目次

略号一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験 6
2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法 9
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 15
2.7.3.2.1 2001 試験 15
2.7.3.2.2 201 試験 16
2.7.3.2.3 301 試験 16
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.3.3.1 二次治療 17
2.7.3.3.2 一次治療 38
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 第 1/2 相試験に基づく RP2D の選択 67
2.7.3.4.2 第 2 相試験及び第 3 相試験に基づく推奨用量の選択 68
2.7.3.4.3 臨床薬理学的データに基づく用量の選択 70
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 72
2.7.3.6 参考文献 72
2.7.3.7 付録 72

表

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験 7
表 2.7.3.3-1 患者の内訳（2001 試験） 18
表 2.7.3.3-2 患者の内訳（201 試験） 19
表 2.7.3.3-3 人口統計学的特性（2001 試験） 20
表 2.7.3.3-4 人口統計学的特性（201 試験） 21
表 2.7.3.3-5 患者背景（2001 試験） 22
表 2.7.3.3-6 患者背景（201 試験） 23
表 2.7.3.3-7 2001 試験及び 201 試験の主な全身の有効性の結果の比較 25
表 2.7.3.3-8 2001 試験の主要解析及び追加解析の主な全身の有効性の結果の比較 30
表 2.7.3.3-9 2001 試験及び 201 試験の主な頭蓋内の有効性の結果の比較 32
表 2.7.3.3-10 2001 試験の主要解析及び追加解析の主な頭蓋内の有効性の結果の比較 35
表 2.7.3.3-11 患者の内訳（ITT Population）（301 試験） 39
表 2.7.3.3-12 人口統計学的特性及び主なベースライン時の疾患特性 （ITT Population）（301 試験） 41

表 2.7.3.3-13　BIRC 判定による全身の有効性評価項目（ITT population、1 回目の中間解析） 43
表 2.7.3.3-14　PFS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 44
表 2.7.3.3-15　ORR（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 46
表 2.7.3.3-16　確定奏効例における DOR（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 48
表 2.7.3.3-17　OS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 50
表 2.7.3.3-18　iORR（2 回目の中間解析）（301 試験） 52
表 2.7.3.3-19　確定奏効例における iDOR（2 回目の中間解析）（301 試験） 53
表 2.7.3.3-20　iPFS（2 回目の中間解析）（301 試験） 54
表 2.7.3.3-21　ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS （ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 56
表 2.7.3.3-22　化学療法歴の有無別の BIRC 判定による PFS （ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 58
表 2.7.3.3-23　競合リスクの解析（ITT Population）（301 試験） 61
表 2.7.3.3-24　EORTC QLQ-C30 スコアの悪化までの時間（301 試験） 64
表 2.7.3.3-25　EORTC QLQ-LC13 スケールに基づく呼吸困難の悪化までの時間（301 試験） 67

図

図 2.7.3.3-1　部分集団別の治験責任医師判定による確定 ORR（ITT Population）（201 試験） 37
図 2.7.3.3-2　患者の内訳（ITT Population）（301 試験） 40
図 2.7.3.3-3　BIRC 判定及び治験責任医師判定による PFS の Time-to-Event 解析 （ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 45
図 2.7.3.3-4　BIRC 判定による標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：Waterfall プロット（ITT Population、本剤群）（301 試験） 47
図 2.7.3.3-5　BIRC 判定による標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：Waterfall プロット（ITT Population、クリゾチニブ群）（301 試験） 47
図 2.7.3.3-6　BIRC 判定による確定奏効例における DOR の Time-to-Event 解析 （ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 49
図 2.7.3.3-7　OS の Time-to-Event 解析（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 50
図 2.7.3.3-8　ベースライン時の脳転移病変の有無別の iPFS の Time-to-Event 解析 （2 回目の中間解析）（301 試験） 55
図 2.7.3.3-9　ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS の Time-to-Event 解析（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 57
図 2.7.3.3-10　化学療法歴の有無別の BIRC 判定による PFS の Time-to-Event 解析（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 59

図 2.7.3.3-11　部分集団別の BIRC 判定による PFS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験） 60
図 2.7.3.3-12　頭蓋内 PD 及び全身の PD の累積発現率（301 試験） 62
図 2.7.3.3-13　EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態／QOL スコアの悪化までの時間 （PRO-ITT Population）（301 試験） 63
図 2.7.3.3-14　全般的健康状態／QOL の改善が認められた期間（301 試験） 65
図 2.7.3.3-15　EORTC QLQ-C30 サブスケールスコアのベースラインからの変化量の群間差平均：全般的健康状態／QOL 及び機能スコア（PRO-ITT Population）（301 試験） 66
図 2.7.3.3-16　EORTC QLQ-C30 サブスケールスコアのベースラインからの変化量の群間差平均：症状スコア（PRO-ITT Population）（301 試験） 66

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours postdose	投与後 24 時間までの AUC
AUC_t	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t	0 から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice daily	1 日 2 回
BIRC	Blinded independent review committee	盲検化された独立画像評価委員会
CI	confidence intervals	信頼区間
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
CR	complete response	完全奏効
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EML4	echinoderm microtubule-associated protein-like 4	棘皮動物微小管結合蛋白質様 4
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EQ-5D-5L	the 5-level version of the EuroQol 5-dimensional questionnaire	－
ER	exposure-response	曝露－反応
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-P	a subset of the FAS population consisting of first 47 patients in the main cohort of the refractory expansion part	FAS のうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の 47 例の被験者
FDA	Food and Drug Administration (United States)	米国食品医薬品局
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
iDOR	intracranial duration of response	頭蓋内奏効期間
iORR	intracranial objective response rate	頭蓋内客観的奏効率
iPFS	intracranial progression-free survival	頭蓋内無増悪生存期間
IRC	independent review committee	独立画像評価委員会
ITT	intent-to-treat	－
KD	kinase domain	キナーゼドメイン
NSCLC	non–small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	－
QD	once daily	1 日 1 回
QLQ	Quality of Life Questionnaire	生活の質に関する質問票

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 2 相推奨用量
SAP	statistical analysis plan	統計解析計画書
SD	stable disease	安定
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TTE	time-to-event	－

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた試験

ブリグチニブ（brigatinib、AP26113、以下、本剤）の臨床的有効性の評価では、2001 試験（国内第 2 相試験）、201 試験（海外第 2 相試験）、101 試験（海外第 1/2 相試験）、301 試験（海外第 3 相試験）の計 4 試験を用いた。本申請の臨床的有効性の評価に用いた試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

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

2001 試験は安全性評価リードインパート、再燃例対象拡大パート、TKI 未治療例対象拡大コホートから構成される実施中の試験である。再燃例対象拡大パートはアレクチニブによる治療歴を有する患者を対象としたメインコホートとその他の ALK-TKI による治療歴を有する患者を対象としたサブコホートで構成される。本申請の有効性の評価には、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートの成績を使用し、特に記載のない限り主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）の成績を記載した。また、より成熟したデータを得る目的で実施した追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）の成績を 2.7.3.3.1.2（1）8）、2.7.3.3.1.2（2）5）、及び 2.7.3.3.1.31）⑤に記載した。

201 試験はクリゾチニブによる治療歴を有する患者を対象とした実施中の試験であり、主要解析は 2016 年 5 月 31 日データカットオフ（201 試験　総括報告書）であるが、最新の結果として 2017 年 9 月 29 日データカットオフ（201 試験　総括報告書補遺 2）の試験成績が得られている。これらの試験成績は一貫しており、本申請の有効性評価には、より成熟したデータである 2017 年 9 月 29 日データカットオフの成績を使用した。

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

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

なお、臨床的有効性の評価ではデータを併合せず、試験ごとに検討した。

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験

試験番号 施設数 実施国	実施状況	試験デザイン／対象疾患	有効性評価項目	用法・用量	有効性評価例数	M2.7.6 添付資料番号 資料区分
Brigatinib-2001 試験 （安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートのみ） 28 施設 国内	実施中	第 2 相、多施設共同、単群、オープン 進行期の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（1 剤又は 2 剤の ALK 阻害剤治療で PD となった患者）	主要評価項目： ・再燃例対象拡大パートメインコホートの ORR（IRC 判定） 副次評価項目： ・ORR（治験責任医師判定） ・ORR、DOR、PFS、DCR、奏効までの期間（IRC 判定） ・OS ・脳転移病変を有する患者の iORR、iDOR、iPFS（IRC 判定） ・治療期間 ・HRQOL／PRO	ブリグチニブ 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与	FAS-P(a)：47 例 FAS(a)：72 例	2.7.6.1 5.3.5.2-1 評価
AP26113-13-201 試験（ALTA 試験） 71 施設 海外（米国、カナダ、欧州、オーストラリア、アジア）	実施中	第 2 相、多施設共同、ランダム化、2 群、オープン クリゾチニブによる治療下で PD となった局所進行又は転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	主要評価項目： ・ORR（治験責任医師判定） 副次評価項目： ・ORR（IRC 判定(b)） ・DOR、PFS、DCR、奏効までの期間 ・OS ・活動性脳転移病変を有する患者の iORR/iPFS（IRC 判定） ・治療期間 ・HRQOL	A 群：ブリグチニブ 90 mg QD、経口投与 B 群：ブリグチニブ 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与	ITT Population A 群：112 例 B 群：110 例	2.7.6.2 5.3.5.2-2 評価
AP26113-11-101 試験 9 施設 海外（米国、スペイン）	実施中	第 1 相用量漸増パート及び第 2 相拡大パート、多施設共同、オープン 進行がん（白血病を除く）患者、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含む	主要評価項目： ・RP2D の決定（用量漸増パート） ・ORR、CNS 奏効（拡大パート） 副次評価項目： ・標的病変の最良奏効、最良総合効果、DOR、PFS、OS、ORR、iORR、iDOR、頭蓋内病変の最良奏効、iPFS（拡大パート）	ブリグチニブ 30～300 mg QD、経口投与	ITT Population 用量漸増パート：66 例 拡大パート：71 例	2.7.6.3 5.3.5.2-3 評価

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験（続き）

試験番号 施設数 実施国	実施状況	試験デザイン／対象疾患	有効性評価項目	用法・用量	有効性評価例数	M2.7.6 添付資料番号 資料区分
AP26113-13-301 試験（ALTA-1L 試験） 92 施設 海外（米国、カナダ、欧州、アジア太平洋地域）	実施中	第 3 相、多施設共同ランダム化、オープン ALK 阻害剤による治療歴のない局所進行又は転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	主要評価項目： · PFS（BIRC 判定） 重要な副次評価項目： · ORR（BIRC 判定） · iORR、iPFS（BIRC 判定） · OS その他の副次評価項目： · DOR、奏効までの期間、DCR（BIRC 判定） HRQOL	A 群：ブリグチニブ 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与 B 群：クリゾチニブ 250 mg BID、経口投与 Crossover Population (c)：ブリグチニブ 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与	ITT Population A 群：137 例 B 群：138 例 Crossover Population (c)：61 例	2.7.6.5 5.3.5.1-1 評価

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、BID：1 日 2 回、BIRC：盲検化された独立画像評価委員会、CNS:中枢神経系、DCR：病勢コントロール率、DOR：奏効期間、FAS：最大の解析対象集団、FAS-P：FAS のうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の 47 例の被験者、HRQOL：健康関連 QOL、iDOR：頭蓋内奏効期間、iORR：頭蓋内客観的奏効率、iPFS：頭蓋内無増悪生存期間、IRC：独立画像評価委員会、ITT：intent-to-treat、NSCLC：非小細胞肺癌、ORR：客観的奏効率、OS：全生存期間、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、PRO：患者報告アウトカム、QD：1 日 1 回、RP2D：第 2 相推奨用量。

(a) 本剤を 1 回以上投与した全患者を FAS、そのうち再燃例対象拡大パートメインコホートに登録された患者を FAS-P とした。主要評価項目の評価には FAS-P を用いた。

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

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

2.7.3.1.2 試験デザイン及び方法

本項では、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした第 2 相試験（2001 試験、201 試験）及び第 3 相試験（301 試験）の試験デザイン及び有効性の評価方法を示した。101 試験の試験デザイン及び評価方法については、2.7.6.3 に示した。

2.7.3.1.2.1 2001 試験

2001 試験は、日本人の進行期 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価した、第 2 相非ランダム化非盲検多施設共同試験である。本試験は安全性評価リードインパート及び拡大パートからなり、拡大パートは再燃例対象拡大パートメインコホート、同サブコホート、及び TKI 未治療例対象拡大コホートで構成される。

安全性評価リードインパートでは ALK 阻害剤の前治療数を問わない（未治療も含む）。再燃例対象拡大パートメインコホートには、アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ（使用の順序は問わない）を投与された患者を組み入れる。再燃例対象拡大パートでの有効性の主要解析にはメインコホートを用い、合計 47 例をメインコホートに登録する。他の組合せで ALK 阻害剤を 2 剤まで投与された患者は再燃例対象拡大パートサブコホートに登録する。サブコホートには 1）クリゾチニブのみ、2）セリチニブのみ、3）ロルラチニブのみ、4）クリゾチニブ及びセリチニブ、5）アレクチニブ及びセリチニブ、6）クリゾチニブ及びロルラチニブ、7）アレクチニブ及びロルラチニブ、8）セリチニブ及びロルラチニブを投与された患者を組み入れる。

日本国内の約 40 施設で約 110 例の登録を計画し、内訳は安全性評価リードインパート 9 例、再燃例対象拡大パートメインコホート 47 例、同サブコホート最大 20 例、TKI 未治療例対象拡大コホート 32 例であった。

本申請では本剤の有効性の根拠として、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パート（メインコホート及びサブコホート）の試験成績を用い、TKI 未治療例対象拡大コホートの試験成績は含めていない。そのため、以降は安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートに限定して記述する。

本剤の投与方法は、パート／コホートを問わず、7 日間の導入期間に 90 mg QD 経口投与の後、180 mg QD 経口投与とした。本剤のこの投与レジメンは、以降本項を通して「90 mg QD→180 mg QD」と表記する。

患者に PD 又は忍容不能な毒性がみられるまで本剤の投与を継続するものとした。治験責任医師がベネフィットが継続すると判断する場合は、PD 後も継続して忍容可能な用量で投与を受けられるものとした。

（1）対象集団

1）主な選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を本試験に登録するものとした：

- 組織学的又は細胞学的に診断されたステージ IIIB、ステージ IIIC（局所的に進行又は再発し、根治的な集学的治療の対象とならない）又はステージ IV の NSCLC である者。
- 以下で定める *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有する者。

a. 以前の疾患経過期間のいずれかの時期に Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット、ニチレイ Histofine ALK iAEP キット又は Ventana ALK（D5F3）CDx アッセイ陽性結果により *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有する。
b. 以前の疾患経過期間のいずれかの時期に上記以外の検査による *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有し、かつ中央検査機関による Vysis ALK Break Apart FISH 検査に適切な腫瘍組織を提出することが可能である。

・再燃例対象拡大パートのみ：アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブのいずれかの投与中又は投与中止後 30 日以内に PD と判定されている者。
注 1）再燃例対象拡大パートメインコホートには、アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ（使用の順序は問わない）を投与された患者を登録する。サブコホートには他の組合せで ALK 阻害剤を 2 剤まで投与された患者を登録する。
注 2）再燃例対象拡大パートのメインコホートに登録する患者は、アレクチニブ投与中又は投与中止後 30 日以内に PD と判定されていること。
・RECIST 第 1.1 版に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する者。

2）主な除外基準

主な除外基準は以下の通りであった：
・再燃例対象拡大パートのみ：アレクチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ又はロルラチニブ以外の ALK 阻害剤の治療歴を有する者。
・再燃例対象拡大パートのみ：3 剤以上の ALK-TKI による治療歴を有する者。
・本剤の初回投与前 7 日以内にアレクチニブ、クリゾチニブセリチニブ又はロルラチニブの投与を受けた者。
・スクリーニング時に症候性 CNS 転移（実質又は軟髄膜）を有する、又は本剤の初回投与前 7 日以内に症状コントロール目的でのステロイド増量を必要とする無症候性 CNS 転移を有する者。

（2）有効性の評価項目

主要評価項目は、再燃例対象拡大パートメインコホートの患者での独立画像評価委員会（IRC）判定により確定した ORR であり、確定した ORR は RECIST 第 1.1 版に基づく奏効が CR 又は PR と確定した患者の割合と定義した。初回の奏効から 4 週以降に画像で奏効の継続が確認された場合に確定とした。

副次評価項目は、IRC 判定による DOR、PFS、DCR、奏効までの期間、OS、iORR、iDOR 及び iPFS、並びに治験責任医師判定又は治験分担医師判定により確定した ORR とした。なお、DCR は確定 CR、確定 PR、又は 6 週間以上の SD が得られた患者の割合とした。

（3）奏効評価

本剤の奏効は RECIST 第 1.1 版に基づき治験責任医師及び IRC が評価した。主要評価項目には IRC が判定した奏効を用いた。治験責任医師又は治験分担医師の判定による奏効は副次評価項目として評価した。

（4）統計手法

1）被験者数の設定根拠

安全性評価リードインパートにはDLT Evaluableな患者9例を登録し、安全性及びPKを詳細にモニタリングするものとした。この例数は以下に基づいて設定した：

・意味のある頻回PK検討を実施するには6例を超える患者が必要である。脱落例を加味し、頻回PK検討のための患者数を確保するためには9例が妥当と考えた。
・従来の3+3デザインで拡大パートに移行する前に忍容性を評価するためには、DLT Evaluableな患者数が9例であれば十分と考えた。

再燃例対象拡大パートのメインコホートでは、真のORR（期待奏効率）が閾値奏効率15%（アレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ治療後の患者での奏効率）を上回ると仮定し、計画被験者数を設定した。アレクチニブ治療後（クリゾチニブ治療歴の有無を問わない）の集団における閾値奏効率15%の設定根拠は、クリゾチニブと比較してアレクチニブは効果が高く、またALK遺伝子の二次変異に対してより広く効果を有することから、クリゾチニブと比較してアレクチニブ治療に不応となった患者での後治療に対する抗腫瘍効果は小さいという仮定に基づく。また、これまでに得られたデータから、アレクチニブ後の二次治療として化学療法を実施した場合の奏効率は6%～15%と想定され、ばらつきを考慮しても15%の閾値奏効率は妥当と考えた。

再燃例対象拡大パートのサブコホートでは、患者数は20例を上限とした。この患者数は統計学的見地からではなく、臨床的な実施可能性に基づいて設定した。

2）解析対象集団及び解析計画

FASは、治験薬を1回以上投与された患者と定義する。全てのFASの患者を実際に受けた投与に従い解析した（全患者）。

主要評価項目として、IRC判定により確定したORR及び両側95% CIをFAS-Pを用いて示した。FAS-Pは、治験薬を1回以上投与されたアレクチニブのみ又はクリゾチニブ及びアレクチニブの前治療歴を有する患者（再燃例対象拡大パートのメインコホートの患者）として定義した。

主要解析集団では2ステージのデザインを使用した。メインコホートの最初の29例がステージ1に、その後の患者はステージ2に継続して登録された。EnglertのH1-minimaxデザイン[1]に従い、ステージ1の集団で無益性及び有効性の中間解析を実施した。IRC判定による客観的奏効となった患者の割合を本中間解析の評価項目として使用した。中間解析は、再燃例対象拡大パートにおけるメインコホートの最初の29例がCycle 7の1日目の腫瘍評価を完了した後に実施した。客観的奏効（確定）が29例中3例以下である場合、無益性のため全集団の登録を中止するものとした。客観的奏効（確定）が29例中10例以上である場合は、本剤が本集団において有効であることを示すものとした。

主要解析はメインコホートの47例全てがCycle 7の1日目の腫瘍評価を完了した後に実施した。中間解析での確定ORRが9/29例であった場合は12/47例、4～8/29例の場合は13/47例以上の確定ORRが主要解析で得られた場合に、本剤が十分な有効性を示したことが確認されるものとした。

副次評価項目では、全ての変数を有効性ではFAS-P及びFAS、QOL及びPKではFASを用いて記述的に要約した。連続変数では患者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、カテゴリ変数ではカテゴリ別の数及び割合を用いて要約した。Time-to-eventデータはKaplan-Meier法を用いて要約し、Kaplan-Meierプロットを示した。四分位点及び特定の時点でのKaplan-Meier推定値及び95% CIを算出した。なお、2001試験のiPFSの解析では、全身PDの後に頭蓋内PDが認められた場合はiPFSイベントと扱い、全身PDが認められたが頭蓋内PDが認められずに治験を中止した患者は打ち切りとした。

安全性は本剤の投与を1回以上受けた患者を対象に解析した。

2.7.3.1.2.2 201試験

201試験はクリゾチニブ治療下でPDとなった*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とした本剤の海外第2相、ランダム化、多施設共同試験である。患者をA群（90 mg QD）又はB群（90 mg QD→180 mg QD）のいずれかに1：1の比率でランダム化した。ランダム化の際は患者をベースライン時の脳転移病変（あり vs. なし）及び治験責任医師の判定によるクリゾチニブ治療下での最良効果（CR又はPR vs. その他の評価又は評価不能）に基づいて層別した。主要評価項目は治験責任医師判定により確定したORRとした。

約100施設で218例の登録を計画した。

患者にPD又は忍容不能な毒性がみられるまで本剤の投与を継続するものとした。90 mg QDでPDがみられたA群の患者は、治験責任医師の判断に基づいて投与量を180 mg QDへ増量できるものとした。いずれの群の患者も、治験責任医師がベネフィットが継続すると判断する場合は、PD後も継続して同量の投与を受けられるものとした。

（1）対象集団

1）主な選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を本試験に登録するものとした：

- 組織学的又は細胞学的に*ALK*融合遺伝子陽性のNSCLC（局所進行又は転移を有する）と確認されている者。
- 以下の2つの基準のうちの1つを満たす者：
  a. Vysis ALK Break-Apart FISHプローブキット陽性結果により*ALK*融合遺伝子陽性の記録を有する。
  b. 上記以外の検査による*ALK*融合遺伝子陽性の記録を有し、かつVysis FISH検査に適切な腫瘍組織を提出することが可能である。
- クリゾチニブによる治療下でPDが認められた者。
- RECIST第1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有する者。

2）主な除外基準

主な除外基準は以下の通りであった：

- クリゾチニブ以外のALKを標的としたTKIによる治療歴を有する者。
- 本剤の初回投与（Day 1、Cycle 1）前3日以内にクリゾチニブの投与を受けた者。

・神経学的に不安定な症候性 CNS 転移又は、コルチコステロイドの増量を必要とする症候性 CNS 転移を有する者。

(2) 有効性の評価項目

主要評価項目である、治験責任医師判定により確定した ORR は、RECIST 第 1.1 版に基づく奏効が CR 又は PR と確定した患者の割合と定義した。初回の奏効から 4 週以降に画像で奏効の継続が確認された場合に確定とした。

重要な副次評価項目として IRC 判定により確定した ORR、IRC 判定による iORR 及び iPFS、奏効までの期間、DOR、PFS、OS を評価した。なお、DCR は確定 CR、確定 PR、又は 6 週間以上（±3 日間）の SD が得られた患者の割合とした。

(3) 奏効評価

本剤の奏効は治験責任医師が判定し、奏効の確定のため、初回の奏効から最短で 4 週間経過以降に二次的な独立画像評価を行った。副次評価項目として IRC 判定による全身奏効及び頭蓋内奏効を評価した。

(4) 統計手法

各群の intent-to-treat（ITT）Population は各群にランダム化された全ての患者を含むものとし、治験薬の投与を受けたか、割り付けられたレジメンを遵守したかを問わない。有効性の主要解析は ITT Population を対象とした。

主要評価項目の主要解析は、2 群で検定を行うことによる多重性の調整のため、各群で両側 α=0.025（両側 97.5% CI）で検定するものとした。

本試験では ORR の閾値奏効率を 20%、期待奏効率を 35%とした。真値が 35%以上のとき、患者数が 218 例以上（各群 109 例以上）の場合に、α=0.025（両側）で直接二項検定を行った際に約 90%の検出力で 20%の閾値奏効率を棄却できる。各群は、主要解析でその群の治験責任医師の判定による ORR が α=0.025（両側）で 20%より有意に高い場合に主目的を達成したと結論されるものとした。

主要解析は全ての試験継続中の患者が Cycle 5 の腫瘍評価を終了した時点で行うものとした。主要評価項目以外の評価項目に対しては有意水準を α=0.05 として両側 CI を推定した。

2.7.3.1.2.3 301 試験

301 試験は、ALK-TKI による治療歴がない進行期 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とした、第 3 相ランダム化非盲検海外多施設共同比較試験である。患者を本剤群又はクリゾチニブ群に 1：1 の比率でランダム化し、ランダム化の際は患者をベースライン時の CNS 転移の有無（あり vs. なし）及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無（あり vs. なし）に基づき層別した（ITT Population）。主要評価項目は RECIST 第 1.1 版に基づく盲検下された独立評価委員会（BIRC）判定による PFS とした。

本剤は 90 mg QD→180 mg QD、クリゾチニブは承認された用法・用量である 250 mg BID で経口投与した。

約 150 施設で 270 例（各群 135 例）の登録を計画した。

本剤の投与は、BIRC の判定による PD、忍容不能な毒性の発現、又はその他の中止基準に該当するまで継続するものとした。臨床的なベネフィットが持続している場合は、PD 以降も治験責任医師の判断に基づき本剤の投与継続を認めるものとした。また、クリゾチニブ群では、BIRC の判定による PD 後、又は脳への放射線療法を受けた後に治験責任医師の判断と治験依頼者との合意に基づいて本剤へのクロスオーバー治療を認めるものとした。この場合は最低 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた後に本剤を 90 mg QD→180 mg QD で投与するものとした（Crossover Population）。

(1) 対象集団

1) 主な選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を本試験に登録するものとした：

- 組織学的又は細胞学的に診断されたステージ IIIB（局所的に進行又は再発し、根治的な集学的治療の対象とならない）又はステージ IV の NSCLC 患者。
- 以下の 2 つの基準のうち 1 つを満たす者。
  a. Vysis ALK Break Apart FISH プローブキット又は Ventana ALK（D5F3）CDx アッセイにより *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有する者。検査は製品の使用説明書に従って実施される。
  b. 上記以外の検査により *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有しており、FDA 既承認の中央検査機関に提出可能な腫瘍組織を有する者。ランダム化に先立って中央検査機関による *ALK* 融合遺伝子の陽性結果は不要とする。
- RECIST 第 1.1 版に基づく測定可能（標的）病変を 1 つ以上有する者。

2) 主な除外基準

主な除外基準は以下の通りであった：

- 開発中の NSCLC に対する抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する者。
- ALK-TKI を含む TKI の治療歴を有する者。
- 局所進行又は転移を有する疾患に対する 2 レジメン以上の全身抗悪性腫瘍療法の治療歴を有する者。
- スクリーニング時に症候性 CNS 転移（実質又は軟髄膜）を有する、又はランダム化前 7 日以内に症状コントロール目的でのステロイド増量を必要とする無症候性 CNS 転移を有する者。
- 間質性肺疾患、薬剤性肺臓炎、放射線肺臓炎のいずれかを有する又は既往がある者。

(2) 有効性の評価項目

主要評価項目は RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 判定による PFS とし、重要な副次評価項目として BIRC 判定により確定した ORR、iORR、iPFS 及び OS を評価した。

(3) 奏効評価

主要評価項目である PFS 及び一部の副次評価項目の評価に使用した診断画像は BIRC により評価された。

（4）統計手法

主要評価項目の主要解析はITT Populationを対象に実施した。本解析では両側層別ログランク検定を用い〔層別因子：ベースライン時の脳転移病変の有無（あり vs. なし）及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無（あり vs. なし）〕、BIRC判定によるPFSを本剤群とクリゾチニブ群で比較した。各群のPFSの中央値及び95% CIをKaplan Meier法により推定した。また、層別因子を共変量とするCox回帰モデルを用いてハザード比を推定した。

2回の中間解析及び1回の最終解析を事前に規定し、それぞれ目標イベント数の約50%（99件）、75%（149件）及び100%（198件）が認められた時点で実施することとした。全体の両側有意水準を0.05に制御するため、Lan-DeMets法に基づくO'Brien-Fleming型のα消費関数を用いた。

1回目の中間解析は99件のイベントが認められた時点（2018年2月19日データカットオフ）、2回目の中間解析は150件のイベントが認められた時点（2019年6月28日データカットオフ）でそれぞれ実施された。本申請資料には主に2回目の中間解析結果を示す。なお、本試験は1回目の中間解析で主目的を達成したため、統計解析計画書（SAP）に従って2回目の中間解析は記述的な解析として実施した。また、1回目の中間解析は20[redacted]年8月に完了した（1回目の中間解析の初回解析）が、2回目の中間解析を実施する過程で、この1回目の中間解析の初回解析で用いたデータセットのうち、主要評価項目に影響するデータの一部に更新があることが確認された。その結果、1回目の中間解析の初回解析に対する更新データの影響を評価する目的で、重要な有効性評価項目及び安全性データを対象として20[redacted]年10月に感度解析を実施した。この感度解析には1回目の中間解析の初回解析と同じカットオフ日のデータを用いた。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では201試験、2001試験及び301試験の要約を示し、101試験の試験結果は2.7.6.3に示した。

2.7.3.2.1 2001試験

2001試験では、安全性評価リードインパートの9例及び再燃例対象拡大パートの63例（メインコホート47例、サブコホート16例）を対象として主要解析（2019年9月26日データカットオフ）を実施した。

治験実施計画書では、安全性評価リードインパートにはALK-TKIによる治療歴のない患者も登録できるとしていたが、登録された9例全例がALK-TKIによる治療歴を有する患者であった。そのため、より多くの患者データを用いて再燃例での本剤の有効性を評価する目的で、再燃例の有効性の解析対象集団に安全性評価リードインパートの9例を含めた。主要解析の対象となった全72例をFAS、再燃例対象拡大パートメインコホートの47例をFAS-Pとした。

主要評価項目である再燃例対象拡大パートメインコホート（FAS-P）のIRCの判定による確定ORRは、主要解析時点で14/47例（中間解析時点では7/29例）であり、事前の規定に従い主目的を達成した。主要解析での、2ステージ法による調整後のFAS-Pの確定ORRの点

推定値（95% CI）は、30.6%（16.530, 44.165）であった。FAS での IRC 判定による確定 ORR は、30.6%（22/72 例、95% CI : 20.238, 42.532）であり、FAS-P の結果と遜色がなかった。FAS-P での治験責任医師の判定による確定 ORR は 36.2%（17/47 例、95% CI : 22.671, 51.480）であり、IRC の判定による確定 ORR との間に大きな差は無かった。

副次評価項目として、IRC の判定による PFS、DOR、及び iORR を評価した。FAS-P では、Kaplan-Meier 法による PFS の中央値の推定値（95% CI）は 7.3 ヵ月（3.7, 未達）、DOR の中央値の推定値（95% CI）は 6.1 ヵ月（3.8, 未達）であり、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の iORR は 25.0%（2/8 例、95% CI : 3.185, 65.086）であった。

なお、上に述べた主要解析の後に、より成熟したデータを得る目的で追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）を行った。この追加解析の詳細については 2.7.3.3.1.2（1）8）及び 2.7.3.3.1.2（2）5）に記載した。

2001 試験の詳細は 2.7.6.1 に記載した。

2.7.3.2.2 201 試験

201 試験には 222 例が登録され、112 例が A 群（90 mg QD）、110 例が B 群（90 mg QD→180 mg QD）にランダム化された。この 222 例を ITT Population とし、有効性の解析対象とした。

2017 年 9 月 29 日データカットオフの解析では、主要評価項目である治験責任医師の判定による確定 ORR は、A 群で 45.5%（97.5% CI : 34.8, 56.5）、B 群で 56.4%（97.5% CI : 45.2, 67.0）であった。いずれの群でも、97.5% CI の下限値は事前に規定した閾値である 20%を超えた。IRC の判定による確定 ORR は、治験責任医師の判定による確定 ORR と同様であった。

多くの評価項目で B 群は A 群よりも高い有効性を示し、特に PFS と頭蓋内奏効で顕著であった。治験責任医師の判定による PFS の中央値の推定値は、A 群で 9.2 ヵ月（95% CI : 7.4, 11.1）、B 群で 15.6 ヵ月（95% CI : 11.1, 21.0）であった。ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の確定 iORR（IRC 判定）は、A 群で 50.0%（13/26 例）、B 群で 66.7%（12/18 例）であった。

本剤の有効性は、年齢（65 歳未満 vs. 65 歳以上）、性別、人種（アジア人 vs. 非アジア人）、ベースライン時の脳転移病変（種別を問わない）の有無、化学療法歴の有無に関わらず、一貫して高かった。

201 試験の詳細は 2.7.6.2 に記載した。

2.7.3.2.3 301 試験

301 試験では、ランダム化された 275 例（本剤群 137 例、クリゾチニブ群 138 例）を ITT Population とし、事前の規定に従って 1 回目の中間解析を実施した（2018 年 2 月 19 日データカットオフ）。

主要評価項目は BIRC の判定による PFS であり、PFS のハザード比は 0.492（95% CI : 0.33, 0.74、p=0.0007）であり、本剤群の PD 又は死亡発現リスクはクリゾチニブ群と比べて 51%低かった。追跡調査期間は比較的短かかった（中央値 : 本剤群 11.00 ヵ月、クリゾチニブ群 9.25 ヵ月）が、主要評価項目の 1 回目の中間解析について事前に規定した有意水準を満たしていた。したがって、本試験の主要評価項目は 1 回目の中間解析で達成された。

2回目の中間解析（2019年6月28日データカットオフ）でのBIRC判定によるPFSは1回目の中間解析の結果と一致しており、同様に、本剤群の有効性が示された。BIRC判定によるPFSのハザード比は0.489（95% CI：0.35, 0.68、p<0.0001）であり、本剤群のPD又は死亡の発現リスクはクリゾチニブ群と比べて51%低く、PFSの中央値の推定値は本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ23.984ヵ月、11.006ヵ月であった。24ヵ月時点でPFSイベントが認められなかった患者の割合は、本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ48.2%及び26.0%と推定された。

301試験の詳細は2.7.6.5に記載した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

ALK-TKI治療歴のある患者を対象とした2001試験と201試験を用いて本剤の有効性を比較し、2.7.3.3.1に記載した。301試験はALK-TKI治療歴がない患者を対象としているため、他の試験と有効性成績は比較せずに2.7.3.3.2に主な成績を記載した。ただし、301試験のCrossover Populationに限定すると201試験と同様にクリゾチニブ治療後に本剤による治療を行った患者集団であるため、有効性の評価を補足する目的でCrossover Populationの成績を二次治療の項に一部含めた。

2.7.3.3.1 二次治療

2.7.3.3.1.1 試験対象集団

（1）患者の内訳

1）2001試験

安全性評価リードインパートに9例、再燃例対象拡大パートメインコホートに47例、及び同サブコホートに16例が登録され本剤の投与を受けた。

主要解析の対象集団として、再燃例対象拡大パートメインコホートの47例をFAS-P、全ての再燃例72例をFASに含めた。重要な逸脱はなかったため、PPSはFAS-Pと同一であった。患者の内訳を表2.7.3.3-1に記載した。全体の38.9%(28/72例)が本剤の投与を継続しており、61.1%（44/72例）が投与を中止した。最も多かった投与中止の理由はPDであった。死亡による投与中止は認められなかった。

追跡調査期間中の死亡は17例に認められ、死因は全例が原疾患の悪化であった。全体の追跡調査期間の中央値は10.60ヵ月（範囲：1.5～19.6ヵ月）であり、治療期間の中央値は7.35ヵ月（範囲：0.2～18.5ヵ月）であった（2001試験　総括報告書　表15.1.13）。

表 2.7.3.3-1　患者の内訳（2001 試験）

Disposition	FAS-P (N=47)	FAS (N=72)
Study treatment, n(%)		
Ongoing	19 (40.4)	28 (38.9)
Discontinued	28 (59.6)	44 (61.1)
Primary reason for treatment discontinuation [a]		
PD	25 (89.3)	40 (90.9)
AE	2 (7.1)	3 (6.8)
Withdrawal by Subject	1 (3.6)	1 (2.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of follow-up (months)		
Median	10.00	10.60
Minimum, maximum	1.5, 16.2	1.5, 19.6

Source: Study 2001 Table 15.1.5, 15.1.5.1, 15.1.13, 15.1.13.1 (data cut-off:26 September 2019).
AE: adverse event; FAS: full analysis set; PD: progressive disease.
[a] Percentages are based on the number of patients discontinued.

2）201 試験

2017 年 9 月 29 日データカットオフ時点の 201 試験の患者の内訳を表 2.7.3.3-2 に示した。A 群（90 mg QD）に 112 例、B 群（90 mg QD→180 mg QD）に 110 例がランダム化された。データカットオフ時点で A 群の 24.1%（27 例）、B 群の 29.1%（32 例）が本剤の投与を継続していた。追跡調査期間の中央値は A 群が 19.56 ヵ月、B 群が 24.26 ヵ月であった。A 群にランダム化された 3 例は本剤の投与を受けなかった。このうち 2 例は本剤の初回投与前に生じた重篤な有害事象によるものであり、1 例は本剤の初回投与前に同意を撤回したことによるものであった。

治験薬を投与中止した患者の割合は両群で類似しており、投与中止の主な理由のうち、最も多かったのは両群ともに RECIST 第 1.1 版に基づく PD であった。RECIST 第 1.1 版に基づく PD を主な理由とした投与中止は、A 群（48.2%）で B 群（40.9%）より多く認められた。投与中止の主な理由が死亡であった患者は A 群（8.9%）が B 群（0.9%）よりも多かった。有害事象による投与中止は B 群（10.9%）が A 群（3.6%）よりも多かった（表 2.7.3.3-2）。

表 2.7.3.3-2　患者の内訳（201 試験）

Disposition	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N = 110)	Total (N = 222)
Treated patients, n (%)	109 (97.3)	110 (100.0)	219 (98.6)
Discontinued patients	82 (73.2)	78 (70.9)	160 (72.1)
Ongoing patients	27 (24.1)	32 (29.1)	59 (26.6)
Primary reason for treatment discontinuation, n (%)			
Documented PD (RECIST 1.1)	54 (48.2)	45 (40.9)	99 (44.6)
Clinical PD	7 (6.3)	11 (10.0)	18 (8.1)
AE	4 (3.6)	12 (10.9)	16 (7.2)
Death	10 (8.9)	1 (0.9)	11 (5.0)
Noncompliance with study drug	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Physician decision	3 (2.7)	3 (2.7)	6 (2.7)
Withdrawal by patient	4 (3.6)	5 (4.5)	9 (4.1)
Randomized, but never treated, n (%)	3 (2.7)	0	3 (1.4)
Follow-up (months)			
Median	19.56	24.26	22.87
Minimum, maximum	0.1, 35.2	0.1, 39.2	0.1, 39.2

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.1.1.1 (data cut-off: 29 September 2017).
AE: adverse event; PD: progressive disease; QD: once daily.
Percentages are calculated based on the number of patients randomized.

3）301 試験（Crossover Population）

クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、61 例の患者が PD 後に本剤による治療に切り替えた（Crossover Population）。Crossover Population の本剤による治療期間の中央値は 10.87 ヵ月であり、本剤による治療での追跡調査期間の中央値は 14.40 ヵ月であった。最も多かった本剤の投与中止の理由は PD（20/61 例、32.8%）であった（301 試験　総括報告書　IA2 表 15.1.3.1 及び表 15.1.9.1）。

（2）人口統計学的特性及びその他の特性

1）人口統計学的特性

① 2001 試験

FAS-P では、年齢の中央値は 53.0 歳で、65 歳以上の患者の割合は 23.4%であった。若年層（20～49 歳）の患者の割合は 40.4%であり、75 歳以上の患者は 4.3%であった。男性患者が 46.8%、女性患者が 53.2%であった。FAS では、年齢の中央値は 53.0 歳で、65 歳以上の患者の割合は 18.1%であった。若年層（20～49 歳）の患者の割合は 38.9%であり、75 歳以上の患者は 2.8%であった。男性患者が 44.4%、女性患者が 55.6%であった（表 2.7.3.3-3）。

表 2.7.3.3-3　人口統計学的特性（2001 試験）

	FAS-P (N=47)	FAS/Safety population (N=72)
Age (years)		
Median	53.0	53.0
Minimum, Maximum	23, 82	23, 82
Age Category, n (%)		
20<= - <65	36 (76.6)	59 (81.9)
>=65	11 (23.4)	13 (18.1)
20<= - <50	19 (40.4)	28 (38.9)
50<= - <65	17 (36.2)	31 (43.1)
65<= - <75	9 (19.1)	11 (15.3)
>=75	2 (4.3)	2 (2.8)
Gender, n (%)		
Male	22 (46.8)	32 (44.4)
Female	25 (53.2)	40 (55.6)

Source: Study 2001 Table 15.1.8.2, 15.1.8.3 (data cut-off: 26 September 2019).
FAS: full analysis set.

② 201 試験

年齢の中央値は 54.0 歳（A 群 50.5 歳、B 群 56.5 歳）であった。A 群、B 群の患者背景は概ね同様であったが、若年層（18～49 歳）の患者の割合は A 群が高かった（A 群 44.6%、B 群 30.0%）。75 歳以上の患者 9 例のうち、2 例が A 群、7 例が B 群に割り付けられた。過半数の患者が女性であった（全体 56.8%、A 群 55.4%、B 群 58.2%）。

全体の 2/3（66.7%、148/222 例）が白人であり、A 群では 64.3%（72/112 例）、B 群では 69.1%（76/110 例）であった。全体の 31.1%（69/222 例）がアジア人であり、A 群では 34.8%（39/112 例）、B 群では 27.3%（30/110 例）であった。全体の 1.4%（3/222 例）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。全体の 0.9%(2/222 例)が人種不明と報告された(表 2.7.3.3-4)。

表 2.7.3.3-4　人口統計学的特性（201 試験）

	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N=110)	Total (N=222)
Age (years)			
Mean (standard deviation)	51.5 (13.01)	55.5 (12.96)	53.4 (13.11)
Median	50.5	56.5	54.0
Minimum, Maximum	18, 82	20, 81	18, 82
Age Category, n (%)			
18 - 49	50 (44.6)	33 (30.0)	83 (37.4)
50 - 64	40 (35.7)	47 (42.7)	87 (39.2)
65 - 74	20 (17.9)	23 (20.9)	43 (19.4)
>=75	2 (1.8)	7 (6.4)	9 (4.1)
Gender, n (%)			
Female	62 (55.4)	64 (58.2)	126 (56.8)
Male	50 (44.6)	46 (41.8)	96 (43.2)
Race, n (%)			
White	72 (64.3)	76 (69.1)	148 (66.7)
Asian	39 (34.8)	30 (27.3)	69 (31.1)
Black or African American	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
Unknown	0 (0.0)	2 (1.8)	2 (0.9)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.1.2.1 (data cut-off: 29 September 2017).
QD: once daily.

③ 301 試験（Crossover Population）

Crossover Population では、年齢の中央値は 56.0 歳、女性の割合は 50.8%であり、人種は白人が 59.0%、アジア人が 41.0%であった（301 試験　総括報告書　IA2 表 15.1.6.1.1）。

2）ベースライン時の疾患特性

① 2001 試験

2001 試験の患者背景を表 2.7.3.3-5 に示した。FAS-P では、ベースラインでステージ IV であった患者は 97.9%であった。NSCLC の組織学的な分類は 97.9%で腺癌であった。初回診断時から治験薬投与開始までの期間の中央値は 26.40 ヵ月であった。喫煙歴のない患者は 46.8%（22/47 例）と多く、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC の既知の疫学的特性と一致していた。試験登録時の Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）は 61.7%の患者が 0、38.3%の患者が 1 であった。

FAS では、ベースラインでステージ IV であった患者は 97.2%であった。NSCLC の組織学的な分類は 97.2%で腺癌であった。初回診断時からの期間の中央値は 28.85 ヵ月であった。喫煙歴のない患者は 51.4%であった。試験登録時の ECOG PS は 56.9%の患者が 0、43.1%の患者が 1 であった。

ALK-TKI の前治療歴は、FAS-P ではアレクチニブのみの患者が 35/47 例、アレクチニブ及びクリゾチニブの患者が 12/47 例であった。FAS では、アレクチニブのみの患者が 39/72 例、アレクチニブ及びセリチニブの患者が 9/72 例、クリゾチニブ及びアレクチニブの患者が 12/72 例、クリゾチニブのみの患者が 8/72 例、ロルラチニブのみの患者が 2/72 例、クリゾチニブ及びセリチニブの患者が 1/72 例、その他の患者が 1/72 例（安全性評価リードインパートに登録、治療歴はクリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ）であった。

表 2.7.3.3-5 患者背景（2001 試験）

	FAS-P (N=47)	FAS/Safety Population (N=72)
Stage at Screening, n (%)		
III B	1 (2.1)	2 (2.8)
III C	0 (0.0)	0 (0.0)
IV	46 (97.9)	70 (97.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	29 (61.7)	41 (56.9)
1	18 (38.3)	31 (43.1)
CNS involvement at Screening, n (%)		
No	28 (59.6)	40 (55.6)
Yes	19 (40.4)	32 (44.4)
Histopathological Classification of NSCLC, n (%)		
Adenocarcinoma	46 (97.9)	70 (97.2)
Adenosquamous carcinoma	1 (2.1)	1 (1.4)
Large cell	0 (0.0)	0 (0.0)
Squamous	0 (0.0)	0 (0.0)
Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	1 (1.4)
Smoking Classification, n (%)		
The subject has never smoked	22 (46.8)	37 (51.4)
The subject is a current smoker	4 (8.5)	4 (5.6)
The subject is an ex-smoker	21 (44.7)	31 (43.1)
Time from Initial Diagnosis to study treatment (Months)		
Mean (standard deviation)	33.43 (19.679)	34.41 (21.727)
Median	26.40	28.85
Minimum, Maximum	9.2, 95.6	5.1, 112.3
With History of ALK-TKI Therapy, n(%)		
With 1 Prior ALK-TKI		
Alectinib only [a]	35 (74.5)	39 (54.2)
Crizotinib only [b]	–	8 (11.1)
Ceritinib only [b]	–	0 (0.0)
Lorlatinib only [b]	–	2 (2.8)
With 2 Prior ALK-TKIs		
Crizotinib and Alectinib [a]	12 (25.5)	12 (16.7)
Crizotinib and Ceritinib [b]	–	1 (1.4)
Alectinib and Ceritinib [b]	–	9 (12.5)
Crizotinib and Lorlatinib [b]	–	0 (0.0)
Alectinib and Lorlatinib [b]	–	0 (0.0)
Ceritinib and Lorlatinib [b]	–	0 (0.0)
Others [c]	–	1 (1.4)

Source: Study 2001 Table 15.1.8.2, 15.1.8.3 (data cut-off: 26 September 2019).

