目次

2.7.5 参考文献 2
2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献 2

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 「2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「2.7.2 臨床薬理試験」で使用した参考文献

2.7.2.4 参考文献に記載

2.7.5.3 「2.7.3 臨床的有効性」で使用した参考文献

2.7.3.6 参考文献に記載

2.7.5.4 「2.7.4 臨床的安全性」で使用した参考文献

2.7.4.7 参考文献に記載

目次

略号一覧表 2
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験） 2.7.6.1-1
2.7.6.2 海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験） 2.7.6.2-1
2.7.6.3 海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験） 2.7.6.3-1
2.7.6.4 海外第 1 相試験（AP26113-13-102 試験） 2.7.6.4-1
2.7.6.5 海外第 3 相試験（AP26113-13-301 試験） 2.7.6.5-1
2.7.6.6 海外第 1 相試験（AP26113-13-103 試験） 2.7.6.6-1
2.7.6.7 海外第 1 相試験（AP26113-13-104 試験） 2.7.6.7-1
2.7.6.8 海外第 1 相試験（AP26113-15-105 試験） 2.7.6.8-1
2.7.6.9 海外第 1 相試験（AP26113-15-106 試験） 2.7.6.9-1
2.7.6.10 海外第 1 相試験（AP26113-15-107 試験） 2.7.6.10-1
2.7.6.11 海外第 1 相試験（AP26113-15-108 試験） 2.7.6.11-1
2.7.6.12 海外第 1 相試験（AP26113-16-109 試験） 2.7.6.12-1
2.7.6.13 海外第 1 相試験（AP26113-16-110 試験） 2.7.6.13-1
2.7.6.14 補遺：補遺 1 死亡／重篤な有害事象の詳細 2.7.6.14-1

略号一覧表

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
^{14}C	radiocarbon	－
Ae_t	amount of drug excreted in urine from time 0 to time 1	0 から t 時間までの尿中排泄量
ALCL	Anaplastic large cell lymphoma	未分化大細胞型リンパ腫
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ANOVA	analysis of variance	分散分析
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
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, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	0 時間から無限大時間までの AUC
$AUC_{\infty,u}$	unbound area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	非結合形ブリグチニブの AUC_∞
$AUC_{extrap}\%$	the area under the curve from the last quantifiable concentration to infinity calculated using the observed value of the last quantifiable concentration, expressed as a percentage of AUC_∞	AUC 外挿分率
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration	0 時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの AUC
$AUC_{last,u}$	unbound rea under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last quantifiable concentration	非結合形ブリグチニブの AUC_{last}
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
BMI	body mass index	体格指数
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CI	confidence intervals	信頼区間
CL/F	apparent clearance after extravascular administration	見かけの全身クリアランス
CL_R	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum observed plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	unbound maximum observed plasma concentration	非結合形ブリグチニブの C_{max}
cMRI	contrast enhanced, T1 weighted magnetic resonance imaging	—
CNS	central nervous system	中枢神経系
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response	完全奏効
CRF	case report form	症例報告書
CT	computed tomography	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準

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）
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DLCL	diffuse large-cell lymphoma	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECG	electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
eCRF	electronic case report form	電子症例報告書
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EOPE	early-onset pulmonary event	投与初期に発現する肺関連事象
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	－
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D-5L	the 5-level version of the EuroQol 5-dimensional questionnaire	－
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FAS-P	a subset of the FAS population consisting of first 47 patients in the main cohort of the refractory expansion part	FAS のうち、再燃例対象拡大パートのメインコホートにおける最初の 47 例の患者
FDA	Food and Drug Administration (United States)	米国食品医薬品局
$f_{e,t}$	fraction of the dose excreted (%) from time zero to time t	0 から t 時間までの累積尿中排泄率
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
λ_z	terminal disposition phase rate constant	見かけの終末消失相の消失速度定数
HBV	hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRQOL	health-related quality-of-life	健康関連 QOL
iDCR	intracranial disease control rate	頭蓋内病勢コントロール率
IDMC	independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
iDOR	intracranial duration of response	頭蓋内奏効期間
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IMT	inflammatory myofibroblastic tumor	炎症性筋線維芽細胞腫瘍
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
K_{el}	terminal elimination rate constant	見かけの終末消失相の消失速度定数
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MRT	mean residence time	平均滞留時間
$MRT_{\infty,ev}$	mean residence time after extravascular administration, calculated using the observed value of the last quantifiable concentration	0 時間から無限大時間までの平均滞留時間

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）
$MRT_{last,ev}$	mean residence time after extravascular administration from time 0 to time of last quantifiable concentration	0時間から最後に定量下限を上回った濃度が測定された時間までの平均滞留時間
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準
NSCLC	non-small-cell lung cancer	非小細胞肺癌
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)	－
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	－
PP	per-protocol	治験実施計画書に適合した
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
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
QLQ-LC13	Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module	－
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval time in ECG	心電図におけるQ波からT波までの時間
QTcF	QT interval corrected for heart rate by Fridericiqa's equation	Fridericia法による補正QT間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
ROS1	c-ros oncogene 1	－
RP2D	recommended Phase 2 dose	第2相推奨用量
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SRS	stereotactic radiosurgery	定位手術的照射
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与後に発現した有害事象
$t_{1/2z}$	terminal disposition phase half-life	終末消失相の半減期
t_{max}	time of first occurrence of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
ULN	upper limit of normal	基準値上限
V_z/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WBRT	whole brain radiation therapy	放射線の全脳照射
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

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

項番号	試験番号、相 （実施地域） ステータス 添付資料番号	対象 試験デザイン	主目的	用法・用量	登録被験者数	評価 ／ 参考
2.7.6.11	AP26113-15-108 第 1 相 （海外） 終了 5.3.3.3-3	慢性腎機能障害患者及びマッチングした健康被験者 オープン、単回投与、並行群間	・慢性腎機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ 90 mg の薬物動態を比較し、評価する。	ブリグチニブ 1×90 mg 錠を経口投与	合計 16 例 健康被験者 8 例 重度腎機能障害患者 8 例	参考
2.7.6.12	AP26113-16-109 第 1 相 （海外） 終了 5.3.3.4-2	健康被験者 オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー	・健康被験者を対象として、市販予定製剤 90 mg 錠を高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与した際の、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する。	ブリグチニブ 180 mg（2×90 mg 錠）を経口投与	24 例	参考
2.7.6.13	AP26113-16-110 第 1 相 （海外） 終了 5.3.1.2-2	健康被験者 オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー	・健康被験者に同用量を投与した際の、ブリグチニブ 30 mg 錠と 180 mg 錠の生物学的同等性を検討する。	ブリグチニブ 6×30 mg 錠又は 1×180 mg 錠を経口投与	36 例	参考

ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、BID：1 日 2 回、DLT：用量制限毒性、EGFR：上皮細胞増殖因子受容体、IRC：独立画像評価委員会、MTD：最大耐量、NSCLC：非小細胞肺癌、ORR：客観的奏効率、PD：進行、PFS：無増悪生存期間、QD：1 日 1 回、RP2D：第 2 相推奨用量、TKI：チロシンキナーゼ阻害剤

* Brigatinib-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及び TKI 未治療例対象拡大コホートから構成されるが、本申請では安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートにおける試験計画及び主要解析結果（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）のみを記載した。

2.7.6.1 国内第 2 相試験（Brigatinib-2001 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-1（評価）

治験の標題

A Single-Arm, Multicenter, Phase 2 Study of Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

治験実施医療機関

国内、28 施設（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患者登録があった施設）

試験期間

2018 年 1 月 29 日～2020 年 1 月 22 日（データカットオフ）

試験の種類

第 2 相

2.7.6.1.1 試験方法

本治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。本申請では安全性評価リードインパート及び再燃例対象拡大パートを対象とした主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）及び追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）の成績を添付した。試験方法についても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載した。なお、以降は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。

2.7.6.1.1.1 試験の目的

主目的

進行期の日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者における本剤の有効性を評価する。

・再燃例患者における ORR を評価する。

副目的

本治験の副目的は以下のとおりとする：

・日本人患者における臨床用量を確認する。

・DOR、PFS、DCR、奏効までの期間及び OS に基づき、本剤の有効性を評価する。

・ベースライン時に頭蓋内病変を有する患者における iORR、iDOR 及び iPFS に基づき、本剤の頭蓋内での有効性を評価する。

・HRQOL 及び肺癌症状に関する PRO について、EORTC QLQ-C30（第 3.0 版）及び肺癌モジュール QLQ-LC13、並びに EQ-5D-5L を用いて評価する。

・日本人患者における本剤の PK を評価する。

安全性目的

本剤の安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

本剤の有効性又は耐性における分子生物学的予測因子を探索する。

2.7.6.1.1.2 試験デザイン

本治験は、進行期の日本人 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とし、本剤の有効性及び安全性を評価する、安全性評価リードインパートを含む非ランダム化、多施設共同、第 2 相非盲検試験である。

安全性評価リードインパートでは組入れ患者における ALK 阻害剤の前治療数を問わない（未治療も含む）。ただし、最初の 3 例の DLT Evaluable な患者での Cycle 1 の期間中の DLT の発現が 1 例以下であったと治験責任医師又は治験分担医師によって確認された後に、ALK 阻害剤未治療の患者の登録を可能とする。

再燃例対象拡大パートは、ALK 阻害剤の治療歴に基づくメインコホート及びサブコホートで構成される。

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における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、並びに 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。サブコホートには最大 20 例を組み入れる。

本剤の用量は、最初の 7 日間を 90 mg、その後 180 mg に増量し、1 日 1 回、経口投与する（90 mg QD→180 mg QD）。28 日を 1 サイクルとする。安全性評価リードインパートでは、90 mg QD→180 mg QD の忍容性を確認する。忍容可能と判断した場合は、それ以降の拡大パートの登録患者にも 90 mg QD→180 mg QD を用いて投与する。

治験責任医師又は治験分担医師の評価による RECIST 第 1.1 版に基づく PD、忍容不能な毒性の発現、患者による同意撤回、又はその他の理由による中止に至るまで投与を継続する。患者に引き続き臨床上の明らかなベネフィットがある場合は、RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任医師又は治験分担医師による PD 判定にかかわらず、患者に対して忍容可能な用量で本剤の投与を継続できる。本投与継続については、治験責任医師及び治験依頼者の project clinician（又は指名された者）が協議のうえで合意する必要がある。

（1）安全性評価リードインパート

9 例の DLT Evaluable な患者を、安全性評価リードインパートに登録する。安全性評価リードインパートの患者は、原則として Cycle 1 期間中は入院することとし（1～10 日目及び 22～23 日目の入院を必須とする）、安全性及び忍容性評価のため患者の状態を詳細に観察する。これらの患者に対しては、PK 評価のため、血液検体を頻回に採取する。

安全性評価リードインパートの患者には本剤 90 mg QD→180 mg QD を投与する。何らかの理由により患者が DLT Evaluable でないと判断される場合には、患者を補充する。

Cycle 1 における DLT に基づき、90 mg QD→180 mg QD の忍容性を決定する。安全性評価リードインパートの最初の DLT Evaluable な患者 9 例のうち、DLT の発現が 2 例以下であった場合、拡大パートに登録される患者に 90 mg QD→180 mg QD を用いる。拡大パートへの移行開始は、その時点までに得られる、総合的な安全性及び PK 成績に基づき、IDMC の提言

に従い決定する。安全性については、DLT に加え、DLT Evaluable でない患者で認められた有害事象を含め、安全性評価リードインパートで認められた全ての有害事象を評価したうえで拡大パートへの移行の可否を判断する。

（2）拡大パート

再燃例対象拡大パートでは患者を外来で管理することを可能とし、実施医療機関を約 40 施設まで拡大する。安全性評価リードインパートで実施する PK 用血液検体の頻回採取は、再燃例対象拡大パートの患者では行わない。

外来管理では、患者は Cycle 1 の 1、8 及び 15 日目、Cycle 2 以降の各 Cycle の 1 日目に、実施医療機関に来院する。腫瘍評価は Cycle 3 の 1 日目から Cycle 15 の 1 日目までは 2 Cycle ごと、その後本剤の最終投与まで 3 Cycle ごとに実施する。PD に至らずに投与を中止した患者では、PD 又は他の全身抗悪性腫瘍療法の開始まで、本剤の投与を継続した場合と同じ時点での腫瘍評価を実施しなければならない。

2.7.6.1.1.3 対象及び組入れ基準

（1）選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を本治験に登録する：

1）同意取得時に 20 歳以上の日本人男性又は女性。

2）将来の治療に不利益を被ることなく、いつでも同意を撤回できることを理解したうえで、治験に関連した手順（標準的な医療行為は除く）を実施する前に、自由意思で書面による同意を示すことができる者。

3）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 であること。

4）以下で定める *ALK* 融合遺伝子陽性の記録を有する者。

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では以下の 2 つの基準のうちの 1 つを満たすこと：

・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。なお、ニチレイ Histofine ALK iAEP キット“のみ”により *ALK* 融合遺伝子陽性と判断された場合は、中央検査機関による Vysis ALK Break Apart FISH 検査に適切な腫瘍組織の提出を治験依頼者が要求することがある。

・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。登録に先立ち *ALK* 融合遺伝子の中央検査の結果は必要ない。

5）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は、ALK 阻害剤の治療歴に基づくメインコホート及びサブコホートで構成される。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47例を登録する。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最大20例登録する。

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。

6）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。

注）放射線療法後に明確な画像による進行がない限り、放射線治療済病変を標的病変としないこと。以下の場合は脳病変を標的病変としないこと：1）3ヵ月以内に放射線のWBRT歴を有する、2）SRS歴又は外科的切除歴を有する。

7）抗悪性腫瘍療法の前治療に関連する毒性がNCI CTCAE第4.03版のGrade 1以下に回復した者。

注）投与に関連した脱毛症は許容される。

8）3ヵ月以上の余命が期待できる者。

9）以下の基準を満たす適切な臓器及び血液学的機能を有する者：

a. ALT及びASTがULNの2.5倍以下。ただし、ALT及びASTの上昇が、肝臓の転移性病変の存在によると考えられる場合、ULNの5倍まで許容される。

b. 血清総ビリルビンがULNの1.5倍以下（ジルベール症候群の患者ではULNの3.0倍未満）

c. 血清クレアチニンがULNの1.5倍未満。クレアチニンの値がULNの1.5倍以上の患者では、Cockcroft-Gault式でのクレアチニンクリアランス推定値が30 mL/分以上の場合、患者を適格とする。

d. 血清リパーゼがULNの1.5倍以下、及び血清アミラーゼがULNの1.5倍以下。

e. 好中球絶対数が1.5×10^9/L以上。

f. 血小板数が75×10^9/L以上。

g. ヘモグロビンが9 g/dL以上。

h. 酸素療法を実施しない状態での経皮的酸素飽和度が94%以上（酸素療法が必要な患者は除外する）。

10）ECOG performance statusが2以下である者。

11）以下の条件を満たす者：

a. 女性の場合：

・スクリーニング開始前に1年以上の閉経状態にある。又は、

・避妊手術を受けている。又は、

・妊娠可能な女性は、同意取得時から治験薬最終投与4ヵ月後まで一つの非常に効果的な非ホルモン避妊法と一つの有効なバリア法による避妊法を同時に2つ講じることに同意する。又は、

・患者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、同意取得時から治験薬最終投与4ヵ月後まで性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：カレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用

する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕。

b. 男性の場合〔避妊手術（精管切除術）の有無にかかわらない〕：

・試験治療期間中及び治験薬最終投与 4 ヵ月後まで有効なバリア法による避妊法を行うことに同意する。又は、

・患者のライフスタイルに合致する（通常の生活習慣で性交渉をしない）場合は、試験治療期間中及び治験薬最終投与 4 ヵ月後まで性交渉を完全に避けることに同意する〔周期的な禁欲法（例：女性パートナーのカレンダー法、排卵法、基礎体温法、排卵後を考慮した避妊法等）、コンドームのみ、抜去法、殺精子剤のみの方法及び授乳性無月経を利用する方法は避妊の方法として適切ではない。女性と男性のコンドームは同時に使用しない。〕。

12）計画された来院日及び治験手順に従う意思及び能力のある者。

（2）除外基準

以下の除外基準のいずれかに該当する患者を本治験の登録対象としない：

1）以下に該当する治療歴を有する者。

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。

2）再燃例対象拡大パートのみ：3 剤以上の ALK 阻害剤の治療歴を有する者。

注）安全性評価リードインパートでは組入れ患者における ALK 阻害剤の前治療数を問わない（未治療も含む）。ただし、最初の 3 例の DLT 評価可能な被験者のうちサイクル 1 の期間中の DLT 発現が 1 例以下であったと治験責任医師又は治験分担医師によって確認された後に、ALK 阻害剤未治療の患者の登録を可能とする。

3）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。

4）局所進行性又は転移を有する疾患に対する 2 レジメン以上（安全性評価リードインパートでは 4 レジメン以上）の全身抗悪性腫瘍療法（ALK 阻害剤以外）の治療歴を有する者。

注）1 サイクル以上投与された場合に 1 回の全身抗悪性腫瘍療法レジメンとカウントする。維持療法として使用された新規抗悪性腫瘍剤は、過去に初期の抗悪性腫瘍療法として使用されたことがある場合を除き、新規レジメンとしてカウントする。本剤初回投与前 12 ヵ月以内に完了した術前補助又は術後補助全身抗悪性腫瘍療法は、前治療レジメンとしてカウントする。

5）本剤の初回投与前 30 日又はその有効成分の半減期の 5 倍（いずれか長い方）以内に他の治験薬の投与を受けた者。

6）本剤の初回投与前 14 日以内に化学療法又は放射線療法（SRS 又は体幹部定位放射線治療を除く）を受けた者。

7）本剤の初回投与前 30 日以内に抗腫瘍モノクローナル抗体の投与を受けた者。

8）本剤の初回投与前 7 日以内に強力な CYP3A 阻害薬、強力又は中程度の CYP3A 誘導薬の全身投与を受けた者。

9）本剤の初回投与前 30 日以内に大手術を受けた者。ただし、静脈内カテーテル又は侵襲の少ない生検等の処置は除く。

10）NSCLC 以外の原発性悪性腫瘍の診断を受けた者。ただし、適切かつ根治的な治療が行われた以下を除く：非黒色腫皮膚癌、子宮頸癌 in situ、限局性前立腺癌、又は 3 年以上治癒状態にあるその他の悪性腫瘍を有する者。

11）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。

注）CNS 転移により患者の神経症状又は徴候が悪化傾向にある場合、局所療法を実施し、本剤の初回投与前 7 日間にわたり神経学的に安定していなければならない（症状コントロールのためのステロイド増量又は抗けいれん薬使用を必要としない）。

12）脊髄圧迫を有する者（症候性又は無症候性で、X 線画像により検出）。無症候性の軟膜疾患を有し、脊髄圧迫を有さない場合は可とする。

13）ILD〔間質性肺臓炎、肺臓炎、放射線肺臓炎、薬剤性肺臓炎、器質化肺炎及び肺胞隔炎を含む〕を有する又は既往のある者。

14）特に以下に示す顕著で、コントロール不良な、又は活動性の心疾患を有する者（以下に限定されない）：

a. 本剤初回投与前 6 ヵ月以内の心筋梗塞
b. 本剤初回投与前 6 ヵ月以内の不安定狭心症
c. 本剤初回投与前 6 ヵ月以内のうっ血性心不全
d. 適切な薬物治療の実施にもかかわらずコントロール不良な心房性不整脈
e. 心室性不整脈（心室性頻脈、心室細動又はトルサード・ド・ポアント等）の既往（心室性期外収縮を有する者は可）
f. 本剤初回投与前 6 ヵ月以内の脳血管障害又は一過性脳虚血発作

15）コントロール不良な高血圧を有する者。高血圧を有する患者はスクリーニング時点で治療を開始しており、血圧が適切にコントロールされていなければならない。

16）進行中又は活動性の感染症を有する者〔抗生物質の静脈内投与を要する（これに限定されない）〕。

17）HIV 感染の既往がある者。既往がなければ検査を必要としない。

18）B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性、HBV 又は HCV の検出が確認されている者。

注）B 型肝炎ウイルスコア抗体又は B 型肝炎ウイルス表面抗体が陽性の患者は登録可能であるが、HBV 量は検出限界未満でなくてはならない。HCV 抗体陽性の患者も登録可能であるが、HCV 量は検出限界未満でなくてはならない。

19）吸収不良症候群、又は本剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある他の胃腸疾患を有する者。

20）ブリグチニブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往又は疑いがある者。

21）授乳婦又はスクリーニング期間中に血清妊娠検査で陽性となった女性。

注）授乳中の女性は、授乳を中止したとしても除外する。

22）治験責任医師又は治験分担医師により、患者の安全性を脅かす又は本剤の評価を妨げる可能性のある状態又は疾患を有すると判断された者。

2.7.6.1.1.4 計画被験者数

計画被験者数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最大 67 例（メインコホート 47 例、サブコホート最大 20 例）とする。

2.7.6.1.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬はブリグチニブとして 30、90 又は 180 mg を含有する経口フィルムコート錠にて供給した。本治験では、本剤を単剤で 7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD で経口投与する（90 mg QD→180 mg QD）。

治験責任医師又は治験分担医師の評価による RECIST 第 1.1 版に基づく客観的 PD、忍容不能な毒性の発現、患者による同意撤回、又はその他の理由による中止に至るまで投与を継続する。患者に引き続き臨床上の明らかなベネフィットがある場合は、PD 判定にかかわらず、忍容可能な用量で本剤の投与を継続できる。

2.7.6.1.1.6 評価項目及び評価基準

（1）評価項目

1）主要評価項目

再燃例対象拡大パートにおけるメインコホートでの RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定により確定した ORR

2）副次評価項目

① 有効性評価項目

- RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定により確定した ORR
  注：再燃例対象拡大パートにおけるメインコホートでの ORR は主要評価項目として評価する。
- RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任医師又は治験分担医師判定により確定した ORR
- RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による DOR
- RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による PFS
- RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による DCR
- RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による奏効までの期間
- OS
- 頭蓋内有効性評価のための改変 RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による CNS の奏効（測定可能な CNS 転移を有する患者での iORR 及び iDOR、並びに全患者での iPFS）
- 治療期間
- HRQOL スコア及び肺癌症状に関する PRO〔EORTC QLQ-C30（第 3.0 版）及び肺癌モジュール QLQ-LC13 並びに EQ-5D-5L による評価〕
  注：HRQOL 及び PRO は安全性評価リードインパートでは評価しない。

② PK 評価項目

・Cycle 1 の 1 及び 22 日目におけるブリグチニブの C_{max}、t_{max} 及び AUC（安全性評価リードインパートのみ）

3）安全性評価項目

・TEAE が認められた患者数及び割合
・Grade 3 以上の TEAE が認められた患者数及び割合
・重篤な TEAE が認められた患者数及び割合
・TEAE により本剤の投与中止に至った患者数及び割合
・安全性評価リードインパートの Cycle 1 中に DLT が認められた患者数

4）探索的評価項目

・前治療の ALK 阻害剤別の RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定により確定した ORR
・Cycle 1 の 22 日目におけるブリグチニブの CL/F
・Cycle 2 後のブリグチニブのトラフ濃度
・代謝物 AP26123 の PK パラメータ及びトラフ濃度
・腫瘍組織 DNA 及び血漿中の循環腫瘍 DNA からの本剤による有効性及び耐性の分子生物学的予測因子

（2）評価基準

1）有効性

治験責任医師又は治験分担医師、及び IRC により RECIST 第 1.1 版に基づく効果判定を実施する。IRC 判定による結果を用いて主要解析を実施する。

2）安全性

毒性は NCI CTCAE 第 4.03 版に従い評価する。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 段階で行う。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する。

2.7.6.1.1.7 統計手法

（1）被験者数の設定根拠

1）安全性評価リードインパート

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。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 評価可能な患者数が 9 例であれば十分と考えた。

2）再燃例対象拡大パート

① メインコホート

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。

② サブコホート

サブコホートの患者数は 20 例を上限とする。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する（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 を用いて示す。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）として定義する。

主要解析集団では 2 ステージのデザインを使用する。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る。Englert の H1-minimax デザインに従い、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する。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する。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する。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。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。

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する。主要解析時点で客観的奏効が確定した患者数が、表 2.7.6.1-1 に示した中間解析時の ORR 患者数に対応する主要解析時の ORR 患者数以上である場合に、本剤が十分な有効性を示したことが確認される。なお、最初の 29 例は中間解析時の有効性評価を利用する。

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する。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する。Time-to-event データは Kaplan-Meier 法を用いて要約し、Kaplan-Meier プロットを示す。四分位点及び特定の時点での Kaplan-Meier 推定値及び 95% CI を算出する。

安全性は 1 回以上本剤の投与を受けた患者を対象に解析する。

表 2.7.6.1-1　主要解析における確定 ORR の最小患者数

中間解析時の ORR 患者数	主要解析時の ORR 患者数
4/29	13/47
5/29	13/47
6/29	13/47
7/29	13/47
8/29	13/47
9/29	12/47

2.7.6.1.2 試験成績

20[redacted]年 4 月 17 日時点のデータを用いて中間解析を実施した結果、客観的奏効が確定した患者数は 29 例中 7 例であり有効性及び無益性の判断基準には該当せず、IDMC により試験継続を推奨された。試験成績として、次項以降に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患者を対象とした主要解析の結果（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）を記載した。

2.7.6.1.2.1 患者の内訳

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。

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可能としたが、登録された 9 例全例が ALK-TKI による治療歴を有していた。したがって、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 2.7.6.1-2 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　治験総括報告書　表 15.1.13）。

表 2.7.6.1-2　患者の内訳

	Patients in the main cohort	All patients
Patients who signed ICF, n	–	79
Eligible for enrollment, n(%)	–	72 (91.1)
Not eligible for enrollment, n(%)	–	7 (8.9)
Number of Patients Analyzed, n	47	72
Study treatment, n(%)		
Ongoing	19 (40.4)	28 (38.9)
Discontinued	28 (59.6)	44 (61.1)
Primary reason for treatment discontinuation, n (%) [a]		
Death	0 (0.0)	0 (0.0)
AE	2 (7.1)	3 (6.8)
Progressive disease	25 (89.3)	40 (90.9)
Withdrawal by patient	1 (3.6)	1 (2.3)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Follow-up (months)		
Median	10.00	10.60
Min, max	1.5, 16.2	1.5, 19.6

Source: Study 2001 Table 15.1.3, Table 15.1.5, Table 15.1.5.1, Table 15.1.7.3, Table 15.1.13, Table 15.1.13.1.
ICF: informed consent form; AE: adverse event.
[a] Percentages are based on the number of patients discontinued.

2.7.6.1.2.2 患者背景

（1）患者背景

患者背景を表 2.7.6.1-3 に記載した。FAS では、年齢の中央値は 53.0 歳で、男性が 44.4%、女性が 55.6%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。

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。97.2%の患者が試験登録時にステージ IV であった。初回診断時から治験薬投与開始までの期間の中央値は 28.85 ヵ月であった。非喫煙者は FAS の 51.4%（37/72 例）であり、*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。97.2%の患者が NSCLC 組織学的分類において腺癌を有していた。スクリーニング時の CNS 病変は 44.4%の患者（32/72 例）に認められた。

表 2.7.6.1-3　患者背景

	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<= - <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)
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)		
Median	26.40	28.85
Minimum, Maximum	9.2, 95.6	5.1, 112.3

Source: Study 2001 Table 15.1.8.2, Table 15.1.8.3 (data cut-off: 26 September 2019).
CNS: central nervous system; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: full analysis set; NSCLC: non-small cell lung cancer.

(2) ベースラインの ALK 融合遺伝子の状態

72 例全てが中央検査機関又は治験実施医療機関で確認された *ALK* 融合遺伝子陽性結果を有していた。ベースラインにおける ALK KD の二次変異として、G1202R 変異は 3 例に認められた。その他の変異は 11 例に認められ、その内訳は L1196M（3 例）、I1171N（2 例）、I1171S（1 例）、V1180L（1 例）、G1202del（1 例）、E1210K（1 例）、不明（2 例）及びその他（3 例）であった。

（3）前治療に使用された ALK-TKI

ALK-TKI の前治療歴を表 2.7.6.1-4 に示した。全体で最も多かった ALK-TKI の前治療の内訳は、アレクチニブのみ 39 例（54.2 %）であり、次いでアレクチニブ及びクリゾチニブ 12 例（16.7%）、アレクチニブ及びセリチニブ 9 例（12.5%）、クリゾチニブのみ 8 例（11.1%）であった。再燃例対象拡大パートのメインコホート（FAS-P）47 例に限定すると、ALK-TKI の前治療の内訳は、アレクチニブのみ 35 例（74.5%）、アレクチニブ及びクリゾチニブ 12 例（25.5%）であった。安全性リードインパートの 1 例にのみ ALK-TKI として 3 剤の前治療歴があり、その内訳はクリゾチニブ、アレクチニブ及びセリチニブであった。

表 2.7.6.1-4　ALK-TKI の前治療歴

	FAS-P (N=47)	FAS (N=72)
With History of 1 Prior ALK-TKI Therapy, n(%)		
Alectinib only [a]	35 (74.5)	39 (54.2)
Crizotinib only [b]	–	8 (11.1)
Lorlatinib only [b]	–	2 (2.8)
With History of 2 Prior ALK-TKIs, n(%)		
Crizotinib and Alectinib [a]	12 (25.5)	12 (16.7)
Crizotinib and Ceritinib [b]	–	1 (1.4)
Alectinib and Ceritinib [b]	–	9 (12.5)
Others [c]	–	1 (1.4)

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

ALK: anaplastic lymphoma kinase; FAS: full analysis set; 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. One patient in FAS had received crizotinib, alectinib, and ceritinib.

2.7.6.1.2.3 有効性の評価

（1）全身の有効性

1）ORR

FAS-P における IRC の判定による確定 ORR（主要評価項目）は 30.6%（H1-minimax 2 Stage Design による調整後、95% CI：16.530, 44.165）であった。95% CI の下限値が 15%を上回っており、主目的を達成した。IRC 判定による確定 CR に達した患者は 0 例、確定 PR に達した患者は 14 例であった。

FAS-P における治験責任医師判定による確定 ORR は 36.2%（17/47 例、95% CI:22.671, 51.480）であった。治験責任医師の判定による確定 ORR と IRC の判定による確定 ORR の間に大きな差はみられなかった。

FAS における IRC 判定による確定 ORR は 30.6%（22/72 例、95% CI：20.238, 42.532）であった。

IRC 判定による奏効までの期間（中央値）は短く、FAS-P で 1.906 ヵ月（範囲：1.25～5.59 ヵ月）、FAS で 1.873 ヵ月（範囲：1.25～5.59 ヵ月）であった（表 2.7.6.1-5）。

表 2.7.6.1-5　確定 ORR

Efficacy Parameter	FAS-P N=47	FAS N=72
IRC-Assessed Confirmed ORR [a], n (%)	14 (30.6 [d])	22 (30.6)
95% CI	16.530, 44.165	20.238, 42.532
Investigator-Assessed Confirmed ORR [a], n (%)	17 (36.2)	–
95% CI	22.671, 51.480	–
IRC-Assessed Best Overall Response, n (%)[b]		
Confirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)
Confirmed PR	14 (29.8)	22 (30.6)
SD [c]	23 (48.9)	31 (43.1)
PD	8 (17.0)	17 (23.6)
NE	2 (4.3)	2 (2.8)
IRC-Assessed Time to response (months)		
N	15	22
Median	1.906	1.873
Min, Max	1.25, 5.59	1.25, 5.59

Source: Study 2001 Table 15.2.1, Table 15.2.2, Table 15.2.3.1, Table 15.2.3.2, Table 15.2.4.10, Table 15.2.4.11 (data cut-off: 26 September 2019).

CR: complete response; FAS: full analysis set; FAS-P: full analysis set-P; IRC: independent review committee; NE: not evaluable; ORR: objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response; SD stable disease.

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

[b] For the first 29 patients in FAS-P, their efficacy evaluation at the interim analysis were to be used.

[c] Stable disease was defined as stable disease of at least 6 weeks.

[d] The point estimate was calculated by the method suggested by Kunzmann (2017) with weight function of uniform distribution of [0,1]. Hence, for the first 29 patients in FAS-P population, their efficacy evaluation at the interim analysis were to be used.

2）DCR

IRC の判定による DCR は、FAS-P で 78.7%（37/47 例、95% CI：64.336, 89.297）、FAS で 73.6%（53/72 例、95% CI：61.897, 83.305）であった。

3）DOR

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。

4）PFS

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。

5）OS

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）頭蓋内の有効性

頭蓋内の有効性のうち、iORR 及び iDOR は IRC によりベースラインの測定可能な脳転移病変ありと判定された患者を解析対象とした。ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者は、FAS-P では 47 例中 8 例、FAS では 72 例中 14 例であった。

1）iORR

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者における IRC 判定による確定した iORR は、FAS で 21.4%（95% CI：4.658, 50.798）であった。IRC 判定による頭蓋内最良総合効果として、確定 CR に達した患者は 0 例、確定 PR に達した患者は 3 例であった。（表 2.7.6.1-6）。

表 2.7.6.1-6　確定 iORR（FAS-P 及び FAS のうちベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者）

Efficacy Parameter	FAS-P N=8	FAS N=14
IRC-Assessed Confirmed iORR [a], n(%)	2 (25.0)	3 (21.4)
95% CI	3.185, 65.086	4.658, 50.798
IRC-Assessed Intracranial Best Overall Response, n(%)		
Confirmed CR	0 (0.0)	0 (0.0)
Confirmed PR	2 (25.0)	3 (21.4)
SD	5 (62.5)	10 (71.4)
PD	0 (0.0)	0 (0.0)
NE	1 (12.5)	1 (7.1)

Source: Study 2001 Table 15.2.4.16, Table 15.2.4.17 (data cut-off: 26 September 2019).
CR: complete response; FAS: full analysis set; IRC: independent review committee; NE: not evaluable; PD: progressive disease; PR: partial response; SD: stable disease.
[a] iORR 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.

2）iDOR

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。頭蓋内奏効が認められた 3 例における個々の DOR は 3.7、5.4、11.1 ヵ月であった（2001 試験　治験総括報告書　一覧 16.2.6.5a）。

3）iPFS

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。本治験では、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。

（3）サブグループ解析

1）前治療に使用された ALK-TKI 別にみた ORR

FAS における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）（2001 試験　治験総括報告書　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、3 例にベースラインで G1202R の変異が確認され、その 3 例中 1 例が確定 PR を達成した。また、11 例にベースラインで G1202R 以外の変異が確認され、IRC 判定による確定 ORR は 54.5%（6/11 例、95% CI：23.379, 83.251）であった。この 11 例のうち、確定 PR が認められた 6 例の内訳は、I1171N（1/2 例）、I1171S（1/1 例）、V1180L（1/1 例）、L1196M（3/3 例）、G1202 del（1/1 例）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　治験総括報告書　一覧 16.2.4.7a 及び 16.2.6.5a）。

(4) HRQOL

QLQ-C30 全般的健康スコアは、FAS-P では本剤投与後にわずかに改善が認められ、FAS では本剤投与後も変化はなかった。

QLQ-LC13 肺癌症状スコア（呼吸困難及び咳）は、FAS-P 及び FAS ともに本剤投与後に改善が認められた。

EQ-5D-5L の index スコアは、FAS-P 及び FAS ともに本剤投与後に徐々に改善が認められた。

(5) PK

1）安全性評価リードインパート

C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値（CV%）は、Cycle 1 の 1 日目（90 mg 投与）でそれぞれ 414.0 ng/mL（53.3%）及び 5045 ng·h/mL（45.6%）、並びに 22 日目（180 mg 投与）でそれぞれ 2119 ng/mL（68.7%）及び 31130 ng·h/mL（61.7%）であった。t_{max} の中央値は Cycle 1 の 1 日目で 3.98 時間（範囲：1.02～7.88 時間）、22 日目で 2.08 時間（範囲：1.12～6.03 時間）であった。いずれの PK パラメータにおいても比較的大きな個体間変動が認められた（CV%：45.6%～68.7%）。

定常状態におけるトラフ濃度の平均値は 4 サイクルでほぼ一定であり、その範囲は 856.0～929.1 ng/mL であった（Cycle 1 の 15 日目から Cycle 5 の 1 日目）。Cycle 1 の 8 日目における 90 mg 投与後の平均濃度は 462.8 ng/mL であり、これらの値のおよそ半分であった。

2）再燃例対象拡大パート

定常状態におけるトラフ濃度の平均値は 4 サイクルでほぼ一定であり、その範囲は 489.4～638.7 ng/mL であった（Cycle 1 の 15 日目から Cycle 5 の 1 日目）。

2.7.6.1.2.4 安全性の評価

（1）曝露

本剤の投与を1回以上受けた全72例をSafety Populationに含めた。曝露期間の中央値は7.35ヵ月（範囲：0.2～18.5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）、相対用量強度の中央値は94.55%（範囲：14.3%～100.0%）であった。

（2）有害事象の概要

1）DLT

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）が認められた。この患者はGrade 2のアミラーゼ増加（非DLT）を併発していた。この患者はDLTにより15日間本剤を休薬した後に減量せずに本剤投与を再開した。本剤の投与再開後にリパーゼ増加は認められなかった。

IDMCが安全性評価リードインパートの評価結果を基に日本人患者での90 mg QD→180 mg QD投与の安全性及び忍容性に問題がないと判断したことから、20[redacted]年5月に再燃例対象拡大パートの登録を開始した。

2）有害事象

有害事象の概要を表2.7.6.1-7に示した。

本剤の投与を受けた72例全例に1件以上の有害事象が認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は98.6%に認められた。Grade 3以上の有害事象は63.9%、重篤な有害事象は29.2%に認められた。有害事象による死亡が1例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。

表2.7.6.1-7　有害事象の概要（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 (%)	4 (5.6)
TEAEs leading to study drug interruption, n (%)	44 (61.1)
TEAEs leading to study drug reduction, n (%)	22 (30.6)
Serious TEAE, n (%)	21 (29.2)
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 Table 15.3.1.1 (data cut-off: 26 September 2019).
TEAE: treatment-emergent adverse event.

10%以上の患者に認められた有害事象を表 2.7.6.1-8 に示した。主な有害事象（20%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（75.0%）、下痢（43.1%）、高血圧（38.9%）、悪心（37.5%）、リパーゼ増加（33.3%）、アミラーゼ増加（30.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（29.2%）及び口内炎（26.4%）であった。

10%以上の患者に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.1-9 に示した。主な治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（20%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（75.0%）、下痢（38.9%）、高血圧（36.1%）、悪心（33.3%）、リパーゼ増加（31.9%）、アミラーゼ増加（30.6%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（29.2%）及び口内炎（26.4%）であった。

2 例以上の患者に認められた Grade 3 以上の有害事象を表 2.7.6.1-10 に示した。主な Grade 3 以上の有害事象（10%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18.1%）、リパーゼ増加（13.9%）及び高血圧（11.1%）であった。

治験薬との因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象は 55.6%に認められた。主な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（2 例以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（18.1%）、リパーゼ増加（13.9%）、高血圧（9.7%）及びアミラーゼ増加（4.2%）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.8）。

表 2.7.6.1-8　全体の 10%以上で認められた有害事象（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any TEAEs, n (%)	72 (100.0)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	51 (70.8)
下痢 Diarrhoea	31 (43.1)
悪心 Nausea	27 (37.5)
口内炎 Stomatitis	19 (26.4)
嘔吐 Vomiting	11 (15.3)
一般・全身障害および投与部位の状態 General disorders and administration site conditions	19 (26.4)
発熱 Pyrexia	10 (13.9)
感染症および寄生虫症 Infections and infestations	35 (48.6)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	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	54 (75.0)
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	17 (23.6)
背部痛 Back pain	9 (12.5)
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	28 (38.9)
発疹 Rash	12 (16.7)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	8 (11.1)
血管障害 Vascular disorders	32 (44.4)
高血圧 Hypertension	28 (38.9)

Source: Study 2001 Table 15.3.1.3 (data cut-off: 26 September 2019).

TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

表 2.7.6.1-9　全体の 10%以上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（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	28 (38.9)
悪心 Nausea	24 (33.3)
口内炎 Stomatitis	19 (26.4)
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	26 (36.1)
高血圧 Hypertension	26 (36.1)

Source: Study 2001 Table 15.3.1.6 (data cut-off: 26 September 2019).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

表 2.7.6.1-10　2 例以上に認められた Grade 3 以上の有害事象（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	13 (18.1)
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 Table 15.3.1.7 (data cut-off: 26 September 2019).
TEAE: treatment-emergent adverse event.
MedDRA version 22.0.

（3）死亡、重篤な有害事象、投与中止・減量・休薬に至った有害事象

1）死亡

試験期間中（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）の死亡は 1.4%（1/72 例）に認められ、その内訳は原疾患の悪化に伴う呼吸不全（治験薬と因果関係なし）であった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.19）。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。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.1-11 に、重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.1-12 に示した。

重篤な有害事象は全体の 29.2%（21/72 例）で認められ、主な事象（5%以上）は、肺臓炎（6.9%）であった。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は 15.3%（11/72 例）で認められ、主な事象（5%以上）は、肺臓炎（6.9%）であった。（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.18）。なお、本治験では、ILD／肺臓炎は治験薬との関連の有無や Grade に関らず、全て重篤な有害事象として報告することとしていた。

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の詳細を 2.7.6 補遺に記載した。

表 2.7.6.1-11　重篤な有害事象（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	Brigatinib (N=72)
Subjects with Any serious TEAEs, n (%)	21 (29.2)
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	1 (1.4)
痙攣発作 Seizure	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 Table 15.3.1.17 (data cut-off: 26 September 2019).

TEAE: treatment-emergent adverse event.

MedDRA version 22.0.

表 2.7.6.1-12　重篤な有害事象の一覧（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]	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]	6[redacted]	Female	肺臓炎 Pneumonitis	2	35	42	Recovered/ Resolved	Related	Dose Reduced Drug Interrupted
[redacted]	6[redacted]	Female	骨髄炎 Osteomyelitis	3	116	Ongoing	Not Recovered/ Not Resolved	Not Related	Dose Reduced Drug Interrupted

表 2.7.6.1-12　重篤な有害事象の一覧（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]	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 2.7.6.1-12　重篤な有害事象の一覧（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 Listing 16.2.4.1b, Listing 16.2.7a, Listing 16.2.7b, Listing 16.2.7c, Listing 16.2.7d (data cut-off: 26 September 2019).
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."

