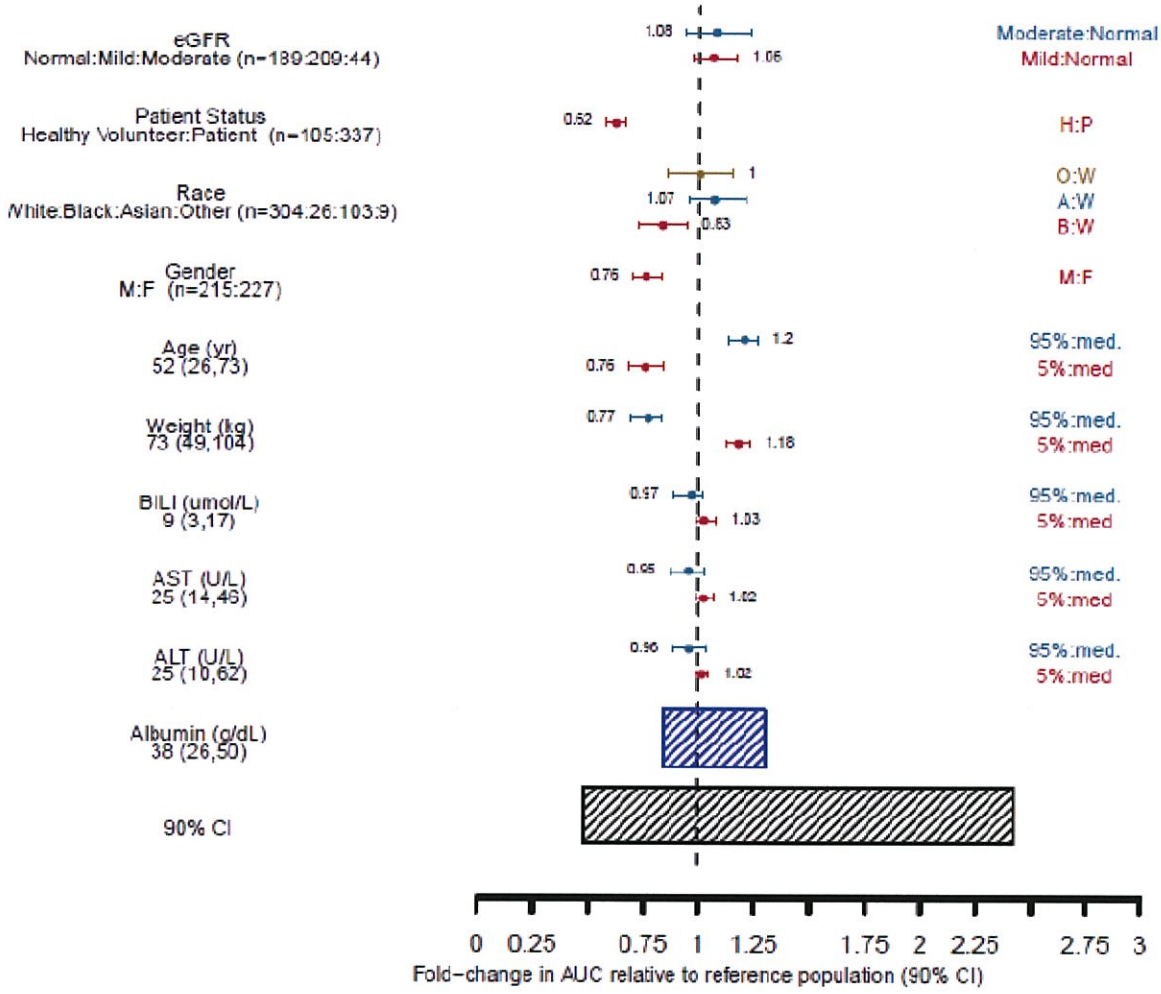


図 2.7.2.2-29　ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の影響
（post-hoc stratification）

出典：5.3.3.5-1　Figure 11

Base, as represented by the black vertical line and values, refers to the predicted AUC of brigatinib in a typical subject with baseline albumin of 38 g/dL. The black shaded bar with value at each end illustrates the 5th to 95th percentile exposure range across the entire population. The blue shaded bar represents the influence of a baseline albumin on exposure. The upper and lower values for the covariate baseline albumin capture 90% of the plausible range in the population. The length of the blue bar describes the potential impact of the baseline albumin on brigatinib exposure. The lines above the blue shaded bar represent the different groups for the covariates listed at the left. For continuous covariates, the two dots represent the ratio of exposure of 95th percentile covariate vs median and 5th percentile vs median. For categorical covariate, dots represent the ratio of exposure of the categories vs the reference category. The horizontal bars on 2 sides of the dots represent the corresponding 90% confidence interval.

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; AUC: Area under the concentration vs. time profile at steady-state; BILI: Total bilirubin; CI: Confidence interval; eGFR: Estimated glomerular filtration rate impairment category where normal is ≥90 mL/min/1.73 m^2, mild impairment is 60 to <90 mL/min/1.73 m^2 and moderate is 30 to <60 mL/min/1.73 m^2; Strata: P:H is patient: healthy; O:W is Other:White; A:W is Asian:White; B:W is Black:White; med is median of the group

2.7.2.2.3.3 ベイズ推定によるALK-TKI未治療患者における薬物動態パラメータの推定

上記（2.7.2.2.3.2）で構築した母集団薬物動態モデル及び海外第3相試験〔AP26113-13-301（ALTA-1L試験）〕で得られた薬物濃度データを用いて、ベイズ推定により同試験のALK-TKI未治療患者におけるブリグチニブの薬物動態パラメータを推定した。また、得られた結果を海外第2相試験（AP26113-13-201試験）のクリゾチニブによる治療経験のある患者での薬物動態と比較した（添付資料番号5.3.3.5-3）。

本解析の対象は、AP26113-13-301試験のブリグチニブ群（A群：90 mg QD→180 mg QD）に組み入れられた137例のうち、ブリグチニブが投与され血漿中ブリグチニブ濃度データが得られた123例であった。病勢の進行後にクリゾチニブ群（B群）からブリグチニブ群に切り替えたクロスオーバー治療を受けた患者の薬物動態データは今回の解析には含めなかった。本試験ではサイクル1、2、3、4及び5のDay 1に投与前の検体を採取した。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、並びにサイクル3、4及び5では投与後1時間から8時間までの任意の時点の検体採取も行った。

AP26113-13-301試験のALK-TKI未治療患者及びAP26113-13-201試験のクリゾチニブ既治療患者から得られた定常状態における血漿中ブリグチニブ濃度の実測値を用量で標準化したときの濃度推移を図2.7.2.2-30に示した。ALK-TKI未治療患者におけるブリグチニブの濃度推移（黒線）及びクリゾチニブ既治療患者における濃度推移（灰色線）は大部分が重なり合っており、ALK-TKI未治療患者とクリゾチニブ既治療患者でブリグチニブの曝露量は同程度と考えられた。

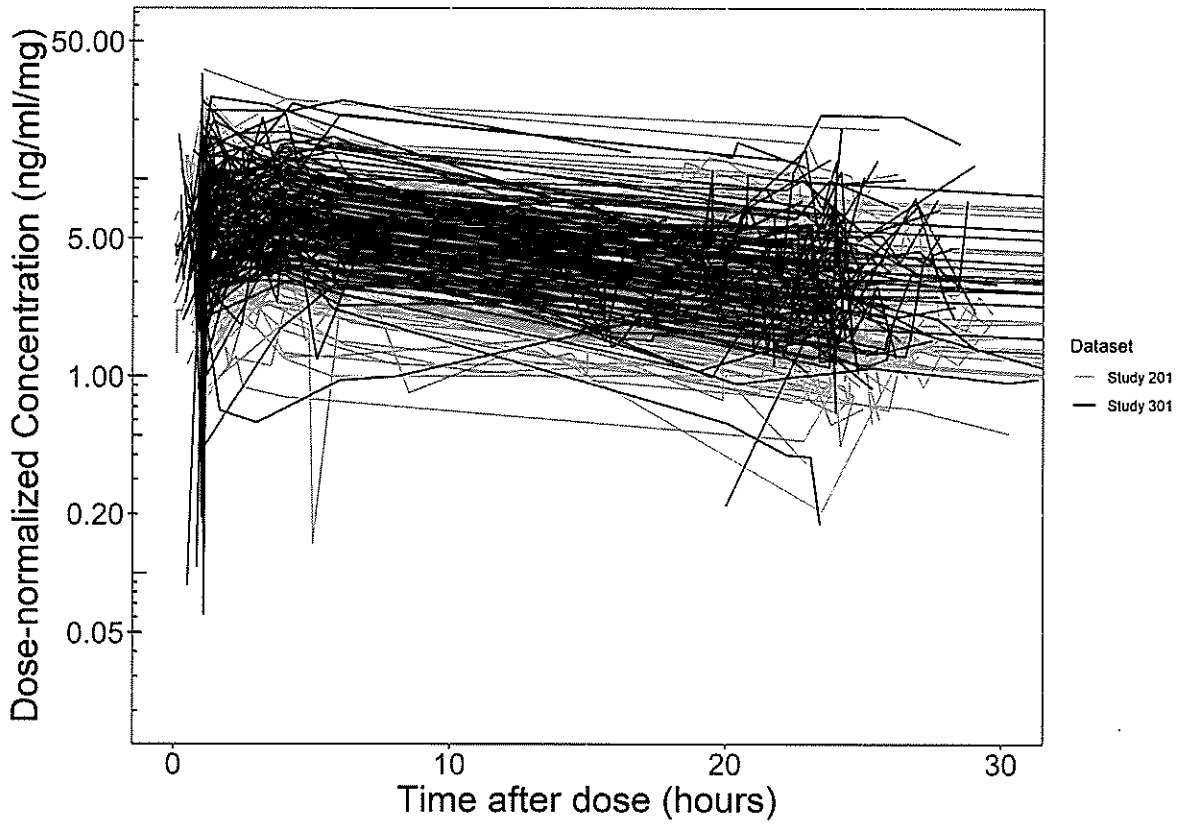


図 2.7.2.2-30　AP26113-13-301 試験（ALK-TKI 未治療患者）及び AP26113-13-201 試験（クリゾチニブ既治療患者）で得られた定常状態における血漿中ブリグチニブの濃度（実測値）を用量で標準化したときの濃度推移

出典：5.3.3.5-3　Figure 3
The black lines represent data from Study 301, and the gray lines represent data from Study 201.

AP26113-13-301 試験で得られたブリグチニブ濃度の実測値とベイズ推定による予測値を比較した。診断プロットから本モデルにより各被験者の曝露量を適切に記述できることが確認できた。また、このことから、曝露－反応解析（2.7.2.3.4）にて各被験者の曝露量の評価指標を算出する際に、頑健な値が得られることが示された。

さらに、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を比較した結果、それらの推定値が両試験間で類似していた。また、本モデルを用いたベイズ推定アプローチにより AP26113-13-301 試験の患者の曝露量が正確に予測できることが確認できた（図 2.7.2.2-31、表 2.7.2.2-27）。

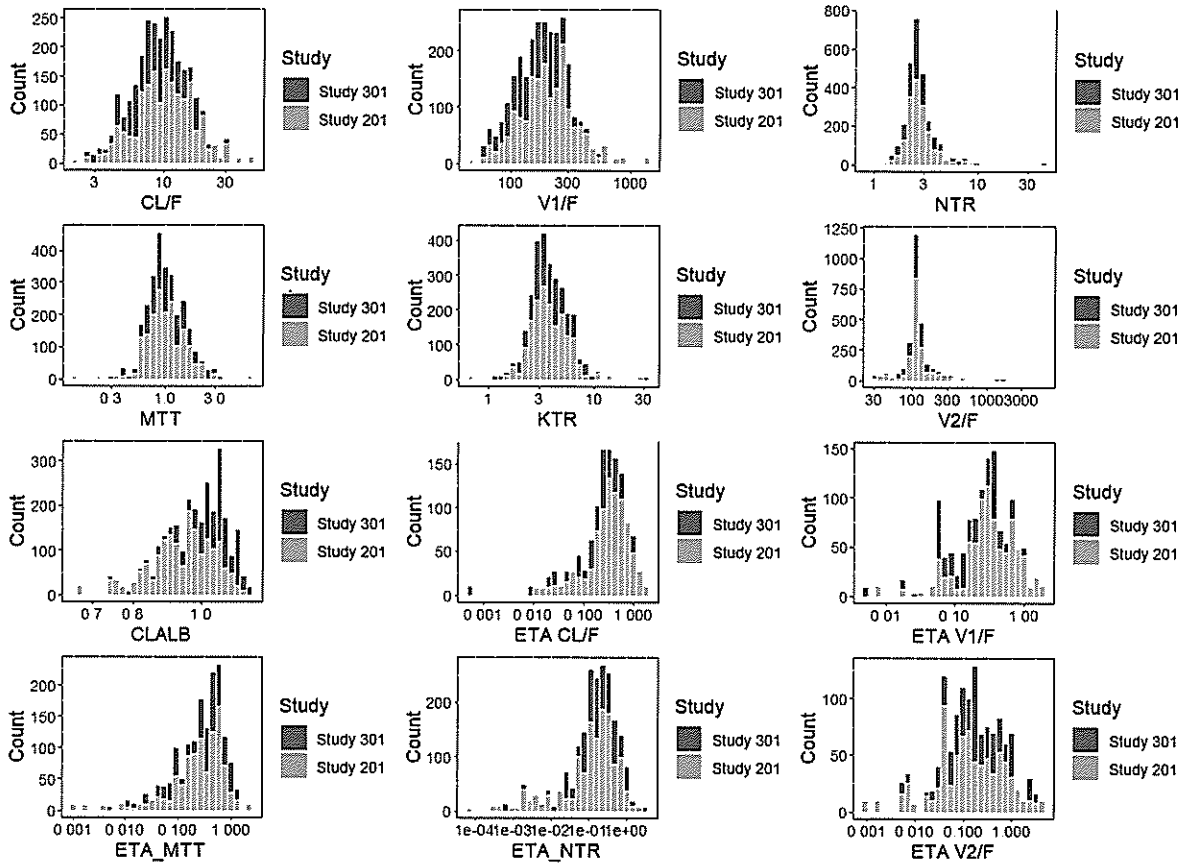


図 2.7.2.2-31　AP26113-13-301 試験及び AP26113-13-201 試験における薬物動態学的パラメータの事後推定値の比較

出典：5.3.3.5-3　Figure 7

CLALB: effect of albumin level on apparent extravascular clearance; CL/F: apparent extravascular clearance from the central compartment; ER: exposure-response; ETA CL/F: interindividual variability on apparent extravascular clearance; ETA MTT: interindividual variability on mean transit time; ETA NTR, interindividual variability on the number of transit compartments; ETA V1/F: interindividual variability on apparent central volume of distribution; ETA V2/F: interindividual variability on apparent volume of distribution of the first peripheral compartment; KTR: transfer rate constant between the transit compartments; MTT: mean transit time; NTR: number of transit compartments; PopPK: population pharmacokinetic; V1/F: apparent central volume of distribution; V2/F: apparent volume of distribution of the first peripheral compartment.

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

Parameter	Study	Geometric mean	P5	P95
CL/F (L/h)	301	8.45	4.04	17.8
	201	9.90	4.06	23.0
V1/F (L)	301	160	69.0	302
	201	199	86.0	468
NTR	301	2.76	1.71	5.37
	201	2.72	1.85	4.46
MTT (h)	301	1.01	0.538	2.36
	201	0.998	0.584	1.92
KTR (1/h)	301	3.78	2.02	7.83
	201	3.76	2.21	6.80
Q2/F (L/h)	301	12.6	12.6	12.6
	201	12.6	12.6	12.6
V2/F (L)	301	118	46.5	283
	201	124	78.3	259
Q3/F (L/h)	301	2.67	2.67	2.67
	201	2.67	2.67	2.67
V3/F (L)	301	78.5	78.5	78.5
	201	78.5	78.5	78.5
CL-ALB	301	1.03	0.874	1.13
	201	0.939	0.758	1.09

出典：5.3.3.5-3 Table 8

CL-ALB: effect of albumin level on apparent extravascular clearance; CL/F: apparent clearance from the central compartment; ER: exposure-response; KTR, transfer rate constant between the transit compartments; MTT: mean transit time; NTR, number of transit compartments; P5 and P95: the 5th and 95th percentiles of the distribution, respectively; PopPK: population pharmacokinetic; Q2/F: intercompartmental clearance between the central and first peripheral compartment; Q3/F: intercompartmental clearance between the central and second peripheral compartment; V1/F: apparent central volume of distribution; V2/F: apparent volume of distribution of the first peripheral compartment; V3/F: apparent volume of distribution of the second peripheral compartment.

AP26113-13-301 試験においてブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の相対的な影響を視覚的に表した post-hoc stratification を図 2.7.2.2-29 に示した。このデータセットに含まれている値の範囲で、性別、体重、人種（アジア人と白人の比較）、年齢、肝機能検査値（ALT、AST 及びビリルビン）及び腎機能の影響を検討した結果、180 mg 投与後のブリグチニブの曝露量の事後推定値は、個々の共変量の中央値での推定値と 5 又は 95 パーセンタイルでの推定値間での相対差がすべて 30%未満であり、本試験の母集団での事後推定値の全体的なばらつきを十分に下回っていた（血清アルブミン値 41 g/dL での母集団推定値に対する 5 又は 95 パーセンタイルでの推定値は各々-60%及び+263%であった）。

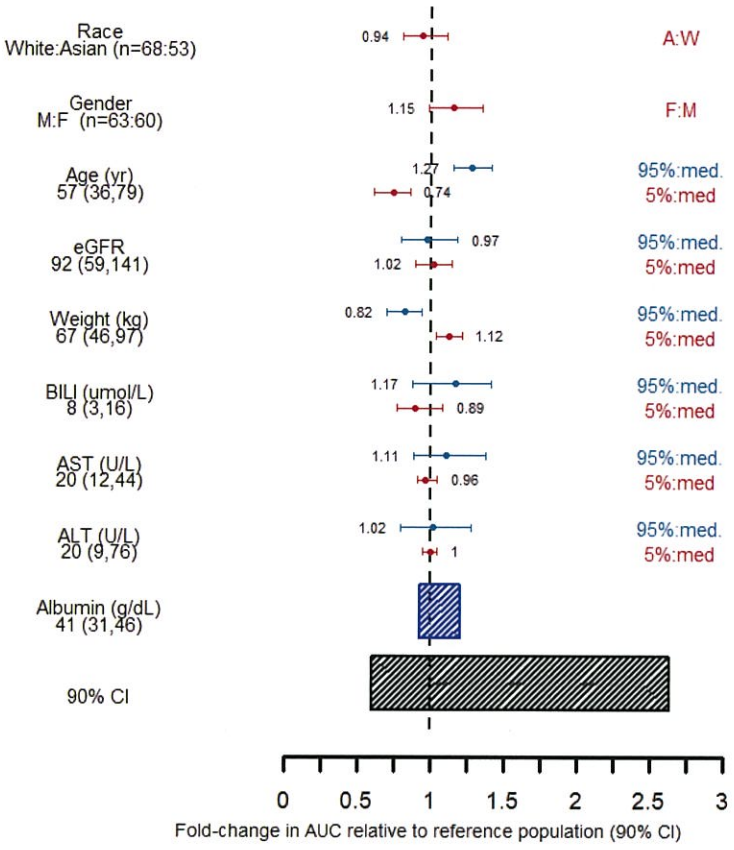


図 2.7.2.2-32　ブリグチニブ 180 mg QD を投与したときの AUC に及ぼす共変量の影響
（post-hoc stratification、AP26113-13-301 試験）

出典：5.3.3.5-3　Figure 12

A: Asian; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; BILI: total bilirubin; eGFR: estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m^2); ER: exposure-response; F: female; M: male; med: median of the group; PopPK: population pharmacokinetic; W: white.

Note: Base, as represented by the black vertical line and values, refers to the predicted AUC of brigatinib in a typical patient with a baseline albumin level of 41 g/dL. The black shaded bar with values at each end illustrates the 5th to 95th percentile exposure range across the entire population, expressed as a ratio relative to the reference exposure in a typical patient. The blue shaded bar represents the influence of baseline albumin on exposure. The upper and lower values for the covariate baseline albumin capture 90% of the plausible range in the population. The length of the blue bar describes the potential impact of the baseline albumin level on brigatinib exposure. The lines above the blue shaded bar represent the different groups for the covariates listed at the left. For continuous covariates, the 2 dots represent the ratio of exposure of the 95th percentile covariate value versus the median and the 5th percentile versus the median. For categorical covariates, dots represent the ratio of exposure of the categories versus the reference (most common) category. The horizontal bars on the 2 sides of the dots represent the corresponding 90% CI.

2.7.2.2.4 PBPK モデリング&シミュレーション

：添付資料番号 5.3.5.3-1（参考）

薬物相互作用試験（AP26113-15-105 試験）において、CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び CYP3A の強い誘導薬（リファンピシン）が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した結果、CYP3A による代謝がブリグチニブの全般的なクリアランスに寄与することが確認された（2.7.2.2.2.4（1））。そこで、ブリグチニブの生理学的薬物速度論（PBPK）モデルを用いて、CYP3A の中程度の阻害薬又は誘導薬が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響についても検討することとした。

ブリグチニブの物理化学的特性、in vitro 及び in vivo データに基づき、ブリグチニブの PBPK モデルを構築した。モデルの予測性能は、モデルからシミュレーションした予測値と、薬物相互作用試験（AP26113-15-105 試験）で得られた CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び CYP3A の強い誘導薬（リファンピシン）併用時の実測値を比較することで評価した。さらに、最終モデルについては、P26113-11-101 試験で得られたがん患者にブリグチニブを単回及び反復投与したときの実測値とも比較してモデルの予測性能を評価した。モデルの予測性能を確認後、CYP3A の中程度の阻害薬又は誘導薬を併用投与したときのブリグチニブの薬物動態をシミュレーションした。

2.7.2.2.4.1 モデル構築

ブリグチニブの in vitro 代謝データ及び薬物動態データを用いて Simcyp Simulator（ver. 15）により、健康成人にブリグチニブ 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をシミュレーションした。マスバランス試験（P26113-13-104 試験）で得られたブリグチニブの腎クリアランス（CL_R）並びに代謝物 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）生成の相対寄与をクリアランスの情報として使用した。さらに、in vitro データを、特定の代謝物の生成に対する CYP3A4 及び CYP2C8 の相対寄与情報として使用した。

評価した PBPK モデルは、Full PBPK モデル、肝代謝及び消化管代謝を考慮した Minimal PBPK モデル、予測プロファイル推移を調整する single adjusting compartment（SAC）を有する Minimal PBPK モデル等であった。各モデルで予測したブリグチニブ 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と AP26113-15-106 試験で得られた実測値とを比較し、SAC を有する Minimal PBPK モデル（図 2.7.2.2-33）を最も適合したモデルとして選択した。マスバランス試験のデータから、ブリグチニブの吸収率（fa）は少なくとも 0.63 であることが示唆されたため、モデル構築において fa は 0.63～1 の範囲と仮定した。最終的モデルにおけるブリグチニブのパラメータを表 2.7.2.2-28 に示した。

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について、シミュレーションから得られた予測値と実測値との比較を図 2.7.2.2-34 及び表 2.7.2.2-29 に示した。濃度推移の予測値は、360 例の仮想集団での平均値を示した。シミュレーションによる予測値は実測値に近似していた。また、C_{max} 及び AUC のシミュレーション

による予測値の幾何平均値は、生物学的同等性試験（P26113-15-106 試験）で得られた実測値の 1.25 倍の範囲内であった。

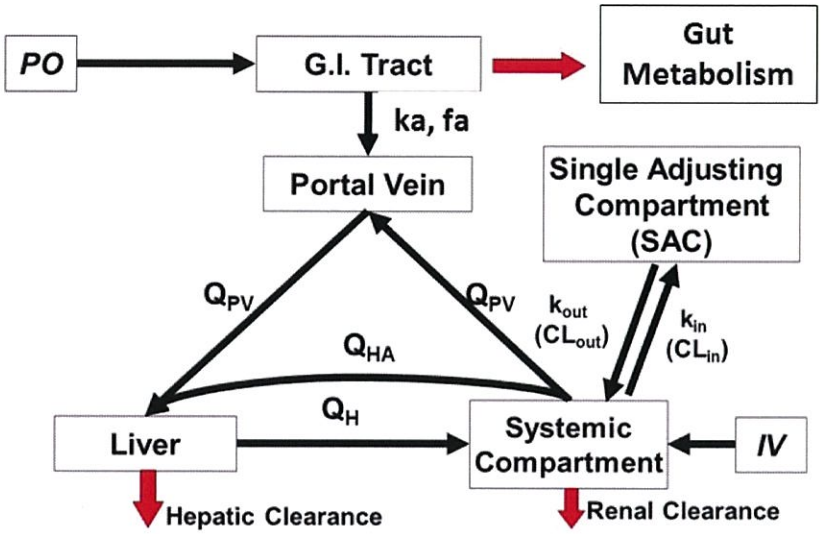


図 2.7.2.2-33　ブリグチニブの SAC を有する Minimal PBPK モデル

出典：5.3.5.3-1　Figure 1

Q_H：肝静脈血流量、Q_{PV}：門脈血流量、Q_{HA}：肝動脈血流量、k_{in}：全身循環コンパートメントから SAC へ移行するときの一次速度定数、k_{out}：SAC から全身循環コンパートメントへ移行するときの一次速度定数、fa：消化管からの吸収率、ka：消化管から吸収されるときの一次速度定数