ALK: anaplastic lymphoma kinase; CNS: central nervous system; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; NSCLC: non-small cell lung cancer; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

[a] Allowed to enroll in the main cohort of the refractory expansion part and the safety evaluation lead-in part.

[b] Allowed to enroll in the sub-cohort of the refractory expansion part and the safety evaluation lead-in part.

[c] Allowed to enroll only in the safety evaluation lead-in part. This patient had received crizotinib, alectinib, and ceritinib.

② 201 試験

ベースラインでステージ IV であった患者は全体の 97.7%であった。脳転移は 69.4%、肺への転移は 83.8%、骨転移は 39.6%、肝臓への転移は 25.2%に認められた。クリゾチニブの前治療下での最良総合効果は CR 3.2%、PR 60.8%、SD 22.1%、PD 6.3%であった。約 75%が 2 レジメン以上の全身抗悪性腫瘍療法（プラチナ製剤による化学療法を含む）の治療歴を有した。

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

表 2.7.3.3-6　患者背景（201 試験）

	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N=110)	Total (N=222)
Stage at Study Entry, n (%)			
IIIA	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
IIIB	3 (2.7)	1 (0.9)	4 (1.8)
IV	109 (97.3)	108 (98.2)	217 (97.7)
Time since Initial Diagnosis (months)			
N	110	110	220
Median	21.6	24.1	23.9
Min, Max	2, 146	3, 310	2, 310
Histopathological NSCLC Classification, n (%)			
Adenocarcinoma	107 (95.5)	108 (98.2)	215 (96.8)
Adenosquamous carcinoma	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Squamous	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
Large cell	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (0.9)
Other: MUCOEPIDERMOID CARCINOMA	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Lung Metastases at Study Entry, n (%)			
Yes	93 (83.0)	93 (84.5)	186 (83.8)
No	19 (17.0)	17 (15.5)	36 (16.2)
Brain Metastases at Study Entry (Diagnosis eCRF), n (%)			
Yes	80 (71.4)	74 (67.3)	154 (69.4)
No	32 (28.6)	36 (32.7)	68 (30.6)
Liver Metastases at Study Entry, n (%)			
Yes	33 (29.5)	23 (20.9)	56 (25.2)
No	79 (70.5)	87 (79.1)	166 (74.8)
Bone Metastases at Study Entry, n (%)			
Yes	50 (44.6)	38 (34.5)	88 (39.6)
No	62 (55.4)	72 (65.5)	134 (60.4)
Prior Cigarettes Smoking History, n (%)			
Never	71 (63.4)	63 (57.3)	134 (60.4)
Current	6 (5.4)	4 (3.6)	10 (4.5)
Former	34 (30.4)	43 (39.1)	77 (34.7)
Unknown	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
ECOG Performance Status, n (%)			
0	34 (30.4)	45 (40.9)	79 (35.6)
1	71 (63.4)	56 (50.9)	127 (57.2)
2	7 (6.3)	9 (8.2)	16 (7.2)

表 2.7.3.3-6 患者背景（201 試験）（続き）

	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N=110)	Total (N=222)
Best Response to Prior Crizotinib Regimen(s) (Prior Trt eCRF) [a], n (%)			
CR	5 (4.5)	2 (1.8)	7 (3.2)
PR	65 (58.0)	70 (63.6)	135 (60.8)
SD	28 (25.0)	21 (19.1)	49 (22.1)
PD	8 (7.1)	6 (5.5)	14 (6.3)
Other: DISEASE RESPONSE, BUT ITS NOT CLEAR IF COMPLETE OR PARTIAL	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
Other: NOT SURE IF PARTIAL OR COMPLETE	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Unknown	5 (4.5)	10 (9.1)	15 (6.8)
Number of Prior Anti-Cancer Regimens [b], n (%)			
1	29 (25.9)	27 (24.5)	56 (25.2)
2	40 (35.7)	45 (40.9)	85 (38.3)
3+	43 (38.4)	38 (34.5)	81 (36.5)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.1.2.2 (data cut-off: 29 September 2017).

CR: complete response; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF: electronic case report form; NSCLC: non-small-cell lung cancer; PD: progressive disease; PR: partial response; QD: once daily; SD: stable disease.

[a] Category of Other includes two patients ([redacted] and [redacted] for whom a response of PR or better was achieved but the exact classification is unknown.

[b] Includes chemotherapy, crizotinib, and other non-ALK targeted therapies (erlotinib and gefitinib in 1 patient each in Arm B without a prior chemotherapy regimen).

（3）曝露

各試験の本剤の曝露については 2.7.4.1.2 に記載した。

2.7.3.3.1.2 全有効性試験の結果の比較検討

（1）全身の有効性

2001 試験及び 201 試験の主要な全身の有効性の結果を表 2.7.3.3-7 に記載した。

表 2.7.3.3-7　2001 試験及び 201 試験の主な全身の有効性の結果の比較

	Study 2001		Study 201	
Efficacy Parameter	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N=72)	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N = 110)
IRC-Assessed Systemic ORR, DCR, Time to Response, and Best Response				
Confirmed ORR [a], n (%)	14 (30.6) [d]	22 (30.6)	57 (50.9)	62 (56.4)
95% CI	16.530, 44.165	20.238, 42.532	41.3, 60.5	46.6, 65.8
DCR [c], n (%)	37 (78.7)	53 (73.6)	87 (77.7)	92 (83.6)
95% CI	64.336, 89.297	61.897, 83.305	68.8, 85.0	75.4, 90.0
Time to Response				
N	15 [e]	22	57	62
Median (standard deviation)	1.906 (1.3912)	1.873 (1.2007)	3.1 (3.78)	3.7 (4.31)
Best overall response, n (%)				
Confirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.4)	6 (5.5)
Confirmed PR	14 (29.8)	22 (30.6)	51 (45.5)	56 (50.9)
Investigator-Assessed Systemic ORR and Best Response				
Confirmed ORR, n (%)	17 (36.2)	–	51 (45.5)	62 (56.4)
95% CI/97.5% CI [b]	22.671, 51.480	–	34.8, 56.5	45.2, 67.0
Best overall response, n (%)				
Confirmed CR	0 (0.0)	–	2 (1.8)	5 (4.5)
Confirmed PR	17 (36.2)	–	49 (43.8)	57 (51.8)
Investigator-Assessed DOR				
N	–	–	51	62
n (%) with events	–	–	32 (62.7%)	41 (66.1%)
KM median (95% CI), months	–	–	12.0 (9.2, 17.7)	13.8 (10.2, 19.3)
IRC-Assessed DOR				
N	15 [e]	22	57	62
n (%) with events	6 (–)	8 (–)	29 (50.9)	34 (54.8)
KM median (95% CI), months	6.1 (3.8, -)	- (5.5, -)	16.4 (7.4, 24.9)	15.7 (12.8, 21.8)
Investigator-Assessed PFS				
N	–	–	112	110
n (%) with events	–	–	77 (68.8)	64 (58.2)
KM median (95% CI), months	–	–	9.2 (7.4, 11.1)	15.6 (11.1, 21.0)
IRC-Assessed PFS				
N	47	72	112	110
n (%) with events	24 (–)	36 (–)	65 (58.0)	54 (49.1)
KM median (95% CI), months	7.3 (3.7, -)	7.4 (5.5, 18.3)	9.2 (7.4, 12.8)	16.7 (11.6, 21.4)

表 2.7.3.3-7　2001 試験及び 201 試験の主な全身の有効性の結果の比較（続き）

	Study 2001		Study 201	
Efficacy Parameter	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N=72)	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N = 110)
OS				
N	47	72	112	110
n (%) with events	10 (–)	17 (–)	50 (44.6)	40 (36.4)
OS (months)				
Min, max	–	–	0.1, 35.2	0.1, 39.2
KM estimates				
Median (95% CI), months	- (14.8, -)	- (14.8, -)	29.5 (18.2, NR)	34.1 (27.7, NR)
12 months	72.2 (51.64, 85.21)	75.8 (62.00, 85.16)	70.3 (60.5, 78.1)	80.1 (71.1, 86.6)
24 months	60.2 (30.91, 80.30)	63.8 (45.61, 77.33)	54.6 (44.3, 63.8)	66.1 (56.0, 74.4)

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

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

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

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

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

[d] At the primary analysis, in FAS-P, 15 patients had confirmed response, with 1 patient who had SD at the interim analysis and confirmed PR at the primary analysis. Because this study used Englert's 2-staged design [1], and the point estimation for the primary endpoint (ORR in FAS-P at primary analysis) was calculated by the method suggested by Kunzmann [2] with weight function of uniform distribution of [0,1], efficacy evaluation at the IA were to be used for the first 29 patients in FAS-P. Therefore, at the primary analysis, the number of patients with confirmed response in FAS-P was adjusted to 14.

[e] In FAS-P, the actual number of patients whose best overall response at the primary analysis of confirmed CR/PR was 15, and time-to-response and DOR were calculated in these 15 patients. This number of patients with objective response differs from that of confirmed ORR in FAS-P (14 patients) because 1 patient who got confirmed PR after the interim analysis was not counted as a responder when calculating confirmed ORR in FAS-P at the primary analysis, based on Kunzmann's method [2]; according to this method, individual best overall response observed at the interim analysis was to be used for the primary analysis without any update, for the first 29 patients in the main cohort.

1）ORR

① 2001 試験

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

最良総合効果は、FAS-P の 47 例のうち 14 例で確定 PR であり、FAS の 72 例のうち 22 例で確定 PR であった。確定 CR はみられなかった。

治験責任医師の判定による確定 ORR は FAS-P で 36.2%（95% CI：22.671, 51.480）であった。

② 201 試験

IRC の判定による確定 ORR は A 群で 50.9%（95% CI：41.3, 60.5）、B 群で 56.4%（95% CI：46.6, 65.8）であった。最良総合効果は、A 群の 112 例のうち 6 例で確定 CR、51 例で確定 PR であり、B 群の 110 例のうち 6 例で確定 CR、56 例で確定 PR であった。

治験責任医師の判定による確定 ORR（主要評価項目）は A 群で 45.5%（97.5% CI：34.8, 56.5）、B 群で 56.4%（97.5% CI：45.2, 67.0）であり、いずれも主目的を達成した。

2）DOR

① 2001 試験

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

② 201 試験

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

治験責任医師の判定による Kaplan-Meier 法に基づく DOR の中央値の推定値は、A 群で 12.0 ヵ月（95% CI：9.2, 17.7）、B 群で 13.8 ヵ月（95% CI：10.2, 19.3）であった。奏効例のうち、イベントは A 群で 62.7%（32/51 例）、B 群で 66.1%（41/62 例）に認められた。

3）PFS

① 2001 試験

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

② 201 試験

IRC の判定による Kaplan-Meier 法に基づく PFS の中央値の推定値は、A 群で 9.2 ヵ月（95% CI：7.4, 12.8）、B 群で 16.7 ヵ月（95% CI：11.6, 21.4）であった。イベントは、A 群で 58.0%（65/112 例）、B 群で 49.1%（54/110 例）に認められた。2 群間のハザード比は 0.75（95% CI：0.52, 1.08）で B 群が優れていた（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.3.7）。

治験責任医師の判定による Kaplan-Meier 法に基づく PFS の中央値の推定値は、A 群で 9.2 ヵ月（95% CI：7.4, 11.1）、B 群で 15.6 ヵ月（95% CI：11.1, 21.0）であった。イベントは、A 群で 68.8%（77/112 例）、B 群で 58.2%（64/110 例）に認められた。2 群間のハザード比は 0.68（95% CI：0.49, 0.95）で B 群が優れていた（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.1.6）。

4）OS

① 2001 試験

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

② 201 試験

Kaplan-Meier 法に基づく OS の中央値の推定値は、A 群で 29.5 ヵ月（95% CI：18.2, 未達）、B 群で 34.1 ヵ月（95% CI：27.7, 未達）であった。イベントは、A 群で 44.6%（50/112 例）、B 群で 36.4%（40/110 例）に認められた。2 群間のハザード比は 0.70（95% CI：0.46, 1.07）で B 群が優れていた（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.1.6）。

5）奏効までの期間

① 2001 試験

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

② 201 試験

治験責任医師の判定による奏効までの期間（中央値）は、A 群で 1.8 ヵ月（範囲：1.7～11.1）、B 群で 1.9 ヵ月（範囲：1.0～21.1）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.1.2）。

6）患者報告アウトカム

① 2001 試験

2001 試験では、QLQ-C30、QLQ-LC13、EQ-5D-5L を用いて患者報告アウトカムを収集し、評価した。

全体的にみると、QLQ-C30 に基づく global health status は試験期間を通して安定していた。QLQ-LC13 に基づく肺がんに関連した症状（呼吸困難、咳嗽）は改善した。EQ-5D-5L に基づく HRQOL は試験期間を通して徐々に改善した。

② 201 試験

201 試験では、QLQ-C30 を用いて患者報告アウトカムを収集し、評価した。なお、2017 年 9 月 29 日データカットオフでは患者報告アウトカムの評価を行っていないため、主要解析（2016 年 5 月 31 日）での評価を記載した。

QLQ-C30 に基づく global health status は投与開始後 7 ヵ月間は徐々に改善し、その後ゆるやかに悪化した。

7）301 試験の Crossover Population の成績（概要）

301 試験の Crossover Population（61 例）では、確定 ORR は 54.1%（33/61 例）であった。BIRC 判定による DOR の中央値の推定値は 15.014 ヵ月（95% CI：8.34, 未達）、PFS の中央値の推定値は 15.639 ヵ月（95% CI：9.36, 未達）であった（301 試験　総括報告書　IA2 表 15.2.2.1.1.1、表 15.2.6.1.1、表 15.2.1.1.1.1）。

8）2001 試験の追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）

追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）の追跡調査期間の中央値は FAS で 13.65 ヵ月（範囲：1.5～23.5 ヵ月）であり、主要解析と比較して約 3 ヵ月長かった。統計的推論は主要解析で完了しているため、全ての解析は記述的なものとして実施した（2001 試験　総括報告書補遺 1　表 15.1.13）。主要解析と追加解析での主な全身の有効性の成績を比較し表 2.7.3.3-8 に示した。

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

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

表 2.7.3.3-8　2001 試験の主要解析及び追加解析の主な全身の有効性の結果の比較

	26 September 2019 data cut-off		22 January 2020 data cut-off	
Efficacy Parameter	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N=72)	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N=47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N=72)
IRC-Assessed Systemic ORR, DCR, Time to Response, and Best Response				
Confirmed ORR [a], n (%)	14 (30.6) [c]	22 (30.6)	16 (34.0)	23 (31.9)
95% CI	16.530, 44.165	20.238, 42.532	20.864, 49.313	21.442, 43.986
DCR [b], n (%)	37 (78.7)	53 (73.6)	37 (78.7)	53 (73.6)
95% CI	64.336, 89.297	61.897, 83.305	64.336, 89.297	61.897, 83.305
Time to Response				
N	15 [d]	22	16	23
Median (standard deviation)	1.906 (1.3912)	1.873 (1.2007)	1.922 (2.1174)	1.873 (1.8409)
Best overall response, n (%)				
Confirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Confirmed PR	14 (29.8) [c]	22 (30.6)	16 (34.0)	23 (31.9)
Investigator-Assessed Systemic ORR and Best Response				
Confirmed ORR, n (%)	17 (36.2)	–	18 (38.3)	–
95% CI	22.671, 51.480	–	24.507, 53.620	–
Best overall response, n (%)				
Confirmed CR	0 (0.0)	–	0 (0.0)	–
Confirmed PR	17 (36.2)	–	18 (38.3)	–
IRC-Assessed DOR				
N	15 [d]	22	16	23
With Events, n	6	8	8	10
KM median (95% CI), months	6.1 (3.8, NR)	NR (5.5, NR)	11.8 (5.5, 16.4)	16.4 (5.6, NR)
IRC-Assessed PFS				
N	47	72	47	72
With Events, n	24	36	27	40
KM median (95% CI), months	7.3 (3.7, NR)	7.4 (5.5, 18.3)	7.3 (3.7, 9.3)	7.5 (5.5, 9.3)
OS				
N	47	72	47	72
With events, n	10	17	12	20
KM estimates				
Median (95% CI), months	NR (14.8, NR)	NR (14.8, NR)	NR (14.8, NR)	NR (21.7, NR)
12 months (95% CI), %	72.2 (51.64, 85.21)	75.8 (62.00, 85.16)	79.1 (63.29, 88.63)	79.8 (68.14, 87.53)
24 months (95% CI), %	60.2 (30.91, 80.30)	63.8 (45.61, 77.33)	62.5 (39.86, 78.66)	50.3 (19.37, 75.04)

Source: Study 2001 (data cut-off: 26 September 2019) and Study 2001 Addendum 1 (data cut-off: 22 January 2020) Table 15.2.1, 15.2.3.1, 15.2.3.2, 15.2.4.1, 15.2.4.2, 15.2.4.4, 15.2.4.5, 15.2.4.7, 15.2.4.8, 15.2.4.10, 15.2.4.11, 15.2.4.13, 15.2.4.14.

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

[a] Confirmed ORR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR or PR, per RECIST version 1.1.

[b] DCR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR, PR or SD, per RECIST version 1.1.

[c] At the primary analysis, in FAS-P, 15 patients had confirmed response, with 1 patient who had SD at the IA and confirmed PR at the primary analysis. Because this study used Englert's 2-staged design [1], and the point estimation for the primary endpoint (ORR in FAS-P at primary analysis) was calculated by the method suggested by Kunzmann [2] with weight function of uniform distribution of [0,1], efficacy evaluation at the IA were to be used for the first 29 patients in FAS-P. Therefore, at the primary analysis, the number of patients with confirmed response in FAS-P was adjusted to 14.

[d] This number of patients with objective response differs from that of confirmed ORR in FAS-P because statistical adjustment was made to confirmed ORR but not to DOR, DCR, or time to response.

(2) 頭蓋内の有効性

2001 試験及び 201 試験の主要な頭蓋内の有効性の結果を表 2.7.3.3-9 に記載した。全ての頭蓋内の有効性評価項目は IRC の判定に基づいて評価した。

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

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

表 2.7.3.3-9　2001 試験及び 201 試験の主な頭蓋内の有効性の結果の比較

	Study 2001		Study 201	
Efficacy Parameter	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N = 47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N = 72)	Arm A 90 mg QD (N=112)	Arm B 90 mg QD→180 mg QD (N=110)
IRC-Assessed Intracranial ORR				
Patients With *Measurable* Brain Metastases at Baseline				
N	8	14	26	18
Confirmed intracranial ORR				
n (%)	2 (25.0)	3 (21.4)	13 (50.0)	12 (66.7)
95% CI	3.185, 65.086	4.658, 50.798	29.9, 70.1	41.0, 86.7
Patients With *Only Nonmeasurable* Brain Metastases at Baseline				
N	–	–	55	56
Confirmed intracranial ORR				
n (%)	–	–	5 (9.1)	10 (17.9)
95% CI	–	–	3.0, 20.0	8.9, 30.4
IRC-Assessed Intracranial DOR				
Patients With *Measurable* Brain Metastases at Baseline				
N	8	14	26	18
DOR				
N	2	3	13	12
n (%) with events	2 (–)	2 (–)	8 (61.5)	5 (41.7)
KM median (95% CI), months	4.6 (3.7, 5.4)	5.4 (3.7, NR)	9.4 (3.7, 24.9)	16.6 (3.7, NR)
Patients With *Any* Brain Metastases at Baseline				
N	–	–	81	74
DOR				
N	–	–	18	22
n(%) with events	–	–	10 (55.6)	9 (40.9)
KM median (95% CI), months	–	–	11.1 (7.2, 24.9)	19.2 (9.0, NR)
IRC-Assessed Intracranial PFS	–	–		
Patients With *Measurable* Brain Metastases at Baseline				
N	–	–	26	18
n (%) with events	–	–	14 (53.8)	7 (38.9)
KM median (95% CI), months	–	–	11.1 (5.6, 23.7)	18.5 (4.9, NR)
Patients With *Any* Brain Metastases at Baseline				
N	–	–	81	74
n (%) with events	–	–	40 (49.4)	30 (40.5)
KM median (95% CI), months	–	–	12.8 (9.2, 18.3)	18.4 (12.6, 23.9)
All Patients Regardless of Baseline Brain Metastases				
N	47	72	–	–
n with events	11	14	–	–
KM median (95% CI), months [a]	NR (7.9, NR)	NR (9.2, NR)	–	–

Source: Study 2001 Table 15.2.4.16, 15.2.4.17, 15.2.4.18, 15.2.4.19, 15.2.4.20, 15.2.4.21 (data cut-off: 26 September 2019) and Study 201 Addendum 2 Table 14.2.4.1, 14.2.4.2, 14.2.4.6, 14.2.4.10, 14.2.4.14, 14.2.4.15 (data cut-off: 29 September 2017).

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

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

1）iORR

① 2001 試験

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者では、IRC 判定による確定した iORR は、FAS-P で 25.0%（2/8 例）、FAS で 21.4%（3/14 例）であった。IRC 判定による iDCR は FAS-P で 87.5%（7/8 例、95% CI：47.349, 99.684）、FAS で 92.9%（13/14 例、95% CI：66.132, 99.819）であった（5.3.5.3-3　表 1.1、表 1.2）。

② 201 試験

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者では、IRC 判定による確定した iORR は、A 群で 50.0%、B 群で 66.7%であった。IRC 判定による iDCR は、A 群で 84.6%（22/26 例、95% CI：65.1, 95.6）、B 群で 83.3%（15/18 例、95% CI：58.6, 96.4）であった（201 試験総括報告書補遺 2　表 14.2.4.1）。

ベースラインで測定不能な脳転移病変のみを有した患者では、IRC 判定による確定した iORR は、A 群で 9.1%、B 群で 17.9%であった。IRC 判定による iDCR は、A 群で 74.5%（41/55 例、95% CI：61.0, 85.3）、B 群で 85.7%（48/56 例、95% CI：73.8, 93.6）であった（201 試験総括報告書補遺 2　表 14.2.4.10）。なお、測定不能な脳転移病変のみを有した患者では、CR（画像診断での全ての病変の消失）のみを奏効と判断した。

2）iDOR

① 2001 試験

頭蓋内奏効が認められた患者が全体で 3 例と少数であったため、Kaplan-Meier 法に基づく iDOR の中央値は推定できなかった。CNS 奏効が認められた 3 例における個々の iDOR は 3.7、5.4、11.1 ヵ月であった（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.6.5a）。

② 201 試験

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

ベースラインで測定可否を問わない脳転移病変を有した患者の Kaplan-Meier 法に基づく iDOR の中央値の推定値は、A 群で 11.1 ヵ月（95% CI：7.2, 24.9）、B 群で 19.2 ヵ月（95% CI：9.0,未達）であった。奏効例のうち、イベントは A 群で 55.6%（10/18 例）、B 群で 40.9%（9/22 例）に認められた。

3）iPFS

① 2001 試験

Kaplan-Meier 法に基づく iPFS の中央値の推定値（ベースラインの脳転移病変の有無を問わない）は、FAS-P で未達（95% CI：7.9, 未達）、FAS で未達（95% CI：9.2, 未達）であった。iPFS イベントは FAS-P で 47 例中 11 例、FAS で 72 例中 14 例に認められた。iPFS イベントより先に全身 PFS イベントが認められた患者は FAS-P で 21 例、FAS で 34 例であった。なお、

2001 試験では全身 PD の後に頭蓋内 PD が認められた場合は iPFS イベントと扱い、全身 PD が認められたが頭蓋内 PD が認められずに治験を中止した患者は打ち切りとした。

② 201 試験

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

ベースラインで測定可否を問わない脳転移病変を有した患者の Kaplan-Meier 法に基づく iPFS の中央値の推定値は、A 群で 12.8 ヵ月（95% CI：9.2, 18.3）、B 群で 18.4 ヵ月（95% CI：12.6, 23.9）であった。イベントは A 群で 49.4%（40/81 例）、B 群で 40.5%（30/74 例）に認められた。事後解析では、2 群間のハザード比（B 群対 A 群）は 0.75（95% CI：0.47, 1.21）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.4.15）。

4）頭蓋内の奏効までの期間

① 2001 試験

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者での IRC の判定による頭蓋内の奏効までの期間（中央値）は、FAS-P で 1.938 ヵ月（範囲：1.91～1.97）、FAS で 1.906 ヵ月（範囲：1.81～1.97）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.2.4.25、表 15.2.4.26）。

② 201 試験

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者の IRC の判定による頭蓋内の奏効までの期間（中央値）は、A 群で 1.8 ヵ月（範囲：1.6～14.4）、B 群で 1.8 ヵ月（範囲：1.6～2.3）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.4.2）。

ベースラインで測定不能な脳転移病変のみを有した患者の IRC の判定による頭蓋内の奏効までの期間（中央値）は、A 群で 3.6 ヵ月（範囲：1.8～7.4）、B 群で 2.4 ヵ月（範囲：1.6～3.8）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.2.4.11）。

5）2001 試験の追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）

2001 試験の主要解析と追加解析での主な頭蓋内の有効性の成績を比較し表 2.7.3.3-10 に示した。

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

表 2.7.3.3-10　2001 試験の主要解析及び追加解析の主な頭蓋内の有効性の結果の比較

	26 September 2019 data cut-off		22 January 2020 data cut-off	
Efficacy Parameter	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N = 47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N = 72)	FAS-P 90 mg QD→180 mg QD (N = 47)	FAS 90 mg QD→180 mg QD (N = 72)
IRC-Assessed Intracranial ORR [a]				
Patients With *Measurable* Brain Metastases at Baseline				
N	8	14	8	14
Confirmed intracranial ORR				
n (%)	2 (25.0)	3 (21.4)	2 (25.0)	3 (21.4)
95% CI	3.185, 65.086	4.658, 50.798	3.185, 65.086	4.658, 50.798
IRC-Assessed Intracranial PFS [b]				
All Patients Regardless of Baseline Brain Metastases				
N	47	72	47	72
With Events, n	11	14	12	16
KM median (95% CI), months [a]	NR (7.9, NR)	NR (9.2, NR)	NR (9.2, NR)	NR (15.5, NR)

Source: Study 2001 (data cut-off: 26 September 2019) and Study 2001 Addendum 1 (data cut-off: 22 January 2020) Table 15.2.4.16, 15.2.4.17, 15.2.4.20, 15.2.4.21.

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

[a] Confirmed intracranial ORR was defined as the proportion of the patients who had achieved confirmed CR or confirmed PR in the intracranial CNS per modified RECIST version 1.1.

[b] In Study 2001, a patient who had systemic PD followed by intracranial PD was handled as patient with an event, while a patient who had systemic PD and withdrawn from study without intracranial PD was handled as censored.

2.7.3.3.1.3 部分集団における結果の比較

1）2001 試験

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

① 前治療に使用された ALK-TKI 別にみた ORR

前治療に用いられた ALK-TKI 別の IRC 判定による確定 ORR は、アレクチニブのみでは 28.2%（11/39 例；95% CI：15.001, 44.874）、アレクチニブ及びクリゾチニブでは 50.0%（6/12 例；95% CI：21.094, 78.906）、アレクチニブ及びセリチニブでは 22.2%（2/9 例；95% CI：2.814, 60.009）、クリゾチニブのみでは 25.0%（2/8 例; 95% CI：3.185, 65.086）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.2.6.1、15.2.6.3、15.2.6.13 及び 15.2.6.5）。

② ALK-KD の耐性二次変異別にみた ORR

FAS の 72 例のうち、14 例にベースラインで耐性二次変異が確認された。この 14 例の IRC 判定による確定 ORR は 50.0%(7/14 例、95% CI:23.036, 76.964)であった(5.3.5.3-3　表 2.1.1)。

G1202R 変異が確認された患者は 3 例であり、うち 1 例が確定 PR を達成した。その他の 11 例のうち確定奏効を達成した患者は 6 例であり（全て確定 PR）、奏効例が認められた耐性二次変異の内訳は I1171N（1/2 例が PR）、I1171S（1/1 例が PR）、V1180L（1/1 例が PR）、L1196M（3/3 例が PR）、G1202 del（1/1 例が PR）であった（L1196M 及び G1202 del の重複変異を有する 1 例含む）（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.4.7a 及び 16.2.6.5a）。

③ 年齢別にみた ORR

IRC 判定による確定 ORR（95% CI）を同意取得時の患者の年齢別に要約した。65 歳未満の患者（59 例）では 32.2%（20.625, 45.638）、65 歳以上の患者（13 例）では 23.1%（5.038, 53.813）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.2.6.33 及び表 15.2.6.35）。

④ 性別でみた ORR

IRC 判定による確定 ORR（95% CI）を患者の性別ごとに要約した。男性患者（32 例）では 37.5%（21.100, 56.308）、女性患者（40 例）では 25.0%（12.691, 41.196）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.2.6.37 及び表 15.2.6.39）。

⑤ 2001 試験の追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）

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

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

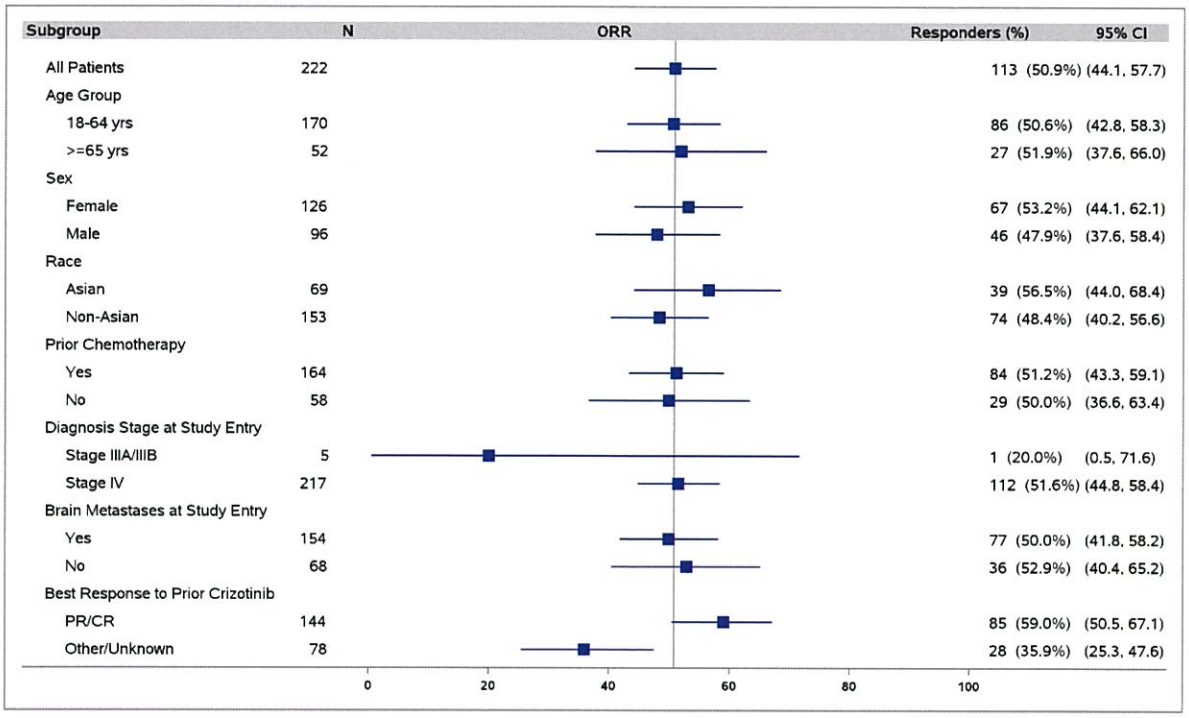
年齢別にみた解析では、65 歳未満の患者（59 例）の確定 ORR は 33.9%（20/59 例；95% CI：22.081, 47.393）であった。

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

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

2）201 試験

201 試験では部分集団解析を実施した（図 2.7.3.3-1）。部分集団ごとにみた治験責任医師判定による確定 ORR は概ね一貫しており、クリゾチニブによる前治療での最良効果を除いて、絶対差 10%以内に収まっていた。クリゾチニブによる前治療での最良効果による部分集団解析では、最良効果が PR 又は CR の患者での本剤の ORR が 59.0%であったのに対し、その他又は不明の患者では 35.9%であった。クリゾチニブによる前治療での最良効果による部分集団解析でのみ 95% CI が重複せず、90 mg QD→180 mg QD 群に限定した部分集団解析でも重複はみられなかった（90 mg QD 群では重複した）（201 試験　総括報告書補遺 2　図 14.2.7.6～14.2.7.8）。そのため、統計的に有意な差であると考えられる。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.7.8 (data cut-off: 29 September 2017)
CI: confidence interval; CR: complete response; ITT: intent-to-treat; ORR: objective response rate; PR: partial response; yrs: years.

図 2.7.3.3-1　部分集団別の治験責任医師判定による確定 ORR（ITT Population）（201 試験）

2.7.3.3.1.4 分子生物学的予測因子

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

1）2001 試験

2001 試験での ALK-KD の耐性二次変異を有した患者での有効性は 2.7.3.3.1.31）②に示した。

2）201 試験

中央検査機関によるベースライン評価が可能であった患者は 17/222 例であった。評価可能であった 17 例中、13 例に *ALK* 融合遺伝子陽性が確認され、4 例に ALK-KD の二次変異が特定された。

ALK 融合遺伝子陽性であった 13 例では、二次変異の特定されなかった 9 例の ORR が 6/9、二次変異の特定された 4 例の ORR が 3/4 であった。ALK-KD の二次変異が特定された 4 例の変異の内訳は G1202R、L1196M、F1174L、F1245V が各 1 例であり、最良の確定奏効は順に PR、PR、PR、PD であった（201 試験　総括報告書　11.2.12）。

確定 PR が得られた 1 例のベースライン後の腫瘍組織からは 2 種類の ALK-KD の二次変異が確認され、ALK-KD の複合的な変異が示唆された。

2.7.3.3.2 一次治療

2.7.3.3.2.1 試験対象集団

（1）患者の内訳

患者の内訳（ITT population）を表 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-2 に示した。

ITT population には、ランダム化された合計 275 例を含めた。内訳は、欧州（オーストリア、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、ルクセンブルク、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、スイス及び英国）の 55 施設で 143 例、アジア太平洋地域（オーストラリア、香港、台湾、シンガポール及び韓国）の 24 施設で 107 例、北米（米国及びカナダ）の 13 施設で 25 例であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.2）。

ITT population の 275 例のうち、137 例は A 群〔7 日間の導入期間で本剤 90 mg を QD 投与し、その後は本剤 180 mg を QD 投与（90 mg QD→180 mg QD、本剤群）〕、138 例は B 群〔クリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回投与（クリゾチニブ群）〕にランダム化された。各群 1 例がランダム化されたが治験薬の投与は受けなかった。

2 回目の中間解析のデータカットオフ時点で、ランダム化された薬剤の投与期間の中央値は、本剤群で 24.3 ヵ月、クリゾチニブ群で 8.4 ヵ月であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.9）。追跡調査期間の中央値は、本剤群で 24.9 ヵ月、クリゾチニブ群で 15.2 ヵ月であった（クリゾチニブ群のクロスオーバー期間は含まない）。本剤群の患者の 54.7%が治療を継続していた(BIRC 判定による PD 後も治療を継続した 14.6%を含む)。本剤群の患者の 10.2%は本剤投与を中止したが、生存しており、生存追跡調査中であった。クリゾチニブ群の患者の 16.7%がランダム化治療を継続し、15.9%が生存追跡調査中であった。また、クリゾチニブ群の患者の 44.2%（61 例が本剤のクロスオーバー治療を開始し、Crossover Population として追跡調査されている（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.3 及び図 2.7.3.3-2）。

ランダム化治療を中止した患者における、最も多い投与中止理由は、両群ともに BIRC 判定及び／又は治験責任医師判定による PD であり、本剤群(22.6%)でクリゾチニブ群(65.2%)と比べて少なかった。次に多い投与中止理由は有害事象であり、本剤群で 9.5%、クリゾチニブ群で 7.2%であった。

2 回目の中間解析時点までに死亡した患者は、ランダム化期間及びクロスオーバー期間の両方を含めた全体で 70 例〔本剤群 33 例（24.1%）、クリゾチニブ群 37 例（26.8%）〕であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.5.1.1）。死亡が最も多い試験中止理由であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.3 及び図 2.7.3.3-2）。

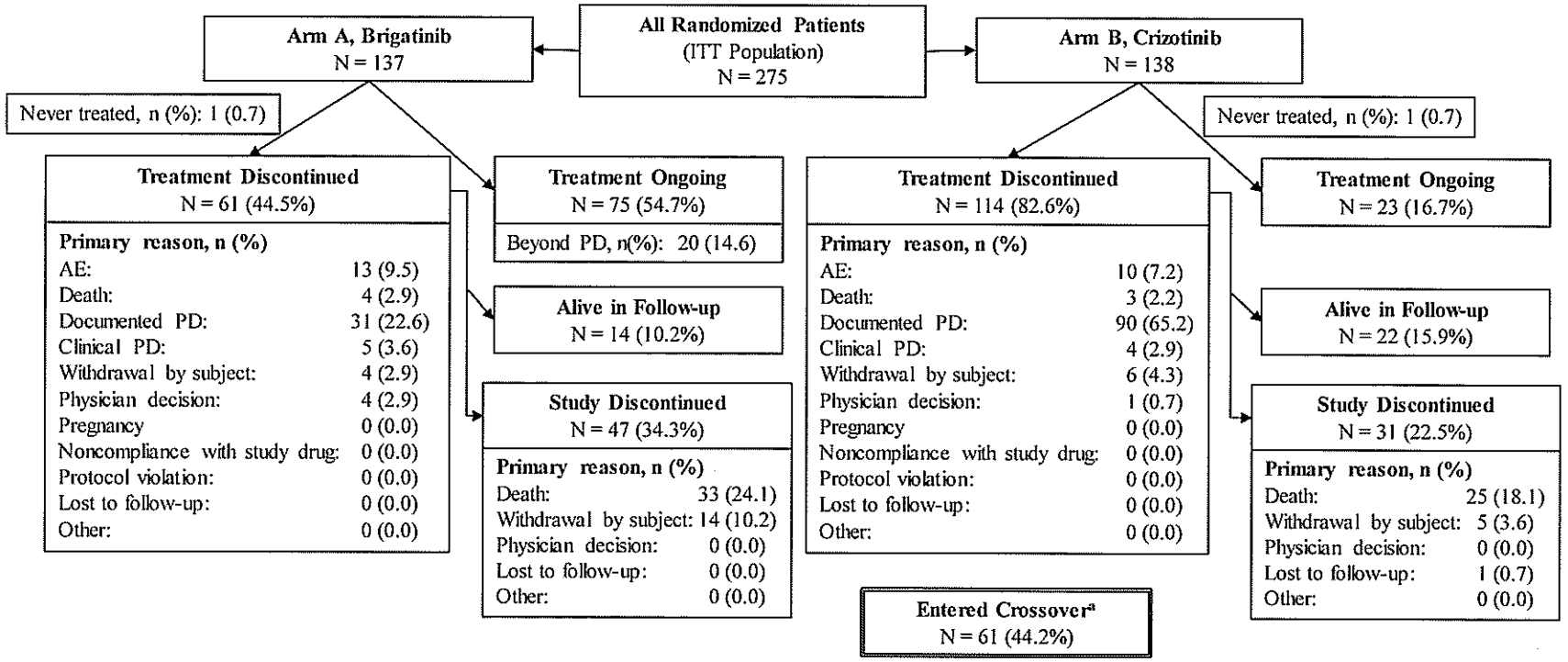
表 2.7.3.3-11　患者の内訳（ITT Population）（301 試験）

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Never treated patients, N (%)	1 (0.7)	1 (0.7)
Treated patients, N (%)	136 (99.3)	137 (99.3)
Randomized treatment ongoing	75 (54.7)	23 (16.7)
Randomized treatment discontinued	61 (44.5)	114 (82.6)
Alive and in follow-up	14 (10.2)	22 (15.9)
In Crossover	N/A	61 (44.2)
Study discontinued	47 (34.3)	31 (22.5)
Follow-up, months		
Mean (SD)	21.35 (9.600)	16.34 (10.243)
Median	24.90	15.20
Minimum, maximum	0.0, 34.1	0.1, 36.0

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

ITT: intent to treat.

Percentages are based on the number of patients randomized.



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

AE: adverse event; ITT: intent to treat; PD: progressive disease.

Percentages are based on the number of patients randomized.

[a] Thirty-five (57.4%) of subjects who entered crossover were continuing to receive brigatinib as study drug at the data cutoff.

図 2.7.3.3-2　患者の内訳（ITT Population）（301 試験）

(2) 人口統計学的特性及び主なベースライン時の疾患特性

人口統計学的特性及び主なベースライン時の疾患特性（ITT Population）を表 2.7.3.3-12 に示した。

全ての患者は 1 回目の中間解析の前に登録されたため、患者の人口統計学的特性は 1 回目及び 2 回目の中間解析で同一であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性は両群で大きな差はなかった。

本治験でランダム化された患者の年齢の中央値は 59 歳（本剤群 58.0 歳、クリゾチニブ群 60.0 歳）であった。本剤群ではクリゾチニブ群と比べて、数値上、女性（本剤群 50.4%、クリゾチニブ群 58.7%、以下同順）及び白人（55.5%、62.3%）が少なく、アジア人が多かった（43.1%、35.5%）。喫煙歴と performance status は両群で類似していた。ベースライン時に脳転移を有する患者、局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴のある患者の割合は両群で同程度であった（表 2.7.3.3-12）。

表 2.7.3.3-12　人口統計学的特性及び主なベースライン時の疾患特性
（ITT Population）（301 試験）

Demographics	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Total (N = 275)	Baseline Characteristics	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Total (N = 275)
Age, years				Time since initial			
Mean	57.9	58.6	58.2	diagnosis, months			
Median	58.0	60.0	59.0	Median	1.68	1.48	1.61
Sex, N (%)				Smoking history, N (%)			
Female	69 (50.4)	81 (58.7)	150 (54.5)	Never	84 (61.3)	75 (54.3)	159 (57.8)
Male	68 (49.6)	57 (41.3)	125 (45.5)	Current	3 (2.2)	7 (5.1)	10 (3.6)
				Former	50 (36.5)	56 (40.6)	106 (38.5)
Race, N (%)				ECOG status, N (%)			
Asian	59 (43.1)	49 (35.5)	108 (39.3)	0	54 (39.4)	53 (38.4)	107 (38.9)
Black or African American	0	2 (1.4)	2 (0.7)	1	76 (55.5)	78 (56.5)	154 (56.0)
White	76 (55.5)	86 (62.3)	162 (58.9)	2	7 (5.1)	7 (5.1)	14 (5.1)
Unknown	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)				
Ethnicity, N (%)				Disease stage, N (%)			
Hispanic	6 (4.4)	10 (7.2)	16 (5.8)	IIIB	8 (5.8)	12 (8.7)	20 (7.3)
Non-Hispanic	131 (95.6)	128 (92.8)	259 (94.2)	IV	129 (94.2)	126 (91.3)	255 (92.7)
Region, N (%)				Brain metastases			
Asia Pacific	58 (42.3)	49 (35.5)	107 (38.9)	Yes	40 (29.2)	41 (29.7)	81 (29.5)
Europe	69 (50.4)	74 (53.6)	143 (52.0)	No	97 (70.8)	97 (70.3)	194 (70.5)
North America	10 (7.3)	15 (10.9)	25 (9.1)	Prior Chemotherapy			
				Yes	36 (26.3)	37 (26.8)	73 (26.5)
				No	101 (73.7)	101 (73.2)	202 (73.5)

Source: Study 301 IA2 Table 15.1.6.1, 15.1.6.2 (data cutoff: 28 June 2019).
ITT: intent to treat; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

1) 前治療及び手術歴

両群の患者の約 70%が *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する全身療法を受けておらず、約 30%が先行化学療法（進行性病変に対する補助化学療法及び化学療法を含む）を受けていた（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.7.2）。

本治験の患者の約4分の1が、治験前にがん治療目的の手術及び／又は放射線療法を受けていた。脳に対する放射線療法を受けた患者の割合は本剤群13.1%、クリゾチニブ群13.8%であり両群で同程度であった（301試験　総括報告書　IA2　表15.1.7.1及び15.1.7.3）。

2）併用薬

併用薬は、301試験　総括報告書　IA2　表15.1.8.1に要約した。

（3）曝露

治験薬の曝露については2.7.4.1.2に記載した。

2.7.3.3.2.2 全有効性試験の結果の比較検討

一次治療としての本剤の有効性の主要な根拠として301試験の2回目の中間解析で得られた有効性の結果を主に記載した。1回目の中間解析で得られた結果は2.7.3.3.2.2（1）にのみ概要を記載した。

（1）全身の有効性（1回目の中間解析）

1回目の中間解析の全身の有効性及びOSの結果を表2.7.3.3-13に要約した。

1）PFS（BIRC判定）

主要評価項目の1回目の中間解析の初回解析ではBIRC判定によるPFSのハザード比は0.49（95% CI：0.33, 0.74、p=0.0007）であり、本剤群のPD又は死亡発現リスクはクリゾチニブ群と比べて51%低かった。追跡調査期間は比較的短かった（中央値11.0ヵ月、9.3ヵ月）が、主要評価項目の1回目の中間解析について事前に規定した有意水準を満たしていた。

1回目の中間解析の感度解析でのBIRC判定によるPFSのハザード比は0.49（95% CI：0.32, 0.74、p=0.0006）であり、初回解析結果との間に臨床的に意義のある差は認められず、本剤群のPD又は死亡リスクは一貫して低かった。したがって、主要評価項目は1回目の中間解析で達成されており、以降の主要評価項目の解析では統計学的推論は行わず、記述的な解析として実施した。

2）ORR

1回目の中間解析の初回解析ではBIRC判定による確定ORRは本剤群（70.8%）でクリゾチニブ群（60.1%）と比べて数値的に高く、オッズ比も1.59（95% CI：0.96, 2.62）と本剤群が傾向として優れていたが、統計学的な有意差は示されなかった（p=0.0678）。感度解析においても同様に、数値的には本剤群で優れた傾向が認められたものの、統計学的な有意差は示されなかった。

3）OS

1回目の中間解析のデータカットオフ時点での死亡例が比較的少なかったことから、OSの推定には制限があった。OSの中央値は両群で未達であり、生存率は両群で同程度であった。

表 2.7.3.3-13　BIRC 判定による全身の有効性評価項目（ITT population、1 回目の中間解析）

	IA1 Original		IA1 Sensitivity Analysis	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
PFS (Primary Endpoint)				
Number of events (%)	36 (26.3)	63 (45.7)	36 (26.3)	63 (45.7)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	9.758 (9.03, 12.88)	NE (NE, NE)	9.758 (9.03, 12.88)
KM estimate at 12 months	66.5	42.6	66.7	42.6
Log-rank p-value	0.0007	--	0.0006	--
HR (95% CI)	0.492 (0.33, 0.74)	--	0.490 (0.32, 0.74)	--
Confirmed ORR, N (%)	97 (70.8)	83 (60.1)	98 (71.5)	84 (60.9)
Odds ratio (95% CI)	1.59 (0.96, 2.62)	--	1.59 (0.97, 2.63)	--
P-value	0.0678	--	0.0658	--
OS				
Number of deaths (%)	17 (12.4)	17 (12.3)	18 (13.1)	17 (12.3)
Median, months (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM estimate at 12 months	85.0	85.7	84.2	85.9
Log-rank p-value	0.9386	--	0.8934	--
HR (95% CI)	0.983 (0.50, 1.93)	--	1.049 (0.54, 2.04)	--

Sources: IA1 Original Table 15.2.1.1.1, 15.2.2.1.1, and 15.2.5.1.1; IA1 Update Table 15.2.1.1.1, 15.2.2.1.1, and 15.2.5.1.1 (data cutoff 19 February 2018).

BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent to treat; IA1: first interim analysis; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival.

（2）全身の有効性（2 回目の中間解析）

2 回目の中間解析における BIRC 判定及び治験責任医師判定による PFS の結果を表 2.7.3.3-14 及び図 2.7.3.3-3 に示し、以下に要約した。

1）PFS（BIRC 判定）

2 回目の中間解析での BIRC 判定による PFS は 1 回目の中間解析の結果と一致しており、延長された追跡調査期間（追跡調査期間の中央値は本剤群 24.9 ヵ月、クリゾチニブ群 15.2 ヵ月）においても同様に、本剤群の持続的な有効性が示された（表 2.7.3.3-14）。

BIRC 判定による PFS のハザード比は 0.49（95% CI：0.35, 0.68、p<0.0001）であり、本剤群の PD 又は死亡の発現リスクはクリゾチニブ群と比べて 51%低く、PFS の中央値は本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ 24.0 ヵ月、11.0 ヵ月であった。Kaplan-Meier 曲線（図 2.7.3.3-3）において、治療群間の分離はランダム化後から短期間（3~4 ヵ月）でみられ、本剤の良好な傾向はその後も維持された。結果として、イベントが認められなかった患者の割合に対する本剤群の優位性は、追跡期間が長くなっても維持された。24 ヵ月時点で PFS イベントが認められなかった患者の割合は、本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ 48.2%及び 26.0%と推定された。

2）PFS（治験責任医師判定）

治験責任医師判定による PFS は、BIRC 判定によるデータと一致していた。2 回目の中間解析における治験責任医師判定による PFS イベントのハザード比は 0.43（95% CI：0.31, 0.61、p<0.0001）であった。治験責任医師判定による PFS の中央値は本剤群で 29.4 ヵ月、クリゾチニブ群で 9.2 ヵ月であった。12 ヵ月時点で PFS イベントが認められなかった患者の割合は、

本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ 69.4%及び 43.3%、24 ヵ月時点ではそれぞれ 55.6%及び 23.6%と推定された。

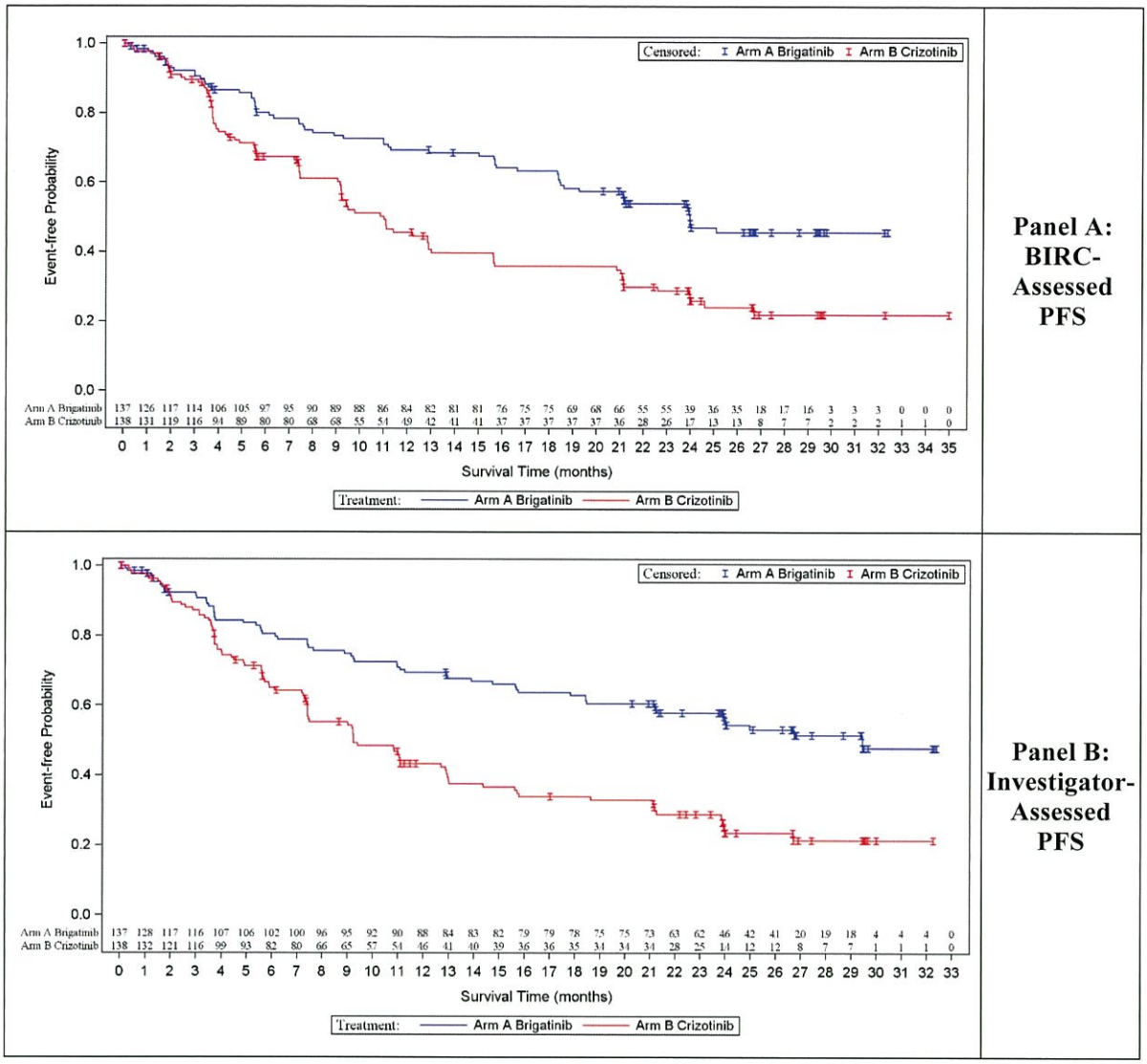
表 2.7.3.3-14　PFS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

	BIRC Assessed		Investigator Assessed	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Number with events (%)	63 (46.0)	87 (63.0)	59 (43.1)	92 (66.7)
Death	7 (5.1)	5 (3.6)	8 (5.8)	4 (2.9)
PD	54 (39.4)	74 (53.6)	50 (36.5)	84 (60.9)
Palliative radiotherapy to the brain	2 (1.5)	8 (5.8)	1 (0.7)	4 (2.9)
Number censored (%)	74 (54.0)	51 (37.0)	78 (56.9)	46 (33.3)
PFS, months				
Median (95% CI)	23.984 (18.46, NE)	11.006 (9.17, 12.88)	29.437 (21.22, NE)	9.232 (7.39, 12.88)
KM estimate, % (95% CI)				
6 months	80.1 (72, 86)	67.3 (58, 75)	80.4 (72, 86)	65.1 (56, 73)
12 months	69.3 (60, 77)	45.5 (36, 54)	69.4 (61, 77)	43.3 (34, 52)
18 months	63.4 (54, 71)	35.8 (27, 45)	63.0 (54, 71)	33.9 (25, 42)
24 months	48.2 (39, 57)	26.0 (18, 35)	55.6 (46, 64)	23.6 (16, 32)
Log-rank p-value	<0.0001	--	<0.0001	--
HR (95% CI)	0.489 (0.35, 0.68)	--	0.434 (0.31, 0.61)	--
P-value	<0.0001	--	<0.0001	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.1.1.1, 15.2.1.1.4 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; PD: progressive disease; PFS: progression-free survival.

P-values from a log-rank test stratified by presence of brain metastases and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry. The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.1.1, 15.2.1.1.4.1 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3.3-3　BIRC 判定及び治験責任医師判定による PFS の Time-to-Event 解析
（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

3）PFS のその他の感度分析

主要評価項目の感度分析として、Per-Protocol Population 及び、*ALK* 融合遺伝子陽性の状態が FDA 既承認の検査によって確認された患者集団（以下、FDA-Approved ALK Test Population）を対象とした解析の結果は 301 試験　総括報告書　IA2 の 11.4.2.4 項及び 11.4.2.5 項に記載した。いずれの解析結果も、ITT Population の主要解析結果と一致しており、Per-Protocol Population に対するハザード比は 0.47（95% CI：0.33, 0.67 、p<0.0001）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.1.1.2）、FDA-Approved ALK Test Population に対する HR は 0.49（95% CI：0.35, 0.68、p<0.0001）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.1.1.3）であり、いずれも本剤を支持する結果であった。

主要評価項目の部分集団解析については、2.7.3.3.2.2（4）に記載した。

4）ORR

ITT Population における BIRC 判定及び治験責任医師判定による ORR を表 2.7.3.3-15 に示した。

2 回目の中間解析では BIRC 判定による確定 ORR は本剤群で 73.7%、クリゾチニブ群で 61.6%であり、オッズ比は 1.73（95% CI：1.04, 2.88）と本剤群が傾向として優れていた。BIRC 判定による奏効までの期間は両群ともに短く、中央値は本剤群で 1.8 ヵ月、クリゾチニブ群で 1.9 ヵ月であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.6.1）。奏効までの時間が短かったため、奏効率について、1 回目の中間解析と 2 回目の中間解析で概ね同じ結果がみられ、いずれにおいても本剤群が傾向として優れていた。

全体的な ORR（確定奏効＋未確定奏効）で比較した場合も、BIRC 判定、治験責任医師判定ともに本剤群で高い ORR がみられた。

表 2.7.3.3-15　ORR（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

	BIRC Assessed		Investigator Assessed	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Best confirmed response, N (%)				
CR	20 (14.6)	12 (8.7)	5 (3.6)	10 (7.2)
PR	81 (59.1)	73 (52.9)	94 (68.6)	74 (53.6)
Stable disease	14 (10.2)	29 (21.0)	19 (13.9)	35 (25.4)
PD	7 (5.1)	9 (6.5)	6 (4.4)	11 (8.0)
NE [a]	15 (10.9)	15 (10.9)	13 (9.5)	8 (5.8)
Confirmed ORR [b]				
N (%)	101 (73.7)	85 (61.6)	99 (72.3)	84 (60.9)
(95% CI)	(65.52, 80.87)	(52.94, 69.74)	(63.97, 79.57)	(52.20, 69.06)
Odds ratio (95% CI) [c]	1.73 (1.04, 2.88)	--	1.66 (1.00, 2.76)	--
P-value [c]	0.0342	--	0.0487	--
ORR (confirmed + unconfirmed) [d]				
N (%)	108 (78.8)	103 (74.6)	108 (78.8)	94 (68.1)
(95% CI)	(71.03, 85.34)	(66.53, 81.65)	(71.03, 85.34)	(59.65, 75.79)
Odds ratio (95% CI)[c]	1.25 (0.71, 2.19)	--	1.74 (1.00, 3.00)	--
P-value [c]	0.4376	--	0.0474	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.2.1.1, 15.2.2.2.1, 15.2.2.2.2, 15.2.2.2.3 (data cutoff: 28 June 2019)

BIRC: blinded independent review committee; CR: complete response; ITT: intent-to-treat; NE: not evaluable; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response

[a] Includes patients who had nonmeasurable disease at baseline by BIRC with best overall response as PR or non-CR/non-PD, died early, or with unknown response.

[b] Confirmed ORR was defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR or PR per RECIST v1.1.

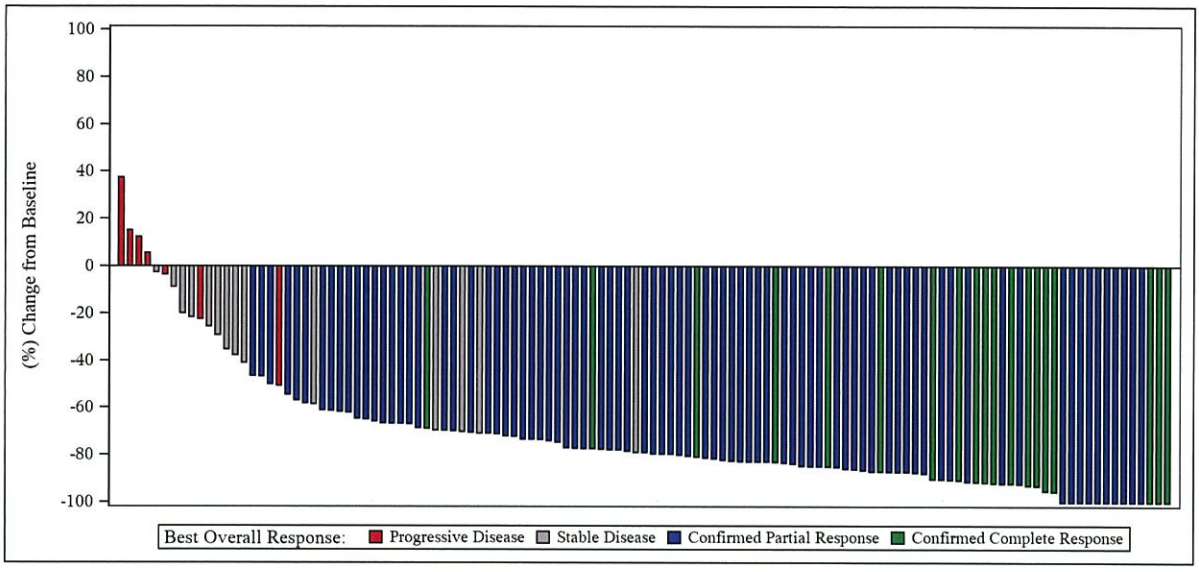
[c] Odds ratios and p-values were from a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by presence of brain metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.

[d] ORR was defined as the proportion of patients who achieved confirmed/unconfirmed CR or PR per RECIST v1.1.

5）標的病変の径和の最良変化率

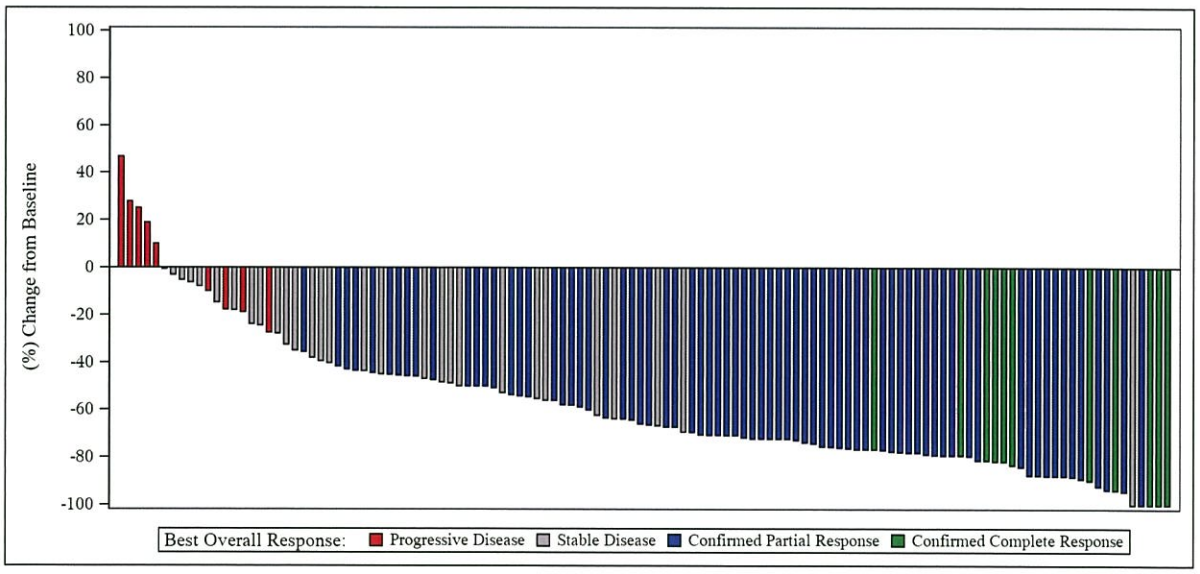
ITT Population における標的病変の径和の最良変化率（BIRC 判定）を、図 2.7.3.3-4（本剤群）及び図 2.7.3.3-5（クリゾチニブ群）に Waterfall プロットとして示し、これらのデータは 301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.8.1 に要約した。これらの Waterfall プロットには、ベースライン時及びベースライン後の少なくとも 1 時点で標的病変の径和の測定値が得られたすべての患者を含めている（本剤群 124 例、クリゾチニブ群 125 例）。

全体として、本剤はクリゾチニブと比較してより深い奏効を示した。標的病変の径和が 75%以上縮小した患者は、本剤群（51.1%）の方がクリゾチニブ群（31.2%）より多かった。本剤及びクリゾチニブによる標的病変の完全消失は、それぞれ 9.5%及び 4.3%に認められた（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.8.1）。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.8.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat.

図 2.7.3.3-4　BIRC 判定による標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：Waterfall プロット（ITT Population、本剤群）（301 試験）



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.8.1.2 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat.

図 2.7.3.3-5　BIRC 判定による標的病変の径和のベースラインからの最良変化率：Waterfall プロット（ITT Population、クリゾチニブ群）（301 試験）

6）DOR

BIRC 判定及び治験責任医師判定による確定奏効例（ITT Population）における DOR を表 2.7.3.3-16 に示した。BIRC 判定による DOR を図 2.7.3.3-6 に示した。

データカットオフ時点で、本剤群では、BIRC 判定による確定奏効例 101 例中 57 例が打ち切りとされ、PFS イベントが認められた患者の割合は 43.6%のみであった。DOR の中央値は未達(95% CI: 19.4, 未達)であった。クリゾチニブ群では BIRC 判定による確定奏効例の 56.5%（85 例中 48 例）で PFS イベントが認められ、DOR の中央値は 13.8 ヵ月（95% CI: 9.3, 20.8）であった。本剤群の DOR は追跡調査期間の長期にわたってクリゾチニブ群よりも長い傾向がみられ、24 ヵ月時点で PFS イベントが認められなかった患者の割合は、本剤群で 51.3%、クリゾチニブ群で 29.6%であった。

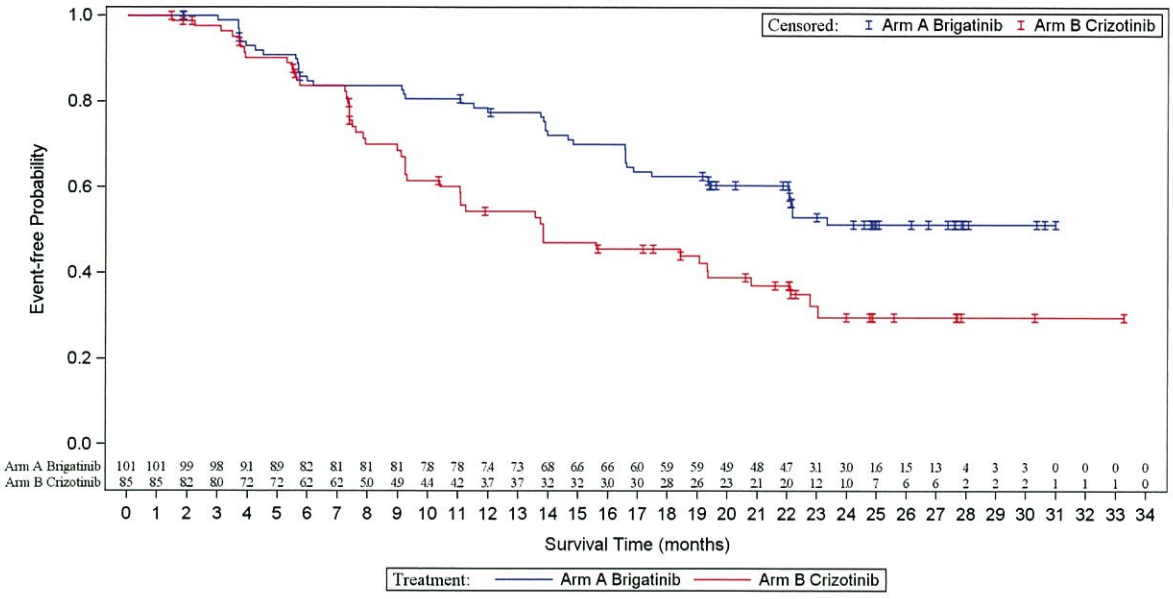
DOR の Kaplan-Meier 曲線(図 2.7.3.3-6)において、治療群間の分離は約 7 ヵ月後にみられ、これは約 3 回の臨床腫瘍評価を反映しており、その後も持続した。

治験責任医師判定による結果は BIRC 判定によるデータと一貫していた。

表 2.7.3.3-16　確定奏効例における DOR（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

	BIRC Assessed		Investigator Assessed	
	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Number with confirmed response (%)	101 (73.7)	85 (61.6)	99 (72.3)	84 (60.9)
Number censored (%)	57 (56.4)	37 (43.5)	64 (64.6)	33 (39.3)
DOR, months	(N = 101)	(N = 85)	(N = 99)	(N = 84)
Median (95% CI)	NE (19.38, NE)	13.832 (9.30, 20.80)	NE (24.94, NE)	11.006 (9.00, 13.86)
KM estimate, % (95% CI)				
6 months	84.7 (76, 90)	83.7 (74, 90)	89.8 (82, 94)	73.3 (62, 82)
12 months	77.5 (68, 85)	54.4 (42, 65)	81.5 (72, 88)	46.3 (35, 57)
18 months	62.6 (52, 71)	45.6 (34, 57)	71.0 (61, 79)	37.3 (26, 48)
24 months	51.3 (40, 61)	29.6 (18, 42)	64.0 (53, 73)	29.8 (19, 41)

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.6.1, 15.2.6.2 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; DOR: duration of response; ITT: intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.5.1.3.1 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; DOR: duration of response; ITT: intent to treat.

図 2.7.3.3-6　BIRC 判定による確定奏効例における DOR の Time-to-Event 解析
（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

7）OS

ITT Population における OS の結果を表 2.7.3.3-17 及び図 2.7.3.3-7 に示した。

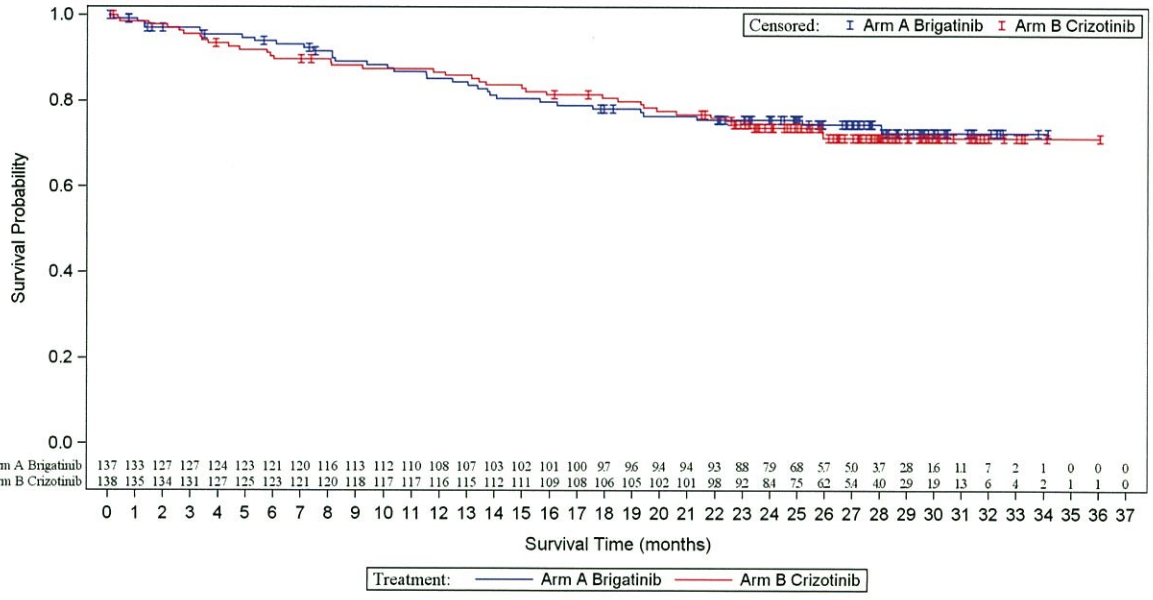
全体として OS のデータは追跡期間が十分でなく、生存率は両群で同程度であった。OS の中央値は両群で未達であった。

2 回目の中間解析では本剤群の 33 例（24.1%）、クリゾチニブ群（クロスオーバー期間を含む）の 37 例（26.8%）の合計 70 例の死亡が認められ、最も多い死因は病勢の進行であった。病勢が進行した患者はクリゾチニブ群で明らかに多く、クリゾチニブ群の 61 例が治験実施計画書に従って本剤による治療へ移行した（Crossover Population）。本剤による治療に移行した患者が多かったものの、ランダム化に基づく OS のハザード比は 1.0 未満（HR=0.92, 95% CI: 0.57, 1.47）であった。

表 2.7.3.3-17　OS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Number of deaths (%)	33 (24.1)	37 (26.8)
Number censored (%)	104 (75.9)	101 (73.2)
OS, months		
Median (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
KM estimate, % (95% CI)		
6 months	94.0 (88, 97)	90.5 (84, 94)
12 months	85.3 (78, 90)	86.8 (80, 91)
18 months	78.2 (70, 84)	80.8 (73, 86)
24 months	75.8 (67, 82)	73.8 (65, 80)
Log-rank p-value	0.7710	--
HR (95% CI)	0.916 (0.57, 1.47)	--
P-value	0.7134	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.5.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
HR: hazard ratio; ITT: intent to treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; OS: overall survival.
P-values from a log-rank test stratified by randomization stratification factors at study entry (presence of brain metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease). The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.5.1.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
ITT: intent to treat: OS: overall survival.

図 2.7.3.3-7　OS の Time-to-Event 解析（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

（3）頭蓋内の有効性（2 回目の中間解析）

全ての頭蓋内評価項目は BIRC 判定によって評価された。

1）頭蓋内 ORR

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者、測定不能な脳転移病変のみを有していた患者、及び測定可否を問わない脳転移病変を有していた患者について、確定 iORR を投与群別に表 2.7.3.3-18 に示した。

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者では、確定 iORR は本剤群（77.8%）でクリゾチニブ群（26.1%）と比較して高かった。これらの差と一致して、オッズ比は 11 を超え、本剤群の方が優れていた（p=0.0014）。ベースライン時に測定不能な脳転移病変のみを有していた患者、及び測定可否を問わない脳転移病変を有していた患者でも一貫した結果が認められた。また、確定奏効と未確定奏効を合わせた iORR についても同様の結果が認められた。

頭蓋内奏効までの期間は両群ともに短く、確定頭蓋内奏効までの期間の中央値は、本剤群で 1.9 ヵ月、クリゾチニブ群で 1.8 ヵ月であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.7.2）。

部分集団として、ベースライン時に測定可能な活動性脳転移病変を有していた患者（本剤群 8 例、クリゾチニブ群 14 例）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.3.1.2 及び 15.2.3.2.2）、測定不能な活動性脳転移病変を有していた患者（各群 14 例）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.3.1.4 及び 15.2.3.2.4）、活動性脳転移病変を有していた患者（本剤 22 例、クリゾチニブ群 28 例）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.3.1.6 及び 15.2.3.2.6）を対象として解析した場合も、一貫した結果であった。

表 2.7.3.3-18　iORR（2 回目の中間解析）（301 試験）

Baseline Brain Metastases:	Measurable		Nonmeasurable		Any	
	Arm A Brigatinib (N = 18)	Arm B Crizotinib (N = 23)	Arm A Brigatinib (N = 29)	Arm B Crizotinib (N = 26)	Arm A Brigatinib (N = 47)	Arm B Crizotinib (N = 49)
Best Confirmed Response, N (%)						
CR	5 (27.8)	0	16 (55.2)	2 (7.7)	21 (44.7)	2 (4.1)
PR	9 (50.0)	6 (26.1)	1 (3.4)	0	10 (21.3)	6 (12.2)
Stable disease [a]	2 (11.1)	11 (47.8)	5 (17.2)	16 (61.5)	7 (14.9)	27 (55.1)
PD	1 (5.6)	2 (8.7)	3 (10.3)	5 (19.2)	4 (8.5)	7 (14.3)
NE [b]	1 (5.6)	4 (17.4)	4 (13.8)	3 (11.5)	5 (10.6)	7 (14.3)
Confirmed iORR, N (%) [c]	14 (77.8)	6 (26.1)	17 (58.6)	2 (7.7)	31 (66.0)	8 (16.3)
(95% CI)	(52.36, 93.59)	(10.23, 48.41)	(38.94, 76.48)	(0.95, 25.13)	(50.69, 79.14)	(7.32, 29.66)
Odds ratio (95% CI) [d]	11.67 (2.15, 63.27)	--	14.76 (3.00, 72.72)	--	11.75 (4.19, 32.91)	--
P-value [d]	0.0014	--	0.0001	--	<0.0001	--
iORR (confirmed + unconfirmed), N (%) [e]	14 (77.8)	7 (30.4)	19 (65.5)	3 (11.5)	33 (70.2)	10 (20.4)
(95% CI)	(52.36, 93.59)	(13.21, 52.92)	(45.67, 82.06)	(2.45, 30.15)	(55.11, 82.66)	(10.24, 34.34)
Odds ratio (95% CI) [d]	9.22 (1.76, 48.43)	--	14.20 (3.35, 60.10)		11.10 (4.06, 30.39)	
P-value [d]	0.0036	--	<0.0001		<0.0001	

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.3.1.1, 15.2.3.2.1, 15.2.3.1.3, 15.2.3.2.3, 15.2.3.1.5, 15.2.3.2.5 (data cutoff: 28 June 2019).

CR: complete response; iORR: intracranial objective response rate; NE: not estimable; PD: progressive disease; PR: partial response.

[a] Stable disease in patients with only nonmeasurable brain disease includes those without CR or PD.

[b] Includes patients who died early, or with unknown response.

[c] Confirmed iORR was defined as the proportion of patients who achieved confirmed intracranial CR or PR.

[d] Odds ratios and p-values were from a Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry.

[e] iORR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed or unconfirmed intracranial CR or PR.

2）頭蓋内標的病変の径和の最良変化率（BIRC 判定）

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者における頭蓋内標的病変の径和の最良変化率を、301 試験　総括報告書　IA2　図 15.2.8.1.3（本剤群）及び図 15.2.8.1.4（クリゾチニブ群）に Waterfall プロットとして示した。プロットには、ベースライン時及び少なくとも 1 回のベースライン後の頭蓋内標的病変の径和の評価を有する患者（本剤群 17 例、クリゾチニブ群 19 例）を含めた。

測定可能な脳転移病変を有していた患者では、クリゾチニブ群（6 例、26.1%）よりも本剤群（14 例、77.8%）で頭蓋内奏効がより多く確認され、奏効は一貫して本剤群の方が深く、本剤群では確定 CR が 5 例であったが、クリゾチニブ群では CR は認められなかった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.3.1.1）。

3）頭蓋内 DOR

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者又は測定可否を問わない脳転移病変を有していた患者について、確定奏効例における頭蓋内奏効を表 2.7.3.3-19 に示した。

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者では、iDOR の中央値は本剤群で未達、クリゾチニブ群で 9.2 ヵ月であり、12 ヵ月以上奏効が持続していた患者はクリゾチニブ群と比較して本剤群で明らかに多い傾向が認められた。ベースライン時に測定可否を問わない脳転移病変を有していた患者では、iDOR の中央値は本剤群で 24.0 ヵ月、クリゾチニブ群で 9.2 ヵ月であり、本剤群で頭蓋内の有効性が高いことが示された。

ITT Population 全体、ベースライン時に活動性脳転移病変を有していた患者、ベースライン時に測定可能な活動性脳転移病変を有していた患者の部分集団を対象として解析した場合も、一貫した結果であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.7.3 及び 15.2.7.5）。

表 2.7.3.3-19　確定奏効例における iDOR（2 回目の中間解析）（301 試験）

Baseline Brain Metastases:	Measurable		Any	
	Arm A Brigatinib (N = 18)	Arm B Crizotinib (N = 23)	Arm A Brigatinib (N = 47)	Arm B Crizotinib (N = 49)
Number with confirmed response (%)	14 (77.8)	6 (26.1)	31 (66.0)	8 (16.3)
Number censored (%)	10 (71.4)	3 (50.0)	19 (61.3)	5 (62.5)
iDOR, months				
Median (95% CI)	NE (5.65, NE)	9.232 (3.88, 9.23)	24.016 (16.92, NE)	9.232 (3.88, NE)
KM estimate, % (95% CI)				
6 months	83.3 (48, 96)	60.0 (13, 88)	93.1 (75, 98)	71.4 (26, 92)
12 months	75.0 (41, 91)	NE (NE, NE)	79.2 (59, 90)	35.7 (1, 78)
18 months	64.3 (30, 85)	NE (NE, NE)	67.5 (47, 82)	35.7 (1, 78)
24 months	64.3 (30, 85)	NE (NE, NE)	55.0 (32, 73)	NE (NE, NE)

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.7.2, 15.2.7.4 (data cutoff: 28 June 2019).
iDOR: intracranial duration of response; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable.

4）頭蓋内 PFS

脳転移病変を有していた患者、又は脳転移病変が認められなかった患者における BIRC 判定による iPFS を群別に表 2.7.3.3-20 に示した。

2回目の中間解析では、ベースラインに脳転移病変を有していた患者（測定可否を問わない）のBIRC判定によるiPFSのハザード比は0.31（95% CI：0.17, 0.56）であり、この重要な部分集団において本剤群で明らかにイベント発現率が低く、両側層別ログランク検定による群間差の名目上のp値は0.0001未満であった。この部分集団におけるiPFSの中央値は本剤群で24.0ヵ月、クリゾチニブ群で5.6ヵ月であり、クリゾチニブ群で明らかに短かった。この部分集団におけるiPFSのKaplan-Meier曲線（図2.7.3.3-8　Panel A）において、本剤群がより良好な傾向を示す治療群間の分離は約2ヵ月後にみられ、これはベースライン後の最初の腫瘍評価に相当し、その後も持続した。このパターンは、本剤による臨床的ベネフィットが治療過程の初期に得られることを示している。

ベースライン時に脳転移病変が認められなかった患者では、ベースライン時に脳転移病変を有していた患者と比較して、両群ともに頭蓋内の進行リスクは低かった。頭蓋内進行のリスク低下における本剤のベネフィットは、両方の部分集団において認められており、ベースライン時に脳転移病変を有していた患者でより有効性の程度が大きく、より治療早期からベネフィットが認められた（図2.7.3.3-8）。

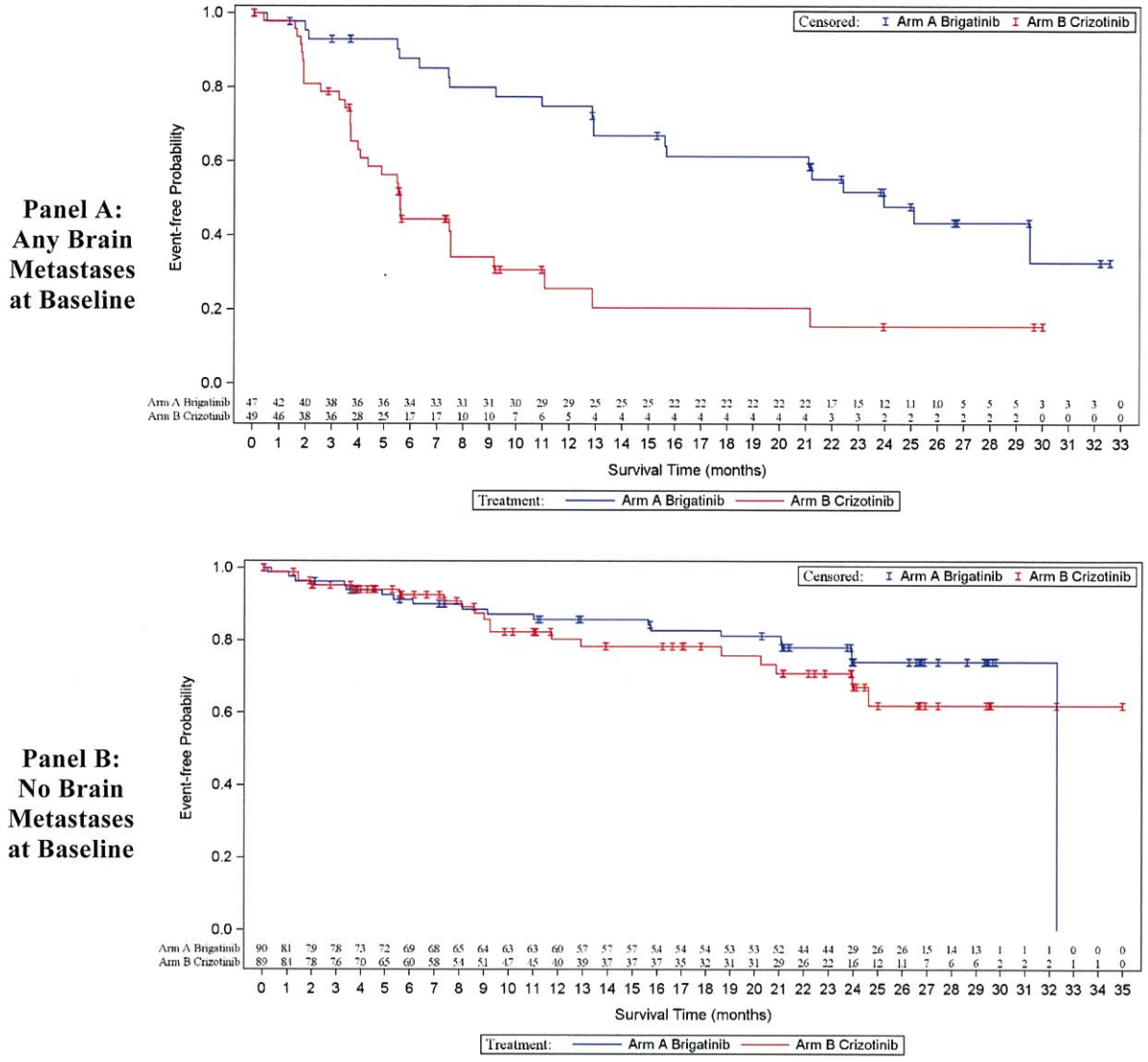
表2.7.3.3-20　iPFS（2回目の中間解析）（301試験）

Baseline Brain Metastases:	Any		None	
	Arm A Brigatinib (N = 47)	Arm B Crizotinib (N = 49)	Arm A Brigatinib (N = 90)	Arm B Crizotinib (N = 89)
Number with events (%)	21 (44.7)	32 (65.3)	19 (21.1)	19 (21.3)
Number censored (%)	26 (55.3)	17 (34.7)	71 (78.9)	70 (78.7)
iPFS, months				
Median (95% CI)	23.951 (12.91, NE)	5.585 (3.71, 7.52)	32.296 (NE, NE)	NE (24.61, NE)
KM estimate, % (95% CI)				
6 months	87.7 (73, 95)	44.4 (30, 58)	91.3 (83, 96)	92.5 (84, 97)
12 months	74.8 (58, 86)	25.6 (12, 42)	85.8 (76, 92)	80.3 (68, 88)
18 months	61.3 (44, 75)	20.5 (8, 37)	82.8 (72, 90)	78.3 (66, 87)
24 months	47.9 (30, 63)	15.4 (5, 32)	74.1 (62, 83)	67.2 (52, 79)
Log-rank p-value	<0.0001	--	0.3470	--
HR (95% CI)	0.311 (0.17, 0.56)	--	0.779 (0.41, 1.48)	--
P-value	<0.0001	--	0.4447	

Sources: Study 301 IA2 Table 15.2.4.1.2, 15.2.4.1.4 (data cutoff: 28 June 2019).

HR: hazard ratio; iPFS: intracranial progression-free survival; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable.

P-values from a log-rank test stratified by presence of brain metastases at baseline and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry. The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.



Sources: Study 301 IA2 Figure 15.2.5.1.2.2, 15.2.5.1.2.4 (data cutoff: 28 June 2019).
iPFS: intracranial progression-free survival.