3）投与中止・減量・休薬に至った有害事象

① 休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は61.1%（44/72例）に認められ、主な事象（10%以上）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（16.7%）及びリパーゼ増加（11.1%）であった（2001試験　総括報告書　表15.3.1.13）。

② 減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は30.6%（22/72例）に認められ、主な事象（5%以上）は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.7%）及び高血圧（5.6%）であった（2001試験　総括報告書　表15.3.1.15）。

③ 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象は5.6%（4/72例）に認められ、内訳は肺臓炎（2例、2.8%）、腺扁平上皮癌及び認知障害（各1例、1.4%）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）及び認知障害（Grade 2）は、治験薬との因果関係なしと判断された。

（4）重要な有害事象

本剤にとって臨床上重要な有害事象に対する検索方法の詳細は2001試験　総括報告書9.7.1.7.1.1に示した。

1）ILD／肺臓炎

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）では、肺臓炎（Grade 2、Day 12）が1例に認められ、本剤投与を継続したところ、Day 15にGrade 3に悪化した。本剤投与を中止後、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として評価された。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投与変更により改善した（2001試験　総括報告書　表15.3.1.22～表15.3.1.35）。

2）徐脈関連事象

徐脈関連事象として、心電図QT延長（Grade 3、因果関係あり）が1例に認められ、本事象により本剤を休薬した。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）。

3）高血圧関連事象

高血圧関連事象は、38.9%（28/72例）に認められ、事象名（基本語）は全て高血圧であった。Grade 3以上の高血圧関連事象は11.1%（8/72例）に認められた。Grade 4以上又は重篤な高血圧関連事象は認められなかった。休薬又は減量に至った高血圧関連事象は、それぞれ

9.7%、5.6%の患者に認められた。投与中止に至った高血圧関連事象は認められなかった（2001試験　総括報告書　表 15.3.1.36～表 15.3.1.48）。

4）胃腸関連事象

胃腸関連事象は、65.3%（47/72 例）に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は 2.8%（2/72 例）であった。重篤な胃腸関連事象は 1.4%（1/72 例）に認められ、内訳は腹痛（Grade 3）であり、因果関係ありと判断された。

休薬又は減量に至った胃腸関連事象は、それぞれ 4.2%、2.8%の患者に認められた。投与中止に至った胃腸関連事象は認められなかった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.62～表 15.3.1.74）。

5）膵臓関連事象

膵臓関連事象は、50.0%（36/72 例）に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は 15.3%（11/72 例）であった。重篤な膵臓関連事象は 1.4%（1/72 例）に認められ、内訳はリパーゼ増加及びアミラーゼ増加（同一症例、いずれも Grade 4）であり、因果関係ありと判断された。臨床的に膵炎と判断された事象は認められなかった。

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（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.75～表 15.3.1.87）。

6）インスリン増加／高血糖関連事象

「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 例、2.8%）及び耐糖能障害（1 例、1.4%）であった。Grade 3 以上及び重篤なインスリン増加／高血糖関連事象は認められなかった。休薬、減量又は投与中止に至ったインスリン増加／高血糖関連事象も認められなかった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.88～表 15.3.1.100）。

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。

7）肝臓関連事象

肝臓関連事象は 41.7%（30/72 例）に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は 4.2%（3/72 例）であった。重篤な肝臓関連事象は 1.4%（1/72 例）に認められ、内訳は肝機能異常（Grade 2）であり、因果関係ありと判断された。

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（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.101～表 15.3.1.113）。

8）CPK 増加

血中 CPK 増加は、75.0%（54/72 例）に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は 18.1%（13/72 例）であった。重篤な血中 CPK 増加は認められなかった。

休薬又は減量に至った血中 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（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.114～表 15.3.1.126）。

9）視覚障害関連事象

視覚障害関連事象は、8.3%（6/72 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は認められなかった。

休薬、減量又は投与中止に至った視覚障害関連事象も認められなかった（2001 試験　総括報告書　表 15.3.1.127～表 15.3.1.137）。

2.7.6.1.3 結論

（1）主要解析（2019 年 9 月 26 日データカットオフ）の結論

- 本治験はアレクチニブ治療後に再燃した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として初めて仮説検定に基づき実施された臨床試験である。主要解析ではアレクチニブ治療後の患者に対する本剤投与により、統計学的に有意で臨床的に意義のある IRC 判定に基づく ORR（30.6%；95% CI：16.530, 44.165）が得られたとともに、臨床的に意義のある DCR（78.7%；95% CI：64.336, 89.297）、DOR（中央値 6.1 ヵ月；95% CI：3.8, 未達）、及び PFS（中央値 7.3 ヵ月；95% CI：3.7, 未達）が認められた。本剤の奏効は投与後早期から認められ、持続した。
- アレクチニブ以外の ALK-TKI による前治療を受けた *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対しても化学療法の有無にかかわらず本剤の優れた臨床上の有用性が認められた。
- また、難治性の変異として知られる G1202R、I1171N 及び V1180L 変異や、ALK-TKI への耐性獲得を誘導するゲートキーパー遺伝子変異として知られる L1196M 変異を含む ALK キナーゼ領域の様々な耐性変異を有する腫瘍に対しても本剤は抗腫瘍効果を示したことから、ALK 耐性変異の有無にかかわらず、他の ALK-TKI に抵抗性となった患者に対する臨床上の有用性が示唆された。
- さらにベースラインで測定可能な脳転移病変を有する患者に対する iORR 及び全ての登録患者に対する iPFS の結果から、本剤が頭蓋内で臨床的に意義のある抗腫瘍効果を有することが示された。
- 全般的健康スコア（QLQ-C30）は治験期間中概ね一定であった。QLQ-LC13（呼吸困難及び咳）の肺癌関連症状は改善した。HRQOL（EQ-5D-5L）は治験期間中に徐々に改善した。
- C_{max} 及び AUC_{24} の幾何平均値は、Cycle 1 の 1 日目（90 mg 投与）でそれぞれ 414.0 ng/mL 及び 5045 ng·h/mL であり、Cycle 1 の 22 日目（180 mg 投与）でそれぞれ 2119 ng/mL 及び 31130 ng·h/mL であった。いずれの PK パラメータにおいても比較的大きな個体間変動が認められた（CV%：45.6%～68.7%）。ブリグチニブのトラフ濃度の平均値は、Cycle 1 の 8 日目における 180 mg 増量後、Cycle 1 の 15 日目までに定常状態に達し、90 mg と 180 mg 投与で用量依存的に増加した。

・本治験でみられた本剤の安全性プロファイルは既知のものと一貫しており、日本人患者に対して新たに特定された本剤の安全性上の懸念はなかった。
・本剤の既知の安全性リスクのうち、ILD／肺臓炎、膵臓関連事象（アミラーゼ／リパーゼ増加）、高血圧、CPK 増加、肝臓関連事象及び胃腸関連事象のカテゴリーの有害事象が、本治験においても認められた。しかし、これらの有害事象は概ね本剤の用量調節や支持療法により管理可能であった。
・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又は投与中止により改善した。CPK 増加の発現割合は全 Grade が 75.0%、Grade 3 以上が 18.1%であった。横紋筋融解症やその他の臨床的に重大な筋関連事象は認められなかった。アミラーゼ／リパーゼ増加を含むその他の重要な有害事象は管理可能であった。
・本治験で認められた有害事象の多くは管理可能であった。本剤の休薬（61.1%）及び減量（30.6%）が多くの患者で必要であったが、本剤を投与中止した患者は 4 例（5.6%）のみであった。
・日本人患者における本剤 90 mg QD→180 mg QD の投与に対する忍容性が確認された。
・本剤は、前治療の ALK-TKI の種類を問わず、良好なベネフィットーリスクプロファイルを示した。

（2）追加解析（2020 年 1 月 22 日データカットオフ）の結論

本剤の*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者に対する有効性及び安全性をより詳細にみるため、追加解析を実施した。追加解析では、追跡調査期間の中央値は主要解析と比べて約 3 ヵ月長かった。

追加解析において、アレクチニブ治療後（前治療がアレクチニブのみ、又はアレクチニブ及びクリゾチニブ）の患者での DOR の中央値は 11.8 ヵ月（95% CI：5.5, 16.4）であり、確定 ORR は 34.0%（95% CI：20.864, 49.313）であった。その他の評価項目の結果は主要解析と同程度であった。

また、追加解析で示された本剤の安全性プロファイルは主要解析と同程度であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。安全性における主要解析からの変化は追跡調査期間の伸長に伴うものであり、臨床的意義は認められなかった。

追加解析において、本剤は前治療の ALK-TKI の種類を問わず、良好なベネフィットーリスクプロファイルを示した。

2.7.6.2 海外第 2 相試験（AP26113-13-201 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-2（評価）

治験の標題

A Randomized Phase 2 Study of AP26113 in Patients with ALK-positive, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Previously Treated with Crizotinib

治験実施医療機関

18 ヵ国、71 施設〔北米 2 ヵ国（カナダ及び米国：16 施設）、欧州 12 ヵ国（オーストリア、ベルギー、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、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：38 施設）、アジア太平洋地域 4 ヵ国（オーストラリア、香港、大韓民国及びシンガポール：17 施設）〕

試験期間

2014 年 6 月 4 日～2017 年 9 月 29 日（データカットオフ）

試験の種類

第 2 相

2.7.6.2.1 試験方法

2.7.6.2.1.1 試験の目的

主目的

クリゾチニブ治療下で 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 患者を対象として、ブリグチニブの有効性を ORR で評価する。2 種類のレジメンを検討する〔A 群：90 mg QD、B 群：7 日間の 90 mg QD 導入期間の後に 180 mg QD へ増量（90 mg QD→180 mg QD）〕。

副目的（各群を対象とする）

1）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 患者を対象として、本剤の有効性を、DCR、奏効までの期間、DOR、PFS、OS 及び治療期間で評価する。

2）活動性脳転移病変を有する患者を対象として、CNS 奏効及び iPFS を RECIST 第 1.1 版に従って評価する。

3）試験対象集団での本剤の安全性及び忍容性を評価する。

4）母集団薬物動態解析のために、定常状態のブリグチニブの血漿中濃度を測定する。

5）PRO 及び HRQOL について、EORTC の質問票 QLQ-C30（第 3.0 版）を用いて評価する。

探索的目的（各群を対象とする）

1）本剤による曝露量と有効性及び安全性の相関

2）腫瘍マーカー及び血漿バイオマーカーと本剤の有効性及び安全性の相関

2.7.6.2.1.2 試験デザイン

本試験はオープン、ランダム化、多施設共同、海外第2相試験である。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。患者は以下の2因子（各2レベル）で層別化した。

- ベースライン時の脳転移病変（あり vs なし）
- 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）

2.7.6.2.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

以下の選択基準を全て満たす患者を登録する。

1）組織学的又は細胞学的に局所進行又は転移を有する*ALK*融合遺伝子陽性NSCLCと診断されている者。

2）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。腫瘍組織はクリゾチニブ治療下での進行後の生検で得られたものが好ましいが、該当する標本が得られない場合はそれ以前にアーカイブされたものを使用してもよい。

3）クリゾチニブによる治療下でPDとなったと治験責任医師又は担当医が判定している者。

4）RECIST第1.1版に基づく測定可能病変を1つ以上有する者。

注）放射線治療後の増悪が画像診断で明らかな場合を除き、放射線治療後の病変を標的病変としない。脳病変は次の場合に標的病変としない。（1）3ヵ月以内にWBRTを受けた。（2）SRS又は外科的切除による治療歴がある。

5）抗悪性腫瘍療法の前治療に関連した毒性が、NCI CTCAE第4.0版のGrade 2以下に回復した者。

6）18歳以上の男女。

7）3ヵ月以上の余命が期待できる者。

8）以下の基準を満たす適切な臓器機能及び血液学的機能を有する者。

a. ALT及びASTがULNの2.5倍以下。ただし、肝転移を有する場合はULNの5倍以下まで許容される。

b. 血清総ビリルビンがULNの1.5倍以下（ジルベール症候群の患者ではULNの3.0倍未満）。

c. 血清クレアチニンがULNの1.5倍以下。

d. 血清リパーゼ及び血清アミラーゼがULNの1.5倍以下。

e. 好中球数が1,500/μL以上。

f. 血小板数が75,000/μL以上。

g. ヘモグロビン量が10 g/dL以上。

9）ECOG PS が 2 以下である者。
10）スクリーニング時の 12 誘導心電図評価で QT 間隔が正常である者。正常とは、QTcF が男性は 450 ms 以下、女性は 470 ms 以下と定義する。
11）妊娠可能な女性の場合、試験への登録前に実施した妊娠検査が陰性であったことを示す記録を有する者。
12）生殖能を有する女性又は男性患者は、試験参加期間を通じて 1 つの非常に効果的な避妊法を講じることに同意する者。
13）潜在的なリスクを含めて、試験のすべての関連する側面を知らされていることを示す署名及び日付入りの書面による同意を提供し、自由意志で参加する者。
14）計画された来院日及び治験手順に従う意思及び能力がある者。

[除外基準]
以下の除外基準のいずれかに該当する患者を登録対象としない。
1）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。
2）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。
3）14 日以内に殺細胞性化学療法又は他の治験薬の投与、又は放射線療法（SRS 及び幹部定位放射線治療を除く）を受けた者。
4）本剤の初回投与（Day 1、Cycle 1）前 30 日以内にモノクローナル抗体の投与又は大手術を受けた者。
5）3 年以内に NSCLC 以外の原発性悪性腫瘍の診断を受けた者（適切な治療が行われた非黒色腫皮膚癌、子宮頸癌 in situ 及び前立腺癌を除く）。
6）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。
7）脊髄圧迫を有する者。
8）特に以下に示す顕著でコントロール不良な、又は活動性の心疾患を有する者（以下に限定されない）。
　a. 本剤の初回投与前 6 ヵ月以内の心筋梗塞。
　b. 本剤の初回投与前 6 ヵ月以内の不安定狭心症。
　c. 本剤の初回投与前 6 ヵ月以内のうっ血性心不全。
　d. 臨床的に意義のある心房性不整脈の既往（担当医の判断に基づく）。
　e. 心室性不整脈の既往。
　f. 本剤の初回投与前 6 ヵ月以内の脳血管障害又は一過性脳虚血発作。
9）間質性肺疾患又は薬剤性肺臓炎を有する者、又は既往がある者。
10）進行中又は活動性の感染症を有する者。抗生物質の静脈内投与を必要とする場合は活動性の感染症であると考える。
11）ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者。既往がなければ検査は不要とする。
12）活動性の顕著な消化管出血を有する者、又は本剤の初回投与前 3 ヵ月以内に既往がある者。
13）ブリグチニブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往又は疑いがある者。

14）吸収不良症候群、又は本剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある他の胃腸疾患を有する者。
15）治験責任医師により、患者の安全性を脅かす又は本剤の評価を妨げる可能性のある状態又は疾患を有すると判断される者。
16）妊婦又は授乳中の者。

2.7.6.2.1.4 計画被験者数

約 218 例（各群 109 例）を約 100 施設で登録する。

2.7.6.2.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

治験薬はブリグチニブとして 30 mg 又は 90 mg を含有する経口フィルムコート錠として供給される。患者は 1：1 の比率で 90 mg QD（A 群）、又は 90 mg QD→180 mg QD（B 群）のいずれかの群にランダム化され、投与を受ける。

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。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。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ることができる。試験終了時来院後は 3 ヵ月ごとに追跡調査（生存及びその後の抗悪性腫瘍療法の調査）を行う。追跡調査は最終患者登録後 2 年間実施するものとする。

2.7.6.2.1.6 評価項目及び評価基準

［評価項目］

主要評価項目

RECIST 第 1.1 版に基づく治験責任医師判定により確定した ORR

副次評価項目

1）RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定により確定した ORR
2）RECIST 第 1.1 版に基づく IRC 判定による CNS 奏効（iORR 及び iPFS、活動性脳転移病変を有する患者が対象）
3）奏効までの期間
4）DOR
5）治療期間
6）RECIST 第 1.1 版に基づく DCR（最良効果が CR、PR 及び SD であった患者の割合）
7）PFS
8）OS
9）安全性及び忍容性
10）母集団薬物動態解析用の、定常状態の血漿中ブリグチニブ濃度
11）患者報告に基づく肺癌症状及び HRQoL スコア（EORTC QLQ-C30 第 3.0 版に基づく）

探索的評価項目

1）本剤の曝露量と有効性及び安全性の相関
2）腫瘍マーカー及び血漿バイオマーカーと本剤の有効性及び安全性の相関

［評価基準］

有効性

腫瘍縮小効果は RECIST 1.1 版に従って治験責任医師が判定し、IRC が二次判定を行う。

安全性

安全性は身体所見、臨床検査、バイタルサイン、ECG で評価する。有害事象の Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に基づいて判定する。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 related、probably related、possibly related、probably not related、definitely not related の 5 段階で行い、このうち definitely related、probably related、possibly related に分類された有害事象を治験薬と因果関係ありとする。

薬物動態

定常状態の投与前の血漿中ブリグチニブ濃度（トラフ濃度）を評価する。採血は Cycle 2、3、4、5 の投与前及び、Cycle 2 Day 1 の投与後 1、4、6 時間（6～8 時間の範囲）に行う。

2.7.6.2.1.7 統計手法

(1) 被験者数

ITT Population を対象とした主要評価項目の主要解析は、各群で両側 97.5%の直接二項 CI を用いて行う。本試験では ORR の閾値奏効率を 20%、期待奏効率を 35%とする。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、$\alpha = 0.025$（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 $\alpha = 0.025$（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。

(2) 解析対象集団

各群の 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 を対象とする。

各群の Treated Population は 1 回以上治験薬の投与を受けた全ての患者を含むものとし、この集団を本試験の Safety Population とする。安全性は Safety Population を対象として解析する。

PP Population は、Treated Population から以下に挙げる重大な逸脱のあった患者を除外した集団とする。PP Population は有効性の主要評価項目及び一部の副次評価項目の感度分析に用いる。

1) ベースライン時に測定可能病変がない
2) 死亡又は PD による早期中止以外の理由で、ベースライン後の適切な画像評価がない
3) Vysis FISH による *ALK* 融合遺伝子陽性の記録（治験実施医療機関又は中央検査機関による）がない

(3) 解析

記述統計量の集計及び解析を行う。

各群は個別に要約される。本試験は 2 群間の比較に十分な検出力を持つようにデザインされていないため、両群の比較は行わない。しかしながら、用量決定の補助に用いる目的で、

事後解析でイベントまでの時間のアウトカム（例：PFS、OS）のハザード比と 95% CI を推計する。主要評価項目（治験責任医師の判定に基づく ORR）の主要な有効性の検定では、各群で個別に検定が行われることに合わせて、全体の $\alpha = 0.05$（両側）を半分ずつに分割する。各群では主要評価項目の主要解析として両側 97.5%の直接二項 CI を算出する。IRC の判定に基づく確定 ORR、iORR 及び DCR に対しては、両側 95%の直接二項 CI を算出する。PFS、iPFS、OS 及び DOR の評価には、Kaplan-Meier 法に基づく中央値及び CI の推定値を用いる。治療期間及び奏効した患者の奏効までの期間は記述統計量を用いて要約する。全般的な健康状態と HRQoL は混合効果モデルを用いて解析する。この解析では試験終了までの各来院時のスコアのベースラインからの変化量の線形変換値をベースラインのスコアで調整し、評価する。スコアの実測値及び線形変換値を、測定時点ごと、試験全体、測定項目ごとにそれぞれの平均値と中央値で要約する。

2.7.6.2.2 試験成績

本項では治験総括報告書補遺 2（2017 年 9 月 29 日データカットオフ）の成績を記載した。

2.7.6.2.2.1 患者の内訳

本試験に登録された 222 例のうち 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。A 群に割り付けられた患者のうち 3 例は本剤の投与を受けなかった。このうち 2 例は治験薬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 例は治験薬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。

患者の内訳を表 2.7.6.2-1 に記載した。データカットオフ時点では、患者の 26.6%（59/222 例）が本剤の投与を継続していた（A 群 24.1%、27/112 例；B 群 29.1%、32/110 例）。投与中止の主な理由は以下の通りであった。

- RECIST 第 1.1 版に基づく PD：全体 44.6%（99/222 例）、A 群 48.2%（54/112 例）、B 群 40.9%（45/110 例）
- 臨床的 PD：全体 8.1%（18/222 例）、A 群 6.3%（7/112 例）、B 群 10.0%（11/110 例）
- 有害事象：全体 7.2%（16/222 例）、A 群 3.6%（4/112 例）、B 群 10.9%（12/110 例）
- 死亡：全体 5.0%（11/222 例）、A 群 8.9%（10/112 例）、B 群 0.9%（1/110 例）

データカットオフ時点では、追跡調査期間の中央値は全体で 22.87 ヵ月（範囲：0.1～39.2 ヵ月）であり、A 群では 19.56 ヵ月（範囲：0.1～35.2 ヵ月）、B 群では 24.26 ヵ月（範囲：1.0～39.2 ヵ月）であった。

表 2.7.6.2-1　患者の内訳（ITT Population）

	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)
Treatment ongoing	27 (24.1)	32 (29.1)	59 (26.6)
Treatment discontinued	82 (73.2)	78 (70.9)	160 (72.1)
Primary reason for discontinuation, n (%)			
Documented progressive disease (RECIST v1.1)	54 (48.2)	45 (40.9)	99 (44.6)
Clinical progressive disease	7 (6.3)	11 (10.0)	18 (8.1)
Adverse event	4 (3.6)	12 (10.9)	16 (7.2)
Death	10 (8.9)	1 (0.9)	11 (5.0)
Noncompliance with study drug	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.5)
Physician decision	3 (2.7)	3 (2.7)	6 (2.7)
Withdrawal by subject	4 (3.6)	5 (4.5)	9 (4.1)
Randomized but never treated, n (%)	3 (2.7)	0 (0.0)	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 cutoff: 29 September 2017).
ITT: intent to treat; QD: once daily; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
90 mg QD→180 mg QD = 90 mg QD for 7 days, followed by continuous dosing at 180 mg QD.

2.7.6.2.2.2 患者背景

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%）。

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。

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 2.7.6.2-2　患者背景（ITT Population）

	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD →180 mg QD (N = 110)	Total (N = 222)
Demographics			
Sex, n (%)			
Female	62 (55.4)	64 (58.2)	126 (56.8)
Male	50 (44.6)	46 (41.8)	96 (43.2)
Age (years)			
N	112	110	222
Mean (Std)	51.5 (13.01)	55.5 (12.96)	53.4 (13.11)
Median	50.5	56.5	54.0
Min, Max	18, 82	20, 81	18, 82
Age Category, n (%)			
18-49 years	50 (44.6)	33 (30.0)	83 (37.4)
50-64 years	40 (35.7)	47 (42.7)	87 (39.2)
65-74 years	20 (17.9)	23 (20.9)	43 (19.4)
≥75 years	2 (1.8)	7 (6.4)	9 (4.1)
Race, n (%)			
White	72 (64.3)	76 (69.1)	148 (66.7)
Black or African American	1 (0.9)	2 (1.8)	3 (1.4)
Asian	39 (34.8)	30 (27.3)	69 (31.1)
Unknown	0	2 (1.8)	2 (0.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	5 (4.5)	8 (7.3)	13 (5.9)
Not Hispanic or Latino	107 (95.5)	102 (92.7)	209 (94.1)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.1.2.1 (data cutoff: 29 September 2017).
ITT: intent to treat; Max: maximum; Min: minimum; n: number; QD: once daily; Std: standard deviation.

全体の 88.7%（197/222 例）は、中央検査機関又は治験実施医療機関で確認された ALK Vysis FISH の陽性結果を有していた。A 群では 88.4%（99/112 例）、B 群では 89.1%（98/110 例）であった。陽性の結果のない 25 例の内訳は以下の通りであった。

- 不十分な腫瘍組織を中央検査機関に提出した（7 例）
- 不適切な処理をした腫瘍組織を中央検査機関に提出した（12 例）
- 中央検査機関の検査結果が陰性であった（5 例）
- 中央検査機関の検査結果が異常（ALK 3'シグナルがみられない）であった（1 例）

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。喫煙歴の全くない患者（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 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（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.1.2.2）。

2.7.6.2.2.3 有効性の評価

（1）ORR

本試験の有効性の主要評価項目は治験責任医師の判定による確定 ORR であり、IRC の判定による確定 ORR は副次評価項目である。事前に規定された有効性の評価基準は、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 $\alpha = 0.025$（両側）で 20%より有意に高い場合（すなわち、97.5% CI の下限値が 20%を超える場合）に主目的を達成したと結論するというものであった。A 群、B 群の両群ともこの事前に規定した評価基準を達成した（表 2.7.6.2-3）。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。IRC の判定による確定 ORR は A 群で 50.9%（97.5% CI：41.3, 60.5）、B 群で 56.4%（97.5% CI：46.6, 65.8）であった。

表 2.7.6.2-3　確定 ORR（ITT Population）

	Investigator Assessed		IRC Assessed [c]	
	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Arm A 90 mg QD (N = 112)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)
Confirmed ORR, n (%) [a]	51 (45.5)	62 (56.4)	57 (50.9)	62 (56.4)
97.5%/95% CI [b]	(34.8-56.5)	(45.2-67.0)	(41.3-60.5)	(46.6-65.8)
Complete response, n (%)	2 (1.8)	5 (4.5)	6 (5.4)	6 (5.5)
Partial response, n (%)	49 (43.8)	57 (51.8)	51 (45.5)	56 (50.9)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.2.1.1 and 14.2.3.1 (data cutoff: 29 September 2017).

IRC: independent review committee; ORR: objective response rate; QD: once daily; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

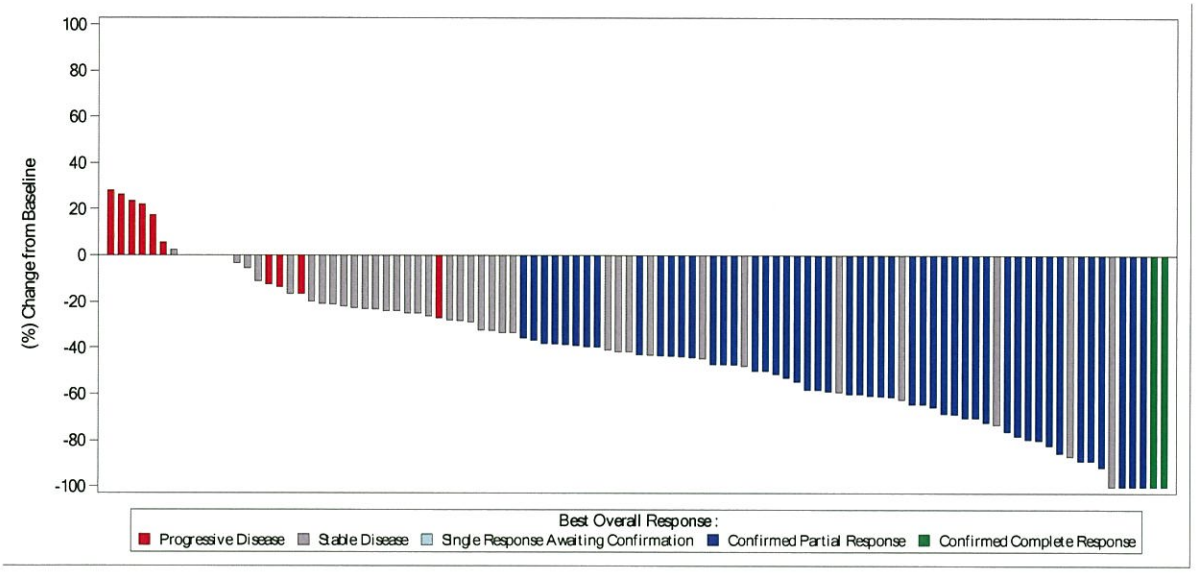
90 mg QD→180 mg QD = 90 mg QD for 7 days, followed by continuous dosing at 180 mg QD.

[a] Confirmed ORR is defined as the proportion of patients who achieved confirmed complete response or partial response per RECIST v1.1.

[b] The 95% and 97.5% CIs were calculated using the exact binomial method. The 97.5% CI is shown for the investigator-assessed ORR, and the 95% CI is shown for the IRC-assessed ORR.

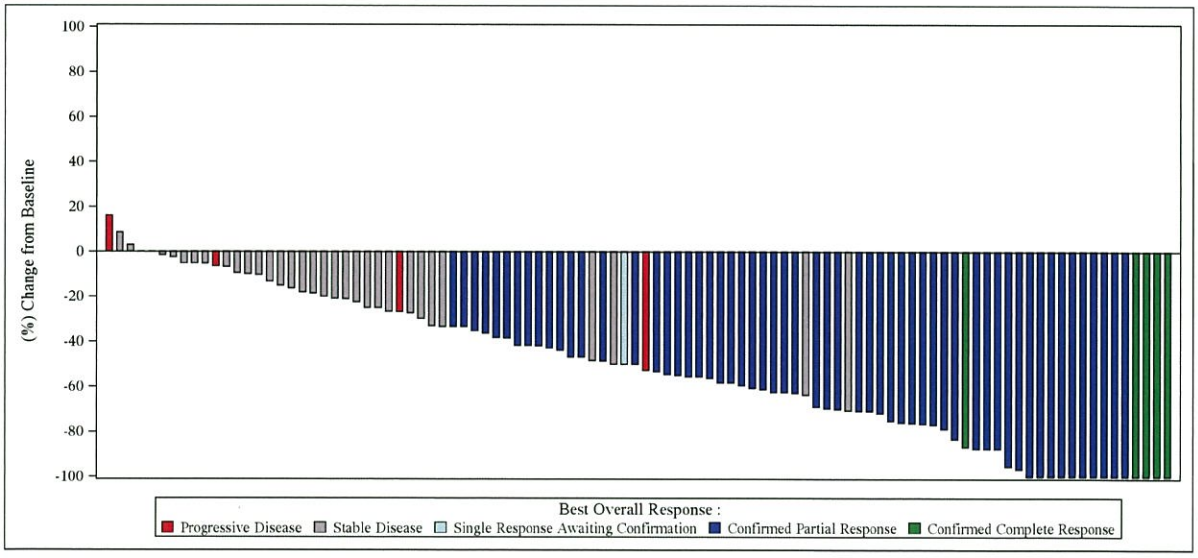
[c] IRC last scan date: 07 September 20[redacted].

全身奏効に関して、治験責任医師の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を A 群は図 2.7.6.2-1 に、B 群は図 2.7.6.2-2 に Waterfall プロットでそれぞれ示した。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.1.4 (data cutoff: 29 September 2017).
ITT: intent to treat.
Patients were considered evaluable if they had a nonmissing best percentage change from baseline in their target lesion sum. In this analysis, 101 of 112 patients had nonmissing data.

図 2.7.6.2-1　治験責任医師の判定による全身の標的病変の径和のベースラインからの最良変化率（A 群の評価可能患者、ITT Population）（N = 101）



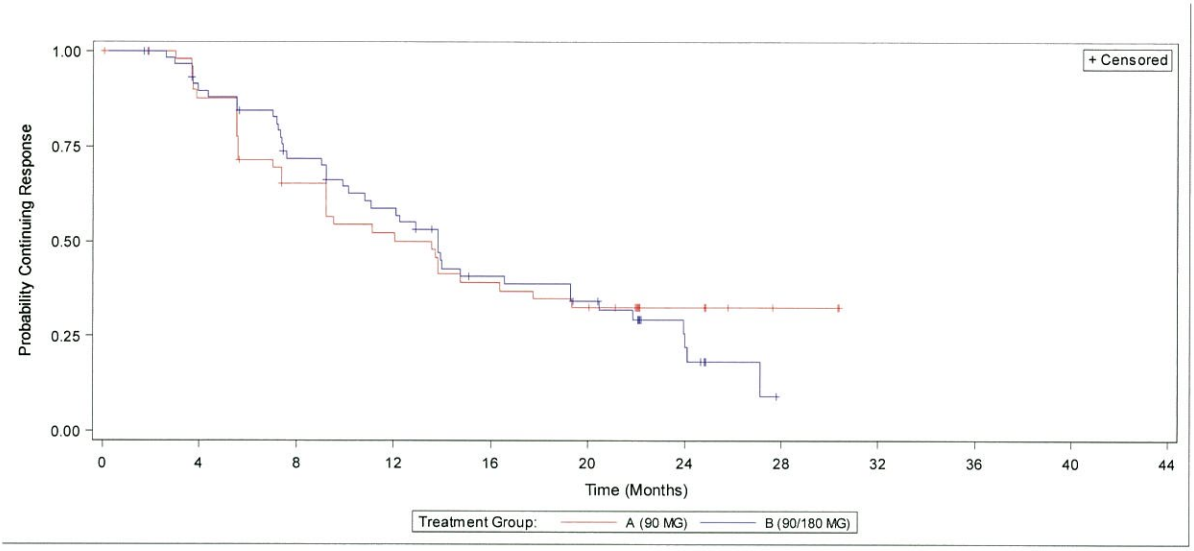
Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.1.5 (data cutoff: 29 September 2017).
Abbreviations: ITT, intent to treat.
Patients were considered evaluable if they had a nonmissing best percentage change from baseline in their target lesion sum. In this analysis, 100 of 110 patients had nonmissing data.

図 2.7.6.2-2　治験責任医師の判定による全身の標的病変の径和のベースラインからの最良変化率（B 群の評価可能患者、ITT Population）（N = 100）

（2）DOR

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（図 2.7.6.2-3）。

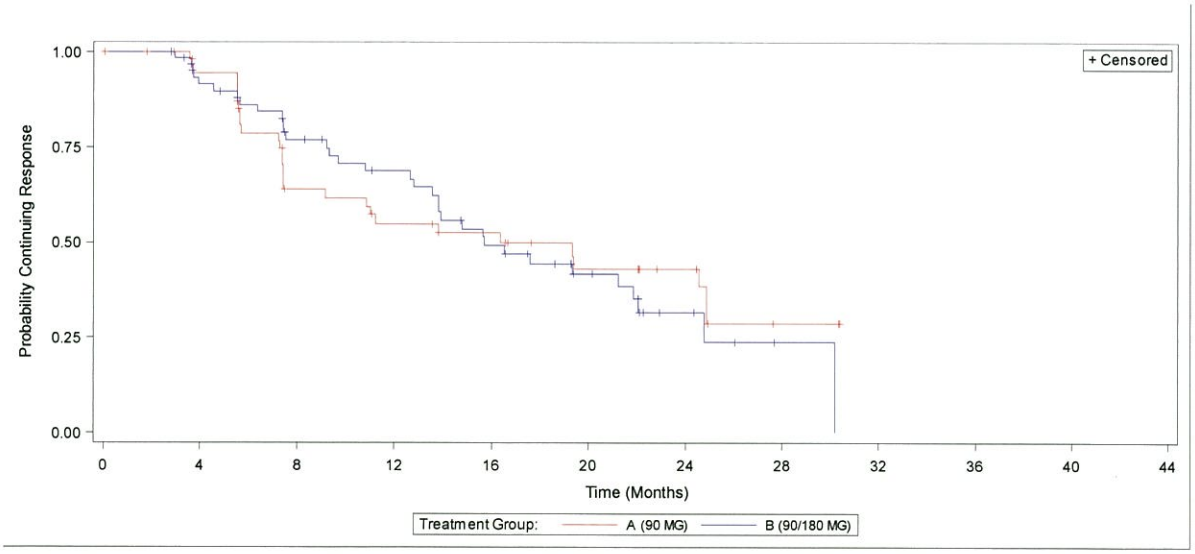
奏効例のうち、イベントはA群で62.7%（32/51例）、B群で66.1%（41/62例）に認められた。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.1.9 (data cutoff: 29 September 2017).
CR: complete response; DOR: duration of response; PR: partial response.
DOR is defined as time of first CR or PR among confirmed responders until progression or death. Patients without progression or death events are censored at the latest tumor assessment date.

図2.7.6.2-3　治験責任医師の判定による群別の全身DOR〔確定奏効例（CR又はPR）〕（N = 113）

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（図2.7.6.2-4）。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。

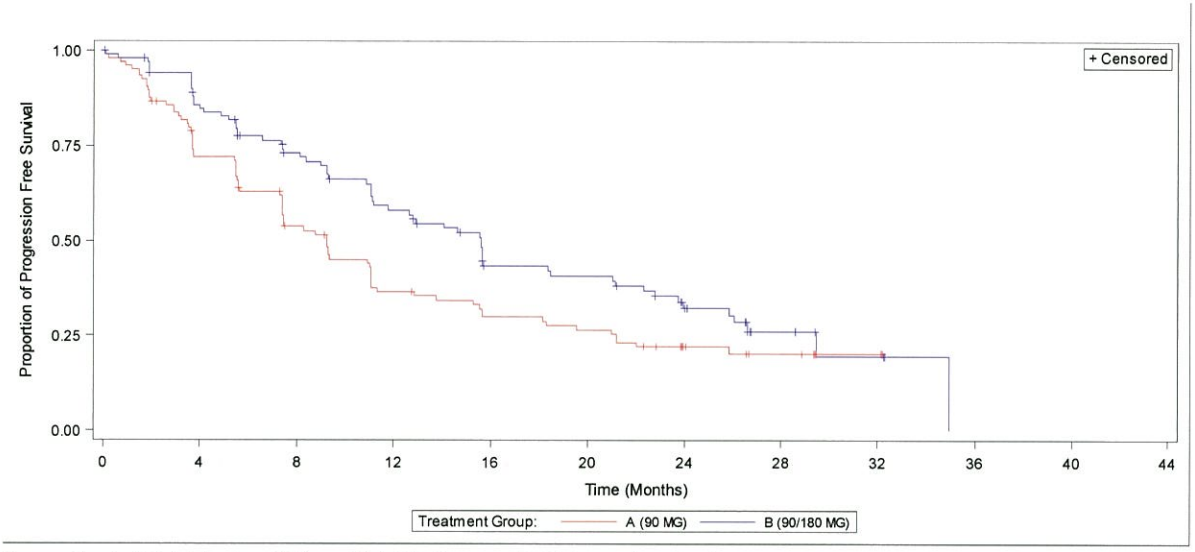


Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.3.10 (data cutoff: 29 September 2017).
CR: complete response; DOR: duration of response; IRC: independent review committee; PR: partial response.

図2.7.6.2-4　IRCの判定による群別の全身DOR〔確定奏効（CR又はPR）〕（N = 119）

（3）PFS

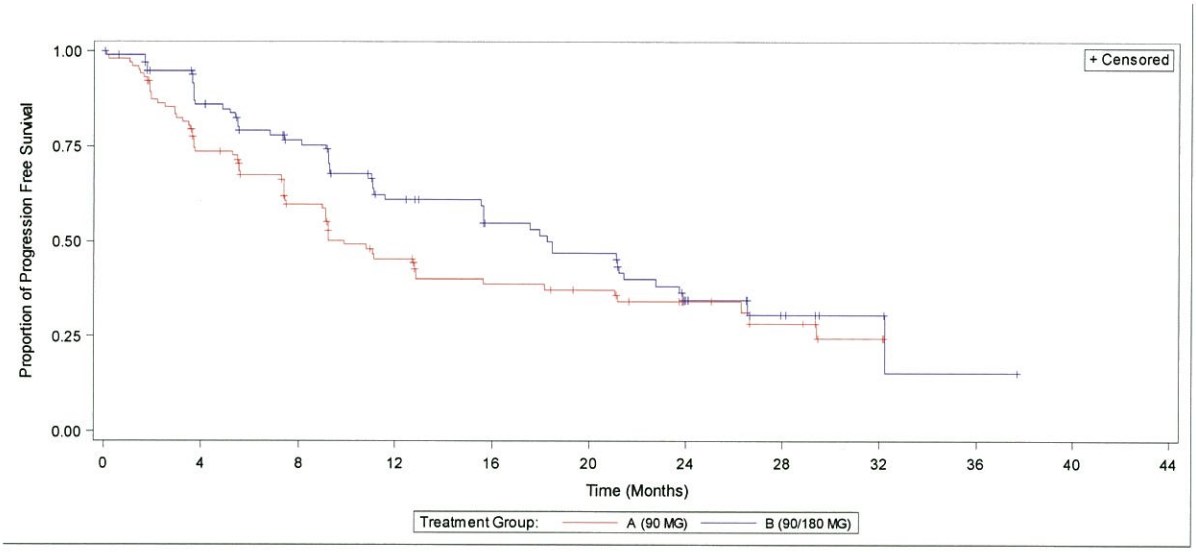
治験責任医師の判定による Kaplan-Meier 法に基づく PFS の中央値の推定値は、A 群で 9.2 ヵ月（95% CI：7.4, 11.1）、B 群で 15.6 ヵ月（95% CI：11.1, 21.0）であった（図 2.7.6.2-5）。イベントは、A 群で 68.8%（77/112 例）、B 群で 58.2%（64/110 例）に認められた。2 群間のハザード比は 0.68（95% CI：0.49, 0.95）で B 群が優れていた。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.1.7 (data cutoff: 29 September 2017).
ITT: intent to treat; PFS: progression-free survival.
In this analysis, PFS was defined as the time from initiation of treatment until the date at which disease progression was first evident or death, whichever comes first.

図 2.7.6.2-5　治験責任医師の判定による群別の全身 PFS（ITT Population）

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（図 2.7.6.2-6）。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。



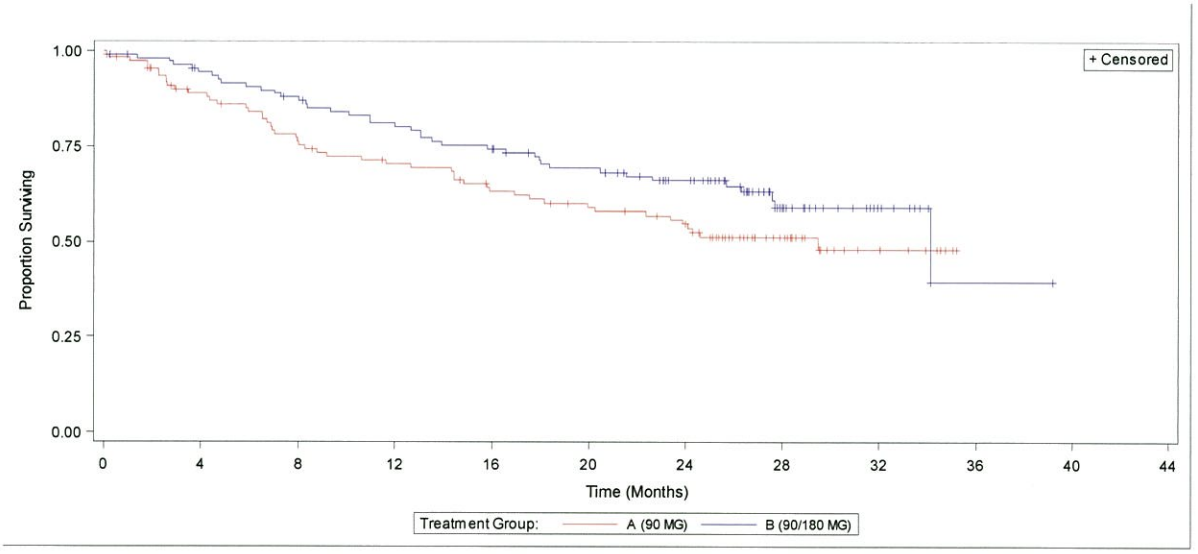
Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.3.8 (data cutoff: 29 September 2017).
IRC: independent review committee; ITT: intent to treat; PFS: progression-free survival.

図 2.7.6.2-6　IRC の判定による群別の全身 PFS（ITT Population）

（4）OS

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（図 2.7.6.2-6）。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。

OS の範囲は A 群で 0.1 ヵ月～35.2 ヵ月、B 群で 0.1 ヵ月～39.2 ヵ月であった。12 ヵ月生存率及び 24 ヵ月生存率はそれぞれ、A 群では 70.3%及び 54.6%、B 群では 80.1%及び 66.1%であった。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.1.10 (data cutoff: 29 September 2017).
ITT: intent to treat; OS: overall survival.

図 2.7.6.2-7　群別の OS（ITT Population）

（5）頭蓋内の有効性

ベースラインで脳転移病変を有した患者の頭蓋内奏効はIRCにより判定された。

ITT Populationの222例のうち、217例にベースラインの脳MRI画像があり、IRCが読影した。IRCはこのうち155例をベースラインで脳転移病変ありと判定した（うち44例は測定可能病変あり、111例は測定不能病変のみ）。

1）頭蓋内奏効

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者

IRC判定による確定iORRはA群で50.0%（13/26例）、B群で66.7%（12/18例）であった（表2.7.6.2-4）。

iDCRはA群で84.6%（22/26例）、B群で83.3%（15/18例）であった（表2.7.6.2-4）。

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

iORRはA群で9.1%（5/55例）、B群で17.9%（10/56例）であった（表2.7.6.2-4）。

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。

iDCRはA群で74.5%（41/55例）、B群で85.7%（48/56例）であった（表2.7.6.2-4）。

表2.7.6.2-4　IRC判定による群別の最良頭蓋内奏効

	Measurable Brain Metastases at Baseline			Nonmeasurable Brain Metastases at Baseline		
Intracranial Efficacy Parameter	Arm A 90 mg QD (N = 26)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 18)	Total (N = 44)	Arm A 90 mg QD (N = 55)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 56)	Total (N = 111)
Confirmed intracranial ORR [a,b]						
n (%)	13 (50.0)	12 (66.7)	25 (56.8)	5 (9.1)	10 (17.9)	15 (13.5)
95% CI [b]	29.9-70.1	41.0-86.7	41.0-71.7	3.0-20.0	8.9-30.4	7.8-21.3
Best intracranial overall response status, n (%)						
Confirmed CR	2 (7.7)	0	2 (4.5)	5 (9.1)	10 (17.9)	15 (13.5)
Confirmed partial response	11 (42.3)	12 (66.7)	23 (52.3)	NA	NA	NA
Intracranial disease control rate						
n (%)	22 (84.6)	15 (83.3)	37 (84.1)	41 (74.5)	48 (85.7)	89 (80.2)
95% CI	65.1-95.6	58.6-96.4	69.9-93.4	61.0-85.3	73.8-93.6	71.5-87.1

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.2.4.1 and 14.2.4.10 (data cutoff: 29 September 2017).

CR: complete response; IRC: independent review committee; NA: not applicable; ORR: objective response rate; QD: once daily.

Last scan date: 07 September 20[redacted] for all patients with brain metastases at baseline and 18 September 20[redacted] for patients with nonmeasurable brain metastases at baseline).

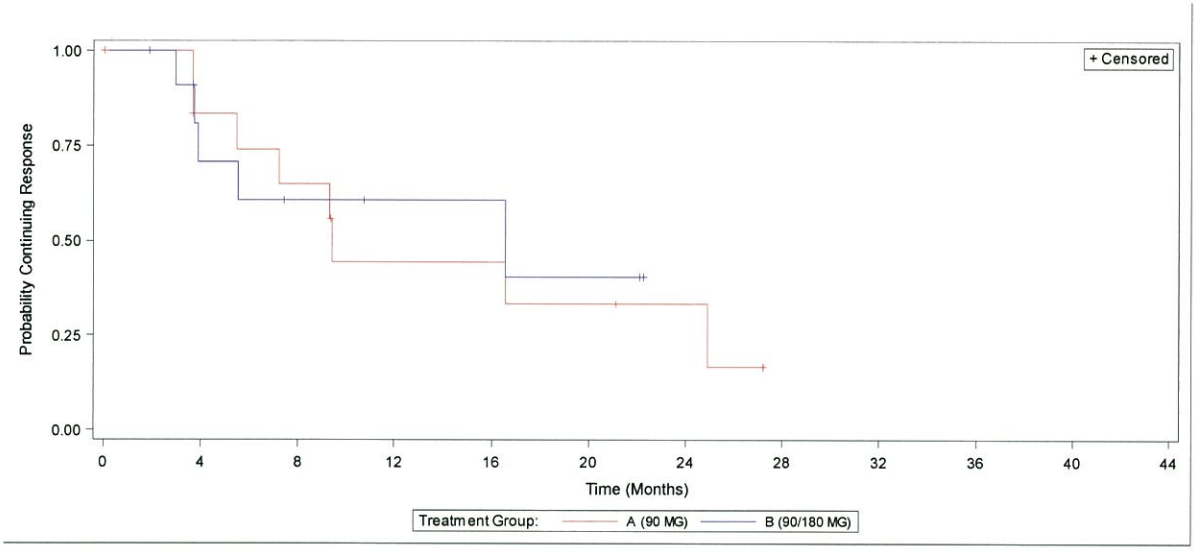
[a] Confirmed intracranial ORR for patients with measurable brain metastases at baseline was defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR or partial response.