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

パラメータ	値
物性	
Molecular Weight (g/mol)	584.1
Log P	2.69
Compound type	Base
pKa	1.73 ± 0.02 (base), 3.65 ± 0.01 (base), 4.72 ± 0.01 (base) and 8.04 ± 0.01 (base)
吸収	
f_a	0.63
k_a (h^{-1})	1.8
Q_{gut} (L/h)	3.62
MDCK permeability ($x10^{-6}$ cm/s)	2.57
分布	
Blood to plasma ratio	0.69
f_u	0.343
V_{ss} (L/kg)	6.91
V_{sac} (L/kg)	6.0
kin (h^{-1})	28.13
kout (h^{-1})	20.00
消失	
$CLu_{H,int}$ (μL/min/mg protein)	3.74
M36-CYP2C8	0.80
M36-CYP3A4	1.61
M28-CYP3A4	0.81
Other-CYP3A4	0.47
M25-CYP2C8	0.06
CL_R (L/h)	3.21

出典：5.3.5.3-1　Table 8

f_a：消化管からの吸収率、k_a：消化管から吸収されるときの一次速度定数、Q_{gut}：消化管血流量、MDCK：Madin-Darby Canine Kidney 細胞、f_u：血漿蛋白非結合率、V_{ss}：定常状態の分布容積、V_{sac}：SAC の容積、k_{in}：全身循環コンパートメントから SAC へ移行するときの一次速度定数、k_{out}：SAC から全身循環コンパートメントへ移行するときの一次速度定数、$CLu_{H,int}$：非結合体肝代謝固有クリアランス、CL_R：腎クリアランス

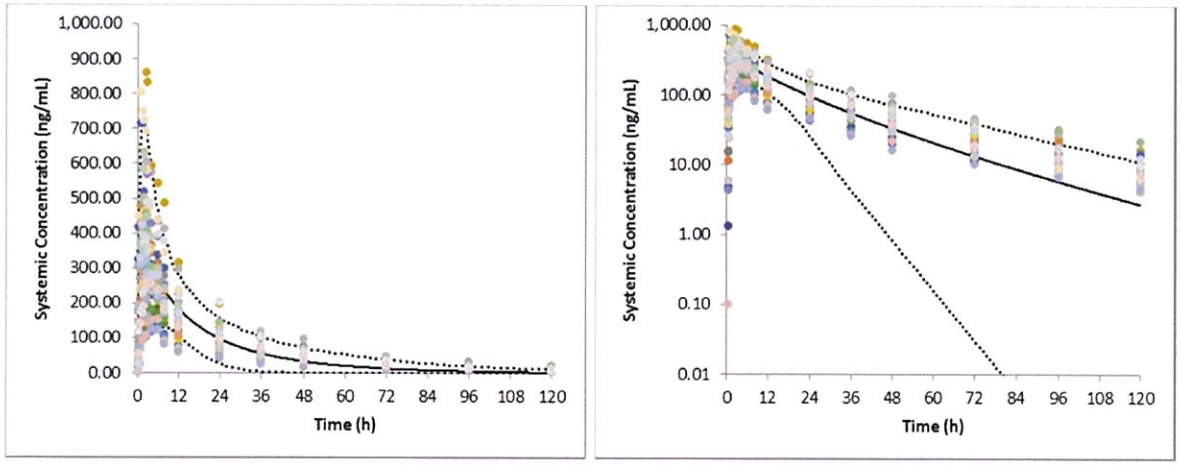


図 2.7.2.2-34　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の個別値との比較）

出典：5.3.5.3-1　Figure 2a 及び 2b

左図：普通軸グラフ、右図：片対数グラフ

黒実線は予測値の平均値、黒点線は予測値の 5%又は 95%パーセンタイルを示す（n = 360）。各点は AP26113-15-106 試験で得られた個別値を示す。

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

	t_{max} の中央値 (h)	C_{max} の幾何平均値（%CV） (ng/mL)	AUC_{120} の幾何平均値（%CV） (h·ng/mL)
予測値	2.0	310 (66%)	6684 (28%)
実測値	2.5	353 (47%)	6737 (38%)

出典：5.3.5.3-1　Table 9
実測値は AP26113-15-106 試験で得られたデータを示す。

2.7.2.2.4.2 モデルの予測性能

薬物相互作用試験（AP26113-15-105 試験）で得られた CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）及び CYP3A の強い誘導薬（リファンピシン）との併用／非併用時のブリグチニブの実測値と、同投与条件におけるモデルを用いたシミュレーションで得られた予測値とを比較することで、モデルの予測性能を評価した。

（1）CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）の影響

ブリグチニブ 90 mg を単独及びイトラコナゾールとの併用投与（イトラコナゾール 200 mg BID の 9 日間反復投与の 5 日目にブリグチニブを単回投与）したときのブリグチニブの薬物動態プロファイルを比較した。

20 例の健康被験者からなる仮想試験を 10 試験分シミュレーションし、AP26113-15-105 試験で得られたデータと比較した。シミュレーションは、Simcyp のデフォルト化合物ライブラリーで設定されているイトラコナゾール及び主要代謝物である水酸化イトラコナゾールのデータを用いて、イトラコナゾールを食後にカプセル剤で投与する設定とした。

ブリグチニブの平均濃度推移の予測値と実測値の比較を図 2.7.2.2-35 に、ブリグチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値及び幾何平均比（イトラコナゾール併用／非併用）の予測値と実測値の比較を表 2.7.2.2-30 に示した。シミュレーションによるブリグチニブの予測値は、ブリグチニブ単独及びイトラコナゾールとの併用投与時のいずれにおいても実測値に近似していた。健康被験者における C_{max} 及び AUC のイトラコナゾール併用／非併用時の幾何平均比は、予測値（それぞれ 1.13 及び 1.82）が、実測値（それぞれ 1.21 及び 2.01）の 1.1 倍の範囲内であった。以上の結果から、本 PBPK モデルは、ブリグチニブの薬物動態に対する CYP3A の強い阻害薬の影響を適切に予測できることが示された。

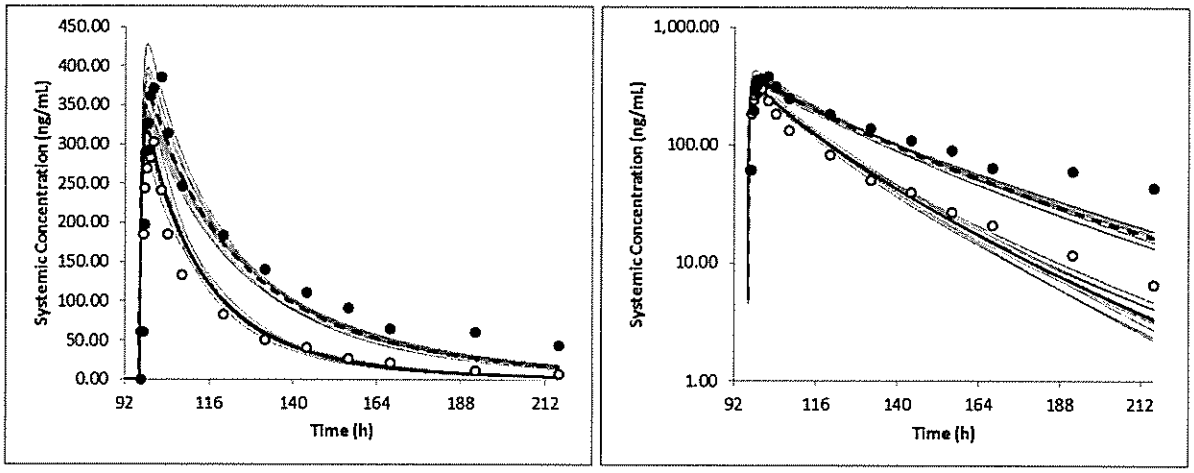


図 2.7.2.2-35　健康被験者にブリグチニブ 90 mg を単独又はイトラコナゾールとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の平均値との比較）

出典：5.3.5.3-1　Figure 3a 及び 3b
左図：普通軸グラフ、右図：片対数グラフ
太い実線は本剤単独投与時の予測値の平均値、太い破線はイトラコナゾール併用時の予測値の平均値を示す（n = 200）。白丸点は本剤単独投与時の実測値の平均値、黒丸点はイトラコナゾール併用時の実測値の平均値を示す。細い実線はシミュレーションで得られた 10 試験分の各平均値を示す。なお、実測値は AP26113-15-105 試験で得られたデータを示す。

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

	単独投与		イトラコナゾール併用		幾何平均比	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	C_{max}	AUC_{∞}
予測値（範囲）	295 (269-338)	6797 (6524-7143)	334 (300-382)	12576 (11714-13544)	1.13 (1.12-1.14)	1.82 (1.69-1.90)
実測値（90%CI）	331	6452	401	13501	1.21 (1.13-1.30)	2.01 (1.84-2.20)
予測値／実測値	0.89	1.05	0.83	0.93	0.93	0.91

出典：5.3.5.3-1　Table 11
実測値は AP26113-15-105 試験のデータを示す。

(2) CYP3A の強い誘導薬（リファンピシン）の影響

ブリグチニブ 180 mg を単独及びリファンピシンとの併用投与（リファンピシン 600 mg QD の 11 日間反復投与の 5 日目にブリグチニブを単回投与）したときのブリグチニブの薬物動態プロファイルを比較した。

20 例の健康被験者からなる仮想試験を 10 試験分シミュレーションし、AP26113-15-105 試験で得られたデータと比較した。シミュレーションには、当初 Simcyp のデフォルト化合物ライブラリーで設定されているリファンピシンの最大誘導倍率 16 及び 50%誘導濃度 0.32 μmol/L を使用した[2]。しかしながら、この設定ではリファンピシンによる曝露量の低下が約 2 倍過少に予測してしまうことが明らかとなった〔C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比（リファンピシン併用／非併用）は、予測値でそれぞれ 0.72 及び 0.36、実測値でそれぞれ 0.40 及び 0.20〕。複数の研究で、リファンピシンのモデルにはより強い誘導を用いることが推奨され

ている[4][5]。山下らの研究では、CYP3A4 による代謝の寄与が異なる（0.18～1）基質の臨床試験 17 試験でのリファンピシンの薬物相互作用を PBPK モデリングで予測しているが、正確な予測にはリファンピシンの最大誘導倍率 37.1 及び 50%誘導濃度 0.28 μmol/L が必要であったとされている[5]。そのため、本シミュレーションにおいても、これらの値を用いることとした。

ブリグチニブの平均濃度推移の予測値と実測値の比較を図 2.7.2.2-36 に、ブリグチニブの C_{max} 及び AUC の幾何平均値及び幾何平均比（リファンピシン併用／非併用）の予測値と実測値の比較を表 2.7.2.2-31 に示した。シミュレーションによるブリグチニブの予測値は、ブリグチニブ単独及びリファンピシンとの併用投与時のいずれにおいても実測値に近似していた。健康被験者における C_{max} 及び AUC のリファンピシン併用／非併用時の幾何平均比は、予測値（それぞれ 0.48 及び 0.17）が、実測値（それぞれ 0.40 及び 0.20）の 1.2 倍の範囲内であった。以上の結果から、本 PBPK モデルは、ブリグチニブの薬物動態に対する CYP3A の強い誘導薬の影響を適切に予測できることが示された。

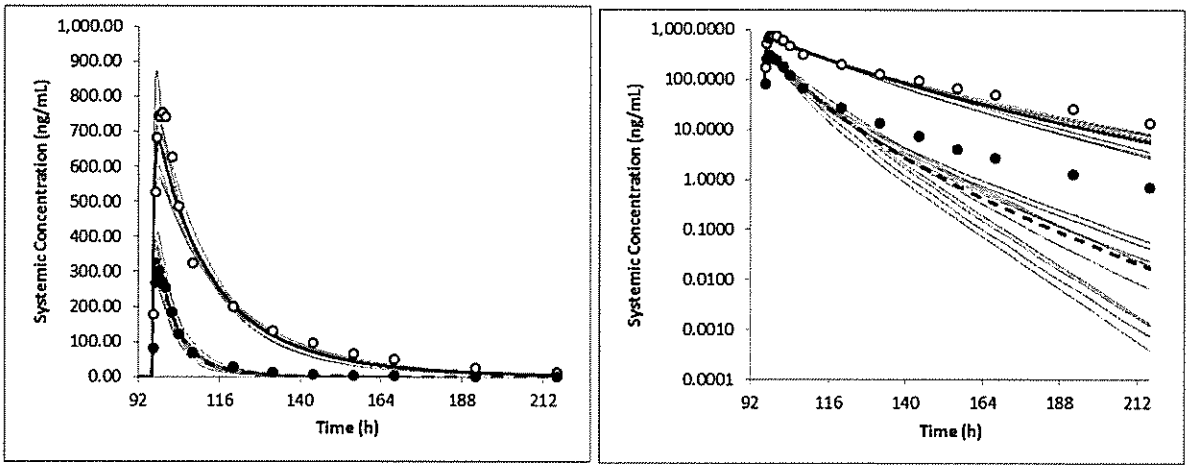


図 2.7.2.2-36　健康被験者にブリグチニブ 180 mg を単独又はリファンピシンとの併用で単回経口投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移（予測値の平均値及び実測値の平均値との比較）

出典：5.3.5.3-1　Figure 5a 及び 5b
左図：普通軸グラフ、右図：片対数グラフ
太い実線は本剤単独投与時の予測値の平均値、太い破線はリファンピシン併用時の予測値の平均値を示す（n =200）。白丸点は本剤単独投与時の実測値の平均値、黒丸点はリファンピシン併用時の実測値の平均値を示す。細い実線はシミュレーションで得られた 10 試験分の各平均値を示す。実測値は AP26113-15-105 試験で得られたものである。

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

	単独投与		リファンピシン併用		幾何平均比	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{∞} (h·ng/mL)	C_{max}	AUC_{∞}
予測値（範囲）	615 (522-696)	13903 (12952-14890)	294 (228-356)	2358 (1771-3052)	0.48 (0.40-0.55)	0.17 (0.14-0.20)
実測値（90%CI）	826	15616	334	3042	0.40 (0.37-0.44)	0.20 (0.18-0.21)
予測値／実測値	0.74	0.89	0.88	0.78	1.20	0.85

出典：5.3.5.3-1　Table 13
実測値は AP26113-15-105 試験のデータを示す。

(3) がん患者における薬物動態

最終モデルでは、モデルの予測性能の評価のために、AP26113-11-101 試験で得られたがん患者におけるブリグチニブの薬物動態との比較も行った。

90 mg QD については、ブリグチニブ 90 mg QD を 29 日間投与した 15 例からなる仮想試験 10 試験分、180 mg QD については、ブリグチニブ 180 mg QD を 29 日間投与した 63 例からなる仮想試験 10 試験分をそれぞれシミュレーションし、AP26113-11-101 試験で得られた単回及び反復投与時のデータと比較した。

ブリグチニブ 90 mg QD 又は 180 mg QD を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何平均値の予測値と実測値の比較をそれぞれ表 2.7.2.2-32 及び表 2.7.2.2-33 に示した。シミュレーションによる単回及び反復投与時の予測値は、いずれの用量においても実測値に近似していた。定常状態における C_{max} 及び AUC_{24} の予測値は、いずれの用量においても実測値の 1.27 倍の範囲内であった。以上の結果から、本 PBPK モデルは、がん患者にブリグチニブを 90 mg 及び 180 mg で投与したときの薬物動態を適切に予測できることが示された。

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

	単回投与（Day 1）		反復投与（Day 29）	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)
予測値（範囲）	336 (278-474)	5400 (4675-6673)	579 (503-680)	9355 (7338-10595)
実測値（90%CI）	418 (411-575)	4900 (4781-6639)	552 (462-806)	8165 (6885-11400)
予測値／実測値	0.80	1.10	1.05	1.15

出典：5.3.5.3-1　Table 14
実測値は AP26113-11-101 試験のデータを示す。

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

	単回投与（Day 1）		反復投与（Day 29）	
	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24} (h·ng/mL)
予測値（範囲）	643 (560-824)	10431 (9266-12529)	1142 (1051-1390)	18632 (16091-22562)
実測値（90%CI）	1037 (1000-1369)	11834 (11287-15122)	1452 (1439-1950)	20276 (19835-27120)
予測値／実測値	0.62	0.88	0.79	0.92

出典：5.3.5.3-1　Table 15
実測値は AP26113-11-101 試験のデータを示す。

2.7.2.2.4.3 シミュレーション

最終モデルの予測性能を確認した後、同モデルを用いて、健康被験者にブリグチニブを単独及び CYP3A の中程度の阻害薬又は CYP3A の中程度の誘導薬と併用投与したときのブリグチニブの血漿中濃度推移のシミュレーションを実施した。

CYP3A の中程度の阻害薬については、ブリグチニブ 90 mg を単独で経口投与後、ジルチアゼムとの併用投与（ジルチアゼム 60 mg TID の 15 日間反復投与の 8 日目にブリグチニブ 90 mg を単回投与）又はベラパミルとの併用投与（ベラパミル 120 mg TID の 15 日間反復投与の 8 日目にブリグチニブ 90 mg を単回投与）を実施する 20 例からなる仮想試験 10 試験分を、CYP3A の中程度の誘導薬については、ブリグチニブ 90 mg を単独投与後、エファビレンツとの併用投与（エファビレンツ 600 mg QD の 15 日間反復投与の 8 日目にブリグチニブ 90 mg を単回投与）を実施する 20 例からなる仮想試験 10 試験分をそれぞれシミュレーションした。

ブリグチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比（CYP3A の中程度の阻害薬又は誘導薬併用／非併用）の予測値を表 2.7.2.2-34 に示した。

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

		幾何平均比	
		C_{max}	AUC_{∞}
ベラパミル併用（120 mg TID）／非併用	予測値（範囲）	1.08 (1.07-1.09)	1.32 (1.24-1.43)
ジルチアゼム併用（60 mg TID）／非併用	予測値（範囲）	1.08 (1.07-1.10)	1.40 (1.35-1.52)
エファビレンツ併用（600 mg QD）／非併用	予測値（範囲）	0.85 (0.81-0.87)	0.52 (0.48-0.59)

出典：5.3.5.3-1　Table 16

本 PBPK 解析は、肝機能障害試験（AP26113-15-107 試験、2.7.2.2.2.3（2））及び腎機能障害試験（AP26113-15-108 試験、2.7.2.2.2.3（3））が終了する前に実施した。そのため、PBPK 解析には、in vitro 試験から得られた血漿蛋白非結合率（fu）0.343 を用いた。しかしながら、AP26113-15-107 試験及び AP26113-15-108 試験において、ブリグチニブ投与後の健康被験者から採取した血漿を用いて ex vivo での血漿蛋白結合率を測定したところ、2 試験共に in vitro

での結果より高い結合率を示し、平均結合率はそれぞれ 91.5%（N=9）及び 90.8%（N=8）であった。そのため、これら 2 試験で得られた健康被験者 17 例の平均結合率である 91.2%から算出される fu 0.088 を用いて、PBPK モデルの感度分析を行った（5.3.5.3-1 Addendum）。fu に 0.088 を用いたとき、ブリグチニブの C_{max} 及び AUC_{∞} の幾何平均比はベラパミル併用／非併用でそれぞれ 1.15 及び 1.38、ジルチアゼム併用／非併用でそれぞれ 1.13 及び 1.43、エファビレンツ併用／非併用でそれぞれ 0.83 及び 0.53 であった（表 2.7.2.2-35）。これらの結果は fu に 0.343 を用いたモデルでの予測結果と同様であったことから、新たに得られた血漿蛋白結合率の情報は、CYP3A の中程度の阻害薬又は CYP3A の中程度の誘導薬との薬物相互作用の評価において臨床的に意味のある影響を与えないことが示された。

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）

	幾何平均比	
	C_{max}	AUC_{∞}
ベラパミル併用（120 mg TID）／非併用	1.15	1.38
ジルチアゼム併用（60 mg TID）／非併用	1.13	1.43
エファビレンツ併用（600 mg QD）／非併用	0.83	0.53

出典：5.3.5.3-1 Addendum　Table 8

PBPK モデルによるシミュレーションでは、CYP3A の中程度の阻害薬（ベラパミル及びジルチアゼム）との併用により、ブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 40%増加することが示された。したがって、ブリグチニブと CYP3A の中程度の阻害薬との併用は避けるべきと考える。CYP3A の中程度の阻害薬の併用が避けられない場合は、ブリグチニブの減量を考慮すること。たとえば、ブリグチニブの用量を約 40%減量（すなわち、180 mg は 120 mg に、120 mg は 90 mg に、90 mg は 60 mg に減量）することで、CYP3A の中程度の阻害薬との非併用時と同程度のブリグチニブの AUC が得られると予想される。

また、PBPK モデルによるシミュレーションでは、CYP3A の中程度の誘導薬（エファビレンツ）との併用により、ブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 50%減少することが示された。このことから、ブリグチニブと CYP3A の中程度の誘導薬との併用は避けるべきと考える。なお、米国添付文書における CYP3A の中程度の誘導薬に対する用量調節は、「CYP3A の中程度の誘導薬の併用が避けられない場合は、現行用量でブリグチニブを 7 日間投与した後、忍容性が認められる限りブリグチニブの 1 日 1 回投与量を 30 mg ずつ増量し、CYP3A の中程度の誘導薬の投与開始前に忍容性が認められたブリグチニブの用量の最大 2 倍まで増量すること」とされている。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬理試験の概要

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

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

血漿中ブリグチニブ及びその代謝物である AP26213 濃度は、バリデーション済みの LC-MS/MS 法により測定した（2.7.1.1.3）。

2.7.2.3.2 薬物動態学的パラメータの要約

ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの幾何平均値を、試験及び対象集団別に表 2.7.2.3-1 に示した。

複数試験での評価において、ブリグチニブの単回投与時の薬物動態プロファイルは、進行期悪性腫瘍患者及び健康被験者間で明らかな差は認められなかった。臨床用量 90 mg 及び 180 mg でのブリグチニブの単回投与時の C_{max} は、90 mg では健康被験者と患者で類似していたが、180 mg では健康被験者（絶食条件で投与した全健康被験者の平均値：763 ng/mL）と比較して患者（1037 ng/mL、AP26113-11-101 試験）で約 36%高かった。また、AP26113-13-102 試験の白人及び日本人健康被験者、AP26113-11-101 試験の外国人患者、及び Brigtinib-2001 試験の日本人患者（90 mg のみ）から得られた AUC_{24} を比較した結果、90 mg では健康被験者と患者で類似していたが、180 mg では健康被験者（白人健康被験者：6828.5 h·ng/mL 及び日本人健康被験者：6800.2 h·ng/mL）と比較して患者（外国人患者：11834 h·ng/mL）で約 70%高かった。しかしながら、AP26113-11-101 試験においてブリグチニブ 180 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC_{24} の変動係数がそれぞれ 51.3%及び 47.8%であったことを踏まえると、健康被験者及び患者間でみられた差は臨床的に意味のあるものではないと考える。

AP26113-11-101 試験で臨床用量のブリグチニブの投与を受けた患者における定常状態でのブリグチニブの CL/F 及び $t_{1/2z}$ は、健康被験者にブリグチニブを単回投与したときと比べて明らかな差は認められなかった。

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）

試験番号	対象集団	SD/MD(a) [薬物動態用検体採取期間]	用量 (mg)	N	投与条件	t_{max}(b) (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t(c) (h·ng/mL)	AUC_∞ (h·ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2z}$ (h)
AP26113-11-101 (海外第 1/2 相)	患者	SD (C1D1) [投与後 0～24 時間]	30 60 90 120 180 240 300	3 3 50 11 44 10 2	非絶食条件	3.9 1.0 2.0 2.0 2.0 2.0 4.1	120.5 397.3 417.5 567.3 1037 1383 825.8	1214.8 3884.6 4899.7 6699.0 11834 15544 11636	ND	ND	ND	ND
		MD (C2D1) [投与後 0～48 時間]	30 60 90 120 180 240	2 3 15 10 63 7	非絶食条件	2.49 1.0 2.0 3.0 2.1 2.0	219.56 460.87 552.02 830.57 1451.7 2022.3	2564.1 4902.2 8164.6 12254 20276 26578	ND	11.71 12.26 11.02 9.799 8.878 9.040	531.6 538.9 432.0 343.7 306.6 280.1	31.49 30.54 27.17 24.32 23.94 21.49
Brigatinib-2001 (国内第 2 相)	患者	SD (C1D1) [投与後 0～24 時間]	90	9	日本人 (非絶食条件)	3.98	414.0	5045	ND	ND	ND	ND
		MD (C1D22) [投与後 0～24 時間]	180(f)	9	日本人 (非絶食条件)	2.08	2119	31130	ND	5.782	ND	ND
AP26113-13-102 (民族間比較)	日本人及び 白人 健康被験者	SD [投与後 0～72 時間](d)	90 120 180	6 6 6	日本人 (絶食条件)	2.0 2.5 3.0	390.1 488.7 619.0	3824.6 5022.0 6800.2	5888.9 7631.9 9848.6	15.28 15.72 18.28	484.4 497.2 531.1	21.97 21.92 20.14
			90 120 180	6 6 6	白人 (絶食条件)	2.0 3.5 3.5	420.8 437.5 636.1	4395.1 5095.1 6828.5	6597.5 8584.5 11094	13.64 13.98 16.23	441.9 525.5 545.1	22.45 26.06 23.29
AP26113-13-103 (食事の影響)	健康被験者	SD [投与後 0～72 時間]	180 180	8 8	絶食条件 非絶食条件	2.5 6.0	804.5 612.0	13491 13107	15607 15488	12.05(e) 12.58(e)(i)	548.6(e) 525.8(e)(i)	30.38(e) 30.85(e)