図 2.7.3.3-8　ベースライン時の脳転移病変の有無別の iPFS の Time-to-Event 解析
（2 回目の中間解析）（301 試験）

（4）部分集団解析

BIRC 判定による PFS を、2 つのランダム化層別因子別に解析した。層別因子は、ベースライン時の脳転移病変の有無（あり vs なし）及び局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無（あり vs なし）であり、いずれもベースライン時に治験責任医師によって判定された。これらはデータ検証後に、音声自動応答システム（IVRS）に入力された情報が実施医療機関によって更新されていることがある。したがって、ベースライン時の脳転移病変及び化学療法歴による部分集団解析は、検証後のベースラインデータに基づいて実施した。

1）ベースライン時の脳転移病変による BIRC 判定 PFS

ベースライン時の脳転移病変の有無別の PFS（BIRC 判定）の結果を、表 2.7.3.3-21 及び図 2.7.3.3-9 に示した。

全集団の結果と同様に、脳転移病変を有していた患者（HR=0.25）及び脳転移病変が認められなかった患者（HR=0.65）ともに、クリゾチニブ群よりも本剤群の方が PFS イベント発現のリスクが低かった。両部分集団の本剤群でより多くの患者において、少なくとも 18 ヵ月及び 24 ヵ月間イベントが認められなかったが、本剤群における優位性は脳転移病変を有していた患者で特に顕著であった。ベースライン時に脳転移病変を有していたクリゾチニブ群の患者のうち、6 ヵ月を超えてイベントが認められなかったのは半数未満であった。

表 2.7.3.3-21　ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS
（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

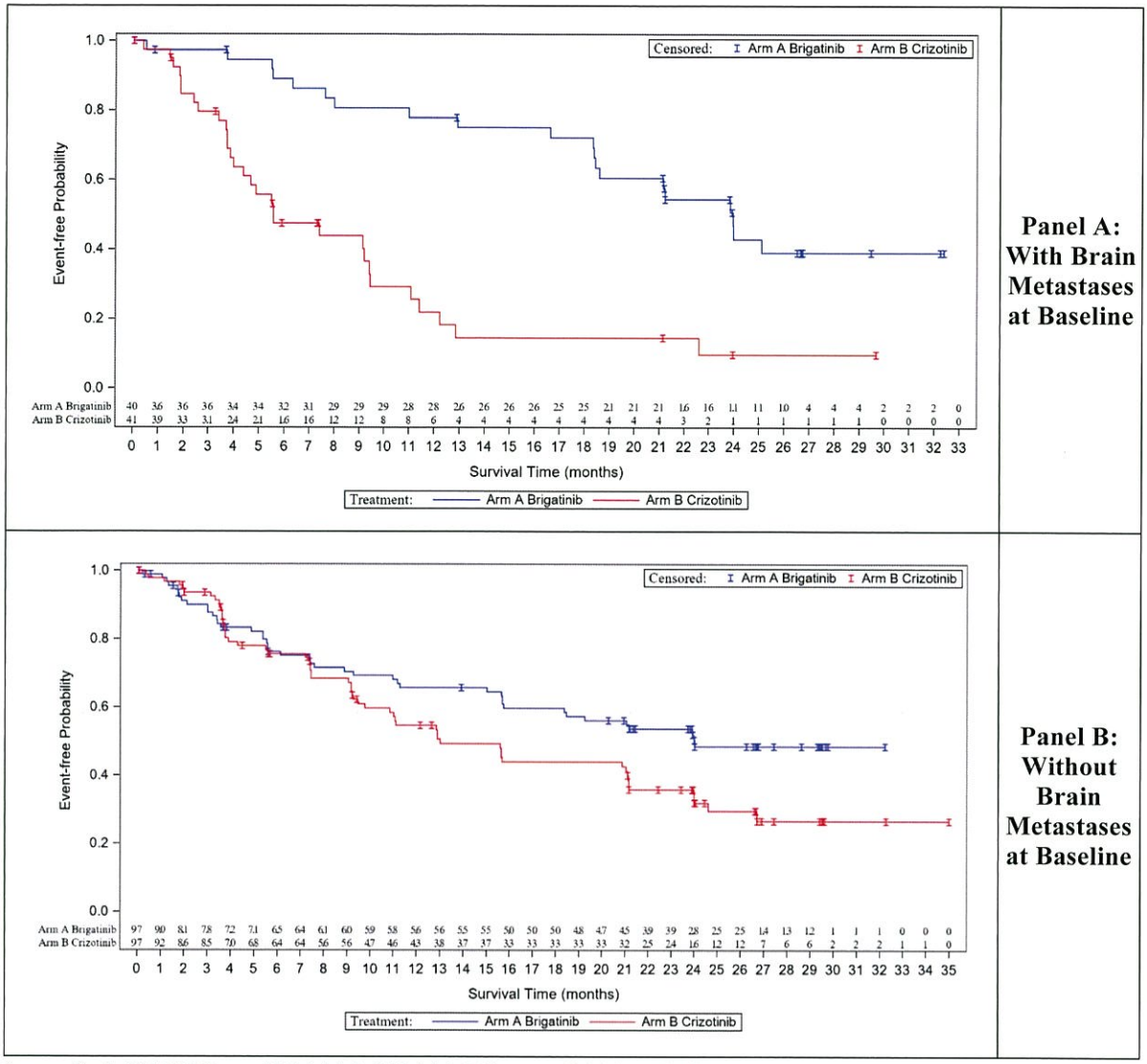
	Brain Metastases		No Brain Metastases	
	Arm A Brigatinib (N = 40)	Arm B Crizotinib (N = 41)	Arm A Brigatinib (N = 97)	Arm B Crizotinib (N = 97)
Number with events (%)	20 (50.0)	30 (73.2)	43 (44.3)	57 (58.8)
Death	0	4 (9.8)	7 (7.2)	1 (1.0)
Progressive disease	18 (45.0)	20 (48.8)	36 (37.1)	54 (55.7)
Palliative radiotherapy to the brain	2 (5.0)	6 (14.6)	0	2 (2.1)
Number censored (%)	20 (50.0)	11 (26.8)	54 (55.7)	40 (41.2)
PFS, months				
Median (95% CI)	23.951 (18.37, NE)	5.552 (3.84, 9.40)	24.016 (15.67, NE)	13.010 (9.46, 21.13)
KM estimate, % (95% CI)				
6 months	89.0 (73, 96)	47.5 (31, 62)	76.3 (66, 84)	75.7 (65, 83)
12 months	77.9 (61, 88)	21.9 (9, 38)	65.8 (55, 75)	54.6 (43, 65)
18 months	72.1 (54, 84)	14.6 (5, 30)	59.8 (49, 69)	44.0 (33, 54)
24 months	42.9 (25, 59)	9.7 (2, 25)	50.4 (39, 61)	32.1 (22, 43)
Log-rank p-value	<0.0001	--	0.0298	--
HR (95% CI)	0.249 (0.14, 0.46)	--	0.649 (0.44, 0.97)	--
P-value	<0.0001	--	0.0333	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.1.3.9 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; HR: hazard ratio; iCNS = intracranial central nervous system; ITT: intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; PFS: progression-free survival

Patient status (presence/absence of iCNS metastases) is based on investigator determination.

P-values from a log-rank test stratified by presence of brain metastases and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry. The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.1.2, 15.2.1.1.1.3 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.

図 2.7.3.3-9　ベースライン時の脳転移病変の有無別の BIRC 判定による PFS の Time-to-Event 解析（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

2）局所進行又は転移を有する疾患に対する化学療法歴の使用

局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無別の PFS（BIRC 判定）の結果を、表 2.7.3.3-22 及び図 2.7.3.3-10 に示した。

全集団の結果と同様に、化学療法歴のある患者（ハザード比=0.44）及び化学療法歴のない患者（ハザード比=0.52）ともに、クリゾチニブ群よりも本剤群の方が PFS イベント発現のリスクが低かった。両部分集団の本剤群でより多くの患者において、少なくとも 18 ヵ月及び 24 ヵ月間イベントが認められなかった。

表 2.7.3.3-22　化学療法歴の有無別の BIRC 判定による PFS
（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

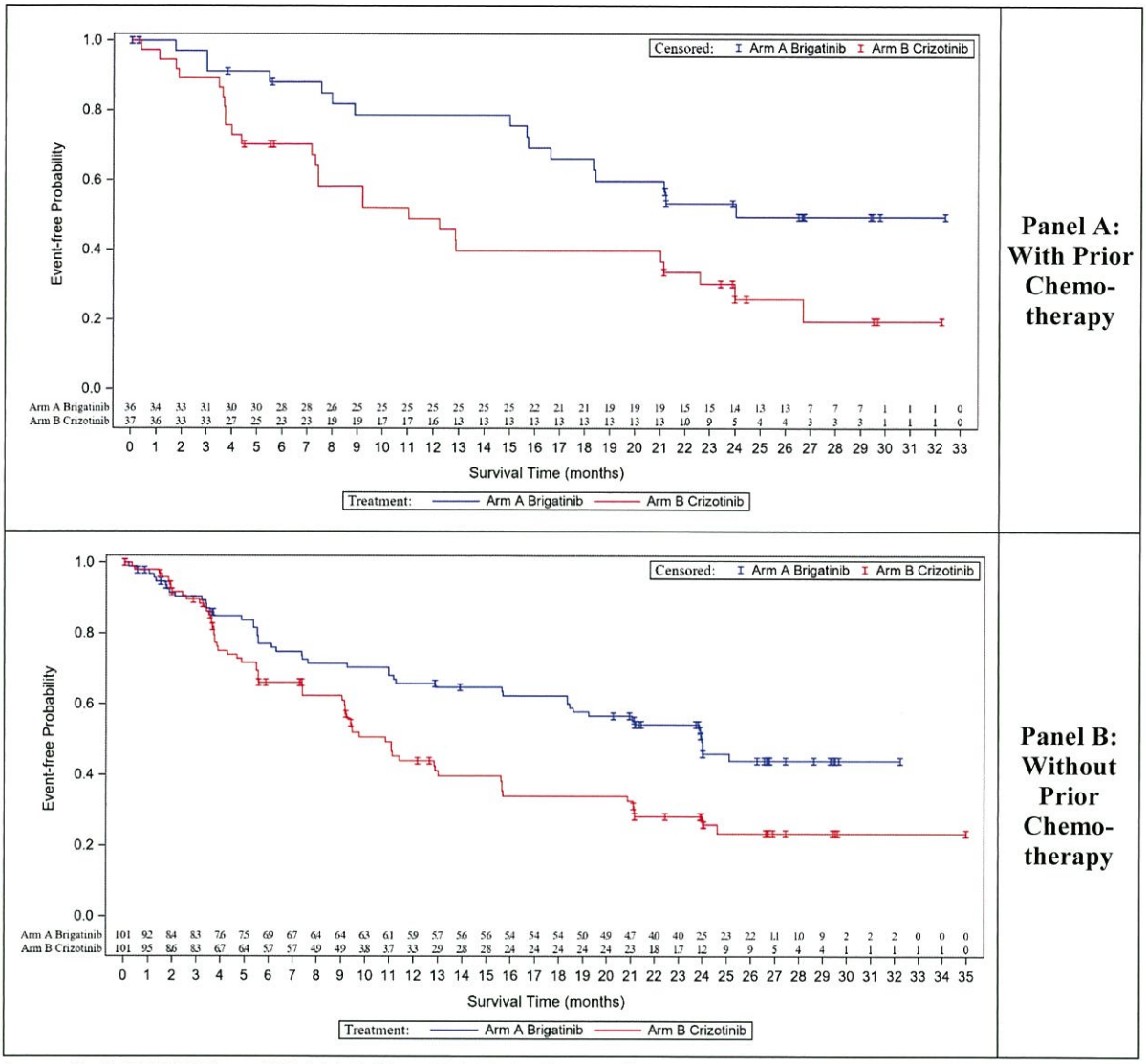
	Prior Chemotherapy		No Prior Chemotherapy	
	Arm A Brigatinib (N = 36)	Arm B Crizotinib (N = 37)	Arm A Brigatinib (N = 101)	Arm B Crizotinib (N = 101)
Number with events (%)	16 (44.4)	26 (70.3)	47 (46.5)	61 (60.4)
Death	0	2 (5.4)	7 (6.9)	3 (3.0)
Progressive disease	15 (41.7)	22 (59.5)	39 (38.6)	52 (51.5)
Palliative radiotherapy to the brain	1 (2.8)	2 (5.4)	1 (1.0)	6 (5.9)
Number censored (%)	20 (55.6)	11 (29.7)	54 (53.5)	40 (39.6)
PFS, months				
Median (95% CI)	24.016 (16.62, NE)	11.006 (7.16, 21.16)	23.951 (18.37, NE)	10.842 (9.13, 15.61)
KM estimate, % (95% CI)				
18 months	66.1 (47, 80)	39.7 (24, 55)	62.5 (52, 72)	34.1 (24, 45)
24 months	53.3 (35, 69)	25.9 (12, 42)	46.0 (35, 57)	26.1 (17, 37)
Log-rank p-value	0.0095	--	0.0005	--
HR (95% CI)	0.438 (0.23, 0.83)	--	0.519 (0.35, 0.77)	--
P-value	0.0120	--	0.0010	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.1.3.10 (data cutoff: 28 June 2019).

BIRC: blinded independent review committee; HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; PFS: progression-free survival.

Prior chemotherapy for advanced or metastatic disease.

P-values from a log-rank test stratified by presence of brain metastases and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry. The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.1.4, Figure 15.2.1.1.1.5 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival.
Prior chemotherapy use was for advanced or metastatic disease.

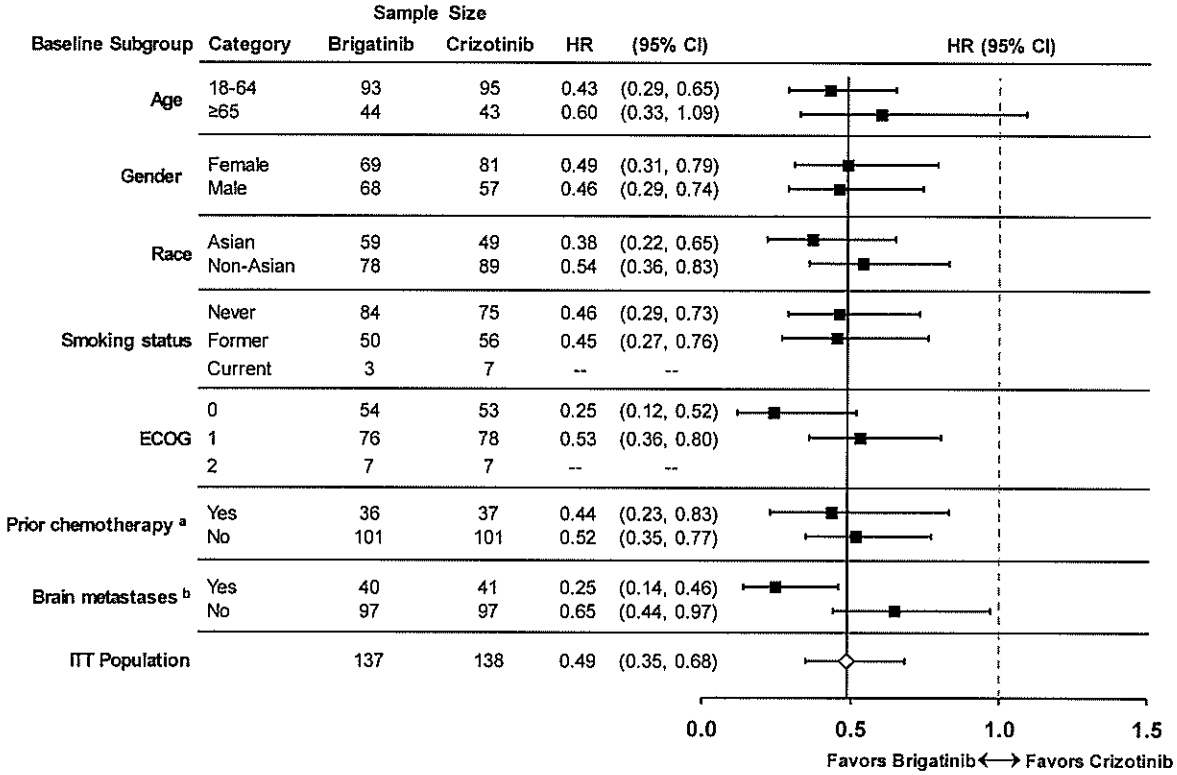
図 2.7.3.3-10　化学療法歴の有無別の BIRC 判定による PFS の Time-to-Event 解析
（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

3）主要評価項目の他の部分集団解析

PFS（BIRC 判定）の部分集団解析として、人口統計学的特性（年齢、性別、人種）及びその他の主なベースライン特性別の解析結果を図 2.7.3.3-11 に示した。ベースライン時の脳転移病変及び化学療法歴の有無別の結果もこの図に示したが、これらの結果の詳細については前述している。追加の部分集団解析として、民族性、地理的領域、NSCLC の病期、組織病理学的分類、抗腫瘍療法歴、及び全身性の抗悪性腫瘍療法歴についても実施しており、これらのデータの表のリストは、301 試験　総括報告書　IA2　表 11.u に示した。

Forest プロットに示したとおり、BIRC 判定による PFS の部分集団解析によって、重要な部分集団では本剤群の方がクリゾチニブ群よりも疾患進行リスクが一貫して低いことが明らかにされた。Performance status が良好な患者、及びベースライン時に脳転移病変を有する等の治療がより困難と考えられる患者では、特に本剤群のベネフィットが認められていた。化学

療法の使用歴は、本剤とクリゾチニブの有効性の差に影響を与えなかった。同様の有効性の結果は、アジア人と非アジア人患者、異なる年齢群及び両方の性別でも確認された。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.1.1.5.1, 15.2.1.1.5.2 (data cutoff: 28 June 2019).
BIRC: blinded independent review committee; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: hazard ratio; ITT: intent-to-treat; PFS: progression-free survival;
-- Indicates insufficient data to complete the analysis due to small sample size.
[a] Chemotherapy for locally advanced or metastatic disease.
[b] Presence of baseline metastases as determined by the investigator.

図 2.7.3.3-11　部分集団別の BIRC 判定による PFS（ITT Population、2 回目の中間解析）（301 試験）

（5）競合リスクの事後解析

PD のパターンについてより詳細に分析するため、ITT Population に対し、頭蓋内の PD（CNS BIRC 判定）、全身の PD（全身 BIRC 判定）、及び死亡について競合リスクの事後解析を行った。結果は累積発現率として示した。

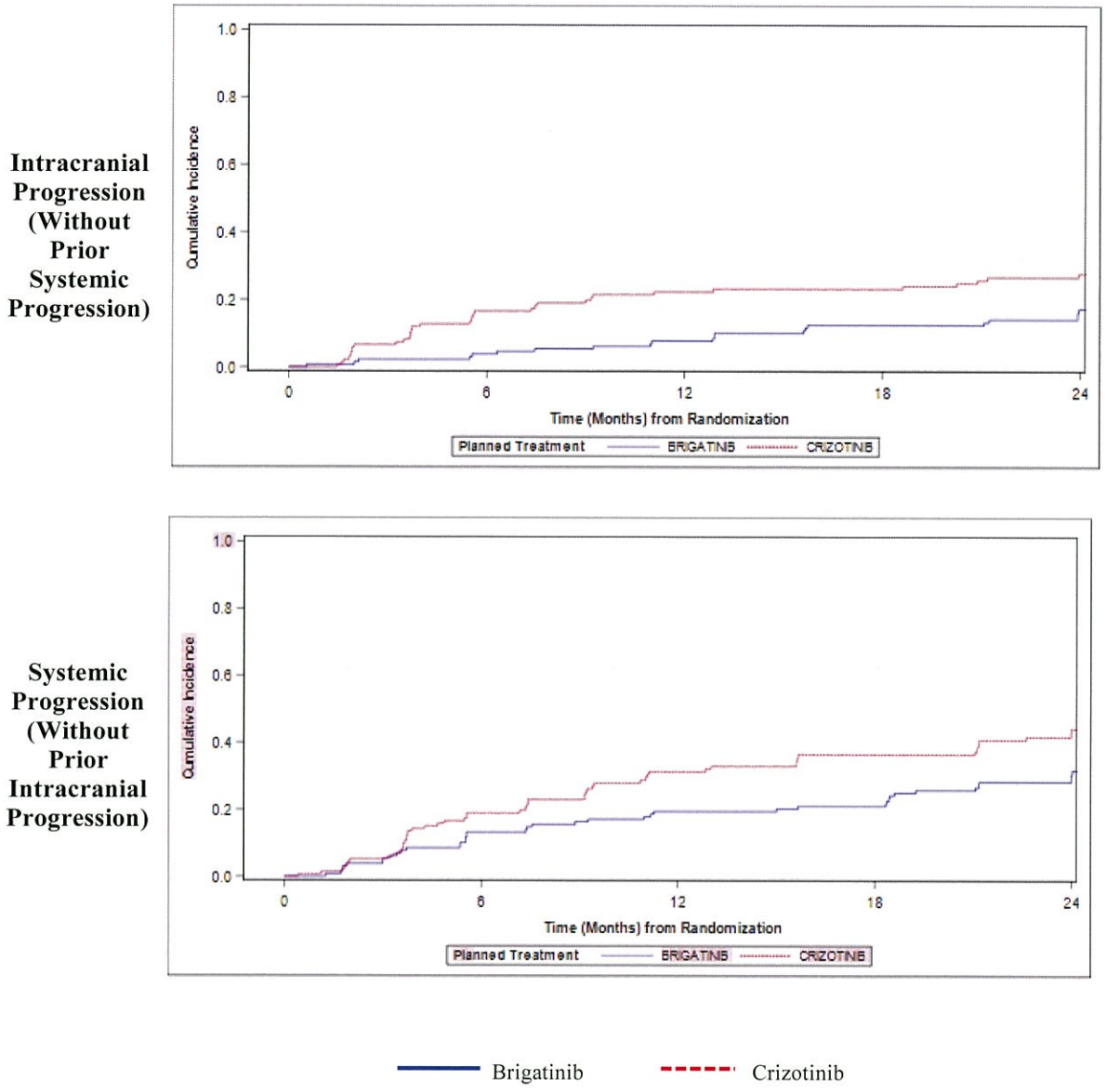
全身の PD なしに頭蓋内の PD が認められるリスクは本剤群でより低く、頭蓋内の PD までの時間に対する要因特異的ハザード比は 0.30（95% CI : 0.17, 0.53）であった。脳が最初の PD が認められた部位であった患者の割合は本剤群で 16.1%（22 例）、クリゾチニブ群で 26.1%（36 例）であった（CNS の BIRC 判定に基づく）。頭蓋内の PD なしに全身の PD が認められるリスクも本剤群で低かった（表 2.7.3.3-23）。全体として、この解析の結果は、最初の PD の部位が頭蓋内の PD 及び全身の PD のいずれにおいても、本剤群における実質的なリスク低下を示した（図 2.7.3.3-12）。

ベースライン時に脳転移を有した患者集団においても、全身の PD なしに頭蓋内の PD が認められるリスクは本剤群で低下し、要因特異的ハザード比は 0.32（95% CI：0.17, 0.63）であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 99.2.4.1.2）。これらの患者のうち、本剤群の 36.2%（47 例中 17 例）及びクリゾチニブ群の 49.0%（49 例中 24 例）が最初の PD の部位として頭蓋内 PD を示した（301 試験　総括報告書　IA2　表 99.1.1.2）。また、ベースライン時に脳転移病変が認められなかった患者でも全身の PD なしに頭蓋内の PD が認められるリスクは本剤群で低く、要因特異的ハザード比は 0.31（95% CI：0.11, 0.87）（301 試験　総括報告書　IA2　表 99.2.4.1.4）であり、本剤群の 5.6%（90 例中 5 例）及びクリゾチニブ群 13.5%（89 例中 12 例）の患者にイベントが認められた（301 試験　総括報告書　IA2　表 99.1.1.3）。したがって、脳転移病変の既往のない患者で新たな脳転移が生じるリスクも本剤群で低かった。

表 2.7.3.3-23　競合リスクの解析（ITT Population）（301 試験）

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Time to intracranial progression (without prior systemic progression)		
Number with an event (%)	22 (16.1)	36 (26.1)
Cause-specific HR (95% CI)	0.30 (0.17, 0.53)	
Cumulative incidence rate, % (95% CI)		
12 months	7.8 (4.0, 13.3)	22.4 (15.6, 29.9)
24 months	17.4 (11.1, 24.8)	27.8 (20.2, 35.9)
Time to systemic progression (without prior intracranial progression)		
Number with an event (%)	39 (28.5)	54 (39.1)
Cause-specific HR (95% CI)	0.54 (0.36, 0.82)	
Cumulative incidence rate, % (95% CI)		
12 months	19.5 (13.1, 26.8)	31.3 (23.4, 39.5)
24 months	30.5 (22.6, 38.8)	44.1 (35.0, 52.9)
Time to death (without prior intracranial or systemic progression)		
Number with an event (%)	14 (10.2)	11 (8.0)
Cause-specific HR (95% CI)	0.99 (0.45, 2.21)	
Cumulative incidence rate, % (95% CI)		
12 months	7.8 (4.0, 13.3)	5.3 (2.3, 10.1)
24 months	10.2 (5.7, 16.1)	8.7 (4.6, 14.5)

Source: Study 301 IA2 Table 99.1.1.1, 99.2.1.1.1, 99.2.4.1.1, 99.2.5.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).
HR: hazard ratio; ITT: intent to treat.



Source: Study 301 IA2 Figure 99.1.1.1 (data cutoff: 28 June 2019).

図 2.7.3.3-12　頭蓋内 PD 及び全身の PD の累積発現率（301 試験）

（6）患者報告アウトカム（PRO）

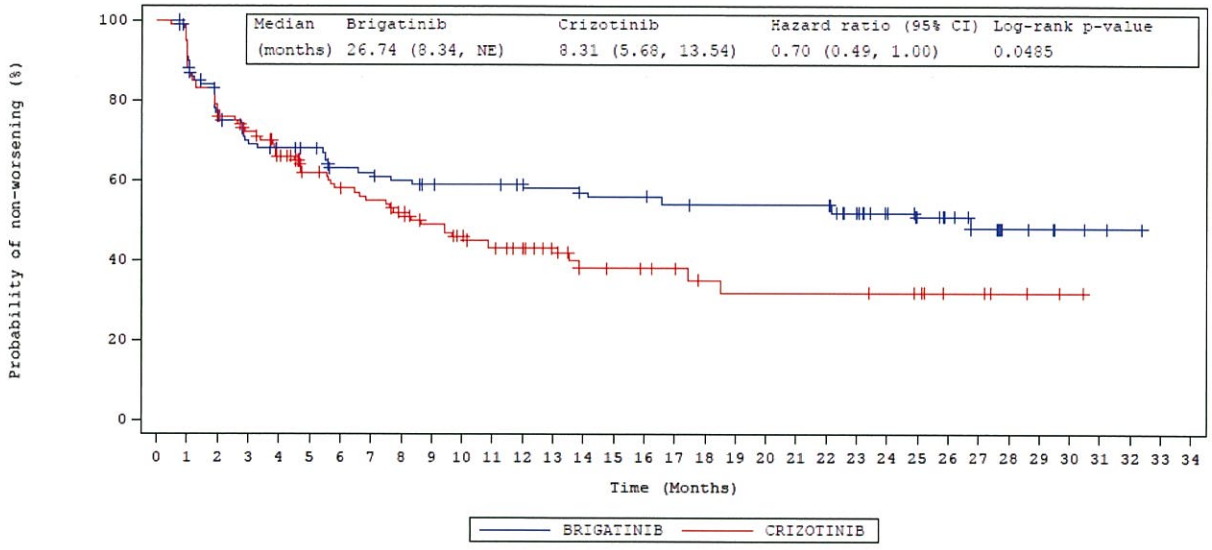
全般的健康状態／生活の質（QOL）及び他の健康関連 QOL ドメインを、European Organisation for Research and Treatment of Cancer（EORTC）の質問票 QLQ-C30（第 3.0 版）のスコアの変化として評価した。肺癌症状の変化は、EORTC 肺癌モジュール QLQ-LC13（第 3.0 版）による呼吸困難の悪化までの時間として評価した。

各評価項目のデータは、ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の評価を受けたランダム化された患者として定義した PRO-ITT Population（各群 131 例）を対象として要約した。QLQ-LC13 の使用は、改訂第 1 版として本治験に追加された。したがって、改訂後に登録され、ベースライン及びベースライン後の評価を受けた患者（本剤群 63 例及びクリゾチニブ群 78 例）を、この解析に含めた。適格患者に対する EORTC QLQ-C30 及び LC13 の治

療サイクル中（ベースラインから治療終了前）のコンプライアンスは、両群で 90%以上であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.2.1.1 及び 15.2.9.1.2.2.1）。

1）EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態／QOL スコア

EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態／QOL スコアが悪化（項目 29 から 30 の点数がベースラインから 10 点以上悪化）するまでの時間はクリゾチニブ群と比較して本剤群で実質的に長かった。PRO の ITT Population のうち、全般的健康状態／QOL スコアの悪化がみられたのはクリゾチニブ群で 53.4%であったのに対し、本剤群では 43.5%であった。全般的健康状態／QOL スコアの悪化がみられるまでの期間の中央値はクリゾチニブ群で 8.3 ヵ月であったのに対し本剤群では 26.7 ヵ月であり、ハザード比は 0.70（95% CI: 0.49, 1.00、ログランク検定 p=0.0485）と本剤群で優位であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.10、図 2.7.3.3-13）。全般的健康状態／QOL スコアの悪化を 8.33 点又はそれ以上の悪化と定義した場合にも同様の結果がみられた（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.6）。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.9.1.10.3.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: intent to treat; NE: not estimable; PRO: patient-reported outcome; QLQ: Quality of Life Questionnaire; QOL: quality of life.

図 2.7.3.3-13　EORTC QLQ-C30 に基づく全般的健康状態／QOL スコアの悪化までの時間（PRO-ITT Population）（301 試験）

本剤はまた、EORTC QLQ-C30 の複数の症状及び機能尺度（疲労、悪心・嘔吐、食欲不振、便秘、心理機能、社会機能等）において悪化（ベースラインから 10 点以上悪化）までの時間を遅らせる傾向を示した（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.10.3、表 2.7.3.3-24）。

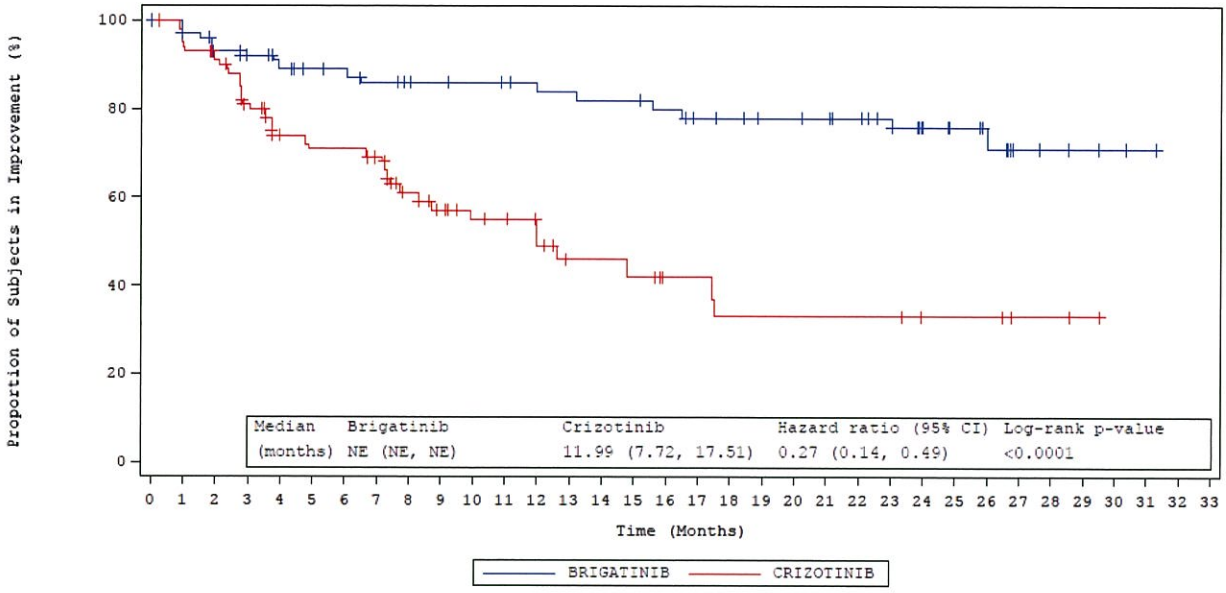
表 2.7.3.3-24　EORTC QLQ-C30 スコアの悪化までの時間（301 試験）

Scores	Median (months) Brigatinib	Median (months) Crizotinib	Hazard Ratio (95% CI)	Log-Rank P-value
Global health status/QOL	26.74 (8.34, NE)	8.31 (5.68, 13.54)	0.70 (0.49, 1.00)	0.0485
Functioning				
Physical functioning	NE (13.86, NE)	10.32 (6.51, 17.54)	0.67 (0.47, 0.97)	0.0505
Role functioning	10.15 (4.30, 21.16)	6.47 (3.88, 9.46)	0.84 (0.61, 1.17)	0.3562
Emotional functioning	NE (22.18, NE)	10.09 (7.62, 14.78)	0.56 (0.38, 0.81)	0.0021
Cognitive functioning	9.30 (4.67, 16.16)	4.47 (3.35, 8.31)	0.75 (0.54, 1.02)	0.0663
Social functioning	27.70 (14.32, NE)	4.76 (2.92, 12.71)	0.59 (0.42, 0.85)	0.0043
Symptoms				
Fatigue	15.64 (7.52, NE)	4.76 (3.25, 8.64)	0.67 (0.48, 0.93)	0.0129
Nausea and vomiting	12.02 (3.98, NE)	2.83 (1.87, 5.59)	0.55 (0.40, 0.76)	0.0002
Pain	12.06 (6.37, 23.20)	8.08 (5.65, 11.63)	0.82 (0.59, 1.15)	0.3008
Dyspnea	28.58 (10.18, NE)	16.76 (10.15, NE)	0.98 (0.67, 1.43)	0.8391
Insomnia	NE (18.63, NE)	22.11 (12.68, NE)	0.91 (0.61, 1.35)	0.7362
Appetite loss	NE (17.48, NE)	9.23 (6.28, 24.90)	0.62 (0.43, 0.90)	0.0092
Constipation	11.99 (6.47, NE)	2.83 (1.87, 3.88)	0.52 (0.38, 0.73)	<0.0001
Diarrhea	2.07 (1.87, 3.75)	2.79 (1.91, 3.75)	1.00 (0.75, 1.34)	0.9682
Financial difficulties	NE (24.94, NE)	NE (19.35, NE)	1.04 (0.67, 1.62)	0.8333

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.9.1.10.3.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; NE: not estimable; QLQ: Quality of Life Questionnaire; QOL: quality of life.

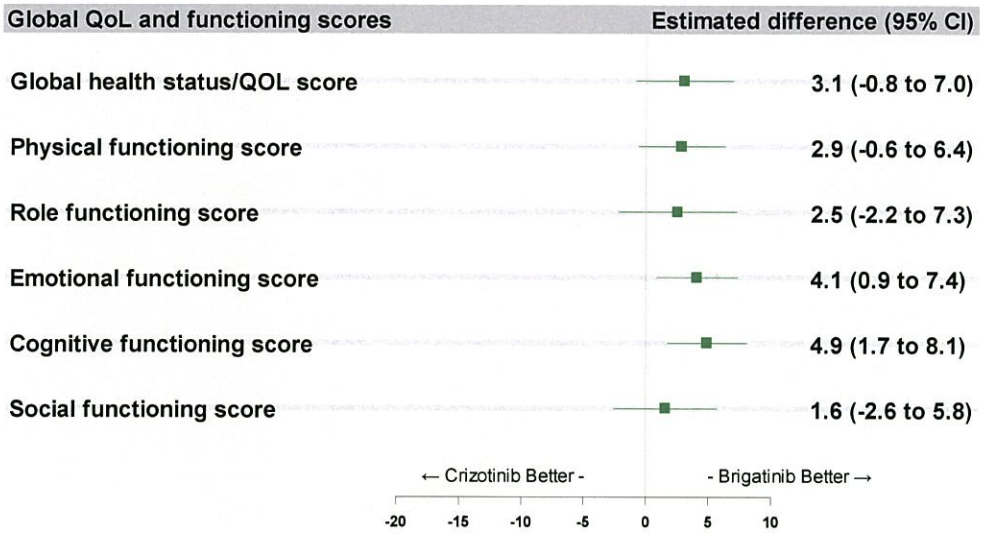
ランダム化期間で全般的健康状態／QOL スコアがベースラインから 10 点以上改善した患者の割合は、本剤群で 60.3%（131 例中 79 例）、クリゾチニブ群で 63.4%（131 例中 83 例）と同程度であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.8）。全般的健康状態／QOL が改善した患者において、本剤群の方がクリゾチニブ群よりも改善が認められた期間が長かった（中央値は本剤群で未達、クリゾチニブ群で 12.0 ヵ月）（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.11、図 2.7.3.3-14）。



Source: Study 301 IA2 Figure 15.2.9.1.11.
NE: not estimable; QOL: quality of life.

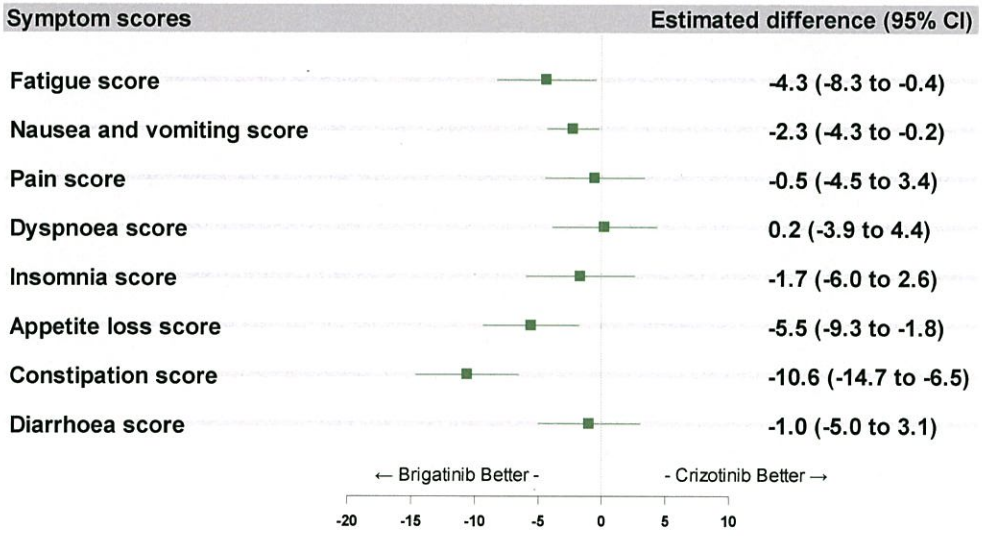
図 2.7.3.3-14　全般的健康状態／QOL の改善が認められた期間（301 試験）

異なる時点でのベースラインからの変化における最小二乗平均の差に基づき、301 試験総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.2 に示したように、本剤は複数の EORTC-QLQ-C30 サブスケールスコアを改善した。本剤はクリゾチニブと比較して、全般的健康状態／QOL 及び多くの機能及び症状ドメイン、特に、心理機能、認知機能、疲労、悪心・嘔吐、食欲不振、便秘のスコアにおいて、数値的に大きな改善を示した（図 2.7.3.3-15 及び図 2.7.3.3-16）。



Source: Study 301 IA2 Table 15.2.9.1.13, Figure 15.2.9.1.1.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: intent to treat; PRO: patient-reported outcome; QLQ: Quality of Life Questionnaire; QOL: quality of life.

図 2.7.3.3-15　EORTC QLQ-C30 サブスケールスコアのベースラインからの変化量の群間差平均：全般的健康状態／QOL 及び機能スコア（PRO-ITT Population）（301 試験）



Source: Study 301 IA2 Table 15.2.9.1.13, Figure 15.2.9.1.1.
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: intent to treat; PRO: patient-reported outcome; QLQ: Quality of Life Questionnaire; QOL: quality of life.

図 2.7.3.3-16　EORTC QLQ-C30 サブスケールスコアのベースラインからの変化量の群間差平均：症状スコア（PRO-ITT Population）（301 試験）

2）EORTC QLQ-LC 13 による呼吸困難

EORTC QLQ-LC13 スケールに基づく呼吸困難の悪化（項目 3 から 5 の、ベースラインから 50%以上の減少として定義）までの時間を表 2.7.3.3-25 に示した。ベースライン及び少なくとも 1 回のベースライン後の評価を受けた PRO-ITT Population において、治療中に呼吸困難の

悪化が認められた患者の割合は本剤群で22.2%であったのに対し、クリゾチニブ群では33.3%であった。呼吸困難の悪化までの時間のハザード比は0.54（95% CI：0.28, 1.04）で本剤が優れていた。

表 2.7.3.3-25　EORTC QLQ-LC13 スケールに基づく呼吸困難の悪化までの時間（301 試験）

	Arm A Brigatinib (N = 63)	Arm B Crizotinib (N = 78)
Number with worsening dyspnea (%)	14 (22.2)	26 (33.3)
Number censored (%)	49 (77.8)	52 (66.7)
Time to worsening dyspnea, months		
Median (95% CI)	NE	NE (17.08, NE)
Minimum, maximum	0.85, 31.21	0.43, 31.47
KM estimate, % (95% CI)		
6 months	85 (72, 92)	71 (59, 80)
12 months	77 (63, 86)	67 (54, 77)
18 months	74 (60, 84)	63 (49, 75)
24 months	74 (60, 84)	59 (43, 72)
Log-rank p-value	0.0515	--
HR (95% CI)	0.54 (0.28, 1.04)	--
P-value	0.0658	--

Source: Study 301 IA2 Table 15.2.9.2.2 (data cutoff: 28 June 2019).
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: hazard ratio; iCNS: intracranial central nervous system; KM: Kaplan-Meier; NE: not evaluable; QLQ: Quality of Life Questionnaire.
P-values from a log-rank test stratified by presence of iCNS metastases and prior chemotherapy for locally advanced or metastatic disease at study entry. The HR and associated p-value were obtained using a Cox proportional hazards model with randomization stratification factors as covariates.

事後解析として実施した、ベースラインから10点の低下と定義した場合の呼吸困難の悪化までの時間の中央値は、本剤群で24.0ヵ月、クリゾチニブ群で8.3ヵ月であった。ハザード比は0.64（95% CI：0.39, 1.05）で本剤が優れていた（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.10.4）。呼吸困難の改善が認められた期間の中央値も本剤群（未達）がクリゾチニブ群（16.6ヵ月）よりも長かった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.2.9.1.12）。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は7日間の導入期間に90 mg QD経口投与の後、180 mg QD経口投与（90 mg QD→180 mg QD）である。この推奨用法・用量は臨床試験での有効性及び安全性の成績（2.7.3.4.1、2.7.3.4.2）に基づいて設定された。また、臨床薬理データ及び曝露－反応解析結果（2.7.3.4.3）、並びに非臨床試験でのデータ（2.4）からも支持された用法・用量である。

2.7.3.4.1 第 1/2 相試験に基づく RP2D の選択

101 試験の第1相用量漸増パートでは安全性の所見、予備的な有効性、薬物動態に基づいて当初180 mg QDを第2相推奨用量（RP2D）と定めた。しかし180 mg QDで第2相パートを開始したところ、投与初期に急性の肺臓炎が認められた。この投与初期に発現した肺臓炎事象の発現割合と開始用量には関連がみられ、180 mg QDでの投与前に7日間の90 mg QDの導入用量を設けたところ発現割合が低下した（2.7.6.3）。臨床薬理解析からは、非臨床モデルに基づくALK融合蛋白（耐性変異を有するものを含む）に対する阻害活性が、90 mg QD

及び 90 mg QD→180 mg QD のいずれでも得られること、また、90 mg QD→180 mg QD では 90 mg QD よりも良好な汎 ALK 阻害活性が得られることが予測された。

これらの結果に基づき、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に最適な用量の探索のため、201 試験では 90 mg QD 群及び 90 mg QD→180 mg QD 群の 2 種類の用量群を設定した。

2.7.3.4.2 第 2 相試験及び第 3 相試験に基づく推奨用量の選択

2.7.3.4.2.1 201 試験

2.7.3.4.1 に記載の通り、201 試験では 90 mg QD 群及び 90 mg QD→180 mg QD 群の 2 種類の用量群を設定した。

有効性の評価では、以下に示すように 90 mg QD→180 mg QD が 90 mg QD に対して一貫して優れたベネフィットを示し、90 mg QD→180 mg QD の選択が支持された。特に PFS と頭蓋内奏効で臨床的に意義のある差異が認められた。

- 治験責任医師の判定による確定 ORR は、90 mg QD→180 mg QD 群で 56.4%（97.5% CI：45.2, 67.0）、90 mg QD 群で 45.5%（97.5% CI：34.8, 56.5）であった。
- 治験責任医師の判定による PFS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 15.6 ヵ月、90 mg QD 群で 9.2 ヵ月と 90 mg QD→180 mg QD 群でより長く、臨床的に意味のある延長であった。事後解析では、ハザード比は 0.68（95% CI：0.49, 0.95）であった。
- OS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 34.1 ヵ月、90 mg QD 群で 29.5 ヵ月であった。事後解析では、ハザード比は 0.70（95% CI：0.46, 1.07）であった。
- IRC の判定による、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした iORR は、90 mg QD→180 mg QD 群で 66.7%（12/18 例）、90 mg QD 群で 50.0%（13/26 例）であった。
- ベースラインで脳転移病変（測定可否を問わない）を有した患者の iPFS の中央値の推定値は、90 mg QD→180 mg QD 群で 18.4 ヵ月、90 mg QD 群で 12.8 ヵ月であった。

2.7.3.4.2.2 2001 試験

2001 試験の安全性評価リードインパートでは 90 mg QD→180 mg QD の日本人患者集団での安全性及び忍容性が確認された。再燃例対象拡大コホートの前治療がアレクチニブ（又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）であった患者 47 例（FAS-P）及び、安全性評価リードインパートの患者を含めた種別を問わない ALK-TKI による前治療歴を有する患者 72 例（FAS）を対象として 90 mg QD→180 mg QD の有効性及び安全性を評価した。

有効性の評価では、以下に示すように FAS-P、FAS ともに臨床的に意義のある抗腫瘍効果が認められた。

- IRC の判定による確定 ORR（95% CI）は FAS-P で 30.6%（16.530, 44.165）、FAS で 30.6%（20.238, 42.532）であった。DCR（95% CI）は、FAS-P で 78.7%（64.336, 89.297）、FAS で 73.6%（61.897, 83.305）であった。
- IRC の判定による PFS の中央値の推定値（95% CI）は、FAS-P で 7.3 ヵ月（3.7, 未達）、FAS で 7.4 ヵ月（5.5, 18.3）であった。
- IRC の判定による DOR の中央値の推定値（95% CI）は、FAS-P で 6.1 ヵ月（3.8, 未達）、FAS で未達（5.5, 未達）であった。

また、安全性上も新しく特定された特段のリスクはなく、総じて 90 mg QD→180 mg QD の選択を支持する結果であった。

なお、2001 試験では 60mg QD まで減量を許容しており、実際に 60 mg QD まで投与した患者が 2 例いた。このうち 1 例は 98 日間（3 ヵ月超）投与を継続し、IRC 判定による最良総合効果は SD であった（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.5.1a、16.2.6.5a）。

2.7.3.4.2.3 301 試験

301 試験における本剤の検討用量は、前述の 101 試験及び 201 試験の成績に基づき、90 mg QD→180 mg QD と設定した。301 試験開始後に本剤は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC に対する二次治療及び一次治療として欧米で承認されており、この 90 mg QD→180 mg QD はその承認用量でもある。

301 試験の有効性の評価では、ALK-TKI 治療歴のない患者に対して、以下に示すようにクリゾチニブ（250mg BID 投与）と比較して本剤（90 mg QD→180 mg QD 投与）の優れた有効性が認められた。

- 主要評価項目である BIRC 判定による PFS は、1 回目の中間解析において、本剤群でクリゾチニブ群と比較して統計学的に有意な差が認められ、事前に規定した基準に基づいて主目的は達成された。より成熟したデータを用いた 2 回目の中間解析においても、同様の結果が得られ、BIRC 判定による PFS のハザード比は 0.49（95% CI：0.35, 0.68、p<0.0001）であった。本剤群の PD 又は死亡の発現リスクはクリゾチニブ群と比べて 51%低く、PFS の中央値は本剤群及びクリゾチニブ群でそれぞれ 24.0 ヵ月、11.0 ヵ月であった。
- その他の全身及び頭蓋内の有効性の副次的評価項目においても、主要評価項目と同様に本剤のクリゾチニブより優れた有効性を支持する結果が得られた。2 回目の中間解析における BIRC 判定による確定 ORR は本剤群でクリゾチニブ群よりも数値上、優れていた（73.7% vs 61.6%、p=0.0342）。また、本剤群における奏効は、より長期にわたって持続的であった。本剤群の DOR の中央値は未達であり、18 ヵ月又は 24 ヵ月時点で奏効を維持していた患者の割合はクリゾチニブ群より高かった。
- 本剤の頭蓋内における有効性として、ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有していた患者で、確定 iORR は本剤群（77.8%）でクリゾチニブ群（26.1%）と比較して高かった。また、ベースラインに脳転移病変を有していた患者の iPFS のハザード比は 0.31（95% CI：0.17, 0.56）であり、本剤治療により頭蓋内 PD の明らかなリスク低下が認められた。

また、301 試験において安全性上新しく特定されたリスクはなかった。

日本人における ALK-TKI 治療歴のない患者に対して本剤を投与する試験は実施中であるが、国内第 2 相試験である 2001 試験で、ALK-TKI 治療歴を有する患者に本剤 90 mg QD→180 mg QD を投与した結果、臨床的に意義のある有効性が認められ、その毒性が忍容可能であること、及び薬物動態パラメータは外国人患者と同程度であることが確認されており、2020 年 1 月時点において日本人患者において大きな安全性上の懸念は認められていない。

また、301 試験で BIRC 判定による PFS の部分集団解析において、アジア人、非アジア人ともに一貫して本剤群の有効性が認められており、アジア人の部分集団におけるハザード比は 0.38（95% CI：0.22, 0.65）であった（図 2.7.3.3-11）。

以上より、本剤の 90 mg QD→180 mg QD 投与は、ALK-TKI 治療歴のない日本人においても 301 試験と同様の有効性が期待できると考える。

2.7.3.4.3 臨床薬理学的データに基づく用量の選択

臨床薬理試験及び曝露－反応解析の詳細は 2.7.2.3.8 に記載した。臨床曝露量の詳細は 2.4.2.4 に記載した。

180 mg QD の用量によって 90 mg QD よりも広範な変異型 ALK に対して阻害活性を示す可能性が高いことが示唆された。また、この結果は日本人集団に対しても外挿可能であることが示唆された。

2.7.3.4.3.1 臨床薬理学的解析及び曝露－反応解析

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 変異体を除く全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 101 試験及び 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曝露－反応（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、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。

また、AP26113-13-301 試験の臨床的有効性、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（2.7.2）。

2.7.3.4.3.2 民族的要因の検討

民族的要因の検討の詳細については 2.7.2.3.5.4 に記載した。

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

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

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

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

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

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

2.7.3.6 参考文献

[1] Englert S, Kieser M. Improving the flexibility and efficiency of phase II designs for oncology trials. Biometrics. 2012;68(3):886-92.