[b] Confirmed intracranial ORR for patients with only nonmeasurable brain metastases at baseline is defined as the proportion of patients who achieved confirmed CR.

2）iDOR

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者

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（図 2.7.6.2-8）。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。



Source: Study 201 Addendum 2 Figure 14.2.4.9 (data cutoff: 29 September 2017).
iDOR: intracranial duration of response; CR: complete response; IRC: independent review committee; PR: partial response.

図 2.7.6.2-8　IRC 判定に基づく群別の iDOR〔測定可能な脳転移病変を有する確定奏効例（CR 又は PR）〕（N = 25）

ベースラインで脳転移病変を有した全患者

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

ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者

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。

ベースラインで脳転移病変を有した全患者

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。

（6）サブグループ解析（ITT Population）

本剤の有効性は、年齢（65 歳未満対 65 歳以上）、性別、人種（アジア人対非アジア人）、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。

2.7.6.2.2.4 安全性の評価

（1）曝露

本試験に登録した 222 例のうち、1 回以上の投与を受けた 219 例を Safety Population（Treated Population）とした。本剤の曝露期間の中央値は 469 日（範囲：1～1,193 日）であり、B 群（522 日）が A 群（402 日）よりも長かった。全体で 55.7%の患者に 12 ヵ月以上の本剤の曝露期間があった（A 群では 53.2%、B 群では 58.2%）。

相対用量強度の中央値は全体で 99.5%（範囲：33%～193%）であり、A 群（100%、範囲：63%～193%）で B 群（98.2%、範囲：33%～101%）よりも高かった（相対用量強度は次の場合に 100%を超える：A 群で PD 後に増量する、B 群で Day 8 より前に 180 mg に増量する）。

有害事象によって減量を必要とした患者の割合は B 群が高かった（A 群で 7.3%、8/109 例；B 群で 29.1%、32/110 例）。

3 日間以上の休薬（理由を問わない）を必要とした患者は全体の 45.2%（99/219 例）であり、B 群でより高頻度にみられた（A 群で 35.8%、39/109 例；B 群で 54.5%、60/110 例）。

（2）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.2-5 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 67.1%、重篤な有害事象は 53.0%に認められた。

表 2.7.6.2-5　有害事象の概要（Treated Population）

TEAE Category	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Total
Any TEAE, n (%)	109 (100.0)	110 (100.0)	219 (100.0)
Drug related	89 (81.7)	105 (95.5)	194 (88.6)
Serious TEAE, n (%)	54 (49.5)	62 (56.4)	116 (53.0)
Serious TEAE, drug related, n(%)	8 (7.3)	20 (18.2)	28 (12.8)
Grade 3-5 TEAE, n (%)	69 (63.3)	78 (70.9)	147 (67.1)
Grade 3-5 TEAE, drug related, n(%)	26 (23.9)	50 (45.5)	76 (34.7)
Grade 3-5 serious TEAE, n (%)	45 (41.3)	51 (46.4)	96 (43.8)
TEAEs leading to treatment discontinuation, n (%) [a]	4 (3.7)	12 (10.9)	16 (7.3)
TEAEs leading to dose reduction, n (%)	8 (7.3)	32 (29.1)	40 (18.3)
TEAEs leading to dose interruption, n (%)	45 (41.3)	68 (61.8)	113 (51.6)
Death within 30 days after last dose or possibly related	21 (19.3)	11 (10.0)	32 (14.6)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.2.1 and 14.2.4.10 (data cutoff: 29 September 2017).

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

[a] All TEAEs with "drug withdrawn" as the action taken for patients with an adverse event as the primary reason for discontinuation.

全体の10%以上で発現した有害事象を表2.7.6.2-6にMedDRAの基本語別に降順で示した。主な有害事象（全体の20%以上で発現）は悪心（45.7%）、下痢（37.4%）、嘔吐（36.5%）、頭痛（36.1%）、咳嗽（35.2%）、疲労（31.5%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（26.5%）、呼吸困難（26.0%）、食欲減退（26.0%）、便秘（24.7%）、高血圧（23.3%）であった。

治験薬との因果関係ありと判断された主な有害事象（全体の20%以上で発現）は悪心（29.2%）、下痢（25.1%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（22.8%）であった（201試験 総括報告書補遺2 表14.3.4.4.1）。

全体の2%以上で発現したGrade 3以上の有害事象を表2.7.6.2-7に基本語別に降順で示した。Grade 3以上の有害事象は全体の67.1%で発現した。Grade 3以上の主な有害事象（全体の5%以上で発現）は新生物進行（12.3%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.6%）、高血圧（7.8%）、リパーゼ増加（5.0%）であった。

治験薬との因果関係ありと判断されたGrade 3以上の有害事象は全体の34.7%で発現した。主な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（全体の2%以上で発現）は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（8.2%）、高血圧（4.6%）、リパーゼ増加（4.1%）、肺臓炎（2.7%）、発疹（2.3%）であった（201試験　総括報告書補遺2　表14.3.4.5.1）。

表 2.7.6.2-6　全体の 10%以上で発現した有害事象（Treated Population）

Preferred Term	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Total (N = 219)
Patients with ≥1 TEAE, n (%)	109 (100.0)	110 (100.0)	219 (100.0)
悪心 Nausea	45 (41.3)	55 (50.0)	100 (45.7)
下痢 Diarrhoea	32 (29.4)	50 (45.5)	82 (37.4)
嘔吐 Vomiting	42 (38.5)	38 (34.5)	80 (36.5)
頭痛 Headache	36 (33.0)	43 (39.1)	79 (36.1)
咳嗽 Cough	32 (29.4)	45 (40.9)	77 (35.2)
疲労 Fatigue	31 (28.4)	38 (34.5)	69 (31.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	19 (17.4)	39 (35.5)	58 (26.5)
食欲減退 Decreased appetite	30 (27.5)	27 (24.5)	57 (26.0)
呼吸困難 Dyspnoea	27 (24.8)	30 (27.3)	57 (26.0)
便秘 Constipation	29 (26.6)	25 (22.7)	54 (24.7)
高血圧 Hypertension	20 (18.3)	31 (28.2)	51 (23.3)
背部痛 Back pain	17 (15.6)	26 (23.6)	43 (19.6)
筋痙縮 Muscle spasms	17 (15.6)	26 (23.6)	43 (19.6)
腹痛 Abdominal pain	21 (19.3)	17 (15.5)	38 (17.4)
関節痛 Arthralgia	19 (17.4)	19 (17.3)	38 (17.4)
AST 増加 Aspartate aminotransferase increased	15 (13.8)	22 (20.0)	37 (16.9)
発疹 Rash	12 (11.0)	23 (20.9)	35 (16.0)
浮動性めまい Dizziness	16 (14.7)	18 (16.4)	34 (15.5)
発熱 Pyrexia	22 (20.2)	12 (10.9)	34 (15.5)
ALT 増加 Alanine aminotransferase increased	15 (13.8)	18 (16.4)	33 (15.1)
アミラーゼ増加 Amylase increased	13 (11.9)	20 (18.2)	33 (15.1)
無力症 Asthenia	13 (11.9)	18 (16.4)	31 (14.2)
リパーゼ増加 Lipase increased	11 (10.1)	20 (18.2)	31 (14.2)
ウイルス性上気道感染 Viral upper respiratory tract infection	14 (12.8)	15 (13.6)	29 (13.2)
不眠症 Insomnia	18 (16.5)	10 (9.1)	28 (12.8)
新生物進行 Neoplasm progression	19 (17.4)	9 (8.2)	28 (12.8)
四肢痛 Pain in extremity	17 (15.6)	11 (10.0)	28 (12.8)
錯感覚 Paraesthesia	12 (11.0)	12 (10.9)	24 (11.0)
肺炎 Pneumonia	6 (5.5)	18 (16.4)	24 (11.0)
そう痒症 Pruritus	10 (9.2)	13 (11.8)	23 (10.5)
筋骨格痛 Musculoskeletal pain	8 (7.3)	14 (12.7)	22 (10.0)
筋肉痛 Myalgia	7 (6.4)	15 (13.6)	22 (10.0)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	10 (9.2)	12 (10.9)	22 (10.0)
口腔咽頭痛 Oropharyngeal pain	11 (10.1)	11 (10.0)	22 (10.0)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	13 (11.9)	9 (8.2)	22 (10.0)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.3.4.1 (data cutoff: 29 September 2017).

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

Percentages are based on the number of patients recorded. Patients may have more than 1 adverse event per Preferred Term at each level of patient summarization. A patient is counted once for the most severe event.

表 2.7.6.2-7　全体の 2%以上で発現した Grade 3 以上の有害事象（Treated Population）

Preferred Term	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD → 180 mg QD (N = 110)	Total (N = 219)
Patients with at least 1 Grade ≥3 TEAE, n (%)	69 (63.3)	78 (70.9)	147 (67.1)
新生物進行 Neoplasm progression	18 (6.5)	9 (8.2)	27 (12.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 Blood creatine phosphokinase increased	5 (4.6)	16 (14.5)	21 (9.6)
高血圧 Hypertension	6 (5.5)	11 (10.0)	17 (7.8)
リパーゼ増加 Lipase increased	5 (4.6)	6 (5.5)	11 (5.0)
肺炎 Pneumonia	4 (3.7)	6 (5.5)	10 (4.6)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	3 (2.8)	4 (3.6)	7 (3.2)
肺臓炎 Pneumonitis	3 (2.8)	4 (3.6)	7 (3.2)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	4 (3.7)	2 (1.8)	6 (2.7)
呼吸困難 Dyspnoea	3 (2.8)	2 (1.8)	5 (2.3)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	2 (1.8)	3 (2.7)	5 (2.3)
発疹 Rash	1 (0.9)	4 (3.6)	5 (2.3)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.3.5 (data cutoff: 29 September 2017).
QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on the number of patients recorded. Patients may have more than 1 adverse event per Preferred Term at each level of patient summarization. A patient is counted once for the most severe event.

(3) 死亡、重篤な有害事象、投与中止・減量・休薬に至った有害事象

1) 死亡

データカットオフ時点で、全体の 41.1%（90/219 例）が死亡しており、A 群では 45.9%（50/109 例）、B 群では 36.4%（40/110 例）であった。

表 2.7.6.2-8 に示したように、治験薬の最終投与から 30 日以内又は治験薬と因果関係ありと判断された死亡のうち多くが新生物進行によるものであった（A 群の 11%、12/109 例；B 群の 7.3%、8/110 例）。

治験薬の最終投与から 30 日以内の死亡の一覧は 201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.3.2.10 に記載した。このうち治験薬と因果関係ありと判断された死亡は B 群の突然死 1 例であり、この死亡の詳細を 2.7.6 補遺に記載した。

報告された全ての死亡（治験薬の最終投与から 30 日超が経過したものを含む）のうち最多の死因は疾患／新生物進行であり（A 群の 24.8%、27/109 例；B 群の 20.0%、22/110 例）、次いで肺癌であった（A 群の 3.7%、4/109 例；B 群の 7.3%、8/110 例）。

表 2.7.6.2-8　治験薬の最終投与から 30 日以内又は治験薬と因果関係ありと考えられた死亡に至った有害事象（Treated Population）

Preferred Term	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Total (N = 219)
Any TEAE leading to death, n (%)	21 (19.3)	11 (10.0)	32 (14.6)
新生物進行 Neoplasm progression	12 (11.0)	8 (7.3)	20 (9.1)
肺炎 Pneumonia	2 (1.8)	1 (0.9)	3 (1.4)
認知障害 Cognitive disorder	0	1 (0.9)	1 (0.5)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (0.9)	0	1 (0.5)
細菌性髄膜炎 Meningitis bacterial	1 (0.9)	0	1 (0.5)
腹膜炎 Peritonitis	1 (0.9)	0	1 (0.5)
誤嚥性肺炎 Pneumonia aspiration	1 (0.9)	0	1 (0.5)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	1 (0.9)	0	1 (0.5)
呼吸不全 Respiratory failure	1 (0.9)	0	1 (0.5)
突然死 Sudden death	0	1 (0.9)	1 (0.5)
尿路性敗血症 Urosepsis	1 (0.9)	0	1 (0.5)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.2.5 (data cutoff: 29 September 2017).
QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.

2）重篤な有害事象

全体の 2%以上で発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.2-9 に基本語別に降順で示した。

重篤な有害事象は全体の 53%（116/219 例）で発現し、A 群では 49.5%（54/109 例）、B 群では 56.4%（62/110 例）であった。

最も多くみられた重篤な有害事象は新生物進行であり、A 群（17.4%）で B 群（8.2%）よりも多くみられた。

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は全体の 12.8%（28/219 例）で発現し、A 群では 7.3%（8/109 例）、B 群では 18.2%（20/110 例）であった（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.3.6.4.1）。

最も多くみ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であり、B 群（8.2%）で A 群（1.8%）よりも多くみられた。

表 2.7.6.2-9　全体の 2%以上で発現した重篤な有害事象（Treated Population）

Preferred Term	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Total (N = 219)
Patients with ≥1 serious TEAE, n (%)	54 (49.5)	62 (56.4)	116 (53.0)
新生物進行 Neoplasm progression	19 (17.4)	9 (8.2)	28 (12.8)
肺炎 Pneumonia	4 (3.7)	10 (9.1)	14 (6.4)
肺臓炎 Pneumonitis	2 (1.8)	9 (8.2)	11 (5.0)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	4 (3.7)	4 (3.6)	8 (3.7)
呼吸困難 Dyspnoea	2 (1.8)	3 (2.7)	5 (2.3)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.5.4 (data cutoff: 29 September 2017).
QD: once daily; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Percentages are based on the number of patients recorded. Patients may have more than 1 adverse event per Preferred Term at each level of patient summarization. A patient is counted once for the most severe event. Six of 9 patients in Arm B had pneumonitis that occurred during the first 7 days of treatment (ie, at brigatinib 90 mg QD). One patient in Arm A had disease progression at brigatinib 90 mg QD and was escalated to 180 mg QD; at >1 month after escalation, the patient had a TEAE of pneumonitis.

3）投与中止・減量・休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象は全体の 51.6%（113/219 例）で発現し、A 群では 41.3%、B 群では 61.8%であった。

主な休薬に至った有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（A 群で 2.8%、3/109 例；B 群で 9.1%、10/110 例）、肺臓炎（A 群で 1.8%、2/109 例；B 群で 7.3%、8/110 例）、新生物進行（A 群で 5.5%、6/109 例；B 群で 2.7%、3/110 例）、嘔吐（A 群で 4.6%、5/109 例；B 群で 3.6%、4/110 例）、リパーゼ増加（A 群で 2.8%、3/109 例；B 群で 3.6%、4/110 例）であった。

減量に至った有害事象

減量に至った有害事象は全体の 18.3%（40/219 例）で発現し、A 群では 7.3%（8/109 例）、B 群では 29.1%（32/110 例）であった。

最も多くみられた減量に至った有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり、発現割合は A 群で 1.8%（2/109 例）、B 群で 6.4%（7/110 例）であった。

その他の減量に至った有害事象で B 群の発現割合が A 群より高かった（相対差が 50%以上）ものは、発疹（A 群で 0.9%、1/109 例；B 群で 2.7%、3/110 例）、食欲減退、心電図 QT 延長、低ナトリウム血症、悪心、肺臓炎（いずれも A 群で 0 例；B 群で 1.8%、2/110 例）であった。上記の有害事象とリパーゼ増加（A 群で 0.9%、1/109 例；B 群で 1.8%、2/110 例）を除く減量に至った有害事象は、いずれも 1 例のみで発現した。

投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.6.2-10 に基本語別に降順で示した。投与中止に至った有害事象は A 群の 3.7%（4/109 例）、B 群の 10.9%（12/110 例）で発現した。

最も多くみられた投与中止に至った有害事象は肺臓炎であり、発現割合は A 群で 0.9%（1/109 例）、B 群で 2.7%（3/110 例）であった。

表 2.7.6.2-10　投与中止に至った有害事象（Treated Population）

Preferred Term	Arm A 90 mg QD (N = 109)	Arm B 90 mg QD→ 180 mg QD (N = 110)	Total (N = 219)
Patients with ≥1 TEAE leading to discontinuation, n (%)	4 (3.7)	12 (10.9)	16 (7.3)
肺臓炎 Pneumonitis	1 (0.9)	3 (2.7)	4 (1.8)
新生物進行 Neoplasm progression	0	2 (1.8)	2 (0.9)
肺炎 Pneumonia	0	2 (1.8)	2 (0.9)
腹痛 Abdominal pain	1 (0.9)	0	1 (0.5)
血管浮腫 Angioedema	0	1 (0.9)	1 (0.5)
胃腸出血 Gastrointestinal haemorrhage	1 (0.9)	0	1 (0.5)
悪性胸水 Malignant pleural effusion	1 (0.9)	0	1 (0.5)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1 (0.9)	1 (0.5)
光線過敏性反応 Photosensitivity reaction	0	1 (0.9)	1 (0.5)
放射線性肺臓炎 Radiation pneumonitis	0	1 (0.9)	1 (0.5)
呼吸不全 Respiratory failure	0	1 (0.9)	1 (0.5)

Source: Study 201 Addendum 2 Table 14.3.2.2 (data cutoff: 29 September 2017).

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

Percentages are based on the number of patients recorded. Patients may have more than 1 adverse event per Preferred Term at each level of patient summarization. A patient is counted once for the most severe event.

（4）重要な有害事象

本剤にとって臨床上重要な有害事象に対する検索方法の詳細は 201 試験　総括報告書 12.3.1.3 に示した。

1）EOPE 及び投与初期以降に発現する肺臓炎

EOPE

EOPE は 101 試験でみられた本剤の投与初期に発現する肺関連事象の総称であり、呼吸困難、低酸素症、肺炎等が含まれる。EOPE の詳細な定義は 2.7.6.3（4）に記載した。この定義に基づき、本試験では 4 例が EOPE 確定症例、10 例が EOPE 疑い症例と判断された。EOPE 確定症例と EOPE 疑い症例を併せた全体の発現割合は 6.4%（14/219 例）であり（201 試験　総括報告書補遺 2　表 14.3.8.10）、いずれも 90 mg 投与下での発現であった（B 群では 90 mg QD 導入期間中に発現）。

EOPE 確定症例又は疑い症例 14 例のうち、11 例で重篤な有害事象が発現し、3 例で非重篤有害事象のみが発現した。Grade 3 以上の事象は 7 例で発現し、この 7 例はいずれも EOPE の発現後に本剤の投与を完全に中止した。7 例中 1 例が死亡し、治験責任医師は死因は肺感染症であり、治験薬と因果関係なしと判断した。その他の 7 例のうち 6 例は本剤を休薬し、肺臓炎の回復後に本剤を再開でき、1 例は本剤を 60 mg QD に減量し、休薬せずに回復した。

投与初期以降に発現する肺臓炎

投与初期以降（投与開始から 14 日以降）に発現した肺臓炎は 5/219 例でみられ（201 試験総括報告書補遺 2　表 14.3.8.11）、直前の投与量は 4 例が 180 mg QD、1 例が 90 mg QD であった。3 例は本剤の投与を再開し、肺臓炎の再発はみられなかった。残る 2 例のうち 1 例は PD により投与を完全に中止した。1 例は肺臓炎のために投与を中止した。

2）高血圧関連事象

高血圧関連事象は全体の 23.3%（51/219 例）で発現し、B 群でより多くみられた（A 群で 18.3%、20/109 例；B 群で 28.2%、31/110 例）。A 群の 1 例で高血圧性網膜症がみられた。

Grade 3 以上の高血圧関連事象の発現割合は全体の 7.8%（17/219 例）であり、A 群で 5.5%（6/109 例）、B 群で 10.0%（11/110 例）であった。B 群の 1 例で重篤な高血圧が報告された。

減量に至った事象は全体の 0.9%（2/219 例）で発現し、A 群では 0.9%（1/109 例）、B 群では 0.9%（1/110 例）であった。休薬に至った事象は全体の 1.8%（4/219 例）で発現し、A 群では 0.9%（1/109 例）、B 群では 2.7%（3/110 例）であった。投与中止に至った事象はなかった。

3）徐脈関連事象

徐脈関連事象は全体の 5.5%（12/219 例）で発現し、A 群では 6.4%（7/109 例）、B 群では 4.5%（5/110 例）であった。基本語別の発現割合は、洞性徐脈が全体で 3.7%（8/219 例；A 群で 4.6%、5/109 例；B 群で 2.7%、3/110 例）、徐脈が全体で 1.8%（4/219 例；A 群で 1.8%、2/109 例；B 群で 1.8%、2/110 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象や重篤な有害事象はみられなかった。

減量、休薬及び投与中止に至った事象はなかった。

4）視覚障害

視覚障害事象は全体の 17.8%（39/219 例）で発現し、A 群では 14.7%（16/109 例）、B 群では 20.9%（23/110 例）であった。基本語別で最も多かった事象は霧視であり、全体の 5.9%（13/219 例）で発現し、B 群でより多くみられた（A 群で 3.7%、4/109 例；B 群で 8.2%、9/110 例）。

B 群の 2.7%（3/110 例）に Grade 3 以上の視覚障害が認められ、A 群では認められなかった。

黄斑浮腫と網膜浮腫が B 群で各 1 例発現し、いずれも減量及び休薬を行った。投与中止に至った事象はなかった。

5）クレアチンホスホキナーゼ増加

血中クレアチンホスホキナーゼ増加は全体の 26.5%（58/219 例）で発現し、A 群では 17.4%（19/109 例）、B 群では 35.5%（39/110 例）であった。

Grade 3 以上の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は全体の 9.6%（21/219 例）で発現し、A 群では 4.6%（5/109 例）、B 群では 14.5%（16/110 例）であった。重篤な事象は報告されなかった。

減量に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加は全体の 4.1%（9/219 例）で発現し、A 群では 1.8%（2/109 例）、B 群では 6.4%（7/110 例）であった。

休薬に至った血中クレアチンホスホキナーゼ増加は全体の 5.9%（13/219 例）で発現し、A 群では 2.8%（3/109 例）、B 群では 9.1%（10/110 例）であった。

投与中止に至った事象はなかった。

6）膵臓関連事象

臨床上の膵炎は報告されなかった。臨床検査評価に基づく膵臓関連事象として、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、高リパーゼ血症、高アミラーゼ血症が報告された。

臨床検査値評価に基づく膵炎は全体の 21.5%（47/219 例）で発現し、A 群では 17.4%（19/109 例）、B 群では 25.5%（28/110 例）であった。

Grade 3 以上の臨床検査値評価に基づく膵炎は全体の 6.4%（14/219 例）で発現し、A 群では 5.5%（6/109 例）、B 群では 7.3%（8/110 例）であった。重篤な事象は報告されなかった。

減量に至った有害事象として、アミラーゼ増加（全体の 0.9%、各群 1 例ずつで発現）、リパーゼ増加（全体の 1.4%、A 群の 1 例、B 群の 2 例で発現）が報告された。

休薬に至った有害事象として、アミラーゼ増加（全体の 1.8%、A 群の 1 例、B 群の 3 例で発現）、リパーゼ増加（全体の 3.2%、A 群の 3 例、B 群の 4 例で発現）が報告された。

アミラーゼ増加、リパーゼ増加による投与中止はなかった。

7）肝臓関連事象

肝臓関連事象は全体の 24.7%（54/219 例）で発現し、A 群では 24.8%（27/109 例）、B 群では 24.5%（27/110 例）であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の発現割合が高く、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は全体の 16.9%（37/219 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は全体の 15.1%（33/219 例）で発現した。

Grade 3 以上の肝臓関連の有害事象は A 群では認められず、B 群では 5.5%（6/110 例）に発現した。B 群の 6 例の内訳（基本語）はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2.7%（3/110 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 3.6%（4/110 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 0.9%（1/110 例）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.9%（1/110 例）、血中ビリルビン増加 0.9%（1/110 例）、肝機能異常 0.9%（1/110 例）、胆汁うっ滞性黄疸 0.9%（1/110 例）、肝障害 0.9%（1/110 例）であった。

減量に至った有害事象として、肝障害が B 群の 0.9%（1/110 例）で発現した。

休薬に至った有害事象として、B 群でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.8%（2/110 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1.8%（2/110 例）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長 0.9%（1/110 例）、肝障害 0.9%（1/110 例）が報告された。

投与中止に至った事象はなかった。

8）インスリン増加／高血糖関連事象

インスリン増加／高血糖関連事象は全体の 11%（24/219 例）で発現し、A 群では 6.4%（7/109 例）、B 群では 15.5%（17/110 例）であった。

Grade 3 以上のインスリン増加／高血糖関連事象は A 群では認められず、B 群では糖尿病及び高血糖が各 1 例発現した。高血糖の 1 例は重篤と判断された。

減量に至った事象はなかった。

休薬に至った有害事象は B 群では報告されず、A 群では高血糖及び血中インスリン増加が各 1 例で報告された。

投与中止に至った事象はなかった。

2.7.6.2.3 結論

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

本剤は、クリゾチニブによる前治療下で PD となった *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、2 種類のレジメン（90 mg QD 及び 90 mg QD→180 mg QD）の両方で高い全身奏効率を示した。奏効までの期間は短く、奏効期間は長かった。2017 年 9 月 29 日カットオフの PFS の中央値の推定値は、B 群では治験責任医師による判定、IRC による判定ともに 15 ヵ月を超えた（治験責任医師判定：15.6 ヵ月、IRC 判定：16.7 ヵ月）。ORR、DOR、PFS でみた有効性は臨床的に意義のあるものであった。追跡調査期間及び PFS イベントの累積比率からも明らかなように、本カットオフのデータは成熟している。多くの評価項目で B 群（90 mg QD→180 mg QD）は A 群（90 mg QD）よりも高い有効性を示し、特に PFS と頭蓋内奏効で顕著であった。これは 2016 年 5 月 31 日カットオフで得られた結果と一致していた。

本剤は頑健な頭蓋内活性を示した。2016 年 5 月 31 日カットオフと同様に、2017 年 9 月 29 日カットオフでも本剤は脳転移病変に対して高い有効性を示し、特に B 群（90 mg QD→180 mg QD）での、ベースラインで測定可能な脳転移病変を有した患者を対象とした確定 iORR は 66.7%に上った。奏効期間は長く、この患者群の iDOR の中央値の推定値は 16.6 ヵ月であった。B 群（90 mg QD→180 mg QD）のベースラインで脳転移病変を有した全ての患

者を対象としたiPFSは18.4ヵ月であった。iPFSは全身PFSと同様であり、本剤がCNSと全身で同程度の病勢コントロール作用を有することが示唆された。

クリゾチニブに対して抵抗性の*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者集団で得られた本剤の安全性プロファイルは、本剤による治療で得られるベネフィットと比較した場合、いずれのレジメンでも許容可能であった。安全性プロファイルのうち重要なものは、EOPE、投与初期以降の肺臓炎及び高血圧であった。また、両群を比較するとB群でより高い臨床活性がみられた一方で、EOPEリスクは増加しなかった。本剤は相対的に高い用量強度で投与継続可能であった。

有効性及び安全性の解析からは、各レジメンがそれぞれ良好なベネフィット–リスクプロファイルを有することが示されている。しかしながら、B群の方がより良いベネフィット–リスク比であることが解析データから示唆されている。本試験の有効性及び安全性の考察からは、90 mg QD→180 mg QDレジメンの選択が支持される。

2.7.6.3 海外第 1/2 相試験（AP26113-11-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.2-3（評価）

治験の標題

A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Anti-Tumor Activity of the Oral ALK/EGFR Inhibitor AP26113

治験実施医療機関

米国9施設及びスペイン1施設の計10施設で実施した。このうち9施設で患者を登録した。

試験期間

2011 年 9 月 20 日～2016 年 5 月 31 日（データカットオフ）

試験の種類

第 1/2 相試験

2.7.6.3.1 試験方法

2.7.6.3.1.1 試験の目的

(1) 本剤（ブリグチニブ経口剤）の安全性プロファイルを明らかにする。MTD 及び DLT を特定する。
(2) 本剤の RP2D を決定する。
(3) 本剤の薬物動態学的プロファイルを評価する。
(4) *ALK* 融合遺伝子陽性又は EGFR の変異を有する NSCLC、及び本剤の標的変異を有するその他のがんを対象として、本剤の抗腫瘍効果を予備的に評価する。
(5) 分子生物学的評価を含む探索的な解析を行う。

2.7.6.3.1.2 試験デザイン

本試験はオープン、多施設共同試験であり、用量漸増（3+3 デザイン）パート及び RP2D 決定後の拡大パートで構成される。拡大パートは組織学的及び分子生物学的に定義される以下の 5 つのコホートで構成される。

(1) ALK 標的療法による治療歴がない *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者。
(2) クリゾチニブに抵抗性を示す *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者。
(3) 1 つの EGFR-TKI に抵抗性であり、直近の EGFR-TKI による前治療下での PD 後に得られた EGFR-T790M 変異の記録を有する NSCLC 患者。
(4) *ALK* 融合遺伝子陽性又は本剤が活性を示すその他標的に異常を有するがん患者。
(5) 活動性脳転移病変を有しており、クリゾチニブによる治療歴がない又はクリゾチニブに抵抗性を示した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

2.7.6.3.1.3 対象及び組入れ基準

［選択基準］

全般的な選択基準

以下の選択基準を全て満たす患者を本試験に登録する。

(1) 解析可能な腫瘍組織が得られている者。十分な腫瘍組織が得られていない場合は生検で採取するものとする。前治療で使用したTKIへの耐性について規定のある拡大コホート2、3、5の患者（コホート2及び5はクリゾチニブへの耐性、コホート3は1つのEGFR-TKIへの耐性）は、TKIによる前治療下でPD後に得られた腫瘍標本が必要である。腫瘍標本が規定量に満たない患者は治験依頼者が事前に承諾した場合のみ登録できる。
(2) RECIST第1.1版に基づく測定可能病変を有する者。
(3) 18歳以上の者。
(4) ECOG PSが0又は1である者。
(5) 3ヵ月以上の生存が期待できる者。
(6) 以下の基準を満たす適切な腎機能及び肝機能を有する者。
    a. 血清総ビリルビンがULNの2倍以下。
    b. ALT及びASTがULNの2.5倍以下。ただし、ALT及びASTの上昇が肝臓の転移性病変の存在によると考えられる場合、ULNの5倍まで許容される。
    c. 血清クレアチニンがULNの2倍未満。
    d. 血清アルブミンが2 g/dL以上。
(7) 以下の基準を満たす適切な骨髄機能を有する者。
    a. 好中球数が1.5×10^9/L以上。
    b. 血小板数が75×10^9/L以上。
    c. ヘモグロビン量が9.0 g/dL以上。
(8) スクリーニング時の12誘導心電図評価でQT間隔が正常である者。なお、QTcFが男性で450 ms以下、女性で470 ms以下の場合を正常と定義する。
(9) 妊娠可能な女性の場合、試験への登録前に妊娠検査陰性の結果が書面で確認されている者。
(10) 生殖能力を有する女性又は男性患者の場合、試験参加期間を通じてパートナーとの間で有効な避妊手段を講じることに同意している者。
(11) 本試験について十分な説明を受けたことを示す同意書に、日付及び署名を記入した者。
(12) 計画された来院日及び試験手順に従う意思及び能力のある者。

コホート別の選択基準

コホート別の選択基準を全て満たす患者を各コホートに登録する。

パート1：用量漸増コホート（初回コホート）

(1) 組織学的に確認された進行がんを有する者。白血病以外の全ての組織型を対象とする。
(2) 実施可能な治療に対して不応性である者、又は標準治療や実施可能な根治治療の存在しない者。
(3) 解析可能な腫瘍標本が提供できる者。腫瘍標本が規定量に満たない患者は治験依頼者が事前に承諾した場合のみ本治験に登録できる。

パート 2：拡大コホート（5 つの追加コホート）

(1) 拡大コホート 1：*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍があり、ALK 阻害剤による治療歴のない NSCLC 患者で以下に該当する者：

a. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されている。
b. 解析可能な腫瘍組織が得られている（全般的な選択基準 1 参照）。
c. FISH で *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている。
d. ALK 阻害剤の前治療歴がない。

(2) 拡大コホート 2:*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍があり、クリゾチニブに抵抗性のある NSCLC 患者で以下に該当する者：

a. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されている。
b. 解析可能な腫瘍組織が得られている（全般的な選択基準 1 参照）。
c. FISH で *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている。
d. クリゾチニブに抵抗性がある（かつ、他の ALK 阻害剤の前治療歴がない）。

(3) 拡大コホート 3：EGFR-T790M 変異の認められる腫瘍があり、1 つの EGFR-TKI に抵抗性のある NSCLC 患者で以下に該当する者：

a. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と診断されている。
b. EGFR-TKI による治療歴が 1 剤のみであり、その最終投与日が本剤の初回投与日前 30 日以内である。
c. 直近の EGFR-TKI 治療下での PD 後に得られた、EGFR-T790M 変異の記録を有する。
d. EGFR-TKI による治療の終了から本剤による治療の開始までの間に全身性の治療を受けていない。
e. 解析可能な腫瘍組織が得られている（全般的な選択基準 1 参照）。

(4) 拡大コホート 4：*ALK* 融合遺伝子陽性又はその他の本剤の標的変異を有するあらゆるがん患者（例として以下を含むが、これらに限らない：*ALK* 遺伝子の異常、*ROS1* 遺伝子の融合等の標的変異を有する、ALCL、DLCL、IMT 等のがん）で以下に該当する者：

a. 組織学的にリンパ腫及びその他のがん（白血病を除く）と診断されている。
b. 解析可能な腫瘍組織が得られている（全般的な選択基準 1 参照）。

(5) 拡大コホート 5：*ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍があり、測定可能な活動性脳転移病変を有する NSCLC 患者で以下に該当する者：

a. 組織学的又は細胞学的に NSCLC と確認されている。
b. 解析可能な腫瘍組織が得られている（全般的な選択基準 1 参照）。
c. FISH で *ALK* 融合遺伝子陽性であることが確認されている。
d. クリゾチニブによる治療歴がない又はクリゾチニブに抵抗性がある。
e. 脳に 1 つ以上の測定可能病変（造影剤使用下、cMRI で 10 mm 以上）を有する。以前に SRS 又は外科的切除を行った病変は標的病変、非標的病変のいずれにも含めない。
f. 未治療の脳転移病変、並びに治療後に画像診断で確認された新たな脳転移病変、又は進行が確認された脳転移病変を有する。治療後の病変（SRS、外科的切除以外の治療を受けた病変）は、最終治療の 3 ヵ月後以降に明らかな増悪を認めるものを対象とする。

g. 神経学的に安定している。コルチコステロイド投与量が安定している又は減量中であり、かつ／又はベースライン MRI 撮影の前 5 日間及び本剤開始前の 5 日間に抗痙攣薬を必要としない患者を対象とする。

[除外基準]

以下の除外基準のいずれかに該当する患者を登録対象としない。

(1) 本剤の初回投与前 14 日間以内に他の治験薬の投与を受けた者。

(2) 本剤の初回投与前 14 日間以内に全身抗悪性腫瘍療法（モノクローナル抗体及びアファチニブ、ダコミチニブ等の不可逆的な TKI を含む）又は放射線治療を受けた者。

a. 可逆的な EGFR-TKI（エルロチニブ及びゲフィチニブ）又はクリゾチニブは、本剤の初回投与前 72 時間までの投与が許容される。ただし、本剤の安全性評価に影響するような治療に起因した毒性がみられないことを条件とする。

(3) ALK を標的とした、クリゾチニブ以外の薬剤による前治療を受けた者。また、1 剤以上の EGFR-TKI による前治療を受けた者。

a. 同一の TKI による再治療は許容される。

(4) 本剤の初回投与前 28 日間以内に大手術を受けた者。

(5) 神経学的に不安定な脳転移病変を有する者。又は、抗痙攣薬若しくはコルチコステロイドの増量を必要とする脳転移病変を有する者。

a. 既治療かつ、治療後の病変や再燃のエビデンスのない脳転移病変を有する患者は、コホート 1～4 へ登録可能である。

b. 評価可能だが測定可能でない活動性脳転移病変の病変を有する患者で、その項目以外はコホート 5（CNS 疾患を対象とするコホート）の適格基準を満たす者は、他のコホートに登録可能である。

(6) 顕著なコントロール不良又は活動性の心血管疾患を有する者。以下に限らないが、特に以下を含む。

a. 本剤の初回投与前 3 ヵ月以内に心筋梗塞又は不安定狭心症の認められた者。

b. 本剤の初回投与前 3 ヵ月以内にうっ血性心不全の既往を有する者。

c. 臨床的に意義のある（心疾患の治療担当医師の判断に基づく）心房性不整脈又は心室性不整脈（種別を問わない）を有する者。

(7) コントロール不良の高血圧（拡張期血圧が 100 mmHg 超；収縮期血圧が 150 mmHg 超）を有する者。

(8) QTcF の延長が認められる者、又はトルサード・ド・ポアントを誘起することが知られている薬剤の投与を受けている者。

(9) 間質性肺疾患若しくは薬剤関連の肺臓炎に罹患している、又は既往がある者。

(10) 進行中又は活動性の感染症を有する者。抗生物質の静脈内投与を必要とする場合は活動性の感染症であると考える。

(11) HIV 感染の既往が判明している者。既往がなければ検査を必要としない。

(12) 妊婦又は授乳中の者。

(13) 本剤の経口吸収に影響を及ぼすような、吸収不良症候群及びその他の胃腸疾患を有する者。

（14）治験責任医師の判断により、患者の安全性を脅かす又は本剤の安全性評価を妨げる可能性があると考えられる状態又は疾患を有する者。
（15）髄膜癌腫症又は脊髄圧迫を有する者。髄膜病変が疑われる場合、試験登録前の腰椎穿刺検査が陰性の場合のみ登録可能である。

2.7.6.3.1.4 計画被験者数

合計 135～175 例を約 10 施設で登録する。患者数の内訳は用量漸増パートに 30～70 例、拡大パートのコホート 1、3、4 に各 20 例、コホート 2 に 50 例、コホート 5 に 25 例とする。

この第 1/2 相試験の目的は、白血病以外の進行がんを有する患者を対象として本剤の RP2D、MTD、安全性、忍容性、PK、予備的な有効性を検討することである。被験者数の検討は統計学的な観点よりも臨床的な観点に基づいて行った。なお、MTD での DLT の発現割合は 0.17～0.26 と想定し、最高用量、つまり MTD の 1 段階上の用量での DLT の発現割合は 0.33 と想定した。

2.7.6.3.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤はブリグチニブとして 30 mg を含有する錠剤又はカプセル剤として供給される。28 日間連日投与し、これを 1 サイクルとする。

用量漸増パートでは、標準的な 3+3 デザインを用いて本剤の連続的な用量漸増を行う。開始用量は 30 mg QD であり、MTD の特定まで漸増する。

拡大コホートの用量及びスケジュールは、用量漸増パートで検討した RP2D に基づいて検討する。

個々の被験者の治験への参加期間は約 2 年間と想定した。この期間にはスクリーニング期間（2～3 週間）、本剤の投与期間（奏効した患者で平均 10～12 サイクルと想定）、治験終了時評価後の 30 日間が含まれる。また、初回投与から最長 2 年間、少なくとも 3 ヵ月ごとに生存を確認する。

2.7.6.3.1.6 評価項目及び評価基準

［評価基準］

安全性

安全性は、有害事象、身体所見、臨床検査、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に基づいて評価する。有害事象の Grade は NCI CTCAE 第 4.0 版に基づいて判定する。

本試験の用量漸増パートでは、以下の有害事象を DLT として MTD の検討を行う。

・非血液毒性
  - Grade 3 以上の全ての非血液毒性。ただし、3 日間以内に消失した自然治癒性又は薬剤でコントロール可能な毒性（悪心、嘔吐、疲労、電解質異常、過敏症反応等）及び脱毛症を除く。

・血液毒性
  - 基礎疾患と関連しない発熱性好中球減少症（101°F を超える発熱を伴い、好中球数が 500/mm^3 未満）。
  - 連続 7 日間を超えて持続する Grade 4 の好中球減少症。

○ 好中球減少性感染：Grade 3 以上の好中球減少症で Grade 3 以上の感染を伴うもの。
○ 出血を伴う Grade 3 以上の血小板減少症又は 7 日間以上継続する Grade 4 の血小板減少症。

・Cycle 1 の期間中に認められた本剤との因果関係がある有害事象により、28 日間の計画された本剤の総投与量のうち、25%以上投与しなかった。

薬物動態

単回投与時及び定常状態のブリグチニブ及びその代謝物である AP26123 の血漿中の薬物動態を評価するために、用量漸増パートと拡大パートの両方で投与の直前及び直後の血液検体を採取する。可能な場合は t_{max}、C_{max}、AUC、$t_{1/2z}$ 等の薬物動態学的パラメータを推定する。

有効性

スクリーニング時点で適切な放射線手法（CT、MRI）による画像評価（胸部、腹部、骨盤、脳）及び身体所見（触知可能な病変を対象とする）により疾患の評価を行う。造影剤（ガドリニウム等）を使用した脳 MRI 撮影をベースラインでは全患者を対象に行い、フォローアップ来院では CNS 転移を有する患者を対象に行う。標的病変及び非標的病変は試験登録時に選択し、治療期間に渡って RECIST 1.1 版に基づいた奏効の評価を行う。全てのコホートで、疾患の評価はスクリーニング時及び以降 8 週間間隔で行う。

［評価項目］

用量漸増パートの主要評価項目は本剤の RP2D の決定である。副次評価項目は本剤の MTD の検討、安全性プロファイル、忍容性及び DLT、並びに単回投与時及び定常状態の血漿中の薬物動態学的パラメータである。

拡大コホート 1～4 の主要評価項目は ORR（RECIST 1.1 版に基づく）とする。拡大コホート 5 の主要評価項目は RECIST に基づく CNS 奏効とする。

拡大コホートの副次評価項目は本剤の安全性及び忍容性、血漿中の薬物動態学的パラメータ、標的病変の最良奏効、最良総合効果、DOR、PFS、OS である。コホート 5 では上記に加えて ORR（全身 ORR 及び iORR）、iDOR、頭蓋内病変の最良奏効、iPFS を副次評価項目とする。

2.7.6.3.1.7 統計手法

記述統計量の算出及び解析を各用量群、患者数が少ない用量群を併合した併合用量群、全用量群を併合した全体集団を対象に行う。治験実施計画書では拡大パートのコホート 1～4 及びコホート 5 にそれぞれ別の主要評価項目を定めているが、治験実施計画書では同時に拡大パートの患者データは用量漸増パートの患者データと適切に併合可能であると規定している。本試験が開発の初期段階であること、拡大パートの適格基準がコホート間で相互に排他的でないこと、そして第 2 相パートで複数の用量が検討されていることを考えると、患者データを開始用量や腫瘍タイプ、分子生物学的なサブセットといった特性に基づいて分類する方が、各患者が割り付けられたコホートに従って単純に分類するよりも、有効性の主要解析においてより情報が豊富であると考えられる。全身及び頭蓋内の奏効率並びに他の評価項目

で最も効果的に特性を評価するために、開始用量ごとに用量漸増パートの患者データを拡大パートの患者データと併合する。同様に、拡大パートの安全性データも開始用量ごとに用量漸増パートの安全性データと併合する。

本試験の重要な目的の1つに、*ALK* 融合遺伝子陽性又はEGFR変異を有するNSCLC患者を対象とした本剤の抗腫瘍活性の予備的な評価がある。非臨床試験で確認された本剤のALKに対する潜在的な活性は*ALK* 融合遺伝子陽性のNSCLC患者に対する臨床的な抗腫瘍活性として本試験で確認されたが、非臨床試験で確認されたEGFR変異に対する潜在的な活性はEGFR変異を有するNSCLC患者への臨床的な活性として本試験で確認されなかった。そのため、本試験での有効性の評価は*ALK* 融合遺伝子陽性のNSCLC患者を主眼とした。

安全性は有害事象の発現割合、重症度、種別によって評価する。有害事象はMedDRA 18.0版を使用してコード化し、重症度、重篤性、治験責任医師の判定による治験薬との因果関係（possibly related、probably related、definitely relatedに分類された有害事象を「因果関係あり」とする。）に基づいて集計する。

臨床活性の予備的な推定にはORR、標的病変の最良効果、最良総合効果、DOR、PFS、OSを用いる。

薬物動態学的パラメータはモデルによらない解析によって推計する。C_{max}、t_{max}、AUC_{24}、$t_{1/2}$を血漿中の濃度データから推計する。幾何平均値及び95% CIを算出する。C_{max}及びAUCは、Cycle 1 Day 1（Day 1）及びCycle 2 Day 1（Day 29）の血漿中濃度を用いて幾何平均値の比と95% CIによって推定する。C_{max}及びAUCの用量依存的な線形性は回帰モデルで評価する。

2.7.6.3.2 試験成績

用量漸増パートと拡大パートの患者データを、併合が適切である場合に全面的又は用量別に併合した。また、本試験でみられた本剤の臨床的な抗腫瘍効果は*ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC患者で顕著であったため、有効性の結果は*ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC患者を対象として記載した。*ALK* 融合遺伝子陽性NSCLC以外の患者の結果は治験総括報告書に示した。

特に記載のない限り、2016年5月31日時点のデータを記載した。

2.7.6.3.2.1 患者の内訳とその取り扱い

（1）患者の内訳

137例の患者が登録され、このうち128例がNSCLC（*ALK* 融合遺伝子陽性は79例）であった。用量漸増パートでは14のコホートに66例が登録され（表2.7.6.3-1及び図2.7.6.3-1）、拡大パートでは5つのコホートに71例が登録された（表2.7.6.3-2）。

表 2.7.6.3-1　用量漸増パートの登録患者

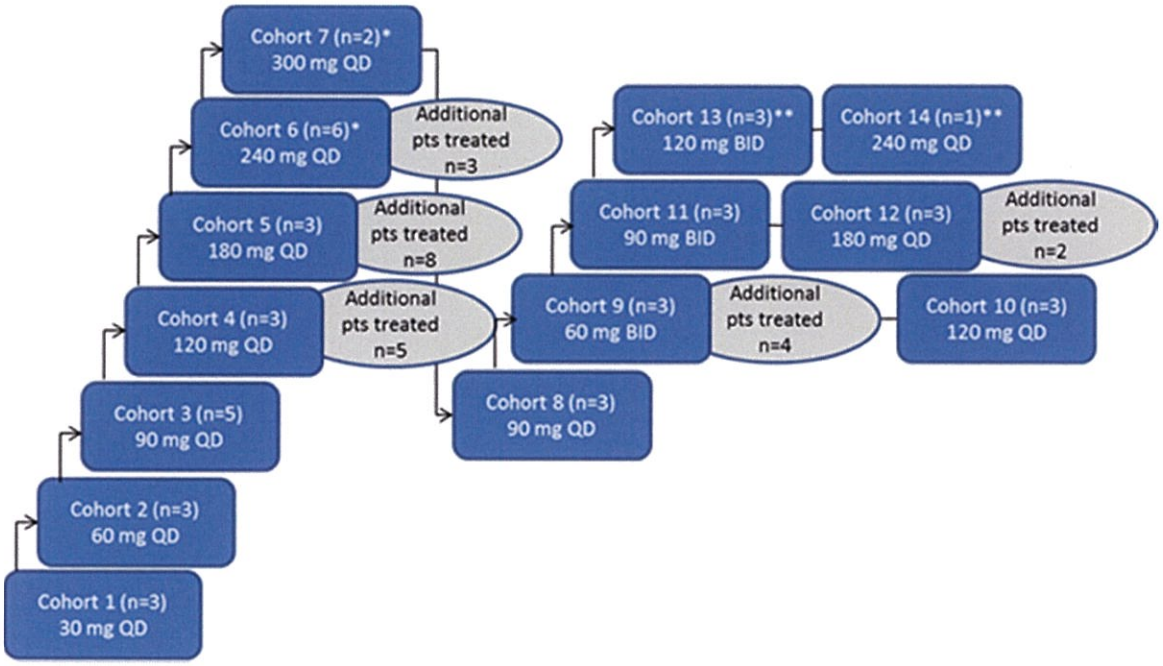
Dose (mg/day) [a]	DLT Evaluable [b] N	Additional Patients Treated N	Total Treated N
30	3	-	3
60	3	-	3
90	5	3	8
120	3	15 (7 BID)	18
180	3	16 (3 BID)	19
240	6	7 (3 BID)	13
300	2	-	2

Source: Study 101 Table 12-2 (data cutoff: 31 May 2016).