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）（続き）

試験番号	対象集団	SD/MD(a) [薬物動態用検体採取期間]	用量 (mg)	N	投与条件	t_{max}(b) (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_t(c) (h·ng/mL)	AUC_∞ (h·ng/mL)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)	$t_{1/2z}$ (h)
AP26113-13-104 (マスバランス)	健康被験者	SD [投与後 0～336 時間]	180	6	[^{14}C]ブリグチニブ (絶食条件)	2.0	976.5	18996	19123	9.413	660.3	49.14(e)
AP26113-15-105 (薬物相互作用)	健康被験者	SD [投与後 0～120 時間]	90 90 90 90 180 180	20 19 20 20 20 19	GEM 非併用 GEM 併用 ITRA 非併用 ITRA 併用 RIF 非併用 RIF 併用 (非絶食条件)	2.0 2.0 2.75 2.55 2.5 2.0	347.8 198.9 331.3 401.4 825.9 333.9	6488 5340 6131 11178 15153 3019	6875 5742 6452 13501 15616 3042	13.09 15.67 13.95 6.666 11.53 59.16	500.2 765.5 600.4 425.4 412.3 2001	26.48 33.85 29.84 44.23 24.79 23.44
AP26113-15-106 (生物学的同等性)	健康被験者	SD [投与後 0～120 時間]	90 90	35 36	30 mg 錠 3 錠 90 mg 錠 1 錠 (絶食条件)	2.0 2.5	354.8 352.7	6680 6737	6924(j) 7133	13.00(j) 12.62	571.7(j) 585.3	32.22(e) 33.12(e)
AP26113-15-107 (肝機能障害)	健康被験者	SD [投与後 0～192 時間]	90	9	絶食条件	2.0	366.5	7039	7306	12.32	846.1	47.61
	軽度肝機能障害患者(g)		90	6	絶食条件	1.75	266.3	4846	5005	17.98	1221	47.04
	中等度肝機能障害患者(g)		90	6	絶食条件	2.0	269.1	5584	5805	15.51	1089	48.69
	重度肝機能障害患者(g)		90	6	絶食条件	0.5	222.7	3478	3692	24.38	1795	51.03
AP26113-15-108 (腎機能障害)	健康被験者(h)	SD [投与後 0～168 時間]	90	8	絶食条件	2.0	362.4	6880	7197	12.50	742.0	41.13
	重度腎機能障害患者(h)		90	8	絶食条件	2.5	471.1	13922	15768	5.708	431.7	52.42
AP26113-16-109 (食事の影響)	健康被験者	SD [投与後 0～168 時間]	180 180	21 24	絶食条件 非絶食条件	2.0 5.0	701.3 604.6	13054 12742	13261 12944	13.57 13.91	602.1 620.1	31.01(e) 31.14(e)
AP26113-16-110 (生物学的同等性)	健康被験者	SD [投与後 0～168 時間]	180 180	36 31	30 mg 錠 6 錠 180 mg 錠 1 錠 (絶食条件)	2.0 2.0	756.5 766.3	13614(k) 13229	13881(k) 13466	12.97(k) 13.37	617.3(k) 618.8	32.73(e) 32.47 (e)

GEM：ゲムフィブロジル、ITRA：イトラコナゾール、RIF：リファンピシン、ND：算出せず

(a)　SD：単回投与、MD：反復投与時の定常状態、C1D1：サイクル 1 の 1 日目、C1D22：サイクル 1 の 22 日目、C2D1：サイクル 2 の 1 日目

(b)　t_{max} は中央値を示した。

(c) 試験ごとに異なる薬物動態用検体採取期間で算出された AUC_t（薬物動態用検体採取期間は3列目を参照）。ただし、AP26113-13-101試験のC2D1及びBrigatinib-2001試験のC1D22では AUC は $AUC_{t,ss}$ であり、AP26113-13-103、AP26113-13-104、AP26113-15-106、AP26113-15-107、AP26113-16-108、AP26113-16-109及びAP26113-16-110試験では AUC_{last}（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）である。
(d) 薬物動態用検体は72時間まで採取されたが、患者のデータと比較するため AUC_{24} を算出した。
(e) 算術平均値を示した。
(f) Brigatinib-2001試験では、7日間の90 mg QDの導入期間の後に180 mg QDで連日経口投与した。
(g) 肝機能障害の分類は、Child-Pugh分類で軽度＝A、中等度＝B、重度＝Cとした。
(h) 腎機能の分類は、MDRDの推算式によるeGFRに基づき正常：90 mL/min/1.73 m^2 以上、重度腎機能障害：30 mL/min/1.73 m^2 未満とした。
(i) N=7
(j) N=33
(k) N=35

2.7.2.3.3 曝露－反応解析（AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験）

：添付資料番号 5.3.5.3-2（参考）

構築済みの母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.3）を使用して、AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験における個々の被験者のブリグチニブの曝露量を推定し、有効性及び安全性評価項目について曝露－反応（ER）関係を評価した。ER 解析の目的は以下のとおりであった。

- 曝露量－有効性解析のために、ブリグチニブの曝露量と確定した客観的奏効率（ORR）、確定した頭蓋内 ORR（iORR）、無増悪生存期間（PFS）／頭蓋内 PFS（iPFS）、及び全生存期間（OS）の関係を記述する
- 曝露量－安全性解析のために、ブリグチニブの曝露量の指標（例えば、時間平均の一日 AUC）と安全性評価項目〔選択された Grade 2 の有害事象（例えば、高血糖及び高血圧）の発現〕との関係を記述する
- 肺関連事象の発現を時間（投与期間）とブリグチニブの曝露評価指標の関数として探索的に検討する
- さまざまなブリグチニブの用量・用量で PFS/iPFS/OS をシミュレーションする

2.7.2.3.3.1 方法

本解析には AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験のデータを使用した。曝露－有効性解析では、90 mg QD 又は 90 mg QD に続いて 180 mg QD の投与を受け、治験薬投与後の画像評価を少なくとも 1 回実施した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした。また、曝露－安全性解析では、いずれかの用量での投与を受け、治験薬投与後の検査を少なくとも 1 回実施した固形がん患者を対象とした。

観察された反応の変動を説明するために、ER 解析の一部として共変量解析を実施した。各 ER モデルに組み入れた共変量を表 2.7.2.3-2 に示した。

表 2.7.2.3-2　ER モデルに組み入れた共変量

評価項目	カテゴリー変数	連続変数
有効性 （ORR/iORR、PFS、iPFS、及び OS）	ECOG スコア：0 又は 1 vs 2 人口統計：性別、人種 化学療法歴の有無 脳転移病変の有無 喫煙状態	試験組み入れ時の年齢（時間的変化をしない、歳） ベースライン時の総腫瘍量の対数変換値
安全性 （Grade 2 又は 3 以上の有害事象の初回発現）	ECOG スコア：0 又は 1 vs 2 人口統計：性別、人種 化学療法歴の有無	試験組み入れ時の年齢（時間的変化をしない、歳）

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; iORR = intracranial confirmed objective response rate; iPFS = intracranial progression-free survival; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

試料採取時間又は反応の観察時間が欠測であった場合、そのデータは解析から除外した。また、投与時刻が欠測であった場合、既知の最終投与時刻を繰り越して代入した。治験薬の飲み忘れ（missed dose）については代入しなかった。各共変量の欠測の割合が患者の 10%以

下の場合、連続変数は母集団の中央値とし、カテゴリー変数は最も頻度の高いカテゴリーとして扱った。また、欠測の割合が患者の 10%を超える共変量は、解析から除外した。

(1) 有効性評価項目

ブリグチニブを投与した患者ごとに、CL/F の事後推定値と実際の投与記録を使用して曝露量の評価指標を算出し、PFS、iPFS、ORR、iORR 及び OS との関係性を検討した。評価項目に応じて、時間平均及び時変性の曝露量をそれぞれ選択した。本解析で使用した曝露量の評価指標を表 2.7.2.3-3 に示した。

表 2.7.2.3-3　ER 解析に用いた曝露量の評価指標

Endpoint	Type of Metric	Abbreviation
PFS	Time-averaged daily AUC until progression	TAPROG
iPFS	Time-averaged daily AUC until progression	TAIPROG
PFS/iPFS	Daily, time-varying AUC	NA
OS	Time-averaged daily AUC until end of treatment or censoring	TATR
OS	Daily, time-varying AUC	NA
ORR	Time-averaged AUC to best response	TABR
iORR	Time-averaged AUC to best response	TAIBR

出典：5.3.5.3-2　Table 4

AUC = area under the plasma concentration-time curve; iORR = intracranial objective response rate; iPFS = intracranial progression-free survival; NA = not applicable; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; TABR = time-averaged AUC until best response; TAIBR = time-averaged AUC until intracranial best response; TAIPROG = time-averaged AUC until intracranial progression; TAPROG = time-averaged AUC until progression; TATR = time-averaged AUC until the end of treatment.

PFS、iPFS、及び OS の場合、曝露量（進行までの時間平均又は時変性の一日 AUC）は、ベイズ推定による治療期間にわたる（又は、イベント発現までの）ブリグチニブの濃度推移から求めた。データセットに用量が記録されていない場合は用量をゼロに設定し、推定濃度推移に反映させた。PFS、iPFS、ORR、及び iORR で進行日が異なる可能性があるため、これらの評価項目については一患者内で各評価項目につき固有の時間平均の AUC を用いた。

1) PFS、iPFS 及び OS と時間平均 AUC 及び時変性 AUC の ER 解析

ブリグチニブの曝露量のパーセンタイル（四分位等）及び共変量（該当する場合）で層別化した Kaplan-Meier 曲線を作成した。また、ブリグチニブの曝露量の四分位で層別化した PFS、iPFS 及び OS の記述統計量を要約した。

曝露量と PFS（及び iPFS）との関係性を Cox 比例ハザードモデルにより検討した。ブリグチニブの曝露量が PFS の有意な予測因子であった場合にのみ共変量モデルを構築することとした。

2) パラメトリック TTE モデル（PFS、iPFS、及び OS）

パラメトリックな Time-to-Event（TTE）生存時間モデルの時変的な予測因子として一日 AUC を使用した。パラメトリック TTE モデルは、PFS、iPFS、及び OS の確率を、時間、時変性の曝露量、及びその他の潜在的又は既知のリスク要因の関数として記述した。

時変性の曝露量を伴うパラメトリック TTE モデルのパラメータは、非線形混合効果モデル（NONMEM）を使用した最尤法によって推定した。

さまざまな用法・用量での PFS、iPFS、及び OS を予測するために、最終 TTE モデルに基づきシミュレーションした（2.7.2.3.3.1（3））。

3）ORR（又は iORR）の ER 解析

ORR 及び iORR については、各患者をレスポンダー又はノンレスポンダーに分類した。レスポンダーは、完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）が確認されていることと定義した。TABR 及び TAIBR に対する奏効（ORR 及び iORR）の確率をプロットし、曝露量の四分位又は三分位により分類した患者全体での確率を算出した。

ブリグチニブの曝露量と最良の臨床反応を達成する確率とを関連づけるロジスティック回帰モデルにより、曝露量と臨床反応との関係についてさらに検討した。ロジスティック回帰モデルは、以下の 2 セットの臨床反応の評価項目で実施した。

・CR 又は PR で定義されたレスポンダーとノンレスポンダー
・頭蓋内 CR 又は頭蓋内 PR で定義されたレスポンダーとノンレスポンダー

上記の各セットで、曝露量と最初に確認された最良の臨床反応の確率との関係性を評価するための基本モデルを構築し、ブリグチニブの曝露量が反応の有意な予測因子であった場合にのみ共変量モデルを構築することとした。

（2）安全性評価項目

母集団薬物動態解析の最終モデルを用いて、安全性解析のためのブリグチニブの曝露評価指標（有害事象が最初に発現するまでの時間平均一日 AUC）を求めた。有害事象が最初に発現するまでの日数は、最初のサイクルの初回投与日から有害事象発現日まで、また、有害事象が発現しなかった場合は総投与期間とした。

安全性の ER 解析における安全性評価項目は、クレアチンホスフォキナーゼ（CPK）、アミラーゼ、リパーゼ、AST、及び ALT の増加のうち Grade 2 以上として報告された有害事象とした。これらの有害事象が複数回発現した場合は、最初の発現までの時間を解析に使用した。これらの解析の従属変数は、この期間中の有害事象の有無とする二区分変数とした。

また、Grade 2 以上の発疹、高血糖、高血圧、徐脈、投与初期に発現する肺関連有害事象（EOPE）及び任意の時点での肺関連有害事象の発現についても評価した。なお、肺関連事象及び EOPE については、肺関連事象及び EOPE の有害事象数及び EOPE の時間推移の情報が限られていたため評価できなかった。

定量的な ER 関係は、ロジスティック回帰を使用して評価した。

有害事象が最初に発現するまでの時間平均曝露量と有害事象の発現確率との関係性を評価するための基本モデルを構築し、ブリグチニブの曝露量が反応の有意な予測因子であった場合にのみ共変量モデルを構築することとした。

(3) パラメトリック TTE モデルに基づく PFS、iPFS、及び OS のシミュレーション

PFS、iPFS、及び OS のパラメトリック TTE モデルの最終モデルを用いて、以下に示すブリグチニブのさまざまな用法・用量（完全に服薬順守していることを前提とする）での PFS、iPFS、及び OS を予測した。

- 30 mg QD（全体をとおして）
- 60 mg QD（全体をとおして）
- 90 mg QD（全体をとおして）
- 90 mg QD（1 週間）に続いて 120 mg QD
- 90 mg QD（1 週間）に続いて 150 mg QD
- 90 mg QD（1 週間）に続いて 180 mg QD
- 90 mg QD（1 週間）に続いて 240 mg QD

AP26113-13-201 試験の患者集団から、リサンプリングにより 10000 人の各仮想被験者の共変量特性（血清アルブミン値、ベースライン時の総腫瘍量の対数変換値）をシミュレーションした。各仮想被験者の薬物動態学的パラメータは、母集団薬物動態解析の最終モデルのランダム効果をもつパラメータの個体間変動からサンプリングすることにより取得した。上記の用法・用量における一日 AUC を推定し、パラメトリック TTE モデルの最終モデルを使用して各仮想被験者の単一イベント時間を取得した（パラメータの不確実性は無いものと仮定した）。シミュレーションにより得られたデータを用いて作成した Kaplan-Meier 曲線を、異なる用法・用量における生存曲線の推定値とした。PFS 及び iPFS については、シミュレーションにより得られたデータから生存期間の中央値及びその 95% CI も推定した。OS については、実測値の生存期間の中央値が推定できなかったため、患者の 80%が生存し続けると予想される OS の分布の 20 パーセンタイルを代わりに使用した。さらに、OS については、シミュレーションにより得られた各用法・用量の 6、12、24、及び 36 か月での生存確率の予測値と、6、12、及び 24 か月での実測データから得られた Kaplan-Meier 推定値（36 ヶ月は推定できず）を重ね合わせて比較した。

2.7.2.3.3.2 結果

(1) 有効性に関する解析

有効性 ER 解析対象集団は 279 例であった（AP26113-11-101 試験：78 例、AP26113-13-201 試験：201 例）。なお、解析に用いたデータのうち、74 例（AP26113-11-101 試験：9 例、AP26113-13-201 試験：65 例）が投与期間よりも長い PFS の期間で打ち切られていた。これらの被験者の場合、結果としてブリグチニブの曝露量が相対的に低くなり、PFS に対する平均一日曝露量にバイアスがかかるため、これらの被験者の PFS 及び iPFS の期間は、最終投与日を打ち切り日として解析に用いた。

1）PFS

モデルから予測したブリグチニブの時間平均の一日 AUC の中央値又は四分位値で層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-1 に示した。ブリグチニブの曝露量の中央値又は四分位値で層別化した PFS に明らかな傾向は認められなかった。

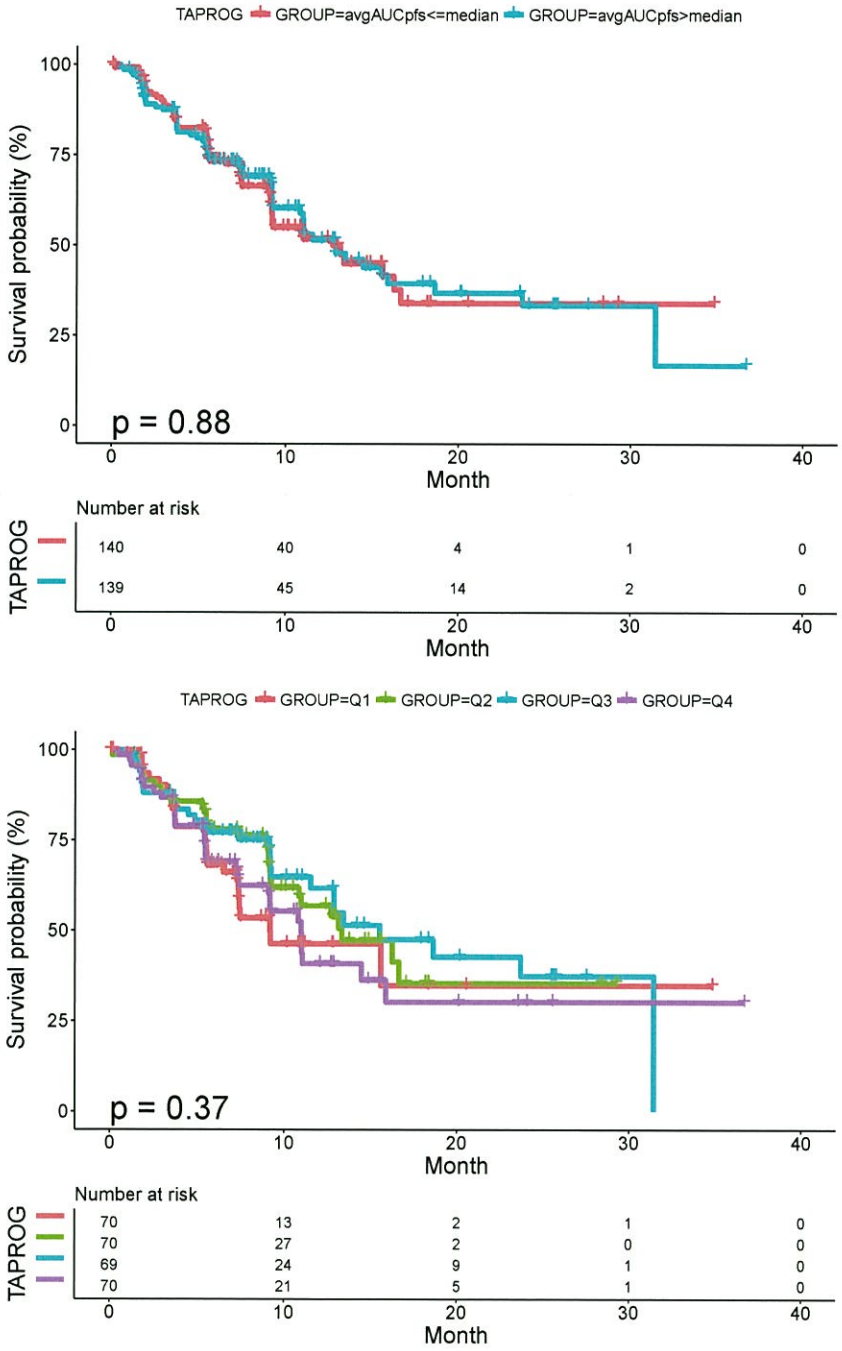


図 2.7.2.3-1　ブリグチニブの曝露量（TAPROG）で層別化した PFS の Kaplan-Meier 曲線

出典：5.3.5.3-2　Figure 3

PFS = progression-free survival; TAPROG = time-averaged brigatinib exposure until progression.

Groups indicate either TAPROG > median or ≤ median (top panel) or first, second, third, and fourth quartile of exposure (bottom panel); p-value indicates that there is no significant difference among the groups of Kaplan-Meier curves when comparing to a significance level of 0.05.

Cox 比例ハザードモデルでは、一日 AUC の対数変換値及びベースライン時の総腫瘍量の対数変換値が有意な予測因子として選択された。TTE のベースラインハザードモデルとして対数ロジスティックモデルが選択され、観測データとの適合性が確認された。モデルに組み込んだ共変量はベースライン時の総腫瘍量の対数変換値のみであった。Cox 比例ハザードモデル及びパラメトリック TTE モデルのいずれにおいても、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 の期間との間で有意な関係性が認められ、両モデルによる推定結果は類似していた（表 2.7.2.3-4 及び表 2.7.2.3-5）。パラメトリック TTE モデルに基づく推定ハザード比は 0.812 であり、ブリグチニブの曝露量（AUC）が 2 倍増になると、任意の時点での死亡率又は進行率が 18.8%低下することが示唆された。

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）

Covariate	Parameter Estimates		p-value	95% CI for exp(β)	
	β	exp(β)		Lower	Upper
Log(daily AUC)	-0.2630	0.7688	<0.0001	0.6754	0.8751
Log sum of baseline target lesions	0.6068	1.8346	<0.0001	1.4316	2.3511

出典：5.3.5.3-2　Table 7

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival.

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）

Coefficient	Hazard Ratio	95% CI
Log_2(AUC/AUCREF)	0.812	0.747 – 0.883
Log sum baseline target lesions	1.80	1.39 – 2.35

出典：5.3.5.3-2　Table 8

AUCREF = AUC under the reference regimen of 90 mg QD; CI = confidence interval; PFS = progression-free survival.

TTE の最終モデルを使用して、患者集団での PFS の中央値(95%CI)を推定した(図 2.7.2.3-2)。PFS の予測値の中央値は 240 mg までの 1 日用量範囲に対して非線形な関係を示した。AP26113-13-201 試験の A 群（90 mg QD）及び B 群（90 mg QD→180 mg QD）に相当する用法・用量での PFS の予測値の中央値は、それぞれ約 12.0 及び 14.7 ヵ月であった。PFS の予測値の中央値は、主要解析での結果と比較して多少の差がみられたが、このシミュレーションでは各用法・用量において完全に服薬順守しているものと仮定しており、観測値のデータセットで発生している休薬及び投与変更を考慮していない点に注意が必要である。また、PFS の中央値は、最大推奨用量の 180 mg QD では 14.7 ヵ月と予想されたが、240 mg QD まで増量した場合には 16 ヵ月になると予想された。

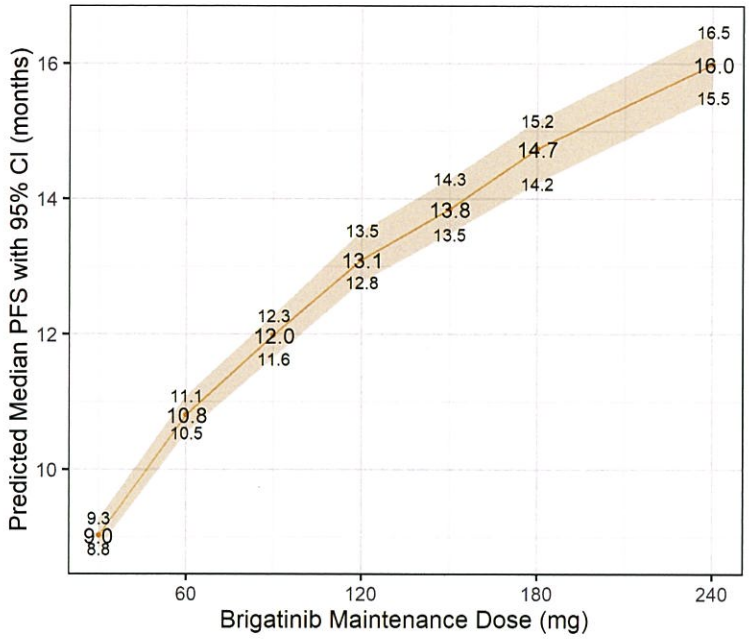


図 2.7.2.3-2　TTE モデルによる PFS の中央値のシミュレーション（N = 10,000）

出典：5.3.5.3-2　Figure 9

CI = confidence interval; PFS = progression-free survival.

Red line represents the median survival with tan shaded regimen representing the 95% confidence interval for the median survival.