[2] Kunzmann, K. and Kieser, M. Point estimation and p values in phase II adaptive two-stage designs with binary endpoint. Statistics in Medicine. 2017; 36:971-984.

2.7.3.7 付録

該当なし

目次

略号一覧表 5
2.7.4 臨床的安全性 7
2.7.4.1 医薬品への曝露 7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 7
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 16
2.7.4.2 有害事象 17
2.7.4.2.1 有害事象の解析 17
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 74
2.7.4.3 臨床検査値の評価 74
2.7.4.3.1 血液生化学的検査 74
2.7.4.3.2 血液学的検査 76
2.7.4.3.3 インスリン 77
2.7.4.3.4 テストステロン 78
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 79
2.7.4.4.1 心拍数 79
2.7.4.4.2 血圧 80
2.7.4.4.3 心電図所見 82
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 83
2.7.4.5.1 内因性要因 83
2.7.4.5.2 外因性要因 86
2.7.4.5.3 薬物相互作用 86
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 87
2.7.4.5.5 過量投与 87
2.7.4.5.6 薬物乱用 88
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 88
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 88
2.7.4.6 市販後データ 88
2.7.4.7 参考文献 88
2.7.4.8 付録 88

表

表 2.7.4.1-1 安全性評価に用いた臨床試験の概要 8
表 2.7.4.1-2 治験薬に対する曝露状況（2001 試験）（Safety Population） 15
表 2.7.4.1-3 治験薬に対する曝露状況（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 16

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（2001 試験）（Safety Population） 18
表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 19
表 2.7.4.2-3　全体の 10%以上で発現した有害事象（2001 試験）（Safety Population） 20
表 2.7.4.2-4　2 例以上で発現した Grade 3 以上の有害事象（2001 試験）（Safety Population） 21
表 2.7.4.2-5　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 22
表 2.7.4.2-6　いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 25
表 2.7.4.2-7　全体の 10%以上で発現した治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（2001 試験）（Safety Population） 27
表 2.7.4.2-8　2 例以上に発現した治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象（2001 試験）（Safety Population） 27
表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 10%以上に認められた、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 28
表 2.7.4.2-10　いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 30
表 2.7.4.2-11　治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡及び治験薬と因果関係ありと判断された治験薬の最終投与から 30 日を超えて発生した死亡（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 32
表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象（2001 試験）（Safety Population） 33
表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象の一覧（2001 試験）（Safety Population） 34
表 2.7.4.2-14　いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 37
表 2.7.4.2-15　いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 39
表 2.7.4.2-16　2 例以上で発現した治験薬の休薬に至った有害事象（2001 試験）（Safety Population） 40
表 2.7.4.2-17　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 41
表 2.7.4.2-18　2 例以上で発現した治験薬の減量に至った有害事象（2001 試験）（Safety Population） 43
表 2.7.4.2-19　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 44
表 2.7.4.2-20　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 45
表 2.7.4.2-21　投与初期又は投与初期以降に発現した肺関連事象（2001 試験） 47

表 2.7.4.2-22　投与初期に発現した肺関連事象及び投与初期以降に発現した肺関連事象（301 試験）..... 49
表 2.7.4.2-23　徐脈関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 52
表 2.7.4.2-24　徐脈関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 52
表 2.7.4.2-25　高血圧関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 53
表 2.7.4.2-26　高血圧関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）.... 54
表 2.7.4.2-27　胃腸関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 55
表 2.7.4.2-28　胃腸関連事象（2001 試験）（Safety Population）..... 55
表 2.7.4.2-29　胃腸関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 56
表 2.7.4.2-30　胃腸関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 57
表 2.7.4.2-31　膵臓関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 58
表 2.7.4.2-32　膵臓関連事象（2001 試験）（Safety Population）..... 58
表 2.7.4.2-33　膵臓関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 59
表 2.7.4.2-34　膵臓関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 60
表 2.7.4.2-35　インスリン増加／高血糖関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 60
表 2.7.4.2-36　インスリン増加／高血糖関連事象（2001 試験）（Safety Population）..... 61
表 2.7.4.2-37　インスリン増加／高血糖関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 62
表 2.7.4.2-38　インスリン増加／高血糖関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 62
表 2.7.4.2-39　肝臓関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 63
表 2.7.4.2-40　肝臓関連事象（2001 試験）（Safety Population）..... 63
表 2.7.4.2-41　肝臓関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 65
表 2.7.4.2-42　肝臓関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 65
表 2.7.4.2-43　CPK 増加の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 66
表 2.7.4.2-44　CPK 増加関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 67
表 2.7.4.2-45　視覚障害関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）..... 68
表 2.7.4.2-46　視覚障害関連事象（2001 試験）（Safety Population）..... 68
表 2.7.4.2-47　視覚障害関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 69
表 2.7.4.2-48　視覚障害関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 70
表 2.7.4.2-49　皮膚関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 72
表 2.7.4.2-50　末梢神経障害関連事象（301 試験及び 201 試験）.（Treated Population）.... 73
表 2.7.4.3-1　主な臨床検査値の CTCAE Grade の推移（2001 試験）..... 75
表 2.7.4.3-2　CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液生化学的検査値（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 76
表 2.7.4.3-3　CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査値（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）..... 77

表 2.7.4.3-4　基準値に基づくインスリン値の変化（301 試験及び 201 試験）（Treated population） 78
表 2.7.4.3-5　基準値に基づくテストステロン値の変化（301 試験及び 201 試験）（Treated population、男性患者のみ） 79
表 2.7.4.4-1　徐脈性及び頻脈性の心拍数が認められた患者数及び割合（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 80
表 2.7.4.4-2　血圧のベースラインからベースライン後の最悪値への変化（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 81
表 2.7.4.4-3　心電図の異常値の要約（2001 試験）（Safety Population） 82
表 2.7.4.4-4　心電図の異常値の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population） 83

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度—時間曲線下面積
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	0 時間から無限大時間までの AUC
AUC_{120}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 120 hours postdose	投与後 120 時間までの AUC
BID	twice daily	1 日 2 回
CL/F	apparent clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EOPE	early-onset pulmonary event	投与初期に発現する肺関連事象
γ-GTP	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLGT	high level group term	高位グループ語
HLT	high level term	高位語
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ITT	Intent-to-treat	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NEC	not elsewhere classified	－
NSCLC	non–small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物動態
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	progressive disease	進行
PS	performance status	－
PT	preferred term	基本語
QD	once daily	1 日 1 回
QT	QT interval time in ECG	心電図における Q 波から T 波までの時間
QTcF	corrected QT interval by the Fridericia formula	Fridericia 法による補正 QT 間隔
SMQ	standard MedDRA queries	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
t_{max}	time to achieve maximum brigatinib plasma concentrations	最高血漿中濃度到達時間
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
ULN	upper limit of normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

本申請におけるブリグチニブ（Brigatinib、AP26113；以下、本剤）の臨床的安全性は、主に以下の3試験の成績をもとに評価した。

- 2001試験：日本人の*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とした国内第2相試験（安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パート、データカットオフ日：2020年1月22日）。
- 201試験：クリゾチニブによる治療中に進行（PD）が認められた局所進行又は転移を有する*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とした海外第2相試験（データカットオフ日：2017年9月29日）。
- 301試験：ALKチロシンキナーゼ阻害剤（ALK-TKI）による治療歴がない局所進行又は転移を有する*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象とした、海外第3相試験（データカットオフ日：2019年6月28日）。

また、用量設定の根拠として、101試験（海外第1/2相試験）の成績を用いた。

本申請の臨床的安全性の評価に用いた試験の概要を表2.7.4.1-1に示した。

102試験及び海外臨床薬理試験8試験の安全性の評価結果は本概要には記載せず、2.7.6の各試験の成績に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性評価に用いた臨床試験の概要

試験番号 施設数 実施国	実施状況	試験デザイン／対象疾患	用法・用量	投与期間（中央値、範囲）	安全性解析対象例数	M2.7.6 添付資料番号 資料区分
Brigatinib-2001 試験 （安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートのみ） 28 施設 国内	実施中	第 2 相、多施設共同、単群、オープン 進行期の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（1 剤又は 2 剤の ALK 阻害剤治療で PD となった患者）	本剤 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与	8.20 ヵ月（0.2～22.4 ヵ月）	72 例	2.7.6.1 5.3.5.2-1 評価
AP26113-13-201 試験 （ALTA 試験） (a) 71 施設 海外（米国、カナダ、欧州、オーストラリア、アジア）	実施中	第 2 相、多施設共同、ランダム化、2 群、オープン クリゾチニブによる治療下で PD となった局所進行又は転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	A 群：本剤 90 mg QD、経口投与 B 群：本剤 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与	B 群：17.1 ヵ月（0～39 ヵ月）	A 群: 109 例 B 群: 110 例 計: 219 例	2.7.6.2 5.3.5.2-2 評価
AP26113-11-101 試験 9 施設 海外（米国、スペイン）	実施中	第 1 相用量漸増パート及び第 2 相拡大パート、多施設共同、オープン 進行がん（白血病を除く）患者、*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を含む	本剤 30～300 mg QD、経口投与	7.5 ヵ月（0.03～47.5 ヵ月）	用量漸増パート: 66 例 拡大パート: 71 例 計 137 例	2.7.6.3 5.3.5.2-3 評価
AP26113-13-301 試験 （ALTA-1L 試験） 92 施設 海外（米国、カナダ、欧州、アジア太平洋地域）	実施中	第 3 相、多施設共同、ランダム化、オープン ALK 阻害剤による治療歴のない局所進行又は転移を有する *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者	A 群：本剤 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与 B 群：クリゾチニブ 250 mg BID、経口投与	A 群：24.3 ヵ月（0.1～34.6 ヵ月） B 群：8.4 ヵ月（0.1～36.0 ヵ月）	A 群: 136 例 B 群: 137 例 計: 273 例	2.7.6.5 5.3.5.1-1 評価

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、BID：1 日 2 回、NSCLC：非小細胞肺癌、PD：進行、QD：1 日 1 回。

(a)　本資料では特に記載のない限り 201 試験の B 群（90 mg QD → 180 mg QD 群）の 2017 年 9 月 29 日データカットオフの成績のみを使用した。

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

2001 試験、201 試験及び 301 試験で用いた安全性評価方法を以下に示した。

(1) 解析対象集団

1) 国内試験 (2001 試験)

2001 試験では追加解析 (2020 年 1 月 22 日データカットオフ) の試験成績を用いた。安全性解析は、安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートのうち、治験薬を 1 回以上投与した患者 (72 例、Safety Population) を対象とした。

2) 海外試験 (201 試験及び 301 試験)

201 試験では 2017 年 9 月 29 日データカットオフ、301 試験では 2019 年 6 月 28 日データカットオフの試験成績を用いた。

安全性解析は、治験薬を 1 回以上投与した患者 (Treated Population) を対象とした。201 試験では、B 群〔本剤 90 mg 1 日 1 回 (QD) →180 mg QD 群〕にランダム化された 110 例のうち、治験薬を 1 回以上投与した 110 例全例を Treated Population とした。301 試験では、275 例の患者をランダム化し、このうち治験薬を 1 回以上投与した 273 例〔本剤群 (90 mg QD→180 mg QD) : 136 例、クリゾチニブ群〔250 mg 1 日 2 回 (BID)〕: 137 例〕を Treated Population とした。また、クリゾチニブ群にランダム化された患者のうち、PD 後に本剤の投与を開始した 61 例を Crossover Population とした。

201 試験の B 群及び 301 試験の両群の成績、及び両試験の Treated Population のうち本剤を 90 mg QD→180 mg QD で投与した集団 (合計 246 例) を対象とした併合解析の成績を記載した。

201 試験の A 群の成績については、推奨用量 (90 mg QD→180 mg QD) と異なる用量 (90 mg QD) を投与しているため、本資料には記載せず、2.7.6.2 に示した。

301 試験の Crossover Population の成績は 301 試験　総括報告書　IA2　12.0 に記載した。

3) 部分集団解析

2001 試験では、部分集団解析は行わなかった。

部分集団については複数試験の併合解析は行わず、201 試験の年齢 (65 歳未満／65 歳以上)、性別、人種 (アジア人／非アジア人) による解析、及び 301 試験の年齢による解析を示した。201 試験の部分集団解析は 2017 年 9 月 29 日データカットオフ時点では実施していないため、2016 年 5 月 31 日データカットオフの試験成績を用い、B 群 (本剤 90 mg QD→180 mg QD 群) に加えて A 群 (本剤 90 mg QD 群) を解析対象に含めた。

(2) 有害事象の定義

1) 国内試験 (2001 試験)

治験薬の投与後に発現した有害事象 (TEAE) は、治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日又は後続の抗悪性腫瘍療法開始のいずれか早い方までに発現した有害事象と定義した。

重篤な有害事象は、死に至るもの、生命を脅かすもの、入院又は入院期間の延長が必要となるもの、永続的若しくは顕著な障害又は機能不全に陥るもの、先天異常をきたすもの、そ

の他の医学的に重大な状態（死亡、直ちに生命を脅かす、又は入院が必要となるような結果には至らないが、患者を危機にさらす場合、上記のような結果に至らぬよう内科的又は外科的処置を必要とする場合）と定義した。加えて、治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は後続の抗悪性腫瘍療法開始のいずれか早い方までに間質性肺疾患（ILD）が発現した場合は、因果関係及び Grade にかかわらず重篤な有害事象とするものとした。

事象の発現を伴わない過量投与は有害事象としなかったが、過量投与により発現した好ましくない事象は有害事象とした。

治験責任医師又は分担医師による有害事象と治験薬の因果関係の判定は「因果関係あり」又は「因果関係なし」の 2 段階とした。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

有害事象は医薬品規制調和国際会議（ICH）E2A ガイドラインに基づいて定義した。加えて、無症候性の画像診断上の進行のみである場合を除いて、201 試験及び 301 試験それぞれにおいて病勢の進行が有害事象として報告された。TEAE は、治験薬の初回投与後から最終投与後 30 日までに発現した有害事象と定義した。301 試験では、ランダム化期間においては、割り付けられた群での治験薬の最終投与後 30 日又は Crossover Population に組み入れられた患者での本剤の投与開始のいずれか早い方までに発現した有害事象を TEAE と定義した。また、Crossover Population では本剤の初回投与後から本剤の最終投与後 30 日までに発現又は悪化した有害事象を TEAE と定義した。

重篤な有害事象は、以下のいずれかのうち 1 つ以上に該当する有害事象と定義した：死亡に至るもの、生命を脅かすもの、永続的若しくは顕著な障害に陥るもの、入院又は入院期間の延長が必要なもの、先天異常・出生異常をきたすもの、新たながんの発現又は新たにがんと診断されたもの、治験責任医師が重要な医学的事象と判断したもの（患者を危機にさらすもの、又は生命を脅かす状況、入院、死亡に至らぬように内科的又は外科的介入を必要とするもの）。

過量投与は、治験実施計画書で規定された用量を超える用量の治験薬を偶発的又は企図的に投与することと定義した。過量投与は有害事象とはみなさないものとした。

治験責任医師による有害事象と治験薬の因果関係の判定は「definitely not related」「probably not related」、「possibly related」、「probably related」、「definitely related」の 5 段階とした。このうち「possibly related」、「probably related」、「definitely related」のいずれかと判断された有害事象、及び関連性が不明な有害事象を治験薬と因果関係ありとした。

（3）重要な有害事象

重要な有害事象として、肺関連事象、徐脈関連事象、高血圧関連事象、胃腸関連事象、膵臓関連事象、インスリン増加／高血糖関連事象、肝臓関連事象、CPK 増加、視覚障害関連事象について別途要約した。また、海外臨床試験では、皮膚関連事象及び末梢神経障害関連事象についても要約した。重要な有害事象は、本剤の現在までの安全性プロファイル、臨床的重要性、特定の薬理学的作用、本剤の臨床試験での発現割合、他の ALK-TKI からの知見、及び非臨床試験での知見に基づいて選択した。

個々の基本語でみた発現割合が低くても、基本語のグループでみると発現割合が高い可能性があることから、重要な有害事象について基本語のグループで集計した。

1）肺関連事象

① 国内試験（2001 試験）

ILD／肺臓炎を評価した。間質性肺疾患標準検索式（SMQ）を用いて広域検索を実施し、該当するすべての基本語を検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

治験薬の投与開始から 14 日以内に発現した肺関連有害事象について、治験薬投与開始との時間的関連の有無、ILD／肺臓炎様の経過及び症状を示すエビデンスの有無、並びに他の病因の可能性（感染性、腫瘍など）を評価した。これらの基準に該当する事象を、投与初期に発現する ILD／肺臓炎と定義した。投与初期に発現する肺関連事象（EOPE）の詳細については 2.7.6.3 に記載した。加えて、投与初期以降（治験薬の投与開始から 15 日以降）に発現する ILD／肺臓炎を評価した。

2）徐脈関連事象

① 国内試験（2001 試験）

検索方法では、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状〔ICH 国際医薬用語集（MedDRA）SMQ〕」、並びに「洞結節機能障害 SMQ」、「非特異的徐脈性不整脈用語 SMQ」及び「伝導障害 SMQ」の下位の全ての基本語を選択した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

検索方法では、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状〔MedDRA SMQ〕」、並びに「洞結節機能障害 SMQ」、「非特異的徐脈性不整脈用語 SMQ」及び「伝導障害 SMQ」の下位の関心のある基本語を選択した。

3）高血圧関連事象

① 国内試験（2001 試験）

狭域検索により、「高血圧 SMQ」に包含されるアクティブな基本語を全て検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

狭域検索により、「高血圧 SMQ」に包含されるアクティブな関心のある基本語を検索した。

4）胃腸関連事象

「腹痛」、「下痢」、「悪心／嘔吐」、「便秘」及び「その他の消化管症状／障害」を対象として関心のある基本語を検索した。なお、海外試験（201 試験及び 301 試験）では、2001 試験の検索用語に加えて、「アフタ性潰瘍」、「便通不規則」、「消化器痛」、「胃腸毒性」、「口腔内潰瘍形成」、「口腔内不快感」、「口腔粘膜水疱形成」、「口腔内痛」及び「口内炎」も検索用語に含めた。

5）インスリン増加／高血糖関連事象

① 国内試験（2001 試験）

狭域検索により、「高血糖／糖尿病の発症 SMQ」に包含されるアクティブな基本語を全て検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

狭域検索により、「高血糖／糖尿病の発症 SMQ」に包含される関心のある基本語を検索した。また、「血中インスリン増加」及び「高インスリン血症」も検索用語に含めた。

6）肝臓関連事象

① 国内試験（2001 試験）

広域検索により、「肝臓に関連する凝固および出血障害 SMQ」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ」、「非感染性肝炎 SMQ」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 SMQ」のサブ SMQ に包含されるアクティブな基本語を全て検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

広域検索により、「肝臓に関連する凝固および出血障害 SMQ」、「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ」、「非感染性肝炎 SMQ」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状 SMQ」のサブ SMQ に包含されるアクティブな関心のある基本語を検索した。

7）CPK 増加関連事象

① 国内試験（2001 試験）

有害事象の基本語の「血中クレアチンホスホキナーゼ増加（以降、血中 CPK 増加と記載）」を検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

有害事象の基本語の「血中 CPK 増加」、「血中クレアチン増加」及び「高クレアチン血症」を検索した。

筋毒性については「筋壊死」、「血中ミオグロビン増加」、「血中ミオグロビン陽性」、「尿中ミオグロビン陽性」、「ミオグロビン血症」、「ミオグロビン尿」、「ミオパチー」、「中毒性ミオパチー」、「壊死性筋炎」、「横紋筋融解症」、「筋生検異常」、「筋不快感」、「筋障害」、「筋肉疲労」、「筋力低下」、「筋骨格不快感」、「筋骨格障害」、「筋骨格痛」、「筋肉痛」、「筋炎」、「筋骨格系胸痛」を検索した。

8）膵臓関連事象

臨床検査評価に基づく膵臓関連事象と臨床上の膵炎の双方を対象として解析した。

① 国内試験（2001 試験）

臨床検査評価に基づく膵臓関連事象としては、全ての基本語を急性膵炎の広域カテゴリーB（臨床検査値異常）から検索した（抱合ビリルビン異常、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症を除く）。

臨床上の膵炎としては、狭域検索方法を用いて「急性膵炎 SMQ」狭域カテゴリーA の下位にあるアクティブな基本語を全て検索した。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

臨床検査評価に基づく膵臓関連事象としては、関心のある基本語を急性膵炎の広域カテゴリーB（臨床検査値異常）から検索した（抱合ビリルビン異常、血中ビリルビン増加及び高ビリルビン血症を除く）。

臨床上の膵炎としては、狭域検索方法を用いて「急性膵炎 SMQ」狭域カテゴリーA の下位にあるアクティブな関心のある基本語を検索した。

9）末梢神経障害関連事象

① 国内試験（2001 試験）

末梢神経障害関連事象に関する集計は行っていない。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

広域検索により「末梢性ニューロパチーSMQ」に包含されるアクティブな基本語を検索し、関心のある基本語を選択した。加えて、高位語（HLT）の「錯感覚および異常感覚」、「感覚異常 NEC」、「単ニューロパチー」、「末梢性ニューロパチーNEC」及び「慢性多発ニューロパチー」に分類されている一軸性及び多軸性のプライマリーの基本語、並びに「急性多発ニューロパチー」に包含される関心のある基本語を収集した。

10）皮膚関連事象

① 国内試験（2001 試験）

皮膚及び皮下組織障害〔器官別大分類（SOC）〕関連事象に関する集計は行っていない。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

皮膚及び皮下組織障害（SOC）に包含される関心のある基本語を選択した。

11）視覚障害関連事象

① 国内試験（2001 試験）

広域検索により、「角膜障害 SMQ」、「網膜障害 SMQ」、「緑内障 SMQ」、「水晶体障害 SMQ」及び「視神経障害 SMQ」の SMQ に包含されるアクティブな基本語を全て検索した。加えて、調節障害、皮質盲、複視、近視、老視、突然視力消失、視覚の明るさ、深径覚の変化、同側性複視、交差性複視、ビジュアルスノウ症候群も検索用語に含めた。

② 海外試験（201 試験及び 301 試験）

広域検索により、「角膜障害 SMQ」、「網膜障害 SMQ」、「緑内障 SMQ」、「水晶体障害 SMQ」及び「視神経障害 SMQ」の SMQ に包含されるアクティブな関心のある基本語を検索した。器官別大分類「臨床検査」のうち、眼に関連する基本語は、ワイルドカード検索〔%eye%（眼瞼を除く）、%ocular%、%ophthal%〕を用いて収集した。このサブセット内の全ての基本語は 3 種類の HLT「眼機能診断法」、「眼球病理組織学的および画像検査」、「身体的診察法および器官系の状態」に含まれた。そのため、治験依頼者のメディカルスタッフが、これらの HLT に含まれる全ての基本語について含めるべきか確認した。加えて、高位グループ語（HLGT）の「視覚障害」に分類されている全ての基本語を確認し、注目すべき基本語を特定した。さらに、HLGT の「眼科治療手技」に分類される基本語を確認した。

(4) 各試験でのコーディング及び重症度の評価

1) 国内試験（2001 試験）

有害事象は MedDRA 第 22.0 版を用いて基本語にコード化し、重症度は米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.03 版に従って評価した。

臨床検査値の変化は NCI CTCAE に基づいて評価した（インスリン及びテストステロンを除く）。

2) 海外試験（201 試験及び 301 試験）

有害事象は MedDRA 第 22.0 版を用いて基本語にコード化し、重症度は 201 試験では NCI CTCAE 第 4.0 版、301 試験では NCI CTCAE 第 4.03 版に従って評価した。

201 試験の治験総括報告書では、基本語のコード化に際して、治験依頼者の医学的評価に基づいて類似した基本語をグループ化し、グループ化した基本語への再コーディングを行っている（201 試験　総括報告書　付録 16.1.9 の付録 3）。本資料に示した安全性の評価では類似した基本語の再コーディングは実施していない。

臨床検査値については、各検査機関の定義した基準値を使用した。臨床検査値の変化は NCI CTCAE に基づいて評価した。ただし、インスリン及びテストステロンについては、NCI CTCAE に規定がないため、基準値内、基準値超、基準値未満の 3 段階で評価した。血圧関連の有害事象の評価には CTCAE と同じ基準値を用いた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 国内試験（2001 試験）

本剤の投与を 1 回以上受けた 72 例を Safety population に含めた。追跡調査期間の中央値は 13.65 ヵ月（範囲：1.5～23.5 ヵ月）であり、曝露期間の中央値は 8.20 ヵ月（範囲：0.2～22.4 ヵ月）であった。用量強度の中央値は 169.55 mg／日（範囲：62.0～179.2 mg／日）、相対用量強度[1]の中央値は 94.55%（範囲：14.3%～100.00%）であった（表 2.7.4.1-2）。

[1] 7日間の90 mg QD導入期間中は、50%ではなく100%として計算した。

有害事象による減量、休薬、投与中止はそれぞれ患者の 30.6%、62.5%、6.9%で認められた（表 2.7.4.2-1）。

表 2.7.4.1-2　治験薬に対する曝露状況（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib 90 mg QD→180 mg QD N=72
Duration of treatment (months)	
Median	8.20
Min, max	0.2, 22.4
Dose intensity (mg/day)	
Median	169.55
Min, max	62.0, 179.2
Relative dose intensity (%)	
Median	94.55
Min, max	14.3, 100.0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.1.13 (data cut-off: 22 January 2020).
QD: once daily.

（2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

各試験の Treated Population の曝露の状況について表 2.7.4.1-3 に示した。

1）201 試験

本剤 90 mg QD→180 mg QD 群にランダム化された 110 例全例が 1 回以上本剤の投与を受け、Treated Population に含まれた。

追跡調査期間の中央値は、24.26 ヵ月（範囲：0.1～39.2 ヵ月）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.1.1.1）。曝露期間の中央値は 17.1 ヵ月（範囲：0～39 ヵ月）であり、58.2%の患者が 12 ヵ月以上であった。

用量強度の中央値は 168.8 mg/日（範囲：39～179 mg/日）、相対用量強度の中央値は 98.2%（範囲：33%～101%）であった。

有害事象による減量、休薬、投与中止はそれぞれ患者の 29.1%、61.8%、10.9%で認められた（表 2.7.4.2-2）。

2）301 試験

275 例がランダム化され、そのうち 1 回以上治験薬を投与された 273 例を Treated Population とした（本剤群 136 例、クリゾチニブ群 137 例）。クリゾチニブ群のうち 61 例が PD 後に Crossover Population へ移行した。

追跡調査期間の中央値は本剤群で 24.90 ヵ月（範囲：0.0～34.1 ヵ月）、クリゾチニブ群で 15.20 ヵ月（範囲：0.1～36.0 ヵ月）であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.1.3）。治験薬の曝露期間の中央値は本剤群で 24.3 ヵ月（範囲：0.1～35 ヵ月）であり、クリゾチニブ群の 8.4 ヵ月（範囲：0.1～36 ヵ月）よりも長かった。曝露期間が 12 ヵ月以上の患者の割合は、本剤群で 67.6%、クリゾチニブ群で 38.0%であった。

用量強度の中央値は、本剤群で 163.8 mg/日（範囲：37～180 mg/日）、クリゾチニブ群で 495.6 mg/日（範囲：216～500 mg/日）であった。相対用量強度の中央値は、本剤群で 96.9%（範囲：24～137%）、クリゾチニブ群で 99.1%（範囲：43～100%）であった。

有害事象による減量、休薬、投与中止は本剤群でそれぞれ患者の 38.2%、66.2%、12.5%、クリゾチニブ群でそれぞれ患者の 24.8%、46.7%、8.0%で認められた（表 2.7.4.2-2）。

表 2.7.4.1-3　治験薬に対する曝露状況（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 to 180 QD (N = 136)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137)	Brigatinib 90 to 180 QD (N = 110)	Brigatinib 90 to 180 QD (N = 246)
Duration of exposure (months) [b]				
Median	24.3	8.4	17.1	21.8
Min, max	0, 35	0, 36	0, 39	0, 39
Duration of exposure				
<1 month	11 (8.1)	7 (5.1)	8 (7.3)	19 (7.7)
1 to <3 months	10 (7.4)	12 (8.8)	6 (5.5)	16 (6.5)
3 to <6 months	9 (6.6)	32 (23.4)	12 (10.9)	21 (8.5)
6 to <12 months	14 (10.3)	34 (24.8)	20 (18.2)	34 (13.8)
≥12 months	92 (67.6)	52 (38.0)	64 (58.2)	156 (63.4)
Number of days dosed				
Median	705.5	255.0	516.0	652.0
Min, max	2, 1046	4, 1096	2, 1130	2, 1130
Observed total dose (mg)				
Median	88,185.0	125,000.0	75,780.0	85,125.0
Min, max	180, 187,020	2000, 537,250	180, 183,870	180, 187,020
Dose intensity (mg/day)				
Median	163.8	495.6	168.8	166.9
Min, max	37, 180	216, 500	39, 179	37, 180
Relative dose intensity [c]				
Median	96.9	99.1	98.2	97.4
Min, max	24, 137	43, 100	33, 101	24, 137

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.9.1 (data cut-off: Study 301, 28 June 2019; Study 201, 29 September 2017).

BID: twice daily; max: maximum; min: minimum; QD: once daily.

[a] Patients in Studies 201 and 301 only.

[b] Time (months) on study treatment = (last non-zero dose date - first dose date + 1)/30.4375.

[c] Observed total dose divided by expected total dose times 100.

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）国内試験（2001 試験）

患者背景は治験薬を 1 回以上投与した集団を対象として集計した。この集団は Safety Population と同一であった。

年齢の中央値は 53.0 歳で、患者の 18.1%が 65 歳以上であった。若年層（20～49 歳）の患者の割合は 38.9%であり、75 歳以上の患者は 2.8%であった。男性患者が 44.4%、女性患者が 55.6%であった。試験登録時の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）は 56.9%の患者が 0、43.1%の患者が 1 であった。97.2%の患者が試験登録時にステージ IV であった。初回診断時からの期間の中央値は 28.85 ヵ月（範囲：5.1～112.3 ヵ月）であった。NSCLC の組織学的分類は、97.2%が腺癌であった（2001 試験　総括報告書　表 15.1.8.2）。

（2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

患者背景はランダム化した全ての患者〔Intent-to-treat（ITT）Population〕を対象として集計した。ITT Population と Treated Population の差異については 2.7.4.1.1.2（1）2）に記載した。

1）201 試験

年齢の中央値は 56.5 歳であった。若年層（18～49 歳）の患者の割合は 30.0%であり、75 歳以上の患者は 7 例（6.4%）であった。過半数の患者が女性であった（58.2%）。69.1%が白人であり、27.3%がアジア人であった。

試験登録時の ECOG PS は 40.9%の患者が 0、50.9%の患者が 1 であった。98.2%の患者が試験登録時にステージ IV であった。初回診断時からの期間の中央値は 24.1 ヵ月であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.1.2.1、表 14.1.2.2）。

2）301 試験

年齢の中央値は 59.0 歳（本剤群 58.0 歳、クリゾチニブ群 60.0 歳、以下同順）で、本剤群の患者の 32.1%、クリゾチニブ群の患者の 31.2%が 65 歳以上であった。若年層（18～49 歳）の患者の割合は本剤群で 29.2%、クリゾチニブ群で 21.7%であり、75 歳以上の患者は本剤群で 18 例（13.1%）、クリゾチニブ群で 12 例（8.7%）であった。過半数が女性（54.5%）及び白人（58.9%）であった。本剤群ではクリゾチニブ群と比べて、女性及び白人が少なく（女性：50.4%、58.7%、白人：55.5%、62.3%）、アジア人が多かった（43.1%、35.5%）ものの、両群で性別、人種に大きな差はなかった。

ECOG PS が 0、1、2 であった患者の割合は、それぞれ 42.9%、52.7%、4.4%であった。

大部分の患者が、試験登録時にステージ IV であった（本剤群 94.2%、クリゾチニブ群 91.3%）。初回診断時からの期間の中央値は 1.61 ヵ月であった（1.68 ヵ月、1.48 ヵ月）。NSCLC の組織学的分類は、両群の 90%以上が腺癌であった（92.0%、99.3%）（301 試験　総括報告書　IA2 表 15.1.6.1、表 15.1.6.2）。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1）有害事象の概要

1）国内試験（2001 試験）

有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示した。本剤の投与を受けた全ての患者に 1 件以上の有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象は 63.9%、重篤な有害事象は 33.3%に認められた。死亡に至った有害事象は 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要（2001 試験）（Safety Population）

TEAE Category	Brigatinib (N=72)
Any TEAE, n (%)	72 (100.0)
Drug related	71 (98.6)
TEAEs leading to study drug discontinuation, n (%)	5 (6.9)
TEAEs leading to study drug interruption, n (%)	45 (62.5)
TEAEs leading to study drug reduction, n (%)	22 (30.6)
Serious TEAE, n (%)	24 (33.3)
Serious TEAE, drug related, n (%)	11 (15.3)
Grade 3-5 TEAE, n (%)	46 (63.9)
Grade 3-5 TEAE, drug related, n (%)	40 (55.6)
TEAEs resulting in death, n (%)	1 (1.4)
TEAEs resulting in death, drug related, n (%)	0 (0.0)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.1 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.

2001 試験では再燃例対象拡大パートの患者登録に先立って、安全性評価リードインパートで日本人患者での本剤の安全性及び忍容性を評価した。

安全性評価リードインパートには 9 例が登録され、全例が用量制限毒性（DLT）評価可能であった。このうち 1 例で Cycle 1 に 1 件の DLT（無症候性の Grade 3 のリパーゼ増加）が認められ、アミラーゼ増加（Grade 2、非 DLT）の併発が認められた。DLT による 15 日間の休薬後、減量せず本剤の投与を再開した。本剤の投与再開後にリパーゼ増加は認められなかった。

安全性評価リードインパートの評価結果に基づき、独立データモニタリング委員会（IDMC）により日本人患者での 90 mg QD→180 mg QD 投与の安全性及び忍容性に問題ないと判断されたことから、再燃例対象拡大パートの登録が開始された。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示した。

201 試験では、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の全ての患者に有害事象が認められ、Grade 3 以上の有害事象は 70.9%、重篤な有害事象は 56.4%に認められた。

301 試験では、有害事象は本剤群の 99.3%及びクリゾチニブ群の 100.0%に認められた。Grade 3 以上の有害事象は本剤群（72.8%）でクリゾチニブ群（61.3%）よりやや多く認められた。重篤な有害事象は本剤群（33.1%）よりもクリゾチニブ群（37.2%）で多く認められた。

治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡（PD による死亡を含む）は本剤群の 6.6%及びクリゾチニブ群の 7.3%に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.11）。治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡、又は治験薬と因果関係ありと判断された死亡は、Crossover Population の 3 例に認められ、死因の内訳は PD（2 例）及び全身健康状態悪化（1 例）であった（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.3.1.2.6.1）。各群のいずれの死亡も治験薬と因果関係なしと判断された。

表 2.7.4.2-2　有害事象の概要（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 to 180 QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	135 (99.3)	137 (100)	110 (100)	245 (99.6)
Treatment-related TEAE	124 (91.2)	131 (95.6)	105 (95.5)	229 (93.1)
Serious TEAE	45 (33.1)	51 (37.2)	62 (56.4)	107 (43.5)
Serious treatment-related TEAE	16 (11.8)	5 (3.6)	20 (18.2)	36 (14.6)
Grade 3-5 TEAE	99 (72.8)	84 (61.3)	78 (70.9)	177 (72.0)
Grade 3-5 treatment-related TEAE	76 (55.9)	48 (35.0)	50 (45.5)	126 (51.2)
Grade 3-5 serious TEAE	39 (28.7)	41 (29.9)	51 (46.4)	90 (36.6)
Grade 3-5 serious treatment-related TEAE	15 (11.0)	5 (3.6)	13 (11.8)	28 (11.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation [b], dose reduction, or dose interruption	95 (69.9)	75 (54.7)	73 (66.4)	168 (68.3)
TEAEs leading to treatment discontinuation [b]	17 (12.5)	11 (8.0)	12 (10.9)	29 (11.8)
TEAEs leading to dose reduction	52 (38.2)	34 (24.8)	32 (29.1)	84 (34.1)
TEAEs leading to dose interruption	90 (66.2)	64 (46.7)	68 (61.8)	158 (64.2)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.1.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Studies 201 and 301 only.
[b] Does not include patients who had an AE action of Drug Withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of Progressive Disease.

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

（1）主な有害事象

1）国内試験（2001 試験）

10%以上の患者で発現した有害事象を表 2.7.4.2-3 に示した。主な有害事象（20%以上で発現）は、血中 CPK 増加（76.4%）、下痢（43.1%）、高血圧（40.3%）、悪心（37.5%）、リパーゼ増加（33.3%）、アミラーゼ増加（30.6%）、AST 増加（29.2%）及び口内炎（27.8%）であった。

2 例以上で発現した Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-4 に示した。Grade 3 以上の有害事象は全体の 63.9%で発現した。Grade 3 以上の主な有害事象（5%以上で発現）は血中 CPK 増加（19.4%）、リパーゼ増加（13.9%）及び高血圧（11.1%）であった。

表 2.7.4.2-3　全体の 10%以上で発現した有害事象（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any TEAEs, n (%)	72 (100.0)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	52 (72.2)
下痢 Diarrhoea	31 (43.1)
悪心 Nausea	27 (37.5)
口内炎 Stomatitis	20 (27.8)
嘔吐 Vomiting	12 (16.7)
便秘 Constipation	8 (11.1)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	20 (27.8)
発熱 Pyrexia	11 (15.3)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	37 (51.4)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	9 (12.5)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	8 (11.1)
臨床検査 Investigations	61 (84.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	55 (76.4)
リパーゼ増加 Lipase increased	24 (33.3)
アミラーゼ増加 Amylase increased	22 (30.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	21 (29.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	13 (18.1)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	10 (13.9)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	30 (41.7)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	8 (11.1)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	19 (26.4)
背部痛 Back pain	11 (15.3)
神経系障害 Nervous system disorders	19 (26.4)
頭痛 Headache	13 (18.1)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	29 (40.3)
発疹 Rash	13 (18.1)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	8 (11.1)
血管障害 Vascular disorders	33 (45.8)
高血圧 Hypertension	29 (40.3)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.3 (data cut-off: 22 January 2020).

TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-4　2 例以上で発現した Grade 3 以上の有害事象（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Grade 3 or higher TEAEs, n (%)	46 (63.9)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	6 (8.3)
肺感染 Lung infection	3 (4.2)
臨床検査 Investigations	25 (34.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	14 (19.4)
リパーゼ増加 Lipase increased	10 (13.9)
アミラーゼ増加 Amylase increased	3 (4.2)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	3 (4.2)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	2 (2.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.2)
悪性心膜炎 Pericarditis malignant	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (8.3)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (4.2)
血管障害 Vascular disorders	9 (12.5)
高血圧 Hypertension	8 (11.1)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.7 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

いずれかの群（201 試験の本剤 90 mg QD→180 mg QD 群、又は 301 試験のいずれかの群、以下同様）で 10%以上に認められた、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の有害事象を表 2.7.4.2-5 に示した。また、いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-6 に示した。

① 201 試験

本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 50%以上に発現した器官別大分類でみた有害事象は、胃腸障害（81.8%）、一般・全身障害および投与部位の状態（71.8%）、神経系障害（70.0%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（66.4%）、筋骨格系および結合組織障害（64.5%）、臨床検査（63.6%）、感染症および寄生虫症（59.1%）、皮膚および皮下組織障害（54.5%）、代謝および栄養障害（51.8%）であった。

本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 20%超の患者に発現した有害事象は、悪心（50.0%）、下痢（45.5%）、咳嗽（40.9%）、頭痛（39.1%）、血中 CPK 増加（35.5%）、嘔吐（34.5%）、疲労（34.5%）、高血圧（27.3%）、呼吸困難（27.3%）、食欲減退（24.5%）、背部痛（23.6%）、筋痙縮（23.6%）及び便秘（22.7%）であった（表 2.7.4.2-5）。

Grade 3 以上の有害事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 70.9%に認められた。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加（14.5%）、高血圧（9.1%）、新生物進行（8.2%）、リパーゼ増加及び肺炎（各 5.5%）であった（表 2.7.4.2-6）。

② 301 試験

本剤群の 50%以上で発現した器官別大分類でみた有害事象は、胃腸障害（76.5%）、臨床検査（70.6%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（64.7%）、筋骨格系および結合組織障害（58.8%）、

一般・全身障害および投与部位の状態（57.4%）、皮膚および皮下組織障害（53.7%）、感染症および寄生虫症（50.0%）であった。

本剤群の20%超で発現した有害事象は、下痢（52.2%）、血中CPK増加（46.3%）、咳嗽（34.6%）、高血圧（31.6%）、悪心（30.1%）、AST増加（25.7%）、リパーゼ増加（22.8%）、ALT増加、背部痛及び頭痛（各21.3%）、並びに、嘔吐及び呼吸困難（各20.6%）であった（表2.7.4.2-5）。

本剤群でクリゾチニブ群よりも多くみられた有害事象（発現割合の絶対差5%以上かつ発現割合10%以上）は、血中CPK増加（本剤群46.3%、クリゾチニブ群16.8%、以下同順）、咳嗽（34.6%、19.7%）、高血圧（31.6%、8.0%）、リパーゼ増加（22.8%、15.3%）、そう痒症（18.4%、5.1%）、アミラーゼ増加（17.6%、8.8%）、発疹（14.7%、2.9%）であった。

Grade 3以上の有害事象は、本剤群（72.8%）でクリゾチニブ群（61.3%）よりもやや多く発現した（表2.7.4.2-6）。本剤群で5%以上の患者に認められたGrade 3以上の有害事象は、血中CPK増加（24.3%）、リパーゼ増加（14.0%）、高血圧（11.8%）、アミラーゼ増加（5.9%）であった。

本剤群でクリゾチニブ群よりも少なくみられた有害事象（発現割合の絶対差5%以上かつクリゾチニブ群での発現割合10%以上）は、悪心（本剤群30.1%、クリゾチニブ群58.4%、以下同順）、ALT増加（21.3%、35.0%）、嘔吐（20.6%、43.8%）、便秘（18.4%、41.6%）、浮動性めまい（14.7%、20.4%）、食欲減退（8.8%、19.0%）、消化不良（8.1%、16.1%）、徐脈（8.1%、15.3%）、末梢性浮腫（6.6%、44.5%）、上腹部痛（5.9%、17.5%）、四肢痛（5.1%、14.6%）、血中クレアチニン増加（3.7%、14.6%）、味覚異常（2.9%、13.9%）、好中球数減少（1.5%、10.2%）、光視症（0.7%、20.4%）、胃食道逆流性疾患（0.7%、10.9%）、視力障害（0%、16.8%）であった。

表2.7.4.2-5　いずれかの群で10%以上に認められた有害事象、又は301試験の群間で発現割合の絶対差が5%以上の有害事象（301試験及び201試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
Patients with any TEAE	135 (99.3)	137 (100)	110 (100)	245 (99.6)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	68 (50.0)	69 (50.4)	65 (59.1)	133 (54.1)
肺炎 Pneumonia	10 (7.4)	7 (5.1)	18 (16.4)	28 (11.4)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	11 (8.1)	15 (10.9)	15 (13.6)	26 (10.6)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	16 (11.8)	13 (9.5)	9 (8.2)	25 (10.2)
尿路感染 Urinary tract infection	8 (5.9)	12 (8.8)	11 (10.0)	19 (7.7)

表 2.7.4.2-5　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	51 (37.5)	48 (35.0)	57 (51.8)	108 (43.9)
食欲減退 Decreased appetite	12 (8.8)	26 (19.0)	27 (24.5)	39 (15.9)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (5.9)	1 (0.7)	4 (3.6)	12 (4.9)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	8 (5.9)	0	3 (2.7)	11 (4.5)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	2 (1.5)	10 (7.3)	2 (1.8)	4 (1.6)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (0.7)	10 (7.3)	2 (1.8)	3 (1.2)
神経系障害 Nervous system disorders	65 (47.8)	70 (51.1)	77 (70.0)	142 (57.7)
頭痛 Headache	29 (21.3)	23 (16.8)	43 (39.1)	72 (29.3)
浮動性めまい Dizziness	20 (14.7)	28 (20.4)	18 (16.4)	38 (15.4)
錯感覚 Paraesthesia	11 (8.1)	9 (6.6)	12 (10.9)	23 (9.3)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2.9)	19 (13.9)	5 (4.5)	9 (3.7)
眼障害 Eye disorders	22 (16.2)	75 (54.7)	28 (25.5)	50 (20.3)
視力障害 Visual impairment	0	23 (16.8)	4 (3.6)	4 (1.6)
光視症 Photopsia	1 (0.7)	28 (20.4)	1 (0.9)	2 (0.8)
耳および迷路障害 Ear and labyrinth disorders	6 (4.4)	12 (8.8)	15 (13.6)	21 (8.5)
回転性めまい Vertigo	1 (0.7)	3 (2.2)	12 (10.9)	13 (5.3)
心臓障害 Cardiac disorders	30 (22.1)	44 (32.1)	21 (19.1)	51 (20.7)
徐脈 Bradycardia	11 (8.1)	21 (15.3)	2 (1.8)	13 (5.3)
血管障害 Vascular disorders	48 (35.3)	35 (25.5)	36 (32.7)	84 (34.1)
高血圧 Hypertension	43 (31.6)	11 (8.0)	30 (27.3)	73 (29.7)
低血圧 Hypotension	1 (0.7)	10 (7.3)	3 (2.7)	4 (1.6)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	9 (6.6)	1 (0.9)	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	88 (64.7)	70 (51.1)	73 (66.4)	161 (65.4)
咳嗽 Cough	47 (34.6)	27 (19.7)	45 (40.9)	92 (37.4)
呼吸困難 Dyspnoea	28 (20.6)	28 (20.4)	30 (27.3)	58 (23.6)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	13 (9.6)	7 (5.1)	11 (10.0)	24 (9.8)
鼻出血 Epistaxis	9 (6.6)	0	7 (6.4)	16 (6.5)
胸水 Pleural effusion	3 (2.2)	11 (8.0)	1 (0.9)	4 (1.6)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	104 (76.5)	121 (88.3)	90 (81.8)	194 (78.9)
下痢 Diarrhoea	71 (52.2)	77 (56.2)	50 (45.5)	121 (49.2)
悪心 Nausea	41 (30.1)	80 (58.4)	55 (50.0)	96 (39.0)
嘔吐 Vomiting	28 (20.6)	60 (43.8)	38 (34.5)	66 (26.8)
便秘 Constipation	25 (18.4)	57 (41.6)	25 (22.7)	50 (20.3)
腹痛 Abdominal pain	18 (13.2)	20 (14.6)	9 (8.2)	27 (11.0)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (5.9)	24 (17.5)	11 (10.0)	19 (7.7)
消化不良 Dyspepsia	11 (8.1)	22 (16.1)	7 (6.4)	18 (7.3)
嚥下障害 Dysphagia	3 (2.2)	12 (8.8)	5 (4.5)	8 (3.3)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.8)	3 (1.2)

表 2.7.4.2-5　いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	73 (53.7)	42 (30.7)	60 (54.5)	133 (54.1)
そう痒症 Pruritus	25 (18.4)	7 (5.1)	13 (11.8)	38 (15.4)
発疹 Rash	20 (14.7)	4 (2.9)	2 (1.8)	22 (8.9)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	8 (5.9)	1 (0.7)	12 (10.9)	20 (8.1)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	12 (8.8)	3 (2.2)	3 (2.7)	15 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	80 (58.8)	70 (51.1)	71 (64.5)	151 (61.4)
背部痛 Back pain	29 (21.3)	23 (16.8)	26 (23.6)	55 (22.4)
筋痙縮 Muscle spasms	19 (14.0)	14 (10.2)	26 (23.6)	45 (18.3)
関節痛 Arthralgia	19 (14.0)	17 (12.4)	19 (17.3)	38 (15.4)
筋肉痛 Myalgia	13 (9.6)	10 (7.3)	15 (13.6)	28 (11.4)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	13 (9.6)	11 (8.0)	14 (12.7)	27 (11.0)
四肢痛 Pain in extremity	7 (5.1)	20 (14.6)	11 (10.0)	18 (7.3)
頸部痛 Neck pain	2 (1.5)	2 (1.5)	11 (10.0)	13 (5.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	78 (57.4)	104 (75.9)	79 (71.8)	157 (63.8)
疲労 Fatigue	26 (19.1)	31 (22.6)	38 (34.5)	64 (26.0)
無力症 Asthenia	21 (15.4)	26 (19.0)	18 (16.4)	39 (15.9)
発熱 Pyrexia	20 (14.7)	21 (15.3)	12 (10.9)	32 (13.0)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	9 (6.6)	61 (44.5)	12 (10.9)	21 (8.5)
臨床検査 Investigations	96 (70.6)	89 (65.0)	70 (63.6)	166 (67.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	63 (46.3)	23 (16.8)	39 (35.5)	102 (41.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	35 (25.7)	36 (26.3)	22 (20.0)	57 (23.2)
リパーゼ増加 Lipase increased	31 (22.8)	21 (15.3)	20 (18.2)	51 (20.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	29 (21.3)	48 (35.0)	18 (16.4)	47 (19.1)
アミラーゼ増加 Amylase increased	24 (17.6)	12 (8.8)	20 (18.2)	44 (17.9)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	16 (11.8)	17 (12.4)	6 (5.5)	22 (8.9)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	5 (3.7)	20 (14.6)	7 (6.4)	12 (4.9)
血中コレステロール増加 Blood cholesterol increased	9 (6.6)	1 (0.7)	2 (1.8)	11 (4.5)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (1.5)	14 (10.2)	3 (2.7)	5 (2.0)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.1.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; PT: Preferred Term; QD: once daily; SOC: System Organ Class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Includes TEAEs that occurred in ≥10% of patients in the brigatinib or crizotinib arms in Study 301 or the brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD arm in Study 201 or that had a ≥5% absolute difference between arms in Study 301.

Frequencies were sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in Study 301 within the SOC. MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

表 2.7.4.2-6　いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 to 180 QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Grade 3-5 TEAE	99 (72.8)	84 (61.3)	78 (70.9)	177 (72.0)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	11 (8.1)	12 (8.8)	15 (13.6)	26 (10.6)
肺炎 Pneumonia	5 (3.7)	5 (3.6)	6 (5.5)	11 (4.5)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	8 (5.9)	6 (4.4)	14 (12.7)	22 (8.9)
新生物進行 Neoplasm progression	3 (2.2)	3 (2.2)	9 (8.2)	12 (4.9)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	2 (1.5)	0	4 (3.6)	6 (2.4)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	6 (4.4)	6 (4.4)	2 (1.8)	8 (3.3)
貧血 Anaemia	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.9)	5 (2.0)
好中球減少症 Neutropenia	1 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	11 (8.1)	10 (7.3)	9 (8.2)	20 (8.1)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.7)	4 (1.6)
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.7)	4 (2.9)	2 (1.8)	3 (1.2)
神経系障害 Nervous system disorders	10 (7.4)	7 (5.1)	12 (10.9)	22 (8.9)
頭痛 Headache	3 (2.2)	0	2 (1.8)	5 (2.0)
認知障害 Cognitive disorder	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)
血管障害 Vascular disorders	18 (13.2)	5 (3.6)	10 (9.1)	28 (11.4)
高血圧 Hypertension	16 (11.8)	4 (2.9)	10 (9.1)	26 (10.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	14 (10.3)	12 (8.8)	14 (12.7)	28 (11.4)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.6)	6 (2.4)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	3 (2.2)	5 (3.6)	3 (2.7)	6 (2.4)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (2.2)	6 (4.4)	2 (1.8)	5 (2.0)
低酸素症 Hypoxia	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)
胸水 Pleural effusion	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	3 (1.2)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	12 (8.8)	21 (15.3)	6 (5.5)	18 (7.3)
悪心 Nausea	3 (2.2)	4 (2.9)	1 (0.9)	4 (1.6)
下痢 Diarrhoea	3 (2.2)	4 (2.9)	0	3 (1.2)
嘔吐 Vomiting	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	6 (4.4)	8 (5.8)	8 (7.3)	14 (5.7)
インフルエンザ様疾患 Influenza like illness	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)

表 2.7.4.2-6　いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 to 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 to 180 QD (N = 246) n (%)
臨床検査 Investigations	62 (45.6)	39 (28.5)	31 (28.2)	93 (37.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	33 (24.3)	2 (1.5)	16 (14.5)	49 (19.9)
リパーゼ増加 Lipase increased	19 (14.0)	9 (6.6)	6 (5.5)	25 (10.2)
アミラーゼ増加 Amylase increased	8 (5.9)	2 (1.5)	2 (1.8)	10 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	5 (3.7)	14 (10.2)	4 (3.6)	9 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	5 (3.7)	9 (6.6)	3 (2.7)	8 (3.3)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	4 (2.9)	1 (0.7)	1 (0.9)	5 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	3 (1.2)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	7 (5.1)	2 (1.8)	2 (0.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.5.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; incl: including; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; SOC: System Organ Class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Includes TEAEs that occurred in ≥2% of patients in the brigatinib or crizotinib arms in Study 301 or the brigatinib 90 mg QD→180 mg QD arm in Study 201.
Frequencies were sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in Study 301 within the SOC.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（2）因果関係ありと判断された有害事象

1）国内試験（2001 試験）

10%以上の患者で発現した治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.4.2-7 に示した。治験薬と因果関係ありと判断された主な有害事象（20%以上で発現）は、血中 CPK 増加（75.0%）、下痢（40.3%）、高血圧（37.5%）、悪心（33.3%）、リパーゼ増加（31.9%）、アミラーゼ増加（30.6%）、AST 増加（29.2%）及び口内炎（27.8%）であった。

2 例以上の患者で発現した治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.4.2-8 に示した。治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 55.6%で発現した。5%以上で発現した治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加（19.4%）、リパーゼ増加（13.9%）及び高血圧（9.7%）であった。

表 2.7.4.2-7　全体の 10%以上で発現した治験薬と因果関係ありと判断された有害事象
（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Drug-Related TEAEs, n (%)	71 (98.6)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	50 (69.4)
下痢 Diarrhoea	29 (40.3)
悪心 Nausea	24 (33.3)
口内炎 Stomatitis	20 (27.8)
嘔吐 Vomiting	9 (12.5)
臨床検査 Investigations	61 (84.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	54 (75.0)
リパーゼ増加 Lipase increased	23 (31.9)
アミラーゼ増加 Amylase increased	22 (30.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	21 (29.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	13 (18.1)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	10 (13.9)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	23 (31.9)
発疹 Rash	12 (16.7)
血管障害 Vascular disorders	27 (37.5)
高血圧 Hypertension	27 (37.5)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.6 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-8　2 例以上に発現した治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象
（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Grade 3 or higher Drug-Related TEAEs, n (%)	40 (55.6)
臨床検査 Investigations	25 (34.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	14 (19.4)
リパーゼ増加 Lipase increased	10 (13.9)
アミラーゼ増加 Amylase increased	3 (4.2)
血管障害 Vascular disorders	7 (9.7)
高血圧 Hypertension	7 (9.7)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.8 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

いずれかの群で 10%以上に認められた、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.4.2-9 に示した。また、いずれかの群で 2%以上に認められた Grade 3 以上の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.4.2-10 に示した。

① 201 試験

本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 95.5%に治験薬と因果関係ありと判断された有害事象が認められた。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 20%超の患者に認められた治験薬と因果関係あり

と判断された有害事象は、下痢（34.5%）、悪心（32.7%）及び血中 CPK 増加（31.8%）であった（表 2.7.4.2-9）。

本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 45.5%に治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象が認められた（表 2.7.4.2-10）。患者の 3%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加（12.7%）、リパーゼ増加（4.5%）、高血圧、肺臓炎及び ALT 増加（各 3.6%）であった。

② 301 試験

本剤群の 20%超の患者に認められた治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は、血中 CPK 増加（44.1%）、下痢（40.4%）、悪心（22.8%）、リパーゼ増加（22.1%）及び AST 増加（21.3%）であった（表 2.7.4.2-9）。

本剤群の 3%以上の患者に認められた治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加（23.5%）、リパーゼ増加（12.5%）、高血圧（7.4%）及びアミラーゼ増加（5.9%）であった（表 2.7.4.2-10）。

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 10%以上に認められた、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA System Organ Class PT	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Treatment-Related TEAE	124 (91.2)	131 (95.6)	105 (95.5)	229 (93.1)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	28 (20.6)	29 (21.2)	21 (19.1)	49 (19.9)
食欲減退 Decreased appetite	7 (5.1)	18 (13.1)	10 (9.1)	17 (6.9)
神経系障害 Nervous system disorders	22 (16.2)	46 (33.6)	28 (25.5)	50 (20.3)
浮動性めまい Dizziness	6 (4.4)	16 (11.7)	4 (3.6)	10 (4.1)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2.9)	17 (12.4)	2 (1.8)	6 (2.4)
眼障害 Eye disorders	13 (9.6)	68 (49.6)	14 (12.7)	27 (11.0)
視力障害 Visual impairment	0	23 (16.8)	4 (3.6)	4 (1.6)
光視症 Photopsia	0	27 (19.7)	1 (0.9)	1 (0.4)
心臓障害 Cardiac disorders	15 (11.0)	30 (21.9)	10 (9.1)	25 (10.2)
徐脈 Bradycardia	5 (3.7)	16 (11.7)	2 (1.8)	7 (2.8)
血管障害 Vascular disorders	25 (18.4)	7 (5.1)	18 (16.4)	43 (17.5)
高血圧 Hypertension	23 (16.9)	2 (1.5)	18 (16.4)	41 (16.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	28 (20.6)	11 (8.0)	30 (27.3)	58 (23.6)
咳嗽 Cough	13 (9.6)	3 (2.2)	11 (10.0)	24 (9.8)

表 2.7.4.2-9　いずれかの群で 10%以上に認められた、又は 301 試験の群間で発現割合の絶対差が 5%以上の治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA System Organ Class PT	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	76 (55.9)	110 (80.3)	66 (60.0)	142 (57.7)
下痢 Diarrhoea	55 (40.4)	72 (52.6)	38 (34.5)	93 (37.8)
悪心 Nausea	31 (22.8)	69 (50.4)	36 (32.7)	67 (27.2)
嘔吐 Vomiting	12 (8.8)	41 (29.9)	21 (19.1)	33 (13.4)
便秘 Constipation	8 (5.9)	32 (23.4)	7 (6.4)	15 (6.1)
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2.2)	14 (10.2)	4 (3.6)	7 (2.8)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	7 (5.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	52 (38.2)	25 (18.2)	38 (34.5)	90 (36.6)
そう痒症 Pruritus	18 (13.2)	3 (2.2)	8 (7.3)	26 (10.6)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	10 (7.4)	2 (1.5)	3 (2.7)	13 (5.3)
発疹 Rash	12 (8.8)	4 (2.9)	1 (0.9)	13 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (19.9)	21 (15.3)	30 (27.3)	57 (23.2)
筋痙縮 Muscle spasms	10 (7.4)	10 (7.3)	19 (17.3)	29 (11.8)
筋肉痛 Myalgia	8 (5.9)	0	8 (7.3)	16 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	35 (25.7)	70 (51.1)	38 (34.5)	73 (29.7)
疲労 Fatigue	13 (9.6)	18 (13.1)	20 (18.2)	33 (13.4)
無力症 Asthenia	9 (6.6)	16 (11.7)	8 (7.3)	17 (6.9)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (2.2)	47 (34.3)	6 (5.5)	9 (3.7)
臨床検査 Investigations	87 (64.0)	80 (58.4)	63 (57.3)	150 (61.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	60 (44.1)	21 (15.3)	35 (31.8)	95 (38.6)
リパーゼ増加 Lipase increased	30 (22.1)	16 (11.7)	19 (17.3)	49 (19.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	29 (21.3)	32 (23.4)	18 (16.4)	47 (19.1)
アミラーゼ増加 Amylase increased	24 (17.6)	9 (6.6)	17 (15.5)	41 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	24 (17.6)	45 (32.8)	13 (11.8)	37 (15.0)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	13 (9.6)	14 (10.2)	3 (2.7)	16 (6.5)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (1.5)	14 (10.2)	3 (2.7)	5 (2.0)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	3 (2.2)	13 (9.5)	4 (3.6)	7 (2.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.2.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; SOC: System Organ Class; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Frequencies are sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column within the SOC.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

表 2.7.4.2-10　いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA System Organ Class PT	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Grade ≥3 Treatment-Related TEAE	76 (55.9)	48 (35.0)	50 (45.5)	126 (51.2)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	2 (1.5)	4 (2.9)	1 (0.9)	3 (1.2)
好中球減少症 Neutropenia	0	4 (2.9)	0	0
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	4 (2.9)	5 (3.6)	4 (3.6)	8 (3.3)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.7)	0	3 (2.7)	4 (1.6)
血管障害 Vascular disorders	11 (8.1)	0	4 (3.6)	15 (6.1)
高血圧 Hypertension	10 (7.4)	0	4 (3.6)	14 (5.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5 (3.7)	1 (0.7)	4 (3.6)	9 (3.7)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.5)	1 (0.7)	4 (3.6)	6 (2.4)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	5 (3.7)	11 (8.0)	3 (2.7)	8 (3.3)
悪心 Nausea	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	3 (1.2)
下痢 Diarrhoea	1 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.4)
臨床検査 Investigations	57 (41.9)	27 (19.7)	28 (25.5)	85 (34.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	32 (23.5)	1 (0.7)	14 (12.7)	46 (18.7)
リパーゼ増加 Lipase increased	17 (12.5)	5 (3.6)	5 (4.5)	22 (8.9)
アミラーゼ増加 Amylase increased	8 (5.9)	1 (0.7)	2 (1.8)	10 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (1.5)	11 (8.0)	4 (3.6)	6 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	3 (2.2)	7 (5.1)	3 (2.7)	6 (2.4)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	7 (5.1)	2 (1.8)	2 (0.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.6.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; SOC: System Organ Class; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column within the SOC.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.2.1.2 死亡

（1）死亡の概要

1）国内試験（2001 試験）

治験薬の初回投与から最終投与後 30 日又は後続の抗悪性腫瘍療法開始のいずれか早い方までの死亡は 1 例（1.4%）に認められた。死因は、原疾患の悪化に伴う呼吸不全であり、治験薬と因果関係なしと判断された。本患者は Day 46 に死亡し、本剤（180 mg）の最終投与は Day 28 であった。この死亡の詳細は 2001 試験　総括報告書　15.2.2 に記載した。

治験薬と因果関係ありと判断された死亡は認められなかった。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡及び治験薬と因果関係ありと判断された治験薬の最終投与から 30 日を超えて発生した死亡を表 2.7.4.2-11 に示した。

なお、いずれの群でも治験薬と因果関係ありと判断された治験薬の最終投与から 30 日を超えて発生した有害事象による死亡は認められなかった。

① 201 試験

治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 11 例（10.0%）に認められた。8 例の死亡は新生物進行によるものであった。原疾患に関連しないものは突然死、肺炎、認知障害（各 1 例）であった。原疾患に関連しない死亡の要約は 201 試験　総括報告書　12.3.1.1 に記載した。全ての死亡の詳細は 201 試験　総括報告書　補遺 1　15.3.3.1 に記載した。

治験薬と因果関係ありと判断された死亡は、突然死 1 例であった。この死亡の詳細を 2.7.6 補遺に記載した。

② 301 試験

治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡は、本剤群で 9 例（6.6%）、クリゾチニブ群で 10 例（7.3%）に認められた。本剤群で 2 例以上に発現した死亡に至った有害事象は肺炎及び新生物進行（各 2 例、1.5%）であった。本剤群の死亡に至った全ての有害事象が治験薬と因果関係なしと判断された（301 試験　総括報告書　IA2　表 15.3.1.2.7）。

本剤群の治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡のうち 5 例の死因は新生物進行又は原疾患に関連しており、新生物進行又は原疾患に関連しない死因は、肺炎（2 例）、脳血管発作及び多臓器機能不全症候群（各 1 例）であった。

これらの死亡の詳細は 301 試験　総括報告書　IA2　15.3.3.1 に記載した。

表2.7.4.2-11　治験薬の最終投与から30日以内の死亡及び治験薬と因果関係ありと判断された治験薬の最終投与から30日を超えて発生した死亡（301試験及び201試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301+201) [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Death Occurring Within 30 Days of Last Dose or Related to Study Drug	9 (6.6)	10 (7.3)	11 (10.0)	20 (8.1)
新生物進行 Neoplasm progression	2 (1.5)	1 (0.7)	8 (7.3)	10 (4.1)
肺炎 Pneumonia	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (1.2)
脳血管発作 Cerebrovascular accident	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
認知障害 Cognitive disorder	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
肺腺癌 Lung adenocarcinoma	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
髄膜転移 Metastases to meninges	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
多臓器機能不全症候群 Multiple organ dysfunction syndrome	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
突然死 Sudden death	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
呼吸困難 Dyspnoea	0	1 (0.7)	0	0
全身健康状態悪化 General physical health deterioration	0	1 (0.7)	0	0
虚血性脳卒中 Ischaemic stroke	0	1 (0.7)	0	0
悪性新生物進行 Malignant neoplasm progression	0	1 (0.7)	0	0
胸水 Pleural effusion	0	1 (0.7)	0	0
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (0.7)	0	0
呼吸不全 Respiratory failure	0	1 (0.7)	0	0
腫瘍出血 Tumour haemorrhage	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.11 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

（1）国内試験（2001試験）

1）重篤な有害事象

重篤な有害事象を表2.7.4.2-12に示した。また、一覧を表2.7.4.2-13に示した。

重篤な有害事象は33.3%（24/72例）に認められた。2%以上で発現した重篤な有害事象は肺臓炎（6.9%）、肺感染（4.2%）、悪性心膜炎及び呼吸困難（各2.8%）であった。2001試験では、ILD／肺臓炎は治験薬との関連の有無やGradeにかかわらず、全て重篤な有害事象として報告することとしていた。ILD／肺臓炎の詳細は2.7.4.2.1.5（1）に記載した。

表 2.7.4.2-12　重篤な有害事象（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any serious TEAEs, n (%)	24 (33.3)
血液およびリンパ系障害 Blood and lymphatic system disorders	1 (1.4)
貧血 Anaemia	1 (1.4)
心臓障害 Cardiac disorders	2 (2.8)
心タンポナーデ Cardiac tamponade	1 (1.4)
ストレス心筋症 Stress cardiomyopathy	1 (1.4)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	1 (1.4)
腹痛 Abdominal pain	1 (1.4)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	1 (1.4)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	1 (1.4)
免疫系障害 Immune system disorders	1 (1.4)
過敏症 Hypersensitivity	1 (1.4)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	5 (6.9)
肺感染 Lung infection	3 (4.2)
骨髄炎 Osteomyelitis	1 (1.4)
細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	1 (1.4)
傷害、中毒および処置合併症 Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.4)
硬膜下血腫 Subdural haematoma	1 (1.4)
臨床検査 Investigations	2 (2.8)
アミラーゼ増加 Amylase increased	1 (1.4)
血中インスリン増加 Blood insulin increased	1 (1.4)
リパーゼ増加 Lipase increased	1 (1.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3 (4.2)
悪性心膜炎 Pericarditis malignant	2 (2.8)
腺扁平上皮癌 Adenosquamous cell carcinoma	1 (1.4)
神経系障害 Nervous system disorders	3 (4.2)
脳浮腫 Brain oedema	1 (1.4)
脳梗塞 Cerebral infarction	1 (1.4)
痙攣発作 Seizure	1 (1.4)
精神障害 Psychiatric disorders	1 (1.4)
不安 Anxiety	1 (1.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (12.5)
肺臓炎 Pneumonitis	5 (6.9)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (2.8)
低酸素症 Hypoxia	1 (1.4)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	1 (1.4)
肺障害 Lung disorder	1 (1.4)
呼吸不全 Respiratory failure	1 (1.4)
血管障害 Vascular disorders	2 (2.8)
血栓症 Thrombosis	1 (1.4)
トルソー症候群 Trousseau's syndrome	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.17 (data cut-off: 22 January 2020).

TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象の一覧（2001 試験）（Safety Population）

ID	Age	Sex	Preferred Term	Severity (Grade)	Onset (Study Day)	End of Event (Study Day)	Event Outcome	Treatment Related	Action Taken
[redacted]	4[redacted]	Female	肺感染 Lung infection	3	53	63	Recovered/ Resolved	Not Related	Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]	Female	腺扁平上皮癌 Adenosquamous cell carcinoma	3	11	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related	Drug Withdrawn
[redacted]	4[redacted]	Male	肺臓炎 Pneumonitis	2	72	79	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]	Male	肺臓炎 Pneumonitis	1	114	125	Recovered/ Resolved	Related	Drug Interrupted
			肺臓炎 Pneumonitis	2	127	132	Recovered/ Resolved	Related	Drug Withdrawn
[redacted]	7[redacted]	Male	脳梗塞 Cerebral infection	3	377	Ongoing	Not recovered/ Not resolved	Not Related	Drug Withdrawn Drug Interrupted
[redacted]	7[redacted]	Female	不安 Anxiety	1	580	582	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
[redacted]	5[redacted]	Female	呼吸困難 Dyspnoea [a]	3	38	45	Recovered/ Resolved	Not Related	Not Applicable
			肺感染 Lung infection	3	43	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related	Not Applicable
			呼吸不全 Respiratory failure	5	46	46	Fatal	Not Related	Not Applicable
[redacted]	3[redacted]	Male	貧血 Anaemia	3	86	142	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
			痙攣発作 Seizure	1	177	Ongoing	Recovering/ Resolving	Not Related	Not Applicable
[redacted]	5[redacted]	Female	細菌性肺炎 Pneumonia bacterial	3	428	449	Recovered/ Resolved	Not Related	Drug Interrupted
[redacted]	3[redacted]	Female	間質性肺疾患 Interstitial lung disease [b]	1	220	238	Recovered/ Resolved	Related	Drug Interrupted
			間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2	239	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Related	Drug Interrupted
[redacted]	4[redacted]	Female	脳浮腫 Brain oedema	3	249	Ongoing	Not recovered/ Not resolved	Not Related	Not Applicable
[redacted]	6[redacted]	Female	肺臓炎 Pneumonitis	2	35	42	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象の一覧（2001 試験）（Safety Population）（続き）

ID	Age	Sex	Preferred Term	Severity (Grade)	Onset (Study Day)	End of Event (Study Day)	Event Outcome	Treatment Related	Action Taken
[redacted]	6[redacted]	Female	骨髄炎 Osteomyelitis	3	116	Ongoing	Recovering/ Resolving	Not Related	Dose Reduced Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]	Female	アミラーゼ増加 Amylase increased	4	44	50	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted
			肝機能異常 Hepatic function abnormal	2	44	50	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted
			リパーゼ増加 Lipase increased	4	44	55	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]	Female	腹痛 Abdominal pain	3	143	154	Recovered/ Resolved	Related	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]	Male	トルソー症候群 Trousseau's syndrome	1	58	114	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
[redacted]	6[redacted]	Female	呼吸困難 Dyspnoea [b]	2	51	62	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
			呼吸困難 Dyspnoea [b]	3	63	90	Recovered/ Resolved	Related	Dose Not Changed
			呼吸困難 Dyspnoea	4	91	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Related	Not Applicable
			肺障害 Lung disorder	3	63	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Related	Dose Not Changed
			ストレス心筋症 Stress cardiomyopathy	3	64	Ongoing	Recovering/ Resolving	Related	Not Applicable
[redacted]	5[redacted]	Male	悪性心膜炎 Pericarditis malignant	4	44	Ongoing	Recovering/ Resolving	Not Related	Not Applicable
[redacted]	6[redacted]	Male	過敏症 Hypersensitivity	3	96	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Related	Drug Interrupted
			肺感染 Lung infection	3	102	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related	Dose Not Changed
[redacted]	3[redacted]	Female	血中インスリン増加 Blood insulin increased	1	15	43	Recovered/ Resolved	Related	Drug Interrupted
			肺臓炎 Pneumonitis	1	169	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Related	Drug Interrupted

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象の一覧（2001 試験）（Safety Population）（続き）

ID	Age	Sex	Preferred Term	Severity (Grade)	Onset (Study Day)	End of Event (Study Day)	Event Outcome	Treatment Related	Action Taken
[redacted]	5[redacted]	Male	心タンポナーデ Cardiac tamponade	4	18	30	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
			悪性心膜炎 Pericarditis malignant	4	18	30	Recovered/ Resolved	Not Related	Dose Not Changed
[redacted]	8[redacted]	Female	低酸素症 Hypoxia	3	2	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related	Dose Not Changed
			血栓症 Thrombosis	2	8	Ongoing	Recovering/ Resolving	Related	Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]	Female	肺臓炎 Pneumonitis [b]	2	12	14	Recovered/ Resolved	Related	Dose Not Changed
			肺臓炎 Pneumonitis	3	15	Ongoing	Recovering/ Resolving	Related	Drug Withdrawn Drug Interrupted
[redacted]	5[redacted]	Female	硬膜下血腫 Subdural haematoma	2	44	113	Recovered/ Resolved	Not Related	Drug Interrupted

Source: Study 2001 Addendum 1 Listing 16.2.4.1b, 16.2.7a, 16.2.7b, 16.2.7c, 16.2.7d (data cut-off: 22 January 2020).
MedDRA version 22.0.

[a] The event was continuous and was followed by the subsequent record (respiratory failure of Grade 5). In this study, outcome of the preceding record in a continuous event was to be reported as "recovered/resolved."

[b] The event was continuous and was followed by the subsequent record (the next line). In this study, a continuous event was to be reported in multiple records if its grade changed. In this case, the outcome of preceding record was to be reported as "recovered/resolved."

2）治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は全体の 15.3%（11/72 例）で発現した。2 例以上で認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は肺臓炎（6.9%）のみであった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.18）。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の詳細は 2.7.6 補遺に記載した。

（2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

1）重篤な有害事象

いずれかの群の 2%以上の患者に認められた重篤な有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。

① 201 試験

重篤な有害事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 56.4%に認められた（表 2.7.4.2-14）。患者の 2%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（9.1%）、新生物進行及び肺臓炎（各 8.2%）、悪性胸水（3.6%）並びに呼吸困難（2.7%）であった。

② 301 試験

重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 33.1%、クリゾチニブ群で 37.2%であった（表 2.7.4.2-14）。本剤群の 2%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（4.4%）、発熱（2.9%）、呼吸困難、肺塞栓症、間質性肺疾患、新生物進行及び無力症（各 2.2%）であった。

表 2.7.4.2-14　いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（301 試験及び 201 試験）
(Treated Population)

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
Patients With at Least 1 Treatment-Emergent SAE	45 (33.1)	51 (37.2)	62 (56.4)	107 (43.5)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	9 (6.6)	17 (12.4)	18 (16.4)	27 (11.0)
肺炎 Pneumonia	6 (4.4)	5 (3.6)	10 (9.1)	16 (6.5)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
気道感染 Respiratory tract infection	0	3 (2.2)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） Neoplasms benign, malignant, and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (6.6)	8 (5.8)	15 (13.6)	24 (9.8)
新生物進行 Neoplasm progression	3 (2.2)	3 (2.2)	9 (8.2)	12 (4.9)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (3.6)	5 (2.0)

表 2.7.4.2-14　いずれかの群で 2%以上に認められた重篤な有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	15 (11.0)	13 (9.5)	16 (14.5)	31 (12.6)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.5)	2 (1.5)	9 (8.2)	11 (4.5)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (2.2)	6 (4.4)	3 (2.7)	6 (2.4)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	3 (2.2)	5 (3.6)	2 (1.8)	5 (2.0)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	3 (2.2)	0	0	3 (1.2)
胸水 Pleural effusion	2 (1.5)	3 (2.2)	0	2 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	9 (6.6)	5 (3.6)	4 (3.6)	13 (5.3)
発熱 Pyrexia	4 (2.9)	0	1 (0.9)	5 (2.0)
無力症 Asthenia	3 (2.2)	0	0	3 (1.2)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.3.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; incl: including; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; SAE: serious adverse event; SOC: System Organ Class.
Includes SAEs that occurred in ≥2% of patients in the brigatinib or crizotinib arms in Study 301 or the brigatinib 90 mg QD→180 mg QD arm in Study 201.
Frequencies were sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in Study 301 within the SOC. MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2）治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象

いずれかの投与群の 2%以上に認められた、治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象を表 2.7.4.2-15 に示した。

① 201 試験

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 18.2%に認められた（表 2.7.4.2-15）。2 例以上で認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、肺臓炎（8.2%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.2.4.1）。

② 301 試験

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群の 16 例（11.8%）、クリゾチニブ群の 5 例（3.6%）に認められた（表 2.7.4.2-15）。本剤群で 2 例以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、間質性肺疾患（2.2%）及び肺臓炎（1.5%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.2.4.1）。

表 2.7.4.2-15　いずれかの群で 2%以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
System Organ Class Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 136 n (%)	Crizotinib 250 mg BID N = 137 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 110 n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD N = 246 n (%)
Patients With Any Treatment-Related SAE	16 (11.8)	5 (3.6)	20 (18.2)	36 (14.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	5 (3.7)	1 (0.7)	9 (8.2)	14 (5.7)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.5)	1 (0.7)	9 (8.2)	11 (4.5)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	3 (2.2)	0	0	3 (1.2)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.4.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; SAE: serious adverse event; SOC: System Organ Class.
Includes SAEs that occurred in ≥2% of patients in the brigatinib or crizotinib arms in Study 301 or the brigatinib 90 mg QD→180 mg QD arm in Study 201.
Frequencies were sorted by International Order of SOC and descending frequency of PT for brigatinib in Study 301 within the SOC. MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

（1）休薬に至った有害事象

1）国内試験（2001 試験）

2 例以上で発現した治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-16 に示した。休薬に至った有害事象は 62.5%（45/72 例）で発現した。10%以上の患者で発現した休薬に至った有害事象は血中 CPK 増加（16.7%）及びリパーゼ増加（11.1%）であった。

表 2.7.4.2-16　2 例以上で発現した治験薬の休薬に至った有害事象（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any TEAEs leading to study drug interruptions, n (%)	45 (62.5)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	5 (6.9)
口内炎 Stomatitis	2 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	2 (2.8)
発熱 Pyrexia	2 (2.8)
肝胆道系障害 Hepatobiliary disorders	2 (2.8)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	2 (2.8)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	4 (5.6)
肺感染 Lung infection	2 (2.8)
臨床検査 Investigations	24 (33.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	12 (16.7)
リパーゼ増加 Lipase increased	8 (11.1)
アミラーゼ増加 Amylase increased	3 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (8.3)
肺臓炎 Pneumonitis	5 (6.9)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (5.6)
発疹 Rash	2 (2.8)
血管障害 Vascular disorders	7 (9.7)
高血圧 Hypertension	7 (9.7)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.13 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

いずれかの試験で 2 例以上に認められた、治験薬の休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-17 に示した。

① 201 試験

休薬に至った有害事象は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 61.8%に発現した（表 2.7.4.2-17）。3%以上で発現した休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加（9.1%）、肺臓炎（7.3%）、心電図 QT 延長（4.5%）、嘔吐及びリパーゼ増加（各 3.6%）であった。

② 301 試験

治験薬の休薬に至った有害事象は、本剤群の 66.2%、クリゾチニブ群の 46.7%に発現した（表 2.7.4.2-17）。本剤群の 3%以上で発現した休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加（25.0%）、リパーゼ増加（13.2%）、アミラーゼ増加（6.6%）、高血圧（5.9%）、ALT 増加（5.1%）、下痢、発熱及び AST 増加（各 3.7%）であった。

表 2.7.4.2-17　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Dose Interruption	90 (66.2)	64 (46.7)	68 (61.8)	158 (64.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	34 (25.0)	6 (4.4)	10 (9.1)	44 (17.9)
リパーゼ増加 Lipase increased	18 (13.2)	6 (4.4)	4 (3.6)	22 (8.9)
アミラーゼ増加 Amylase increased	9 (6.6)	2 (1.5)	3 (2.7)	12 (4.9)
高血圧 Hypertension	8 (5.9)	0	3 (2.7)	11 (4.5)
肺臓炎 Pneumonitis	3 (2.2)	1 (0.7)	8 (7.3)	11 (4.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	7 (5.1)	17 (12.4)	2 (1.8)	9 (3.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	5 (3.7)	8 (5.8)	2 (1.8)	7 (2.8)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	2 (1.5)	2 (1.5)	5 (4.5)	7 (2.8)
肺炎 Pneumonia	4 (2.9)	4 (2.9)	3 (2.7)	7 (2.8)
下痢 Diarrhoea	5 (3.7)	5 (3.6)	1 (0.9)	6 (2.4)
発熱 Pyrexia	5 (3.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	6 (2.4)
嘔吐 Vomiting	2 (1.5)	5 (3.6)	4 (3.6)	6 (2.4)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.8)	5 (2.0)
頭痛 Headache	4 (2.9)	0	1 (0.9)	5 (2.0)
悪心 Nausea	2 (1.5)	8 (5.8)	3 (2.7)	5 (2.0)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	1 (0.7)	0	3 (2.7)	4 (1.6)
背部痛 Back pain	3 (2.2)	0	0	3 (1.2)
徐脈 Bradycardia	3 (2.2)	4 (2.9)	0	3 (1.2)
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	3 (1.2)
消化不良 Dyspepsia	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	3 (1.2)
紅斑 Erythema	2 (1.5)	0	1 (0.9)	3 (1.2)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	1 (0.7)	0	2 (1.8)	3 (1.2)
間質性肺疾患 Intersititial lung disease	2 (1.5)	0	1 (0.9)	3 (1.2)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (0.7)	0	2 (1.8)	3 (1.2)
新生物進行 Neoplasm progression	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	1 (0.7)	0	2 (1.8)	3 (1.2)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (1.5)	0	1 (0.9)	3 (1.2)
貧血 Anaemia	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
虫垂炎 Appendicitis	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
無力症 Asthenia	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
認知障害 Cognitive disorder	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
錯乱状態 Confusional state	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
浮動性めまい Dizziness	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
大腿骨頸部骨折 Femoral neck fracture	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
高アミラーゼ血症 Hyperamylasaemia	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
高インスリン血症 Hyperinsulinaemia	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
インフルエンザ Influenza	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
下気道感染 Lower respiratory tract infection	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)

表 2.7.4.2-17　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の休薬に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	0	7 (5.1)	2 (1.8)	2 (0.8)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.8)
発疹 Rash	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
腹痛 Abdominal pain	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.4)
C-反応性蛋白増加 C-reactive protein increased	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
心嚢液貯留 Pericardial effusion	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
末梢腫脹 Peripheral swelling	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
そう痒症 Pruritus	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
真菌性副鼻腔炎 Sinusitis fungal	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
尿路感染 Urinary tract infection	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	0	3 (2.2)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	0	4 (2.9)	0	0
非心臓性胸痛 Non-cardiac chest pain	0	2 (1.5)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	3 (2.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.10.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（2）減量に至った有害事象

1）国内試験（2001 試験）

2 例以上で発現した治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-18 に示した。減量に至った有害事象は 30.6%（22/72 例）で発現した。5%以上の患者で発現した減量に至った有害事象は血中 CPK 増加（9.7%）及び高血圧（5.6%）であった。

表 2.7.4.2-18　2 例以上で発現した治験薬の減量に至った有害事象（2001 試験）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any TEAEs leading to study drug reduction, n (%)	22 (30.6)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	3 (4.2)
悪心 Nausea	2 (2.8)
臨床検査 Investigations	11 (15.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	7 (9.7)
アミラーゼ増加 Amylase increased	2 (2.8)
リパーゼ増加 Lipase increased	2 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (2.8)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (2.8)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.2)
発疹 Rash	2 (2.8)
血管障害 Vascular disorders	4 (5.6)
高血圧 Hypertension	4 (5.6)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.15 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

いずれかの試験で 2 例以上に認められた、治験薬の減量に至った有害事象を表 2.7.4.2-19 に示した。

① 201 試験

減量に至った有害事象は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 29.1%で発現した（表 2.7.4.2-19）。3%以上で発現した減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加（6.4%）であった。

② 301 試験

治験薬の減量に至った有害事象は、本剤群の 38.2%、クリゾチニブ群の 24.8%に発現した（表 2.7.4.2-19）。本剤群の 3%以上で発現した減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加（15.4%）、リパーゼ増加（6.6%）及びアミラーゼ増加（4.4%）であった。

表 2.7.4.2-19　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の減量に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA PT	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Dose Reduction	52 (38.2)	34 (24.8)	32 (29.1)	84 (34.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	21 (15.4)	2 (1.5)	7 (6.4)	28 (11.4)
リパーゼ増加 Lipase increased	9 (6.6)	1 (0.7)	2 (1.8)	11 (4.5)
アミラーゼ増加 Amylase increased	6 (4.4)	0	1 (0.9)	7 (2.8)
高血圧 Hypertension	3 (2.2)	0	1 (0.9)	4 (1.6)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.5)	1 (0.7)	2 (1.8)	4 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (1.2)
食欲減退 Decreased appetite	1 (0.7)	2 (1.5)	2 (1.8)	3 (1.2)
悪心 Nausea	1 (0.7)	5 (3.6)	2 (1.8)	3 (1.2)
そう痒性皮疹 Rash pruritic	2 (1.5)	0	1 (0.9)	3 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	2 (1.5)	8 (5.8)	0	2 (0.8)
心電図ＱＴ延長 Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
斑状丘疹状皮疹 Rash maculo-papular	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
徐脈 Bradycardia	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
インフルエンザ Influenza	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.4)
そう痒症 Pruritus	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
下痢 Diarrhoea	0	2 (1.5)	0	0
好中球減少症 Neutropenia	0	2 (1.5)	0	0
好中球数減少症 Neutrophil count decreased	0	3 (2.2)	0	0
末梢性浮腫 Oedema peripheral	0	3 (2.2)	0	0
末梢腫脹 Peripheral swelling	0	2 (1.5)	0	0
嘔吐 Vomiting	0	2 (1.5)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.9.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（3）投与中止に至った有害事象

1）国内試験（2001 試験）

投与中止に至った有害事象は 6.9%（5/72 例）で発現し、内訳は肺臓炎（2.8%、2 例）、腺扁平上皮癌、認知障害及び脳梗塞（各 1.4%、各 1 例）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.11）。肺臓炎 2 例（Grade 2 及び Grade 3）は治験薬との因果関係ありと判断された。腺扁平上皮癌（Grade 3）、認知障害（Grade 2）及び脳梗塞（Grade 3）は、治験薬との因果関係なしと判断された。腺扁平上皮癌の症例は PD と判定され治験を中止したが、その際に

PD に伴う症状のコントロールのために入院を要したことから、PD による中止と同時に治験薬投与中止に至った重篤な有害事象としても報告された。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

いずれかの試験で 2 例以上に認められた、治験薬の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-20 に示した。

① 201 試験

投与中止に至った有害事象は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 10.9%で発現した（表 2.7.4.2-20）。2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は、肺臓炎（2.7%）、新生物進行（1.8%）、肺炎（1.8%）であった。

② 301 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本剤群の 12.5%、クリゾチニブ群の 8.0%に発現した（表 2.7.4.2-20）。本剤群の 2 例以上で発現した投与中止に至った有害事象は、肺臓炎及び肺炎（各 2.2%）、並びに、徐脈及び間質性肺疾患（各 1.5%）であった。

表 2.7.4.2-20　いずれかの試験で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA PT	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 TEAE Leading to Treatment Discontinuation [b]	17 (12.5)	11 (8.0)	12 (10.9)	29 (11.8)
肺臓炎 Pneumonitis	3 (2.2)	1 (0.7)	3 (2.7)	6 (2.4)
肺炎 Pneumonia	3 (2.2)	0	2 (1.8)	5 (2.0)
徐脈 Bradycardia	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
新生物進行 Neoplasm progression	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.2.8.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.
[b] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.1.1.2（3）に記載した重要な有害事象について評価した。

(1) 肺関連事象

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

101 試験では、当初第 2 相拡大パートの用量を 180 mg QD としたところ、本剤の投与開始から 7 日以内（おおむね最初の 24～48 時間以内）に中等度から重度の肺関連有害事象が発現した。これらの有害事象は、呼吸困難、低酸素症、肺炎などであり、線状又はすりガラス陰影を呈する胸部 X 線及び CT 所見と関連している場合があり、医学的処置を必要とした。これらの事象を投与初期に発現する肺関連事象（EOPE）と定義した（定義の詳細は 2.7.6.3 に記載した）。EOPE は可逆的であり、本剤の休薬及び（場合によっては）ステロイドによる支持療法が奏効した。一部の患者では、再投与により症状が再発し、投与を中止した。一方で、処置をせずに投与を継続しながら回復した症例もあった。最初の 7 日間の EOPE の発現割合は、開始用量が低い投与群ほど低かった。EOPE は典型的には初回投与から 24～48 時間以内に発現し、概して継続投与に伴った経時的な曝露の増加による再発はみられなかった。この投与初期に発現した肺臓炎事象の発現割合と開始用量には関連がみられ、180 mg QD での投与前に 7 日間の 90 mg QD の導入用量を設けた際に発現割合が低下した。

1) 国内試験（2001 試験）

ILD／肺臓炎は重篤な有害事象として報告すると治験実施計画書で規定していた。ILD／肺臓炎の一覧を表 2.7.4.2-21 に示した。8.3%（6/72 例）に 1 件以上の ILD／肺臓炎が認められた。投与初期（14 日以内）に発現したものは肺臓炎（Grade 2、Day 12）1 例のみであり、この症例では本剤投与を継続したところ Day 15 に Grade 3 に悪化したため、本剤の投与を中止した。本事象は、End of treatment 時点では軽快、その後の追跡調査により Day 73 に回復した。

また、上記以外に肺障害（Grade 3、Day 63）が 1 例に認められ、本事象は IDMC により ILD と評価された。本事象は後続の治療を開始する前の Day 93 に回復した。

全体として、ほとんどの ILD／肺臓炎は、ステロイド剤投与の有無にかかわらず本剤の休薬、減量又は中止により改善した（2001 試験 総括報告書 表 15.3.1.22～表 15.3.1.35）。

表 2.7.4.2-21　投与初期又は投与初期以降に発現した肺関連事象（2001 試験）

ID	Age	Sex	Arm	PT	Grade	Onset (Day)	End (Day)	Treatment related	Action Taken	Outcome (At Data Cut-off)
Early-onset events (within 14 days)										
[redacted]	6[redacted]	Female	Refractory Expansion Main	肺臓炎 Pneumonitis *	2	12	14	Related	Dose Not Changed	Recovered/Resolved
Later-onset events (after 15 days)										
[redacted]	6[redacted]	Female	Refractory Expansion Main	肺臓炎 Pneumonitis	3	15	Ongoing	Related	Drug Interrupted Drug Withdrawn	Recovering/Resolving
[redacted]	4[redacted]	Male	Refractory Expansion Main	肺臓炎 Pneumonitis	2	72	79	Related	Drug Interrupted Dose Reduced	Recovered/Resolved
[redacted]	5[redacted]	Male	Refractory Expansion Main	肺臓炎 Pneumonitis	1	114	125	Related	Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				肺臓炎 Pneumonitis	2	127	132	Related	Drug Withdrawn	Recovered/Resolved
[redacted]	3[redacted]	Female	Refractory Expansion Main	間質性肺疾患 Interstitial lung disease *	1	220	238	Related	Drug Interrupted	Recovered/Resolved
				間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2	239	Ongoing	Related	Drug Interrupted	Not Recovered/ Not Resolved
[redacted]	6[redacted]	Female	Refractory Expansion Main	肺臓炎 Pneumonitis	2	35	42	Related	Dose Reduced Drug Interrupted	Recovered/Resolved
[redacted]	3[redacted]	Female	Refractory Expansion Sub	肺臓炎 Pneumonitis	1	169	Ongoing	Related	Drug Interrupted	Not Recovered/ Not Resolved

Source: Study 2001 Addendum 1 Listing 16.2.4.1b, 16.2.4.1c, 16.2.7a, 16.2.7b, 16.2.7c, 16.2.7d (data cut-off: 22 January 2020).