DLT: dose-limiting toxicity; BID: twice daily.

[a] Assigned dose.

[b] DLT-evaluable patients must complete at least 75% of their planned doses, unless missed doses are due to brigatinib-related adverse events.



Source: Study 101 Figure 12-1 (data cutoff: 31 May 2016).

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

* 1 DLT was observed.

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

図 2.7.6.3-1　患者の割り付け（用量漸増パート）

表 2.7.6.3-2　拡大パートの登録患者

	総登録例数	備考
コホート 1	4	ALK 標的療法による治療歴がない *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
コホート 2	42	クリゾチニブに抵抗性を示す *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者
コホート 3	1	EGFR に活性化変異があり、EGFR 阻害剤による前治療で抵抗性を示した NSCLC 患者
コホート 4	18	ALK、EGFR、ROS1 又は本剤が活性を示すその他の標的に異常があるがんを有する患者
コホート 5	6	活動性脳転移病変を有しており、クリゾチニブによる治療歴がない又はクリゾチニブに抵抗性を示した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

全患者

データカットオフ（2016 年 5 月 31 日）時点の試験継続状況を表 2.7.6.3-3 に示した。

表 2.7.6.3-3　試験の継続状況（全患者）

Disposition	30 mg QD/ 60 mg QD N=6	90 mg QD N=18	120 mg QD/ 60 mg BID N=18	90 mg QD→ 180 mg QD N=32	180 mg QD/ 90 mg BID N=48	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD N=15	Total Patients N=137
Ongoing	0	5 (27.8%)	2 (11.1%)	13 (40.6%)	15 (31.3%)	2 (13.3%)	37 (27.0%)
Discontinued from treatment	6 (100.0%)	13 (72.2%)	16 (88.9%)	19 (59.4%)	33 (68.8%)	13 (86.7%)	100 (73.0%)
Primary reason for Discontinuation:							
Adverse event	0	3 (16.7%)	2 (11.1%)	3 (9.4%)	3 (6.3%)	3 (20.0%)	14 (10.2%)
Death	0	2 (11.1%)	0	0	5 (10.4%)	1 (6.7%)	8 (5.8%)
Documented progressive disease	4 (66.7%)	6 (33.3%)	14 (77.8%)	13 (40.6%)	21 (43.8%)	5 (33.3%)	63 (46.0%)
Clinical progressive disease	2 (33.3%)	1 (5.6%)	0	0	3 (6.3%)	3 (20.0%)	9 (6.6%)
Other [a]	0	1 (5.6%)	0	3 (9.4%)	1 (2.1%)	1 (6.7%)	6 (4.4%)

Source: Study 101 Table 14.1.1.1 (data cutoff: 31 May 2016).

QD: once daily; BID: twice daily.

The number of patients in each dose group were as follows: 30 mg QD (N=3), 60 mg QD (N=3), 90 mg QD (N=18), 120 mg QD (N=11), 60 mg BID (N=7), 90 mg QD→180 mg QD (N=32), 180 mg QD (N=44), 90 mg BID (N=4), 240 mg QD (N=10), 120 mg BID (N=3), and 300 mg QD (N=2).

[a] Other reasons for discontinuation include physician decision (3 patients), protocol violation (1 patient), and withdrawal by patient (2 patients). The protocol violation was for a patient taking another anti-tumor agent at the time of starting brigatinib, so the patient had only one dose of brigatinib.

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

データカットオフ（2016 年 5 月 31 日）時点の試験継続状況を表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4　試験の継続状況（*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者）

Disposition	30 mg QD/ 60 mg QD N=1	90 mg QD N=13	120 mg QD/ 60 mg BID N=5	90 mg QD→ 180 mg QD N=25	180 mg QD/ 90 mg BID N=23	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD N=4	Total Patients N=71
Ongoing	0	3 (23.1%)	1 (20.0%)	10 (40.0%)	11 (47.8%)	1 (25.0%)	26 (36.6%)
Discontinued from treatment	1 (100.0%)	10 (76.9%)	4 (80.0%)	15 (60.0%)	12 (52.2%)	3 (75.0%)	45 (63.4%)
Primary reason for discontinuation:							
Adverse event	0	1 (7.7%)	1 (20.0%)	2 (8.0%)	2 (8.7%)	1 (25.0%)	7 (9.9%)
Death	0	2 (15.4%)	0	0	2 (8.7%)	1 (25.0%)	5 (7.0%)
Documented progressive disease	1 (100.0%)	5 (38.5%)	3 (60.0%)	11 (44.0%)	7 (30.4%)	1 (25.0%)	28 (39.4%)
Clinical progressive disease	0	1 (7.7%)	0	0	1 (4.3%)	0	2 (2.8%)
Other [a]	0	1 (7.7%)	0	2 (8.0%)	0	0	3 (4.2%)

Source: Study 101 Table 14.1.1.6 (data cutoff: 31 May 2016).

QD: once a day; BID: twice a day.

[a] Other = physician decision (90 mg QD → 180 mg QD, n = 1), withdrawal by patient (90 mg QD, n = 1), and protocol violation (90 mg QD → 180 mg QD, n = 1)

（2）解析対象集団

1 回以上本剤の投与を受けた全患者を有効性及び安全性の主要解析の対象集団とした。本試験に登録した全患者が 1 回以上本剤の投与を受けたため、この集団は ITT Population 及び Safety Population と同一であった。

Cycle 1 で計画投与量の 75%以上の投与を受けた患者を DLT Evaluable Population した。なお、治験薬治療に関連した毒性による投与機会の逸失は計画投与量からの逸失に含めない。

2.7.6.3.2.2 患者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

全患者

年齢の中央値は 57.0 歳（範囲：29～83 歳）であり、39/137 例（28.5%）が 65 歳以上であった。女性患者は 79 例（57.7%）、男性患者は 58 例（42.3%）であった。

ALK 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：29～83 歳）であり、81.0%が 65 歳未満であった。女性患者は 39 例、男性患者は 40 例であった。ECOG PS は 0 が 34.2%、1 が 64.6%、2 が 1.3%（1 例）であった。初回診断からの期間の中央値は 2.15 年（範囲：0.1～9.8 年）であった。患者の 93.7%が腺癌であり、患者の 63%がベースライン時に脳転移病変を有した。化学療法による治療歴のある患者は 72.2%であり、46.9%には 2 つ以上のレジメンによる化学療法の治療歴があった。クリゾチニブによる治療歴のある患者が 90.0%(71/79 例)であり、うち 97.2%(69/71 例)がクリゾチニブに対する抵抗性の発現により治療を中止していた。また、それ以外の 2.8%（2/71 例）はクリゾチニブに対する不耐容により治療を中止していた。

（2）治験薬の曝露状況

本報告の時点では、全患者（N=137）の曝露期間の中央値は 7.5 ヵ月（範囲：0.03～47.5 ヵ月）であった。

2.7.6.3.2.3 DLT 事象と RP2D の検討

用量漸増パートの 30 mg QD から 180 mg QD までのコホートで DLT はみられなかった。240 mg QD コホートで Grade 3 のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 件、300 mg QD コホートで Grade 4 の呼吸困難 1 件が発現し、DLT と判断された。

240 mg QD 及び 300 mg QD コホートで DLT が特定されたことから、用量漸増パートの 120 mg QD 及び 180 mg QD コホートで本剤の投与開始に伴って発現し、当初は原疾患に関連した症状と考えられていた事象である呼吸困難及び低酸素症の本剤との関連を再評価した。このうち 1 例は低酸素症により死亡し、治験責任医師は当該事象の本剤との因果関係を possibly related と判定した。剖検による死因は NSCLC の進行であったが、本剤の関与は否定されなかった。これらの有害事象と用量の関係を検証するため、90 mg QD～180 mg QD のコホート（BID のコホートを含む）に患者を追加した。原疾患に関連した肺症状により評価が困難になることを避けるため、肺症状を生じる可能性が高い患者を除外する目的で組入れ基準を狭めた。具体的には ECOG PS が 2 以上の患者及び間質性肺疾患を有する又は既往がある患者を除外した。MTD の正式な特定には至らなかったが、安全性の所見、予備的な有効性、PK に基づいて 180 mg QD を当初の RP2D とした。

表 2.7.6.3-5　用量漸増パートの投与量の要約（Safety Population）

Dose (mg/day) [a]	DLT Evaluable [b] N	DLT Observed N	Additional Patients Treated N	Total Treated N
30	3	0	-	3
60	3	0	-	3
90	5	0	3[e]	8
120	3	0	15 (7 BID)[e]	18
180	3	0	16 (3 BID)[e]	19
240	6	1[c]	7 (3 BID)[e]	13
300	2	1[d]	-	2

Source: Study 101 Table 12-2 (data cutoff: 31 May 2016).
DLT: dose-limiting toxicity; ALT: alanine aminotransferase; BID: twice per day.
[a] Assigned dose.
[b] DLT-evaluable patients must complete at least 75% of their planned doses, unless missed doses are due to brigatinib-related adverse events.
[c] Grade 3 ALT increased
[d] Grade 4 dyspnea
[e] No DLTs were observed in these patients.

第 2 相拡大パートを 180 mg QD で開始した際に中等度から重度の肺関連有害事象が報告され、いずれも本剤の投与開始から 7 日以内の発現であった（概ね投与開始から 24～48 時間以内に発現）。以降ではこれらの事象を「投与初期に発現する肺関連有害事象（EOPE）」と呼称し、詳細は 2.7.6.3.2.7（4）に記載した。

EOPE の発現割合と開始用量に関連が認められるものの、反復投与により達した本薬の曝露レベルでは EOPE は認められなかった。また、EOPE の発現割合は 90 mg QD で投与開始し

たコホート（1/50 例、2%）では 180 mg QD で投与開始したコホート（6/44 例、13.6%）よりも低かった。これらの安全性データに基づいて 180 mg QD での拡大パートの評価を中止し、90 mg QD 及び、7 日間の 90 mg QD の後に 180 mg QD に増量（90 mg QD → 180 mg QD）の 2 つのレジメンで拡大パートの評価を行った。後者のレジメンでは 90 mg QD を導入用量とすることによって当初の毒性を抑えつつ、180 mg QD を維持用量とすることで曝露量の増加が期待できる。

2.7.6.3.2.4 有効性の評価

本試験でみられた本剤の臨床的な抗腫瘍効果は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者で顕著であったため、有効性の結果は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象として記載した。*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 以外の患者の結果は治験総括報告書に示した。*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者（N=79）の治療期間の中央値は 20.0 ヵ月（範囲：1～47.5 ヵ月）であった。

（1）全身奏効

クリゾチニブ治療歴のある *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者

ORR は 71.8%（51/71 例）であり、うち 44 例は確定奏効であった（確定 ORR：62.0%）。また、5 例（7.0%）は CR であった。奏効までの期間の中央値は 1.8 ヵ月（範囲：1.2～6.9 ヵ月）であった。奏効した 51 例のうち、39 例（76.5%）で 8 週間以内、47 例（92.2%）で 16 週間以内、49 例（96.1%）で 24 週間以内に奏効がみられた。

ORR は 90 mg QD → 180 mg QD 群で最も高く（80.0%、20/25 例）、次いで 90 mg QD 群（76.9%、10/13 例）、180 mg QD/90 mg BID 群（65.2%、15/23 例）の順であった。確定奏効の割合が最も高かったのは同じく 90 mg QD → 180 mg QD 群であり（76.0%、19/25 例）、次いで 180 mg QD/90 mg BID 群（60.9%、14/23 例）、90 mg QD 群（53.8%、7/13 例）の順であった。

Kaplan-Meier 法に基づく DOR の中央値の推定値（N=51）は 11.1 ヵ月（95% CI：7.5, 26.1、範囲：0～42.3 ヵ月）であった。用量群別では 90 mg QD 群（n=10）で 8.3 ヵ月（95% CI：1.1, 11.2、範囲：1.1～19.4 ヵ月）、90 mg QD → 180 mg QD 群（n=20）で 26.1 ヵ月（95% CI：7.4, 26.1、範囲：1.9～26.1 ヵ月）、180 mg QD/90 mg BID 群（n=15）で 9.9 ヵ月（95% CI：3.6, 未到達、範囲：0.9～42.3 ヵ月）であった。

Kaplan-Meier 法に基づく PFS の中央値の推定値は、12.9 ヵ月（95% CI：9.1, 16.7、範囲：0.1～31.5 ヵ月）であった。用量群別では 90 mg QD 群（n=13）で 11.9 ヵ月（95% CI：3.5, 21.2、範囲：2.8～21.2 ヵ月）、90 mg QD → 180 mg QD 群（n=25）で 16.3 ヵ月（95% CI：9.2, 未到達、範囲：0.5～27.8 ヵ月）、180 mg QD/90 mg BID 群（n=23）で 10.8 ヵ月（95% CI：4.5, 未到達、範囲：0.1～15.9 ヵ月）であった。

Kaplan-Meier 法に基づく OS の中央値の推定値は 47.6 ヵ月（95% CI：21.4, 47.6、範囲：0.2～47.6 ヵ月）であった。

表2.7.6.3-6　クリゾチニブ治療歴のある*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者での併合用量別の奏効

Response	30 mg QD/ 60 mg QD N=1	90 mg QD N=13	120 mg QD/ 60 mg BID N=5	90 mg QD → 180 mg QD[a] N=25	180 mg QD/ 90 mg BID N=23	240 mg QD/ 300 mg QD/ 120 mg BID N=4	Total Patients N=71
Confirmed + Unconfirmed ORR							
n (%)	1 (100.0%)	10 (76.9%)	3 (60.0%)	20 (80.0%)	15 (65.2%)	2 (50.0%)	51 (71.8%)
95% CI	2.5%, 100.0%	46.2%, 95.0%	14.7%, 94.7%	59.3%, 93.2%	42.7%, 83.6%	6.8%, 93.2%	59.9%, 81.9%
Complete Response [a]							
n (%)	0	0	0	3 (12.0%)	2 (8.7%)	0	5 (7.0%)
95% CI	NA	NA	NA	2.5%, 31.2%	1.1%, 28.0%	NA	2.3%, 15.7%
Partial Response							
n (%)	1 (100.0%)	10 (76.9%)	3 (60.0%)	17 (68.0%)	13 (56.5%)	2 (50.0%)	46 (64.8%)
95% CI	2.5%, 100.0%	46.2%, 95.0%	14.7%, 94.7%	46.5%, 85.1%	34.5%, 76.8%	6.8%, 93.2%	52.5%, 75.8%
Confirmed ORR							
n (%)	0	7 (53.8%)	3 (60.0%)	19 (76.0%)	14 (60.9%)	1 (25.0%)	44 (62.0%)
95% CI	NA	25.1%, 80.8%	14.7%, 94.7%	54.9%, 90.6%	38.5%, 80.3%	0.6%, 80.6%	49.7%, 73.2%
Stable Disease (Best Response)							
n (%)	0	0	0	2 (8.0%)	3 (13.0%)	2 (50.0%)	7 (9.9%)
95% CI	NA	NA	NA	1.0%, 26.0%	2.8%, 33.6%	6.8%, 93.2%	4.1%, 19.3%
Non–Complete Response/Non–Progressive Disease [b]							
n (%)	0	3 (23.1%)	1 (20.0%)	0	0	0	4 (5.6%)
95% CI	NA	5.0%, 53.8%	0.5%, 71.6%	NA	NA	NA	1.6%, 13.8%
Disease Control Rate							
n (%)	1 (100.0%)	13 (100.0%)	4 (80.0%)	22 (88.0%)	18 (78.3%)	4 (100.0%)	62 (87.3%)
95% CI	2.5%, 100.0%	75.3%, 100.0%	28.4%, 99.5%	68.8%, 97.5%	56.3%, 92.5%	39.8%, 100.0%	77.3%, 94.0%
Progressive Disease (Best Response)							
n (%)	0	0	0	2 (8.0%)	5 (21.7%)	0	7 (9.9%)
95% CI	NA	NA	NA	1.0%, 26.0%	7.5%, 43.7%	NA	4.1%, 19.3%

Source: Study 101 Table 14.2.5.1 (data cutoff: 31 May 2016).

ALK+: anaplastic lymphoma kinase-positive; ORR: objective response rate; NA: not applicable; NSCLC: non-small cell lung cancer.

[a] All complete responses were confirmed.

[b] Non-CR/non-PD is included because 3 patients were enrolled without measurable disease at baseline; these patients are included in the DCR.

クリゾチニブ治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者

該当患者8例の全例（100%）が確定奏効であり、うち3例（37.5%）がCRであった。Kaplan-Meier法に基づくDORの中央値の推定値は未到達であり、範囲は5.6～42.4ヵ月であった。Kaplan-Meier法に基づくPFSの中央値の推定値も未到達であり、範囲は7.4～25.8ヵ月であった。8例中6例はデータカットオフ時点でPDが認められておらず、試験を継続中であった。

（2）頭蓋内奏効

CNSでの本剤の潜在的な抗悪性腫瘍活性を評価するため、ベースライン時に脳転移病変を有した*ALK*融合遺伝子陽性のNSCLC患者を対象として、独立したpost hocの頭蓋内奏効の解析を行った。

79 例の *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者のうち、ベースライン時に MRI 画像の中央判定によって脳転移病変が確認された患者は 50 例（63%）であった。

- 17 例が測定可能な脳転移病変を有し、うち 15 例に 1 つ以上のフォローアップ時の画像データがあった。
- 33 例は測定不可能な脳転移病変のみを有し、うち 31 例に 1 つ以上のフォローアップ時の画像データがあった。

50 例のうち、23 例（46%）はベースライン時に脳の放射線治療歴がなかった。奏効が評価可能であった 46 例のうち、21 例（46%）はベースライン時に脳の放射線治療歴がなかった。ベースライン時に頭蓋内に脳転移病変を有した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者では、治療期間（曝露期間）の中央値は 19.6 ヵ月（範囲：0～44.4 ヵ月）であった。

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者

ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した患者の頭蓋内奏効を表 2.7.6.3-7 に示した。

iORR は 66.7%（10/15 例）であり、8 例の頭蓋内奏効は確定奏効であった（確定 iORR：53.3%）。

用量群別に見た iORR は、90 mg QD 群で 100%（2/2 例、うち確定 1 例）、90 mg QD → 180 mg QD 群で 80.0%（4/5 例、うち確定 3 例）、180 mg QD/90 mg BID 群で 42.9%（3/7 例、うち確定 3 例）であった。

ベースライン時に脳の放射線治療歴がなかった 9 例の iORR は 77.8%（7/9 例、うち確定 6 例、確定 iORR：66.7%）であった。

ベースライン時に測定不可能な脳転移病変のみを有した患者

ベースライン時に測定不可能な脳転移病変のみを有した患者の頭蓋内奏効を表 2.7.6.3-8 に示した。

頭蓋内 CR の割合は 41.9%（13/31 例）であり、11 例の頭蓋内奏効は確定奏効であった（確定 iORR：35.5%）。

用量群別に見た iORR は、90 mg QD 群で 16.7%（1/6 例、うち確定 1 例）、90 mg QD → 180 mg QD 群で 46.2%（6/13 例、うち確定 5 例）、180 mg QD/90 mg BID 群で 44.4%（4/9 例、うち確定 3 例）であった。

また、ベースライン時に脳の放射線治療歴がなかった 12 例の iORR は 66.7%（8/12 例、うち確定 6 例、確定 iORR：50.0%）であった。

表2.7.6.3-7　ベースライン時に測定可能な脳転移病変を有した*ALK*融合遺伝子陽性NSCLC患者での頭蓋内奏効

Response	30 mg QD/ 60 mg QD N=0	90 mg QD N=2	120 mg QD/ 60 mg BID N=0	90 mg QD → 180 mg QD[a] N=5	180 mg QD/ 90 mg BID N=7	240 mg QD/ 300 mg QD/ 120 mg BID N=1	Total Patients N=15
Intracranial Confirmed + Unconfirmed ORR							
n (%)	0	2 (100.0%)	0	4 (80.0%)	3 (42.9%)	1 (100.0%)	10 (66.7%)
95% CI	NA	15.8%, 100.0%	NA	28.4%, 99.5%	9.9%, 81.6%	2.5%, 100.0%	38.4%, 88.2%
Intracranial Confirmed ORR							
n (%)	0	1 (50.0%)	0	3 (60.0%)	3 (42.9%)	1 (100.0%)	8 (53.3%)
95% CI	NA	1.3%, 98.7%	NA	14.7%, 94.7%	9.9%, 81.6%	2.5%, 100.0%	26.6%, 78.7%
Intracranial Complete Response							
n (%)	0	0	0	1 (20.0%)	0	0	1 (6.7%)
95% CI	NA	NA	NA	0.5%, 71.6%	NA	NA	0.2%, 31.9%
Intracranial Partial Response							
n (%)	0	2 (100.0%)	0	3 (60.0%)	3 (42.9%)	1 (100.0%)	9 (60.0%)
95% CI	NA	15.8%, 100.0%	NA	14.7%, 94.7%	9.9%, 81.6%	2.5%, 100.0%	32.3%, 83.7%
Intracranial Stable Disease							
n (%)	0	0	0	1 (20.0%)	2 (28.6%)	0	3 (20.0%)
95% CI	NA	NA	NA	0.5%, 71.6%	3.7%, 71.0%	NA	4.3%, 48.1%
Intracranial Disease Control Rate							
n (%)	0	2 (100.0%)	0	5 (100.0%)	5 (71.4%)	1 (100.0%)	13 (86.7%)
95% CI	NA	15.8%, 100.0%	NA	47.8%, 100.0%	29.0%, 96.3%	2.5%, 100.0%	59.5%, 98.3%
Intracranial Progressive Disease							
n (%)	0	0	0	0	2 (28.6%)	0	2 (13.3%)
95% CI	NA	NA	NA	NA	3.7%, 71.0%	NA	1.7%, 40.5%

Source: Study 101 Table 14.2.4.7 (data cutoff: 31 May 2016, last observed scan date: 08 October 20[redacted]).

ALK+: anaplastic lymphoma kinase-positive; NA: not applicable; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: objective response rate.

表 2.7.6.3-8　ベースライン時に測定不可能な脳転移病変のみを有した *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者での頭蓋内奏効

Response	30 mg QD/ 60 mg QD N=0	90 mg QD N=6	120 mg QD/ 60 mg BID N=1	90 mg QD → 180 mg QD[a] N=13	180 mg QD/ 90 mg BID N=9	240 mg QD/ 300 mg QD/ 120 mg BID N=2	Total Patients N=31
Intracranial Confirmed + Unconfirmed ORR							
n (%)	0	1 (16.7%)	1 (100.0%)	6 (46.2%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	13 (41.9%)
95% CI	NA	0.4%, 64.1%	2.5%, 100.0%)	19.2%, 74.9%	13.7%, 78.8%	1.3%, 98.7%	24.5%, 60.9%
Intracranial Confirmed ORR							
n (%)	0	1 (16.7%)	1 (100.0%)	5 (38.5%)	3 (33.3%)	1 (50.0%)	11 (35.5%)
95% CI	NA	0.4%, 64.1%	2.5%, 100.0%	13.9%, 68.4%	7.5%, 70.1%	1.3%, 98.7%	19.2%, 54.6%
Intracranial Complete Response							
n (%)	0	1 (16.7%)	1 (100.0%)	6 (46.2%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	13 (41.9%)
95% CI	NA	0.4%, 64.1%	2.5%, 100.0%	19.2%, 74.9%	13.7%, 78.8%	1.3%, 98.7%	24.5%, 60.9%
Intracranial Partial Response							
n (%)	0	0	0	0	0	0	0
95% CI	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Intracranial Non–Complete Response/Non–Progressive Disease							
n (%)	0	5 (83.3%)	0	6 (46.2%)	4 (44.4%)	1 (50.0%)	16 (51.6%)
95% CI	NA	35.9%, 99.6%	NA	19.2%, 74.9%	13.7%, 78.8%	1.3%, 98.7%	33.1%, 69.8%
Intracranial Disease Control Rate							
n (%)	0	6 (100.0%)	1 (100.0%)	12 (92.3%)	8 (88.9%)	2 (100.0%)	29 (93.5%)
95% CI	NA	54.1%, 100.0%	2.5%, 100.0%	64.0%, 99.8%	51.8%, 99.7%	15.8%, 100.0%	78.6%, 99.2%
Intracranial Progressive Disease							
n (%)	0	0	0	1 (7.7%)	1 (11.1%)	0	2 (6.5%)
95% CI	NA	NA	NA	0.2%, 36.0%	0.3%, 48.2%	NA	0.8%, 21.4%

Source: Study 101 Table 14.2.4.9 (data cutoff: 31 May 2016, last observed scan date: 08 October 20[redacted]).
ALK+: anaplastic lymphoma kinase-positive; NA: not applicable; NSCLC: non-small cell lung cancer; ORR: objective response rate.

ベースライン時に脳転移病変を有した患者では、Kaplan-Meier 法に基づく iDOR の中央値の推定値は 11.4 ヵ月（95% CI：5.6,18.9、範囲：0.0～29.2 ヵ月）であり、確定奏効に限定した場合は 11.4 ヵ月（95% CI：6.6, 29.2、範囲：2.0～29.2 ヵ月）であった。ベースライン時に脳転移病変を有し、かつ脳の放射線治療歴のなかった患者では、Kaplan-Meier 法に基づく iDOR の中央値の推定値は 9.1 ヵ月（95% CI：5.5, 18.9、範囲：0.0～18.9 ヵ月）であり、確定奏効に限定した場合は 11.4 ヵ月（95% CI：5.5, 18.9、範囲：2.0～18.9 ヵ月）であった。

ベースライン時に脳転移病変を有した患者では、Kaplan-Meier 法に基づく iPFS の中央値は 14.6 ヵ月 95% CI：12.7, 36.8、範囲：1.0～36.8 ヵ月）であった。ベースライン時に脳転移病変を有し、かつ脳の放射線治療歴のなかった患者では、Kaplan-Meier 法に基づく iPFS の中央値は 12.9 ヵ月（95% CI：9.0, 未到達、範囲：1.9～22.3 ヵ月）であった。

2.7.6.3.2.5 薬物動態の評価

ブリグチニブは経口投与後に速やかに吸収され、t_{max} の中央値は投与後 1～4 時間であった。消失過程は 2 相性を示し、半減期の中央値は定常状態で約 22～32 時間であった。反復投与による薬剤の累積は中程度（定常状態の AUC と初回投与の AUC の比に基づく累積の幾何平均値の比が 1.86～2.44）であった。定常状態での V_z/F の幾何平均値は 150.9～243.2 L であり、ブリグチニブは非常に組織移行性が高いことが示唆された。定常状態のブリグチニブの曝露

量は60～240 mg QDの用量範囲で線形的であり、C_{max}及び$AUC_{\tau,SS}$は用量比例的に増加した。全ての用量群で、定常状態のC_{max}及びAUC_{τ}の患者間のCVはそれぞれ46%～60%及び33%～66%であった。第2相の90 mg QD及び180 mg QDの用量では、C_{max}の幾何平均値はそれぞれ552 ng/mL及び1,452 ng/mLであり、AUC_{τ}の幾何平均値はそれぞれ8,165 h·ng/mL及び20,276 h·ng/mLであった。

代謝物であるAP26123の定常状態での全身曝露量はブリグチニブの曝露量の10%未満であった。

2.7.6.3.2.6 遺伝子マーカーの評価

TKIによる前治療下でのPD又は治療中止後、かつ本剤の投与開始前に採取された腫瘍標本（ベースライン）、及び本剤による治療下でのPD後に採取された腫瘍標本（ポストベースライン）に対して、次世代シーケンサーであるFoundationOne（Foundation Medicine, Inc.）を使用してDNAシーケンシングを行った。

クリゾチニブによる治療歴のある*ALK*融合遺伝子陽性のNSCLC患者71例のうち、15例がベースラインの腫瘍組織を評価可能であった。中央検査機関での次世代シーケンシングでは、14/15例で*ALK*融合遺伝子が確認され、ALK KD上の二次変異は5/15例で確認された。ALK KD上に二次変異のなかった9例全てで奏効が得られ（PR 8例、CR 1例）、うち8例は確定奏効であった。二次変異のあった5例のうち4例で奏効が得られ（PR 4例）、全て確定奏効であった（F1174L：2/2例が確定PR、G1269A：1/1例が確定PR、S1206F：1/1例が確定PR、L1196M：1/1例がSD）。

2.7.6.3.2.7 安全性の評価

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段階で行い、このうちpossibly related、probably related、definitely relatedに分類された有害事象を「因果関係あり」とした。

（1）曝露量

試験に参加した全137例が1回以上本剤の投与を受けた。曝露期間の中央値は227日（範囲：1～1443日）であった。全患者の本剤の用量強度の中央値は170.7 mg/day（範囲：19～300 mg/day）であり、相対用量強度の中央値は98.2%であった。

（2）有害事象の概要

- 有害事象は99.3%（136/137例）で発現した。
- 器官別大分類別の最も高頻度に発現した有害事象は胃腸障害〔81.0%（111/137例）〕であった。
- 基本語別の主な有害事象（全体の20%超で発現）は、悪心〔52.6%（72/137例）〕、疲労〔43.8%（60/137例）〕、下痢〔41.6%（57/137例）〕、頭痛〔35.0%（48/137例）〕、咳嗽〔32.1%（44/137例）〕、嘔吐〔24.8%（34/137例）〕、便秘〔22.6%（31/137例）〕、

呼吸困難〔21.9%（30/137 例）〕、アミラーゼ増加〔21.2%（29/137 例）〕、食欲減退〔20.4%（38/137 例）〕であった。

- Grade 3 以上の有害事象は 68.6%（94/137 例）で発現し、用量群別では 240 mg QD/120 mg BID/300 mg QD 群で最も発現割合が高かった〔14/15 例（93.3%）〕。
- 基本語別の Grade 3 以上の主な有害事象（5%超で発現）はリパーゼ増加〔11.7%（16/137 例）〕、新生物進行〔7.3%（10/137 例）〕、肺炎〔6.6%（9/137 例）〕、呼吸困難〔5.8%（8/137 例）〕、低酸素症〔5.8%（8/137 例）〕、高血圧〔5.1%（7/137 例）〕であった。
- Grade 3 以上の有害事象は 90 mg QD 群の 66.7%（12/18 例）、90 mg QD →180 mg QD 群の 71.9%（23/32 例）、180 mg QD/90 mg BID 群の 64.6%（31/48 例）で発現した。
- 治験薬の投与と因果関係ありと判断された有害事象は、器官別大分類別では胃腸障害が最も多かった〔65.7%（90/137 例）〕。基本語別の主な治験薬の投与と因果関係ありと判断された有害事象（20%超で発現）は、悪心（43.8%）、下痢（33.6%）、疲労（28.5%）であった。
- Grade 3 以上の治験薬の投与と因果関係ありと判断された有害事象は、器官別大分類別では臨床検査が最も多かった〔16.8%（23/137 例）〕。基本語別で最も多くみられた有害事象はリパーゼ増加〔10.2%（14/137 例）〕であった。

表 2.7.6.3-9　有害事象の要約（Safety Population）

	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Any TEAE	6 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	31 (96.9)	48 (100.0)	15 (100.0)	136 (99.3)
Any SAE	1 (16.7)	9 (50.0)	10 (55.6)	11 (34.4)	26 (54.2)	11 (73.3)	68 (49.6)
Any treatment-related TEAE	3 (50.0)	16 (88.9)	17 (94.4)	31 (96.9)	46 (95.8)	13 (86.7)	126 (92.0)
Any treatment-related SAE	0	3 (16.7)	3 (16.7)	5 (15.6)	8 (16.7)	6 (40.0)	25 (18.2)
Any TEAE Grade ≥3	1 (16.7)	12 (66.7)	13 (72.2)	23 (71.9)	31 (64.6)	14 (93.3)	94 (68.6)
Any SAE Grade ≥3	0	9 (50.0)	10 (55.6)	10 (31.3)	23 (47.9)	8 (53.3)	60 (43.8)
Any treatment-related TEAE Grade ≥3	0	6 (33.3)	5 (27.8)	21 (65.6)	18 (37.5)	8 (53.3)	58 (42.3)
Any treatment-related SAE Grade ≥3	0	2 (11.1)	3 (16.7)	4 (12.5)	7 (14.6)	4 (26.7)	20 (14.6)
Any TEAE leading to dose interruption, reduction or discontinuation	0	9 (50.0)	10 (55.6)	20 (62.5)	26 (54.2)	10 (66.7)	75 (54.7)
Any TEAE leading to dose interruption	0	8 (44.4)	9 (50.0)	19 (59.4)	23 (47.9)	9 (60.0)	68 (49.6)
Any TEAE leading to dose reduction	0	0	1 (5.6)	7 (21.9)	7 (14.6)	3 (20.0)	18 (13.1)
Any TEAE leading to dose discontinuation [a]	0	3 (16.7)	2 (11.1)	4 (12.5)	3 (6.3)	3 (20.0)	15 (10.9)

Source: Study 101 Table 14.3.2.1.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).

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

Data are N (%).

[a] Includes 1 patient who had brigatinib withdrawn due to AE; however, no reason for discontinuation was listed in the eCRF.

表 2.7.6.3-10　主な有害事象（10%以上：全 Grade）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 TEAE	6 (100.0)	18 (100.0)	18 (100.0)	31 (96.9)	48 (100.0)	15 (100.0)	136 (99.3)
胃腸障害 Gastrointestinal Disorders	5 (83.3)	15 (83.3)	17 (94.4)	27 (84.4)	36 (75.0)	11 (73.3)	111 (81.0)
悪心 Nausea	3 (50.0)	7 (38.9)	9 (50.0)	14 (43.8)	31 (64.6)	8 (53.3)	72 (52.6)
下痢 Diarrhoea	1 (16.7)	7 (38.9)	7 (38.9)	15 (46.9)	19 (39.6)	8 (53.3)	57 (41.6)
嘔吐 Vomiting	1 (16.7)	1 (5.6)	5 (27.8)	7 (21.9)	15 (31.3)	5 (33.3)	34 (24.8)
便秘 Constipation	1 (16.7)	6 (33.3)	5 (27.8)	8 (25.0)	7 (14.6)	4 (26.7)	31 (22.6)
腹痛 Abdominal pain	3 (50.0)	2 (11.1)	3 (16.7)	6 (18.8)	10 (20.8)	2 (13.3)	26 (19.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 General Disorders And Administration Site Conditions	2 (33.3)	13 (72.2)	11 (61.1)	25 (78.1)	34 (70.8)	13 (86.7)	98 (71.5)
疲労 Fatigue	2 (33.3)	9 (50.0)	7 (38.9)	14 (43.8)	16 (33.3)	12 (80.0)	60 (43.8)
発熱 Pyrexia	0	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (18.8)	6 (12.5)	3 (20.0)	20 (14.6)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	1 (16.7)	1 (5.6)	3 (16.7)	4 (12.5)	3 (6.3)	4 (26.7)	16 (11.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	2 (33.3)	14 (77.8)	13 (72.2)	25 (78.1)	27 (56.3)	14 (93.3)	95 (69.3)
咳嗽 Cough	1 (16.7)	6 (33.3)	6 (33.3)	11 (34.4)	12 (25.0)	8 (53.3)	44 (32.1)
呼吸困難 Dyspnoea	0	2 (11.1)	6 (33.3)	7 (21.9)	8 (16.7)	7 (46.7)	30 (21.9)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	2 (33.3)	12 (66.7)	9 (50.0)	24 (75.0)	26 (54.2)	7 (46.7)	80 (58.4)
筋痙縮 Muscle spasms	1 (16.7)	1 (5.6)	3 (16.7)	7 (21.9)	12 (25.0)	3 (20.0)	27 (19.7)
背部痛 Back pain	1 (16.7)	1 (5.6)	5 (27.8)	10 (31.3)	8 (16.7)	1 (6.7)	26 (19.0)
関節痛 Arthralgia	1 (16.7)	4 (22.2)	0	10 (31.3)	7 (14.6)	0	22 (16.1)
四肢痛 Pain in extremity	1 (16.7)	3 (16.7)	3 (16.7)	2 (6.3)	3 (6.3)	2 (13.3)	14 (10.2)
神経系障害 Nervous System Disorders	1 (16.7)	13 (72.2)	9 (50.0)	23 (71.9)	27 (56.3)	7 (46.7)	80 (58.4)
頭痛 Headache	0	7 (38.9)	7 (38.9)	14 (43.8)	14 (29.2)	6 (40.0)	48 (35.0)
臨床検査 Investigations	2 (33.3)	9 (50.0)	9 (50.0)	24 (75.0)	20 (41.7)	7 (46.7)	71 (51.8)
アミラーゼ増加 Amylase increased	0	4 (22.2)	5 (27.8)	9 (28.1)	8 (16.7)	3 (20.0)	29 (21.2)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	4 (22.2)	4 (22.2)	10 (31.3)	6 (12.5)	3 (20.0)	27 (19.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	2 (11.1)	6 (33.3)	8 (25.0)	8 (16.7)	2 (13.3)	26 (19.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (16.7)	3 (16.7)	6 (18.8)	4 (8.3)	1 (6.7)	17 (12.4)

表 2.7.6.3-10　主な有害事象（10%以上：全 Grade）（Safety Population）（続き）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
感染症および寄生虫症 Infections And Infestations	1 (16.7)	8 (44.4)	9 (50.0)	19 (59.4)	24 (50.0)	7 (46.7)	68 (49.6)
上気道感染 Upper respiratory tract infection	1 (16.7)	0	2 (11.1)	10 (31.3)	5 (10.4)	3 (20.0)	21 (15.3)
尿路感染 Urinary tract infection	0	3 (16.7)	0	4 (12.5)	8 (16.7)	1 (6.7)	16 (11.7)
鼻咽頭炎 Nasopharyngitis	0	1 (5.6)	3 (16.7)	4 (12.5)	5 (10.4)	1 (6.7)	14 (10.2)
代謝および栄養障害 Metabolism And Nutrition Disorders	0	9 (50.0)	7 (38.9)	19 (59.4)	20 (41.7)	11 (73.3)	66 (48.2)
食欲減退 Decreased appetite	0	5 (27.8)	1 (5.6)	8 (25.0)	9 (18.8)	5 (33.3)	28 (20.4)
皮膚および皮下組織障害 Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	0	9 (50.0)	6 (33.3)	16 (50.0)	26 (54.2)	4 (26.7)	61 (44.5)
発疹 Rash	0	3 (16.7)	2 (11.1)	6 (18.8)	7 (14.6)	2 (13.3)	20 (14.6)
精神障害 Psychiatric Disorders	1 (16.7)	4 (22.2)	3 (16.7)	13 (40.6)	13 (27.1)	3 (20.0)	37 (27.0)
不眠症 Insomnia	0	1 (5.6)	1 (5.6)	6 (18.8)	3 (6.3)	3 (20.0)	14 (10.2)
血管障害 Vascular Disorders	0	4 (22.2)	5 (27.8)	8 (25.0)	10 (20.8)	2 (13.3)	29 (21.2)
高血圧 Hypertension	0	1 (5.6)	5 (27.8)	7 (21.9)	7 (14.6)	1 (6.7)	21 (15.3)
血液およびリンパ系障害 Blood And Lymphatic System Disorders	0	1 (5.6)	4 (22.2)	4 (12.5)	5 (10.4)	4 (26.7)	18 (13.1)
貧血 Anaemia	0	1 (5.6)	4 (22.2)	4 (12.5)	3 (6.3)	3 (20.0)	15 (10.9)

Source: Study 101 Table 14.3.2.2.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).

BID: twice per day; QD: once a day.

表 2.7.6.3-11　因果関係ありと判断された主な有害事象（10%以上：全 Grade）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 treatment-related TEAE	3 (50.0)	16 (88.9)	17 (94.4)	31 (96.9)	46 (95.8)	13 (86.7)	126 (92.0)
胃腸障害 Gastrointestinal Disorders	2 (33.3)	10 (55.6)	14 (77.8)	23 (71.9)	33 (68.8)	8 (53.3)	90 (65.7)
悪心 Nausea	2 (33.3)	4 (22.2)	7 (38.9)	13 (40.6)	27 (56.3)	7 (46.7)	60 (43.8)
下痢 Diarrhoea	1 (16.7)	4 (22.2)	6 (33.3)	12 (37.5)	16 (33.3)	7 (46.7)	46 (33.6)
Vomiting 嘔吐	1 (16.7)	0	4 (22.2)	6 (18.8)	12 (25.0)	2 (13.3)	25 (18.2)
一般・全身障害および投与部位の状態 General Disorders And Administration Site Conditions	0	9 (50.0)	8 (44.4)	14 (43.8)	23 (47.9)	8 (53.3)	62 (45.3)
疲労 Fatigue	0	6 (33.3)	4 (22.2)	10 (31.3)	12 (25.0)	7 (46.7)	39 (28.5)
臨床検査 Investigations	2 (33.3)	8 (44.4)	8 (44.4)	23 (71.9)	15 (31.3)	5 (33.3)	61 (44.5)
アミラーゼ増加 Amylase increased	0	4 (22.2)	4 (22.2)	9 (28.1)	7 (14.6)	3 (20.0)	27 (19.7)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	4 (22.2)	4 (22.2)	10 (31.3)	6 (12.5)	2 (13.3)	26 (19.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	2 (11.1)	6 (33.3)	8 (25.0)	6 (12.5)	2 (13.3)	24 (17.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	3 (16.7)	3 (16.7)	6 (18.8)	4 (8.3)	1 (6.7)	17 (12.4)
皮膚および皮下組織障害 Skin And Subcutaneous Tissue Disorders	0	5 (27.8)	6 (33.3)	14 (43.8)	17 (35.4)	4 (26.7)	46 (33.6)
発疹 Rash	0	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (12.5)	5 (10.4)	2 (13.3)	15 (10.9)
代謝および栄養障害 Metabolism And Nutrition Disorders	0	5 (27.8)	5 (27.8)	15 (46.9)	10 (20.8)	6 (40.0)	41 (29.9)
食欲減退 Decreased appetite	0	3 (16.7)	1 (5.6)	4 (12.5)	6 (12.5)	2 (13.3)	16 (11.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	3 (16.7)	4 (22.2)	9 (28.1)	12 (25.0)	10 (66.7)	38 (27.7)
呼吸困難 Dyspnoea	0	1 (5.6)	3 (16.7)	3 (9.4)	6 (12.5)	5 (33.3)	18 (13.1)
咳嗽 Cough	0	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (15.6)	4 (8.3)	6 (40.0)	17 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal And Connective Tissue Disorders	1 (16.7)	4 (22.2)	3 (16.7)	12 (37.5)	12 (25.0)	5 (33.3)	37 (27.0)
筋痙縮 Muscle spasms	0	1 (5.6)	2 (11.1)	6 (18.8)	7 (14.6)	3 (20.0)	19 (13.9)

Source: Study 101 Table 14.3.2.4.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).