2）iPFS

モデルから予測した時間平均の一日 AUC の中央値又は四分位値で層別化した iPFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-3 に示した。ブリグチニブの曝露量の中央値で層別化した iPFS は、中央値より高い曝露量で統計学的に有意に高く、これは第 3 四分位で iPFS が高かったことに起因していると考えられた。一方、ブリグチニブの曝露量の四分位値で層別化した iPFS において、第 4 四分位と第 1 及び第 2 四分位間で明らかな差は認められなかった。

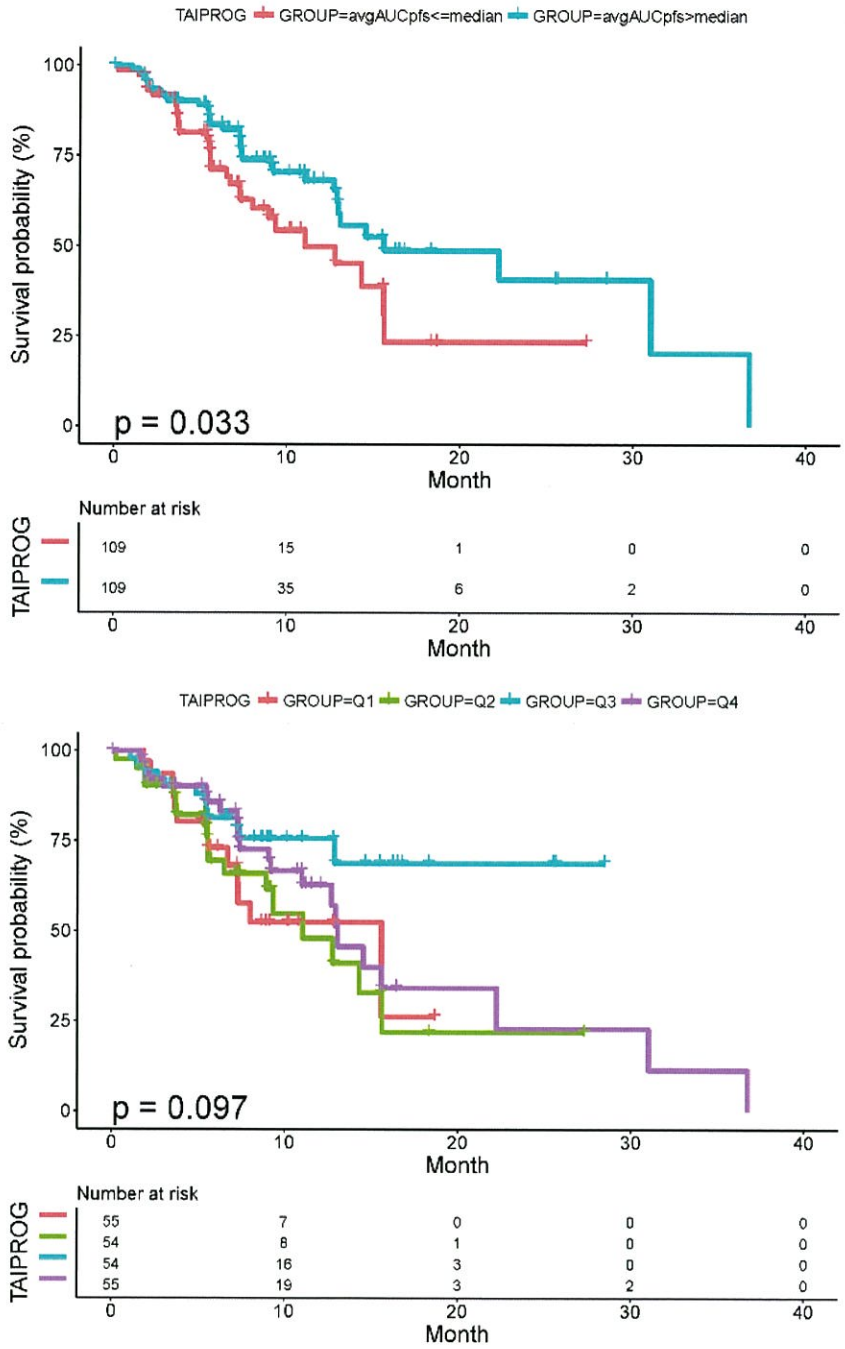


図 2.7.2.3-3　ブリグチニブの曝露量（TAIPROG）で層別化した iPFS の Kaplan-Meier 曲線

出典：5.3.5.3-2　Figure 10

iPFS = intracranial progression-free survival; TAIPROG = time-averaged brigatinib exposure until intracranial progression. Groups indicate either TAIPROG > median or ≤ median (top panel) or first, second, third, and fourth quartile of exposure (bottom panel); p-value indicates whether there is a significant difference among the groups of Kaplan-Meier curves when comparing to a significance level of 0.05.

Cox 比例ハザードモデルでは、一日 AUC の対数変換値が有意な予測因子として選択され、他に組み込まれた共変量はなかった。TTE のベースラインハザードモデルとして対数ロジスティックモデルが選択され、観測データとの適合性が確認された。モデルに組み込んだ共変量はなかった。Cox 比例ハザードモデル及びパラメトリック TTE モデルのいずれにおいても、

ブリグチニブの時変性の一日 AUC と iPFS の期間との間で有意な関係性が認められ、両モデルによる推定結果は類似していた（表 2.7.2.3-6 及び表 2.7.2.3-7）。パラメトリック TTE モデルに基づく推定ハザード比は 0.782 であり、ブリグチニブの曝露量（AUC）が 2 倍増になると、任意の時点での死亡率又は頭蓋内進行率が 21.8%低下することが示唆された。

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)

Covariate	Parameter Estimates		p-value	95% CI for exp(β)	
	β	exp(β)		Lower	Upper
Log(daily AUC)	-0.3717	0.6896	<0.0001	0.6306	0.7540

出典：5.3.5.3-2　Table 10

CI = confidence interval; iPFS = intracranial progression-free survival.

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）

Coefficient	Hazard Ratio	95% CI
Log_2(AUC/AUCREF)	0.782	0.737 – 0.829

出典：5.3.5.3-2　Section 9.3.3

AUCREF = AUC under the reference regimen of 90 mg QD; CI = confidence interval; iPFS = intracranial progression-free survival.

最終 TTE モデルを使用して、患者集団での iPFS の中央値(95%CI)を推定した(図 2.7.2.3-4)。PFS の場合と同様に、iPFS の予測値の中央値は 240 mg までの 1 日用量範囲に対して非線形な関係を示した。AP26113-13-201 試験の A 群 (90 mg QD) 及び B 群 (90 mg QD→180 mg QD) に相当する用法・用量での iPFS の予測値の中央値は、それぞれ約 15.1 及び 19.2 ヵ月であった。PFS の中央値は、最大推奨用量の 180 mg QD では 19.2 ヵ月と予想されたが、240 mg QD まで増量した場合には 21.4 ヵ月になると予想された。

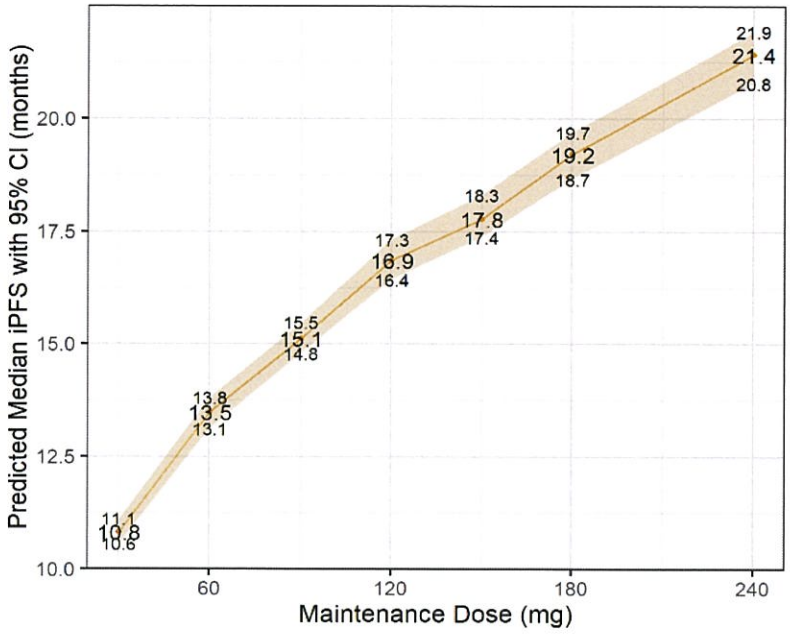


図 2.7.2.3-4　TTE モデルによる iPFS の中央値のシミュレーション（N = 10,000）

出典：5.3.5.3-2　Figure 16

CI = confidence interval; iPFS = intracranial progression-free survival.

Solid line and shaded region represent the point estimate and 95% confidence interval, respectively, for the median iPFS at different levels of brigatinib maintenance dose in the simulated patients (the median iPFS is the time at which 50% of patients are expected to remain alive and free of intracranial progression).

3）OS

モデルから予測した時間平均の一日 AUC の中央値又は四分位値で層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.2.3-5 に示した。ブリグチニブの曝露量の中央値又は四分位値で層別化した OS に明らかな傾向は認められなかった。

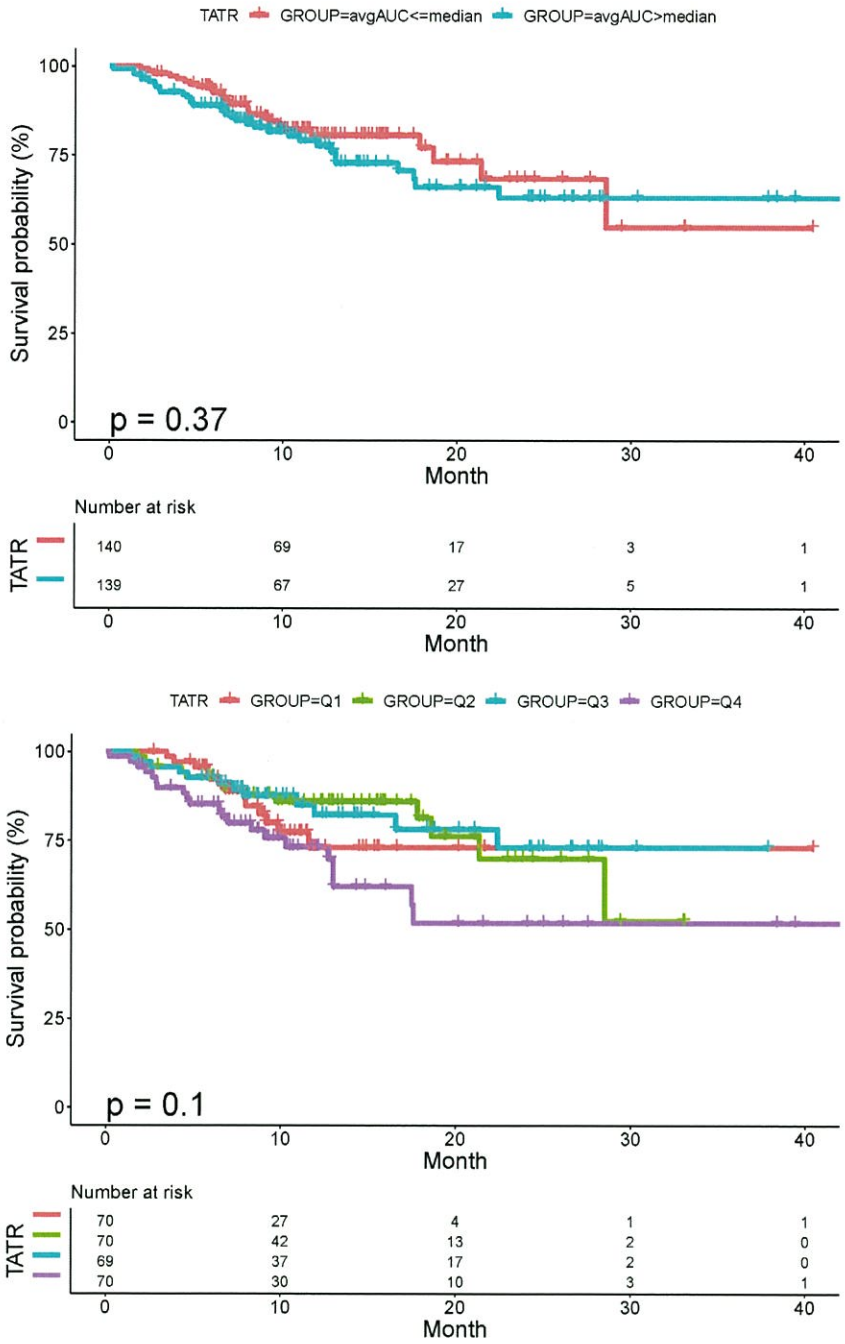


図 2.7.2.3-5　ブリグチニブの曝露量（TATR）で層別化した OS の Kaplan-Meier 曲線

出典：5.3.5.3-2　Figure 17

OS = overall survival; TATR = time-averaged brigatinib exposure during treatment.

Groups indicate either TATR > median or ≤ median (top panel) or first, second, third, and fourth quartile of exposure (bottom panel); p-value indicates whether there is a significant difference among the groups of Kaplan-Meier curves when comparing to a significance level of 0.05. Kaplan-Meier analysis did not suggest a difference in OS when stratified by time-averaged exposure.

TTE のベースラインハザードモデルとして対数ロジスティックモデルが選択され、観測データとの適合性が確認された。モデルに組み込んだ共変量はベースライン時の総腫瘍量の対数変換値のみであった。パラメトリック TTE モデルは、時変性の一日 AUC 及びベースラインの腫瘍量と OS の期間との間で有意な関係性がみられた。推定ハザード比は 0.784 であり、

ブリグチニブの曝露量（AUC）が 2 倍増になると、任意の時点での死亡率が 21.6%低下することが示唆された。

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）

Coefficient	Hazard Ratio	95% CI
Log_2(AUC/AUCREF)	0.784	0.729 – 0.843
Log sum baseline target lesions	1.92	1.40 – 2.63

出典：5.3.5.3-2　Table 12

AUCREF = reference AUC for XX dose; CI = confidence interval; OS = overall survival.

最終 TTE モデルを使用して、患者集団での OS の 20 パーセンタイル（95%CI）を推定した（図 2.7.2.3-6）。OS の予測値の 20 パーセンタイルは 240 mg までの 1 日用量範囲に対して非線形な関係を示した。AP26113-13-201 試験の A 群（90 mg QD）及び B 群（90 mg QD→180 mg QD）と一致する曝露量を供する用法・用量において、患者の 80%が生存している期間はそれぞれ約 12.4 及び 15.8 ヵ月であった。また、240 mg QD まで増量した場合には 17.3 ヵ月になると予想された。

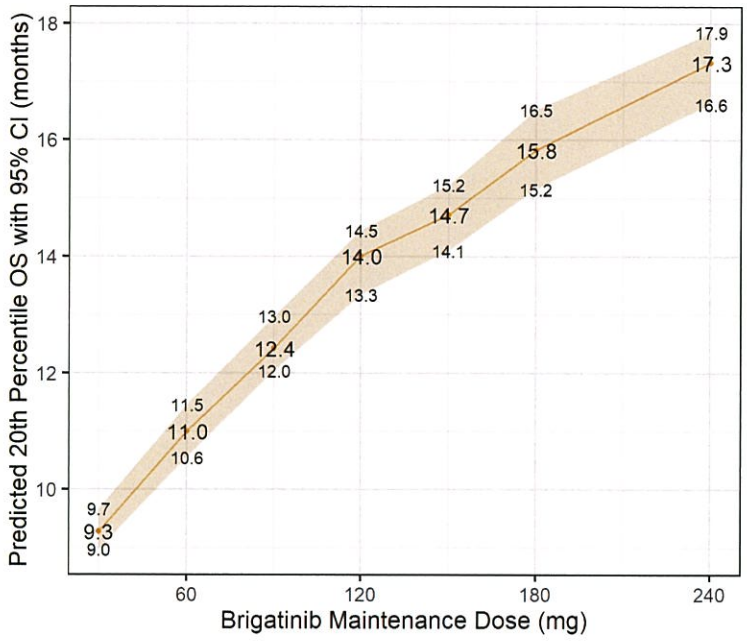


図 2.7.2.3-6　TTE モデルによる OS の 20 パーセンタイルのシミュレーション（N = 10,000）

出典：5.3.5.3-2　Figure 21

OS = overall survival.

Solid line and shaded region represent the point estimate and 95% confidence interval, respectively, for the 20th percentile of OS at different levels of brigatinib maintenance dose in the simulated patients (the 20th percentile of OS is the time at which 80% of patients are expected to remain alive).

シミュレーションから得られた 6、12、24 及び 36 ヵ月生存率の Kaplan-Meier 推定値と、実測データから得られた Kaplan-Meier 推定値を重ね書きした結果を図 2.7.2.3-7 に示した。AP26113-13-201 試験の A 群（90 mg QD）及び B 群（90 mg QD→180 mg QD）での 6 ヵ月生存率はそれぞれ 84.0%及び 90.7%であったのに対し、シミュレーションでの予測ではそれぞれ 91.1%及び 92.7%であった。同様に、12 ヵ月生存率は A 群及び B 群でそれぞれ 70.3%及び 80.1%であったのに対し、シミュレーションでの予測ではそれぞれ 80.8%及び 84.7%、24 ヵ月生存率は A 群及び B 群でそれぞれ 54.6%及び 66.1%であったのに対し、シミュレーションでの予測ではそれぞれ 64.4%及び 70.4%であった。なお、シミュレーションに基づく OS の予測は、実測データに基づく Kaplan-Meier 推定よりも良好な値であったが、これはシミュレーションでは各用法・用量において完全に服薬順守していると仮定していることが影響している可能性が考えられた。

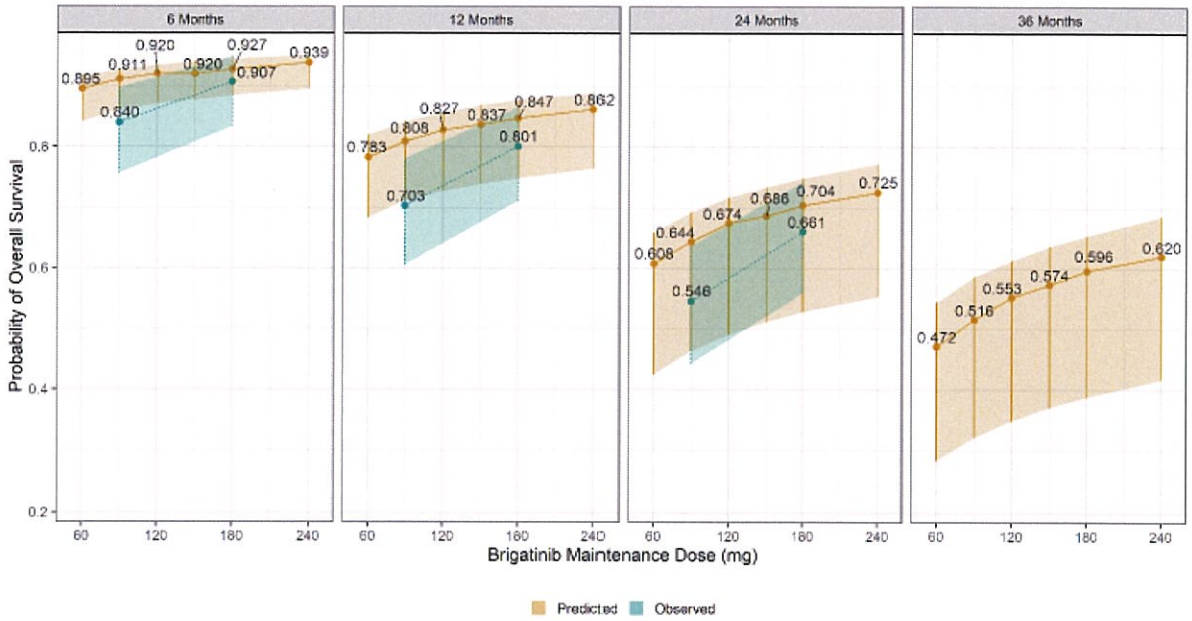


図 2.7.2.3-7　実測データ及びシミュレーションによる推定値を用いた Kaplan-Meier 推定による 6、12、24 及び 36 ヵ月生存率

出典：5.3.5.3-2　Figure 22
Vertical line segments and shaded regions show 95% confidence intervals.

4）ORR 及び iORR

ORR 及び iORR の最良の臨床反応までの時間平均の一日 AUC、及び投与終了までの時間平均の一日 AUC の分布において、曝露量と奏効の確率との間に明らかな関係性は認められなかった（図 2.7.2.3-8 及び図 2.7.2.3-9）。また、ブリグチニブの曝露量と最良の臨床反応を達成する確率のロジスティック回帰モデルにおいても、上記のブリグチニブの曝露量と奏効の確率との間に有意な関連性は認められなかった。

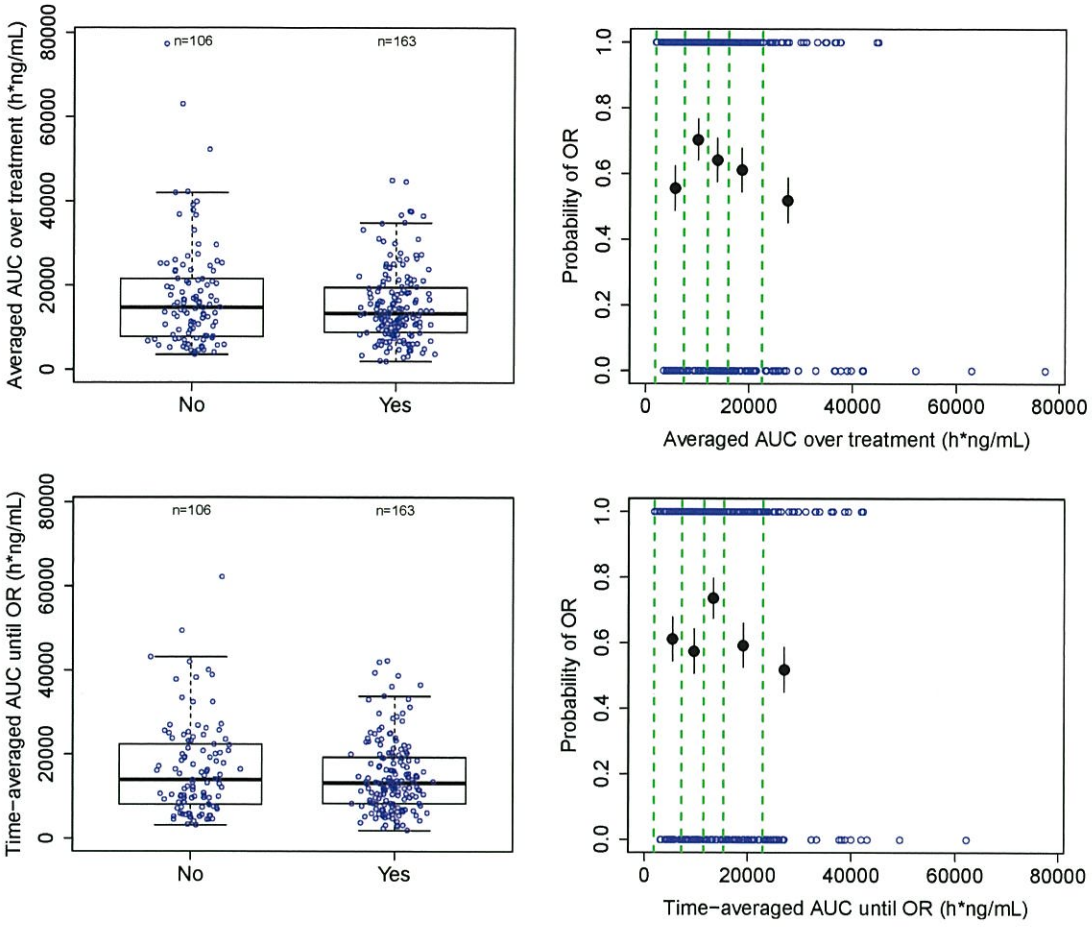


図 2.7.2.3-8　ブリグチニブの曝露量と ORR との関係

出典：5.3.5.3-2　Figure 23

OR = objective response; ORR = objective response rate; SE = standard error; sqrt = squart root.

Upper and lower left panels: Individual subjects are represented by an open blue circle. The median exposure is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentiles (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5× IQR.

Upper and lower right panels: The open blue circles represent the observed events. The closed black symbols are the observed probability of objective response, and the error bars are SE (sqrt [P × (1-P)/N] for quantiles at [100 × 1/5th] percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile).