MedDRA version 22.0.

* The event was continuous and was followed by the subsequent record (the next line). In this study, a continuous event was to be reported in multiple records if its grade changed. In this case, the outcome of preceding record was to be reported as "recovered/resolved."

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

EOPE については本剤 90 mg QD→180 mg QD 群及び本剤 90 mg QD 群の結果を記載した。

14/219 例が EOPE の基準を満たしており、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群では 9/110 例、本剤 90 mg QD 群では 5/109 例であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.3.8.5、表 14.3.8.6、表 14.3.8.10）。投与群にかかわらず、全ての EOPE が 90 mg QD 投与時に発現した（180 mg QD への増量後に EOPE は発現しなかった）。

投与初期以降に発現した肺臓炎は、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 3/110 例に認められた（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.3.8.11）。

② 301 試験

投与初期及び投与初期以降に発現した ILD／肺臓炎の一覧を表 2.7.4.2-22 に示した。

投与初期に発現した ILD／肺臓炎

投与初期に発現した ILD／肺臓炎は本剤群の 4/136 例に認められ、クリゾチニブ群では認められなかった。本剤群では 4 例に 4 件の投与初期に発現した ILD／肺臓炎が認められ、肺臓炎 2 例、ILD2 例であった。これらの事象は投与開始後 3～8 日目にいずれも本剤 90 mg QD 投与下（180 mg QD への増量前）で発現した。4 例とも投与初期の ILD／肺臓炎によって本剤の投与を中止し、最終報告時点で回復又は軽快していた。

投与初期以降に発現した ILD／肺臓炎

投与初期以降に発現した ILD／肺臓炎は本剤群の 3/136 例及びクリゾチニブ群の 3/137 例に認められた。本剤群の 3 例のうち、1 例は Grade 1 の肺臓炎であり休薬及び減量の後に回復したものの、その後 Grade 1 の肺臓炎が再度認められ、本剤の投与を中止した。本剤群の別の 1 例では Grade 2 の ILD に続いて Grade 2 の肺臓炎が、本剤群のその他の 1 例では Grade 2 の肺臓炎が認められ、いずれの患者も回復し、本剤の投与を継続していた。

Crossover Population で発現した ILD／肺臓炎

クリゾチニブから本剤に切り替えられた患者では、全ての患者で切り替え前に少なくとも 10 日間のウォッシュアウト期間を設けた。Crossover Population の 4/61 例に肺関連事象が認められ、いずれも肺臓炎であった。このうち 1 例の肺臓炎が投与開始から 14 日以内に発現した。この患者は本剤の投与開始前に行った胸部 CT 検査ですりガラス陰影が認められていた（301 試験　総括報告書　IA2　15.3.3.1）。本剤の投与を中止し、最終報告時点で事象は継続していた。

表 2.7.4.2-22　投与初期に発現した肺関連事象及び投与初期以降に発現した肺関連事象（301 試験）

Patient Identifier	Age/Sex	Arm	Preferred Term	Grade	Onset	Action Taken	Outcome (at Data Cut-off)
Early-onset events							
[redacted]	5[redacted] m	Brigatinib	間質性肺疾患 Interstitial lung disease	4	Day 3 (90 mg)	Brigatinib discontinued	Improved to Grade 1, continuing
[redacted]	5[redacted] f	Brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	3	Day 8 (90 mg)	Brigatinib discontinued	Resolved
	8[redacted] m	Brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	2	Day 8 (90 mg)	Brigatinib interrupted and restarted at 60 mg QD. Improvement to Grade 1. Five days later, developed Grade 3 pneumonitis and brigatinib discontinued	Both events resolved
[redacted]	7[redacted] m	Brigatinib	間質性肺疾患 Interstitial lung disease	3	Day 3 (90 mg)	Brigatinib discontinued	Improved to Grade 2, further outcome unknown
Later-onset events							
[redacted]	7[redacted] f	Brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	1	Day 83 (180 mg)	Brigatinib interrupted, then restarted at 120 mg with reoccurrence of Grade 1 pneumonitis and brigatinib discontinued	First event resolved, second event continuing
[redacted]	5[redacted] m	Brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	2	Day 377 (180 mg)	Brigatinib interrupted, restarted at 90 mg	Resolved, patient still on therapy
[redacted]	7[redacted] m	Brigatinib	間質性肺疾患 Interstitial lung disease	2	Day 417 (180 mg)	Brigatinib reduced and interrupted, then restarted at 90 mg	Both events resolved, patient still on therapy
			肺臓炎 Pneumonitis	2	Day 603 (90 mg)	Brigatinib continued at 90 mg	
[redacted]	5[redacted] m	Crizotinib	肺臓炎 Pneumonitis	4	Day 19	Crizotinib discontinued	Improved to Grade 2, continuing
[redacted]	4[redacted] m	Crizotinib	肺臓炎 Pneumonitis	2	Day 192	Crizotinib reduced and interrupted	Resolved
[redacted]	7[redacted] m	Crizotinib	肺臓炎 Pneumonitis	1	Day 200	Not applicable (crizotinib had already been discontinued 2 days before onset for progression)	Resolved

表 2.7.4.2-22　投与初期に発現した肺関連事象及び投与初期以降に発現した肺関連事象（301 試験）（続き）

Patient Identifier	Age/Sex	Arm	Preferred Term	Grade	Onset	Action Taken	Outcome (at Data Cut-off)
Crossover Population							
[redacted]	5[redacted] m	Crossover/ brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	3	Day 3 of crossover brigatinib (90 mg)	Brigatinib discontinued	Continuing
[redacted]	5[redacted] f	Crossover/ brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	1	Day 113 of crossover brigatinib (180 mg)	Brigatinib continued at 180 mg	Resolved, patient still on therapy
[redacted]	5[redacted] f	Crossover/ brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	2	Day 479 of crossover brigatinib (180 mg)	Brigatinib interrupted, then restarted at 120 mg	Resolved, patient still on therapy
[redacted]	6[redacted] f	Crossover/ brigatinib	肺臓炎 Pneumonitis	1	Day 279 of crossover brigatinib (180 mg)	Brigatinib interrupted, then restarted at 180 mg	Continuing

Source: Study 301 IA2 Listing 16.2.10.1, 16.2.10.2 (data cut-off: 28 June 2019) and Study 301 IA2 Section 15.3.3.1、15.3.3.3.

f: female; m: male; QD: once daily.

MedDRA version 22.0.

(2) 徐脈関連事象

1) 国内試験 (2001 試験)

徐脈関連事象は 2.8% (2 例) に認められた。うち 1 例 (1.4%) では心電図 QT 延長 (Grade 3、因果関係あり) が認められ、本事象により本剤を休薬した。この症例の QT 及び Fridericia 法による補正 QT 間隔 (QTcF) の値は、2.7.4.4.3.1 に記載した。もう 1 例 (1.4%) では意識消失 (Grade 2、因果関係なし) が認められ、本剤の用量調節をせずに回復した。重篤な徐脈関連事象は認められなかった。(2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.49～表 15.3.1.61)

2) 海外試験 (201 試験及び 301 試験)

① 201 試験

徐脈関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 4.5%に発現した (表 2.7.4.2-23)。Grade 3 以上の徐脈関連事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された徐脈関連事象は 3.6%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った徐脈関連事象、及び重篤な徐脈関連有害事象は認められなかった。201 試験で認められた徐脈関連事象は、洞性徐脈 (2.7%) 及び徐脈 (1.8%) であった (表 2.7.4.2-24)。

② 301 試験

徐脈関連事象は本剤群の 11.8%に発現した (表 2.7.4.2-23)。Grade 3 以上の徐脈関連事象は、本剤群の 1 例 (0.7%) に認められた。治験薬との因果関係ありと判断された徐脈関連事象は、本剤群の 7.4%に認められた。休薬、減量、投与中止に至った有害事象の本剤群での発現割合は、2.2%、0.7%、1.5%であった。

Grade 3 の重篤な徐脈が本剤群の 1 例に認められた (報告用語：無症候性徐脈) (301 試験総括報告書　IA2　一覧 16.2.7.3)。スクリーニング時の心電図による心拍数は 63 bpm であり、治験責任医師の報告によると、ベースライン後 (日付不明、本剤 180 mg QD を投与中) に 46 bpm となった (301 試験　総括報告書　IA2　15.3.3.1、15.3.3.2)。本事象は無症候性であり、Day 17 に入院し本剤を休薬し、入院 3 日後に回復した。本剤を 90 mg QD で再開した後に Grade 1 の非重篤な徐脈 (報告用語：無症候性徐脈) が認められ、本剤の投与を中止した。その後、徐脈は回復した。

本剤群で認められた徐脈関連事象は、徐脈 (8.1%) 及び洞性徐脈 (5.9%) であった (表 2.7.4.2-24)。

心電図による心拍数データの要約は 2.7.4.4.1.2、心電図パラメータ (QT 及び QTcF 値) の要約は 2.7.4.4.3.2 に示した。

表 2.7.4.2-23 徐脈関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

Bradycardia Adverse Events [b]	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	16 (11.8)	32 (23.4)	5 (4.5)	21 (8.5)
Treatment-related TEAE	10 (7.4)	27 (19.7)	4 (3.6)	14 (5.7)
Serious TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Serious treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 any TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 serious TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade 3-5 serious treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	3 (2.2)	6 (4.4)	0	3 (1.2)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
TEAEs leading to dose reduction	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
TEAEs leading to dose interruption	3 (2.2)	4 (2.9)	0	3 (1.2)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.3.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-24 徐脈関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Bradycardia TEAE	16 (11.8)	32 (23.4)	5 (4.5)	21 (8.5)
徐脈 Bradycardia	11 (8.1)	21 (15.3)	2 (1.8)	13 (5.3)
洞性徐脈 Sinus bradycardia	8 (5.9)	11 (8.0)	3 (2.7)	11 (4.5)
房室ブロック Atrioventricular block	0	1 (0.7)	0	0
心拍数減少 Heart rate decreased	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.2.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

(3) 高血圧関連事象

1) 国内試験 (2001 試験)

高血圧関連事象は、40.3% (29/72 例) に認められた (表 2.7.4.2-25) 。Grade 3 以上の高血圧関連事象は 11.1% (8/72 例) に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された高血圧関連事象は 37.5%に認められた。2001 試験で認められた高血圧関連事象の基本語は、全て高血圧であった。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 9.7%、5.6%の患者に認められた。投与中止に至った事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-25 高血圧関連事象の要約 (2001 試験) (Safety Population)

	Brigatinib (N=72) n (%)
TEAEs of hypertension	29 (40.3)
Drug related	27 (37.5)
Grade ≥3	8 (11.1)
Grade ≥3, drug related	7 (9.7)
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	4 (5.6)
Leading to study drug interruption	7 (9.7)
Treatment-emergent SAEs of hypertension	0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.36, 15.3.1.37, 15.3.1.38, 15.3.1.39, 15.3.1.40, 15.3.1.44, 15.3.1.45, 15.3.1.46 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2) 海外試験 (201 試験及び 301 試験)

① 201 試験

高血圧関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 28.2%に発現した (表 2.7.4.2-26)。Grade 3 以上の高血圧関連事象は 10.0%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された高血圧関連事象は 17.3%に認められた。休薬及び減量に至った高血圧関連事象はそれぞれ 2.7%及び 0.9%に認められた。高血圧関連事象により投与を中止した被験者はいなかった。重篤な高血圧関連事象は 1 例 (0.9%) に認められた。

201 試験で認められた高血圧関連事象は、高血圧 (27.3%) 及び血圧上昇 (0.9%) であった (5.3.5.3-6 表 89.3.4.1.1) 。Grade 3 以上の高血圧関連事象は、高血圧 (9.1%) 及び血圧上昇 (0.9%) であった (5.3.5.3-6 表 89.3.4.1.2) 。

② 301 試験

高血圧関連事象は本剤群の 32.4%に発現した (表 2.7.4.2-26) 。Grade 3 以上の高血圧関連事象は、本剤群の 12.5%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された高血圧関連事象は、本剤群の 17.6%に認められた。治験薬の休薬を要した高血圧関連事象及び減量を要した高血圧関連事象は、本剤群ではそれぞれ 5.9%と 2.2%に認められた。治験薬の投与中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

本剤群で認められた高血圧関連事象は高血圧（31.6%）、拡張期高血圧及び収縮期高血圧（各 0.7%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.1.1）。Grade 3 以上の高血圧関連事象は、高血圧（11.8%）、拡張期高血圧及び収縮期高血圧（各 0.7%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.1.2）。

血圧データの要約は 2.7.4.4.2 に示した。

表 2.7.4.2-26　高血圧関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
Hypertension Adverse Events [b]	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	44 (32.4)	11 (8.0)	31 (28.2)	75 (30.5)
Treatment-related TEAE	24 (17.6)	2 (1.5)	19 (17.3)	43 (17.5)
Serious TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Serious treatment-related TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Grade ≥3 any TEAE	17 (12.5)	4 (2.9)	11 (10.0)	28 (11.4)
Grade ≥3 treatment-related TEAE	11 (8.1)	0	5 (4.5)	16 (6.5)
Grade ≥3 serious TEAE	0	0	0	0
Grade ≥3 serious treatment-related TEAE	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	9 (6.6)	0	3 (2.7)	12 (4.9)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	0	0	0	0
TEAEs leading to dose reduction	3 (2.2)	0	1 (0.9)	4 (1.6)
TEAEs leading to dose interruption	8 (5.9)	0	3 (2.7)	11 (4.5)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.2.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.
[b] Denotes grouped term.
[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

（4）胃腸関連事象

1）国内試験（2001 試験）

胃腸関連事象は、66.7%（48/72 例）に認められた（表 2.7.4.2-27）。Grade 3 以上の胃腸関連事象は 2.8%（2/72 例）に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された胃腸関連事象は 62.5%に認められた。休薬又は減量に至った事象は、それぞれ 4.2%、2.8%の患者に認められた。投与中止に至った事象は認められなかった。重篤な胃腸関連事象は 1.4%（1/72 例）に認められ、腹痛（Grade 3）であり、因果関係ありと判断された。

患者の 10%以上で発現した胃腸関連事象は、下痢（43.1%）、悪心（37.5%）、嘔吐（16.7%）及び便秘（11.1%）であった（表 2.7.4.2-28）。Grade 3 以上の胃腸関連事象は腹痛及び嘔吐（各 1.4%）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.64）。

また、上記事象に加えて、口内炎が 27.8%（20/72 例）〔Grade 3 以上は 1.4%（1/72 例）〕に認められた。

表 2.7.4.2-27　胃腸関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72) n (%)
GI TEAEs	48 (66.7)
Drug related	45 (62.5)
Grade ≥3	2 (2.8)
Grade ≥3, drug related	2 (2.8)
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	2 (2.8)
Leading to study drug interruption	3 (4.2)
Treatment-emergent GI SAEs	1 (1.4)
Drug related	1 (1.4)
Grade ≥3	1 (1.4)
Grade ≥3, drug related	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.62, 15.3.1.63, 15.3.1.64, 15.3.1.65, 15.3.1.66, 15.3.1.67, 15.3.1.68, 15.3.1.69, 15.3.1.70, 15.3.1.71, 15.3.1.72 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-28　胃腸関連事象（2001 試験）（Safety Population）

Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any GI TEAEs, n (%)	48 (66.7)
下痢 Diarrhoea	31 (43.1)
悪心 Nausea	27 (37.5)
嘔吐 Vomiting	12 (16.7)
便秘 Constipation	8 (11.1)
腹痛 Abdominal pain	3 (4.2)
上腹部痛 Abdominal pain upper	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.62 (data cut-off: 22 January 2020).
GI: gastrointestinal; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

胃腸関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 80.0%に発現した。Grade 3 以上の胃腸関連事象は 3.6%に認められた。治験薬と因果関係ありと判断された胃腸関連事象は 59.1%に認められた。休薬に至った有害事象は 8.2%、減量に至った有害事象は 3.6%に認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。胃腸関連の重篤な有害事象は 1 例（0.9%）に認められた（表 2.7.4.2-29）。

患者の 10.0%以上で発現した胃腸関連事象は、悪心（50.0%）、下痢（45.5%）、嘔吐（34.5%）、便秘（22.7%）及び上腹部痛（10.0%）であった（表 2.7.4.2-30）。Grade 3 以上の胃腸関連事象は、上腹部痛、腹痛、悪心及び消化不良（各 0.9%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.3.2）。

② 301 試験

胃腸関連事象は本剤群の 72.1%に発現した（表 2.7.4.2-29。Grade 3 以上の有害事象は本剤群の 6.6%、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は本剤群の 55.9%に認められた。休薬に至った有害事象は本剤群の 6.6%、減量に至った有害事象は本剤群の 1.5%、投与中止に

至った有害事象は本剤群の 0.7%に認められた。重篤な有害事象は本剤群の 5 例（3.7%）に認められた）。本剤群の 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、下痢及び悪心の各 2 例（1.5%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.3.3）。

本剤群の 10.0%以上に認められた胃腸関連事象は、下痢（52.2%）、悪心（30.1%）、嘔吐（20.6%）、便秘（18.4%）及び腹痛（13.2%）であった（表 2.7.4.2-30）。本剤群の 2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、下痢及び悪心（各 2.2%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.3.2）。

表 2.7.4.2-29　胃腸関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
Gastrointestinal Toxicity Adverse Events [b]	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	98 (72.1)	120 (87.6)	88 (80.0)	186 (75.6)
Treatment-related TEAE	76 (55.9)	109 (79.6)	65 (59.1)	141 (57.3)
Serious TEAE	5 (3.7)	7 (5.1)	1 (0.9)	6 (2.4)
Serious treatment-related TEAE	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
Grade ≥3 any TEAE	9 (6.6)	17 (12.4)	4 (3.6)	13 (5.3)
Grade ≥3 treatment-related TEAE	4 (2.9)	10 (7.3)	3 (2.7)	7 (2.8)
Grade ≥3 serious TEAE	5 (3.7)	7 (5.1)	1 (0.9)	6 (2.4)
Grade ≥3 serious treatment-related TEAE	2 (1.5)	1 (0.7)	0	2 (0.8)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	10 (7.4)	20 (14.6)	10 (9.1)	20 (8.1)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	1 (0.7)	2 (1.5)	0	1 (0.4)
TEAEs leading to dose reduction	2 (1.5)	9 (6.6)	4 (3.6)	6 (2.4)
TEAEs leading to dose interruption	9 (6.6)	18 (13.1)	9 (8.2)	18 (7.3)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.4.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an adverse event action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-30　胃腸関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Gastrointestinal Toxicity TEAE	98 (72.1)	120 (87.6)	88 (80.0)	186 (75.6)
下痢 Diarrhoea	71 (52.2)	77 (56.2)	50 (45.5)	121 (49.2)
悪心 Nausea	41 (30.1)	80 (58.4)	55 (50.0)	96 (39.0)
嘔吐 Vomiting	28 (20.6)	60 (43.8)	38 (34.5)	66 (26.8)
便秘 Constipation	25 (18.4)	57 (41.6)	25 (22.7)	50 (20.3)
腹痛 Abdominal pain	18 (13.2)	20 (14.6)	9 (8.2)	27 (11.0)
口内炎 Stomatitis	11 (8.1)	9 (6.6)	9 (8.2)	20 (8.1)
上腹部痛 Abdominal pain upper	8 (5.9)	24 (17.5)	11 (10.0)	19 (7.7)
消化不良 Dyspepsia	11 (8.1)	22 (16.1)	7 (6.4)	18 (7.3)
嚥下障害 Dysphagia	3 (2.2)	12 (8.8)	5 (4.5)	8 (3.3)
口腔内潰瘍形成 Mouth ulceration	6 (4.4)	2 (1.5)	2 (1.8)	8 (3.3)
腹部膨満 Abdominal distension	4 (2.9)	2 (1.5)	3 (2.7)	7 (2.8)
心窩部不快感 Epigastric discomfort	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.8)	5 (2.0)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.7)	15 (10.9)	2 (1.8)	3 (1.2)
腹部不快感 Abdominal discomfort	2 (1.5)	3 (2.2)	0	2 (0.8)
下腹部痛 Abdominal pain lower	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.8)
アフタ性潰瘍 Aphthous ulcer	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.8)
口腔内痛 Oral pain	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.8)
口腔内不快感 Oral discomfort	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
口腔粘膜水疱形成 Oral mucosal blistering	0	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.3.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（5）膵臓関連事象

1）国内試験（2001 試験）

膵臓関連事象は、50.0%（36/72 例）に認められ、Grade 3 以上の事象は 15.3%（11/72 例）であった。治験薬と因果関係ありと判断された膵臓関連事象は 48.6%に認められた。休薬又は減量に至った膵臓関連事象は、それぞれ 12.5%、4.2%の患者に認められた。投与中止に至った膵臓関連事象は認められなかった。重篤な膵臓関連事象は 1.4%（1/72 例）に認められ、リパーゼ増加（Grade 4）及びアミラーゼ増加（Grade 4）（同一症例）であり、いずれの事象も因果関係ありと判断された（表 2.7.4.2-31、2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.82）。この症例は重篤な肝機能異常（Grade 2）を併発していた（2.7.4.2.1.5（7）1））。

臨床的に膵炎と判断された事象は認められなかった。臨床検査評価に基づく膵臓関連事象の内訳は、リパーゼ増加（33.3%）及びアミラーゼ増加（30.6%）であった（表 2.7.4.2-32）。Grade 3 以上の事象は、リパーゼ増加（13.9%）及びアミラーゼ増加（4.2%）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.77）。

表 2.7.4.2-31　膵臓関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72) n (%)
Pancreatic TEAEs	36 (50.0)
Drug related	35 (48.6)
Grade ≥3	11 (15.3)
Grade ≥3, drug related	11 (15.3)
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	3 (4.2)
Leading to study drug interruption	9 (12.5)
Treatment-emergent Pancreatic SAEs	1 (1.4)
Drug related	1 (1.4)
Grade ≥3	1 (1.4)
Grade ≥3, drug related	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.75, 15.3.1.76, 15.3.1.77, 15.3.1.78, 15.3.1.79, 15.3.1.80, 15.3.1.81, 15.3.1.82, 15.3.1.83, 15.3.1.84, 15.3.1.85 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-32　膵臓関連事象（2001 試験）（Safety Population）

Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Pancreatic TEAEs, n (%)	36 (50.0)
リパーゼ増加 Lipase increased	24 (33.3)
アミラーゼ増加 Amylase increased	22 (30.6)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.75 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

膵臓関連事象には、臨床上の膵炎及び臨床検査評価に基づく膵臓関連事象を含めた。いずれの試験でも臨床上の膵炎は認められなかった。

① 201 試験

201 試験では、臨床検査評価に基づく膵臓関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 25.5%に発現した（表 2.7.4.2-33）。Grade 3 以上の事象は 7.3%、治験薬と因果関係ありと判断された事象は 24.5%に認められた。休薬に至った有害事象は 5.5%、減量に至った有害事象は 3.6%に認められた。投与中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象は認められなかった。

臨床検査評価に基づく膵臓関連事象の内訳は、リパーゼ増加及びアミラーゼ増加（各 18.2%）、高リパーゼ血症（1.8%）であった（表 2.7.4.2-34）。Grade 3 以上の事象は、リパーゼ増加（5.5%）、アミラーゼ増加（1.8%）及び高リパーゼ血症（0.9%）であった（5.3.5.3-6 表 89.3.4.5.2）。

② 301 試験

301 試験では、臨床検査評価に基づく膵臓関連事象は本剤群の 26.5%に発現した（表 2.7.4.2-33）。Grade 3 以上の事象は本剤群の 16.9%、治験薬と因果関係ありと判断された事象は本剤群の 25.7%に認められた。休薬に至った有害事象は本剤群の 15.4%、減量に至った有

害事象は本剤群の 9.6%に認められた。投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は本剤群の 1 例（0.7%）に認められ、リパーゼ増加であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.5.3）。

本剤群で発現した臨床検査評価に基づく膵臓関連事象は、リパーゼ増加（22.8%）、アミラーゼ増加（17.6%）及び高アミラーゼ血症（2.2%）であった（表 2.7.4.2-34）。Grade 3 以上の有害事象は、リパーゼ増加（14.0%）、アミラーゼ増加（5.9%）及び高アミラーゼ血症（1.5%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.5.2）。

表 2.7.4.2-33　膵臓関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
Clinical and Chemical Pancreatitis Adverse Events [b]	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	36 (26.5)	26 (19.0)	28 (25.5)	64 (26.0)
Treatment-related TEAE	35 (25.7)	21 (15.3)	27 (24.5)	62 (25.2)
Serious TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Serious treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 any TEAE	23 (16.9)	10 (7.3)	8 (7.3)	31 (12.6)
Grade ≥3 treatment-related TEAE	21 (15.4)	6 (4.4)	7 (6.4)	28 (11.4)
Grade ≥3 serious TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 serious treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	21 (15.4)	8 (5.8)	7 (6.4)	28 (11.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	0	0	0	0
TEAEs leading to dose reduction	13 (9.6)	1 (0.7)	4 (3.6)	17 (6.9)
TEAEs leading to dose interruption	21 (15.4)	8 (5.8)	6 (5.5)	27 (11.0)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.6.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-34　膵臓関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301+201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Clinical or Chemical Pancreatitis TEAE	36 (26.5)	26 (19.0)	28 (25.5)	64 (26.0)
リパーゼ増加 Lipase increased	31 (22.8)	21 (15.3)	20 (18.2)	51 (20.7)
アミラーゼ増加 Amylase increased	24 (17.6)	12 (8.8)	20 (18.2)	44 (17.9)
高アミラーゼ血症 Hyperamylasaemia	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (1.2)
高リパーゼ血症 Hyperlipasaemia	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.5.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

(6) インスリン増加／高血糖関連事象

1) 国内試験（2001 試験）

「高血糖／糖尿病の発症 SMQ」に含有されるアクティブな基本語でみたインスリン増加／高血糖関連事象は、4.2%（3/72 例）に認められ、内訳は高血糖（2.8%）及び耐糖能障害（1.4%）であった。Grade 3 以上のインスリン増加／高血糖関連事象は認められなかった。治験薬と因果関係ありと判断された事象は 1.4%に認められた。休薬、減量及び投与中止に至った事象、重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-35、表 2.7.4.2-36）。

また、上記事象に加えて、血中インスリン増加が 2.8%（2/72 例、いずれも Grade 1）に認められた。高インスリン血症は認められなかった。血中インスリン増加が認められた 2 例のうち 1 例については、本剤の過量投与（誤って 360 mg QD で 7 日間投与）による発現と考えられ、この過量投与事象が入院を必要としたことから、重篤な有害事象として報告された。この症例では休薬を行ったが、もう 1 例（非重篤）では用量調整は行わなかった。

表 2.7.4.2-35　インスリン増加／高血糖関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72) n (%)
Increased Insulin/Hyperglycemia TEAEs	3 (4.2)
Drug related	1 (1.4)
Grade ≥3	0
Grade ≥3, drug related	0
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	0
Leading to study drug interruption	0
Treatment-emergent SAEs	0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.88, 15.3.1.89, 15.3.1.90, 15.3.1.91, 15.3.1.92, 15.3.1.96, 15.3.1.97, 15.3.1.98 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-36　インスリン増加／高血糖関連事象（2001 試験）（Safety Population）

Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Increased Insulin/Hyperglycemia TEAEs, n (%)	3 (4.2)
高血糖 Hyperglycaemia	2 (2.8)
耐糖能障害 Glucose tolerance impaired	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.88 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

201 試験では、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 15.5%にインスリン増加／高血糖関連事象が認められた（表 2.7.4.2-37）。Grade 3 以上の有害事象は 1.8%、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は 2.7%に認められた。休薬、減量又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（0.9%）に認められ、高血糖であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.7.3）。

3 例以上で発現したインスリン増加／高血糖関連事象は、高血糖（8.2%）及び糖尿病（4.5%）であった（表 2.7.4.2-38）。Grade 3 以上の有害事象は、高血糖及び糖尿病（各 0.9%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.7.2）。

② 301 試験

301 試験では、インスリン増加／高血糖関連事象は本剤群の 14.0%に発現した（表 2.7.4.2-37）。Grade 3 以上の有害事象は本剤群の 2.2%で発現した。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は本剤群の 8.1%に発現した。休薬に至った有害事象は本剤群の 2 例（1.5%）に発現し、減量又は投与中止に至った有害事象、及び重篤な有害事象はなかった。

本剤群の 3 例以上で発現したインスリン増加／高血糖関連事象は、高血糖（5.1%）、血中インスリン増加（4.4%）、高インスリン血症（2.9%）及び血中ブドウ糖増加（2.2%）であった（表 2.7.4.2-38）。本剤群で発現した Grade 3 の有害事象は高血糖、血中ブドウ糖増加及び血中インスリン増加（各 0.7%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.4.7.2）。

表 2.7.4.2-37　インスリン増加／高血糖関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

Insulin Level Elevation/Blood Glucose Increased Adverse Events [b]	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	19 (14.0)	8 (5.8)	17 (15.5)	36 (14.6)
Treatment-related TEAE	11 (8.1)	2 (1.5)	3 (2.7)	14 (5.7)
Serious TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Serious treatment-related TEAE	0	0	0	0
Grade ≥3 any TEAE	3 (2.2)	1 (0.7)	2 (1.8)	5 (2.0)
Grade ≥3 treatment-related TEAE	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
Grade ≥3 serious TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Grade ≥3 serious treatment-related TEAE	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	0	0	0	0
TEAEs leading to dose reduction	0	0	0	0
TEAEs leading to dose interruption	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.8.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-38　インスリン増加／高血糖関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Insulin Level Elevation/Blood Glucose Increased TEAE	19 (14.0)	8 (5.8)	17 (15.5)	36 (14.6)
高血糖 Hyperglycaemia	7 (5.1)	6 (4.4)	9 (8.2)	16 (6.5)
血中インスリン増加 Blood insulin increased	6 (4.4)	1 (0.7)	2 (1.8)	8 (3.3)
糖尿病 Diabetes mellitus	1 (0.7)	1 (0.7)	5 (4.5)	6 (2.4)
血中ブドウ糖増加 Blood glucose increased	3 (2.2)	0	2 (1.8)	5 (2.0)
高インスリン血症 Hyperinsulinaemia	4 (2.9)	0	0	4 (1.6)
グリコヘモグロビン増加 Glycosylated haemoglobin increased	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.7.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

(7) 肝臓関連事象

1) 国内試験 (2001 試験)

肝臓関連事象は 41.7% (30/72 例) に認められ、Grade 3 以上の事象は 4.2% (3/72 例) であった (表 2.7.4.2-39)。治験薬と因果関係ありと判断された肝臓関連事象は 38.9%に認められた。休薬又は減量に至った肝臓関連事象は、それぞれ 6.9%、2.8%の患者に認められた。投与中止に至った肝臓関連事象は認められなかった。重篤な肝臓関連事象は 1.4% (1/72 例) に認められ、Grade 2 の肝機能異常 (因果関係あり) であった (表 2.7.4.2-39、2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.106)。この症例は重篤なリパーゼ増加 (Grade 4) 及び重篤なアミラーゼ増加 (Grade 4) を併発しており、ベースラインで肝転移は認められなかった (2.7.4.2.1.5 (5) 1))。

患者の 10%以上で発現した肝臓関連事象は、AST 増加 (29.2%)、ALT 増加 (18.1%) 及び血中 ALP 増加 (13.9%) であった (表 2.7.4.2-40)。Grade 3 以上の事象は AST 増加、γ-GTP 増加及び血中 ALP 増加 (各 1.4%) であった (2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.103)。

表 2.7.4.2-39　肝臓関連事象の要約 (2001 試験) (Safety Population)

	Brigatinib (N=72) n (%)
Hepatic TEAEs	30 (41.7)
Drug related	28 (38.9)
Grade ≥3	3 (4.2)
Grade ≥3, drug related	3 (4.2)
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	2 (2.8)
Leading to study drug interruption	5 (6.9)
Treatment-emergent hepatic SAEs	1 (1.4)
Drug related	1 (1.4)
Grade ≥3	0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.101, 15.3.1.102, 15.3.1.103, 15.3.1.104, 15.3.1.105, 15.3.1.106, 15.3.1.107, 15.3.1.109, 15.3.1.110, 15.3.1.111 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.4.2-40　肝臓関連事象 (2001 試験) (Safety Population)

Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any Hepatic TEAEs, n (%)	30 (41.7)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	6 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	21 (29.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	13 (18.1)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	10 (13.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	2 (2.8)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	2 (2.8)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.101 (data cut-off: 22 January 2020.
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2) 海外試験 (201 試験及び 301 試験)

臨床症状を示した肝毒性関連事象はいずれの試験でもみられず、Hy's Law の基準を満たした患者もいなかった (5.3.5.3-6　図 89.3.8.6)。Hy's Law 基準は、ALT 又は AST が基準値上

限（ULN）の3倍超、ALPがULNの2倍未満、かつ総ビリルビンがULNの2倍以上で、これらの肝機能検査異常を説明できる他の病因がないことである[1]。

① 201試験

201試験では、本剤90 mg QD→180 mg QD群の24.5%に肝臓関連事象が認められた（表2.7.4.2-41）。Grade 3以上の有害事象は5.5%、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は19.1%に発現した。休薬に至った有害事象は3.6%、減量に至った有害事象は0.9%に認められた。投与中止に至った有害事象はなかった。重篤な有害事象は2.7%に発現し、肝機能異常（1.8%）及び胆汁うっ滞性黄疸（0.9%）であった（5.3.5.3-6　表89.3.4.4.3）。

3例以上で発現した肝臓関連事象は、AST増加（20.0%）、ALT増加（16.4%）及び血中ALP増加（5.5%）であった（表2.7.4.2-42）。Grade 3以上の有害事象は、ALT増加（3.6%）、AST増加（2.7%）、肝機能異常（1.8%）、血中ALP増加、γ-GTP増加、血中ビリルビン増加及び胆汁うっ滞性黄疸（各0.9%）であった（5.3.5.3-6　表89.3.4.4.2）。

② 301試験

301試験では、肝臓関連事象は本剤群の33.8%に発現した（表2.7.4.2-41）。Grade 3以上の有害事象は本剤群の8.8%、治験薬と因果関係ありと判断された有害事象は本剤群の28.7%に発現した。休薬、減量、投与中止に至った有害事象は、本剤群のそれぞれ9.6%、4.4%、0.7%に認められた。重篤な有害事象は本剤群の3例（2.2%）に認められ、ALT増加、AST増加、胆汁うっ滞、肝細胞損傷及びトランスアミナーゼ異常（各0.7%）であった（5.3.5.3-6　表89.3.4.4.3）。

本剤群の3例以上で発現した肝臓関連事象は、AST増加（25.7%）、ALT増加（21.3%）、血中ALP増加（11.8%）及びγ-GTP増加（2.2%）であった（表2.7.4.2-42）。本剤群で発現したGrade 3以上の有害事象（2例以上）はALT増加及びAST増加（各3.7%）、血中ALP増加（2.9%）及びγ-GTP増加（1.5%）であった（5.3.5.3-6　表89.3.4.4.2）。

表 2.7.4.2-41　肝臓関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

Hepatotoxicity Adverse Events [b]	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	46 (33.8)	60 (43.8)	27 (24.5)	73 (29.7)
Treatment-related TEAE	39 (28.7)	55 (40.1)	21 (19.1)	60 (24.4)
Serious TEAE	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.7)	6 (2.4)
Serious treatment-related TEAE	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (1.2)
Grade ≥3 any TEAE	12 (8.8)	21 (15.3)	6 (5.5)	18 (7.3)
Grade 3-5 treatment-related TEAE	8 (5.9)	14 (10.2)	4 (3.6)	12 (4.9)
Grade ≥3 serious TEAE	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (2.7)	6 (2.4)
Grade 3-5 serious treatment-related TEAE	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (1.2)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	13 (9.6)	19 (13.9)	4 (3.6)	17 (6.9)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	1 (0.7)	3 (2.2)	0	1 (0.4)
TEAEs leading to dose reduction	6 (4.4)	9 (6.6)	1 (0.9)	7 (2.8)
TEAEs leading to dose interruption	13 (9.6)	18 (13.1)	4 (3.6)	17 (6.9)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.5.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.
[b] Denotes grouped term.
[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-42　肝臓関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

MedDRA Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Hepatotoxicity TEAE	46 (33.8)	60 (43.8)	27 (24.5)	73 (29.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	35 (25.7)	36 (26.3)	22 (20.0)	57 (23.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	29 (21.3)	48 (35.0)	18 (16.4)	47 (19.1)
血中アルカリホスファターゼ増加 Blood alkaline phosphatase increased	16 (11.8)	17 (12.4)	6 (5.5)	22 (8.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.2)	8 (5.8)	2 (1.8)	5 (2.0)
血中ビリルビン増加 Blood bilirubin increased	2 (1.5)	3 (2.2)	1 (0.9)	3 (1.2)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (0.7)	10 (7.3)	2 (1.8)	3 (1.2)
肝機能異常 Hepatic function abnormal	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇 Transaminases increased	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
胆汁うっ滞 Cholestasis	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)

表 2.7.4.2-42 肝臓関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）（続き）

MedDRA Preferred Term	Study 301 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Study 301 Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Study 201 Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Total Brigatinib (301 + 201) [a] Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
肝細胞損傷 Hepatocellular injury	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
肝毒性 Hepatotoxicity	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
高トランスアミナーゼ血症 Hypertransaminasaemia	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
胆汁うっ滞性黄疸 Jaundice cholestatic	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
トランスアミナーゼ異常 Transaminases abnormal	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常 Alanine aminotransferase abnormal	0	1 (0.7)	0	0
腹水 Ascites	0	1 (0.7)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常 Aspartate aminotransferase abnormal	0	1 (0.7)	0	0
薬物性肝障害 Drug-induced liver injury	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.4.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

(8) CPK 増加関連事象

1) 国内試験（2001 試験）

血中 CPK 増加は 76.4%（55/72 例）に認められ、このうち Grade 3 以上のものは 19.4%（14/72 例）であった。重篤な血中 CPK 増加は認められなかった（表 2.7.4.2-43）。

休薬又は減量に至った血中 CPK 増加は、それぞれ 16.7%、9.7%の患者に認められた。投与中止に至った血中 CPK 増加は認められなかった。臨床的に横紋筋融解症と判断された事象、及びその他の臨床的に重大な筋肉に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-43 CPK 増加の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72) n (%)
TEAEs of elevated CPK	55 (76.4)
Drug related	54 (75.0)
Grade ≥3	14 (19.4)
Grade ≥3, drug related	14 (19.4)
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	7 (9.7)
Leading to study drug interruption	12 (16.7)
Treatment-emergent SAEs of elevated CPK	0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.114, 15.3.1.115, 15.3.1.116, 15.3.1.117, 15.3.1.118, 15.3.1.122, 15.3.1.123, 15.3.1.124 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

201 試験では、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 35.5%に CPK 増加関連事象が認められた（表 2.7.4.2-44）。Grade 3 以上の CPK 増加関連事象は 14.5%、治験薬と因果関係ありと判断された CPK 増加関連事象は 31.8%に認められた。休薬に至った CPK 増加関連事象は 9.1%、減量に至った CPK 増加関連事象は 6.4%に認められた。投与中止に至った CPK 増加関連事象、及び重篤な CPK 増加関連事象は認められなかった。

筋肉痛は 13.6%、筋骨格痛は 12.7%に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.13）。Grade 3 以上の筋肉痛は認められなかったが、Grade 3 以上の筋骨格痛が 1 例に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.5.1）。

② 301 試験

301 試験では、CPK 増加関連事象は本剤群の 46.3%に発現した（表 2.7.4.2-44）。Grade 3 以上の CPK 増加関連事象は本剤群の 24.3%、治験薬と因果関係ありと判断された CPK 増加関連事象は本剤群の 44.1%に認められた。休薬に至った CPK 増加関連事象は本剤群の 25.0%、減量に至った CPK 増加関連事象は本剤群の 15.4%に認められた。本剤群で投与中止に至った CPK 増加関連事象、及び重篤な CPK 増加関連事象はみられなかった。

筋肉痛及び筋骨格痛は本剤群の各 9.6%に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.13）。本剤群で Grade 3 以上の筋肉痛及び筋骨格痛は認められなかった（5.3.5.3-6　表 89.3.2.5.1）。

表 2.7.4.2-44　CPK 増加関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
Blood Creatine Phosphokinase Increased Adverse Events [b]	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	63 (46.3)	24 (17.5)	39 (35.5)	102 (41.5)
Treatment-related TEAE	60 (44.1)	22 (16.1)	35 (31.8)	95 (38.6)
Serious TEAE	0	0	0	0
Serious treatment-related TEAE	0	0	0	0
Grade ≥3 any TEAE	33 (24.3)	2 (1.5)	16 (14.5)	49 (19.9)
Grade 3-5 treatment-related TEAE	32 (23.5)	1 (0.7)	14 (12.7)	46 (18.7)
Grade ≥3 serious TEAE	0	0	0	0
Grade 3-5 serious treatment-related TEAE	0	0	0	0
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	35 (25.7)	6 (4.4)	13 (11.8)	48 (19.5)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	0	0	0	0
TEAEs leading to dose reduction	21 (15.4)	2 (1.5)	7 (6.4)	28 (11.4)
TEAEs leading to dose interruption	34 (25.0)	6 (4.4)	10 (9.1)	44 (17.9)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.12.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; CPK: creatine phosphokinase; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

(9) 視覚障害関連事象

1) 国内試験（2001 試験）

視覚障害関連事象は、9.7%（7/72 例）に認められ、全ての事象は Grade 2 以下であった。重篤な視覚障害関連事象、減量、休薬、投与中止に至った視覚障害関連事象はなかった（表 2.7.4.2-45）。

視覚障害関連事象の内訳は、ドライアイ（2.8%）、白内障、糖尿病網膜症、眼痛、霧視及び視力障害（各 1.4%）であった（表 2.7.4.2-46）。

表 2.7.4.2-45 視覚障害関連事象の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72) n (%)
Visual impairment TEAEs	7 (9.7)
Drug related	3 (4.2)
Grade ≥3	0
Grade ≥3, drug related	0
Leading to study drug discontinuation	0
Leading to study drug reduction	0
Leading to study drug interruption	0
Treatment-emergent SAEs	0

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.127, 15.3.1.128, 15.3.1.129, 15.3.1.130, 15.3.1.131, 15.3.1.135, 15.3.1.136, 15.3.1.137 (data cut-off: 22 January 2020).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

表 2.7.4.2-46 視覚障害関連事象（2001 試験）（Safety Population）

Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any TEAEs of visual impairment, n (%)	7 (9.7)
ドライアイ Dry eye	2 (2.8)
白内障 Cataract	1 (1.4)
糖尿病網膜症 Diabetic retinopathy	1 (1.4)
眼痛 Eye pain	1 (1.4)
霧視 Vision blurred	1 (1.4)
視力障害 Visual impairment	1 (1.4)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.1.127 (data cut-off: 22 January 2020).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

2) 海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

201 試験では、本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 20.9%に視覚障害関連事象が認められた（表 2.7.4.2-47）。Grade 3 以上の視覚障害関連事象は 2.7%、治験薬と因果関係ありと判断された視覚障害関連事象は 12.7%に認められた。休薬に至った視覚障害関連事象、減量に至った視覚障害関連事象はいずれも 1.8%に発現した。投与中止に至った視覚障害関連事象は認められなかった。重篤な視覚障害関連事象は 1 例（0.9%）に認められ、内訳は黄斑浮腫であった（5.3.5.3-6 表 89.3.4.8.3）。

3 例以上で発現した視覚障害関連事象は、霧視（8.2%）、視力障害（3.6%）、白内障及び複視（各 2.7%）であった（表 2.7.4.2-48）。Grade 3 以上の有害事象は、白内障（1.8%）及び黄斑浮腫（0.9%）が認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.4.8.2）。

② 301 試験

301 試験では、視覚障害関連事象は本剤群の 14.0%に認められ、Grade 3 以上の事象は認められなかった（表 2.7.4.2-48）。治験薬と因果関係ありと判断された視覚障害関連事象は本剤群の 8.1%に認められた。休薬に至った視覚障害関連事象、減量に至った視覚障害関連事象はいずれも本剤群の 0.7%に発現した。本剤群で投与中止に至った視覚障害関連事象、及び重篤な視覚障害関連事象はなかった。

本剤群の 3 例以上で発現した視覚障害関連事象は、霧視（5.1%）及びドライアイ（2.2%）であった（表 2.7.4.2-47）。

表 2.7.4.2-47　視覚障害関連事象の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
Vision Impairment Adverse Events [b]	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Any TEAE	19 (14.0)	75 (54.7)	23 (20.9)	42 (17.1)
Treatment-related TEAE	11 (8.1)	68 (49.6)	14 (12.7)	25 (10.2)
Serious TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Serious treatment-related TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Grade ≥3 any TEAE	0	1 (0.7)	3 (2.7)	3 (1.2)
Grade 3-5 treatment-related TEAE	0	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.4)
Grade ≥3 serious TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Grade 3-5 serious treatment-related TEAE	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c], dose reduction, or dose interruption	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.8)	3 (1.2)
TEAEs leading to treatment discontinuation [c]	0	0	0	0
TEAEs leading to dose reduction	1 (0.7)	0	2 (1.8)	3 (1.2)
TEAEs leading to dose interruption	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.8)	3 (1.2)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.1.9.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.[a] Patients in Study 201 and 301 only.