BID: twice per day; QD: once a day.

表 2.7.6.3-12　Grade 3 以上の主な有害事象（2%以上：Grade 3 以上）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 TEAE Grade ≥3	1 (16.7)	12 (66.7)	13 (72.2)	23 (71.9)	31 (64.6)	14 (93.3)	94 (68.6)
臨床検査 Investigations	0	4 (22.2)	1 (5.6)	10 (31.3)	7 (14.6)	4 (26.7)	26 (19.0)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	3 (16.7)	1 (5.6)	4 (12.5)	5 (10.4)	3 (20.0)	16 (11.7)
アミラーゼ増加 Amylase increased	0	1 (5.6)	0	3 (9.4)	1 (2.1)	0	5 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	2 (6.3)	0	1 (6.7)	3 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	0	1 (5.6)	0	0	2 (4.2)	0	3 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders	0	2 (11.1)	3 (16.7)	5 (15.6)	7 (14.6)	5 (33.3)	22 (16.1)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (5.6)	2 (6.3)	2 (4.2)	3 (20.0)	8 (5.8)
低酸素症 Hypoxia	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	2 (4.2)	3 (20.0)	8 (5.8)
肺臓炎 Pneumonitis	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)
感染症および寄生虫症 Infections and Infestations	0	3 (16.7)	5 (27.8)	4 (12.5)	4 (8.3)	3 (20.0)	19 (13.9)
肺炎 Pneumonia	0	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (3.1)	3 (6.3)	0	9 (6.6)
尿路感染 Urinary tract infection	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.1)	1 (6.7)	3 (2.2)
代謝および栄養障害 Metabolism and Nutrition Disorders	0	2 (11.1)	2 (11.1)	4 (12.5)	6 (12.5)	3 (20.0)	17 (12.4)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	2 (11.1)	2 (6.3)	1 (2.1)	1 (6.7)	6 (4.4)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	1 (5.6)	0	1 (3.1)	2 (4.2)	1 (6.7)	5 (3.6)
低カリウム血症 Hypokalaemia	0	1 (5.6)	0	0	2 (4.2)	1 (6.7)	4 (2.9)

表 2.7.6.3-12　Grade 3 以上の主な有害事象（2%以上：Grade 3 以上）（Safety Population）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
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)	0	4 (22.2)	1 (5.6)	4 (12.5)	7 (14.6)	0	16 (11.7)
新生物進行 Neoplasm progression	0	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (3.1)	4 (8.3)	0	10 (7.3)
悪性心嚢液貯留 Pericardial effusion malignant	0	0	0	3 (9.4)	0	0	3 (2.2)
神経系障害 Nervous System Disorders	0	3 (16.7)	0	3 (9.4)	5 (10.4)	2 (13.3)	13 (9.5)
失神 Syncope	0	1 (5.6)	0	1 (3.1)	0	1 (6.7)	3 (2.2)
胃腸障害 Gastrointestinal Disorders	1 (16.7)	0	1 (5.6)	1 (3.1)	3 (6.3)	6 (40.0)	12 (8.8)
下痢 Diarrhoea	0	0	0	0	0	3 (20.0)	3 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態 General Disorders and Administration Site Conditions	1 (16.7)	1 (5.6)	0	2 (6.3)	4 (8.3)	4 (26.7)	12 (8.8)
疲労 Fatigue	1 (16.7)	0	0	1 (3.1)	1 (2.1)	2 (13.3)	5 (3.6)
血管障害 Vascular Disorders	0	1 (5.6)	1 (5.6)	3 (9.4)	2 (4.2)	1 (6.7)	8 (5.8)
高血圧 Hypertension	0	0	1 (5.6)	3 (9.4)	2 (4.2)	1 (6.7)	7 (5.1)
精神障害 Psychiatric Disorders	0	0	1 (5.6)	1 (3.1)	3 (6.3)	0	5 (3.6)
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	3 (6.3)	0	3 (2.2)

Source: Study 101 Table 14.3.2.6.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).
BID: twice per day; QD: once a day.
Data are n (%).

表 2.7.6.3-13　因果関係ありと判断された Grade 3 以上の主な有害事象（2%以上：Grade 3 以上）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 treatment-related TEAE Grade ≥3	0	6 (33.3)	5 (27.8)	21 (65.6)	18 (37.5)	8 (53.3)	58 (42.3)
臨床検査 Investigations	0	4 (22.2)	0	10 (31.3)	6 (12.5)	3 (20.0)	23 (16.8)
リパーゼ増加 Lipase increased	0	3 (16.7)	0	4 (12.5)	5 (10.4)	2 (13.3)	14 (10.2)
アミラーゼ増加 Amylase increased	0	1 (5.6)	0	3 (9.4)	1 (2.1)	0	5 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 Alanine aminotransferase increased	0	0	0	2 (6.3)	0	1 (6.7)	3 (2.2)
代謝および栄養障害 Metabolism And Nutrition Disorders	0	0	2 (11.1)	4 (12.5)	2 (4.2)	3 (20.0)	11 (8.0)
低リン酸血症 Hypophosphataemia	0	0	2 (11.1)	2 (6.3)	0	1 (6.7)	5 (3.6)
低ナトリウム血症 Hyponatraemia	0	0	0	1 (3.1)	1 (2.1)	1 (6.7)	3 (2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (6.3)	4 (8.3)	2 (13.3)	11 (8.0)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (5.6)	1 (3.1)	2 (4.2)	2 (13.3)	6 (4.4)
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	1 (3.1)	2 (4.2)	2 (13.3)	5 (3.6)
肺臓炎 Pneumonitis	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態 General Disorders And Administration Site Conditions	0	1 (5.6)	0	1 (3.1)	3 (6.3)	2 (13.3)	7 (5.1)
疲労 Fatigue	0	0	0	1 (3.1)	1 (2.1)	2 (13.3)	4 (2.9)
血管障害 Vascular Disorders	0	0	0	2 (6.3)	1 (2.1)	0	3 (2.2)
高血圧 Hypertension	0	0	0	2 (6.3)	1 (2.1)	0	3 (2.2)

Source: Study 101 Table 14.3.2.8.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).
BID: twice per day; QD: once a day.

（3）死亡、重篤な有害事象、投与中止・減量・休薬に至った有害事象

・本剤の最終投与から 30 日以内に発生又は本剤と因果関係ありと判定された死亡は 20 例であった。一覧は 101 試験　総括報告書　表 14.3.2.11.2.1 に示し、治験薬と因果関係ありと判断された死亡の詳細は 2.7.6 補遺に記載した。

・重篤な有害事象は 49.6%（68/137 例）で発現した。主な重篤な有害事象（全体の 5%超で発現）は新生物進行〔7.3%（10/68 例）〕、肺炎〔6.6%（9/68 例）〕、呼吸困難〔5.8%（8/68 例）〕、低酸素症〔5.1%（7/68 例）〕であった。

- Grade 3 以上の重篤な有害事象は 43.8%（60/137 例）で発現した。Grade 3 以上の主な重篤な有害事象（5%超で発現）は新生物進行〔7.3%（10/137 例）〕、肺炎〔6.6%（9/137 例）〕、低酸素症〔5.1%（7/137 例）〕であった。
- 治験薬の投与と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の重篤な有害事象は 18.2%（25/137 例）で発現した。主な治験薬の投与と因果関係ありと判断された Grade 3 以上の有害事象（2%超で発現）は呼吸困難〔4.4%（6/137 例）〕、低酸素症〔2.9%（4/137 例）〕、肺臓炎〔2.9%（4/137 例）〕であった。
- 重篤な有害事象は 90 mg QD 群の 50.0%（9/18 例）、90 mg QD → 180 mg QD 群の 34.4%（11/32 例）、180 mg QD/90 mg BID 群の 54.2%（26/48 例）で発現した。
- 3 日間以上の休薬に至った有害事象は 49.6%（68/137 例）で発現した。主な休薬に至った有害事象（基本語、5%超で発現）はリパーゼ増加（10.9%、15/137 例）であった。
- 減量に至った有害事象は 13.1%（18/137 例）で発現した。主な減量に至った有害事象（基本語、2%以上の患者で発現）はリパーゼ増加（2.9%、4/137 例）及びアミラーゼ増加（2.2%、3/137 例）であった。
- 投与中止に至った有害事象は 10.9%（15/137 例）で発現した。主な投与中止に至った有害事象（基本語、2 例以上で発現）は肺臓炎及び悪性心嚢液貯留であった（各 1.5%、2/137 例）。
- 用量群別の休薬、減量、投与中止に至った有害事象の発現割合は以下であった：
  - 90 mg QD 群ではそれぞれ 44.4%（8/18 例）、0.0%（0/18 例）、16.7%（3/18 例）であった。
  - 90 mg QD → 180 mg QD 群ではそれぞれ 59.4%（19/32 例）、21.9%（7/32 例）、12.5%（4/32 例）であった。
  - 180 mg QD/90 mg BID 群ではそれぞれ 47.9%（23/48 例）、14.6%（7/48 例）、6.3%（3/48 例）であった。

表 2.7.6.3-14　最終投与から 30 日以内の死亡又は因果関係ありと判断された死亡（Safety Population）

MedDRA Preferred Term	30 mg QD / 60 mg QD (N=6)[a]	90 mg QD (N=18)[a]	120 mg QD / 60 mg BID (N=18)[a]	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)[a]	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)[a]	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)[a]	Total Patients (N=137)[a]
新生物進行 Neoplasm progression	0	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (3.1)	4 (8.3)	0	10 (7.3)
肺炎 Pneumonia	0	0	1 (5.6)	1 (3.1)	0	0	2 (1.5)
急性呼吸窮迫症候群 Acute respiratory distress syndrome	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.0)
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	1(2.1)	0	1 (0.7)
死亡 Death	0	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (0.7)
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	0 (0)	1 (2.1)	0	1 (0.7)
呼吸不全 Respiratory failure	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
敗血症 Sepsis	0	0	0	1 (3.1)	0	0	1 (0.7)
突然死 Sudden death	0	0	0	0	1 (2.1)	0	1 (0.7)
TOTAL	0	5 (27.8)	2 (11.1)	3 (9.4)	9 (18.8)	1 (6.7)	20 (14.6)

Source: Study 101 Table 14.3.2.11.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).

BID: twice per day; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; QD: once a day.

Data are n (%) patients.

[a] N is total number of patients in study overall.

表 2.7.6.3-15　重篤な有害事象（2%以上）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 SAE	1 (16.7)	9 (50.0)	10 (55.6)	11 (34.4)	26 (54.2)	11 (73.3)	68 (49.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	2 (11.1)	3 (16.7)	4 (12.5)	8 (16.7)	5 (33.3)	22 (16.1)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (5.6)	1 (3.1)	2 (4.2)	4 (26.7)	8 (5.8)
低酸素症 Hypoxia	0	1 (5.6)	0	2 (6.3)	2 (4.2)	2 (13.3)	7 (5.1)
肺臓炎 Pneumonitis	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)
肺塞栓症 Pulmonary embolism	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)
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)	1 (16.7)	4 (22.2)	1 (5.6)	4 (12.5)	7 (14.6)	1 (6.7)	18 (13.1)
新生物進行 Neoplasm progression	0	4 (22.2)	1 (5.6)	1 (3.1)	4 (8.3)	0	10 (7.3)
悪性心嚢液貯留 Pericardial effusion malignant	0	0	0	3 (9.4)	0	0	3 (2.2)
感染症および寄生虫症 Infections And Infestations	0	3 (16.7)	5 (27.8)	2 (6.3)	5 (10.4)	1 (6.7)	16 (11.7)
肺炎 Pneumonia	0	2 (11.1)	3 (16.7)	1 (3.1)	3 (6.3)	0	9 (6.6)
神経系障害 Nervous System Disorders	0	2 (11.1)	1 (5.6)	4 (12.5)	5 (10.4)	1 (6.7)	13 (9.5)
痙攣発作 Seizure	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	0	0	3 (2.2)
精神障害 Psychiatric Disorders	0	0	1 (5.6)	1 (3.1)	4 (8.3)	0	6 (4.4)
錯乱状態 Confusional state	0	0	0	0	3 (6.3)	0	3 (2.2)

Source: Study 101 Table 14.3.2.3.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).
BID: twice per day; QD: once a day; SAE: serious adverse event.
Data are n (%) patients.

表 2.7.6.3-16　因果関係ありと判断された重篤な有害事象（2%以上）（Safety Population）

System Organ Class Preferred Term	30 mg QD/ 60 mg QD (N=6)	90 mg QD (N=18)	120 mg QD/ 60 mg BID (N=18)	90 mg QD → 180 mg QD (N=32)	180 mg QD/ 90 mg BID (N=48)	240 mg QD/ 120 mg BID/ 300 mg QD (N=15)	Total Patients (N=137)
Patients with ≥1 treatment-related SAE	0	3 (16.7)	3 (16.7)	5 (15.6)	8 (16.7)	6 (40.0)	25 (18.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, Thoracic And Mediastinal Disorders	0	1 (5.6)	2 (11.1)	1 (3.1)	4 (8.3)	3 (20.0)	11 (8.0)
呼吸困難 Dyspnoea	0	0	1 (5.6)	0	2 (4.2)	3 (20.0)	6 (4.4)
低酸素症 Hypoxia	0	0	0	1 (3.1)	2 (4.2)	1 (6.7)	4 (2.9)
肺臓炎 Pneumonitis	0	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (3.1)	1 (2.1)	0	4 (2.9)

Source: Study 101 Table 14.3.2.5.2.1 (data cutoff: 31 May 2016).
BID: twice per day; QD: once a day; SAE: serious adverse event.
Data are n (%) patients.

（4）特に注目すべき有害事象

投与初期に発現する肺関連有害事象

本試験では、本剤の投与開始から 7 日以内に中等度及び重度の肺関連有害事象（呼吸困難、低酸素症、咳嗽、肺炎等）が認められた。これらの EOPE を詳細に検討するため、症例定義に従って系統的に解析する方法を開発した。

まず、以下の基準に該当する有害事象をレビュー対象とした：

・EOPE 用に開発したプロスペクティブな検索方法で定義した MedDRA 基本語リスト（5.3.5.2-3 16.1.18 参照）に含まれる基本語にコード化された事象。

・（1）本剤の投与開始から 14 日以内、（2）本剤増量後 14 日以内、又は（3）7 日以上休薬し本剤の投与再開から 14 日以内に発現した事象。

次に、上記に該当する有害事象の試験データ及び個別症例の詳細を以下の基準でレビューした。

1）時間的関連（本剤の投与開始、休薬後の再投与又は増量から 7 日目までに発現した徴候／症状と定義）がある

2）肺臓炎様の経過を示すエビデンスがある（CT／X 線検査におけるすりガラス陰影や、病理組織検査におけるびまん性肺胞障害等の、画像検査所見や病理組織検査所見で裏付けされた低酸素症、呼吸困難等。）

3）他の病因（感染症、腫瘍等）が考えづらい

さらに、休薬による事象の回復又は再投与による事象の再発を示す明らかなエビデンスがある場合は、補足情報として考慮した。

上記の基準に従い、事象を以下のいずれかに分類した。

① EOPE 確定症例（上記の基準 1～3 を全て満たす）

② EOPE 疑い症例（上記の基準 1 及び 2 をともに満たす）

③ 非 EOPE 症例（上記の基準 1 又は 2 のいずれかを満たさない）

この分類により、全体で 11/137 例（8.0%）に少なくとも EOPE 疑いのある肺関連有害事象が認められた（表 2.7.6.3-17）。10/11 例では本剤の投与開始日を 1 日目として 7 日目までに EOPE が認められた。1/11 例は本剤の休薬後の投与再開日を 1 日目として 2 日目に EOPE が認められた。90 mg QD → 180 mg QD 群で 180 mg への増量後 7 日以内に EOPE を発現した被験者はいなかった。

表 2.7.6.3-17　EOPE 確定症例及び疑い症例の一覧

Patient ID	Preferred Term	Severity (Grade)	Study Day (Day)	Dose At Time Of Event	Event Outcome	Action Taken	Case Review Results
[redacted]	呼吸困難、低酸素症 Dyspnea, Hypoxia	4,3	1,1	300 mg QD	Resolved	Withdrawn	Definite EOPE
[redacted]	呼吸困難 Dyspnea	2	2	180 mg QD	Resolved	Dose not changed	Definite EOPE
[redacted]	呼吸困難、呼吸困難、低酸素症 Dyspnea, Dyspnea, Hypoxia	4,4,3	2, 14,14	180 mg QD	Resolved	Withdrawn	Definite EOPE
[redacted]	呼吸困難、低酸素症、肺高血圧症 Dyspnea, Hypoxia, Pulmonary hypertension	3,3,2	2, 2, 2	240 mg QD	Resolved, Resolved, Continuing	Dose reduced, Withdrawn	Definite EOPE
[redacted]	肺臓炎、呼吸困難、低酸素症 Pneumonitis, Dyspnea, Hypoxia	3,3,2	2, 2, 2	180 mg QD	Resolved	Dose interrupted	Definite EOPE
[redacted]	肺炎 Pneumonia	3	4	180 mg QD	Continuing	Withdrawn	Possible EOPE
[redacted]	肺臓炎 Pneumonitis	3	3	90 mg QD	Resolved	Withdrawn	Possible EOPE
[redacted]	低酸素症 Hypoxia	5	1	180 mg QD	Fatal	Dose interrupted	Possible EOPE
[redacted]	肺炎 Pneumonia	5	1	120 mg QD	Fatal	Withdrawn	Possible EOPE
[redacted]	肺炎 Pneumonia	3	2	180 mg QD	Resolved	Dose interrupted	Possible EOPE
[redacted]	肺臓炎 Pneumonitis	3	2[a]	240 mg QD	Continuing	Withdrawn	Definite EOPE

Source: Study 101 Table 12-12 (data cutoff: 31 May 2016).
Event occurred the day after re-starting brigatinib after dose interruption of 3 weeks, 517 days after initiation of brigatinib.

徐脈関連事象

徐脈関連事象は 3.6%（5/137 例）に認められ、徐脈が 2.2%（3/137 例）、洞性徐脈が 1.5%（2/137 例）であった。Grade 3 以上の事象はみられなかった。

高血圧関連事象

高血圧は 15.3%（21/137 例）に認められた。Grade 3 以上の高血圧は 5.1%（7/137 例）に認められた。

胃腸関連事象

胃腸関連事象は 78.8%（108/137 例）に認められた。主な事象は悪心（52.6%、72/137 例）及び下痢（41.6%、57/137 例）であった。胃腸関連事象は全ての用量群で 50%以上の患者に発現した。Grade 3 以上の胃腸関連事象は 5.8%（8/137 例）で認められ、下痢 3 例（2.2%）、腹痛及び悪心各 2 例（1.5%）が含まれた。

膵臓関連事象

膵臓関連事象は 29.2%（40/137 例）で認められた。主な事象はアミラーゼ増加（21.9%、30/137 例）及びリパーゼ増加（20.4%、28/137 例）であった。Grade 3 以上の膵臓関連事象は 15.3%（21/137 例）で認められた。Grade 3 以上の主な事象はリパーゼ増加（11.7%、16/137 例）であった。

インスリン増加／高血糖関連事象

インスリン増加／高血糖関連事象は 13.9%（19/137 例）で認められた。主な事象（基本語別）は血中インスリン増加 9.5%（13/137 例）であった。

肝臓関連事象

肝臓関連の有害事象は 24.8%（34/137 例）で認められた。主な事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 19.0%（26/137）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 12.4%（17/137）であった。Grade 3 以上の肝臓関連事象は 4.4%（6/137 例）で認められた。Grade 3 以上の主な有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加で、いずれも 2.2%（3/137 例）であった。臨床上明らかな肝毒性関連事象はみられず、Hy's Law case の該当例も報告されなかった。

リンパ球数減少

リンパ球数減少は 5.1%（7/137 例）で認められた。Grade 3 以上の事象は 1.5%（2/137 例）で認められた。重篤な有害事象は報告されなかった。

貧血

貧血は 10.9%（15/137 例）で認められた。120 mg QD/60 mg BID 群、90 mg QD → 180 mg QD 群及び 240 mg QD/120 mg BID/300 mg QD 群では 20%以上で認められた。Grade 3 以上の事象及び重篤な有害事象は報告されなかった。

末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーは 32.1%（44/137 例）で認められた。発現割合は 90 mg QD → 180 mg QD 群で最も大きく、43.8%（14/32 例）であった。Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーは 1.5%（2/137）で認められた。末梢性ニューロパチーの重篤な有害事象は 1 例で認められた（180 mg QD/90 mg BID 群、筋力低下）。

皮膚及び皮下組織関連事象

皮膚及び皮下組織関連事象は 44.5%（61/137 例）で認められた。主な皮膚関連事象（基本語）は発疹 14.6%（20/137 例）であった。Grade 3 以上の事象は 3.6%（5/137 例）で認められ、皮膚乾燥、湿疹、光線過敏性反応、発疹、蕁麻疹が各 1 例（0.7%）であった。

視覚障害関連事象

Grade を問わない視覚障害関連の有害事象は 24.1%（33/137 例）で認められた。用量群別に見ると 90 mg QD 群で 27.8%（5/18 例）、90 mg → 180 mg QD 群で 31.3%（10/32 例）、180 mg QD/90 mg BID 群で 22.9%（11/48 例）であった。基本語別の主な有害事象は霧視 8.8%（12/137 例）であり、90 mg QD → 180 mg QD 群で最も発現割合が高かった（15.6%、5/32 例）。

（5）臨床検査

・ベースラインから CTCAE Grade が悪化した主な臨床検査値はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（61.3%）、血糖増加（52.6%）、アミラーゼ増加（47.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（40.1%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（38.7%）、リン酸塩減少（38.0%）であった。

・CTCAE Grade が Grade 3 又は Grade 4 に悪化した主な臨床検査値はリパーゼ増加（12.4%）、リン酸塩減少（10.2%）、アミラーゼ増加（9.5%）、活性化部分トロンボプラスチン時間延長（6.6%）、血糖増加（5.1%）、ナトリウム減少（5.8%）であった。

・CTCAE Grade が変化した主な血液検査値はリンパ球減少症（Grade を問わない悪化：54.7%、Grade 3 又は Grade 4 への悪化：21.1%）及びヘモグロビン減少（Grade を問わない悪化：42.3%、Grade 3 又は Grade 4 への悪化：1.5%）であった。

（6）バイタルサイン、12 誘導心電図及び他の観察項目

12 誘導心電図では、徐脈は 2.9%（4/137 例）、頻脈は 5.8%（8/137 例）で報告された。徐脈は 90 mg QD 群及び 90 mg QD → 180 mg QD 群で各 1 例、180 mg QD/90 mg BID 群で 2 例報告された。

CTCAE に基づく収縮期血圧の基準値内（120 mmHg 未満）から 140～159 mmHg への上昇は 30.0%（18/60 例）で認められ、基準値内から 160 mmHg 以上への上昇は 16.7%（10/60 例）で認められた。

CTCAE に基づく拡張期血圧の基準値内（80 mmHg 未満）から 90～99 mmHg への上昇は 28%（28/100 例）で認められ、基準値内から 100 mmHg 以上への上昇は 10%（10/100 例）で認められた。

12 誘導心電図の結果からは、心電図上での本剤による脱分極への影響（QRS 間隔で評価）は示されなかった。PR 間隔の延長傾向がみられたが、これは用量に比例していなかった。再分極（QTcF 間隔）の変化を示す結果は中心傾向及び外れ値のいずれの解析からも示されなかった。PK/PD 解析の結果も再分極への影響を示すものではなかった。

2.7.6.3.3 結論

- 本第 1/2 相試験では、30 mg QD から 300 mg QD まで用量漸増を行った。正式な MTD の確立には至らなかったが、180 mg QD を投与開始用量とした際にみられた EOPE は用量制限的であった。本試験の第 2 相パートでは最終的に 90 mg QD 及び
  90 mg QD → 180 mg QD の 2 つのレジメンの評価を行い、両レジメンとも許容可能な安全性プロファイルであった。EOPE と高血圧以外の有害事象は、概して既承認の ALK-TKI と類似性を示した。
- 本剤の安全性プロファイルでは EOPE が特徴的であった。EOPE は投与開始（又は休薬後の投与再開）から 7 日間以内に発生する複数の肺関連事象の総称であり、通常、24～48 時間以内に発現した。肺関連事象には呼吸困難、低酸素症、咳嗽、肺炎、肺臓炎が含まれ、その多くが線状影やすりガラス陰影の胸部画像所見を伴った。EOPE 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。高血圧の有害事象は全て Grade 3 以下であったが、EOPE と同じく他の ALK 阻害剤にない本剤に特異的な有害事象であった。
- PK 解析の結果、本剤は経口で良く吸収され、PK パラメータは用量に対して線形的に増加し、半減時間の中央値は 90 mg QD では 28.69 時間、180 mg QD では 24.90 時間であった。また、前臨床試験で野生型 ALK 及び試験した全ての耐性変異を持つ ALK への阻害がみられた血漿中濃度が、定常状態の血漿中濃度として得られることが示された。
- 本剤は *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者に対して、クリゾチニブによる治療歴の有無を問わず、全身及び CNS で顕著な抗腫瘍活性を持つことが、高い奏効率と奏効の持続から示された。抗腫瘍活性はベースライン時の ALK の二次変異の有無を問わず観察された。
- 抗腫瘍活性は ROS1 陽性の NSCLC 患者でもみられた（2/4 例で確定 PR）。
- EGFR 変異を有する NSCLC 患者での抗腫瘍活性は限定的であった（2/42 例が奏効、うち 1 例が確定奏効）。患者の多くが EGFR-TKI 及び化学療法の治療歴を有した。
- *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者での有望な結果は、90 mg QD 及び 7 日間の 90 mg QD 投与後に 180 mg QD 投与の各用量で更なる研究を行い、知見を深めることを支持するものである。

2.7.6.4 海外第 1 相試験（AP26113-13-102 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-1（評価）

治験の標題

A Double-Blind, Randomized, Single-Center, Single Ascending Dose Study of AP26113 Compared to Placebo to Assess Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics in Healthy Japanese and Caucasian Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted]年 7 月 3 日～20[redacted]年 9 月 10 日

試験の種類

第 1 相

2.7.6.4.1 試験方法

2.7.6.4.1.1 試験の目的

［主目的］

・日本人と白人の健康被験者を対象として、ブリグチニブ 90 mg、120 mg、180 mg を単回投与した際の薬物動態を評価する。

［副目的］

・日本人と白人の健康被験者を対象として、ブリグチニブを単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

・ブリグチニブ 90 mg、120 mg、180 mg を単回投与した際の薬物動態学的パラメータを、日本人の健康被験者と白人の健康被験者で比較する。

2.7.6.4.1.2 試験デザイン

本試験は二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回経口投与試験であり、ブリグチニブを 48 例の健康な男女（日本人 24 例、白人 24 例）に投与する。本試験は 6 つのコホートで構成され、うち 3 コホートには日本人被験者を各 8 例（うち実薬 6 例、プラセボ 2 例）、残り 3 コホートには白人被験者を各 8 例（うち実薬 6 例、プラセボ 2 例）登録する。本試験ではブリグチニブ 90 mg、120 mg、180 mg を、それぞれ 1 つの日本人コホートと 1 つの白人コホートで単回投与する。Day 1 に 10 時間以上の絶食（overnight）下で日本人及び白人の各 1 コホートの被験者を実薬 6 例、プラセボ 2 例にそれぞれランダム割付し、ブリグチニブ 90 mg 又はプラセボを単回経口投与する。各コホートで投与後 72 時間以上の観察期間が終了した段階で治験責任医師と治験依頼者がブリグチニブ 90 mg の安全性と忍容性を評価し、問題が無い場合に 120 mg、180 mg へと増量する。用量漸増前には 72 時間以上の観察期間を設ける。ベースライン値は日本人集団と白人集団で分けてそれぞれ算出する。安全性と忍容性の評価は有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図等の全ての臨床所見に基づいて行う。用量の漸増は治験責任医師と治験依頼者が判断する。

被験者の登録数が計画数（8 例）を下回るコホートが生じた場合は、以降のコホートへの被験者の追加もしくはコホートの追加を行ってもよい。また、手続き的な理由（試験タイム

ラインの不遵守等）で試験を中止した被験者については、治験実施医療機関と治験依頼者の協議に基づいて、別の被験者を補充してもよい。Day 4 の朝（投与の 72 時間後）まで被験者の入院を継続し、薬物動態のための検体採取と安全性のモニタリングを行う。72 時間までの試験手順が完了したら被験者は退院する。その後、Day 9（± 2 日）に再来院するよう求め、追跡調査を行う。

2.7.6.4.1.3 対象及び主な組入れ基準

20 歳以上 45 歳以下の健康な男女で、BMI が 18.0～33.0 kg/m^2 の者を対象とする。

2.7.6.4.1.4 計画被験者数

本試験には健康な男女を合計 48 例登録する。このうち 24 例は日本人被験者、24 例は白人被験者とする。日本人、白人それぞれに 3 段階の用量別のコホートを設け（合計 6 コホート）、各コホートに 8 例ずつ登録する。各コホートでは 8 例中 6 例にブリグチニブ、2 例にプラセボを投与する。被験者はいずれかのコホートのブリグチニブ又はプラセボにランダムに割り付けられる。

被験者数は正式に算出したものではなく、実現可能性があり、かつ試験の目的に対して十分であるという観点で選択された。

2.7.6.4.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本試験はスクリーニング来院（Day -28～Day -2）、入院日（Day -1）、入院評価期間（Day 1～Day 4）、追跡調査来院（Day 9）で構成され、各被験者の試験参加期間は最大で約 38 日間である。

入院評価期間（Day 1）にブリグチニブ 90 mg、120 mg、180 mg のいずれか（各投与量とも 30 mg 錠を使用）又はプラセボを被験者に単回経口投与する。

2.7.6.4.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

ブリグチニブの以下の薬物動態学的パラメータを評価する。

- AUC_{∞}
- AUC_{24}
- C_{max}
- t_{max}
- $t_{1/2z}$
- CL/F
- V_z/F

（2）安全性

本試験を通して、以下の安全性評価項目を一定間隔で評価する。

- バイタルサイン（仰臥位の血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）
- 12 誘導心電図

・臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
・有害事象
・併用薬の使用
・身体所見

2.7.6.4.1.7 統計手法

（1）薬物動態

薬物動態学的パラメータは、用量及び人種ごとに記述統計量（例数、算術平均値、標準偏差、幾何平均値、CV、中央値、最小値、最大値）で要約する。用量で正規化した AUC_{∞} と C_{max} を目的変数、人種、性別、BMI を説明変数とした ANCOVA モデルを用いて、日本人集団と白人集団のブリグチニブの薬物動態を比較する。

上記に加えて、日本人集団及び白人集団での用量比例性をそれぞれ評価する。評価には power model を使用し、PK Population を対象として、用量に依存する薬物動態学的パラメータ（C_{max}、AUC_t、AUC_{∞}）を算出する。このモデルは単純な線形回帰モデルであり（SAS PROC REG を使用）、モデルから単回帰モデルの傾きの推計値と、slope coefficient b1 の両側 95% CI を算出する。算出された傾きの推計値が 1 に近い場合に用量比例性があると結論できる。日本人集団及び白人集団のいずれか又は両方で用量比例性が示されなかった場合には、人種間の比較は用量群ごとに記述的な方法で行う。日本人集団及び白人集団の両方で用量比例性が示された場合には、全ての用量群を対象として日本人集団と白人集団の比較を行い、用量で正規化した人種の効果を算出する。

（2）安全性

安全性評価項目のうち連続変数であるものに対しては、各測定時点の実測値及びベースラインからの変化量を記述統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）で示す。カテゴリ変数であるものに対しては、被験者の例数及び割合を示す。重篤な有害事象、有害事象による試験中止、事前に定めた基準に従い臨床的に意義のあると思われる臨床検査又はバイタルサインの異常値は、該当がある場合に記述的に要約する。

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 related、probably related、possibly related、unlikely related、unrelated の 5 段階で行い、このうち related、probably related、possibly related に分類された有害事象を治験薬と因果関係ありとする。

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験には 48 例を登録し、48 例全例を Safety Population とした。実薬の投与を受けた 36 例全例を PK Population とした。

2.7.6.4.2.2 薬物動態の評価

ブリグチニブを単回投与した際の t_{max} の中央値は投与後約 3 時間であり、その後多相性を示しながら濃度が低下した。投与後 72 時間まで、全ての被験者で定量可能であった。なお、

各人種、用量ごとの t_{max} の中央値の範囲は 2.0～3.5 時間であった。また、各人種、用量ごとの $t_{1/2z}$ の平均値の範囲は 20.4～26.6 時間であった。

C_{max} の算術平均値は用量に応じて増加した。日本人集団では 90 mg 投与で 401.8 ng/mL、180 mg 投与で 640.3 ng/mL であり、白人集団では 90 mg 投与で 451.3 ng/mL、180 mg 投与で 712.3 ng/mL であった。C_{max} の平均値は概して白人集団の方が高いようにみられたが、白人集団では日本人集団と比べて被験者間変動もより大きかった。白人集団の C_{max} の各用量群の幾何 CV は 41.2%～65.2%であったのに対し、日本人集団では 26.6%～37.0%であった。

AUC_{∞} の平均値も用量に応じて増加した。日本人集団では 90 mg 投与で 6,064 h*ng/mL、180 mg 投与で 9,910 h*ng/mL であり、白人集団では 90 mg 投与で 6,782 h*ng/mL、180 mg 投与で 12,149 h*ng/mL であった。C_{max} と同じく、AUC_{∞} の推計値も概して白人集団で日本人集団よりも高く、白人集団で被験者間変動が大きかった。白人集団の AUC_{∞} の各用量群の幾何 CV は 26.0%～52.5%であったのに対し、日本人集団では 12.2%～30.0%であった。

用量比例性の評価では、power model で推計した単回投与後の AUC 及び C_{max} の傾きは 1 を大きく外れており、用量比例性が示されなかった。しかし、95% CI は用量比例性を明確に否定できるものではなかった。この相反する結果は、1 コホートあたりの被験者数が十分でなかったために、95% CI が非常に広くなったことに起因すると考えられる。したがって、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

2.7.6.4.2.3 安全性の評価

試験期間中に死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった。プラセボの投与を受けた 1 例で重度の有害事象 1 件が報告された。その他の有害事象は全て軽度であった。

ブリグチニブの投与を受けた被験者 36 例のうち 9 例（25%）に 13 件、プラセボの投与を受けた 12 例のうち 3 例（25%）に 6 件の有害事象が報告された。ブリグチニブと因果関係のない有害事象 1 件（軽度）が追跡調査（Day 11）により処置なしで回復と確認された。その他の有害事象は全て試験期間内に回復した。

治験薬と因果関係のある有害事象のうち最も発現割合が高いのは咽喉刺激感であり、ブリグチニブ 120 mg を投与した白人集団 6 例のうち 3 例（50.0%）で報告された。また、呼吸困難及び浮動性めまいが各 2 例で報告された。呼吸困難の内訳はブリグチニブ 90 mg を投与した白人集団 6 例のうち 1 例（16.7%）及びブリグチニブ 120 mg を投与した白人集団 6 例のうち 1 例（16.7%）であった。浮動性めまいの内訳はプラセボを投与した日本人集団 6 例のうち 1 例（16.7%）及びブリグチニブ 90 mg を投与した白人集団 6 例のうち 1 例（16.7%）であった。その他の治験薬投与と因果関係のある有害事象はいずれも 1 例で報告された。

有害事象の発現、臨床検査値、バイタルサイン、心電図所見、身体所見のいずれに関しても、特定の用量又は人種に関連した傾向はみられなかった。

2.7.6.4.3 結論

本試験は二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増、単回経口投与試験であり、日本人及び白人の健康被験者を対象として、ブリグチニブの薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。

ブリグチニブを単回投与した際の薬物動態学的パラメータの被験者間変動が大きかったものの、本試験の用量範囲では白人集団と日本人集団の全身曝露量は同程度であることが示唆された。被験者間変動が大きすぎたために用量比例性を明確に否定できず、用量比例性に関する結果の解釈は慎重に行う必要がある。各人種、各用量群の $t_{1/2_z}$ の平均値の範囲は投与後約 20～26 時間であった。各人種、各用量群の t_{max} の中央値の範囲は投与後 2.0～3.5 時間であった。

白人及び日本人の健康な男女を対象としてブリグチニブ 90～180 mg を単回経口投与した本試験では、ブリグチニブの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5 海外第 3 相試験（AP26113-13-301 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-1（評価）

治験の表題

A Phase 3 Multicenter Open-label Study of Brigatinib (AP26113) versus Crizotinib in Patients with ALK-positive Advanced Lung Cancer

実施医療機関

92 施設（欧州 55 施設、アジア太平洋地域 24 施設、北米 13 施設）

試験期間

2016 年 5 月 5 日～2019 年 6 月 28 日（2 回目の中間解析のデータカットオフ）

試験の種類

第 3 相

2.7.6.5.1 試験方法

2.7.6.5.1.1 試験の目的

［主目的］

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 患者を対象にブリグチニブ（以下、本剤）とクリゾチニブの有効性を PFS に基づき比較する。

［副目的］

- 確定 ORR、奏効までの時間／DOR、DCR 及び OS に基づき、本剤とクリゾチニブの有効性を比較する。
- ベースライン時に脳転移病変を有する患者における頭蓋内奏効及び iPFS に基づき、本剤とクリゾチニブの中枢神経系における有効性を比較する。
- 本剤の安全性及び忍容性をクリゾチニブと比較し、評価する。
- 母集団薬物動態解析により、本剤の薬物動態学的パラメータを評価する
- PRO 及び HRQOL について、EORTC の質問票 QLQ-C30（第 3.0 版）及び肺癌モジュール QLQ-LC13（第 3.0 版）を用いて本剤とクリゾチニブで比較し、評価する。

［探索的目的］

- クリゾチニブ群から本剤のクロスオーバー治療を受けた患者において、本剤の確定 ORR 及び本剤の初回投与からの PFS を評価する。
- 本剤による曝露と有効性及び安全性の関係を評価する。
- 本剤及びクリゾチニブの有効性及び安全性の分子生物学的予測因子を探索する。

2.7.6.5.1.2 試験デザイン

本試験は、ALK-TKI による治療歴のない進行期 *ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC 患者を対象とする、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（A 群）又はクリゾチニブ群（B 群）に 1：1 の比率でランダム化し、ランダム化の際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）に基づき層別した。本剤は 90 mg を QD7 日間投与後に 180 mg を QD

投与し（以下、90 mg QD→180 mg QD と表記する）、クリゾチニブは 250 mg を BID 投与した。主要評価項目は、BIRC 判定による PFS である。

クリゾチニブ群の患者でランダム化後に客観的 PD（BIRC 判定）が認められた場合又は脳への放射線療法を受けた場合、治験依頼者の合意が得られれば、治験責任医師の判断に基づき本剤のクロスオーバー治療を認める。これらの患者では最低 10 日間のウォッシュアウト期間を設け、その後に本剤を 90 mg QD→180 mg QD レジメンで投与する。

2.7.6.5.1.3 対象及び組入れ基準

[選択基準]

以下の選択基準をすべて満たす者を本治験に登録する。

1. 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。
2. 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。
3. 中央検査機関による検査に適切な腫瘍組織を提出することが可能である者。
4. 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。
5. 抗悪性腫瘍療法の前治療に関連する毒性が NCI CTCAE 第 4.03 版の Grade 1 以下に回復した者。
6. 18 歳以上の男性又は女性。
7. 以下の基準を満たす適切な臓器及び血液学的機能を有する者。
   a. ALT 及び AST が ULN の 2.5 倍以下。ただし、ALT 及び AST の上昇が、肝臓の転移性病変の存在によると考えられる場合、ULN の 5 倍以下まで許容する。
   b. 血清総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下（ジルベール症候群の患者では ULN の 3.0 倍未満）。
   c. 血清クレアチニンが ULN の 1.5 倍以下。
   d. 血清リパーゼが ULN の 1.5 倍以下、及び血清アミラーゼが ULN の 1.5 倍以下。
   e. ANC が 1.5×10^9/L 以上。
   f. 血小板数が 75×10^9/L 以上。
   g. ヘモグロビンが 10 g/dL 以上。
8. ECOG performance status が 2 以下である者。
9. スクリーニング心電図評価で QT 間隔が正常である者。正常とは、QTcF が男性は 450 ms 以下、女性は 470 ms 以下と定義する。
10. 妊娠可能な女性はランダム化に先立って実施した妊娠検査が陰性であったことを示す記録を有する者。

11. 妊娠可能な女性又は妊娠可能なパートナーがいる男性は本剤の投与期間及び最終投与4ヵ月後まで、又はクリゾチニブの投与期間及び最終投与3ヵ月後まで、1つの非常に効果的な避妊法を講じることに同意する者。
12. 潜在的なリスクを含めて、試験のすべての関連する側面を知らされていることを示す署名及び日付入りの書面による同意を提供し、自由意思で参加する者。
13. 計画された来院日及び治験手順に従う意思及び能力がある者。

［除外基準］

以下の除外基準のいずれかに該当する患者を本治験の登録対象から除外する。

1. 開発中のNSCLCに対する抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する者。
2. ALK-TKIを含むTKIの治療歴を有する者。
3. 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。
4. 治験薬の初回投与前14日以内に化学療法又は放射線療法〔定位手術的照射又は体幹部定位放射線治療を除く〕を受けた者。
5. 治験薬の初回投与前30日以内に抗腫瘍モノクローナル抗体の投与を受けた者。
6. 治験薬の初回投与前30日以内に大手術を受けた者。ただし、カテーテル又は侵襲の少ない生検等の処置は除く。
7. NSCLC以外の原発性悪性腫瘍診断を受けた者。ただし、適切な治療が行われた非黒色腫皮膚癌、子宮頸癌in situ、根治的治療が行われた限局性前立腺がん、又は3年以上治癒状態にあるその他の悪性腫瘍を有する者を除く。
8. 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。
9. 脊髄圧迫を有する者（症候性又は無症候性で、X線画像により検出）。軟膜疾患を有し、脊髄圧迫を有さない場合は可とする。
10. 妊娠中又は妊娠を計画している、あるいは授乳中である者。
11. 特に以下に示す顕著で、コントロール不良な、又は活動性の心疾患を有する者（以下に限定されない）。
    a. 治験薬初回投与前6ヵ月以内の心筋梗塞。
    b. 治験薬初回投与前6ヵ月以内の不安定狭心症。
    c. 治験薬初回投与前6ヵ月以内のうっ血性心不全。
    d. 担当医により判断される臨床的に意義のある心房性不整脈の既往歴（臨床的に意義のある徐脈性不整脈を含む）。
    e. 心室性不整脈の既往歴。
    f. 治験薬初回投与前6ヵ月以内の脳血管障害又は一過性脳虚血発作。
12. コントロール不良な高血圧を有する者。高血圧を有する患者はスクリーニング時点で治療を開始しており、血圧が適切にコントロールされていなければならない。
13. 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。

14. 進行中又は活動性の感染症を有する者〔抗生物質の静脈内投与を要する（これに限定されない）〕。
15. ヒト免疫不全ウイルス感染の既往がある者。既往がなければ検査は不要とする。
16. ブリグチニブ又は本剤の成分に対して過敏症の既往又は疑いがある者。
17. クリゾチニブ又はクリゾチニブの成分に対して過敏症の既往又は疑いがある者。
18. 吸収不良症候群、又は本剤の経口吸収に影響を及ぼす可能性のある他の胃腸疾患を有する者。
19. 治験責任医師により、患者の安全性を脅かす又は本剤の評価を妨げる可能性のある状態又は疾患を有すると判断される者。

2.7.6.5.1.4 計画被験者数

本試験には 270 例（各群 135 例）を登録する。

2.7.6.5.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本剤群（A 群）

28 日間を 1 サイクルとして、最初の 7 日間は 90 mg を 1 日 1 回、その後は 180 mg を 1 日 1 回経口投与する。本剤は食前又は食後のいずれで服用してもよい。

クリゾチニブ群（B 群）

28 日間を 1 サイクルとして、クリゾチニブ 250 mg を 1 日 2 回経口投与する。クリゾチニブは食前又は食後のいずれで服用してもよい。

患者への投与は、BIRC 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への該当まで継続する。臨床ベネフィットの持続が示されている場合、PD 後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。

2.7.6.5.1.6 評価項目及びその評価基準

［評価項目］

主要評価項目

RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 判定による PFS

重要な副次評価項目

1. RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 判定により確定した ORR
2. BIRC 判定により確定した iORR
3. BIRC 判定により確定した iPFS
4. OS

その他の副次評価項目

5. BIRC 判定による DOR
6. BIRC 判定による奏効までの期間

7. BIRC 判定による DCR
8. 安全性及び忍容性
9. EORTC の質問票 QLQ-C30（第 3.0 版）を用いた全般的健康状態/ QOL のベースラインスコアからの変化、及び EORTC の質問票 QLQ-LC13（第 3.0 版）を用いた呼吸困難の悪化までの期間

探索的評価項目

1. クリゾチニブ群から本剤のクロスオーバー治療を受けた患者での RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 判定により確定した本剤の ORR
2. クリゾチニブ群から本剤のクロスオーバー治療を受けた患者での RECIST 第 1.1 版に基づく BIRC 判定により確定した本剤初回投与からの PFS
3. 有効性及び安全性と本剤の血漿中薬物動態との相関
4. 本剤とクリゾチニブの有効性と安全性の分子生物学的予測因子