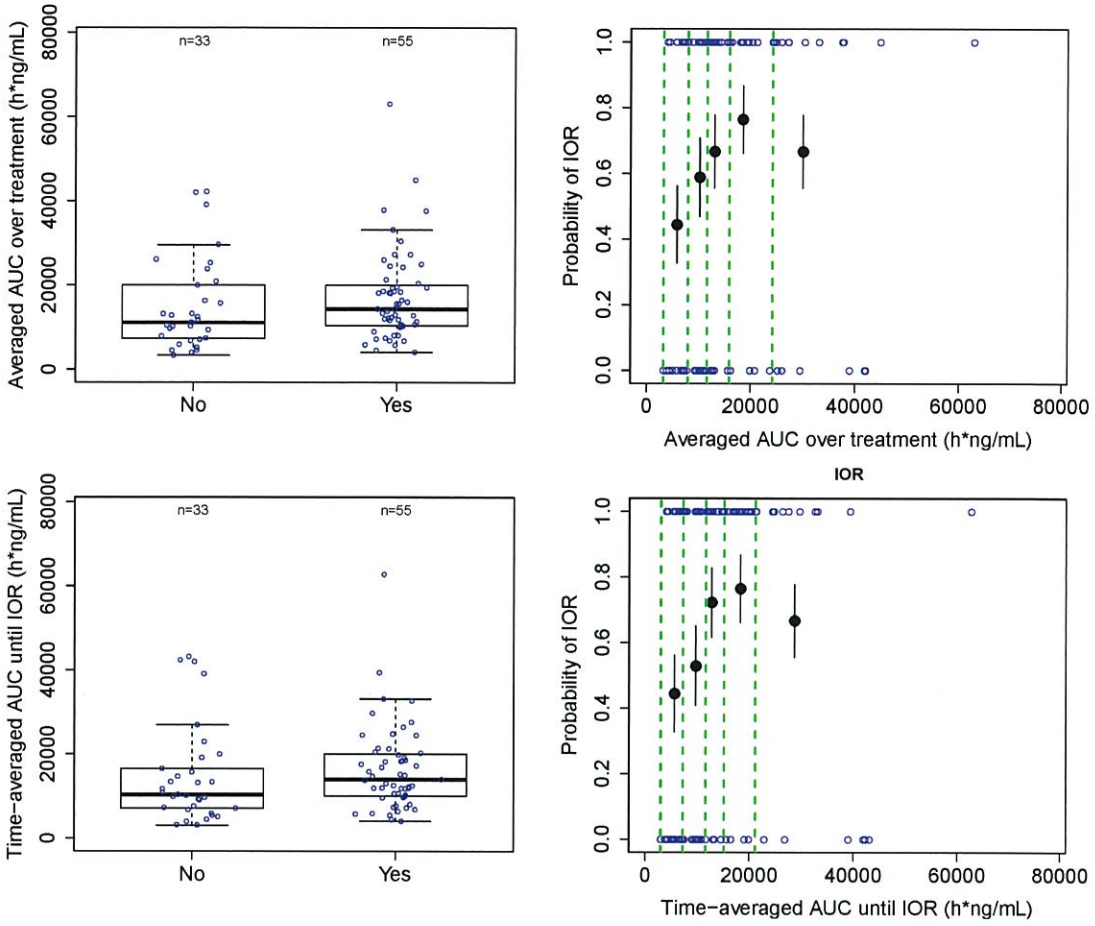


図 2.7.2.3-9　ブリグチニブの曝露量と iORR との関係

出典：5.3.5.3-2　Figure 25

IOR = intracranial objective response; iORR = intracranial objective response rate; SE = standard error; sqrt; square root.
Upper and lower left panels: Individual subjects are represented by an open blue circle. The median exposure is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentiles (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5× IQR.
Upper and lower right panels: The open blue circles represent the observed events. The closed black symbols are the observed probability of intracranial objective response, and the error bars are SE (sqrt [P × (1-P)/N] for quantiles at [100 × 1/5th] percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile).

(2) 安全性に関する解析

安全性 ER 解析対象集団は 337 例であった（AP26113-11-101 試験：136 例、AP26113-13-201 試験：201 例）。

1) アミラーゼ

有害事象が最初に発現するまでのブリグチニブの時間平均の一日 AUC と Grade 2 以上のアミラーゼ増加の発現との関係を図 2.7.2.3-10 に示した。Grade 2 以上のアミラーゼ増加が発現した被験者では、より高い曝露量を示す傾向が示唆された。

また、ロジスティック回帰分析において、Grade 2 以上のアミラーゼ増加とブリグチニブの曝露量との間に有意な ER 関係が認められ、ブリグチニブの曝露量が高いほど有害事象の発

現リスクが高くなることが示唆された。モデルで予測した Grade 2 以上のアミラーゼ増加が発現する確率は、ブリグチニブの曝露量が約 4 倍増加した場合（60 mg QD から 240 mg QD）、約 2.48 倍上昇（3.85%から 9.55%へ上昇）した（表 2.7.2.3-9）。

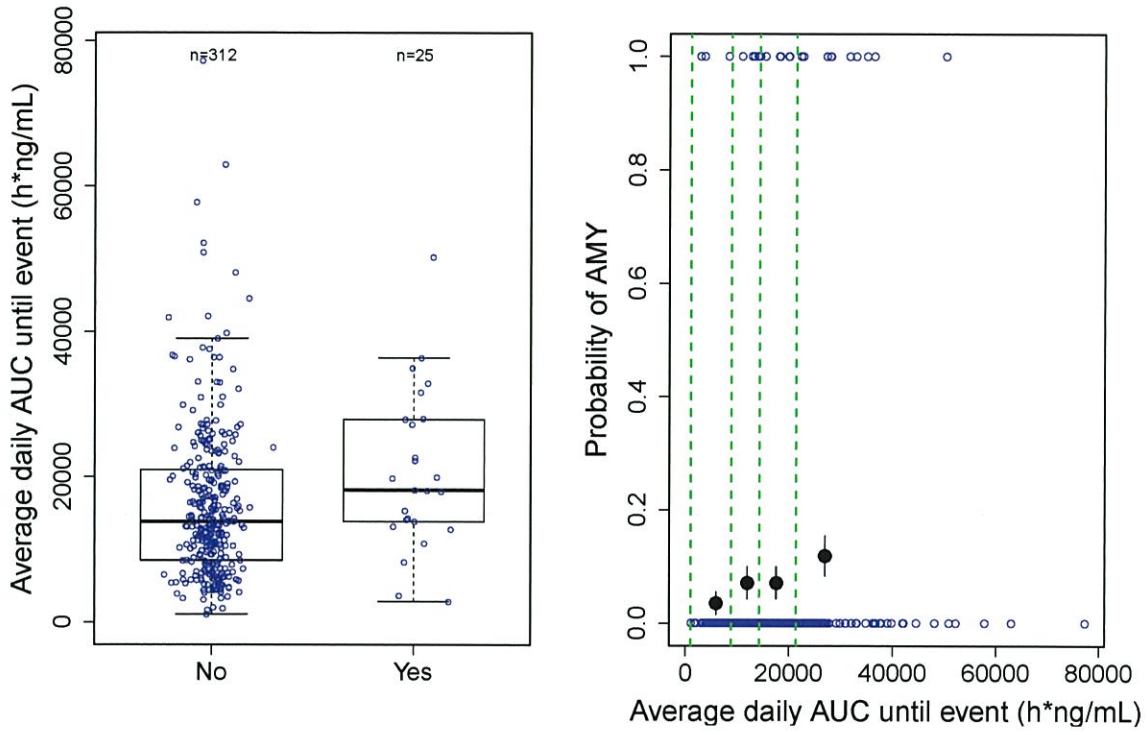


図 2.7.2.3-10　ブリグチニブの曝露量（有害事象が最初に発現するまでの時間平均一日 AUC）と Grade 2 以上のアミラーゼ増加の発現率との関係

出典：5.3.5.3-2　Figure 27

AMY = amylase; SE = standard error; sqrt; square root.

Left panel: Individual subjects are represented by an open blue circle. The median exposure is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentiles (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5× IQR.

Right panel: Open blue circles represent the observed adverse events. The closed black symbols are the observed probability of overall response, and the error bars are SE (sqrt [P × (1-P)/N] for quantiles at [100 × 1/5th] percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile).

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

Brigatinib Dose Regimens	Mean Daily AUC at Steady State (h·ng/mL)	Estimated Probability (%)	95% Confidence Interval Estimated Probability (%)
60 mg QD	5660	3.85	(1.67, 8.64)
90 mg QD	8491	5.05	(2.76, 9.09)
180 mg QD	16981	7.95	(5.41, 11.54)
240 mg QD	22642	9.55	(6.29, 14.26)

出典：5.3.5.3-2　Table 22

2）発疹

有害事象が最初に発現するまでのブリグチニブの時間平均一日 AUC と Grade 2 以上の発疹の発現との関係を図 2.7.2.3-11 に示した。Grade 2 以上の発疹が発現した被験者では、より高い曝露量を示す傾向が示唆された。

また、ロジスティック回帰分析において、Grade 2 以上の発疹とブリグチニブの曝露量との間に有意な ER 関係が認められ、ブリグチニブの曝露量が高いほど有害事象の発現リスクが高くなることが示唆された。モデルで予測した Grade 2 以上の発疹が発現する確率は、ブリグチニブの曝露量が約 4 倍増加した場合（60 mg QD から 240 mg QD）、約 2.6 倍上昇（4.45%から 11.54%へ上昇）した（表 2.7.2.3-10）。

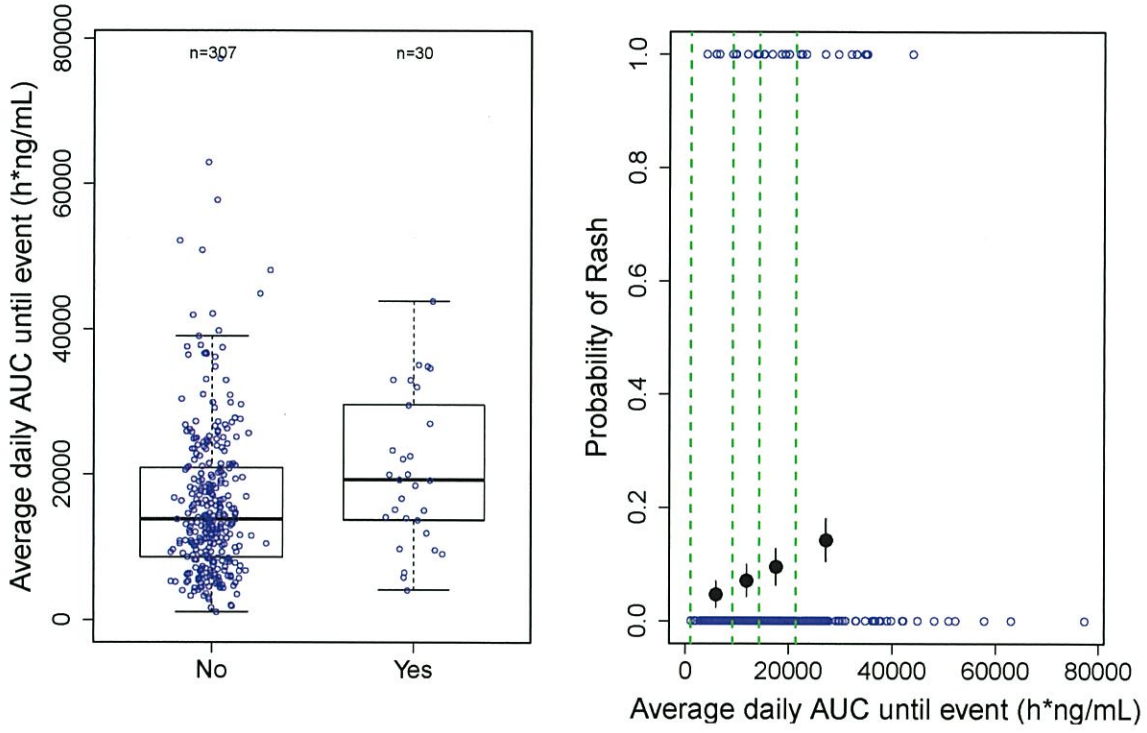


図 2.7.2.3-11　ブリグチニブの曝露量（有害事象が最初に発現するまでの時間平均一日 AUC）と Grade 2 以上の発疹の発現率との関係

出典：5.3.5.3-2　Figure 29

SE = standard error; sqrt; square root.

Left panel: Individual subjects are represented by an open blue circle. The median exposure is represented by the horizontal line in the middle of each box. The top and bottom ends of the box plot represent the 25th and 75th percentiles (the lower and upper quartiles, respectively). The bars extending from the ends of the box to the outermost data represent 1.5× IQR.

Right panel: Open blue circles represent the observed adverse events. The closed black symbols are the observed probability of overall response, and the error bars are SE (sqrt [P × (1-P)/N] for quantiles at [100 × 1/5th]percentiles, vertical dotted lines) of exposures (plotted at the median value within each quantile).

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

Brigatinib Dose Regimens	Mean Daily AUC at Steady State (h·ng/mL)	Estimated Probability (%)	95% Confidence Interval Estimated Probability (%)
60 mg QD	5660	4.45	(2.05, 9.39)
90 mg QD	8491	5.92	(3.38, 10.17)
180 mg QD	16981	9.53	(6.72, 13.35)
240 mg QD	22642	11.54	(7.92, 16.52)

出典：5.3.5.3-2　Table 24

3）その他の有害事象

ブリグチニブを投与した患者において、Grade 2 以上の CPK、リパーゼ、AST、ALT の上昇、並びに Grade 2 以上の高血糖、高血圧、及び徐脈に、臨床的に意味のある ER 関係は認められなかった。肺関連事象及び EOPE については、肺関連事象及び EOPE の有害事象数及び EOPE の時間推移の情報が限られているため、ER 関係を推定できなかった。

2.7.2.3.4 曝露－反応解析（AP26113-13-301 試験）

：添付資料番号 5.3.3.5-3（参考）

前述のベイズ推定モデルパラメータ（2.7.2.2.3.3）を使用して、AP26113-13-301 試験における個々の被験者のブリグチニブの曝露量を推定し、有効性及び安全性評価項目について ER 関係を評価した。本解析の主な目的は、ブリグチニブの曝露量と有効性評価項目、臨床的に関心があり選択された有害事象、ブリグチニブの減量が最初に発生するまでの時間との関係を評価することであった。

本解析の対象は、AP26113-13-301 試験のブリグチニブ群（A 群：90 mg QD→180 mg QD）に組み入れられた 137 例のうち、ブリグチニブが投与され血漿中ブリグチニブ濃度データが得られた 123 例であり、PFS と ORR の 123 例、iORR の 42 例（頭蓋内中枢神経系転移集団）、並びにすべての安全性評価項目の 123 例が含まれていた。解析データセットから除外したデータに関する理由の詳細は報告書の Table 29 に記載した。

ER 解析の対象となる 123 例の共変量の要約を表 2.7.2.3-11 に示す。

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

Covariate	N_{Cov}/N	Missing (%)	Median (range) or Categories (%)
Age (years)	123/123	0	57 (27, 85)
Log sum target lesion at baseline (mm)	122/123	0.813	3.92 (2.34, 5.4)
Sex	123/123	0	0/1: 48.8/51.2
Race	123/123	0	Asian/unknown/white: 43.1/1.63/55.3
Eastern Cooperative Oncology Group score	123/123	0	0/1/2: 39.8/56.1/4.07
Prior chemotherapy use	123/123	0	0/1: 71.5/28.5
Presence of brain metastases	123/123	0	0/1: 70.7/29.3
Smoking status	123/123	0	0/1/2/3/4/5: 60.2/21.1/13.8/3.25/0.813/0.813

出典：5.3.3.5-3　Table 13

ER: exposure-response

N_{Cov}/N refers to the number of patients for whom the covariate is reported/the total number of patients. Missing covariate values were imputed in the analysis dataset as described in Study 301 PopPK/ER Report Section 3.5.3. Sex (0 = female, 1 = male); prior chemotherapy use (0 = no, 1 = yes); presence of brain metastases (0 = no, 1 = yes); smoking status (0 = never; 1 = former-less than 20 per day; 2 = former-20 to 60 per day; 3 = former-unknown number per day; 4 = current-less than 20 per day; 5 = current-20 to 60 per day; 6 = current-unknown number per day). Patient ID AP26113-13-301-[redacted] had missing log sum target lesion at baseline.

2.7.2.3.4.1 ER モデル

ER 解析では、表 2.7.2.3-12 に示すブリグチニブの曝露量の評価指標を用いて有効性及び安全性評価項目との関係性を検討した。曝露量の評価指標を有効性及び安全性の結果並びに共変量データと統合した解析データセットを構築した。

曝露－有効性解析では、曝露量と PFS との関係性を Cox 比例ハザードモデルにより推定し、曝露量と ORR 及び iORR との関係性をロジスティック回帰モデルにより検討した。

曝露－安全性解析では、曝露量と対象となる Grade 3 以上及び Grade 2 以上の有害事象が発現する確率との関係性を検討した。また、ブリグチニブの減量が最初に発生するまでの時間の Kaplan-Meier 曲線も作成した。

表 2.7.2.3-12　ER 解析に用いた曝露量の評価指標

Endpoint	Type of Metric	Abbreviation
PFS	Dynamic AUC between successive disease assessment scans preceding progression for PFS or censoring	DTASCANPROG
PFS	Dynamic daily AUC preceding progression for PFS or censoring	DPROG
PFS	Time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding progression for PFS or censoring	TASCANPROG
ORR iORR	Time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for ORR/iORR	TASCANBR TASCANIBR
ORR iORR	Time-averaged AUC to the best confirmed response for ORR/iORR	TABR TAIBR
PFS	Time-averaged AUC to progression or censoring for PFS	TAPROG
Grade ≥2 or Grade ≥3 AEs, first occurrence of a dose reduction	Time-averaged AUC to the first occurrence of an AE (or to first brigatinib dose reduction) or the end of treatment in case of no event	TAX
Grade ≥2 or Grade ≥3 AEs	Averaged daily AUC across Days 8-14	

AE: adverse event; AUC: area under the concentration-time curve; DPROG: dynamic daily AUC preceding for PFS or censoring; DTASCANPROG: dynamic AUC between successive disease assessment scans preceding progression for PFS or censoring; iORR: intracranial objective response rate; ORR: objective response rate; PFS: progression-free survival; TABR: time-averaged AUC to the best confirmed response for ORR; TAIBR: time-averaged AUC to the best confirmed response for iORR; TAPROG: time-averaged AUC to progression or censoring for PFS; TASCANBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for ORR; TASCANIBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for iORR; TASCANPROG: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding progression for PFS or censoring; TAX: time-averaged AUC to the first occurrence of an AE (or to first brigatinib dose reduction) or the end of treatment in case of no event.

2.7.2.3.4.2 有効性に関する解析結果

(1) PFS

ブリグチニブの曝露量と PFS の関係性の評価には、複数の曝露量の評価指標を用いた（表 2.7.2.3-13）。曝露－PFS の最終モデルは、PFS の進行又は打ち切りより前の連続した疾患評価期間における動的 AUC（DTASCANPROG）として定義したブリグチニブの動的曝露量を考慮したモデルであった。他の ALK 阻害剤であるセリチニブの NSCLC における ER 解析で最近実証されたように、静的曝露量指標と比較して動的曝露量指標は治療中の減量をより適切に説明することから、ブリグチニブの動的曝露量指標は PFS により適した曝露量指標であると考えられた[3]。

ブリグチニブの曝露量の評価指標である DTASCANPROG に対する疾患の進行又は死亡の危険度に関する Cox 比例ハザードモデルの結果を表 2.7.2.3-13 に示す。ブリグチニブの曝露量（DTASCANPROG）は、疾患の進行又は死亡の危険度の有意な予測因子ではなかった（$p > 0.05$）。同様に、PFS の進行又は打ち切りより以前の動的一日 AUC（DPROG）と定義されたブリグチニブの曝露量と PFS との間にも統計学的に有意な関係は認められなかった（表 2.7.2.3-13）。これらの曝露 - PFS 解析の結果から、AP26113-13-301 試験でみられた曝露量の範囲全体でブリグチニブの有効性のベネフィットが得られることが示唆された。

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）

Brigatinib Exposure Metric	Endpoint [N (events)]	Coefficient (SE)	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Dynamic AUC between successive disease assessment scans preceding progression for PFS or censoring (DTASCANPROG)	PFS [123 (59)]	0.021 (0.012)	1.022 (0.999, 1.045)	0.08
Dynamic daily AUC preceding progression for PFS or censoring (DPROG)	PFS [123 (59)]	0.005 (0.013)	1.005 (0.98, 1.031)	0.69

出典：5.3.3.5-3　Table 18 及び Table 41

AUC: area under the concentration-time curve; PFS: progression-free survival; SE: standard error.

(2) ORR 及び iORR

ORR の最良の臨床反応以前の最後の 2 回の疾患評価の評価期間における時間平均の AUC（TASCANBR）と定義したブリグチニブの曝露量の四分位で層別化した ORR を表 2.7.2.3-14 に示した。クリゾチニブ群の奏効率も示した。全体では、ブリグチニブ群及びクリゾチニブ群の患者のそれぞれ 82.1%及び 63.0%が、完全奏効または部分奏効の確定 ORR に達していた。

iORR の最良の臨床反応以前の最後の 2 回の疾患評価の評価期間における時間平均の AUC（TASCANIBR）と定義したブリグチニブの曝露量の三分位で層別化した iORR を表 2.7.2.3-15 に要約した。クリゾチニブ群の奏効率も要約した。全体では、ブリグチニブ群及びクリゾチニブ群の患者のそれぞれ 73.8%及び 16.7%が、完全奏効または部分奏効の確定 iORR に達していた。ブリグチニブの曝露量の三分位値で層別化した iORR において、第 1 三分位と比較して第 2 及び第 3 三分位で増加する傾向が認められた。

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

		Brigatinib Exposure Quartile (TASCANBR)					Crizotinib
		Q1	Q2	Q3	Q4	Total	
ORR	N	31	31	30	31	123	135
	Responders, N (%)	27 (87.1)	25 (80.6)	25 (83.3)	24 (77.4)	101 (82.1)	85 (63.0)
	Median exposure (μg.h/mL/day)	10.0	15.2	20.5	31.9	16.9	NA
	Range of exposures (μg.h/mL/day)	1.52-12.3	12.4-16.9	17.2-23.5	24.1-64.9	1.52-64.9	NA

出典：5.3.3.5-3　Table 19

NA: not applicable; ORR: objective response rate; Q: quartile; TASCANBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for ORR.

Clinical responders defined by confirmed complete response or partial response.

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

		Brigatinib Exposure Tertile (TASCANIBR)				Crizotinib
		T1	T2	T3	Total	
iORR	N	14	14	14	42	48
	Responders, N (%)	8 (57.1)	11 (78.6)	12 (85.7)	31 (73.8)	8 (16.7)
	Median exposure (μg.h/mL/day)	9.62	16.4	25.2	16.4	NA
	Range of exposures (μg.h/mL/day)	5.15-12.6	12.9-21	21-36.7	5.15-36.7	NA

出典：5.3.3.5-3　Table 20

AUC: area under the concentration-time curve; iORR: intracranial objective response rate; NA: not applicable; T: tertile; TASCANIBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for iORR. Clinical responders defined by confirmed intracranial complete response or intracranial partial response.

ブリグチニブの曝露量と ORR（左図）及び iORR（右図）の奏効を達成する確率の関係（ロジスティック回帰モデル及び 95% CI）を図 2.7.2.3-12 に示した。ロジスティック回帰分析の結果、連続変数としてのブリグチニブの曝露量（TASCANBR）は ORR の統計学的に有意な予測因子ではなかった（p=0.108）。一方、ブリグチニブの曝露量（TASCANIBR）は iORR の統計学的に有意な予測因子であり（p=0.0486）、オッズ比が 1.125（95% CI：1.012、1.284）であったことから、曝露量の増加に伴い頭蓋内奏効率が増加する傾向が示唆された。iORR のロジスティック回帰モデルの追加の共変量解析では、統計学的に有意な共変量は特定されなかった。ロジスティック回帰モデルの結果を表 2.7.2.3-16 に示した。

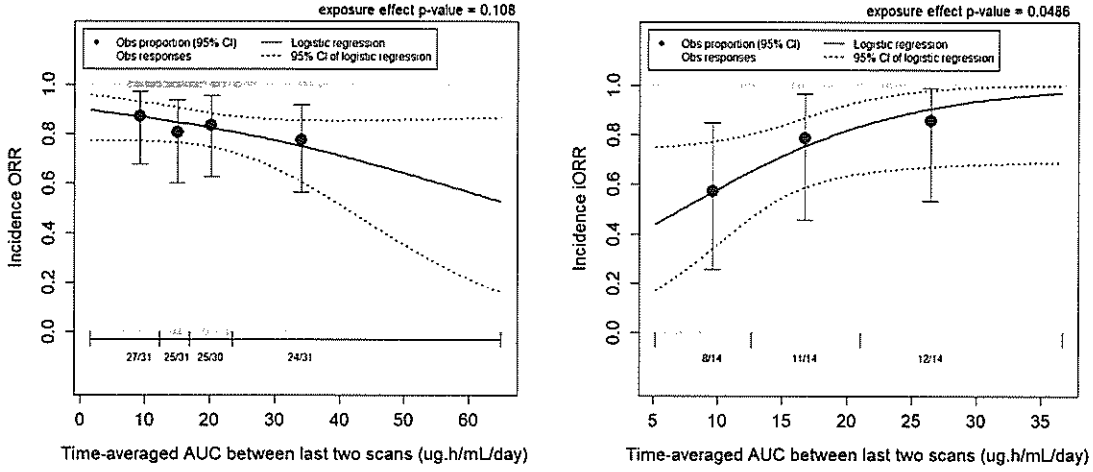


図 2.7.2.3-12　ブリグチニブの曝露量（ORR：TASCANBR 及び iORR：TASCANIBR）と ORR（左図）及び iORR（右図）の観察された発生率及び予測された発生の確率との関係（ロジスティック回帰モデル）

出典：5.3.3.5-3　Figure 14

AUC: area under the concentration-time curve; iORR: intracranial objective response rate; Obs: observed; ORR: objective response rate; TASCANBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for ORR; TASCANIBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for iORR. Dotted curves represent the 95% CI of the logistic regression model prediction. The horizontal black line separated by vertical black solid lines denotes the brigatinib exposure range in each quartile (ORR) and tertile (iORR). Black dots (vertical lines) represent the observed proportion of patients (95% CI) in each quartile (ORR) and tertile (iORR). N/N is the number of patients with events/total number of patients in each quartile (ORR) and tertile (iORR). Gray open circles represent observed individual data.

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）

Brigatinib Exposure Metric	Endpoint	Odds Ratio [a]	P-value
TASCANBR	ORR	0.968 (0.931, 1.008)	0.108
TASCANIBR	iORR	1.125 (1.012, 1.284)	0.0486

出典：5.3.3.5-3　Table 21

AUC: area under the concentration-time curve; iORR: intracranial objective response rate; ORR: objective response rate; TASCANBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for ORR; TASCANIBR: time-averaged AUC between the last 2 disease assessment scans preceding best confirmed response for iORR.

a Estimated odds ratio corresponding to an increase in brigatinib exposure of 1 μg.h/mL/day.