[b] Denotes grouped term.

[c] Does not include patients who had an AE action of drug withdrawn and a primary reason for treatment discontinuation of progressive disease.

表 2.7.4.2-48　視覚障害関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Vision Impairment TEAE	19 (14.0)	75 (54.7)	23 (20.9)	42 (17.1)
霧視 Vision Blurred	7 (5.1)	13 (9.5)	9 (8.2)	16 (6.5)
眼痛 Eye Pain	2 (1.5)	3 (2.2)	2 (1.8)	4 (1.6)
視力障害 Visual Impairment	0	23 (16.8)	4 (3.6)	4 (1.6)
白内障 Cataract	0	1 (0.7)	3 (2.7)	3 (1.2)
複視 Diplopia	0	3 (2.2)	3 (2.7)	3 (1.2)
ドライアイ Dry Eye	3 (2.2)	2 (1.5)	0	3 (1.2)
眼窩周囲浮腫 Periorbital Oedema	2 (1.5)	1 (0.7)	1 (0.9)	3 (1.2)
視力低下 Visual Acuity Reduced	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.8)	3 (1.2)
眼出血 Eye Haemorrhage	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
眼刺激 Eye Irritation	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)
眼瞼浮腫 Eyelid Oedema	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
羞明 Photophobia	1 (0.7)	5 (3.6)	1 (0.9)	2 (0.8)
光視症 Photopsia	1 (0.7)	28 (20.4)	1 (0.9)	2 (0.8)
一過性黒内障 Amaurosis Fugax	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
緑内障 Glaucoma	0	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.4)
黄斑浮腫 Macular Oedema	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
眼充血 Ocular Hyperaemia	1 (0.7)	1 (0.7)	0	1 (0.4)
網膜浮腫 Retinal Oedema	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
網膜静脈閉塞 Retinal Vein Occlusion	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
上輪部角結膜炎 Superior Limbic Keratoconjunctivitis	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
硝子体浮遊物 Vitreous Floaters	0	4 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.4)
硝子体出血 Vitreous haemorrhage	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
片側失明 Blindness Unilateral	0	1 (0.7)	0	0
異常 3 色覚 Dyschromatopsia	0	1 (0.7)	0	0
遠視 Hypermetropia	0	1 (0.7)	0	0
角膜炎 Keratitis	0	1 (0.7)	0	0
夜盲 Night Blindness	0	3 (2.2)	0	0
視神経乳頭浮腫 Papilloedema	0	1 (0.7)	0	0
視野欠損 Visual Field Defect	0	3 (2.2)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.8.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（10）皮膚関連事象

1）国内試験（2001 試験）

2001 試験では皮膚関連事象の集計は行っていない。2001 試験において、海外試験（301 試験）で本剤群の 3 例以上で発現した皮膚関連事象である発疹、ざ瘡様皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、膿疱性皮疹及び薬疹の発現割合はそれぞれ 18.1%（13/72 例）、2.8%（2/72 例）、4.2%（3/72 例）、1.4%（1/72 例）及び 1.4%（1/72 例）であった。これらの有害事象のうち発疹及

び薬疹の各 1 例は Grade 3 以上であった。紅斑性皮疹、紅斑及びそう痒性皮疹は認められなかった（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.7）。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

201 試験では、皮膚関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 35.5%に認められた（表 2.7.4.2-49）。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 3 例以上で認められた皮膚関連事象は紅斑性皮疹（10.9%）、斑状丘疹状皮疹、紅斑、そう痒性皮疹及び丘疹性皮疹（各 4.5%）、並びに、ざ瘡様皮膚炎及びアレルギー性皮膚炎（各 2.7%）であった。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 6 例（5.5%）で Grade 3 以上の皮膚関連事象が認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.1.7.1）。

② 301 試験

301 試験では、皮膚関連事象は本剤群の 39.7%に認められた（表 2.7.4.2-49）。本剤群の 3 例以上で認められた皮膚関連事象は発疹（14.7%）、ざ瘡様皮膚炎（8.8%）、紅斑性皮疹及び斑状丘疹状皮疹（各 5.9%）、並びに、紅斑、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹及び薬疹（各 2.2%）であった。本剤群の 4 例（2.9%）で Grade 3 以上の皮膚関連事象が認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.1.7.1）。

表 2.7.4.2-49　皮膚関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Skin TEAE	54 (39.7)	23 (16.8)	39 (35.5)	93 (37.8)
発疹 Rash	20 (14.7)	4 (2.9)	2 (1.8)	22 (8.9)
紅斑性皮疹 Rash Erythematous	8 (5.9)	1 (0.7)	12 (10.9)	20 (8.1)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis Acneiform	12 (8.8)	3 (2.2)	3 (2.7)	15 (6.1)
斑状丘疹状皮疹 Rash Maculo-Papular	8 (5.9)	5 (3.6)	5 (4.5)	13 (5.3)
紅斑 Erythema	3 (2.2)	4 (2.9)	5 (4.5)	8 (3.3)
そう痒性皮疹 Rash Pruritic	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (4.5)	8 (3.3)
丘疹性皮疹 Rash Papular	1 (0.7)	3 (2.2)	5 (4.5)	6 (2.4)
膿疱性皮疹 Rash Pustular	3 (2.2)	0	1 (0.9)	4 (1.6)
アレルギー性皮膚炎 Dermatitis Allergic	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)
薬疹 Drug Eruption	3 (2.2)	1 (0.7)	0	3 (1.2)
斑状皮疹 Rash Macular	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.8)	3 (1.2)
蕁麻疹 Urticaria	1 (0.7)	3 (2.2)	2 (1.8)	3 (1.2)
皮膚炎 Dermatitis	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.8)
中毒性皮疹 Toxic Skin Eruption	2 (1.5)	0	0	2 (0.8)
接触皮膚炎 Dermatitis Contact	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
剥脱性発疹 Exfoliative Rash	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
全身紅斑 Generalised Erythema	1 (0.7)	0	0	1 (0.4)
毛孔性皮疹 Rash Follicular	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
水疱性皮膚炎 Dermatitis Bullous	0	1 (0.7)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群 Palmar-Plantar Erythrodysaesthesia Syndrome	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.6.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.
MedDRA version 22.0.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

（11）末梢神経障害関連事象

1）国内試験（2001 試験）

2001 試験では末梢神経障害関連事象の集計は行っていない。2001 試験において、海外試験（301 試験）で本剤群の 3 例以上で発現した末梢神経関連事象の味覚異常及び末梢性感覚ニューロパチーの発現割合はそれぞれ 5.6%（4/72 例）、4.2%（3/72 例）であった。これらはいずれも Grade 1 又は 2 であった。錯感覚、歩行障害及び筋力低下は認められなかった（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.7）。

2）海外試験（201 試験及び 301 試験）

① 201 試験

201 試験では、末梢神経障害関連事象は本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 38.2%に発現した（表 2.7.4.2-50）。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 3 例以上で認められた末梢神経障害関連事象は錯感覚、末梢性感覚ニューロパチー、感覚鈍麻、味覚異常、筋力低下、下肢静止不能

症候群であった。本剤 90 mg QD→180 mg QD 群の 4 例（3.6%）で Grade 3 以上の末梢神経障害関連事象が認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.1.11.1）。

② 301 試験

301 試験では、末梢神経障害関連事象は本剤群の 16.2%に発現した（表 2.7.4.2-50）。本剤群の 3 例以上で認められた末梢神経障害関連事象は錯感覚（8.1%）、味覚異常及び歩行障害（各 2.9%）、並びに、末梢性感覚ニューロパチー及び筋力低下（各 2.2%）であった。本剤群の 2 例（1.5%）で Grade 3 以上の末梢神経障害関連事象が認められた。本剤群の 2 例（1.5%）で重篤な有害事象が認められたが、治験薬との関連ありと判断されたものはなかった（5.3.5.3-6　表 89.3.1.11.1）。

表 2.7.4.2-50　末梢神経障害関連事象（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
MedDRA Preferred Term	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Patients With at Least 1 Peripheral Neuropathy TEAE	22 (16.2)	39 (28.5)	42 (38.2)	64 (26.0)
錯感覚 Paraesthesia	11 (8.1)	9 (6.6)	12 (10.9)	23 (9.3)
末梢性感覚ニューロパチーPeripheral Sensory Neuropathy	3 (2.2)	5 (3.6)	10 (9.1)	13 (5.3)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2.9)	19 (13.9)	5 (4.5)	9 (3.7)
感覚鈍麻 Hypoaesthesia	2 (1.5)	7 (5.1)	6 (5.5)	8 (3.3)
筋力低下 Muscular Weakness	3 (2.2)	4 (2.9)	4 (3.6)	7 (2.8)
歩行障害 Gait Disturbance	4 (2.9)	0	2 (1.8)	6 (2.4)
下肢静止不能症候群 Restless Legs Syndrome	0	0	3 (2.7)	3 (1.2)
異常感覚 Dysaesthesia	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)
知覚過敏 Hyperaesthesia	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.8)
末梢性ニューロパチーNeuropathy Peripheral	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	2 (0.8)
多発ニューロパチーPolyneuropathy	1 (0.7)	0	1 (0.9)	2 (0.8)
灼熱感 Burning Sensation	0	1 (0.7)	1 (0.9)	1 (0.4)
手根管症候群 Carpal Tunnel Syndrome	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
神経圧迫 Nerve Compression	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
神経痛 Neuralgia	0	4 (2.9)	1 (0.9)	1 (0.4)
神経毒性 Neurotoxicity	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチーPeripheral Motor Neuropathy	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
ヘルペス後神経痛 Post Herpetic Neuralgia	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
筋萎縮 Muscle Atrophy	0	1 (0.7)	0	0
ニューロミオパチーNeuromyopathy	0	1 (0.7)	0	0
視覚保続 Visual Perseveration	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.4.10.1 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

Frequencies are sorted by descending frequency of PT for brigatinib in the Total Brigatinib column.

MedDRA version 22.0.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.2.1.6 曝露量–反応解析

曝露－安全性解析では、本剤の曝露と有害事象の発現割合に有意な関連性はみられなかった。加えて、本剤の曝露と 1 回目の減量を行うまでの時間にも関連性はみられなかった（2.7.2 参照）。曝露－有効性解析（2.7.2 及び 2.7.3 参照）の結果と合わせて、これらの結果は本剤の推奨用量 90 mg QD→180 mg QD のベネフィット－リスクプロファイルが良好であるという結論を支持するものである。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料の 2001 試験、201 試験及び 101 試験で認められた本剤との因果関係が否定できない死亡に関する叙述、及び日本人を対象とした試験（2001 試験）で認められた本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象に関する叙述を 2.7.6 補遺に記載した。

その他の死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象に関する叙述は、各試験の総括報告書に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液生化学的検査

2.7.4.3.1.1 国内試験（2001 試験）

主な臨床検査値の NCI CTCAE Grade のベースラインから最悪 Grade への推移を表 2.7.4.3-1 に示した。

リパーゼ増加：Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 9 例及び 1 例で認められた。Grade 2 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。

アミラーゼ増加：Grade 0 から Grade3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 1 例ずつ認められた。Grade 1 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。

CPK 増加：Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 への悪化がそれぞれ 12 例及び 2 例で認められた。Grade 1 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。

ALT 増加：いずれの患者でも Grade 3 以上への悪化は認められなかった。

AST 増加：Grade 0 から Grade 3 への悪化が 1 例で認められた。

表 2.7.4.3-1　主な臨床検査値の CTCAE Grade の推移（2001 試験）

Worst Postbaseline	Baseline Brigatinib (N=72)					
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total
Lipase Upper						
Grade 0	36	0	0	0	0	36
Grade 1	17	0	0	0	0	17
Grade 2	8	0	0	0	0	8
Grade 3	9	0	1	0	0	10
Grade 4	1	0	0	0	0	1
Total	71	0	1	0	0	72
Amylase Upper						
Grade 0	39	0	0	0	0	39
Grade 1	21	0	0	0	0	21
Grade 2	6	3	0	0	0	9
Grade 3	1	1	0	0	0	2
Grade 4	1	0	0	0	0	1
Total	68	4	0	0	0	72
CPK Upper						
Grade 0	5	1	0	0	0	6
Grade 1	23	0	0	0	0	23
Grade 2	28	0	0	0	0	28
Grade 3	12	1	0	0	0	13
Grade 4	2	0	0	0	0	2
Total	70	2	0	0	0	72
ALT Upper						
Grade 0	31	2	0	0	0	33
Grade 1	27	6	0	0	0	33
Grade 2	5	1	0	0	0	6
Grade 3	0	0	0	0	0	0
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	63	9	0	0	0	72
AST Upper						
Grade 0	14	1	0	0	0	15
Grade 1	40	8	0	0	0	48
Grade 2	8	0	0	0	0	8
Grade 3	1	0	0	0	0	1
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Total	63	9	0	0	0	72

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.2.2 (data cut-off: 22 January 2020).
ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CPK: creatinine phosphokinase.

2.7.4.3.1.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

（1）201 試験

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

（2）301 試験

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

AST、ALT、アミラーゼ、リパーゼ、グルコースの検査値のサイクル別の要約を 301 試験総括報告書　IA2　図 15.3.4.2.1.1 に記載した。AST は Cycle 3 までに上昇し、その後横ばいとなり、安定して推移する傾向を示した。ALT も Cycle 3 までに上昇し、その後低下し安定して推移した。アミラーゼ及びリパーゼは Cycle 1 で上昇し、その後横ばいとなり、安定して推移する傾向を示した。グルコースは概ね安定していた。

いずれの試験でも Hy's Law の基準に該当した患者はいなかった（2.7.4.2.1.5（7）2））。

表 2.7.4.3-2　CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液生化学的検査値（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Albumin decreased	1 (0.7)	5 (3.6)	0	1 (0.4)
Alkaline phosphatase increased	4 (2.9)	2 (1.5)	3 (2.7)	7 (2.8)
ALT increased	7 (5.1)	17 (12.4)	6 (5.5)	13 (5.3)
Amylase increased	9 (6.6)	4 (2.9)	9 (8.2)	18 (7.3)
aPTT increased	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
AST increased	6 (4.4)	7 (5.1)	4 (3.6)	10 (4.1)
Bilirubin increased	0	1 (0.7)	2 (1.8)	2 (0.8)
Calcium decreased	0	2 (1.5)	0	0
CPK increased	30 (22.1)	6 (4.4)	15 (13.6)	45 (18.3)
Glucose decreased	0	0	1 (0.9)	1 (0.4)
Glucose increased	10 (7.4)	5 (3.6)	8 (7.3)	18 (7.3)
INR increased	0	0	2 (1.8)	2 (0.8)
Lipase increased	23 (16.9)	13 (9.5)	11 (10.0)	34 (13.8)
Magnesium increased	0	5 (3.6)	1 (0.9)	1 (0.4)
Phosphorus decreased	5 (3.7)	8 (5.8)	8 (7.3)	13 (5.3)
Potassium decreased	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (1.8)	3 (1.2)
Potassium increased	2 (1.5)	5 (3.6)	0	2 (0.8)
Sodium decreased	4 (2.9)	3 (2.2)	4 (3.6)	8 (3.3)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.2 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
ALT: alanine aminotransferase; aPTT: activated partial thromboplastin time; AST: aspartate aminotransferase; BID: twice daily; CPK: creatinine phosphokinase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR: international normalized ratio; QD: once daily.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.3.2 血液学的検査

2.7.4.3.2.1 国内試験（2001 試験）

NCI CTCAE の Grade 2 以下から Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液学的検査値は、ヘモグロビン減少（1 例）、好中球数減少（2 例）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.2.2）。

2.7.4.3.2.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査値を表 2.7.4.3-3 に要約した。

（1）201 試験

201 試験で NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液学的検査値は、リンパ球減少（18.2%）であった（表 2.7.4.3-3）。

（2）301 試験

301 試験の本剤群で NCI CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した主な血液学的検査値は、リンパ球減少（5.9%）であった（表 2.7.4.3-3）。

表 2.7.4.3-3　CTCAE Grade がベースラインから Grade 3 又は 4 に悪化した血液学的検査値（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
ANC decreased	0	6 (4.4)	2 (1.8)	2 (0.8)
Hemoglobin decreased	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (1.8)	5 (2.0)
Lymphocytes lymphopenia	8 (5.9)	5 (3.6)	20 (18.2)	28 (11.4)
Platelets decreased	0	1 (0.7)	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.4 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
ANC: absolute neutrophil count; BID: twice daily; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; QD: once daily.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.3.3 インスリン

2.7.4.3.3.1 国内試験（2001 試験）

インスリンについては 2001 試験　総括報告書　表 15.3.2.1 参照。インスリンに関連する有害事象については 2.7.4.2.1.5（6）に記載した。

2.7.4.3.3.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

基準値内、基準値超、基準値未満でインスリンを評価し、ベースラインからベースライン後の最悪値への変化を要約した（表 2.7.4.3-4）。

（1）201 試験

ベースライン後のインスリン値の上昇が 60.9%の患者に認められた。

（2）301 試験

ベースライン後のインスリン値の上昇が本剤群の 43.4%に認められた。

表 2.7.4.3-4　基準値に基づくインスリン値の変化（301 試験及び 201 試験）（Treated population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Insulin Shift to Lowest Value				
Unable to evaluate	4 (2.9)	6 (4.4)	6 (5.5)	10 (4.1)
No change from baseline	93 (68.4)	73 (53.3)	78 (70.9)	171 (69.5)
Shift to low	10 (7.4)	26 (19.0)	8 (7.3)	18 (7.3)
Normal to low	8 (5.9)	18 (13.1)	5 (4.5)	13 (5.3)
High to low	1 (0.7)	4 (2.9)	0	1 (0.4)
Unknown to low	1 (0.7)	4 (2.9)	3 (2.7)	4 (1.6)
Insulin shift to highest value				
Unable to evaluate	4 (2.9)	6 (4.4)	6 (5.5)	10 (4.1)
No change from baseline	63 (46.3)	80 (58.4)	34 (30.9)	97 (39.4)
Shift to high	59 (43.4)	36 (26.3)	67 (60.9)	126 (51.2)
Low to high	2 (1.5)	0	3 (2.7)	5 (2.0)
Normal to high	55 (40.4)	35 (25.5)	59 (53.6)	114 (46.3)
Unknown to high	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (4.5)	7 (2.8)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.5 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; QD: once daily.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.3.4 テストステロン

2.7.4.3.4.1 国内試験（2001 試験）

テストステロンについては 2001 試験　総括報告書　表 15.3.2.1 参照。

テストステロンに関連する有害事象として、血中テストステロン減少（Grade 1）が 1 例で認められた（2001 試験　総括報告書　一覧 16.2.7）。

2.7.4.3.4.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

基準値内、基準値超、基準値未満でテストステロンを評価し、ベースラインからベースライン後の最悪値への変化を要約した（表 2.7.4.3-5）。

（1）201 試験

ベースライン後のテストステロン値の低下は男性患者の 19.6%に認められた。

（2）301 試験

ベースライン後のテストステロン値の低下は本剤群の男性患者の 37.3%で認められた。

表 2.7.4.3-5　基準値に基づくテストステロン値の変化（301 試験及び 201 試験）（Treated population、男性患者のみ）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 67) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 57) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 46) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 113) n (%)
Testosterone Shift to Lowest Value				
Unable to evaluate	1 (1.5)	4 (7.0)	7 (15.2)	8 (7.1)
No change from baseline	37 (55.2)	21 (36.8)	27 (58.7)	64 (56.6)
Shift to low	25 (37.3)	29 (50.9)	9 (19.6)	34 (30.1)
Normal to low	20 (29.9)	28 (49.1)	9 (19.6)	29 (25.7)
High to low	0	1 (1.8)	0	0
Unknown to low	5 (7.5)	0	0	5 (4.4)
Testosterone shift to highest value				
Unable to evaluate	1 (1.5)	4 (7.0)	7 (15.2)	8 (7.1)
No change from baseline	42 (62.7)	43 (75.4)	16 (34.8)	58 (51.3)
Shift to high	2 (3.0)	2 (3.5)	5 (10.9)	7 (6.2)
Low to high	0	0	1 (2.2)	1 (0.9)
Normal to high	2 (3.0)	2 (3.5)	4 (8.7)	6 (5.3)
Unknown to high	0	0	0	0

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.6 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily: QD, once daily.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 心拍数

2.7.4.4.1.1 国内試験（2001 試験）

有害事象として報告された徐脈関連事象について 2.7.4.2.1.5（2）1）に記載した。

2.7.4.4.1.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

心電図による徐脈性（心拍数 50 bpm 未満かつベースラインから 25%以上の減少）及び頻脈性（心拍数が 100 bpm 超かつベースラインから 25%以上の増加）の心拍数が認められた患者について表 2.7.4.4-1 に要約した。

有害事象として報告された徐脈関連事象について 2.7.4.2.1.5（2）2）に記載した。

（1）201 試験

徐脈性の心拍数が 0.9%、頻脈性の心拍数が 13.6%の患者に認められた。

（2）301 試験

徐脈性の心拍数が本剤群の 5.1%、頻脈性の心拍数が本剤群の 3.7%に認められた。本剤群では心拍数の経時的な低下は認められなかった（301 試験　総括報告書　IA2　図 15.3.4.3.1.1）。

表 2.7.4.4-1　徐脈性及び頻脈性の心拍数が認められた患者数及び割合（301 試験及び 201 試験）
（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Heart Rate (bpm)	130 (95.6)	133 (97.1)	105 (95.5)	235 (95.5)
<60 bpm	59 (43.4)	103 (75.2)	43 (39.1)	102 (41.5)
<50 bpm	11 (8.1)	46 (33.6)	9 (8.2)	20 (8.1)
Bradycardia	7 (5.1)	38 (27.7)	1 (0.9)	8 (3.3)
Tachycardia	5 (3.7)	7 (5.1)	15 (13.6)	20 (8.1)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.7 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; bpm: beats per minute; QD: once daily.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.4.2 血圧

2.7.4.4.2.1 国内試験（2001 試験）

有害事象として報告された高血圧関連事象について 2.7.4.2.1.5（3）1）に記載した。

2.7.4.4.2.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

ベースラインからベースライン後の血圧の最悪値への変化を要約した（表 2.7.4.4-2）。
有害事象として報告された高血圧関連事象について 2.7.4.2.1.5（3）2）に記載した。

（1）収縮期血圧

収縮期血圧は、「120 mmHg 未満」、「120～139 mmHg」、「140～159 mmHg」及び「160 mmHg 以上」の 4 段階で評価した。

1）201 試験

1 段階、2 段階、3 段階の上昇が、それぞれ患者の 42.7%、30.0%、4.5%に認められた。基準値内（120 mmHg 未満）から 140～159 mmHg への上昇は 43.8%、基準値内から 160 mmHg 以上への上昇は 10.4%に認められた。

2）301 試験

本剤群では 1 段階及び 2 段階の上昇がそれぞれ 48.5%、27.2%に認められた。3 段階の上昇は本剤群の 6.6%に認められた。基準値内から 140～159 mmHg への上昇は、本剤群の 35.7%に認められた。基準値内から 160 mmHg 以上への上昇は、本剤群の 16.1%に認められた。

（2）拡張期血圧

拡張期血圧は、「80 mmHg 未満」、「80～89 mmHg」、「90～99 mmHg」、「100 mmHg 以上」の 4 段階で評価した。

1）201 試験

1 段階、2 段階、3 段階の上昇が、それぞれ患者の 43.6%、28.2%、6.4%に認められた。基準値内（80 mmHg 未満）から 80～89 mmHg、90～99 mmHg、100 mmHg 以上への上昇は、それぞれ 44.4%、33.3%、9.7%に認められた。

2）301 試験

本剤群では 1 段階、2 段階、3 段階の上昇がそれぞれ 43.4%、22.8%、8.8%に認められた。基準値内から 80～89 mmHg、90～99 mmHg、100 mmHg 以上への上昇は、本剤群の 38.5%、28.2%、15.4%に認められた。

301 試験で報告された収縮期血圧及び拡張期血圧の要約を来院（Visit）別に 301 試験　総括報告書　IA2　図 15.3.4.3.1.1 に記載した。本剤群の収縮期血圧及び拡張期血圧は経時的に上昇し、サイクル 3 終了後に安定した。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、本剤群の方がクリゾチニブ群よりも一貫して高値で推移した。

表 2.7.4.4-2　血圧のベースラインからベースライン後の最悪値への変化（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
Maximum Shift of Systolic Blood Pressure From Baseline (mmHg)				
Eval. baseline <120	56	54	48	104
No change	4 (7.1)	13 (24.1)	3 (6.3)	7 (6.7)
<120 to 120-139	22 (39.3)	25 (46.3)	18 (37.5)	40 (38.5)
<120 to 140-159	20 (35.7)	11 (20.4)	21 (43.8)	41 (39.4)
<120 to ≥160	9 (16.1)	5 (9.3)	5 (10.4)	14 (13.5)
No postbaseline value	1 (1.8)	0	1 (2.1)	2 (1.9)
Shift from baseline				
1-level increase	66 (48.5)	55 (40.1)	47 (42.7)	113 (45.9)
2-level increase	37 (27.2)	17 (12.4)	33 (30.0)	70 (28.5)
3-level increase	9 (6.6)	5 (3.6)	5 (4.5)	14 (5.7)
Maximum Shift of Diastolic Blood Pressure From Baseline (mmHg)				
Eval. baseline <80	78	83	72	150
No change	13 (16.7)	37 (44.6)	8 (11.1)	21 (14.0)
<80 to 80-89	30 (38.5)	36 (43.4)	32 (44.4)	62 (41.3)
<80 to 90-99	22 (28.2)	8 (9.6)	24 (33.3)	46 (30.7)
<80 to ≥100	12 (15.4)	1 (1.2)	7 (9.7)	19 (12.7)
No postbaseline value	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.4)	2 (1.3)
Shift from baseline				
1-level increase	59 (43.4)	52 (38.0)	48 (43.6)	107 (43.5)
2-level increase	31 (22.8)	8 (5.8)	31 (28.2)	62 (25.2)
3-level increase	12 (8.8)	1 (0.7)	7 (6.4)	19 (7.7)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.8 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).

BID: twice daily; QD: once daily.

[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.4.3 心電図所見

2.7.4.4.3.1 国内試験（2001 試験）

QT 及び QTcF の異常値の要約を表 2.7.4.4-3 に示した。QT 及び QTcF の異常値がそれぞれ 3 例及び 4 例で認められた。1 例で、Grade 3 の心電図 QT 延長が 3 件（Day 169、Day 253 及び Day 337）認められた。本症例の QT 及び QTcF はベースライン時にそれぞれ 516 msec 及び 519 msec、Day 1 にそれぞれ 450 msec 及び 454 msec、ベースラインから最も悪化した時点でそれぞれ 628 msec 及び 599 msec であった。なお、これらの Grade 3 の心電図 QT 延長は徐脈関連事象（2.7.4.2.1.5（2））に含まれている。

表 2.7.4.4-3　心電図の異常値の要約（2001 試験）（Safety Population）

	Brigatinib (N=72)
QT Interval, n(%)	
<Lower Cut-off Point Criteria [a]	0 (0.0)
>Upper Cut-off Point Criteria [b]	3 (4.2)
QTcF Interval, n(%)	
<Lower Cut-off Point Criteria [c]	0 (0.0)
>Upper Cut-off Point Criteria [d]	4 (5.6)

Source: Study 2001 Addendum 1 Table 15.3.4.2 (data cut-off: 22 January 2020).

[a] QT interval of <=50 msec.

[b] QT interval of >=460 msec.

[c] QTcF interval of <=50 msec.

[d] QTcF interval of 1) >=500 msec or, 2) QTcF interval of >=450 msec with >=30 msec change from baseline.

2.7.4.4.3.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

心電図パラメータの要約を表 2.7.4.4-4 に示した。

（1）201 試験

201 試験では、QTcF のベースラインから 60 msec 超の延長が 11.8%に認められた。ベースラインで 500 msec 以下であった QTcF がベースライン後に 500 msec を超えた患者はいなかった。有害事象としては、心電図 QT 延長（基本語）が 7.3%で発現した（5.3.5.3-6　表 89.3.2.13）。Grade 3 以上の心電図 QT 延長は 1 例（0.9%）に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.5.1）。

（2）301 試験

301 試験の本剤群では、QTcF のベースラインから 60 msec 超の延長が 8.1%に認められた。ベースラインで 500 msec 以下であった QTcF がベースライン後に 500 msec を超えた患者は本剤群（1.5%）でクリゾチニブ群（6.6%）と比較して少なかった。有害事象としては、心電図 QT 延長（基本語）が本剤群の 5.1%で発現した（5.3.5.3-6　表 89.3.2.13）。Grade 3 以上の心電図 QT 延長は本剤群の 2 例（1.5%）に認められた（5.3.5.3-6　表 89.3.2.5.1）。

表 2.7.4.4-4　心電図の異常値の要約（301 試験及び 201 試験）（Treated Population）

	Study 301		Study 201	Total Brigatinib (301 + 201) [a]
	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 136) n (%)	Crizotinib 250 mg BID (N = 137) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110) n (%)	Brigatinib 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 246) n (%)
QT interval (ms)				
>500 and baseline ≤500	2 (1.5)	9 (6.6)	0	2 (0.8)
QTcF maximum change on treatment				
No increase	15 (11.0)	9 (6.6)	11 (10.0)	26 (10.6)
1 to <30 ms	63 (46.3)	61 (44.5)	57 (51.8)	120 (48.8)
30-60 ms	41 (30.1)	50 (36.5)	24 (21.8)	65 (26.4)
>60 ms	11 (8.1)	13 (9.5)	13 (11.8)	24 (9.8)
QTcF (ms)				
>500 and baseline ≤500	4 (2.9)	3 (2.2)	3 (2.7)	7 (2.8)
>480 and baseline ≤480	8 (5.9)	7 (5.1)	7 (6.4)	15 (6.1)
>450 and baseline ≤450	25 (18.4)	32 (23.4)	20 (18.2)	45 (18.3)

Source: 5.3.5.3-6 Table 89.3.7.9 (data cut-off: Study 201: 29 September 2017, Study 301: 28 June 2019).
BID: twice daily; QD: once daily; QTcF: QT interval with Fridericia correction method.
[a] Patients in Study 201 and 301 only.

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2001 試験では、部分集団解析は行わなかった。部分集団については試験間の併合解析は行わず、201 試験の年齢（65 歳未満／65 歳以上）、性別、人種（アジア人／非アジア人）による解析、及び 301 試験の年齢、人種による解析を示した。201 試験の部分集団解析は 2017 年 9 月 29 日データカットオフ時点では実施していないため、2016 年 5 月 31 日データカットオフの試験成績を用い、B 群（本剤 90 mg QD→180 mg QD 群）に加えて A 群（本剤 90 mg QD 群）を解析対象に含めた。

2.7.4.5.1.1 年齢

（1）201 試験

Safety Population の 65 歳未満の 167 例及び 65 歳以上の 52 例を対象として年齢による部分集団解析を行った。有害事象の発現割合は 65 歳未満（99.4%）と 65 歳以上（100%）で同程度であった。65 歳未満で 65 歳以上よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）はなかった。65 歳以上で 65 歳未満よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は、浮動性めまい（それぞれ 19.2%、7.8%）であった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.1.4）。

Grade 3 以上の有害事象は、65 歳以上（61.5%）で 65 歳未満（48.5%）よりも多く認められた。65 歳未満で 65 歳以上よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）はなかった。65 歳以上で 65 歳未満よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、悪性胸水（それぞれ 7.7%、0.6%）であった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.1.5）。

（2）301 試験

本剤群の Treated Population の 65 歳未満の 92 例及び 65 歳以上の 44 例を対象として年齢による部分集団解析を行った。有害事象の発現割合は 65 歳未満（98.9%）と 65 歳以上（100%）で同程度であった。65 歳未満で 65 歳以上よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は、血中 CPK 増加（それぞれ 54.3%、29.5%）、高血圧（それぞれ 37.0%、20.5%）、頭痛（それぞれ 27.2%、9.1%）及び上気道感染（それぞれ 16.3%、2.3%）であった。65 歳以上で 65 歳未満よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は、呼吸困難（それぞれ 29.5%、16.3%）、無力症（それぞれ 27.3%、9.8%）及び貧血（それぞれ 20.5%、1.1%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.3.1.1）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満（67.4%）が 65 歳以上（84.1%）より低かった。65 歳以上で 65 歳未満よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、貧血（それぞれ 9.1%、0%）であった。65 歳未満で 65 歳以上よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、血中 CPK 増加（それぞれ 28.3%、15.9%）及び高血圧（それぞれ 14.1%、6.8%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.3.1.2）。

2.7.4.5.1.2 性別

201 試験の Safety Population の女性 123 例及び男性 96 例を対象として性別による部分集団解析を行った。有害事象の発現割合は女性（100%）と男性（99.0%）で同程度であった。女性で男性よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は、悪心（それぞれ 45.5%、31.3%）、嘔吐（それぞれ 35.0%、17.7%）及び咳嗽（それぞれ 40.7%、15.6%）であった。男性で女性よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）はなかった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.2.4）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は女性（50.4%）と男性（53.1%）で同程度であった。女性で男性よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）はなかった。男性で女性よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は新生物進行（それぞれ 12.5%、7.3%）及び肺臓炎（それぞれ 6.3%、0%）であった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.2.5）。

2.7.4.5.1.3 人種

（1）201 試験

Safety Population のアジア人 69 例及び非アジア人 150 例を対象として人種による部分集団解析を行った。有害事象の発現割合はアジア人（100%）と非アジア人（99.3%）で同程度であった。アジア人で非アジア人よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）はアミラーゼ増加（それぞれ 21.7%、8.7%）であった。非アジア人でアジア人よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は悪心（それぞれ 44.0%、29.0%）及び下痢（それぞれ 33.3%、23.2%）、筋痙縮（それぞれ 21.3%、5.8%）であった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.3.4）。

Grade 3 以上の有害事象は非アジア人（57.3%）でアジア人（39.1%）よりも多く認められた。アジア人で非アジア人よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）はなかった。非アジア人でアジア人よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、新生物進行（それぞれ 12.7%、2.9%）及び血中 CPK 増加（それぞれ 8.0%、2.9%）であった（5.3.5.3-4　表 14.3.3.3.5）。

（2）301 試験

本剤群の Treated Population のアジア人 59 例及び非アジア人 77 例を対象として人種による部分集団解析を行った。有害事象の発現割合はアジア人（98.3%）と非アジア人（100%）で同程度であった。アジア人で非アジア人よりも多く発現した本剤群の有害事象（絶対差 10%以上）は、ALT 増加（それぞれ 28.8%、15.6%）、そう痒症（それぞれ 27.1%、11.7%）、発疹（それぞれ 25.4%、6.5%）、口腔咽頭痛（それぞれ 15.3%、5.2%）、上気道感染（それぞれ 22.0%、3.9%）、血中コレステロール増加（それぞれ 13.6%、1.3%）、紅斑性皮疹（それぞれ 11.9%、1.3%）及び倦怠感（それぞれ 10.2%、0%）であった。非アジア人でアジア人よりも多く発現した有害事象（絶対差 10%以上）は、悪心（それぞれ 37.7%、20.3%）、疲労（それぞれ 24.7%、11.9%）、上咽頭炎（それぞれ 13.0%、1.7%）、高コレステロール血症（それぞれ 10.4%、0%）、徐脈（それぞれ 13.0%、1.7%）、腹痛（それぞれ 18.2%、6.8%）及び無力症（それぞれ 23.4%、5.1%）であった（5.3.5.3-6　表 89.3.3.2.1）。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、アジア人（67.8%）が非アジア人（76.6%）より低かった。アジア人で非アジア人よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、血中 CPK 増加（それぞれ 32.2%、18.2%）、ALT 増加（それぞれ 6.8%、1.3%）及び AST 増加（それぞれ 6.8%、1.3%）であった。非アジア人でアジア人よりも多く発現した Grade 3 以上の有害事象（絶対差 5%以上）は、血中 ALP 増加（それぞれ 5.2%、0%）であった（5.3.5.3-6 表 89.3.3.2.2）。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害及び腎機能障害

2001 試験、201 試験、301 試験では、中等度又は重度の肝機能障害を有する患者、及び重度の腎機能障害を有する患者を除外した。これらの試験では以下に該当する患者を登録した。

- ALT 又は AST が ULN の 2.5 倍以下（肝転移が認められる場合は ULN の 5 倍以下）
- 血清中の総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群患者の場合は ULN の 3.0 倍未満）
- 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下

肝機能障害患者を対象とした AP26113-15-107 試験（107 試験：5.3.3.3-2）及び腎機能障害患者を対象とした AP26113-15-108 試験（108 試験：5.3.3.3-3）を実施した。107 試験及び 108 試験の結果に基づいて、肝機能障害患者又は腎機能障害患者に対する本剤の推奨用法・用量を以下とした。

- 軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者では、本剤の用量調整は不要である。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者では、健康被験者と比較して、非結合形ブリグチニブの AUC_{∞}が 37%増加した。そのため、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）では、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必要がある。
- 軽度又は中等度の腎機能障害患者では、本剤の用量調整は不要である。重度の腎機能障害患者では、非結合形ブリグチニブの AUC_{∞}は健康被験者と比較して 92%増加した。そのため、重度腎機能障害患者では、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必要がある。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 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）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

2.7.4.5.3.1 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。

2.7.4.5.3.2 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。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の作用機序及び動物での所見から、本剤を妊婦、又は妊娠可能な女性パートナーがいる男性患者に投与した場合に胎児に対して有害である可能性がある。妊婦、又は男性患者の本剤投与中に妊娠した女性パートナーを対象とした本剤の臨床試験データはない。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験の結果からは、全身性浮腫、無眼球、前肢の過屈曲、四肢の小型化／短縮／湾曲、多発性肋骨癒合、肩甲骨湾曲、臍帯ヘルニア、腹壁裂といった催奇形性を含む胚毒性が生じることが明らかになっている（2.4.4.6）。

2001 試験（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）及び 301 試験（2019 年 6 月 28 日データカットオフ）では妊娠の報告はなかった。201 試験（2017 年 9 月 29 日データカットオフ）ではパートナーの妊娠が 1 件認められた。

(1) 症例番号 [redacted] : パートナーの妊娠

患者の投与中止は Day 596 であり、患者のパートナーが Day 669 に出産した（帝王切開、女児、身長 54 cm、体重 3.1 kg、Apgar 指数不明）。最終月経の日付は報告されず、妊娠日は不明であった。

当該女性パートナーに、この妊娠による有害事象は報告されなかった。出産、分娩に際し合併症の報告はなかった。胎児／新生児には、先天性異常や健康上の問題は認められなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤はない。過量投与に対する治療は、患者のバイタルサインのモニタリング、臨床状態の観察などの一般的な支持療法となる。

2.7.4.5.5.1 国内試験（2001 試験）

2020 年 1 月 22 日のデータカットオフ時点で、4 件の過量投与が認められた。うち 1 件ではインスリン増加が報告され、本剤の休薬後に回復した。別の 1 件では過量投与の直後に悪心の訴えがあったが、治験責任医師はこの悪心を本剤の投与開始時から発現していた一連の悪心事象の一部であると判断した。他の 2 件では過量投与による有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.5.2 海外試験（201 試験及び 301 試験）

（1）201 試験

2017 年 9 月 29 日のデータカットオフ時点で、4 件の過量投与が認められた。いずれも過量投与による有害事象は認められず、処置は行われなかった。

（2）301 試験

2019 年 6 月 28 日のデータカットオフ時点で、有害事象を伴わない過量投与が 1 件認められた。

2.7.4.5.6 薬物乱用

本申請に含まれる非臨床試験及び臨床試験において、本剤の乱用の可能性についての体系的な検討は実施していない。動物及びヒトの薬物依存の可能性に関する情報はない。有害事象を評価した結果、多幸症、鎮静又は気分変化は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象の可能性を評価する試験又は系統的解析は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、2017 年 4 月に米国、2018 年 11 月に欧州（中央審査方式）にて製造販売承認を取得し、2020 年 4 月現在、48 の国と地域で承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（調査単位期間：2019 年 10 月 28 日～2020 年 4 月 27 日）における製造販売後の出荷数量に基づく推定曝露は、322 人・年であった（累積推定曝露は 1013 人・年）。当該調査単位期間中に新たな安全性及び有効性に関する懸念は認められなかった。これまでに得られた安全性情報の評価結果及びベネフィット・リスク解析結果は、添付文書等の製品情報の改訂及び追加のリスク最小化活動を含むベネフィット・リスクバランスのさらなる検討又は最適化は現時点では不要であるとの結論を支持するものであった。

2.7.4.7 参考文献

[1] Zimmerman H. Drug-induced liver disease. In: Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 428-33.

2.7.4.8 付録

該当なし。