2.7.6.5.1.7 統計手法

有効性の主要評価項目の解析

主要評価項目の主要解析は、ITT population を対象に、層別ログランク検定（両側）（層別因子：ベースライン時の脳転移病変の有無、局所進行／転移を有する疾患に対する化学療法歴の有無）を用い、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 中央値及び 95%CI は Kaplan-Meier 法を用いて推定した。さらに、層別因子を共変量とした Cox 回帰モデルによりハザード比を推定した。

2 回の中間解析及び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）に達し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 に調整するため Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming の α 消費関数を用いた。1 回目の中間解析は統計解析計画書で規定した統計的仮定に基づき、主要評価項目である BIRC 判定による PFS の検定を、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming の方法に従い、両側有意水準 0.0031 で実施した。2 回目の中間解析及び最終解析はそれぞれ両側有意水準 0.0183 及び 0.044 で実施することとしていたが、1 回目の中間解析で主要評価項目の主要解析において有意な差が確認されたため、2 回目以降の中間解析の評価は記述的なものとして評価する。

有効性の副次評価項目の解析

重要な副次評価項目は、閉検定手順を用いて第一種の過誤の確率を全体の有意水準 0.05 に制御し、階層的に解析した。この方法では、各階層の評価項目で統計学的有意差が示されるのは、その評価項目及びそれ以外のすべての副次評価項目で両側 p 値が 0.05 となった場合に限られる。主要評価項目の初回中間解析で統計学的有意性に達したことから、統計解析計画書で規定したとおり、この時点で重要な副次評価項目の解析も終了した。OS 解析についても同様に、初回中間解析の時点で解析を終了する予定であったが、本試験では最後の患者を登録してから約 3 年後に主要評価を実施することとした。

安全性の解析

安全性解析は、治験薬の投与を1回以上受けた全ての患者（Treated Population）で実施した。TEAEは、治験薬の初回投与時から最終投与後30日以内に発現又は重症度が悪化した有害事象（治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を含む）と定義した。最終投与日は、患者が最初に割り当てられた治療の最終投与から30日後、又はクロスオーバー患者における本剤の投与開始のいずれか早い方とした。有害事象はMedDRA第22.0版を用いてコード化し、重症度はNCI CTCAE第4.03版を用いて判定した。

治験責任医師による治験薬と有害事象の因果関係の判定は、definitely not related、probably not related、possibly related、probably related及びdefinitely relatedの5段階で行い、このうちdefinitely related、probably related、possibly relatedに分類された有害事象を治験薬と因果関係ありとする。

1回目の中間解析に関する感度解析

1回目の中間解析は2018年2月19日カットオフのデータに基づいて20[redacted]年8月に完了した（1回目の中間解析の初回解析）。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。

2.7.6.5.2 試験成績

1回目の中間解析及び2回目の中間解析はそれぞれ99件及び150件のイベントが発現した時点で実施した。各中間解析のデータカットオフ日は2018年2月19日及び2019年6月28日であった。特に記載のない限り、試験成績は最新の2回目の中間解析結果を記載した。

2.7.6.5.2.1 患者の内訳

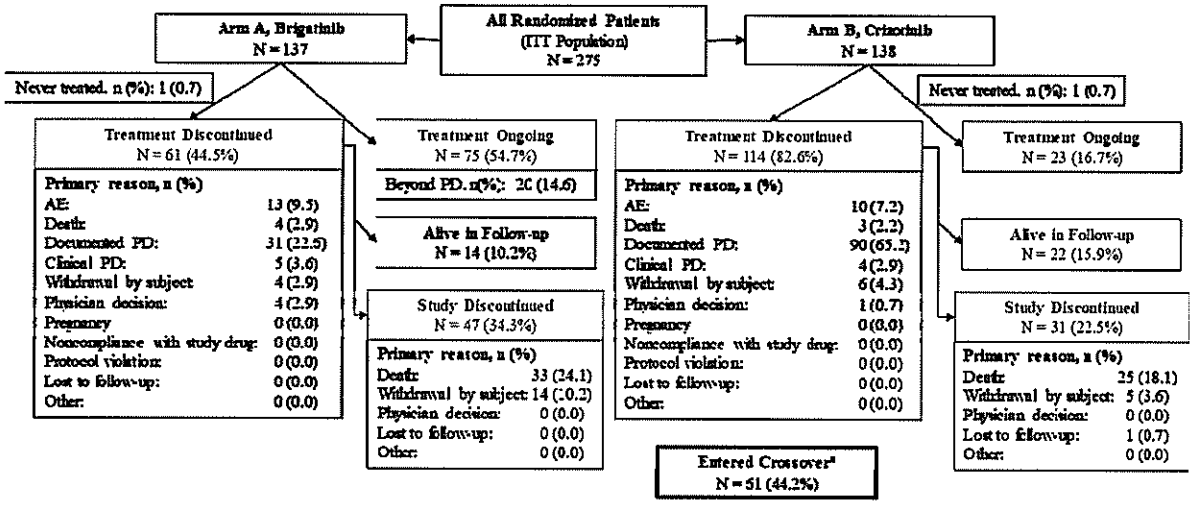
19ヵ国92施設から登録された275例が1：1の割合で本剤群又はクリゾチニブ群にランダム化され、137例が本剤群に、138例がクリゾチニブ群に割り付けられた。

データカットオフ時点の患者の内訳を図2.7.6.5-1に示した。

2回目の中間解析のデータカットオフ時点で、本剤群の54.7%、クリゾチニブ群の16.7%が、最初にランダム化された薬剤の投与を継続していた。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。

最も多い投与中止理由は両群ともにRECIST第1.1版に基づく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回目の中間解析のデータカットオフ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、クリゾチニブ群37例）であった。

クリゾチニブ群に割り付けられた 61 例が PD 後に本剤に切り替えられた（Crossover Population）。本剤の投与期間の中央値は 10.9 ヵ月であり、本剤の投与を開始してからの追跡調査期間の中央値は 14.4 ヵ月であった。クロスオーバー期間に投与中止した患者の主な投与中止理由は PD（20 例、32.8%）であった。クロスオーバー期間に死亡した患者は 12 例（19.7%）であった。



Source: IA2 Table 15.1.3 and 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 2.7.6.5-1　患者の内訳（ITT population）

2.7.6.5.2.2 患者背景

患者の人口統計学的特性（ITT population）を表 2.7.6.5-1 に示した。

年齢の中央値は 59 歳（本剤群 58 歳、クリゾチニブ群 60 歳）であった。過半数が女性（54.5%）及び白人（58.9%）であった。両群で年齢、人種に大きな差はなかったが、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%）。

喫煙歴は両群で同様であり、各群で 90%以上の患者が喫煙歴のない者又は喫煙歴はあるが現在は喫煙していない者であった。全体の ECOG performance status 0 及び 1 は、それぞれ 38.9%、及び 56.0%であった。大部分の患者が、試験登録時にステージ IV であり、初回診断時からの期間の中央値は両群ともに 2 ヵ月未満であった。NSCLC の組織学的分類は、両群の 90%以上が腺癌であった。

主な転移部位は、脳、骨、肝臓であった。

局所進行又は転移を有する疾患に対する先行化学療法を受けた患者の割合は、両群で同程度であった（26.3%、26.8%）。

ALK の状態は実施医療機関の標準的な手順に従い評価し、ランダム化された全 275 例で *ALK* 融合遺伝子陽性が確認された。患者の大部分は FDA が承認した検査法である Vysis FISH プローブキット又は Ventana 免疫組織化学検査を用いて実施医療機関で ALK の状態を評価し

た。実施医療機関で使用した主な検査法は両群で Vysis FISH プローブキット、次いで Ventana 免疫組織化学検査であり、いずれも FDA が承認した検査法であった。

表 2.7.6.5-1　人口統計学的特性（ITT population、2 回目の中間解析）

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)	Total (N = 275)
Age, years			
Mean (SD)	57.9 (13.46)	58.6 (11.42)	58.2 (12.46)
Median	58.0	60.0	59.0
Minimum, maximum	27, 86	29, 89	27, 89
Sex, N (%)			
Female	69 (50.4)	81 (58.7)	150 (54.5)
Male	68 (49.6)	57 (41.3)	125 (45.5)
Race, N (%)			
Asian	59 (43.1)	49 (35.5)	108 (39.3)
Black or African American	0	2 (1.4)	2 (0.7)
White	76 (55.5)	86 (62.3)	162 (58.9)
Unknown	2 (1.5)	1 (0.7)	3 (1.1)
Ethnicity, N (%)			
Hispanic	6 (4.4)	10 (7.2)	16 (5.8)
Non-Hispanic	131 (95.6)	128 (92.8)	259 (94.2)
Geographical region, N (%)			
Asia Pacific	58 (42.3)	49 (35.5)	107 (38.9)
Europe	69 (50.4)	74 (53.6)	143 (52.0)
North America	10 (7.3)	15 (10.9)	25 (9.1)

Source: IA2 Table 15.1.6.1 (data cutoff: 28 June 2019).
ITT: intent to treat.

2.7.6.5.2.3 有効性の評価

（1）1 回目の中間解析

1 回目の中間解析の結果の要約を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2　BIRC 判定による全身の有効性評価項目及び OS（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.

① 主要評価項目：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 重要な副次評価項目

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。

確定 ORR の群間差が統計学的に有意ではなかったため、重要な副次評価項目のうちこれよりも順位を低く設定していた iORR 及び iPFS の統計的解析は実施しなかった。その他の副次的評価項目について、1 回目の中間解析及びその後の解析で得られた p 値は非推論的かつ記述的なものとして扱った。

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。

（2）2 回目の中間解析

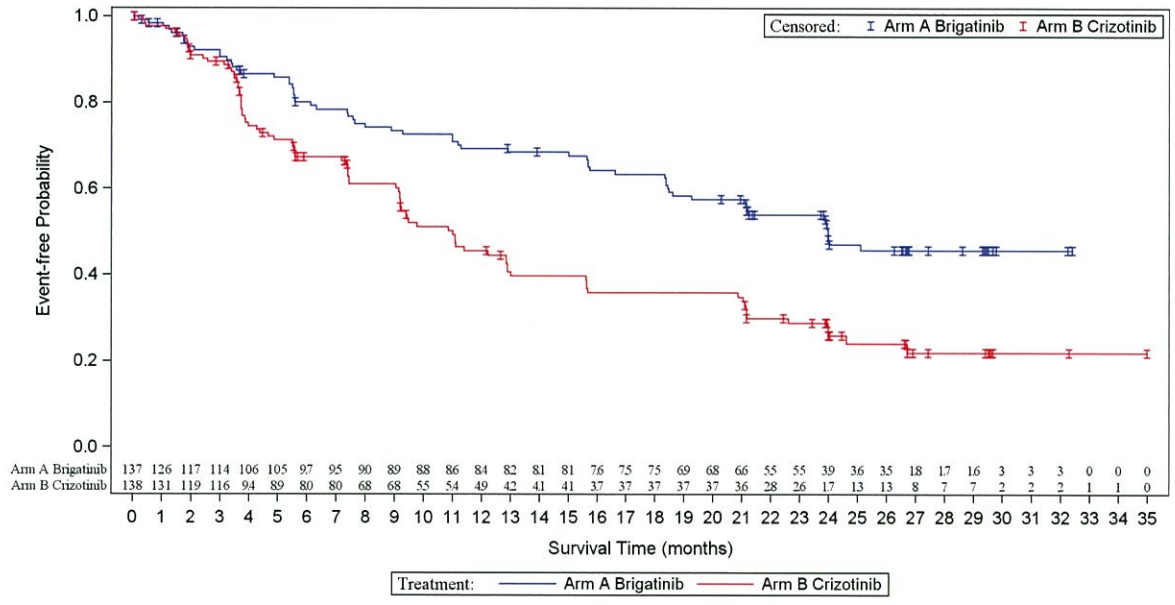
1）全身の有効性

① 主要評価項目：PFS（BIRC 判定）

ITT population における BIRC 判定による PFS を図 2.7.6.5-2 に示し、表 2.7.6.5-3 に要約した。

2 回目の中間解析での BIRC 判定による PFS は 1 回目の中間解析の結果と一致しており、延長された追跡調査期間（データカットオフは最後の症例が登録されてから 22 ヵ月後、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、本剤群の有効性が示された。

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。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。



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

図 2.7.6.5-2　BIRC 判定による PFS（ITT population、2 回目の中間解析）

表 2.7.6.5-3　BIRC 判定による PFS（ITT population、2 回目の中間解析）

	Arm A Brigatinib (N = 137)	Arm B Crizotinib (N = 138)
Number with events (%)	63 (46.0)	87 (63.0)
Death	7 (5.1)	5 (3.6)
PD	54 (39.4)	74 (53.6)
Palliative radiotherapy to the brain	2 (1.5)	8 (5.8)
Number censored (%)	74 (54.0)	51 (37.0)
PFS, months		
Median (95% CI)	23.984 (18.46, NE)	11.006 (9.17, 12.88)
KM estimate, % (95% CI)		
6 months	80.1 (72, 86)	67.3 (58, 75)
12 months	69.3 (60, 77)	45.5 (36, 54)
18 months	63.4 (54, 71)	35.8 (27, 45)
24 months	48.2 (39, 57)	26.0 (18, 35)
Log-rank p-value	<0.0001	--
HR (95% CI)	0.489 (0.35, 0.68)	--
P-value	<0.0001	--

Source: IA2 Table 15.2.1.1.1 (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.

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。

③ 確定 ORR

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。確定 ORR について、全体として 1 回目の中間解析と 2 回目の中間解析で一貫した結果がみられ、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 2.7.6.5-4　BIRC 判定による全身の有効性評価項目の要約（ITT population）

	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: IA2 Table 15.2.2.1.1, 15.2.2.2.1, 15.2.2.2.2, and 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; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
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.

④ DOR

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, NE）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%（48 例／85 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。

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。

⑤ OS

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。

⑥ Crossover Population

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 15.0 ヵ月（95% CI：8.34, 未達）、PFS の中央値の推定値は 15.6 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）。

2）頭蓋内の有効性

① 確定 iORR

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 を投与群別に評価した。

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。

表 2.7.6.5-5　iORR（2 回目の中間解析）

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: 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, and 15.2.3.2.5 (data cutoff: 28 June 2019).
CR: complete response; iORR: intracranial objective response rate; PD: progressive disease; PR: partial response.
a Stable disease in patients with only non-measurable 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 iDOR

ベースライン時に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。

ベースライン時に脳転移病変を有していた患者（測定可否を問わない）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、ベースライン時に脳転移病変を有していた患者及び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の部分集団でも同様の結果が認められた。

表 2.7.6.5-6　確定奏効例の iDOR（2 回目の中間解析）

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

③ iPFS

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。

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。

表 2.7.6.5-7　iPFS（2 回目の中間解析）

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: IA2 Table 15.2.4.1.2 and 15.2.4.1.4 (data cutoff: 28 June 2019).
iPFS: intracranial progression-free survival; KM: Kaplan-Meier; NE: not estimable; HR: hazard ratio.
P-values from a log-rank test stratified by 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.

3）PRO

EORTC QLQ-LC13 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 値=0.0485）で本剤群で優位であった。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。

全般的健康状態／QOL スコアがランダム化期間中に改善（ベースラインから 10 点以上改善）した患者の割合は、本剤群とクリゾチニブ群で同程度であり、それぞれ 60.3%（131 例中 79 例）、63.4%（131 例中 83 例）であった。全般的健康状態／QOL スコアが改善した患者において、改善していた期間はクリゾチニブ群と比べて本剤群で実質的に長かった（中央値 NE vs 11.99 ヵ月、ログランク検定 p 値<0.0001）

EORTC QLQ-LC13 に基づく呼吸困難の悪化が認められた患者は、本剤群で 22.2%、クリゾチニブ群で 33.3%であり、呼吸困難の悪化までの期間は、本剤群の方が傾向として優れていた〔ハザード比 0.54（95% CI：0.28, 1.04）〕。

2.7.6.5.2.4 安全性の評価

（1）曝露

治験薬の曝露期間の中央値は、本剤群〔24.3 ヵ月（範囲：0.1～34.6）〕でクリゾチニブ群〔8.4 ヵ月（範囲：0.1～36.0）〕と比べて長かった。曝露期間が 12 ヵ月間以上の患者の割合は本剤群（67.6%）でクリゾチニブ群（38.0%）と比べて多かった。用量強度の中央値は、本剤群で 163.8 mg/day（範囲：36.9～180.0）、クリゾチニブ群で 495.6 mg/day（範囲：215.5～500.0）であった。

PD 後に本剤に切り替えられたクリゾチニブ群の患者は 61 例であった。本剤の曝露期間の中央値は、10.9 ヵ月（範囲：0.1～26.5 ヵ月）であった。本剤の曝露期間が 6～12 ヶ月未満の患者が 27.9%（17/61 例）、12 ヵ月以上の患者が 45.9%（28/61 例）であった。

（2）有害事象

Treated population における有害事象の概要を表 2.7.6.5-8 に示した。

有害事象は本剤群 99.3%、クリゾチニブ群 100.0%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、本剤群 91.2%、クリゾチニブ群 95.6%に認められた。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、本剤群（66.2%）でクリゾチニブ群（53.3%）と比べて高かった。

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群（33.1%）でクリゾチニブ群（37.2%）と比べて低かった。治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 11.8%、クリゾチニブ群 3.6%であった。

表 2.7.6.5-8　有害事象の概要（Treated population、2 回目の中間解析）

	Number of Patients (%)	
	Arm A Brigatinib (N = 136)	Arm B Crizotinib (N = 137)
Patients with TEAEs	135 (99.3)	137 (100.0)
Drug related	124 (91.2)	131 (95.6)
Grade 3 or 4	90 (66.2)	73 (53.3)
Grade 3 or 4, drug related	76 (55.9)	48 (35.0)
Leading to study drug discontinuation	17 (12.5)	12 (8.8)
Leading to dose reduction	52 (38.2)	34 (24.8)
Leading to dose interruption	90 (66.2)	64 (46.7)
Patients with SAEs	45 (33.1)	51 (37.2)
SAEs, drug related	16 (11.8)	5 (3.6)
Deaths within 30 days after last dose or possibly related	9 (6.6)	10 (7.3)

Source: IA2 Table 15.3.1.1 and 15.3.1.2.6 (data cutoff: 28 June 2019).
SAE: serious adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event.

いずれかの投与群で 10%以上に認められた又は群間差が 5%以上であった有害事象を表 2.7.6.5-9 に、いずれかの投与群で 10%以上に認められた又は群間差が 5%以上であった治験薬と因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.5-10 に示した。

クリゾチニブ群と比べて本剤群で発現割合が高く、発現割合が 10%以上であった有害事象（群間差 5%以上）は、血中 CPK 増加（本剤群 46.3%、クリゾチニブ群 16.8%）、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%）及び発疹（14.7%、2.9%）であった。

クリゾチニブ群と比べて本剤群で発現割合が低く、発現割合が 10%以上であった有害事象（群間差 5%以上）は、悪心（本剤群 30.1%、クリゾチニブ群 58.4%）、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%）及び視力障害（0%、16.8%）であった。

いずれかの投与群で 20%以上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（40.4%、52.6%）、血中 CPK 増加（44.1%、15.3%）、悪心（22.8%、50.4%）、リパーゼ増加（22.1%、11.7%）、AST 増加（21.3%、23.4%）、ALT 増加（17.6%、32.8%）、嘔吐（8.8%、29.9%）、便秘（5.9%、23.4%）及び末梢性浮腫（2.2%、34.3%）であった。

表 2.7.6.5-9　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上又は群間差が 5%以上）（Treated population、2 回目の中間解析）

Preferred Term	Number of Patients (%) Arm A Brigatinib (N = 136)	Arm B Crizotinib (N = 137)
Patients With Any TEAE	135 (99.3)	137 (100.0)
下痢 Diarrhoea	71 (52.2)	77 (56.2)
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)
咳嗽 Cough	47 (34.6)	27 (19.7)
高血圧 Hypertension	43 (31.6)	11 (8.0)
悪心 Nausea	41 (30.1)	80 (58.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate Aminotransferase Increased	35 (25.7)	36 (26.3)
リパーゼ増加 Lipase Increased	31 (22.8)	21 (15.3)
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)
背部痛 Back Pain	29 (21.3)	23 (16.8)
頭痛 Headache	29 (21.3)	23 (16.8)
嘔吐 Vomiting	28 (20.6)	60 (43.8)
呼吸困難 Dyspnoea	28 (20.6)	28 (20.4)
疲労 Fatigue	26 (19.1)	31 (22.6)
便秘 Constipation	25 (18.4)	57 (41.6)
そう痒症 Pruritus	25 (18.4)	7 (5.1)
アミラーゼ増加 Amylase Increased	24 (17.6)	12 (8.8)
無力症 Asthenia	21 (15.4)	26 (19.0)
浮動性めまい Dizziness	20 (14.7)	28 (20.4)
発熱 Pyrexia	20 (14.7)	21 (15.3)
発疹 Rash	20 (14.7)	4 (2.9)
関節痛 Arthralgia	19 (14.0)	17 (12.4)
筋痙縮 Muscle Spasms	19 (14.0)	14 (10.2)
腹痛 Abdominal Pain	18 (13.2)	20 (14.6)
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)
上気道感染 Upper Respiratory Tract Infection	16 (11.8)	13 (9.5)
食欲減退 Decreased Appetite	12 (8.8)	26 (19.0)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	12 (8.8)	3 (2.2)
消化不良 Dyspepsia	11 (8.1)	22 (16.1)
徐脈 Bradycardia	11 (8.1)	21 (15.3)
上咽頭炎 Nasopharyngitis	11 (8.1)	15 (10.9)
末梢性浮腫 Oedema Peripheral	9 (6.6)	61 (44.5)
血中コレステロール増加 Blood Cholesterol Increased	9 (6.6)	1 (0.7)
鼻出血 Epistaxis	9 (6.6)	0

表 2.7.6.5-9　主な有害事象（いずれかの投与群で 10%以上又は群間差が 5%以上）（Treated population、2 回目の中間解析）（続き）

Preferred Term	Number of Patients (%) Arm A Brigatinib (N = 136)	Arm B Crizotinib (N = 137)
上腹部痛 Abdominal Pain Upper	8 (5.9)	24 (17.5)
低カリウム血症 Hypokalaemia	8 (5.9)	1 (0.7)
紅斑性皮疹 Rash erythematous	8 (5.9)	1 (0.7)
高コレステロール血症 Hypercholesterolaemia	8 (5.9)	0
四肢痛 Pain In Extremity	7 (5.1)	20 (14.6)
血中クレアチニン増加 Blood Creatinine Increased	5 (3.7)	20 (14.6)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2.9)	19 (13.9)
嚥下障害 Dysphagia	3 (2.2)	12 (8.8)
胸水 Pleural Effusion	3 (2.2)	11 (8.0)
好中球数減少 Neutrophil Count Decreased	2 (1.5)	14 (10.2)
低カルシウム血症 Hypocalcaemia	2 (1.5)	10 (7.3)
光視症 Photopsia	1 (0.7)	28 (20.4)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal Reflux Disease	1 (0.7)	15 (10.9)
低アルブミン血症 Hypoalbuminaemia	1 (0.7)	10 (7.3)
低血圧 Hypotension	1 (0.7)	10 (7.3)
視力障害 Visual Impairment	0	23 (16.8)
深部静脈血栓症 Deep vein thrombosis	0	9 (6.6)

Source: IA2 Table 15.3.1.2.1.2 (data cutoff: 28 June 2019).
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Patients with 1 or more TEAEs within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
MedDRA Dictionary (Version 22.0) was used for coding adverse events.
Treatment-emergent AEs are defined as AEs starting/worsening on or after the first dose of study treatment and no later than the earliest of (1) 30 days after the last dose of the treatment to which the patient was assigned, or (2) the day before start of brigatinib therapy in crossover patients.

表 2.7.6.5-10　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で 10%以上又は群間差が 5%以上、器官別大分類及び基本語別）（Treated population、2 回目の中間解析）

System Organ Class Preferred Term	Number of Patients (%) Arm A Brigatinib (N = 136)	Arm B Crizotinib (N = 137)
Patients with any treatment-related TEAE	124 (91.2)	131 (95.6)
代謝および栄養障害 Metabolism and nutrition disorders	28 (20.6)	29 (21.2)
食欲減退 Decreased appetite	7 (5.1)	18 (13.1)
神経系障害 Nervous system disorders	22 (16.2)	46 (33.6)
浮動性めまい Dizziness	6 (4.4)	16 (11.7)
味覚異常 Dysgeusia	4 (2.9)	17 (12.4)
眼障害 Eye disorders	13 (9.6)	68 (49.6)
光視症 Photopsia	0	27 (19.7)
視覚障害 Visual impairment	0	23 (16.8)
心臓障害 Cardiac disorders	15 (11.0)	30 (21.9)
徐脈 Bradycardia	5 (3.7)	16 (11.7)
血管障害 Vascular disorder	25 (18.4)	7 (5.1)
高血圧 Hypertension	23 (16.9)	2 (1.5)

表 2.7.6.5-10　治験薬と因果関係ありと判断された有害事象（いずれかの投与群で 10%以上又は群間差が 5%以上、器官別大分類及び基本語別）（Treated population、2 回目の中間解析）
（続き）

System Organ Class Preferred Term	Number of Patients (%) Arm A Brigatinib (N = 136)	 Arm B Crizotinib (N = 137)
呼吸器、胸郭および縦隔障害 Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	28 (20.6)	11 (8.0)
咳嗽 Cough	13 (9.6)	3 (2.2)
胃腸障害 Gastrointestinal disorders	76 (55.9)	110 (80.3)
下痢 Diarrhoea	55 (40.4)	72 (52.6)
悪心 Nausea	31 (22.8)	69 (50.4)
嘔吐 Vomiting	12 (8.8)	41 (29.9)
便秘 Constipation	8 (5.9)	32 (23.4)
上腹部痛 Abdominal pain upper	3 (2.2)	14 (10.2)
胃食道逆流性疾患 Gastrooesophageal reflux disease	0	7 (5.1)
皮膚および皮下組織障害 Skin and subcutaneous tissue disorders	52 (38.2)	25 (18.2)
そう痒症 Pruritus	18 (13.2)	3 (2.2)
発疹 Rash	12 (8.8)	4 (2.9)
ざ瘡様皮膚炎 Dermatitis acneiform	10 (7.4)	2 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害 Musculoskeletal and connective tissue disorders	27 (19.9)	21 (15.3)
筋肉痛 Myalgia	8 (5.9)	0
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)
疲労 Fatigue	13 (9.6)	18 (13.1)
無力症 Asthenia	9 (6.6)	16 (11.7)
末梢性浮腫 Oedema peripheral	3 (2.2)	47 (34.3)
臨床検査 Investigations	87 (64.0)	80 (58.4)
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)
リパーゼ増加 Lipase increased	30 (22.1)	16 (11.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 Aspartate aminotransferase increased	29 (21.3)	32 (23.4)
アミラーゼ増加 Amylase increased	24 (17.6)	9 (6.6)
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)
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)
血中クレアチニン増加 Blood creatinine increased	3 (2.2)	13 (9.5)
好中球数減少 Neutrophil count decreased	2 (1.5)	14 (10.2)

Source: IA2 Table 15.3.1.2.2 (data cutoff: 28 June 2019).
MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TEAE: treatment-emergent adverse event.
Patients with 1 or more TEAEs within a level of MedDRA term are counted only once in that level.
Within each System Organ Class, Preferred Terms are ordered by decreasing frequency of TEAE in the brigatinib arm.
MedDRA Dictionary (Version 22.0) was used for coding adverse events.
Treatment-emergent AEs are defined as AEs starting/worsening on or after the first dose of study treatment and no later than the earliest of (1) 30 days after the last dose of the treatment to which the patient was assigned, or (2) the day before start of brigatinib therapy in crossover patients.

（3）Grade 3 以上の有害事象

いずれかの投与群で 5%以上に認められた Grade 3 以上の有害事象は、血中 CPK 増加（本剤群 24.3%、クリゾチニブ群 1.5%）、リパーゼ増加（14.0%、6.6%）、高血圧（11.8%、2.9%）、

アミラーゼ増加（5.9%、1.5%）、ALT 増加（3.7%、10.2%）、AST 増加（3.7%、6.6%）及び好中球数減少（0%、5.1%）であった。

いずれかの投与群で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（23.5%、0.7%）、リパーゼ増加（12.5%、3.6%）、高血圧（7.4%、0%）、アミラーゼ増加（5.9%、0.7%）、AST 増加（2.2%、5.1%）、ALT 増加（1.5%、8.0%）及び好中球数減少（0%、5.1%）であった。

(4) 死亡

治験薬の最終投与から 30 日以内の有害事象による死亡は、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。本剤群では、死亡に至った有害事象（基本語）で 2 例以上に認められたものは肺炎（2 例、1.5%）及び新生物進行（2 例、1.5%）であった。クリゾチニブ群では、死亡に至った有害事象で 2 例以上に認められたものはなかった。本剤群の 5 例及びクリゾチニブ群の 3 例の死亡は、新生物進行又はその他の肺癌関連事象によるものであった。いずれの投与群でも、死亡に至った有害事象は全て治験薬と因果関係なしと判断された。死亡の一覧は 301 試験　総括報告書　IA2 一覧 16.2.7.5 に記載した。

(5) 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合は、本剤群（33.1%）とクリゾチニブ群（37.2%）で同程度であった。いずれかの投与群で 2%以上に認められた重篤な有害事象は、肺炎（本剤群 4.4%、クリゾチニブ群 3.6%）、発熱（2.9%、0%）、呼吸困難（2.2%、4.4%）、肺塞栓症（2.2%、3.6%）、無力症（2.2%、0%）、新生物進行（2.2%、2.2%）、間質性肺疾患（2.2%、0%）、胸水（1.5%、2.2%）、尿路感染（0.7%、2.2%）、及び気道感染（0%、2.2%）であった。

治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群の 11.8%、クリゾチニブ群の 3.6%に認められた。2 例以上に認められた治験薬と因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で肺臓炎（1.5%）及び間質性肺疾患（2.2%）、クリゾチニブ群では認められなかった。重篤な有害事象の一覧は 301 試験　総括報告書　IA2 一覧 16.2.7.3 に記載した。

(6) 休薬、減量又は投与中止に至った有害事象

休薬に至った有害事象は、本剤群で 66.2%、クリゾチニブ群で 46.7%に認められた。いずれかの投与群で 3%以上に認められた休薬に至った有害事象は、血中 CPK 増加（本剤群 25.0%、クリゾチニブ群 4.4%）、リパーゼ増加（13.2%、4.4%）、アミラーゼ増加（6.6%、1.5%）、高血圧（5.9%、0%）、ALT 増加（5.1%、12.4%）、下痢（3.7%、3.6%）、AST 増加（3.7%、5.8%）、発熱（3.7%、0.7%）、悪心（1.5%、5.8%）、嘔吐（1.5%、3.6%）及び好中球数減少（0%、5.1%）であった。

減量に至った有害事象は、本剤群で 38.2%、クリゾチニブ群で 24.8%に認められた。いずれかの投与群で 3%以上に認められた減量に至った有害事象は、血中 CPK 増加（15.4%、1.5%）、リパーゼ増加（6.6%、0.7%）、アミラーゼ増加（4.4%、0%）、ALT 増加（1.5%、5.8%）及び悪心（0.7%、3.6%）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、本剤群で 12.5%とクリゾチニブ群で 8.8%に認められた。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は、本剤群で

肺臓炎（2.2%）、肺炎（2.2%）、徐脈（1.5%）及び間質性肺疾患（1.5%）、クリゾチニブ群でALT増加（2.2%）及び新生物進行（1.5%）であった。

（7）特に注目すべき有害事象

本剤又はALKを標的とするTKIにとって臨床上重要な事象のカテゴリーを、投与初期（投与開始14日以内）又は投与初期以降に発現するILD／肺臓炎、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増加関連事象及び視覚障害関連事象とした。各事象カテゴリーは特定のMedDRA基本語の検索語で規定した。

肺関連事象：投与初期（投与開始14日以内）又は投与初期以降に発現したILD／肺臓炎

投与初期（投与開始14日以内）に発現したILD／肺臓炎は本剤群4例（2.9%）に認められた。投与開始14日以降に発現したILD／肺臓炎は、本剤群3例（2.2%）、クリゾチニブ群3例（2.2%）に認められた。

PD後に本剤群に切り替えられた患者では、4例（6.6%）に肺関連事象が認められ、これらは全て肺臓炎として報告された。

徐脈関連事象

徐脈関連事象の発現割合は、本剤群（11.8%）でクリゾチニブ群（23.4%）と比べて少なかった。Grade 3以上の徐脈関連事象は本剤群で1例（0.7%）に認められ、クリゾチニブ群では認められなかった。Grade 4の徐脈関連事象はいずれの投与群でも認められなかった。

高血圧関連事象

高血圧関連事象の発現割合は、本剤群（32.4%）でクリゾチニブ群（8.0%）と比べて高かった。Grade 3以上の高血圧は、本剤群の11.8%、クリゾチニブ群の2.9%に認められた。Grade 4の高血圧はいずれの投与群でも認められなかった。本剤群では、休薬に至った高血圧は5.9%、減量に至った高血圧は2.2%に認められた。クリゾチニブ群では、休薬又は減量に至った高血圧は認められなかった。重篤な高血圧及び治験薬の投与中止に至った高血圧はいずれの投与群でも認められなかった。

胃腸関連事象

胃腸関連事象の発現割合は、本剤群（72.1%）でクリゾチニブ群（87.6%）と比べて低かった。各投与群で2例以上に認められたGrade 3以上の胃腸関連事象は、本剤群で下痢及び悪心（各2.2%）、クリゾチニブ群で悪心及び下痢（各2.9%）、嘔吐（2.2%）、上腹部痛（1.5%）、嚥下障害（1.5%）、齲歯（1.5%）並びに腹痛（1.5%）であった。いずれかの投与群で2例以上に認められた重篤な胃腸関連事象は、下痢（本剤群1.5%、クリゾチニブ群0.7%）、悪心（1.5%、0.7%）及び嘔吐（0.7%、1.5%）であった。

膵臓関連事象

本試験で、膵炎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は、本剤群 26.5%、クリゾチニブ群 19.0%に認められた。

Grade 3 以上の膵臓関連事象は、本剤群でリパーゼ増加（14.0%）、アミラーゼ増加（5.9%）及び高アミラーゼ血症（1.5%）、クリゾチニブ群でリパーゼ増加（6.6%）及びアミラーゼ増加（1.5%）であった。重篤な膵臓関連事象としてリパーゼ増加が本剤群の 1 例に認められた。

インスリン増加及び高血糖関連事象

インスリン増加／高血糖関連事象の発現割合は、本剤群（14.0%）でクリゾチニブ群（5.8%）と比べて高かった。Grade 3 以上のインスリン増加／高血糖関連事象は、本剤群で高血糖、血中インスリン増加及び血中ブドウ糖増加（各 0.7%）、クリゾチニブ群で高血糖（0.7%）であった。Grade 4 及び重篤なインスリン増加／高血糖関連事象はいずれの投与群でも認められなかった。

肝臓関連事象

肝臓関連事象は、本剤群の 33.8%、クリゾチニブ群の 43.8%に認められた。いずれかの投与群で 2 例以上に認められた Grade 3 以上の肝臓関連事象は、血中アルカリホスファターゼ増加（本剤群 2.9%、クリゾチニブ群 0.7%）、ALT 増加（3.7%、10.2%）、AST 増加（3.7%、6.6%）及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1.5%、2.2%）であった。重篤な肝臓関連事象は、本剤群で胆汁うっ滞、肝細胞損傷、ALT 増加、AST 増加及びトランスアミナーゼ異常（各 0.7%）が認められ、クリゾチニブ群で ALT 増加、腹水及び薬剤性肝障害（各 0.7%）が認められた。

CPK 増加関連事象

CPK 増加関連事象の発現割合は、本剤群（46.3%）でクリゾチニブ群（17.5%）と比べて高かった。また、Grade 3 以上の CPK 増加関連事象の発現割合も、本剤群（24.3%）でクリゾチニブ群（1.5%）と比べて高かった。休薬に至った血中 CPK 増加は、本剤群の 25.0%、クリゾチニブ群の 4.4%に認められ、減量に至った血中 CPK 増加は、本剤群の 15.4%、クリゾチニブ群の 1.5%に認められた。投与中止に至った血中 CPK 増加はいずれの投与群でも認められなかった。

視覚障害関連事象

視覚障害関連事象の発現割合は、本剤群（14.0%）でクリゾチニブ群（54.7%）と比べて低かった。Grade 3 以上の視覚障害関連事象は、本剤群では認められず、クリゾチニブ群では光視症（0.7%）が認められた。重篤な視覚障害関連事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

（8）臨床検査

本剤群又はクリゾチニブ群で、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のうち発現割合の高い（5%以上）ものは、CPK 増加（本剤群 23.5%、クリゾチニブ群

4.4%）、リパーゼ増加（16.9%、9.5%）、ブドウ糖増加（7.4%、3.6%）、アミラーゼ増加（6.6%、2.9%）、ALT 増加（5.1%、12.4%）、AST 増加（4.4%、5.1%）及びリン減少（3.7%、5.8%）であった。

本剤群又はクリゾチニブ群で、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のうち発現割合の高い（5%以上）ものは、リンパ球数減少（本剤群 8.8%、クリゾチニブ群 4.4%）及び好中球数減少（0.7%、8.0%）であった。

ベースラインからのインスリン値の上昇は、本剤群の 43.4%、クリゾチニブ群の 26.3%に認められた。

（9）心電図、バイタルサイン

QTcF 間隔のベースラインから 60 msec 超の延長は、本剤群の 8.1%、クリゾチニブ群の 9.5%に認められた。QTcF 間隔がベースライン時に 500 msec 以下で、ベースライン後に 500 msec 超となった患者の割合は、本剤群（1.5%）でクリゾチニブ群（6.6%）と比べて低かった。

心電図における徐脈性の心拍数（50 bpm 未満かつベースラインから 25%以上の減少）の発現割合は、本剤群（5.1%）でクリゾチニブ群（27.7%）と比べて低かった。心電図における頻脈性の心拍数（100 bpm 超かつベースラインから 25%以上の増加）の発現割合は、本剤群（3.7%）とクリゾチニブ群（5.1%）で同程度であった。

収縮期血圧は、120 mmHg 未満、120～139 mmHg、140～159 mmHg 及び 160 mmHg 以上の 4 段階で評価された。1 段階及び 2 段階の収縮期血圧上昇の発現割合は、本剤群（それぞれ 48.5%及び 27.2%）でクリゾチニブ群（それぞれ 40.1%及び 12.4%）と比べて高かった。3 段階の収縮期血圧上昇の発現割合は、本剤群（6.6%）でクリゾチニブ群（3.6%）と比べて高かった。

1 段階、2 段階及び 3 段階の拡張期血圧上昇の発現割合は、本剤群（それぞれ 43.4%、22.8%及び 8.8%）でクリゾチニブ群（それぞれ 38.0%、5.8%及び 0.7%）と比べて高かった。

2.7.6.5.2.5 結論

一次治療として本剤がクリゾチニブに対して臨床的及び統計学的に有意に優れていることが本試験によって示された。主要評価項目である BIRC 判定による PFS で評価した有効性は本剤がクリゾチニブを上回り、その他の全身及び頭蓋内の有効性の副次評価項目でも主要評価を支持する結果が得られた。数値上の比較でも確定奏効例数は本剤群でより多く、奏効はより持続した。本剤は頭蓋内の奏効及びその持続性においても優れていた。本剤の既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念は特定されなかった。本剤のベネフィットーリスクの全体的な評価は良好であった。

2.7.6.6 海外第 1 相試験（AP26113-13-103 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-1（参考）

治験の標題

An Open-Label, Randomized, Single-Dose, 2-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of AP26113 Administered Orally to Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（カナダ）

試験期間

20[redacted] 年 12 月 11 日～20[redacted] 年 1 月 13 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.6.1 試験方法

2.7.6.6.1.1 試験の目的

［主目的］

健康被験者を対象として、ブリグチニブを高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与した際の、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する。

［副目的］

ブリグチニブ 180 mg を健康被験者に単回経口投与した際の安全性及び忍容性のデータを得る。

2.7.6.6.1.2 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象として入院下で実施する単回投与、ランダム化、オープン、2×2 クロスオーバー試験である。絶食下及び標準的な高脂肪食の摂取後にブリグチニブを投与する。

本試験はスクリーニング評価（初回の入院予定日前 30 日以内に実施）、10 日間以上のウォッシュアウト期間を挟んだ 2 回の入院評価期間（各 4 泊 5 日）、追跡調査来院（最終投与又は試験中止の 5～7 日後に実施）で構成される。被験者は各入院評価期間の治験薬投与前日（Day 0）に治験実施医療機関に入院する。Day 1 にブリグチニブ 180 mg を単回経口投与し、被験者は投与後 72 時間経過（Day 4）以降に退院する。

2.7.6.6.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の健康な男女（女性の場合は妊娠可能性のない者）を対象とする。また、スクリーニング時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 33.0 kg/m^2 以下であり、体重が 50.0 kg 以上の者を対象とする。

2.7.6.6.1.4 計画被験者数

本試験には 8 例を登録する。

2.7.6.6.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

試験期間は約 6～7 週間（実際のウォッシュアウト期間による）であり、2 つの入院評価期間を含む。各入院評価期間（Day 1）にブリグチニブ 180 mg（30 mg 錠 6 錠）を被験者に高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与する。

2.7.6.6.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

以下の薬物動態学的パラメータを評価する。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z
- CL/F
- V_z/F

（2）安全性

以下を安全性の評価項目とする。

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

2.7.6.6.1.7 統計手法

（1）薬物動態

ブリグチニブの濃度－時間プロファイルについてモデルによらない解析を行い、血漿中の薬物動態学的パラメータを推計する。薬物動態学的パラメータの算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値及び例数を算出する。AUC_{last}、AUC_{∞}、C_{max} の幾何平均値及び幾何 CV を算出する。t_{max} の四分位点を算出する。

ブリグチニブ 180 mg を高脂肪食摂取後又は絶食下で経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを、$\ln(C_{max})$、$\ln(AUC_{last})$及び $\ln(AUC_{\infty})$の ANOVA で算出した 90% CI を基に評価する。ANOVA モデルは投与順序、投与条件及び投与時期を固定効果、投与順序でネストした被験者をランダム効果としてモデル化する。投与順序の検定は、投与順序でネストした被験者を誤差項として 10%有意水準で行う。他の主な効果の検定は残差（平均二乗誤差）によって行う。SAS mixed procedure を使用して各 ANOVA モデルから最小二乗平均値、投与条件ごとの最小二乗平均値からの差、差の標準誤差を算出する。最小二乗平均値の差を指数変換して最小二乗平均値の比を算出し、対照治療（絶食下投与）に対する比として示す。生物学的同等性判定のための 2 つの片側検定法に従って比の 90% CI を算出する。高脂肪食摂取

後投与と絶食下投与の比較は主要解析であり、絶食下投与集団に対する高脂肪食摂取後投与集団の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に収まる場合に、食事の影響は無いと結論する。t_{max} は対数変換せずにノンパラメトリック解析を行う。本試験は予備的な食事の影響の評価試験であり、ブリグチニブの開発指針を得るために行う。

（2）安全性

有害事象は MedDRA を用いてコード化する。治験薬の投与開始後に有害事象が発現した被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、投与条件ごとに要約する。また、投与条件ごとに、最も重い重症度及び治験薬との因果関係で要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。バイタルサイン及び臨床検査値は、測定時点ごとに記述統計量を算出する。12 誘導心電図は測定時点ごとにベースラインからの変化量を算出する。全ての安全性の結果を一覧にする。

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験には 10 例を登録し、ランダムに割り付けた。10 例全例を Safety Population とした。このうち 8 例を PK Population とした。

2.7.6.6.2.2 薬物動態の評価

ブリグチニブの t_{max} の中央値は、絶食下投与では投与後 2.5 時間、高脂肪食摂取後投与では投与後 6 時間であった。C_{max} の実測値の幾何平均値は、高脂肪食摂取後投与（612.0 ng/mL）では絶食下投与（804.5 ng/mL）に対して約 24%低下した。AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値は、絶食下投与（AUC_{last}：13,491 h*ng/mL、AUC_{∞}：15,607 h*ng/mL）及び高脂肪食摂取後投与（AUC_{last}：13,107 h*ng/mL、AUC_{∞}：15,488 h*ng/mL）で同程度であった。高脂肪食摂取によるブリグチニブの終末消失相への影響はみられなかった。

AUC_{last} 及び AUC_{∞} の推定された幾何平均値の比の 90% CI は 88.086%～107.147%及び 88.163%～113.479%であり、いずれも 80%～125%（高脂肪食摂取後投与と絶食下投与に生物学的同等性があると結論する範囲）に収まったが、C_{max} では 67.766%～85.401%であり、下限値が 80%を下回った。高脂肪食摂取後投与では C_{max} の幾何平均値が減少した（推計された平均値の比は 76%）。

Wilcoxon signed-rank 検定では、ブリグチニブの高脂肪食摂取後投与と絶食下投与の t_{max} の間に有意差はみられなかった（p=0.0625）。

2.7.6.6.2.3 安全性の評価

試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。高脂肪食摂取後投与と絶食下投与（10 時間以上の絶食後に投与）の両投与条件で、ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与した際の有害事象の発現割合は同程度であった（絶食下投与：55.6%、高脂肪食摂取後投与：66.7%）。有害事象の多くは軽度であり、追跡調査までに回復した。治験薬と因果関係のある中等度の有害事象が 2 例発現し、試験中止に至った。うち 1 例は胸膜痛（絶食下投与で発