ORR 又は iORR の最良の臨床反応までの時間平均の一日 AUC（TABR 又は TAIBR）に基づく追加解析を行ったが、これらの曝露量の評価指標は ORR 又は iORR の統計的に有意な予測因子ではなかった。

2.7.2.3.4.3 安全性に関する解析結果

(1) Grade 3 以上及び Grade 2 以上の有害事象の発現割合

AP26113-13-301 試験のブリグチニブ群及びクリゾチニブ群の安全性評価項目ごとの患者数と有害事象の発現割合の概要を表 2.7.2.3-17 に示した。参考としてクリゾチニブ群での有害事象の発現割合も示した。曝露ー安全性解析データセットにおいて、ブリグチニブ群で発現割合が 10%を超える有害事象は、Grade 2 以上の高血圧（30.9%）、Grade 3 以上の血中 CPK 増加（26.0%）、Grade 2 以上のアミラーゼ上昇（19.5%）、Grade 3 以上のリパーゼ増加（17.9%）、Grade 2 以上の ALT 増加（14.6%）、及び Grade 2 以上の発疹（12.2%）であった。

表 2.7.2.3-17　曝露ー安全性解析集団における有害事象の発現割合

Safety Endpoint	Brigatinib Treatment		Crizotinib Treatment	
	Total Number of Patients	AE Rate N (%)	Total Number of Patients	AE Rate N (%)
CPK (Grade ≥3)	123	32 (26.0)	137	6 (4.4)
AST (Grade ≥3)	123	5 (4.1)	137	8 (5.8)
ALT (Grade ≥3)	123	6 (4.9)	137	17 (12.4)
Amylase (Grade ≥3)	123	10 (8.1)	137	6 (4.4)
Lipase (Grade ≥3)	123	22 (17.9)	137	14 (10.2)
Any AE (Grade ≥3)	123	64 (52.0)	137	45 (32.8)
Hyperglycemia (Grade ≥2)	123	2 (1.6)	137	1 (0.7)
Hypertension (Grade ≥2)	123	38 (30.9)	137	7 (5.1)
Bradycardia (Grade ≥2)	123	2 (1.6)	137	5 (3.6)
Rash (Grade ≥2)	123	15 (12.2)	137	1 (0.7)
AST (Grade ≥2)	123	10 (8.1)	137	17 (12.4)
ALT (Grade ≥2)	123	18 (14.6)	137	34 (24.8)
Amylase (Grade ≥2)	123	24 (19.5)	137	10 (7.3)
Pulmonary AEs (Grade ≥2)	123	2 (1.6)	137	2 (1.5)

出典：5.3.3.5-3　Table 22

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CPK: creatine phosphokinase.

Any AE included CPK, AST, ALT, amylase, lipase, hyperglycemia, hypertension, bradycardia, rash, or pulmonary events.

(2) Grade 3 以上及び Grade 2 以上の安全性評価項目の解析結果

安全性評価項目の ER 解析では、有害事象が最初に発現するまでの（有害事象が発現しなかった場合は総投与期間）時間平均 AUC（TAX）を用いて評価した。

有害事象ごとに有害事象の発現の有無における時間平均 AUC の分布を図 2.7.2.3-13（Grade 3 以上）及び図 2.7.2.3-14（Grade 2 以上）に示した。Grade 3 以上のリパーゼ増加及び Grade 2 以上の高血糖を除き、解析対象とした有害事象の発現がある患者及び発現がない患者におけるブリグチニブの曝露量はほぼ同じであり重複していた。

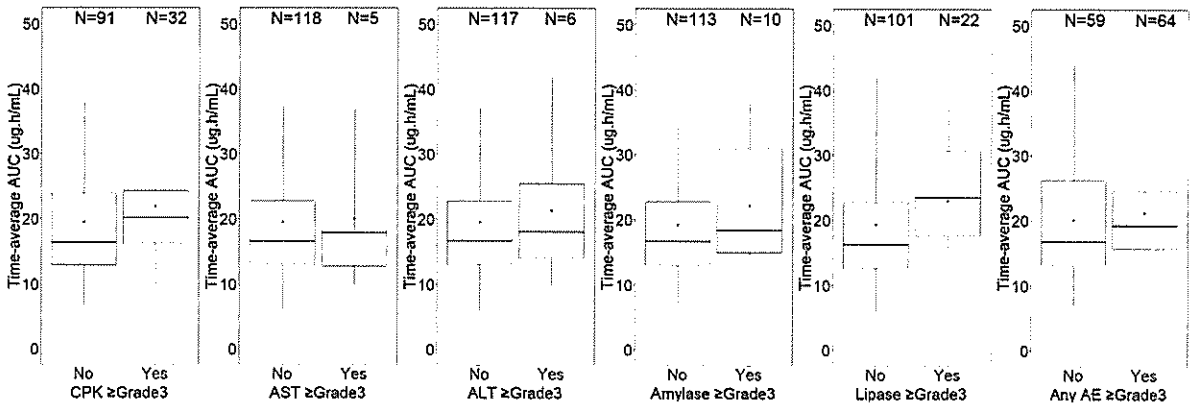


図 2.7.2.3-13　曝露－安全性評価対象集団における Grade 3 以上の有害事象の発現とブリグチニブの曝露量（TAX）

出典：5.3.3.5-3　Figure 15

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; CPK: creatine phosphokinase; TAX: time-averaged AUC to the first occurrence of an AE or the end of treatment in case of no event. Any AE Grade ≥3 included CPK, AST, ALT, amylase, lipase, hyperglycemia, hypertension, bradycardia, rash or pulmonary events.

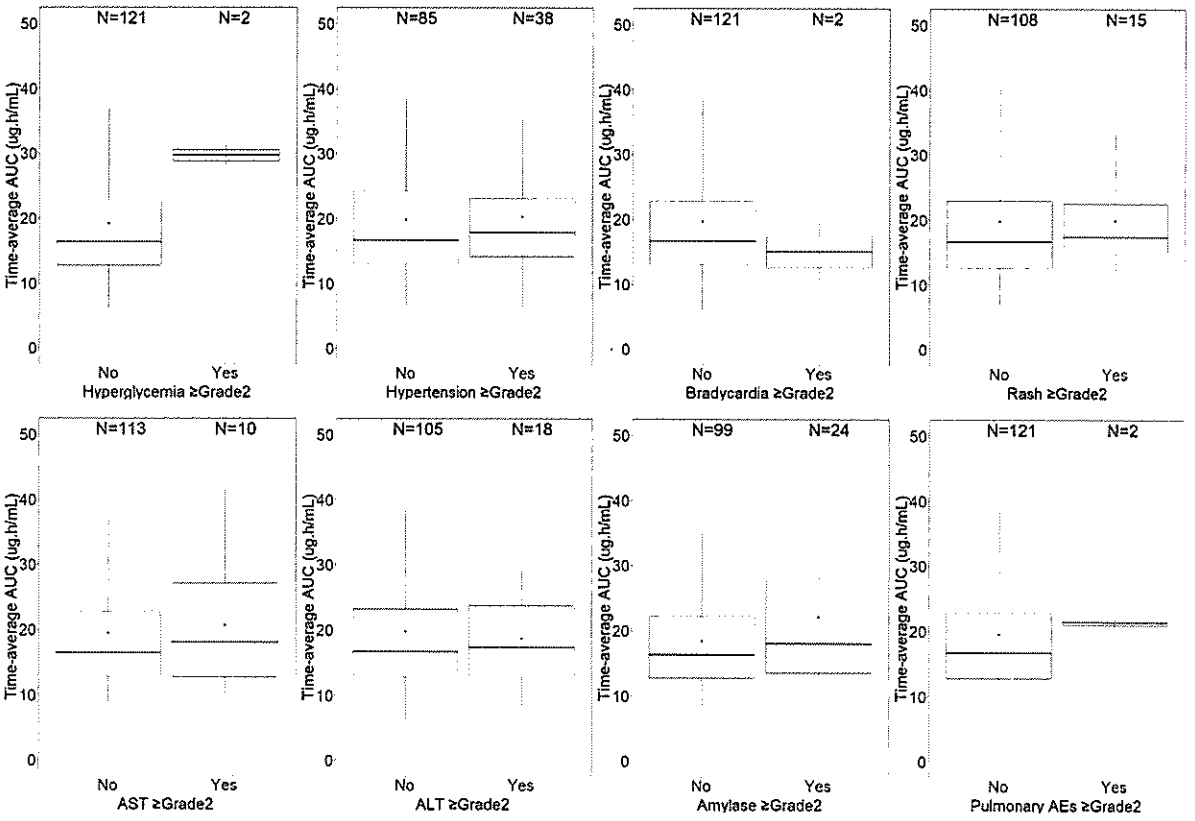


図 2.7.2.3-14　曝露－安全性評価対象集団における Grade 2 以上の有害事象の発現とブリグチニブの曝露量（TAX）

出典：5.3.3.5-3　Figure 16

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; TAX: time-averaged AUC to the first occurrence of an AE or the end of treatment in case of no event.

個々のデータにロジスティック回帰モデルを適用し、ブリグチニブの曝露の影響を定量化した。

ブリグチニブの曝露量の四分位で層別化した各有害事象の発現率とロジスティック回帰モデルにより予測された発現確率を図 2.7.2.3-15（Grade 3 以上）及び図 2.7.2.3-16（Grade 2 以上）に示した。また、ロジスティック回帰分析で得られた有害事象の発現確率に対する曝露量の影響のオッズ比及び p 値を表 2.7.2.3-18 に示した。ロジスティック回帰分析の結果、評価した全ての安全性評価項目に対して明確な曝露量の影響は認められなかった（p >0.05）。オッズ比は 1 に近い値を示し、95% CI は有害事象の発現率にかかわらず全ての安全性評価項目で 1 を含んでいた。

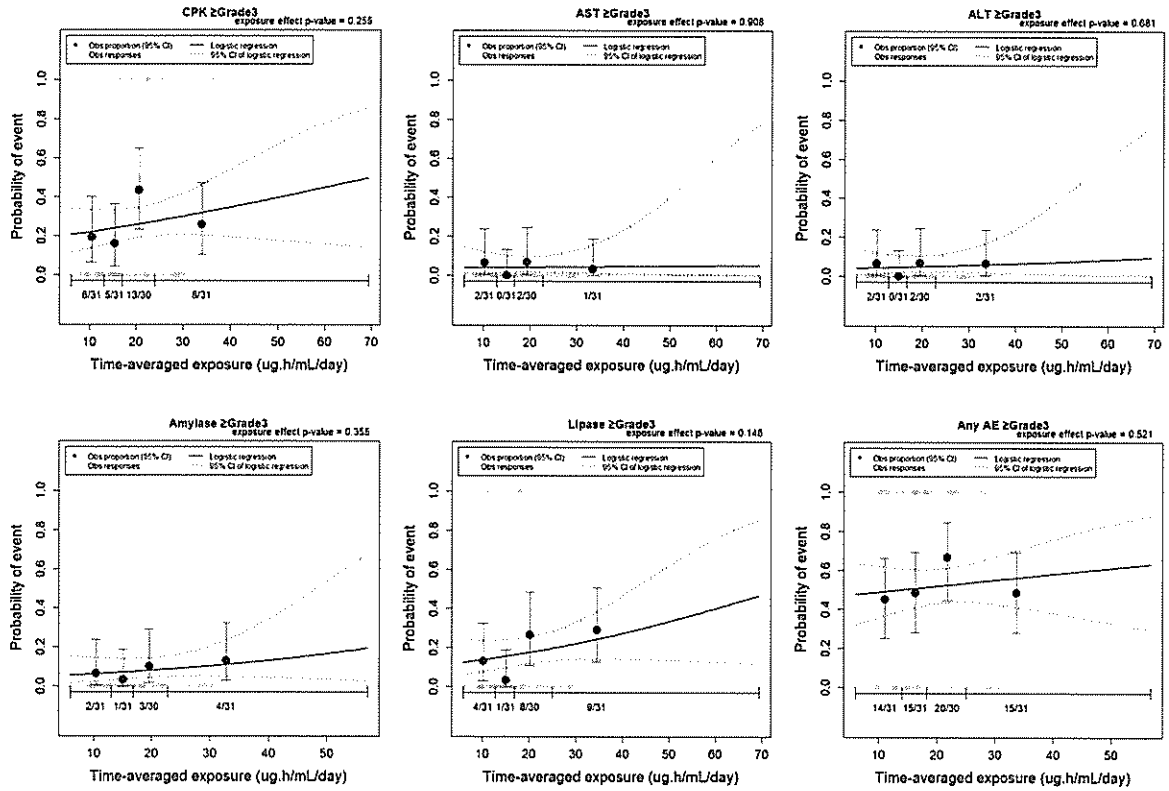


図 2.7.2.3-15　ブリグチニブの曝露量（TAX）と Grade 3 以上の有害事象の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル）

出典：5.3.3.5-3　Figure 17

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; CPK: creatine phosphokinase; TAX: time-averaged AUC to the first occurrence of an AE or the end of treatment in case of no event. Any AE included CPK, AST, ALT, amylase, lipase, hyperglycemia, hypertension, bradycardia, rash, or pulmonary events. Dotted curves represent the 95% CI of the logistic regression model prediction. The horizontal black line separated by vertical black solid lines denotes the brigatinib exposure range in each quartile. Black dots (vertical lines) represent the observed proportion of patients (95% CI) in each quartile. N/N is the number of patients with events/total number of patients in each quartile. Gray open circles represent observed individual data.

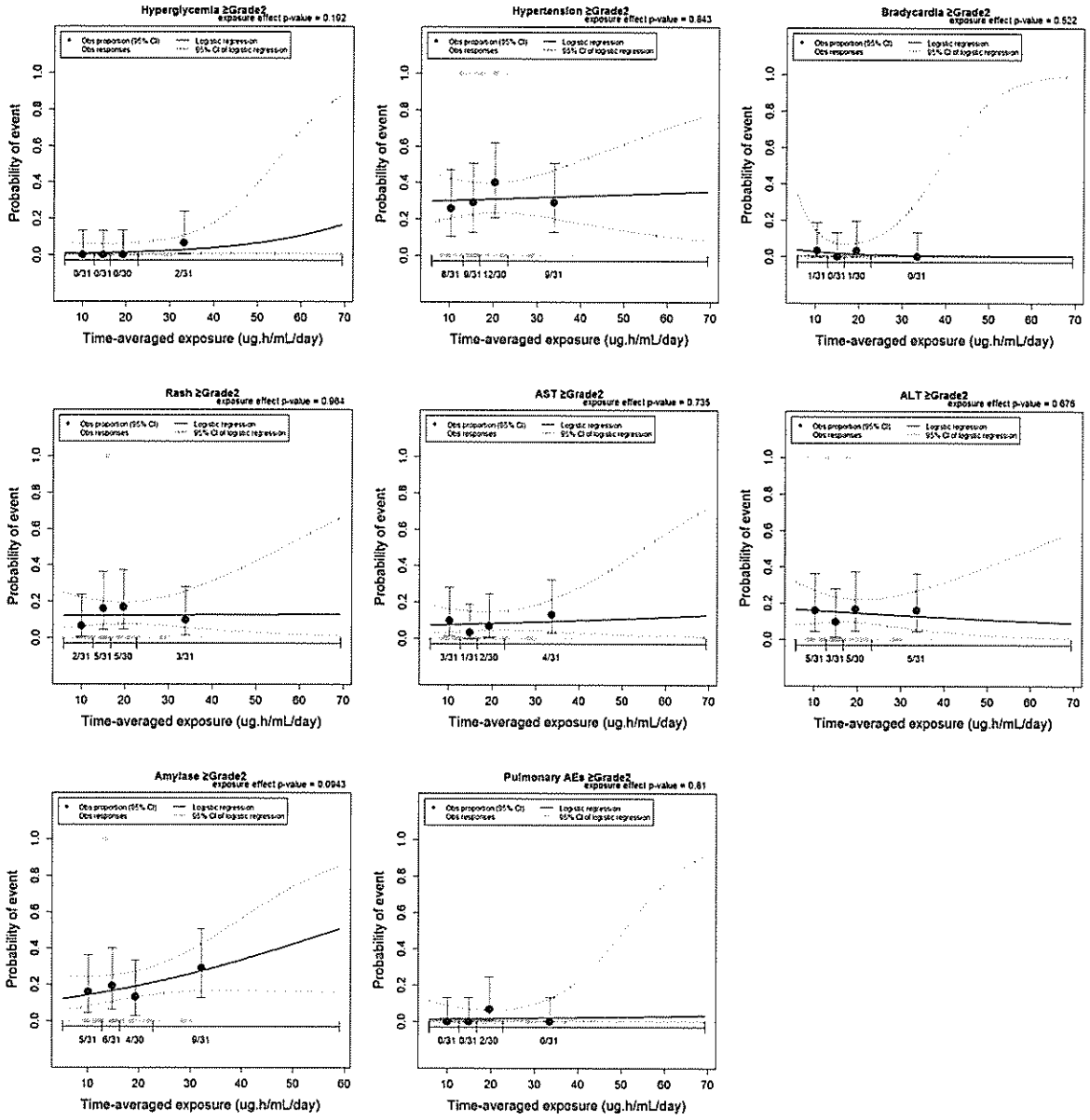


図 2.7.2.3-16　ブリグチニブの曝露量（TAX）と Grade 2 以上の有害事象の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル）

出典：5.3.3.5-3　Figure 18

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the oncentration-time curve; TAX: time-averaged AUC to the first occurrence of an AE or the end of treatment in case of no event.

Dotted curves represent the 95% CI of the logistic regression model prediction. The horizontal black line separated by vertical black solid lines denotes the brigatinib exposure range in each quartile. Black dots (vertical lines) represent the observed proportion of patients (95% CI) in each quartile. N/N is the number of patients with events/total number of patients in each quartile. Gray open circles represent observed individual data.

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）

Safety Endpoint	Odds Ratio (95% CI) [a]	P-value
CPK (Grade ≥3)	1.021 (0.984, 1.060)	0.255
AST (Grade ≥3)	1.005 (0.903, 1.075)	0.908
ALT (Grade ≥3)	1.015 (0.931, 1.077)	0.681
Amylase (Grade ≥3)	1.028 (0.963, 1.086)	0.355
Lipase (Grade ≥3)	1.029 (0.988, 1.070)	0.146
Any AE (Grade ≥3)	1.012 (0.975, 1.053)	0.521
Hyperglycemia (Grade ≥2)	1.056 (0.950, 1.143)	0.192
Hypertension (Grade ≥2)	1.004 (0.966, 1.040)	0.843
Bradycardia (Grade ≥2)	0.926 (0.675, 1.077)	0.522
Rash (Grade ≥2)	1.001 (0.944, 1.048)	0.964
AST (Grade ≥2)	1.010 (0.944, 1.063)	0.735
ALT (Grade ≥2)	0.989 (0.931, 1.036)	0.676
Amylase (Grade ≥2)	1.038 (0.993, 1.085)	0.0943
Pulmonary AEs (Grade ≥2)	1.014 (0.856, 1.109)	0.810

出典：5.3.3.5-3　Table 26

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; CPK: creatine phosphokinase; TAX, time-averaged AUC to the first occurrence of an AE or the end of treatment in case of no event. Any AE included CPK, AST, ALT, amylase, lipase, hyperglycemia, hypertension, bradycardia, rash, or pulmonary events.
a Estimated odds ratio corresponding to an increase in brigatinib exposure of 1 μg.h/mL/day.

曝露量と安全性の関係について、ブリグチニブの曝露量の評価指標として Day 8 から Day 14 までの平均一日 AUC を用いた検討も行った。この曝露量の評価指標は、ブリグチニブの 90 mg から 180 mg への増量後の期間の初期の曝露量を代表するものとして、曝露量と有害事象との潜在的な関係の検討に用いた。この曝露－安全性解析の結果、ブリグチニブの曝露量は、Grade 3 以上のリパーゼ増加（$p = 0.0389$）及び Grade 2 以上のアミラーゼ上昇（$p = 0.016$）が発現する確率に対してのみ統計学的に有意な予測因子であり、これらの 2 つの有害事象ではブリグチニブの曝露量が高いほど有害事象が発現する確率が増加した（表 2.7.2.3-19 及び図 2.7.2.3-17）。ブリグチニブの曝露量と Grade 3 以上のリパーゼ増加及び Grade 2 以上のアミラーゼ上昇が発現する確率との関係について、追加の共変量は確認されなかった。Day 8 から Day 14 までの平均一日 AUC を考慮した最終ロジスティック回帰モデルでは、90 mg QD、120 mg QD 及び 180 mg QD でのブリグチニブ投与後の Grade 3 以上のリパーゼ増加の発現確率は各々11.2%、12.8%及び 16.6%であり、Grade 2 以上のアミラーゼ上昇の発現確率は各々11.4%、13.2%及び 17.8%であった。これらの結果は、治療中にこれらの有害事象が発現した患者に対して減量を推奨する現在の注意喚起を支持するものであった。

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）

Safety Endpoint	Odds Ratio (95% CI) [a]	P-value
CPK (Grade ≥3)	0.989 (0.942, 1.033)	0.633
AST (Grade ≥3)	0.994 (0.878, 1.083)	0.912
ALT (Grade ≥3)	1.014 (0.919, 1.091)	0.748
Amylase (Grade ≥3)	1.041 (0.976, 1.101)	0.182
Lipase (Grade ≥3)	1.049 (1.002, 1.099)	0.0389
Any AE (Grade ≥3)	1.007 (0.969, 1.048)	0.730
Hyperglycemia (Grade ≥2)	1.074 (0948, 1.194)	0.182
Hypertension (Grade ≥2)	0.985 (0.94, 1.027)	0.497
Bradycardia (Grade ≥2)	0.949 (0.719, 1.101)	0.622
Rash (Grade ≥2)	0.993 (0.928, 1.05)	0.829
AST (Grade ≥2)	1.011 (0.937, 1.074)	0.750
ALT (Grade ≥2)	0.977 (0.912, 1.033)	0.449
Amylase (Grade ≥2)	1.057 (1.011, 1.107)	0.016
Pulmonary AEs (Grade ≥2)	0.983 (0.78, 1.118)	0.845

出典：5.3.3.5-3　Table 47

AE: adverse event; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUC: area under the concentration-time curve; CPK: creatine phosphokinase.

Any AE included CPK, AST, ALT, amylase, lipase, hyperglycemia, hypertension, bradycardia, rash, or pulmonary events.

a Estimated odds ratio corresponding to an increase in brigatinib exposure of 1 μg.h/mL/day.

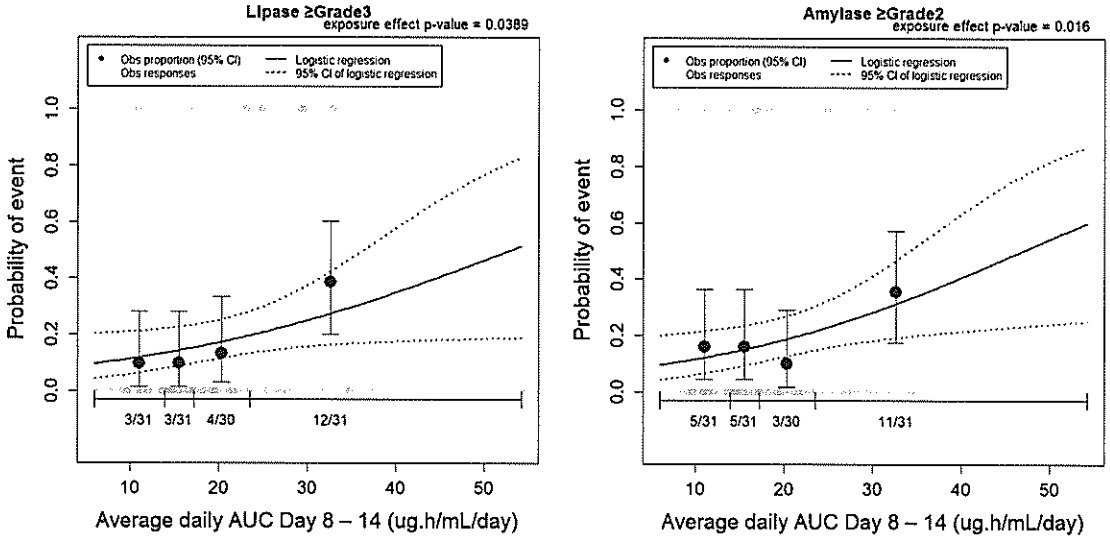


図 2.7.2.3-17　ブリグチニブの曝露量（Day 8 から Day 14 までの平均一日 AUC）と Grade 3 以上のリパーゼ増加（左図）及び Grade 2 以上のアミラーゼ上昇（右図）の発現率及び予測された発現確率との関係（ロジスティック回帰モデル）

出典：5.3.3.5-3　Figure 27、Figure 28

AUC, area under the concentration-time curve; Obs: observed.

Dotted curves represent the 95% CI of the logistic regression model prediction. The horizontal black line separated by vertical black solid lines denotes the brigatinib exposure range in each quartile. Black dots (vertical lines) represent the observed proportion of patients (95% CI) in each quartile. N/N is the number of patients with events/total number of patients in each quartile. Gray open circles represent observed individual data.

2.7.2.3.4.4 減量が最初に発生するまでの時間に関する解析結果

減量が発生しない確率を経時的に検討するためにKaplan-Meier曲線を作成した。治療により層別化したKaplan-Meier曲線を図2.7.2.3-18に、減量が最初に発生するまでの時間平均AUC（TAX）の四分位で層別化したKaplan-Meier曲線を図2.7.2.3-19に示した。ブリグチニブの曝露量（TAX）で層別化したKaplan-Meier曲線において、減量が最初に発生するまでの時間に対して曝露量が明確に影響を及ぼす傾向はみられなかった。

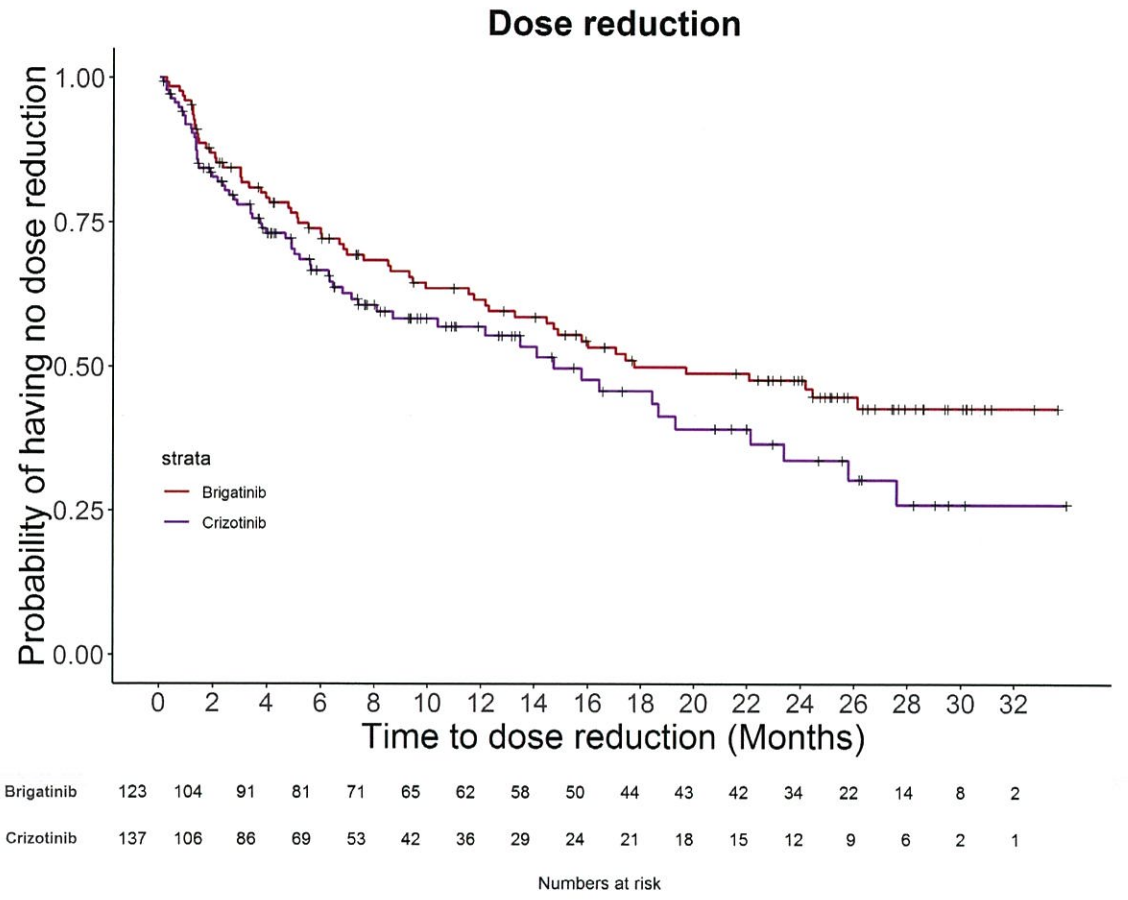


図2.7.2.3-18　AP26113-13-301試験の治療群（ブリグチニブ群及びクリゾチニブ群）で層別化した最初の減量までの時間のKaplan-Meier曲線

出典：5.3.3.5-3　Figure 19

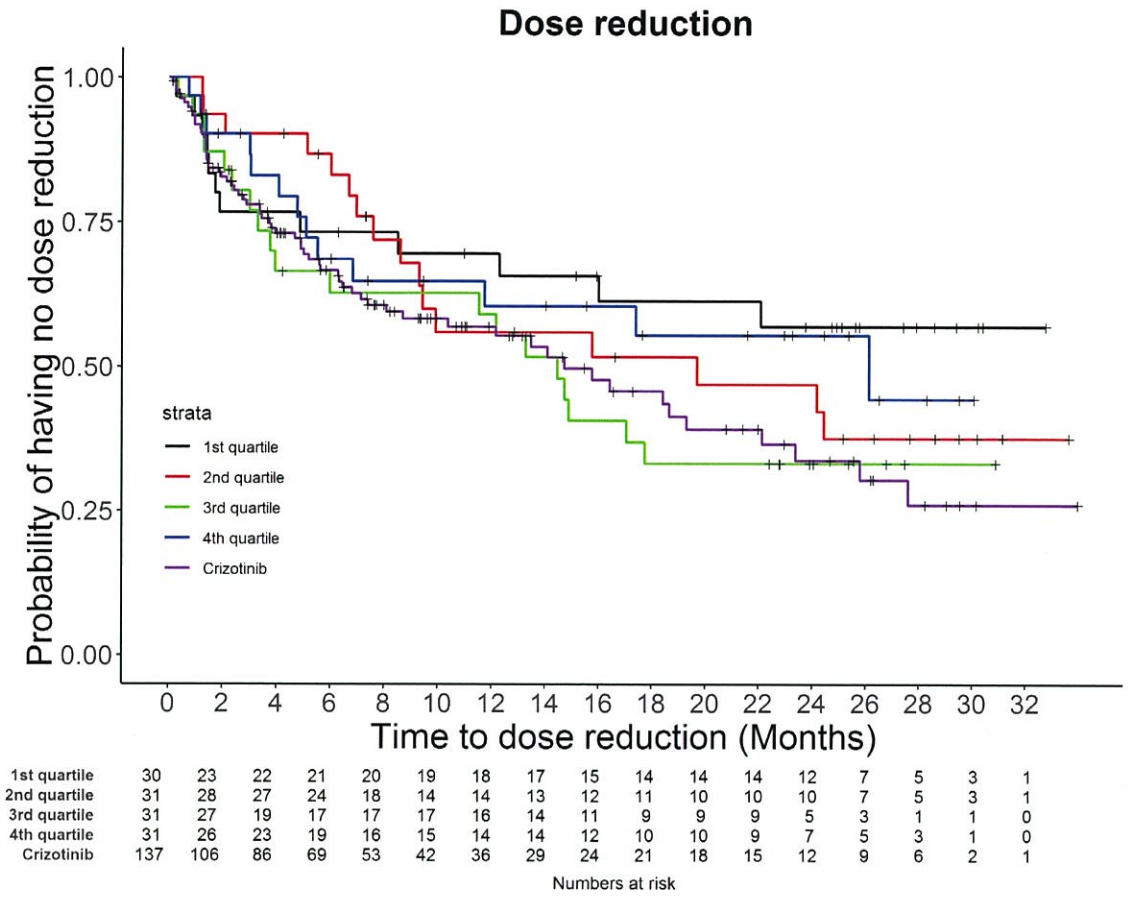


図 2.7.2.3-19　ブリグチニブの曝露量（TAX）の四分位で層別化した最初の減量までの時間の Kaplan-Meier 曲線（AP26113-13-301 試験の投与群クリゾチニブ群との比較）

出典：5.3.3.5-3　Figure 20

AUC: area under the concentration-time curve; TAX: time-averaged AUC to the first brigatinib dose reduction.

2.7.2.3.5 薬物動態学的特性

2.7.2.3.5.1 吸収

ブリグチニブは静脈内投与された経験がなく、絶対的バイオアベイラビリティの評価は行っていない。*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者にブリグチニブを経口投与したとき、健康被験者と同様に概して投与後 2 時間で最高血漿中濃度に到達し、単回投与時及び定常状態時のいずれにおいても、ブリグチニブの曝露量（C_{max} 及び AUC）は 30～240 mg の用量範囲で用量依存的に増加した（AP26113-11-101 試験）。食事の影響を検討する試験（AP26113-13-103 試験及び AP26113-16-109 試験、2.7.1）では、高脂肪食摂取後にブリグチニブの血漿中 C_{max} は 24%～13%低下し、t_{max} は 3.5～3.0 時間延長したものの、これらの吸収速度の変化はブリグチニブの全身曝露量（AUC_{last} 及び AUC_{∞}）に影響を及ぼさないことが示された。したがって、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。また、ピボタル試験においても食事制限は設けなかった。

2.7.2.3.5.2 分布

進行期 NSCLC 患者にブリグチニブの臨床推奨用量である 180 mg QD を投与したときの定常状態におけるブリグチニブの V_z/F の幾何平均値（CV%）は、306.6 L（58.2%）であった（AP26113-11-101 試験）。ブリグチニブの in vitro における血漿蛋白結合率は 65.7%であった（2.6.4.4.1）。AP26113-15-107 試験及び AP26113-15-108 試験でブリグチニブを投与した健康被験者から採取した血漿を用いた ex vivo での血漿蛋白結合率は、2 試験共に in vitro での結果よりも高く、それぞれ 91.5%及び 90.8%であった。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）。また、ブリグチニブは P-gp、BCRP 及び OATP1A2 の基質であるが、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2K、BSEP 又は NTCP の基質ではない（2.6.4.7.3）。

2.7.2.3.5.3 代謝

ヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞におけるブリグチニブの主要代謝経路は、M36（N-脱メチル化体；AP26123）を生成する N-脱メチル化であった。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（2.6.4.5.1）。

進行期 NSCLC 患者へブリグチニブを単回及び反復投与したとき、定常状態における 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。180 mg QD コホートでは、$t_{1/2z}$ の幾何平均値がブリグチニブで 23.9 時間であったのに対し、AP26123 では 30.9 時間であった。なお、C1D1 及び C2D1 における代謝物 AP26123 の薬物動態学的パラメータの要約統計量は、AP26113-11-101 試験総括報告書の付録 16.1.14 に提示した（AP26113-11-101 試験）。

男性健康被験者 6 例に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg（3.70 MBq）を単回経口投与し、投与後 216 時間又は退院基準を満たすまで（投与後 10～14 日、被験者によって異なる）生体試料（血液、尿、糞便）を連続採取した（AP26113-13-104 試験）。各試料中の代謝物の割合を表 2.7.2.3-20 に示した。

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）

代謝物 ID	推定代謝物構造	プール試料中の放射能の割合（%）(a)		
		血漿 0～24 時間	尿(b) 0～240 時間	糞便(c) 0～240 時間
M25（AP32830）	N-酸化体	--	--	0.59
M27	酸化体	--	--	1.04
M28	不飽和化＋GSH 抱合＋Glu 及び Gly 脱離（システイン抱合体）	--	--	14.03
M36（AP26123）	N-脱メチル化体	3.5	6.17	39.13
M41	メチル化体	1.5	--	--
ブリグチニブ（未変化体）	--	91.5	85.57	40.91

出典：ARP611　Table 5, Table 6
(a) 各試料で総放射能量の 0.5%超を含むピークのみを記載
(b) 尿中から回収された総放射能量は、投与放射能量の 24.99 ± 1.89%であった
(c) 糞便中から回収された総放射能量は、投与放射能量の 64.76 ±2.36%であった
-- 各試料において総放射能量の 0.5%未満又は検出せず

ヒト血漿中代謝物プロファイルは、投与後 0.5～48 時間までの異なる時点において質的及び量的に同様であった。血漿中の主な放射能成分は未変化体であり、加えて 2 つの代謝物 M36（N-脱メチル化体、AP26123）及び M41（メチル化体）が微量検出された。投与後 0～24 時間にわたりプールした血漿中において、未変化体、M36 及び M41 は、血漿中総放射能のそれぞれ 91.5%、3.5%及び 1.5%であった。投与後 0～336 時間にわたる血漿中総放射能に対するブリグチニブの AUC_{∞}の比（AUCR）が 0.949 であったことから、他の代謝物をすべて合わせたとしても、代謝物は血漿中総放射能のわずか 5%に過ぎないことが示された。

投与後 0～240 時間にわたりプールした尿中での主な放射能成分は未変化体であり、尿中総放射能の 85.57%を占め、唯一検出された代謝物 M36（N-脱メチル化体、AP26123）は尿中総放射能の 6.17%であった。投与後 0～240 時間にわたりプールした糞便中での主な放射能成分は未変化体であり、糞便中総放射能の 40.91%であった。糞便中で検出された代謝物は、M36（N-脱メチル化体、AP26123）、M28（システイン抱合体）、M25（N-酸化体：AP32830）及び M27（酸化体）であり、それぞれ糞便中の総放射能の 39.13%、14.03%、1.04%及び 0.59%であった。

ヒトにおけるブリグチニブの推定代謝経路を図 2.7.2.3-20 に示した。ヒトにおけるブリグチニブの主要代謝経路は、M36（N-脱メチル化体；AP26123）及び M28（システイン抱合体）を生成する N-脱メチル化及びシステイン抱合であった。経口投与した[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg のうち、47.87%、26.88%及び 9.09%の放射能がそれぞれ未変化体、M36 及び M28 として尿中及び糞便中に排泄された。糞便中のみに認められたブリグチニブが胆汁中分泌又は腸管内分泌により排泄されるかどうかに応じて、N-脱メチル化及びシステイン抱合のブリグチニブの総クリアランスに対する定量的な寄与率は、それぞれ 30%～40%及び 10%～14%の範囲にあると推定される。

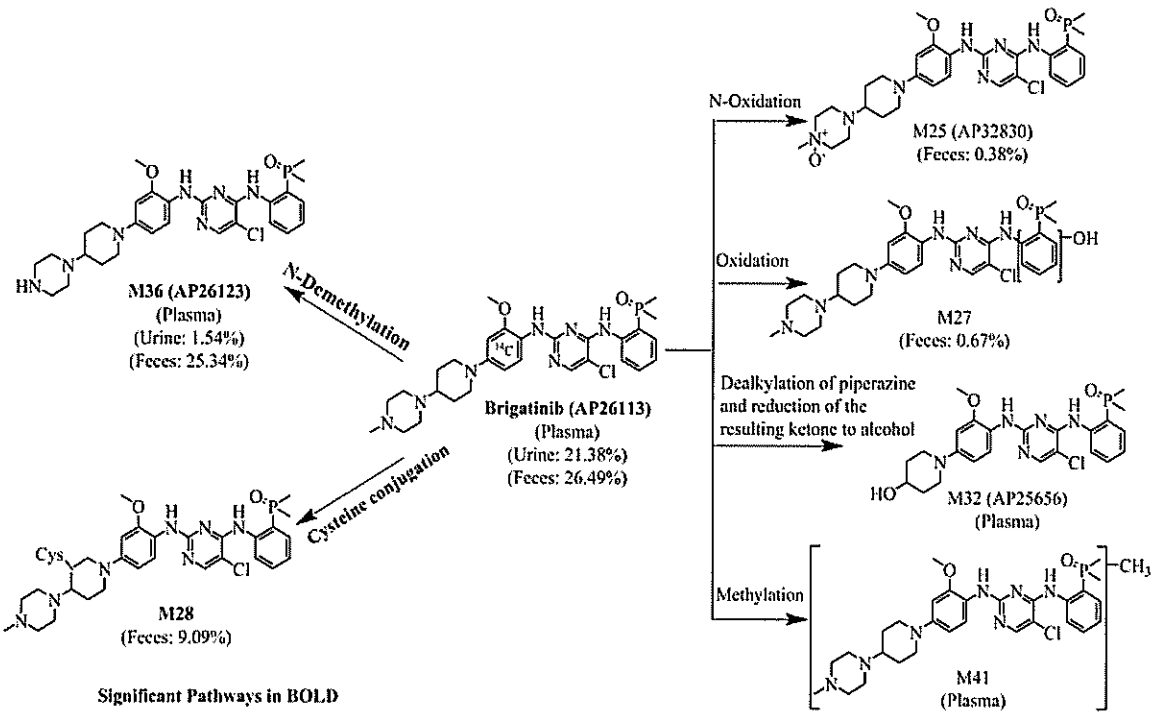


図 2.7.2.3-20　男性健康被験者に[^{14}C]ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与したときのブリグチニブの推定代謝経路（AP26113-13-104 試験）

出典：報告書 ARP611　Figure 6
数値は尿及び糞中に回収された各成分の投与放射能量に対する割合を示す

2.7.2.3.5.4 排泄

進行期 NSCLC 患者にブリグチニブの臨床推奨用量である 180 mg QD を投与したときの定常状態におけるブリグチニブの CL/F_{ss} の幾何平均値（CV%）は 8.88 L/h（47.1%）であった。また、このときの $t_{1/2z}$ は 23.9 時間であり、累積係数は 2.1 であった（AP26113-11-101 試験）。

男性健康被験者 6 例に[^{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放射能の総回収率は 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（AP26113-13-104 試験）。

2.7.2.3.6 内因性要因

2.7.2.3.6.1 性別による影響

性別がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の性別はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。性別を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、男女間での差は個体間変動よりも小さかった。したがって、ブリグチニブの曝露量に対して性別は影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.2.3）。

2.7.2.3.6.2 年齢による影響

年齢がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の年齢はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。年齢を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、年齢の中央値（51.5 歳）において予測された AUC に対して年齢の 5 又は 95 パーセンタイル（それぞれ 26 歳又は 72.9 歳）において推定された AUC はそれぞれ 24%低下及び 20%増加することが予想された。180 mg QD で投与された被験者の定常状態における AUC の個体間変動（%CV）が約 60%であることを考慮すると、年齢によるブリグチニブの AUC の変動は臨床的には重要でないと考えられた（2.7.2.2.3）。

2.7.2.3.6.3 体重による影響

体重がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の体重はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。体重を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、体重の中央値（73 kg）において予測された AUC に対して体重の 5 又は 95 パーセンタイル(それぞれ 48.9 kg 又は 104 kg)において推定された AUC はそれぞれ 18%増加及び 23%低下することが予想された。180 mg QD で投与された被験者の定常状態における AUC の個体間変動（%CV）が約 60%であることを考慮すると、体重によるブリグチニブの AUC の変動は臨床的には重要でないと考えられた（2.7.2.2.3）。

2.7.2.3.6.4 人種による影響

人種がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の人種はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。人種を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、白人と黒人、白人とアジア人、及び白人とその他の人種間での差は個体間変動よりも小さかった。したがって、ブリグチニブの曝露量に対して人種は影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.2.3）。

さらに、上記の海外臨床試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデル（2.7.2.2.3）及び国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）で得られた薬物濃度データを用いて、ベイズ推定により日本人患者におけるブリグチニブの薬物動態を評価し、海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験）の西洋人（アジア人を除く全人種）患者における薬物動態と比較した（添付資料番号 5.3.3.5-2）。本解析の対象は、Brigatinib-2001 試験でブリグチニブが投与され血漿中ブリグチニブ濃度データが得られた全 72 例であった。Brigatinib-2001 試験の日本人患者 72 例と AP26113-13-201 試験の西洋人患者 137 例の共変量分布は、両試験間で全般的に同じ範囲を示した。ALT については日本人患者で約 2 倍低かったものの、他の肝臓に関連するバイオマーカー（AST、ビリルビン）は両試験間で同様であった。

Brigatinib-2001 試験の日本人患者及び AP26113-13-201 試験の外国人患者から得られた定常状態におけるブリグチニブ濃度実測値を用量で標準化した時の濃度推移を図 2.7.2.3-21 に示した。日本人患者におけるブリグチニブの濃度推移（黒線）は西洋人患者における濃度推移

（灰色線）範囲の上位に位置しているものの全体的に重複しており、日本人患者と外国人患者でブリグチニブの曝露は同様であった。

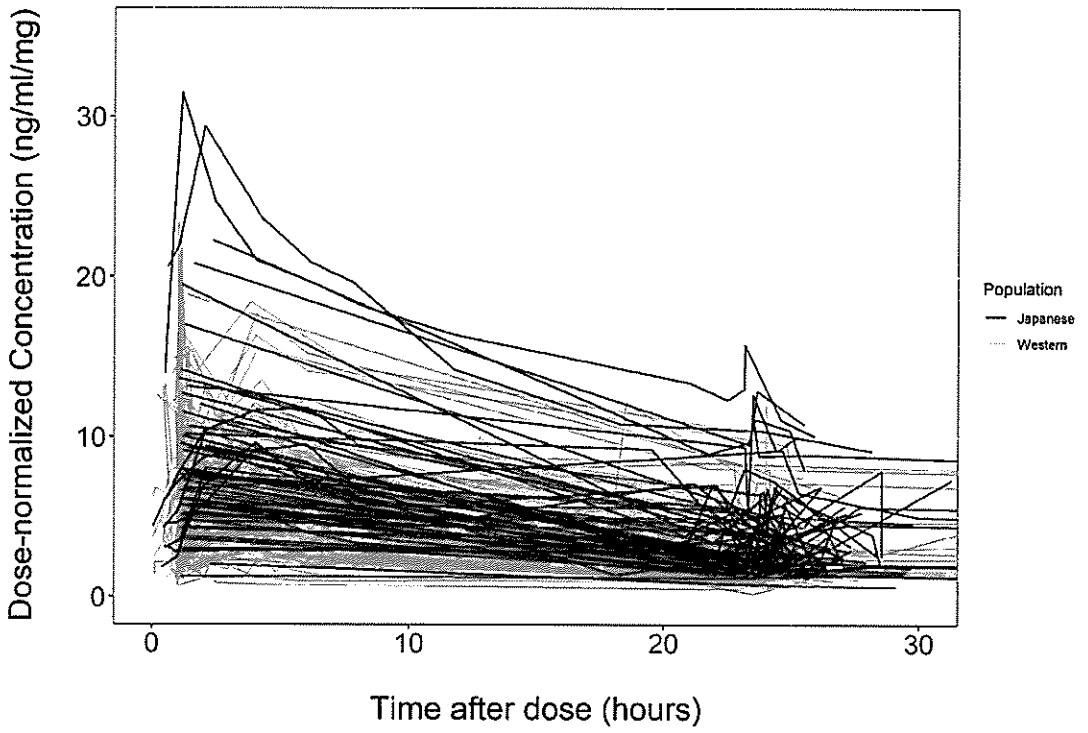


図 2.7.2.3-21　Brigatinib-2001 試験（日本人）及び AP26113-13-201 試験（外国人）で得られた定常状態におけるブリグチニブの濃度（実測値）を用量で標準化したときの濃度推移

出典：5.3.3.5-2　Figure 3

Study Brigatinib-2001: Samples from Cycle 1, Day 15 onward included; Study 201: Samples from Cycle 2 onward included

Brigatinib-2001 試験及び AP26113-13-201 試験で事後推定のための十分なデータが得られた被験者について、既存の母集団薬物動態モデルを用いたベイズ推定により、180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの一日曝露量（AUC）を算出した。試験ごとの AUC の推定値のヒストグラムを図 2.7.2.3-22 に、要約統計量を表 2.7.2.3-21 に示した。一日曝露量の平均値は西洋人患者に比べて日本人患者で若干高かったものの、90%予測区間の大部分は重なっていた。

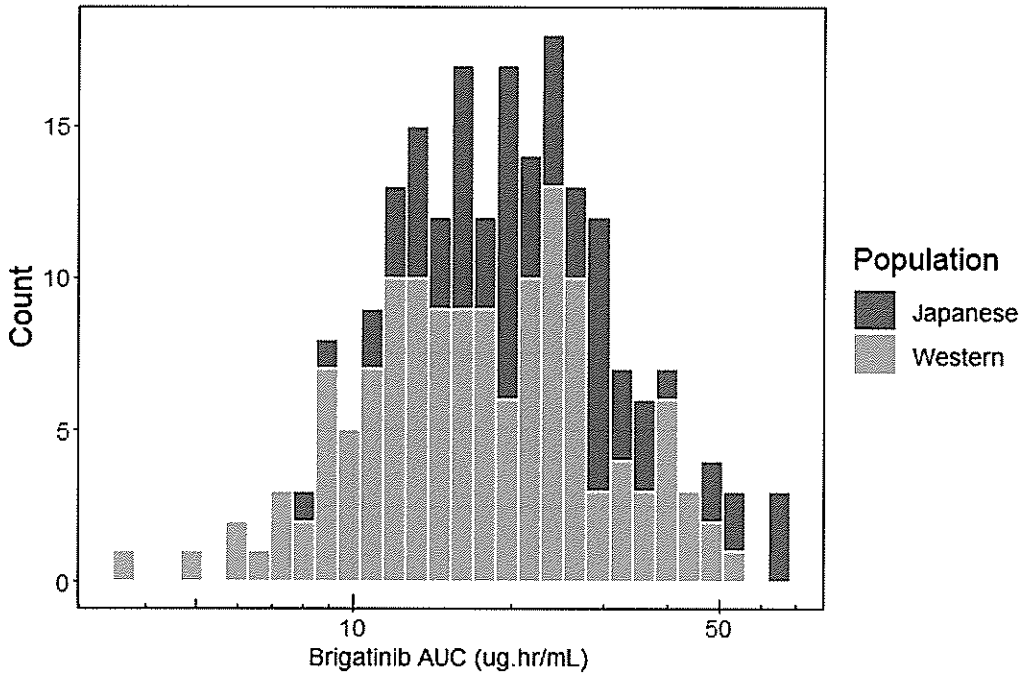


図 2.7.2.3-22　Brigatinib-2001 試験（日本人）及び AP26113-13-201 試験（西洋人）における 180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC の推定値のヒストグラム

出典：5.3.3.5-2　Figure 9

Distribution of the Brigatinib steady-state AUC calculated with post hoc clearance and a dose of 180 mg.