現、possible と判定）、もう 1 例は胸痛（高脂肪食摂取後投与で発現、possible と判定）であった。最も発現割合の高い有害事象は頭痛であり、絶食下投与で 3 例（33.3%）、高脂肪食摂取後投与で 2 例（22.2%）に発現した。咳嗽は絶食下投与のみで同程度に発現した（33.3%）。

臨床検査値の平均値には治験薬投与と関連した明らかな変化はみられず、全て基準値内であった。個々の被験者では、基準値外の検査値が様々な測定時点で観察されていたものの、臨床的に意義のある変化ではなかった。試験の中止に至った臨床検査値の異常を示した被験者はいなかった。バイタルサイン、心電図所見、身体所見についても、治験薬と関連のある臨床的に意義のある異常はみられなかった。

2.7.6.6.3 結論

本試験により、高脂肪食摂取後 30 分以内にブリグチニブ 180 mg を投与した場合は絶食下の投与に比べて C_{max} が減少し、t_{max} が遅延することが示唆された。しかし、総曝露量（AUC で判断）には影響しなかった。ブリグチニブの忍容性は絶食下と高脂肪食摂取後のいずれでも良好であった。

2.7.6.7 海外第 1 相試験（AP26113-13-104 試験）

：添付資料番号 5.3.3.1-1（参考）

治験の標題

A Phase I, Open-Label, Mass Balance Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-AP26113 After a Single Oral Dose in Healthy Male Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted] 年 11 月 26 日～20[redacted] 年 12 月 27 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.7.1 試験方法

2.7.6.7.1.1 試験の目的

［主目的］

・健康男性被験者を対象として、[^{14}C]-ブリグチニブ（AP26113）及びその代謝物の吸収と排泄を評価する。

・血漿中、尿中、糞便中の代謝物を特定し、濃度を測定する。

［副目的］

・[^{14}C]-ブリグチニブを単回経口投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.7.1.2 試験デザイン

本試験は、健康男性被験者を対象としてマスバランスを評価する、単施設、オープン、非ランダム化試験である。本試験はスクリーニング期間、試験治療期間及び追跡調査期間で構成される。

被験者は Day -1 の朝に治験実施医療機関に入院する。尿検体及び糞便検体を治験薬投与前 24 時間以内に採取する。これに加えて、治験薬投与前 48 時間以内に糞便検体を採取し、入院時に持参するよう被験者に求める。Day 1 に被験者に[^{14}C]-ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与する。薬物動態解析用の検体（血液、尿、糞便）の連続採取と安全性の評価を、治験薬投与の 216 時間後（Day 10 の朝）又は後述の退院基準を満たすまで継続する。Day 8 以降は毎日、糞便検体及び尿検体の放射能の総量を解析する。放射能の総量の解析結果から各被験者が退院可能か判断する。具体的には、直近 24 時間の尿及び糞便から回収された放射能の合計が、投与放射能の 1%未満の日が 2 日間連続した場合に退院可能とする。この退院基準を満たしていれば、被験者は Day 10 の朝に投与 216 時間後の評価を受けて退院する。退院基準を満たしていない場合は、Day 15 まで入院を延長する。Day 15 の朝に退院基準を満たしていない場合には、必要に応じて、退院基準を満たすまで入院期間を再度延長する。退院の 7±2 日後に追跡調査来院を行い、安全性を評価する。

2.7.6.7.1.3 対象及び主な組入れ基準

19 歳以上 55 歳以下の健康な成人男性（人種を問わない）を対象とする。健康であることはスクリーニング時に確認する既往、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査から判断する。また、スクリーニング時に BMI が 18.0～32.0 kg/m^2 であり、体重が 50.0 kg 以上 100.0 kg 以下の者を対象とする。

2.7.6.7.2 計画被験者数

本試験には 6 例を登録する。

2.7.6.7.2.1 投与方法、投与量及び投与期間

試験期間は約 6～7 週間であり、[^{14}C]-ブリグチニブの投与前 28 日間以内のスクリーニング評価、11～15 日間（10～14 泊）の入院評価期間、及び退院後 7±2 日以内の安全性の追跡調査来院で構成される。入院評価期間（Day 1）に[^{14}C]-ブリグチニブを単回経口投与する。

治験薬の詳細は以下の通りである。

・治験薬：[^{14}C]-ブリグチニブ散剤

・用量及び投与方法：治験薬 180 mg を 18 mL の Gatorade G2® low-calorie, lemon-lime sports drink で希釈し（ブリグチニブ 10 mg/mL）、経口投与する。

2.7.6.7.2.2 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

[主要評価項目：尿及び糞便からの放射能の回収]

以下を尿及び糞便からの放射能の回収に関する評価項目とする。

・各検体から回収された放射能（量）

・投与量に対する 1 日ごとの[^{14}C]回収割合

・投与量に対する尿及び糞便それぞれからの[^{14}C]累積回収率

・投与量に対する尿及び糞便からの合算した[^{14}C]累積回収率

[主要評価項目：血漿中のブリグチニブと血漿中放射能]

以下の血漿中の薬物動態学的パラメータを評価項目とする。

・C_{max}

・t_{max}

・AUC_{last}

・AUC_{∞}

・$t_{1/2z}$

・λ_z

・CL/F

・V_z/F

（2）安全性

以下を安全性の評価項目（副次評価項目）とする。

・有害事象

・バイタルサイン（脈拍数、血圧、呼吸数、口腔温）
・臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）
・身体所見
・12 誘導心電図

2.7.6.7.2.3 統計手法

（1）薬物動態

尿及び糞便からの放射能の回収量、投与量に対する回収率、累積回収率の記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、CV、最小値、最大値）を、検体回収時点ごとに算出する。血漿中のブリグチニブ濃度及び放射能濃度について、同じ記述統計量を測定時点ごとに算出する。

ブリグチニブの血漿中濃度（ng/mL）と放射能の血漿中濃度（ngEq/mL）についてモデルによらない解析を行い、評価項目とした各パラメータを算出する。算出した値は上記と同じ記述統計量で要約し、適切な場合には幾何平均値及び幾何 CV を算出する。

（2）安全性

有害事象は MedDRA 第 16.1 版を用いてコード化する。治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類及び基本語ごとに要約する。また、最も重い重症度及び治験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。各測定時点の各パラメータの記述統計量及びベースライン（治験薬投与前のバイタルサイン、臨床検査値、12 誘導心電図）からの変化を算出する。安全性の結果を一覧化する。

2.7.6.7.3 試験成績

2.7.6.7.3.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験に 6 例を登録した。6 例全てを Safety Population 及び PK Population とした。

2.7.6.7.3.2 薬物動態の評価

投与量に対する放射能の回収率の平均値（±標準偏差）は 89.75±1.44%であり、うち 24.99±1.89%は尿、64.76±2.36%は糞便から回収された。この結果から、投与された[^{14}C]-ブリグチニブの主な排泄経路は糞便であり、尿もまた重要な排泄経路であることが示された。総回収率の範囲は 87.5%～91.7%であった。投与の 120 時間後までに、投与した放射能の約 80%が回収された。

ブリグチニブは、血漿中でマルチコンパートメントモデルで表される動態を示した。初期の速い分布相の後血漿中濃度は緩やかに低下し、投与後 120 時間以降の終末消失相では血漿中濃度が C_{max} の 2%未満で更に緩やかな消失を示した。

曝露量の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC）はブリグチニブと放射能で非常に類似しており、このことからブリグチニブの濃度に対して代謝物の濃度は無視できることが示された。

血漿中の C_{max} の幾何平均値はブリグチニブ、放射能ともに約 1,000 ng/mL であり（放射能の C_{max} はブリグチニブの C_{max} より 7.6%高かった）、t_{max} の中央値は約 2 時間であった。放射能の曝露量の幾何平均値は AUC_{last}、AUC_{∞} ともに約 20,000 h*ng/mL であり、ブリグチニブと比べて AUC_{last} は 3.5%、AUC_{∞} は 6.4%高かった。

2.7.6.7.3.3 安全性の評価

本試験で[^{14}C]-ブリグチニブ 180 mg を健康な男性被験者に単回経口投与した際の、安全性及び忍容性は良好であった。死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。全ての有害事象は軽度であり、その大部分が治験責任医師により治験薬と因果関係なしと判断された。全ての有害事象は試験終了までに回復した。

被験者 6 例のうち 3 例（50.0%）で、合計 9 件の有害事象が発現した。2 例以上の被験者で発現した有害事象は咳嗽（3 例）及び悪心（2 例）であった。治験責任医師により、消化不良 1 例及び悪心 1 例が治験薬と因果関係あり（possibly related）と判定された。

臨床的に意義のある臨床検査値の変化は試験期間中に報告されなかった。基準値外の検査値が報告されたものの、偶発的なものと考えられ、経時的な傾向はみられなかった。臨床的に意義のある臨床検査値の異常は報告されなかった。

臨床的に意義のあるバイタルサイン、12 誘導心電図及び身体所見の異常は報告されなかった。

2.7.6.7.4 結論

- 放射能の投与量に対する回収率の平均値は 90%であり、うち 25%は尿、65%は糞便から回収された。この結果から、投与された[^{14}C]-ブリグチニブの主な排泄経路は糞便であり、尿もまた重要な排泄経路であることが示された。
- ブリグチニブは、血漿中でマルチコンパートメントモデルで表される動態を示した。初期の速い分布相の後血漿中濃度は緩やかに低下し、投与後 120 時間以降の終末消失相では血漿中濃度が C_{max} の 2%未満で更に緩やかな消失を示した。
- 曝露量の薬物動態学的パラメータ（C_{max}、t_{max}、AUC）はブリグチニブと放射能で非常に類似しており、ブリグチニブの濃度に対して代謝物の濃度は無視できることが示された。
- 本試験で[^{14}C]-ブリグチニブ 180 mg を健康な男性被験者に単回経口投与した際の、安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.8 海外第 1 相試験（AP26113-15-105 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-3（参考）

治験の標題

A Three-Part, Open-Label, One Sequence Crossover Study Evaluating the Effects of Rifampin, Itraconazole, and Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of AP26113 in Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（カナダ）

試験期間

20[redacted]年 6 月 23 日～20[redacted]年 9 月 28 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.8.1 試験方法

2.7.6.8.1.1 試験の目的

［主目的］

健康被験者を対象として、ブリグチニブを単回投与した際にゲムフィブロジル（CYP2C8 の強い阻害薬）、リファンピシン（CYP3A の強い誘導薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）がブリグチニブの薬物動態に与える影響を評価する。

［副目的］

単独投与時及び、ゲムフィブロジル、リファンピシン、イトラコナゾールのいずれかと併用した際の、ブリグチニブ 90 mg 及び 180 mg 単回経口投与の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.8.1.2 試験デザイン

本試験は健康被験者を対象とした単施設、オープン、単回投与、1 順序クロスオーバー試験であり、3 パートで構成される。各パートではそれぞれゲムフィブロジル（パート 1）、リファンピシン（パート 2）、イトラコナゾール（パート 3）をブリグチニブと併用した際の影響を評価する。2 つ以上のパートに重複して被験者を登録しない。治験薬の初回投与前 21 日間以内にスクリーニングを行う。各パートには 2 回の入院評価期間を設け、間に 16 日間以上のウォッシュアウト期間を挟むものとする。

各パートの 1 回目の入院評価期間には、被験者にブリグチニブを単回経口投与する。2 回目の入院評価期間には、CYP 阻害薬又は CYP 誘導薬の前投与を 4 日間又は 6 日間行った後でブリグチニブを投与する。

2.7.6.8.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 65 歳以下の健康な男女で、スクリーニング時点の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 33.0 kg/m^2 以下、体重が 50.0 kg 以上の者を対象とする。

2.7.6.8.1.4 計画被験者数

本試験では、3 パートに各 20 例（合計 60 例）を登録する。

2.7.6.8.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

（1）投与方法及び投与量

[ブリグチニブ]

ブリグチニブ 30 mg 錠を使用し、被験者に 90 mg 又は 180 mg を各入院評価期間に単回経口投与する。

[併用薬]

a. ゲムフィブロジル

・600 mg 錠を使用し、被験者に 600 mg BID を経口投与する。

b. リファンピシン

・300 mg カプセルを使用し、被験者に 600 mg QD を経口投与する。

c. イトラコナゾール

・100 mg カプセルを使用し、被験者に 200 mg BID を経口投与する。

（2）投与期間

各被験者の本試験への参加期間は約 9 週間である。

2.7.6.8.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

血漿中の以下の薬物動態学的パラメータを評価する。

・C_{max}

・t_{max}

・AUC_t

・AUC_{120}

・AUC_∞

・$t_{1/2z}$

・λ_z

・CL/F（ブリグチニブのみ）

・V_z/F（ブリグチニブのみ）

・Metabolic ratio

（2）安全性

以下を安全性の評価項目とする。

・有害事象

・バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）

・臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）

・12 誘導心電図

・身体所見

2.7.6.8.1.7 統計手法

（1）薬物動態

薬物動態の解析はパートごとに行う。血漿中のブリグチニブの濃度、ブリグチニブの代謝物である AP26123 の濃度の記述統計量（平均値、標準偏差、CV、最小値、中央値、最大値）を、それぞれ投与条件、測定時点ごとに算出する。幾何平均値及び幾何 CV の算出が適切である薬物動態学的パラメータに対しては、それらを算出する。

各パートの単独投与下と併用下の薬物動態学的パラメータ（対数変換値）を比較する。比較には ANOVA モデルを使用し、投与条件を固定効果としてモデル化する。各モデルから、最小二乗平均値、投与条件ごとの最小二乗平均値からの差、差の標準誤差を算出する。AUC_t、AUC_∞、C_{max}、CL/F、metabolic ratios の対数変換値に基づく各投与条件の最小二乗平均値の差を指数変換して、最小二乗平均値の比を算出する。2 つの投与条件の集団の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に収まる場合に、誘導効果又は阻害効果が無いと結論する。誘導効果又は阻害効果がみられた場合は、FDA の通知（Food and Drug Administration Guidance for Industry: Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, February 2012）に従ってブリグチニブの誘導効果又は阻害効果を分類する。分類には幾何平均値の比を使用する。t_{max} は対数変換せずにノンパラメトリック解析（Walsh 平均及び、適切な四分位点については Wilcoxon signed rank 検定）を行う。各投与条件での中央値及び範囲とその p 値を算出する。

（2）安全性

安全性及び忍容性のパラメータを被験者ごと、投与条件ごとに一覧化し、記述統計量による要約表を作成する。

有害事象の報告に使用された用語は、MedDRA を用いてコード化する。治験薬投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、投与条件ごとに要約する。また、各投与条件で最も重い重症度、治験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

各パートの登録被験者数及び解析対象集団は次のとおりであった。

a. パート 1：ゲムフィブロジルの影響

・20 例を登録し、この 20 例を PK Population 及び Safety Population とした。このうち 19 例が Completers Population となった。

b. パート 2：リファンピシンの影響

・20 例を登録し、この 20 例を PK Population 及び Safety Population とした。このうち 19 例が Completers Population となった。

c. パート 3：イトラコナゾールの影響

・20 例を登録し、この 20 例を PK Population 及び Safety Population とした。この 20 例全てが Completers Population となった。

2.7.6.8.2.2 薬物動態の評価

（1）パート 1：ゲムフィブロジルの影響

・単独投与下とゲムフィブロジル併用下のブリグチニブの t_{max} の中央値は一致しており、いずれも投与後 2 時間であった（単独投与時の範囲：1～4 時間、ゲムフィブロジル併用時の範囲：1～6 時間）。
・併用によってブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に減少した（41%減少）。
・併用によってブリグチニブの AUC_{∞} 及び AUC_{120} も減少したが（それぞれ 11.5%及び 14.7%減少）、これらは臨床的に意義のある減少ではなかった。
・併用によってブリグチニブの CL/F は 13%増加した。
・併用によってブリグチニブの $t_{1/2z}$ は 26 時間から 34 時間に延長した。
・併用によって metabolic ratio は減少した。AUC_{∞} から算出すると 31.7%、AUC_{120} から算出すると 27.4%の減少であった。

（2）パート 2：リファンピシンの影響

・ブリグチニブの t_{max} の中央値は単独投与下では投与後 2.5 時間（範囲：1.5～6 時間）であり、リファンピシン併用下では投与後 2 時間（範囲：1～4 時間）であった。
・併用によってブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に減少した（59.5%減少）。
・併用によってブリグチニブの AUC_{∞} は 80.4%減少し、AUC_{120} は 80.0%減少した。ブリグチニブの CL/F は 410%増加しており、曝露の減少と合致した。
・併用によってブリグチニブの $t_{1/2z}$ に特筆すべき変化は無かった。
・併用によって metabolic ratio は増加した。AUC_{∞} から算出すると 336%、AUC_{120} から算出すると 346%の増加であった。

（3）パート 3：イトラコナゾールの影響

・ブリグチニブの t_{max} の中央値は単独投与下では投与後 2.75 時間（範囲：1.5～4 時間）であり、イトラコナゾール併用下では投与後 2.55 時間（範囲：1.5～6 時間）であった。
・併用によってブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に増加した（21.2%増加）。
・併用によってブリグチニブの AUC_{∞} は 101.2%増加し、AUC_{120} は 82.1%増加した。ブリグチニブの CL/F は 50.3%減少しており、曝露の増加と合致した。
・併用によってブリグチニブの $t_{1/2z}$ は 30 時間から 44 時間に延長した。
・併用によって metabolic ratio は減少した。AUC_{∞} から算出した場合、AUC_{120} から算出した場合の双方で 25%の減少であった。

2.7.6.8.2.3 安全性の評価

（1）パート 1：ゲムフィブロジルの影響

・単独投与下とゲムフィブロジル併用下のいずれでも、ブリグチニブ 90 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。本パートで死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。
・有害事象の発現割合は単独投与下（50.0%）と併用下（45.0%）で同程度であった。

・最も発現割合の高い有害事象は咳嗽であり、単独投与下で3例（15.0%）、併用下で4例（20.0%）に認められた。単独投与下では咽喉乾燥も3例（15.0%）で認められたが、併用下では発現しなかった。
・有害事象は概して軽度であり、多くが治験薬との因果関係をpossibly relatedと判定された。併用下で1例が中等度の嘔吐エピソードにより試験を中止した。
・治験薬と関連のある臨床検査値の平均値の明らかな変化はみられなかった。臨床的に意義のある尿検査の異常値が1例で報告され、これは軽度の尿路感染と関連していた。
・バイタルサイン及び12誘導心電図の結果は概ね正常であった。

（2）パート2：リファンピシンの影響
・単独投与下とリファンピシン併用下のいずれでも、ブリグチニブ180 mg単回経口投与の忍容性は良好であった。本パートで死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。
・有害事象の発現割合はリファンピシンの前投与下で最も高く（85.0%）、次いでブリグチニブ単独投与下（50.0%）、併用下（36.8%）の順であった。
・17例（85.0%）で着色尿が認められたが、これはリファンピシンの既知の薬理作用である。咳嗽は単独投与下（5例、25%）で併用下（2例、10.5%）よりも多く発現した。各投与条件下において、その他の複数例で発現した有害事象としては、単独投与下で発現した悪心、口腔咽頭痛、咽喉刺激感（各2例）があった。
・有害事象はいずれも軽度であり、多くが治験薬との因果関係をpossibly relatedと判定された。
・治験薬と関連のある臨床検査値の平均値の明らかな変化はみられなかった。臨床的に意義のある臨床検査の異常値はリファンピシン前投与下で1例に報告された。当該被験者は、軽度の肝酵素上昇により試験を中止した。
・バイタルサイン及び12誘導心電図の結果は概ね正常であった。

（3）パート3：イトラコナゾールの影響
・単独投与下とイトラコナゾール併用下のいずれでも、ブリグチニブ90 mg単回経口投与の忍容性は良好であった。本パートで死亡及び重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
・有害事象の発現割合は単独投与下（25.0%）で併用下（10.0%）よりも若干高かった。
・咳嗽、便秘及び咽喉刺激感が単独投与下又は併用下で認められた。
・有害事象は概して軽度であり、多くが治験薬との因果関係をpossibly relatedと判定された。単独投与下で1例に中等度の背部痛が発現し、治験責任医師はこの事象の治験薬との因果関係をpossibly relatedと判定した。
・治験薬と関連のある臨床検査値の平均値の明らかな変化はみられなかった。数例の被験者にヘモグロビン量低下が認められ、いずれも臨床的に意義のある異常ではなかった。
・バイタルサイン及び12誘導心電図の結果は概ね正常であった。

2.7.6.8.3 結論

（1）パート 1：ゲムフィブロジルの影響

・ブリグチニブ 90 mg 単回投与にゲムフィブロジル 600 mg BID 反復投与を併用すると、ブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に減少した（41%減少）。単独投与と比較してブリグチニブの CL/F は 13%増加し、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 11.5%及び 14.7%減少した。この強い CYP2C8 阻害薬との併用によるブリグチニブの曝露の減少は統計的に有意であったものの、臨床的な意義はなかった。

・単独投与下とゲムフィブロジル併用下のいずれでも、ブリグチニブ 90 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。

（2）パート 2：リファンピシンの影響

・ブリグチニブ 180 mg 単回投与にリファンピシン 600 mg QD 反復投与を併用すると、ブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に減少した（59.5%減少）。単独投与と比較してブリグチニブの CL/F は 5 倍に増加し、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 80.4%及び 80.0%減少した（いずれも約 1/5 に減少）。従って、強い又は中程度の CYP3A 誘導薬とブリグチニブの併用は避けるべきである。

・単独投与下とリファンピシン併用下のいずれでも、ブリグチニブ 180 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。

（3）パート 3：イトラコナゾールの影響

・ブリグチニブ 90 mg 単回投与にイトラコナゾール 200 mg QD 反復回投与を併用すると、ブリグチニブの C_{max} は統計的に有意に増加した（21.2%増加）。

・単独投与と比較してブリグチニブの CL/F は 1/2 に減少し、AUC_{∞}及び AUC_{120} はそれぞれ 101.2%及び 82.1%増加した（約 2 倍及び 2 倍弱）。従って、強い CYP3A 阻害薬とブリグチニブの併用は避けるべきである。

・単独投与下とイトラコナゾール併用下のいずれでも、ブリグチニブ 90 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。

2.7.6.9 海外第 1 相試験（AP26113-15-106 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-1（参考）

治験の標題

A Bioequivalence Study Comparing Three 30 mg Tablets With One 90 mg Tablet of Brigatinib in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

1 施設（カナダ）

試験期間

20[redacted]年 11 月 30 日～20[redacted]年 1 月 16 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.9.1 試験方法

2.7.6.9.1.1 試験の目的

［主目的］

・健康被験者に同用量を投与した際の、ブリグチニブ 30 mg 錠と 90 mg 錠の生物学的同等性を検討する。

［副目的］

・健康被験者を対象として、ブリグチニブの安全性及び忍容性のデータを得る。

2.7.6.9.1.2 試験デザイン

本試験は健康被験者を対象としたオープン、ランダム化、2 期クロスオーバー試験である。本試験は 2 つの入院評価期間で構成され、各入院評価期間のブリグチニブ投与の間には 16 日間以上のウォッシュアウト期間を設ける。各入院評価期間にブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠とブリグチニブ 90 mg 錠 1 錠のいずれかを被験者に投与する。

各被験者の試験参加期間は約 8 週間であり、これはスクリーニング評価（治験薬の初回投与前 21 日間以内に実施）と各 6 日間（5 泊）の 2 つの入院評価期間で構成される。被験者は各投与期間の治験薬投与の前日（Day -1）に治験実施医療機関に入院する。Day 1 に被験者にブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠とブリグチニブ 90 mg 錠 1 錠のいずれかを経口投与する。

被験者は Day 5 の朝に治験実施医療機関から退院し、Day 6 の朝に投与から最長 120 時間の薬物動態解析用検体を採取するために再来院する。また、治験薬の最終投与後 10～14 日の間に安全性の追跡調査のために再来院する。

2.7.6.9.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の健康な男女で、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、体重が 50.0 kg 以上であり、自己報告で治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に喫煙歴がない者（ニコチン含有製品も不可）を対象とする。

2.7.6.9.1.4 計画被験者数

試験を完了する被験者数を 30 例以上とするため、本試験に登録する被験者数は 36 例とする。

2.7.6.9.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

各入院評価期間（Day 1）に、ブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠又は 90 mg 錠 1 錠（市販予定製剤）を被験者に単回経口投与する。各被験者の試験参加期間は約 8 週間（スクリーニングから追跡調査来院まで）である。

2.7.6.9.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

以下の薬物動態学的パラメータを主要評価項目とする。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z
- CL/F
- V_z/F
- MRT
- $AUC_{extrap}\%$
- $MRT_{\infty,ev}$

（2）安全性

以下を安全性の評価項目とする。

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- 12 誘導心電図

2.7.6.9.1.7 統計手法

（1）薬物動態

血漿中のブリグチニブ濃度の記述統計量（平均値、標準偏差、CV、最小値、中央値、最大値）を投与条件、測定時点ごとに算出する。

ブリグチニブの薬物動態解析を行う。濃度 - 時間プロファイルのモデルによらない解析から血漿中の薬物動態学的パラメータを推計する。薬物動態学的パラメータについて、例数、算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値を算出する。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、MRT、λ_z、$AUC_{extrap}\%$、$MRT_{\infty,ev}$、CL/F、V_z/F の幾何平均値及び幾何 CV を算出する。

30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠の薬物動態学的パラメータを対数変換し、比較する。比較には ANOVA モデルを使用し、投与条件、投与時期及び投与順序を固定効果、投与順序でネストした被験者をランダム効果としてモデル化する。各モデルから、最小二乗平均値、投与条件ごとの最小二乗平均値からの差、差の標準誤差を算出する。残差、投与順序でネストした被験者、被験者間の分散（被験者内及び被験者間の CV を含む）を報告する。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、MRT、λ_z の対数変換値に基づく各投与条件の最小二乗平均値の差を指数変換して、最小二乗平均値の比を算出する。

2 つの投与条件の各集団の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に収まる場合に、生物学的同等性があると結論する。MRT と λ_z についても、同様に集団の幾何平均値の比の 90% CI を解析する。

t_{max} は対数変換せずにノンパラメトリック解析（Walsh 平均及び、適切な四分位点については Wilcoxon signed rank 検定）を行う。各投与条件での中央値及び範囲とその p 値を算出する。

（2）安全性

安全性及び忍容性パラメータを被験者ごと、投与条件ごとに一覧化し、記述統計量による要約表を作成する。

治験責任医師又はその代理人が有害事象を報告する際に CRF で使用した用語は、MedDRA 第 18.0 版を用いてコード化する。治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、投与条件ごとに要約する。また、各投与条件で最も重い重症度、治験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。

各測定時点のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）の記述統計量を算出し、投与条件ごとに示す。バイタルサインの異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。口腔温のデータを一覧化する。12 誘導心電図検査の結果（絶対値及びベースラインからの変化量）は記述統計量を用いて要約する。総合評価のために、予定検査日ごとの例数及び割合を算出する。臨床検査値は検査の種類別に時系列で要約する。臨床検査の異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。既往歴は MedDRA を用いてコード化する。

身体所見の異常を一覧にする。eCRF に併用薬を記載する際に使用された用語を、WHO Drug Dictionary の薬剤クラス（Anatomical Therapeutic Chemical Classification のレベル 2）及び基本語にコード化し、一覧化する。

2.7.6.9.2 試験成績

2.7.6.9.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験には 36 例を登録し、うち 34 例が試験を完了した。この 34 例を Bioequivalence Population とした。

2.7.6.9.2.2 薬物動態の評価

・平均血漿中濃度－時間プロファイルは 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠で類似していた。

・ブリグチニブの t_{max} の中央値は 30 mg 錠 3 錠では投与後 2.0 時間、90 mg 錠 1 錠では投与後 2.5 時間であった。
・ブリグチニブの C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}の実測値の幾何平均値及び $t_{1/2z}$ の平均値は、30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠で同程度であった。
・λ_z 及び MRT も 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠で同程度であった。
・ブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 94.878%～108.833%、AUC の幾何平均比の 90% CI は AUC_{last} が 97.677%～107.000%、AUC_{∞}が 97.692%～107.017%であり、いずれも生物学的同等性を結論付ける上で基準とした 80%～125%の範囲に収まった。これにより、ブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠の生物学的同等性が確認された。

2.7.6.9.2.3 安全性の評価

・試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。治験責任医師は全ての有害事象を軽度と判定した。
・有害事象の発現割合は 30 mg 3 錠（17.1%、6 例）と 90 mg 錠 1 錠（16.7%、6 例）で同程度であった。しかし、有害事象の報告数は 90 mg 錠 1 錠（12 件）の方が 30 mg 3 錠（7 件）より高かった。
・最も発現割合の高い有害事象は咳嗽であり、発現割合はいずれの投与条件でも 10%未満であった。特筆すべき点として、胃腸障害が 90 mg 錠 1 錠投与でのみ発現した。ただし発現割合は低く、最も発現割合の高い有害事象は 2 例（5.6%）で発現した下痢であった。
・試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値の異常は認められなかった。
・臨床検査値及び尿検査値の各平均値は試験を通じて基準値内であった。一部の被験者ではスクリーニング時にアミラーゼ及びリパーゼが高く、いずれの投与条件でもアミラーゼ増加及びリパーゼ増加が報告された。臨床的に意義のある膵酵素の増加は認められなかった。ヘモグロビン量を除く全ての血液学的検査値の各平均は基準値内であった。スクリーニングから 2 回目の入院評価期間までの間にヘモグロビン量低下の発現割合が増加しており、これは薬物動態解析用の検体採取によるものと考えられた。
・本試験で評価した各バイタルサインの各測定時点での平均値は全て基準値内であった。臨床的に意義のあるバイタルサインの異常値及び、バイタルサインに関連した有害事象は認められなかった。
・臨床的に意義のある 12 誘導心電図検査の異常は認められなかった。12 誘導心電図検査の結果は概ね正常であり、治験薬と関連のある心電図所見への明らかな影響や、心電図所見と関連した有害事象は認められなかった。
・試験期間中及び追跡調査で身体所見の異常は認められなかった。

2.7.6.9.3 結論

・ブリグチニブ 30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠の間に生物学的同等性が認められた。
・ブリグチニブ 90 mg を単回経口投与した際の忍容性は、30 mg 錠 3 錠と 90 mg 錠 1 錠のいずれについても良好であった。

2.7.6.10 海外第 1 相試験（AP26113-15-107 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-2（参考）

治験の標題

Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Brigatinib in Patients with Chronic Hepatic Impairment and Matched Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted] 年 5 月 3 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 12 月 4 日（最終被験者の最終来院日／連絡日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.10.1 試験方法

2.7.6.10.1.1 試験の目的

［主目的］

・慢性肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ 90 mg の薬物動態を比較し、評価する。

［副目的］

・慢性肝機能障害患者を対象として、ブリグチニブ 90 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

・慢性肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ単回投与後のブリグチニブの代謝物（AP26123）の薬物動態を評価する。

・血漿蛋白結合率を ex vivo で評価する。

2.7.6.10.1.2 試験デザイン

本試験は、慢性肝機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として入院下で実施する単施設、オープン、単回投与、並行群間、非ランダム化試験である。試験期間は約 4 週間であり、治験薬の投与前 22 日以内のスクリーニング検査と 10 日間（9 泊）の入院評価期間で構成される。

肝機能障害患者（Child-Pugh 分類で軽度＝A、中等度＝B、重度＝C の各該当患者）と健康被験者を、年齢（±10 歳）、性別、体格指数（BMI、スクリーニング時の±15%）及び可能な場合は喫煙の有無でマッチングする。Child-Pugh 分類に基づく A～C 群に肝機能障害患者を約 2 例登録するごとに、健康被験者 1 例をマッチングして登録する。被験者には Day 1 の朝に絶食下でブリグチニブ 90 mg を経口投与する。その後、被験者は 192 時間の薬物動態解析用検体の採取を完了するまで入院を継続する。被験者は Day 9（又は試験中止時）に試験終了時手順に従い、退院する。

2.7.6.10.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 70 歳以下の男女（女性の場合は妊娠可能性のない者）を本試験の対象とする。肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 A、B、C）及び、対照となるマッチングした健康被験者を登録する。スクリーニング時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 39.0 kg/m^2 以下であり、体重が 50.0 kg 以上の者を対象とする。

2.7.6.10.1.4 計画被験者数

計画被験者数は 27 例であり、内訳は肝機能障害患者約 18 例（Child-Pugh 分類 A～C の各群に 6 例ずつ）及び、対照となるマッチングした健康被験者約 9 例である。

2.7.6.10.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

試験期間は約 4 週間であり、スクリーニング検査（治験薬の投与前 22 日以内に実施）と 10 日間（9 泊）の 1 つの入院評価期間で構成される。入院評価期間（Day 1）にブリグチニブ 90 mg（90 mg 錠 1 錠）を被験者に単回経口投与する。

2.7.6.10.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

［主要評価項目］

ブリグチニブの以下の薬物動態学的パラメータを主要評価項目とする。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z
- CL/F
- V_z/F

［副次評価項目］

ブリグチニブの代謝物である AP26123 の以下の薬物動態学的パラメータを副次評価項目とする。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z

加えて、副次評価項目として ex vivo での血漿蛋白結合率を評価した。

（2）安全性

以下を安全性の副次評価項目とする。

・有害事象
・バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）
・臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、膵酵素）
・12 誘導心電図
・身体所見

2.7.6.10.1.7 統計手法

（1）薬物動態

ブリグチニブ及びその代謝物である AP26123 の血漿中濃度の記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、CV、最小値、最大値）を、被験者群ごと、測定時点ごとに算出する。

健康被験者群及び肝機能障害患者群の個々の被験者から収集したデータをもとに、ブリグチニブ及び AP26123 の薬物動態学的パラメータを算出する。個々の被験者の濃度－時間プロファイルについてモデルによらない解析を行い（Phoenix WinNonlin version 6.4）、血漿中の薬物動態学的パラメータを算出する。薬物動態学的パラメータの算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値及び例数を算出する。t_{max} 以外の全パラメータの幾何平均値及び幾何 CV を算出する。

1 要因分散分析により、肝機能障害患者群（A～C 群）と健康被験者群の薬物動態学的パラメータの統計的な群間比較を行う。群間比較では AUC_{last}、AUC_{∞}、CL/F、V_z/F、C_{max} の幾何平均値の比の 90% CI を算出する。同様に非結合形ブリグチニブの薬物動態解析を行う。

重度（Child-Pugh C）の肝機能障害患者ではブリグチニブの血漿蛋白結合率の低下がみられたため、本試験では非結合形の薬物動態学的パラメータ（$AUC_{last,u}$、$AUC_{\infty,u}$、$C_{max,u}$）の主要解析結果に基づいて結論した。これは、血漿中の総量の薬物動態学的パラメータを群間比較する際に、重度肝機能障害下でみられた血漿蛋白結合率の低下が交絡因子となるためである。

Safety Population の全被験者の全ての血漿中濃度データと薬物動態学的パラメータを一覧化する。

（2）安全性

安全性及び忍容性パラメータを被験者ごと、被験者群ごとに一覧化し、記述統計量による要約表を作成する。

治験責任医師又はその代理人が有害事象を報告する際に eCRF で使用した用語は、MedDRA 第 19.0 版を用いてコード化する。

治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、被験者群ごとに要約する。また、各被験者群で最も重い重症度、治験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。

各測定時点のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）の記述統計量を算出し、被験者群ごとに示す（絶対値及びベースラインからの変化量）。バイタルサインの異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定したバイタルサインの異常値には注釈記号を付与する。口腔温のデータを一覧化する。

12 誘導心電図検査の結果（絶対値及びベースラインからの変化量）は記述統計量を用いて要約する。総合評価のために、被験者群、予定検査日ごとの例数及び割合を算出する。

臨床検査値は検査の種類別に時系列で要約する。記述統計量及び、検査値が基準値内、基準値超、基準値未満の被験者の例数を予定検査日ごとに表形式で示す。臨床検査の異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した臨床検査値の異常値には注釈記号を付与する。

身体所見の異常を一覧にする。

eCRF に併用薬を記載する際に使用された用語を、WHO Drug Dictionary の薬剤クラス（Anatomical Therapeutic Chemical Classification のレベル 2）及び基本語にコード化し、一覧化する。

2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

34 例が本試験のスクリーニングを受けた。このうち適格基準を満たした 27 例を本試験に登録した。Child-Pugh 分類に基づく A～C 群に各 6 例、健康被験者群に 9 例を登録した。

（2）解析対象集団

本試験に登録した 27 例全例を PK Population 及び Safety Population とした。

2.7.6.10.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

被験者の年齢は 44～65 歳であった。いずれの被験者群でも被験者背景は類似していた。

2.7.6.10.2.3 薬物動態の評価

（1）ブリグチニブの血漿蛋白結合率

- 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類に基づく C 群）でブリグチニブの血漿蛋白結合率の低下がみられた。血漿蛋白結合率の平均値は A 群で 89%、B 群で 89%、健康被験者群で 91%であり、C 群では 77%であった。
- 血漿蛋白結合率の平均値はいずれの被験者群でも各測定時（2、8 及び 24 時間後の 3 回）の値が類似していた。

（2）非結合形ブリグチニブの薬物動態学的パラメータの比較

- A 群、B 群の $AUC_{last,u}$、$AUC_{\infty,u}$ は、健康被験者群とほぼ同程度であった。
- C 群では健康被験者群に対して $AUC_{last,u}$ が約 34%高く（比の 90% CI：105.34%～171.43%）、$AUC_{\infty,u}$ が約 37%高かった（比の 90% CI：107.37%～175.87%）。
- A 群、B 群の $C_{max,u}$ は健康被験者群と同程度であったが、C 群の $C_{max,u}$ は健康被験者群に対して 65%高かった（比の 90% CI：131.44%～207.78%）。

2.7.6.10.2.4 安全性の評価

- 本試験期間中に死亡又は重篤な有害事象は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

・有害事象の発現割合はChild-Pugh分類に基づくB群で最も高く（66.7%）、次いで健康被験者群（55.6%）、A群及びC群（各33.3%）の順であった。
・最も発現割合の高い有害事象は頭痛であった。
・臨床検査値に関連した有害事象は認められなかった。試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値の異常はみられなかった。
・収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数及び呼吸数の平均値は、いずれの測定時でも基準値内であった。
・臨床的に意義のある血圧上昇が1例で認められ、有害事象（高血圧）として報告された。
・12誘導心電図検査では臨床的に意義のある異常及び明らかな治験薬の影響は認められなかった。

2.7.6.10.3 結論

・軽度（Child-Pugh分類に基づくA群）及び中等度（同B群）の肝機能障害は、ブリグチニブの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。この結果から、薬物動態の観点からは、軽度又は中等度の肝機能障害患者への用量調節は不要であると結論できる。
・重度（Child-Pugh分類に基づくC群）の肝機能障害患者では、非結合形ブリグチニブの全身曝露量が増加した（$AUC_{\infty,u}$は37%増加、$C_{max,u}$は65%増加）。この結果は、重度の肝機能障害患者に対して、非結合形ブリグチニブのAUCを肝機能が正常な場合と同程度にするために、ブリグチニブ投与量を約30%減量することを示すものである。これは開始用量の90 mg QDから60 mg QDへの減量及び、維持用量の180 mg QDから120 mg QDへの減量に相当する。
・ブリグチニブ90 mgを単回経口投与した際の忍容性は、いずれの肝機能障害患者群でも良好であった。

2.7.6.11 海外第 1 相試験（AP26113-15-108 試験）

：添付資料番号 5.3.3.3-3（参考）

治験の標題

Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of Brigatinib in Patients with Chronic Renal Impairment and Matched Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

20[redacted] 年 5 月 11 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted] 年 11 月 3 日（最終被験者の最終来院日／連絡日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.11.1 試験方法

2.7.6.11.1.1 試験の目的

[主目的]

・慢性腎機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ 90 mg の薬物動態を比較し、評価する。

[副目的]

・慢性腎機能障害患者を対象として、ブリグチニブ 90 mg を単回投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

・慢性腎機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として、ブリグチニブ単回投与後のブリグチニブの代謝物（AP26123）の血漿中及び尿中の薬物動態を評価する。

・血漿蛋白結合率を ex vivo で評価する。

2.7.6.11.1.2 試験デザイン

本試験は、慢性腎機能障害患者及びマッチングした健康被験者を対象として入院下で実施する単施設、オープン、並行群間、非ランダム化試験である。腎機能障害患者と健康被験者を年齢（±10 歳）、性別、BMI（スクリーニング時の±15%）及び可能な場合は喫煙習慣の有無によってマッチングする。

本試験は以下の 2 パートで構成される。

・パート 1：重度の腎機能障害患者とマッチングした健康被験者（対照）の比較

・パート 2：軽度及び中等度の腎機能障害患者とマッチングした健康被験者（対照）の比較

パート 1 で重度の腎機能障害がブリグチニブの薬物動態に影響を及ぼさないことが示された場合には本試験を終了する。重度の腎機能障害がブリグチニブの薬物動態に影響を及ぼすことが判明した場合は本試験のパート 2 を開始する。なお、実際には健康被験者と軽度及び中等度の腎機能障害患者を比較した母集団薬物動態解析の結果も参照し、本試験ではパート 2 を実施しないものとした。

被験者の腎機能を eGFR に基づき分類する。各被験者群とその eGFR を以下の通り定義する。

・A 群：腎機能が正常な健康被験者（ステージ 1、90 mL/min/1.73 m^2 以上）

・B 群：重度の腎機能障害患者（ステージ 4、30 mL/min/1.73 m^2 未満）

本試験は 28 日間のスクリーニング期間と 9 日間の入院評価期間（Day −1～Day 8、期間中にブリグチニブ 90 mg の単回経口投与を行う）で構成される。被験者は Day 8（又は試験中止時）に試験終了時の手順に従い、退院する。

2.7.6.11.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 80 歳以下の男性及び妊娠可能性のない女性を本試験の対象とする。重度の腎機能障害患者及び、対照となるマッチングした健康被験者を登録する。スクリーニング時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 45.0 kg/m^2 以下であり、体重が 50.0 kg 以上である者を対象とする。

2.7.6.11.1.4 計画被験者数

重度腎機能障害患者群に約 8 例、健康被験者群に約 8 例を登録する。

2.7.6.11.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

本試験は 28 日間のスクリーニング期間と 9 日間の入院評価期間で構成される。入院評価期間（Day 1）にブリグチニブ 90 mg（90 mg 錠 1 錠）を被験者に単回経口投与する。

2.7.6.11.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

［主要評価項目］

ブリグチニブの以下の薬物動態学的パラメータを主要評価項目とする。

o 血漿中の薬物動態学的パラメータ：

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z
- CL/F
- V_z/F

o 尿中の薬物動態学的パラメータ：

- Ae_t
- $f_{e,t}$
- CL_R

［副次評価項目］

ブリグチニブの代謝物である AP26123 の以下の薬物動態学的パラメータを副次評価項目とする。

○ 血漿中の薬物動態学的パラメータ：

・C_{max}

・t_{max}

・AUC_{last}

・AUC_{∞}

・$t_{1/2z}$

・λ_z

○ 尿中の薬物動態学的パラメータ（可能な場合）：

・Ae_t

・CL_R

上記に加えて、副次評価項目として ex vivo での血漿蛋白結合率を評価する。

（2）安全性

以下を安全性の副次評価項目とする。

・有害事象

・バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）

・臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、膵酵素）

・12 誘導心電図

・身体所見

2.7.6.11.1.7 統計手法

（1）薬物動態

ブリグチニブ及びその代謝物である AP26123 の血漿中濃度の記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、CV、最小値、最大値）を、被験者群ごと、測定時点ごとに算出する。

健康被験者群及び腎機能障害患者群の個々の被験者から収集したデータをもとに、ブリグチニブ及び AP26123 の薬物動態学的パラメータを算出する。個々の被験者の濃度－時間プロファイルについてモデルによらない解析を行い（Phoenix WinNonlin version 6.4）、血漿中及び尿中の薬物動態学的パラメータを算出する。薬物動態学的パラメータの算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値及び例数を算出する。t_{max} 以外の全パラメータの幾何平均値及び幾何 CV を算出する。

Safety Population の全被験者の全ての血漿中濃度データ、尿中濃度データ、薬物動態学的パラメータを一覧化する。

ブリグチニブ及び代謝物 AP26123 の両方で、1 要因分散分析により、腎機能障害患者群と健康被験者群の薬物動態学的パラメータの統計的な群間比較を行う。群間比較では C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$t_{1/2z}$、CL/F（ブリグチニブのみ）、V_z/F（ブリグチニブのみ）の幾何平均値の比の 90% CI を算出する。非結合形ブリグチニブの薬物動態解析を同様に行う。

（2）安全性

治験責任医師又はその代理人が有害事象を報告する際にeCRFで使用した用語は、MedDRA第19.0版を用いてコード化する。

治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、被験者群ごとに要約する。また、各被験者群で最も重い重症度と治験薬との因果関係別に要約する。治験薬との因果関係はunrelated、unlikely、possible、probableの4段階で判定する。

各測定時点のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）の記述統計量を算出し、被験者群ごとに示す。バイタルサインの異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。口腔温のデータを一覧化する。

12誘導心電図検査の結果（絶対値及びベースラインからの変化量）を記述統計量を用いて要約する。総合評価のために、被験者群、予定検査日ごとの例数及び割合を算出する。

臨床検査値は臨床検査の種類別に時系列で要約する。臨床検査の異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。

身体所見の異常を一覧にする。

eCRFに併用薬を記載する際に使用された用語をWHO Drug Dictionaryの薬剤クラス（Anatomical Therapeutic Chemical Classificationのレベル2）及び基本語にコード化し、一覧にする。