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）

Population	N	Mean	SD	GeoMean	90% Prediction Interval
Brigatinib-2001 (Japanese)	72	24.8	13.3	22.1	[11.5; 54.1]
AP26113-13-201 (Western)	137	19.8	10.3	17.3	[7.58; 40.8]

出典：5.3.3.5-2　Table 8

Abbreviation: AUC = area under the concentration-time curve calculated with post hoc clearance and a dose of 180 mg; N: number of patients

180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC の推定値と人種（西洋人 vs.日本人）との関係性を、人種を予測因子とした線形回帰モデルを用いて検討した。AUC の推定値の相対差は、西洋人患者と比較して日本人患者で+25%であり、AUC の推定値の個体間変動を下回った。このことから、日本人と西洋人間でブリグチニブの曝露量（AUC）に臨床的に意味のある差はないことが確認された。

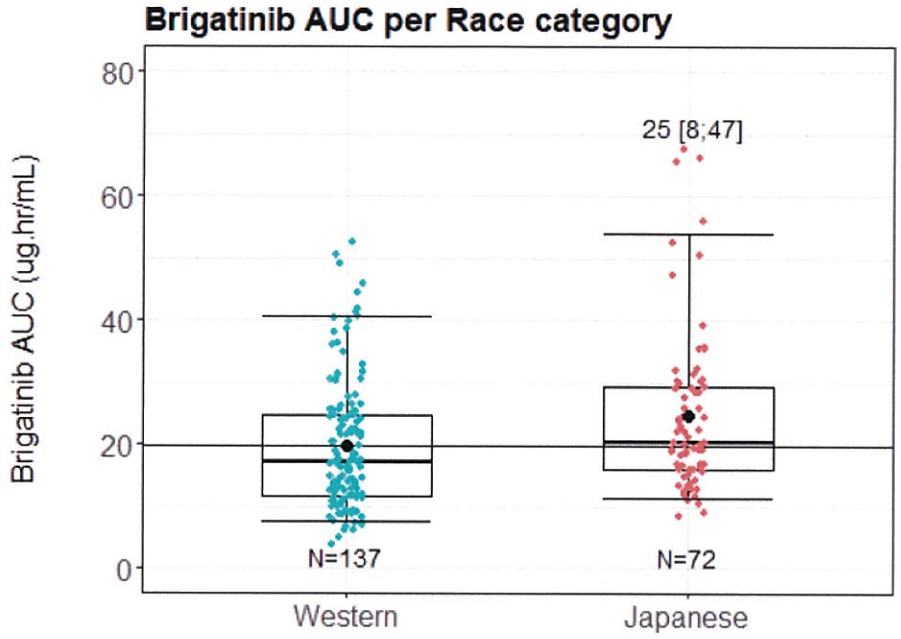


図 2.7.2.3-23　西洋人及び日本人における 180 mg QD 投与時の定常状態におけるブリグチニブの AUC 推定値

出典：5.3.3.5-2　Figure 11

Red and blue dots represent the individual exposure value in Japanese and Western patients, respectively. Black horizontal line is the mean exposure of the reference population. Black dots are the mean exposure in the each subpopulation. Numbers (brackets) in the top of plot are the percent change in AUC (with 95% confidence interval) relative to the reference category. Numbers at the bottom of the lower boxplot hinge represent the sample size in each category.

2.7.2.3.6.5 血清アルブミン値による影響

血清アルブミン値がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、血清アルブミン値の低下に伴いブリグチニブの CL/F が低下することが示唆された。また、血清アルブミン値を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、血清アルブミン値の中央値（38 g/L）において予測された AUC に対して体重の 5 又は 95 パーセンタイル（それぞれ 26 g/L 又は 50 g/L）において推定された AUC はそれぞれ 34%増加及び 34%低下することが予想された。180 mg QD で投与された被験者の定常状態における AUC の個体間変動（%CV）が約 60%であることを考慮すると、血清アルブミン値によるブリグチニブの AUC の変動は臨床的には重要でないと考えられた（2.7.2.2.3）。

2.7.2.3.6.6 肝機能障害の影響

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

肝機能がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の ALT、AST、ビリルビンはモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。このため、母集団薬物動態解析の最終モデルには組み込まなかった。ALT、AST、ビリルビン

をそれぞれ予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、AST の中央値（25 U/L）において予測された AUC に対して AST の 5 又は 95 パーセンタイル（それぞれ 14 U/L 又は 46 U/L）において推定された AUC はそれぞれ 2%増加及び 5%低下すること、ALT の中央値（25 U/L）において予測された AUC に対して ALT の 5 又は 95 パーセンタイル（それぞれ 10 U/L 又は 61.9 U/L）において推定された AUC はそれぞれ 2%増加及び 4%低下すること、並びにビリルビンの中央値（9 μmol/L）において予測された AUC に対してビリルビンの 5 又は 95 パーセンタイル（それぞれ 3 μmol/L 又は 17 μmol/L）において推定された AUC はそれぞれ 3%増加及び 3%低下することが予想されたことから、ブリグチニブの曝露量に対して ALT、AST、ビリルビンは影響を及ぼさないと考えられた（2.7.2.2.3）。

AP26113-15-107 試験において、非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータは、健康被験者、並びに軽度（Child-Pugh 分類 A）及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者で同程度であった。このことから軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者におけるブリグチニブの用量変更は必要ないと判断した。

重度肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）では、非結合形ブリグチニブの全身曝露が増加した（$AUC_{\infty,u}$ において 37%増加）。このことから、重度肝機能障害患者に本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮することが推奨される。たとえば、ブリグチニブの用量を約 30%減量（開始用量を 90 mg QD から 60 mg QD に、維持用量を 180 mg QD から 120 mg QD に減量）することで、肝機能が正常な患者と同程度の非結合形ブリグチニブの AUC が得られると予想される。

2.7.2.3.6.7 腎機能障害の影響

これまでに実施した臨床試験では、軽度（eGFR 60～89 mL/min/1.73 m^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おり、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。eGFR がブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を母集団薬物動態解析で評価した結果、被験者の eGFR はモデルパラメータに対する有意な共変量ではなかった。このため、母集団薬物動態解析の最終モデルには組み込まなかった。eGFR を予測因子とする線形回帰モデルを用いて 180 mg QD を投与したときの定常状態における個々の AUC を推定した結果、正常腎機能で推定された AUC に対して軽度腎機能障害及び中等度腎機能障害で推定された AUC はそれぞれ 6%及び 8%増加することが予想されたが、実質的には 3 つの腎機能分類を通じて AUC の分布は重複しており（図 2.7.2.2-28、左下図）、ブリグチニブの薬物動態は、腎機能が正常、並びに、軽度又は中等度の腎機能障害を有する被験者において類似していることが示唆された。

AP26113-15-108 試験において、重度腎機能障害患者（eGFR<30 mL/min/1.73 m^2）では腎機能が正常な健康被験者（eGFR≥90 mL/min/1.73 m^2）に比べて非結合形ブリグチニブの全身曝露（$AUC_{\infty,u}$）が 92%高値であった。このことから、重度腎機能障害患者に本剤を投与する際には、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意するとともに、必要に応じて本剤の減量を考慮することが推奨される。たとえば、ブリグチニブの用量を約 50%減量（利用可能な製剤の含量に基づき、開始用量を 90 mg QD から 60 mg QD に、維持用量を 180 mg QD

から 90 mg QD に減量）することで、腎機能が正常な患者と同程度の非結合形ブリグチニブの AUC が得られると予想される。

2.7.2.3.7 外因性要因

2.7.2.3.7.1 食事の影響

食事の影響を検討する試験（AP26113-13-103 試験及び AP26113-16-109 試験）の結果、食事によりブリグチニブの C_{max} が約 13%～約 24%低下したが、全身曝露量（AUC）に影響を及ぼさないことが示されたことから、ブリグチニブを経口投与するにあたって食事に関する条件は不要と判断した（2.7.1）。

2.7.2.3.7.2 CYP2C8 の阻害薬の影響

In vitro 試験のデータから、CYP2C8 がブリグチニブの代謝に寄与することが示されている。AP26113-15-105 試験で、健康被験者において CYP2C8 の強い阻害薬であるゲムフィブロジルの反復投与が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ゲムフィブロジル 600 mg BID の連日反復投与とブリグチニブ 90 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの C_{max} は 41%低下し、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 11.5%及び 14.7%減少し、CL/F は 19.7%上昇した。ゲムフィブロジルとの併用によりブリグチニブの曝露量は低下したものの、各パラメータの低下の程度は、定常状態で一般的に認められている被験者間変動の範囲に収まるものであった。In vivo におけるブリグチニブのクリアランスに対して CYP2C8 の寄与は大きくないと推察されることから、CYP2C8 の強い阻害薬との併用の際にブリグチニブの用量を変更する必要はないと判断した。

2.7.2.3.7.3 CYP3A の阻害薬及び誘導薬の影響

In vitro 試験のデータから、CYP3A がブリグチニブの代謝に寄与することが示されている。AP26113-15-105 試験で、健康被験者において CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾールの反復投与が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。イトラコナゾール 200 mg BID の連日反復投与とブリグチニブ 90 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの C_{max} は 21.2%上昇し、AUC_{∞}は 101.2%増加した。したがって、ブリグチニブと CYP3A の強い阻害薬との併用は避けるべきと考えた。CYP3A の強い阻害薬との併用が避けられない場合は、ブリグチニブの減量を考慮すること。たとえば、ブリグチニブの用量を約 50%減量（利用可能な製剤の含量に基づき、開始用量を 90 mg QD から 60 mg QD に、維持用量を 180 mg QD から 90 mg QD に減量）することで、CYP3A の強い阻害薬との非併用時と同程度のブリグチニブの AUC が得られると予想される。

PBPK モデルによるシミュレーションでは、CYP3A の中程度の阻害薬（ベラパミル及びジルチアゼム等）との併用によりブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 40%増加することが示された。したがって、ブリグチニブと CYP3A の中程度の阻害薬との併用は避けるべきと判断した。CYP3A の中程度の阻害薬の併用が避けられない場合は、ブリグチニブの減量を考慮すること。たとえば、ブリグチニブの用量を約 40%減量（すなわち、180 mg は 120 mg に、120 mg は 90 mg に、90 mg は 60 mg に減量）することで、CYP3A の中程度の阻害薬との非併用時と同程度のブリグチニブの AUC が得られると予想される。

AP26113-15-105 試験で、健康被験者において CYP3A の強い誘導薬であるリファンピシンの反復投与が単回投与時のブリグチニブの薬物動態に及ぼす影響を検討した。リファンピシン 600 mg QD の連日反復投与とブリグチニブ 180 mg の単回投与との併用において、ブリグチニブの C_{max} は 59.5%低下し、AUC_{∞}は、80.4%減少した。したがって、ブリグチニブと CYP3A の強い誘導薬との併用は避けるべきと判断した。

PBPK モデルによるシミュレーションでは、CYP3A の中程度の誘導薬（エファビレンツ）との併用によりブリグチニブの全身曝露（AUC）が約 50%減少することが示された。したがって、ブリグチニブと CYP3A の中程度の誘導薬との併用は避けるべきと判断した。なお、米国添付文書における CYP3A の中程度の誘導薬に対する用量調節は、「CYP3A の中程度の誘導薬の併用が避けられない場合は、現行用量でブリグチニブを 7 日間投与した後、忍容性が認められる限りブリグチニブの 1 日 1 回投与量を 30 mg ずつ増量し、CYP3A の中程度の誘導薬の投与開始前に忍容性が認められたブリグチニブの用量の最大 2 倍まで増量すること」とされている。

2.7.2.3.8 ブリグチニブが他の薬剤に及ぼす影響

2.7.2.3.8.1 CYP 阻害

In vitro 試験の結果から、ブリグチニブ及びその代謝物 AP26123 は、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4/5 による代謝を主な消失経路とする薬剤に対して、in vivo でその作用を阻害するような薬物動態学的薬物相互作用を示さないと予想される。

2.7.2.3.8.2 CYP 誘導

ブリグチニブは、CYP3A 及び CYP2C による代謝を主な消失経路とする薬剤の代謝を誘導する可能性がある。しかしながら、ブリグチニブの臨床使用により、CYP3A 及び CYP2C の基質との間で臨床的に意味のある薬物動態学的薬物相互作用を示す可能性は低いと予想される。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なかった。なお、CYP3A の基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験を現在実施しており、この結果を踏まえてさらなる注意喚起の必要性を検討する予定である。

2.7.2.3.8.3 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。ブリグチニブが in vitro で高い溶解性と高い膜透過性を示すことを考えると、P-gp、BCRP 及び OATP1A2 阻害薬がブリグチニブの血漿中濃度を増加させる可能性は低い。ブリグチニブは、in vitro で OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2 又は BSEP の輸送活性に対する阻害作用が弱く、臨床使用においてこれらのトランスポーターと薬物動態学的薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられる。また、ブリグチニブは、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K 及び OCT1 に対する阻害作用を示し、IC_{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。

トランスポーターが介在する薬物相互作用の可能性を検討する臨床試験は、以下の理由から実施していない。ジゴキシンの薬物相互作用に関する既報の臨床試験 123 試験で得られたジゴキシンの薬物動態データのレトロスペクティブ解析の結果から、P-gp の基質として推奨されているジゴキシンと P-gp 阻害薬との相互作用は限定的であることが示されている。すなわち、P-gp 阻害薬は、ジゴキシンの AUC 又は C_{max} を 100%以上増加させることはなく（変化は 2 倍未満）、報告された相互作用の大多数（123 件中 93 件、76%）では AUC の変化が 25%未満であった[6]。ジゴキシンなどのごくまれな例外を除き、P-gp 阻害のみで全身曝露量に臨床的に重要な変化が起こることはないと考える。ジゴキシンは、治療域が狭く、CYP による代謝を一切受けず、ジゴキシンの吸収及び排出には腸管及び腎臓での P-gp 排出活性が大きく寄与しており、また、その動態は他のトランスポーターにも支配されている可能性があるというユニークな特性を持つ薬物であることから、他の P-gp 基質となる薬物との相互作用試験において最適な参照薬にはならないと考えられる。また、他の薬物の大半はジゴキシンと比べて治療域が大幅に広く、その多くは CYP 及び P-gp の二重基質である。薬物動態の変化を誘発すると予想される様々な P-gp の強力な阻害薬との併用下で、ジゴキシンの薬物動態の変化が大きくなかった（臨床的意義がなかった）ことに基づき、P-gp 阻害薬としてのブリグチニブと P-gp 基質との間で臨床的意義のある薬物動態学的薬物相互作用は起こらないと予想される。加えて、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者にジゴキシンが使用されることはかなりまれだと考える。また、現在はジゴキシンより問題の少ない代替薬〔アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACE）、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤（ARB）、β 遮断剤など〕が使用可能となっており、ジゴキシンはうっ血性心不全の治療にも、抗不整脈薬としても広く使用されていない。

OCT1（メトホルミンを除く）、MATE1 及び MATE2K の阻害が薬物動態や薬力学に及ぼす影響については、エビデンスが非常に限られている。また、OCT2 と MATE の間で基質及び阻害薬の活性が重複することを示唆する文献データが増えてきており、例えば、OCT2 の阻害剤であるシメチジンは、OCT2 基質を輸送することが知られている MATE1 及び MATE2K の強力な阻害剤であることが示されている[7]。BCRP については、多くの基質（サラゾスルファピリジン、ロスバスタチン、ピタバスタチン、シプロフロキサシン、ジピリダモールなど）及び阻害薬（ラパチニブなど）が in vitro で同定されているものの、他のトランスポーターや代謝酵素との重複による交絡のため、臨床データの解釈は困難となっている[8]。最も頑健性が高く、特異性の高いヒトの BCRP 基質及び阻害薬や最適な試験デザインの選択については、コンセンサスが得られておらず、そのため BCRP が介在する薬物相互作用を検討する臨床試験の実施は難しい課題となっている[9]。したがって、トランスポーターが介在する薬物相互作用の可能性を検討するブリグチニブの臨床試験は実施していない。

2.7.2.3.9 用量設定

ブリグチニブの推奨臨床用量は複数の要素に基づき設定されているが、主には臨床有効性及び安全性に関する知見に基づいており、これらは薬物動態解析及び曝露－反応（ER）解析のほか、非臨床試験成績により支持されている。

AP26113-11-101 試験の薬物動態の検討において、90 mg QD 又は 180 mg QD を受けた被験者の定常状態における血漿中ブリグチニブ濃度は、非変異型 EML4-ALK を含む検討した 17

種のうちG1202R変異体を除くすべての耐性変異体に対するIC_{50}の少なくとも2倍超であった。G1202R変異体に対するIC_{50}は、180 mg投与時では超えたものの90 mg投与時では超えなかった。これらのデータから、90 mg QDと比べて90 mg QD→180 mg QDの投与レジメンで最適なALK阻害効果が得られると考えられた（2.4）。

母集団薬物動態モデルにより推定したAP26113-11-101試験及びAP26113-13-201試験における個々の被験者のブリグチニブの曝露と有効性及び安全性評価項目についてER関係が評価された（2.7.2.3.3）。

時間平均の曝露を指標とした検討では、PFS、iPFS、ORR及びiORRとこれらのイベント発現までの時間平均のAUCとの間にER関係は認められず、現在のデータセットにおいて、時間平均アプローチではこれらの有効性評価項目のER関係を説明できないことが明らかとなった。具体的には、時間平均アプローチでは90 mg QDと180 mg QDの用法・用量間でKaplan-Meier曲線に差がないことが示唆され、これらの結果は、AP26113-13-201試験での統計解析結果と矛盾するものであった。ブリグチニブのAUCは用量依存的な増加を示すため、投与期間（又は進行までの時間）中の投与中断及び用量変更によりER関係が不明瞭になる場合があり、このことが時間平均アプローチで有効性評価項目のER関係を説明できなかった原因の一つと考えられる。

一方、時変的な曝露を指標とした解析では、個々の被験者の投与履歴を用いて各投与間隔（24時間）における血漿中ブリグチニブ濃度を投与期間（又はイベント発現までの時間）にわたり母集団PKモデルから推定した。このベイジアンアプローチでは、個々のブリグチニブ濃度の予測値には投与の欠如又は減量が反映されていることから、投与中断及び用量変更を考慮することが可能である。Cox比例ハザードモデル及びパラメトリックTTEモデルではPFS及びiPFSの経時変化が適切に記述され、ブリグチニブの時変性のAUCを予測因子とした場合、統計的に有意な曝露と有効性の関係が認められた。これらのモデルにおいて、ブリグチニブの曝露量の増加に伴いハザード比が低下することが示唆された。また、PFSのパラメトリックTTEモデルに基づく推定ハザード比は0.812であり、ブリグチニブの曝露量（AUC）が2倍増になると、任意の時点での死亡率又は進行率が18.8%低下することが示唆された。TTEモデル（投与中断なしと仮定）で推定したPFSの中央値は90 mg QD及び180 mg QDの用法・用量でそれぞれ12.0及び14.7ヵ月であった。また、TTEモデルで推定したiPFSの中央値は90 mg QD及び180 mg QDの用法・用量でそれぞれ15.1及び19.2ヵ月であった。TTEモデルで推定した6ヵ月生存率は90 mg QD及び180 mg QDの用法・用量でそれぞれ91.1%及び92.7%であり、12ヵ月生存率はそれぞれ80.8%及び84.7%であった。

ロジスティック回帰分析において、Grade 2以上のアミラーゼ増加及びGrade 2以上の発疹とブリグチニブの曝露量との間に有意なER関係が認められ、ブリグチニブの曝露量が高いほど有害事象の発現リスクが高くなることが示唆された。Grade 2以上のアミラーゼ増加が発現する確率は90 mg QD及び180 mg QDの用法・用量でそれぞれ5.05%及び7.95%であった。また、Grade 2以上の発疹が発現する確率は90 mg QD及び180 mg QDの用法・用量でそれぞれ5.92%及び9.53%であった。なお、肺関連事象及びEOPEについては、肺関連事象及びEOPEの有害事象数及びEOPEの時間推移の情報が限られているため、ER関係を推定できなかった。

ER 解析の結果から、ブリグチニブの曝露量が高いほど死亡率や進行率は低くなり、一部の有害事象の発現リスクは高くなることが示唆された。

ALK-TKI による治療歴がない *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者における一次治療を検討した AP26113-13-301 試験の母集団薬物動態解析の結果は、AP26113-13-201 試験の患者集団で以前に観察されたものと全身曝露が一貫していることを支持するものであった。また、主要な共変量で層別化した AP26113-13-301 試験の患者集団におけるブリグチニブの曝露量の分布を検討した結果、新たな、又は臨床的に意味のある変動要因は認められなかった。したがって、薬物動態の観点から、これらの結果は ALK-TKI の治療歴がある患者と同じ用法・用量を ALK-TKI 未治療患者の一次治療で用いることを支持するものと考える。

AP26113-13-301 試験の曝露－有効性解析では、ブリグチニブの曝露量と iORR との間に統計学的に有意な関係性が認められ、曝露量が高いほど iORR が高くなることが示された。このことは、7 日間の 90 mg QD の導入を許容する患者で 180 mg QD への増量を行うことを支持するものである。一方、ORR 及び PFS の曝露－有効性解析では、ブリグチニブの曝露量との明確な関係性が認められなかったことから、AP26113-13-301 試験で用いた用法・用量で達成された曝露の範囲全体でブリグチニブの治療効果が得られていることが示された。

AP26113-13-301 試験の曝露－安全性解析では、Grade 3 以上のリパーゼ増加及び Grade 2 以上のアミラーゼ上昇を除いて、ブリグチニブの曝露量と評価した有害事象の発現確率との間に有意な関係性は認められなかった。また、AP26113-13-301 試験におけるブリグチニブの相対用量強度は高く（中央値 96.9%）、このことは申請用法・用量における忍容性をさらに支持している（2.7.4.1.2）。

AP26113-13-301 試験の臨床有効性、安全性、母集団薬物動態解析、及び ER 解析の結果は、7 日間の 90 mg QD の後に 180 mg QD に増量という *ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の一次治療で予定しているブリグチニブの用法・用量における良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。

ALK-TKI 未治療患者の一次治療で予定している用法・用量は、ALK-TKI の治療歴がある患者で予定している用法・用量と同じであり、母集団薬物動態解析に基づくとこれらの患者集団間で薬物動態に明らかな違いは認められなかったため、特定の臨床状況（腎又は肝障害のある患者、又は相互作用薬との併用時）における投与のガイダンス内容は一次治療及び二次治療で同一とする。

2.7.2.3.9.1 用量設定についての結論

以上のように、AP26113-11-101 試験及び AP26113-13-201 試験から得られた有効性、安全性、薬物動態及び曝露－反応解析の結果から、90 mg QD と比べて 90 mg QD→180 mg QD の投与レジメンで有効性が向上していることが示された。また、AP26113-13-301 試験の臨床有効性、安全性、母集団薬物動態解析、及び ER 解析結果は、*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者の一次治療においても 90 mg QD→180 mg QD の良好なリスク・ベネフィットプロファイルを支持するものであった。したがって、ブリグチニブの推奨用量は、「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」が適切である。

2.7.2.4 参考文献

[1] Artursson P, Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells. Biochem Biophys Res Commun. 1991;175(3):880-5.

[2] Almond LM, Mukadam S, Gardner I, Okialda K, Wong S, Hatley O, et al. Prediction of drug-drug interactions arising from CYP3A induction using a physiologically based dynamic model. Drug Metab Dispos. 2016;44(6):821-32.

[3] Lau YY, Gu W, Ho YY, Hong Y, Zhang X, Urban P. Application of time-dependent modeling for the exposure-efficacy analysis of ceritinib in untreated ALK-rearranged advanced NSCLC patients. Cancer Chemother Pharmacol 2019;84(3):501-11.

[4] Fahmi OA, Shebley M, Palamanda J, Sinz MW, Ramsden D, Einolf HJ, et al. Evaluation of CYP2B6 induction and prediction of clinical drug-drug interactions: considerations from the IQ Consortium Induction Working Group-an industry perspective. Drug Metab Dispos. 2016;44(10):1720-30.

[5] Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, et al. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. PLoS ONE. [Electronic Resource] 2013;8(9):e70330.

[6] Fenner KS, Troutman MD, Kempshall S, Cook JA, Ware JA, Smith DA, et al. Drug-drug interactions mediated through P-glycoprotein: clinical relevance and in vitro-in vivo correlation using digoxin as a probe drug. Clin Pharmacol Ther. 2009;85(2):173-81.

[7] Hillgren KM, Keppler D, Zur AA, Giacomini KM, Stieger B, Cass CE, et al. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. Clin Pharmacol Ther. 2013;94(1):52-63.

[8] Poirier A, Portmann R, Cascais AC, Bader U, Walter I, Ullah M, et al. The need for human breast cancer resistance protein substrate and inhibition evaluation in drug discovery and development: why, when, and how? Drug Metab Dispos. 2014;42(9):1466-77.

[9] Lee CA, O'Connor MA, Ritchie TK, Galetin A, Cook JA, Ragueneau-Majlessi I, et al. Breast cancer resistance protein (ABCG2) in clinical pharmacokinetics and drug interactions: practical recommendations for clinical victim and perpetrator drug-drug interaction study design. Drug Metab Dispos. 2015;43(4):490-509.