2.7.6.11.2 試験成績

2.7.6.11.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）被験者の内訳

健康被験者8例及び重度の腎機能障害患者8例の合計16例をスクリーニングし、16例全てを登録した。

（2）解析対象集団

本試験に登録した16例全てを解析対象集団とした。PK Population及びSafety Populationは同一集団であった。

2.7.6.11.2.2 被験者背景

（1）人口統計学及び他の基準値の特性

全被験者の年齢範囲は47～70歳であった。被験者背景は両群で概ね類似していた。

2.7.6.11.2.3 薬物動態の評価

（1）ブリグチニブの血漿蛋白結合率

- ブリグチニブの血漿蛋白結合率の平均値は、両群とも、各測定時点（2、8、24時間の3回）で類似した値であった。
- ブリグチニブのプール血漿中蛋白結合率は、健康被験者群（91%）と重度の腎機能障害患者群（92%）で同程度であった。

（2）非結合形ブリグチニブの血漿中薬物動態パラメータ

・重度の腎機能障害患者群では健康被験者群に比べて $AUC_{last,u}$ が 77%高く（健康被験者群の 177.21%）、$AUC_{\infty,u}$ は 92%高かった（健康被験者群の 191.85%）。

・重度の腎機能障害患者群の $C_{max,u}$ は健康被験者群と同程度であり、幾何平均値の比は 113.85%であった（幾何平均値の比の 90% CI：90.07%～143.91%）。

（3）ブリグチニブの尿中薬物動態パラメータ

・重度の腎機能障害患者群では、ブリグチニブの腎クリアランスは健康被験者群と比較して約 20%低下した。

2.7.6.11.2.4 安全性の評価

・本試験期間中に死亡は報告されず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。腎機能障害患者群の被験者 1 例に股関節部骨折の重篤な有害事象が認められたが、治験薬との因果関係は unlikely related と判断された。

・試験期間中に有害事象が認められた健康被験者はおらず、腎機能障害患者の有害事象の発現割合は低かった（2/8 例、25.0%）。

・臨床検査値に関連した有害事象は報告されなかった。試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値の異常が認められた被験者はいなかった。

・拡張期血圧、心拍数及び呼吸数の平均値は、いずれの測定時点でも基準値内であった。重度の腎機能障害患者群の収縮期血圧の平均値は複数の測定時点（ベースラインを含む）で基準値を超えており、この事象は当該患者集団で予期された事象であった。高血圧の既往がある重度の腎機能障害患者 1 例には、臨床的に意義のある収縮期血圧の異常が 2 回認められた（Day 1 のブリグチニブの投与 3 時間後及び 12 時間後）。

・12 誘導心電図検査では臨床的に意義のある異常及び明らかな治験薬の影響は認められなかった。

2.7.6.11.3 結論

・重度の腎機能障害患者では、非結合形ブリグチニブの全身曝露量が増加した（$AUC_{\infty,u}$ が 92%増加、$C_{max,u}$ が 14%増加）。この結果から、重度の腎機能障害患者については非結合形ブリグチニブの AUC を正常な腎機能を有する患者と同等にするために、ブリグチニブの投与量を約 50%減量することを示すものである。これは開始用量の 90 mg QD から 60 mg QD への減量及び、維持用量の 180 mg QD から 90 mg QD への減量に相当する（提供可能な錠剤の用量に基づく）。

・ブリグチニブ 90 mg を単回経口投与した際の忍容性は良好であった。

2.7.6.12 海外第 1 相試験（AP26113-16-109 試験）

：添付資料番号 5.3.3.4-2（参考）

治験の標題

An Open-Label, Randomized, Single-dose, 2-Period Crossover Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Brigatinib Administered Orally to Healthy Subjects

治験実施医療機関

1 施設（カナダ）

試験期間

20[redacted]年 3 月 8 日（最初の被験者の同意取得日）～20[redacted]年 4 月 13 日（最終被験者の最終来院日／連絡日）

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.12.1 試験方法

2.7.6.12.1.1 試験の目的

［主目的］

・健康被験者を対象として、市販予定製剤 90 mg 錠を高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与した際の、相対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態を評価する。

［副目的］

・健康被験者を対象として、ブリグチニブを食後又は絶食下で投与した際の安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.12.1.2 試験デザイン

本試験は、健康被験者を対象として入院及び外来で実施する単施設、単回投与、ランダム化、オープン、2×2 クロスオーバー試験である。絶食下又は標準的な高脂肪食の摂取後にブリグチニブを投与する。

本試験はスクリーニング評価（治験薬の初回投与前 3 週間以内に実施）、各 4 日間（3 泊）の 2 回の入院評価期間、各入院評価期間後に 4 回ずつ実施する外来評価、追跡調査来院（治験薬の最終投与又は試験中止後 7 日以内に実施）で構成される。ブリグチニブの投与の間には最低 16 日間のウォッシュアウト期間を設ける。

Day 1 に、ブリグチニブ 180 mg（90 mg 錠 2 錠）を高脂肪食摂取後又は絶食下で約 240 mL（8 オンス）の水と共に単回経口投与する。高脂肪食摂取後の投与では、高脂肪食を 10 時間の絶食（overnight）後に提供し、被験者は予定投与時間の 30 分前に食事を開始する。絶食下の投与では、10 時間の絶食（overnight）後にブリグチニブを投与する。いずれの場合もブリグチニブの投与後 4 時間は絶食とする。

被験者は治験薬の投与後 48 時間以上、入院を継続する（Day 3 まで）。治験薬の投与前から投与 168 時間後までの規定の時間に薬物動態解析用の血液検体の採取と安全性の評価を行う。投与の 72 時間後（Day 4）、96 時間後（Day 5）、120 時間後（Day 6）、168 時間後（Day 8）の薬物動態解析用の血液検体の採取と安全性の評価は外来で行う。

2.7.6.12.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の健康で喫煙習慣のない男女を対象とする。健康であることはスクリーニング時に確認する既往、身体所見、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査を基に判断する。また、スクリーニング時に BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下であり、体重が 50.0 kg 以上の者を対象とする。

2.7.6.12.1.4 計画被験者数

本試験には 24 例を登録する。

2.7.6.12.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

試験期間は約 10 週間（スクリーニングから追跡調査来院まで）であり、2 回の入院評価期間を含む。各入院評価期間（Day 1）にブリグチニブ 180 mg（90 mg 錠 2 錠）を被験者に高脂肪食摂取後又は絶食下で単回経口投与する。

2.7.6.12.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

以下の薬物動態学的パラメータを主要評価項目とする。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- CL/F
- V_z/F
- MRT
- K_{el} 又は λ_z
- $AUC_{extrap}\%$

（2）安全性

以下を安全性の評価項目とする。

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧、脈拍数、呼吸数、口腔温）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

2.7.6.12.1.7 統計手法

（1）薬物動態

ブリグチニブ（180 mg）を高脂肪食摂取後又は絶食下で経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティを、$\ln(C_{max})$、$\ln(AUC_{last})$及び$\ln(AUC_{\infty})$の ANOVA で算出した 90% CI に基づき評価する。

ブリグチニブの C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}の対数変換値に基づき、混合効果モデルを用いて解析する。投与順序、投与条件及び投与時期を固定効果、投与順序でネストした被験者をランダム効果としてモデル化する。投与順序の検定は、投与順序でネストした被験者を誤差項として 10%有意水準で行う。他の効果の検定は残差（平均二乗誤差）によって行う。

各薬物動態学的パラメータの最小二乗平均値、投与条件ごとの最小二乗平均値からの差、差の標準誤差を算出する。AUC_{last}、AUC_{∞}及びC_{max}の対数変換値に基づく各投与条件の最小二乗平均値の差を指数変換して幾何平均値の比の推定値を算出する。これらの比は高脂肪食摂取後投与とその対照治療（絶食下投与）の比である。生物学的同等性判定のための 2 つの片側検定法に従って比の 90% CI を算出する。絶食下投与集団に対する高脂肪食摂取後投与集団の C_{max}、AUC_{last}及びAUC_{∞}の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に収まる場合に、食事の影響は無いと結論する。

C_{max}及びt_{max}は実測値とする。最大値が同一濃度で複数観察された場合は、計測タイミングが最も早い値を採用する。t_{max}は対数変換せずにノンパラメトリック解析（Wilcoxon signed rank 検定）を行う。差の中央値及び範囲とその p 値を算出する。

（2）安全性

有害事象は MedDRA 第 18.0 版を用いてコード化する。治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、試験治療ごとに要約する。また、各投与条件で最も重い重症度、治験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。

各測定時点のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）の記述統計量を算出し、投与条件ごとに示す。12 誘導心電図検査の結果（絶対値）は記述統計量で要約する。総合評価のために、投与条件、予定検査日ごとの例数及び割合を算出する。臨床検査値は臨床検査の種類別に時系列で要約する。既往及び身体所見の異常を一覧にする。

2.7.6.12.2 試験成績

2.7.6.12.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験には 24 例を登録し、ランダムに割り付けた。24 例全例を PK Population 及び Safety Population とした。解析対象の PK Set は 21 例であった。

2.7.6.12.2.2 薬物動態の評価

・ブリグチニブのt_{max}の中央値は、絶食下投与では投与後 2 時間、高脂肪食摂取後投与では投与後 5 時間であった。C_{max}の実測値の幾何平均値は、高脂肪食摂取後投与（621.9 ng/mL）では絶食下投与（743.0 ng/mL）に対して約 13%減少した。AUC_{last}及び

AUC_{∞}の幾何平均値は、絶食下投与（AUC_{last}：13,054 h·ng/mL、AUC_{∞}：13,261 h·ng/mL）と高脂肪食摂取後投与（AUC_{last}：12,742 h·ng/mL、AUC_{∞}：12,944 h·ng/mL）で同程度であった。高脂肪食摂取によるブリグチニブの終末消失相への影響はみられなかった。

・AUC_{last}及びAUC_{∞}の推定された幾何平均値の比の 90% CI は 89.396%～107.399%及び 89.430%～107.386%であり、いずれも 80%～125%（高脂肪食摂取後投与と絶食下投与に生物学的同等性があると結論する範囲）に収まったが、C_{max}では 78.261%～96.752%であり、下限値が 80%を下回った。高脂肪食摂取後投与ではC_{max}の幾何平均値が約 13%減少した（推定された平均値の比は 87%）。

2.7.6.12.2.3 安全性の評価

・高脂肪食摂取後投与と絶食下投与のいずれでも、ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与した際の忍容性は良好であった。試験期間中に死亡、生命を脅かす有害事象、その他の重篤な有害事象は報告されなかった。治験責任医師は全ての有害事象を軽度と判定した。

・高脂肪食摂取後投与と絶食下投与のいずれでも、ブリグチニブ 180 mg を単回経口投与した際の有害事象の発現割合は同程度であった〔絶食下投与：10 例（47.6%）、高脂肪食摂取後投与：11 例（45.8%）〕。

・最も発現割合の高い有害事象は咳嗽であり、絶食下投与で 5 例（23.8%）、高脂肪食摂取後投与で 7 例（29.2%）に認められた。いずれかの投与で 3 例以上に認められたその他の有害事象としては、傾眠、悪心、頭痛が絶食下投与で各 3 例（14.3%）に認められ、いずれも高脂肪食摂取後投与では各 1 例（4.2%）に認められた。

・試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値異常は認められなかった。

・ヘモグロビン量以外の全ての血液生化学的検査及び血液学的検査の検査値の各平均値は試験期間を通じて基準値内であった。スクリーニングから 1 回目の入院評価期間の Day 4 までの間に、ヘモグロビン量の低下、平均赤血球ヘモグロビンの低下、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下の発現割合がそれぞれ上昇したが、これは薬物動態解析用の検体採取を頻回に実施したためと考えられる。連続パラメータの尿検査値の各平均値は全て基準値内であり、ケトン体、尿潜血、尿中白血球エステラーゼを除くカテゴリカルパラメータは被験者の 10%以上で試験期間を通じて正常であった。

・試験期間中の全てのバイタルサインの平均値は基準値内であった。試験期間中に臨床的に意義のあるバイタルサインの異常が認められた被験者はおらず、バイタルサインに関連した有害事象も報告されなかった。

・試験期間中に臨床的に意義のある心電図異常は認められなかった。12 誘導心電図の結果は概ね正常であり、治験薬と関連した 12 誘導心電図への明らかな影響は認められなかった。

・試験治療期間と追跡調査期間のいずれにおいても身体所見の異常は認められなかった。

2.7.6.12.3 結論

・高脂肪食摂取後 30 分以内にブリグチニブ 180 mg を投与すると、絶食下の投与に比べてC_{max}が 13%減少し、t_{max}の中央値が 2 時間から 5 時間に遅延することが示唆された。しかし、曝露の総量（AUC で判断）には影響しなかった。

・高脂肪食摂取のブリグチニブの薬物動態への影響は臨床的に意義のあるものではなく、ブリグチニブは食事に関係なく投与可能と考えられる。
・健康被験者にブリグチニブ 180 mg を単回経口投与した際の忍容性は、高脂肪食摂取後と絶食下のいずれでも良好であった。

2.7.6.13 海外第 1 相試験（AP26113-16-110 試験）

：添付資料番号 5.3.1.2-2（参考）

治験の標題

A Bioequivalence Study Comparing One 180 mg Tablet with Six 30 mg Tablets of Brigatinib in Healthy Adult Subjects

治験実施医療機関

1 施設（カナダ）

試験期間

20[redacted] 年 5 月 17 日～20[redacted] 年 7 月 26 日

試験の種類

第 1 相試験

2.7.6.13.1 試験方法

2.7.6.13.1.1 試験の目的

［主目的］

健康被験者に同用量を投与した際の、ブリグチニブ 30 mg 錠と 180 mg 錠の生物学的同等性を検討する。

［副目的］

健康被験者にブリグチニブを単回経口投与した際の安全性及び忍容性のデータを得る。

2.7.6.13.1.2 試験デザイン

本試験は健康な成人被験者を対象として相対的バイオアベイラビリティを評価する、単施設、オープン、ランダム化、2 期クロスオーバー試験である。本試験は 2 つの入院評価期間で構成され、各入院評価期間のブリグチニブ投与の間には 16 日間以上のウォッシュアウト期間を設ける。各入院評価期間には被験者にブリグチニブ 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠のいずれかを投与する。

各被験者の試験参加期間は約 8.5 週間であり、スクリーニング評価（治験薬の初回投与前 21 日間以内に実施）と各 9 日間（8 泊）の 2 つの入院評価期間が含まれる。被験者は各入院評価期間の Day -1 に治験実施医療機関に入院する。Day 1 にブリグチニブ 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠のいずれかを被験者に経口投与する。

被験者はブリグチニブ投与後 168 時間までの薬物動態解析用の検体採取と安全性の評価を終えた後、Day 8 の朝に退院する。その後、治験薬の最終投与から 10～14 日後に、外来で安全性の追跡調査を行う。

2.7.6.13.1.3 対象及び主な組入れ基準

18 歳以上 55 歳以下の健康な男女を対象とする。また、BMI が 18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下、体重が 50.0 kg 以上であり、自己報告で治験薬の初回投与前 3 ヵ月以内に喫煙歴がない者（ニコチン含有製品も不可）を対象とする。

2.7.6.13.1.4 計画被験者数

評価可能な被験者数を 30 例以上得るため、本試験には約 36 例を登録する。

2.7.6.13.1.5 投与方法、投与量及び投与期間

各入院評価期間（Day 1）に、ブリグチニブ 30 mg 錠 6 錠又は 180 mg 錠 1 錠（市販予定製剤）を被験者に単回経口投与する。各被験者の試験参加期間は約 8.5 週間（スクリーニングから追跡調査まで）である。

2.7.6.13.1.6 評価項目及び評価基準

（1）薬物動態

以下の薬物動態学的パラメータを主要評価項目とする。

- C_{max}
- t_{max}
- AUC_{last}
- AUC_{∞}
- $t_{1/2z}$
- λ_z
- CL/F
- V_z/F
- $MRT_{last,ev}$
- $AUC_{extrap}\%$
- $MRT_{\infty,ev}$

（2）安全性

以下を安全性の評価項目とする。

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、口腔温）
- 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）
- 身体所見
- 12 誘導心電図

2.7.6.13.1.7 統計手法

（1）薬物動態

血漿中のブリグチニブ濃度の記述統計量（平均値、標準偏差、CV、最小値、中央値、最大値）を投与条件、測定時点ごとに算出する。

ブリグチニブの薬物動態解析を行う。濃度- 時間プロファイルのモデルによらない解析から血漿中の薬物動態学的パラメータを推計する。薬物動態学的パラメータについて、例数、算術平均値、標準偏差、CV、中央値、最小値、最大値を算出する。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、MRT、λ_z、$AUC_{extrap}\%$、$MRT_{\infty,ev}$、CL/F、V_z/F の幾何平均値及び幾何 CV を算出する。

30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠の薬物動態学的パラメータ（対数変換値）を比較する。比較には ANOVA モデルを使用し、投与条件、投与時期及び投与順序を固定効果、投与順序でネストした被験者をランダム効果としてモデル化する。各モデルから、最小二乗平均値、投与条件ごとの最小二乗平均値からの差、差の標準誤差を算出する。残差、投与順序でネストした被験者、被験者間の分散（被験者内及び被験者間の CV を含む）を報告する。C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}、$MRT_{last,ev}$、λ_z の対数変換値に基づく各投与条件の最小二乗平均値の差を指数変換して、最小二乗平均値の比を算出する。

2 つの投与条件の各集団の C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{∞} の幾何平均値の比の 90% CI が 80%～125%の範囲に収まる場合に、生物学的同等性があると結論する。MRT と λ_z についても、同様に集団の幾何平均値の比の 90% CI を解析する。

t_{max} は対数変換せずにノンパラメトリック解析（Walsh 平均及び、適切な四分位点については Wilcoxon signed rank 検定）を行う。各投与条件での中央値及び範囲とその p 値を算出する。

（2）安全性

安全性及び忍容性のパラメータを被験者ごと、投与条件ごとに一覧化し、記述統計量による要約表を作成する。

治験責任医師又はその代理人が有害事象を報告する際に eCRF で使用した用語は、MedDRA 第 18.0 版を用いてコード化する。治験薬の投与後に有害事象が認められた被験者の例数及び割合を、器官別大分類、基本語、投与条件ごとに要約する。また、各投与条件で最も重い重症度、被験薬との因果関係ごとに要約する。治験薬との因果関係は unrelated、unlikely、possible、probable の 4 段階で判定する。

各測定時点のバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数）の記述統計量を算出し、投与条件ごとに示す。バイタルサインの異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。口腔温のデータも一覧化する。心電図検査の結果（絶対値及びベースラインからの変化量）は記述統計量で要約する。総合評価のために、投与条件、予定検査日ごとの例数及び割合を算出する。臨床検査値は臨床検査の種類別に時系列で要約する。臨床検査値の異常値を一覧化し、治験責任医師が臨床的に意義があると判定した異常値には注釈記号を付与する。既往は MedDRA を用いてコード化する。身体所見の異常を一覧化する。CRF に併用薬を記載する際に使用された用語を WHO Drug Dictionary の薬剤クラス（Anatomical Therapeutic Chemical Classification のレベル 2）及び基本語にコード化し、一覧にする。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 被験者の内訳とその取り扱い

（1）解析対象集団

本試験には 36 例の被験者を登録し、そのうち 30 例が試験を完了した。31 例を Bioequivalence Population とした。

2.7.6.13.2.2 薬物動態の評価

本試験の薬物動態解析の結果は以下の通りであった。

・平均血漿中濃度 - 時間プロファイルは 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠でほぼ等しかった。
・t_{max} の中央値は 30 mg 錠 6 錠、180 mg 錠 1 錠ともに投与後 2.0 時間であった。
・C_{max}、AUC_{last}、AUC_{∞}の実測値の幾何平均値及び $t_{1/2z}$ の平均値は、30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠で類似していた。C_{max} の実測値の幾何平均値は 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠でそれぞれ 756.5 ng/mL 及び 766.3 ng/m であり、同様に AUC_{last} は 13,614 h*ng/mL 及び 13,229 h*ng/mL、AUC_{∞}は 13,881 h*ng/mL 及び 13,466 h*ng/mL であった。$t_{1/2z}$ の平均値は同様に 32.73 時間及び 32.47 時間であった。
・さらに、λ_z と MRT も 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠で類似していた。λ_z の平均値は 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠でそれぞれ 0.023 及び 0.022 であり、同様に $MRT_{last,ev}$ は 29.37 時間及び 29.00 時間であった。
・ブリグチニブ 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠の C_{max} の幾何平均比の 90% CI は 97.249%～110.336%、AUC の幾何平均比の 90% CI は AUC_{last} が 96.644%～106.814%、AUC_{∞}が 96.540%～106.592%であり、いずれも生物学的同等性を結論付ける上で基準とした 80%～125%の範囲に収まった。これにより、30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠の生物学的同等性が確認された。

2.7.6.13.2.3 安全性の評価

本試験の安全性解析の結果は以下の通りであった。

試験期間中に死亡及び重度の有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象として中等度の肺臓炎が 1 例に認められた。本事象は治験薬の初回投与（30 mg 錠 6 錠）の約 1 日後に発現した。この被験者は試験を中止して処置を受け、事象の発現から約 2 日後に回復した。

・2 例（5.6%）の被験者が有害事象により試験を中止した。このうち 1 例は肺臓炎（重篤な有害事象）によるものであり、治験責任医師はこの事象の治験薬との因果関係を possibly related と判定した。もう 1 例はインフルエンザ様疾患により試験を中止し、この事象の治験薬との因果関係は unlikely related と判定された。
・有害事象の多くは、治験責任医師により軽度でブリグチニブと因果関係ありと判定された。中等度の有害事象は、30 mg 錠 6 錠では肺臓炎、頭痛、四肢痛が各 1 例に認められた。180 mg 錠 1 錠では、頭痛が 1 例に認められた。
・有害事象の発現割合は 30 mg 錠 6 錠（21 例、58.3%）と 180 mg 錠 1 錠（17 例、54.8%）で類似していた。
・最も発現割合の高い有害事象は 30 mg 錠 6 錠と 180 mg 錠 1 錠とで共通しており、咳嗽（30 mg 錠 6 錠：27.8%、180 mg 錠 1 錠：22.6%）、呼吸困難（30 mg 錠 6 錠：11.1%、180 mg 錠 1 錠：12.9%）及び頭痛（30 mg 錠 6 錠：11.1%、180 mg 錠 1 錠：12.9%）であった。
・器官別大分類で呼吸器、胸郭および縦隔障害に分類される有害事象の発現割合は、30 mg 錠 6 錠（16 例、44.4%）で 180 mg 錠 1 錠（11 例、35.5%）よりも高かった。
・試験期間中に臨床的に意義のある臨床検査値の異常は報告されなかった。
・全ての血液生化学的検査及び尿検査の検査値の各平均値は試験期間を通じて基準値内であった。アミラーゼ増加とリパーゼ増加はスクリーニング時に一部の被験者に認められており、いずれの入院評価期間でもスクリーニング時よりも発現割合が増加した。臨床

的に意義のある膵酵素の増加はみられなかった。ヘモグロビン量以外の全ての血液学的検査の検査値の各平均値は基準値内であった。スクリーニングから2回目の評価期間にかけてヘモグロビン量の低下及び平均赤血球ヘモグロビンの低下の発現割合が増加したが、薬物動態解析用の検体採取によるものと考えられた。

- 全ての測定時点で、全てのバイタルサインの平均値が基準値内であった。臨床的に意義のあるバイタルサインの異常が認められた被験者はおらず、バイタルサインに関連した有害事象も報告されなかった。
- 試験期間中に臨床的に意義のある心電図所見の異常は認められなかった。12誘導心電図検査の結果は概ね正常であり、治験薬と因果関係のある心電図所見への明らかな影響及び心電図所見と関連した有害事象は認められなかった。
- 試験期間中に臨床的に意義のある身体所見の異常は認められなかった。

2.7.6.13.3 結論

- ブリグチニブ30 mg錠6錠と180 mg錠1錠の間に生物学的同等性が認められた。
- ブリグチニブを180 mg単回投与した際の忍容性は、30 mg錠6錠と180 mg錠1錠のいずれの場合も概ね良好であった。

2.7.6.14 補遺：補遺 1. 死亡／重篤な有害事象の詳細

本申請の評価資料とした臨床試験のうち、海外試験（AP26113-11-101 試験、AP26113-13-102 試験、AP26113-13-201 試験）については、当該試験で認められた本剤と因果関係ありと判断された死亡の詳細を示した。

本申請の評価資料とした国内試験（Brigatinib-2001 試験）については、当該試験で認められた本剤と因果関係が否定できない死亡及び重篤な有害事象の詳細を示した。

なお、全ての死亡及び重篤な有害事象の詳細については各臨床試験の総括報告書に記載した。

（1）AP26113-11-101 試験

AP26113-11-101 試験における本剤と因果関係ありと判断された死亡の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	黒人又はアフリカ系アメリカ人
年齢／性別	6[redacted]歳／女性	試験治療	用量漸増パート／90 mg QD
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	死亡／Grade 5／死亡		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
病歴	試験登録時点で継続中の体重減少、不定期な鼻出血、咳嗽、左乳房下の痛み、子宮類線維症を有した。試験登録時に肺への転移が確認されていた。		
死亡に至った有害事象の発現時の併用薬	aleve、aspirin、augmentin、clindamycin、fish oil、multivitamin、ponaris、vitamin D3		
経過・処置	Day 561：予定通院日に来院しなかった。治験責任医師は患者本人や関係者から状況が確認できなかったため居住建物の管理者に連絡を取り、患者が死亡したという情報を得た。居住建物の管理者によれば、死亡の推定日は Day 566 であった。この連絡の約 3 週間前に、隣人が最近患者を見ていないと警察に通報していた。警察は患者が自宅で死亡していたことを発見し、発見の 1 週間以上前に死亡していたと推定した。明確な死亡日及び死因は不明であった。 Day 569：外部機関による検死が行われ、病理所見は動脈硬化性心疾患（病歴不明）、腐乱、顕著ではない生前の外傷であった。死因は動脈硬化性心疾患と報告された。剖検は行われなかった。 Day 477 に行われた最後の奏効評価では PR（13 ヵ月前より継続）が報告されていた。 死亡前の最後の治験来院は Day 533 であった。バイタルサインは血圧 121/67 mmHg、心拍数 61 回／分、呼吸数 18 回／分、体温 37°C であり、ECOG PS は 0 であった。同日の心電図では洞性徐脈（心拍数 48 回／分）及び左室肥大を示唆する電位基準の減少（QTcF：408 ms）がみられた。患者が本剤の投与開始以前に動脈硬化性心疾患を有したかは不明であった。同日の臨床検査値に特筆すべき点はなかった。 Day -7 に行われたスクリーニング時の心電図の結果は正常洞調律、非特異的な T 波異常であり、QTcF は 415 ms であった。Day 36 から Day 423 の検査の大半で洞性徐脈が認められ、試験期間中の QTcF は 394～431 ms であった。 最終来院時に認められていたその他の有害事象は、鼻出血（Grade 2／probably not related、便秘（Grade 2／not related）、尿路感染（Grade 2／not related）であった。尿路感染に対して clindamycin 及び amoxicillin/clavulanate が投与されていた。それ以上の情報はなく、抗生物質の最終投与日も不明である。		
治験責任医師の見解	治験責任医師は、死亡証明書では動脈硬化性心疾患が死因とされているものの、それが実際に死因であったかを確認する術はないため、この死亡事象と本剤の因果関係を possibly related と判断した。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、原疾患の非小細胞肺癌及びその合併症がこの死亡事象に関与した可能性があり、本剤との因果関係を probably not related と判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	アジア人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	試験治療	用量漸増パート／180 mg QD
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	突然死／Grade 5／死亡		
対象疾患	EGFR 変異を有する SCLC		
病歴	夜盲の既往があり、試験登録時点で継続中の不安、背部痛、血中コレステロール増加、便秘、食欲減退、労作性呼吸困難、不眠症、筋力低下、筋骨格系胸痛、末梢性ニューロパチーを有した。試験登録時に肺、リンパ節、膵臓、胸膜、脳、肝臓、腹膜への転移が確認されていた。		
死亡に至った有害事象の発現時の併用薬	ambien、colace、lipitor、percocet、remeron		
経過・処置	Day 1：本剤の投与を開始した。バイタルサインは血圧 110/80 mmHg、脈拍 116 回／分、呼吸数 20 回／分、体温 37°C であり、ECOG PS は 1 であった。同日の心電図の結果は洞性頻脈及び右心室の遅延を疑わせる V1 パターンであった。 同日の関連する臨床検査値（基準値）は以下の通りであった：カリウム 3.5 mmol/L（3.5～5.0 mmol/L）、重炭酸塩 24.3 mmol/L（22.0～30.0 mmol/L）、アニオンギャップ 11（7～16）、血糖 123 mg/dL（70～100 mg/dL）、BUN 20 mg/dL（7～20 mg/dL）、クレアチニン 1.2 mg/dL（0.5～1.2 mg/dL）、eGFR>60 mL/min/1.73 m^2（>60 mL/min/1.73 m^2）、BUN／クレアチニン比 16.7（10.0～20.0）、総蛋白 7.3 g/dL（6.0～8.3 g/dL）、アルブミン 4.0 g/dL（3.5～5.0 g/dL）、総ビリルビン 0.33 mg/dL（<1.20 mg/dL）、AST 32 U/L（0～34 U/L）、ALT 21 U/L（0～34 U/L）、アルカリホスファターゼ 88 U/L（30～130 U/L）、乳酸脱水素酵素 362 U/L（118～242 U/L）、アミラーゼ 45 U/L（28～100 U/L）、リパーゼ 16 U/L（<60 U/L）、白血球数 6.8×10^9/L（4.0×10^9～10.0×10^9/L）、好中球数 4.7×10^9/L（1.0×10^9～9.0×10^9/L）、ヘモグロビン 13.5 g/dL（14.0～18.0 g/dL）、ヘマトクリット 39.3%（40.0%～52.0%）、血小板数 265×10^9/L（150×10^9～350×10^9/L）、プロトロンビン時間 10.4 秒（9.9～12.5 秒）、INR 0.95（0.90～1.15）、部分トロンボプラスチン時間 60.8 秒（25.2～31.2 秒）、 総サイロキシン 7.6 μg/dL（5.0～10.6 μg/dL）、遊離トリヨードサイロニン 2.8 pg/mL（2.3～4.2 pg/mL）、甲状腺刺激ホルモン 13.7 μU/mL（0.3～4.2 μU/mL）、サイロキシン結合能 21.2 μg/dL（19.0～28.0 μg/dL）、推定遊離サイロキシン 1.7 ng/dL（1.0～2.2 ng/dL）、インスリン 71 μU/mL（空腹時<15 μU/mL）、総テストステロン 163 ng/dL（348～1197 ng/dL）。 尿検査の結果（基準値）は以下の通りであった：透明かつ黄色の尿色、比重 1.029（1.005～1.030）、pH 5.5（5.5～7.5）、少量の潜血（なし）、白血球数 0～1/hpf（0～1/hpf）、赤血球数 0～1/hpf（0～1/hpf）、少量の粘液（なし～少量）、少量のアモルファス物質（なし～少量）、少量のシュウ酸カルシウム結晶（なし～少量）、蛋白陰性、尿糖陰性、ケトン陰性、白血球エステラーゼ陰性、亜硝酸塩陰性。 Day 2：24 時間後の来院時 PK 測定の後、患者は帰宅した。 Day 3：午前 8 時に死亡した状態で発見された。家族が最後に見たのは午前 5 時であった。死亡事象の前に、新たな症状や訴えはみられなかった。心血管疾患及び血栓塞栓症の既往はなく、最近の投薬内容の変更は本剤の追加のみであった。患者には転移性脳腫瘍があったが、治験責任医師は診断画像（詳細不明）をレビューした上で、当該腫瘍が死因と関連した可能性は低いと判定した。患者は肺尖部に病変を有し、腫瘍は肺動脈に隣接していたため、治験責任医師は腫瘍の動脈への侵食が死因である可能性があると考えた。肺の最も大きい病変は最大径が 73 mm であった。加えて、Day 1 の心電図の結果をレビューしたところ、検査時点では肺塞栓症の症状はみられなかったものの、心電図の結果は肺塞栓症と一致すると考えられることが分かった。 剖検は行われなかった。死亡証明書には、死因は肺癌による心肺不全であると記載されていた。肺癌の進行や他の合併症が最も可能性の高い死因であるが、剖検で直接の死因が特定されていないことから、治験責任医師は本剤の死亡への関与は否定できないと記載した。		
治験責任医師の見解	治験責任医師はこの突然死（Grade 5）と本剤の関連を possibly related と判断した。		
治験依頼者の見解	治験依頼者は、この突然死は本剤投与後に発現しているものの死因は不明であり、本剤との関連を示す情報は得られていないと判断した。		

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	4[redacted]歳／女性	試験治療	用量漸増パート／180 mg QD
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	低酸素症／Grade 5／死亡		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
病歴	肝生検、胸膜生検、心膜生検、開胸の経験があり、試験登録時点で継続中の左胸水、内頸血栓症、頻脈、歩行障害、息切れ、便秘、食欲減退、疲労、臀部痛、間欠性の悪心、寝汗を有した。試験登録時に肝臓、骨、脳、肺、心膜、胸膜への転移が確認されていた。		
死亡に至った有害事象の発現時の併用薬	endocet、imodium a-d、lidocaine w/ prilocaine、lovenox、oxygen、zyprexa		
経過・処置	Day -28 から息切れ、Day -8 から低酸素症（Grade 2/not related）が認められていた。 Day 1 に低酸素症（Grade 5）が発現し、Day 6 に死亡した。 Day 1：患者は計画された治験通院（Cycle 1、Day 1 の治療開始）で来院した。低酸素症が認められたが、2 L の酸素を鼻腔カニューレで投与すると快適に呼吸していた。バイタルサインは血圧 107/70 mmHg、脈拍 105 回／分、呼吸数 16 回／分、体温 37°C であった。本剤投与の 2 時間後、乾性咳嗽が増加した。本剤投与の 4 時間後、胸部 CT により新規の肺炎と一致する所見、明らかな癌の悪化、Day -12 の CT ではみられなかった境界不鮮明な浸潤影が認められた。肺塞栓症の所見はなかった。同日の心電図では洞性頻脈が認められ、脈拍は 116 回／分、QTcF は 386 ms であった。 臨床検査値（基準値）は以下の通りであった：白血球数 8.8×10^9/L（4.5×10^9～11×10^9/L）、リンパ球数 0.3×10^9/L（Grade 3、基準値の報告なし）、好中球数 7.2×10^9/L（Grade 0、正常範囲の報告なし）、血小板数 78×10^9/L（150×10^9～400×10^9/L）、ヘマトクリット 34.3%（36%～46%）。本剤投与前の時点で、化学検査の結果は以下を除いて正常範囲内であった：クレアチニン 49 μmol/L（53～133 μmol/L）、アルカリホスファターゼ 247 U/L（30～100 U/L）、乳酸脱水素酵素 247 U/L（110～210 U/L）。凝固検査の結果（正常範囲）は以下の通りであった：プロトロンビン時間 15.5 秒（11～14 秒）、aPTT 28.6 秒（22～35 秒）、INR 1.3（0.8～1.2）。尿検査の結果は 2+urine であった。肺炎を示す臨床的な症状及び徴候はみられなかったが、levofloxacin の積極投与を行った。同日の酸素必要量は安定していたが、夜間に呼吸が悪化した。 Day 2：低酸素症により本剤は休薬となった。患者は低酸素症のため入院し、身体所見に以下を認めた：発汗、頻呼吸、完全な文章で話すことができない、瞳孔不同（左の瞳孔収縮、左右とも瞳孔は円形で対光反射あり）、極めて軽度の左眼瞼下垂、規則的な拍動の頻脈、S1 及び S2 正常、既知の胸水と一致する左肺の充満、前胸部全体から聴取される水泡音。下肢の浮腫、紅斑、雑音、ギャロップ、摩擦音、胸骨隆起、頸静脈怒張、あえぎは認められなかった。鼻腔カニューレで酸素を 4 L 投与した際の酸素飽和度は 75%であった。酸素飽和度は非再呼吸マスクで 95%～100%に上昇した。血液ガス分析で肺胞気・動脈血勾配が大きいことが確認されたが、アシドーシスは認められなかった（検査値不明）。心電図で洞性頻脈が認められたが、虚血性変化は認められなかった。胸部 X 線では Day 1 からの実質的な変化は認められなかった。臨床検査値は以下の通りであった：二酸化炭素 20.3 mmol/L、赤血球数 14.4×10^9/L、リンパ球数 0.62×10^9/L、好中球数 12.33×10^9/L、トロポニン T 0.19 ng/mL、NT-proBNP 1,363 pg/mL（正常範囲不明）。high-dose methylprednisolone、heparin、unspecified antibiotics、morphine が投与された。左胸の胸腔穿刺と胸腔チューブの留置が行われたが、状態の改善に至らなかった。 Day 4：胸部 CT では、境界不鮮明な浸潤影が Day 1 と比較して対数的に急増していることが認められた。 Day 5：患者の安楽性を志向した治療を開始した。 Day 6：患者は死亡した。剖検の最終報告書では死因は両肺に極めて広範に転移した肺腺癌であると特定された。最終の病理診断では、気管支原性の腺癌、右下葉切除術による切除後の状態、肺広域のリンパ管炎を伴うほぼ未分化の腫瘍細胞、肺の腫瘍塞栓、気道への播種、肺間質での拡散と肝臓、左副腎、椎体への転移が確認された。		

治験責任医師の見解	治験責任医師はこの低酸素症（Grade 5）と本剤の関連を possibly related と判断した。また、基礎疾患の進行が本事象の原因である可能性があると記載した。
治験依頼者の見解	治験依頼者は、この低酸素症は本剤投与後に発現しているものの、本剤以外の要因として基礎疾患の進行が関与した可能性があると判断した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	試験治療	拡大パート／ 90 mg QD → 180 mg QD 群
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	敗血症／Grade 5／死亡		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性の NSCLC		
病歴	アデノイド口蓋扁桃摘出、顔面神経減圧術、痔核手術、高血圧クリーゼ、肺葉切除、肺塞栓症の既往があり、試験登録時点で継続中の高血圧、季節性アレルギー、ビタミン D 減少を有した。試験登録時に胸膜、骨、脳、肺への転移が確認されていた。		
死亡に至った有害事象の発現時の併用薬	demeclocycline、sodium chloride		
経過・処置	Day 516：Day 489 より認知障害（Grade 3、probably not related）のため休薬していた本剤の投与を、240 mg QD で再開した。前月、患者が排尿のために夜間に頻繁に起きていたことから、担当医は尿路感染の可能性があると感じていた。同日午後にめまいが発現した。同日深夜、患者は 1 時半～2 時頃に目覚め、歩行及び発話不能であることが発覚した。 Day 517：低酸素症及び肺臓炎が認められ、患者は入院した。120 mmH_20 から 100 mmH_20 へ、シャントの再キャリブレーションを行った。 Day 518：有害事象のため本剤の投与を中止した。 Day 521：呼吸不全により入院した。酸素飽和度は 60%台であった。胸部 CT でびまん性のすりガラス陰影、硬化、少量の胸水が認められた。 Day 526：患者はリハビリ施設に転院し、prednisone の漸減が計画されていた。 Day 531：再度 CT 検査を行ったところ、前回みられた異常が根本的かつ完全に回復していることが確認された。 Day 539：入院中に膵炎と診断された。臨床症状、化学検査値、画像診断のエビデンスを伴う膵炎が認められたが、明確な原因は不明であった。結石や腫瘍はみられず、追加の投薬も行わなかった。当時の prednisone 投与量は 10 mg QD であったが、用量強度を上げ、40 mg QD とした。 Day 541：患者は再入院し、ICU での管理となった。A review of systems では constitutional fatigue と息切れのみが指摘された。身体所見は脈拍 98 回／分、呼吸数 30 回／分、血圧 122/90 mmHg、酸素投与 10 L/min であった。軽度の苦悩が認められると記録された。 Day 542：臨床検査値（正常範囲）は以下の通りであった：白血球数 $23.4\times10^3/\mu L$（3.6～$11.1\times10^3/\mu L$）、赤血球数 $2.81\times10^6/\mu L$（3.69～$5.19\times10^6/\mu L$）、ヘモグロビン数 8.7 mg/dL（11.4～14.4 mg/dL）、ヘマトクリット 26.4%（33.3%～45.8%）、血小板数 21.2 U（11.5～14.5 U）、好中球数 94.6%（35%～75%）、プロトロンビン時間 55.0 秒（8.5～13.7 秒）、PT-INR 4.6（0.8～1.2）、部分トロンボプラスチン時間 45.9 秒（23.6～38.8 秒）、ナトリウム 164 mmol/L（135～145 mmol/L）、カリウム 4.7 mmol/L（3.6～5.3 mmol/L）、クロール 124 mmol/L（100～110 mmol/L）、重炭酸塩（総 CO_2）28 mmol/L（19～27 mmol/L）、グルコース 78 mg/dL（65～99 mg/dL）、血中尿素窒素 42 mg/dL（8～25 mg/dL）、クレアチニン 1.51 mg/dL（0.57～1.11 mg/dL）、アルブミン 1.7 mg/dL（3.5～5.0 mg/dL）、総ビリルビン 0.4 mg/dL（0.2～-1.2 mg/dL）、ALT 45 U/L（6～55 U/L）、AST 54 U/L（5～34 U/L）、アルカリホスファターゼ 102 U/L（40～150 U/L）、乳酸 4.1 mmol/L（0.4～2.2 mmol/L）、プロカルシトニン 1.40 ng/mL（0.00～0.05 ng/mL）。このプロカルシトニン 1.40 ng/mL という検査値から細菌感染が示唆され、中程度の敗血症リスクを有すると記録された。同日の血液ガス分析の結果（正常範囲）は以下の通りであった：pH 7.57（7.35～7.45）、炭酸ガス分圧 15 mmHg（35～45 mmHg）、酸素分圧 440 mmHg（81～95 mmHg）、BE -7.7 mmol/L（-2.5～+2.5 mmol/L）、酸素飽和度 100.0%（95%～99%）。同日、急性呼吸不全が発現		

	し、苦痛緩和のための鎮静剤投与と喉頭鏡を用いた気管挿管を行った。患者の状態は危機的であると記録された。鎮静剤投与後の身体所見は体温 36.3°C、脈拍 67 回／分、呼吸数 12 回／分、血圧 86/47 mmHg、酸素飽和度 97%、換気／血流 15 L/min であった。心電図で洞調律がみられたが正常と判断された。動脈の Duplex 超音波検査では、左上肢に三層波を伴う血行力学的に顕著な狭窄はみられなかった。胸部 X 線では両肺に肺水腫が認められ、左肺で右肺より顕著であった。両肺の少量の胸水及び右上葉の容積減少が認められた。同日に採取した血液検体の 72 時間培養では増殖がみられなかった。Fungitell による検査結果は陽性で検査値は 433 pg/mL（正常範囲：0～80 pg/mL）であり、真菌感染が確認された。 Day 543：臨床検査値は以下の通りであった：プロトロンビン時間 39.9 秒、PT-INR 3.4、総ビリルビン 0.3 mg/dL、ALT 48 U/L、AST 46 U/L、アルカリホスファターゼ 109 U/L、リパーゼ 258 U/L（正常範囲：10～57 U/L）、乳酸 5.0 mmol/L。同日の経胸壁心エコーで軽度から中等度の同心円性の左室肥大が認められた。また、左室過剰収縮がみられた。僧帽弁尖は正常であったが、大動脈弁尖の軽度の肥厚がみられた。重度の三尖弁逆流及び軽微な僧帽弁逆流が認められた。右室収縮期圧は 93 mmHg と算出され、軽微な心嚢液貯留がみられた。気管支鏡による肺の喀痰検査で好中球、肺組織細胞、良性の気管支内細胞が検出された。新生物を示すエビデンスはなかった。蛍光抗体による直接染色でニューモシスティスの感染は検出されなかった。抗酸染色で抗酸性桿菌は検出されなかった。グラム染色でカンジダ種（カンジダ・アルビカンスではない）の軽微な増殖が認められた。 Day 544：臨床検査値は以下の通りであった：白血球数 16.3×10^3/μL、赤血球数 2.76 million/μL、ヘモグロビン数 8.5 mg/dL、ヘマトクリット 26.1%、血小板数 20.9 U、好中球数 82.0%、ナトリウム 140 mmol/L、カリウム 3.8 mmol/L、クロール 110 mmol/L、総 CO_2 15 mmol/L、血糖 122 mg/dL、BUN 37 mg/dL、クレアチニン 1.36 mg/dL、アルブミン 1.5 mg/dL、リパーゼ 260 U/L。同日の血液ガス分析の結果（正常範囲）は以下の通りであった：pH 7.54（7.35～7.45）、炭酸ガス分圧 21 mmHg（35～45 mmHg）、酸素分圧 86.0 mmHg（81～95 mmHg）、BE -4.4 mmol/L（-2.5～+2.5 mmol/L）、酸素飽和度 97.5%（95%～99%）。同日の心電図で洞性頻脈、肢誘導の QRS 電位低下が認められ、前壁心筋梗塞が疑われた。胸部 X 線では前回同様の軽度の肺水腫及び少量の胸水が認められた。心臓径及び心臓の位置は正常であった。同日 12:40 pm に患者の夫から治験コーディネーター宛に、患者が他院で死亡したと連絡が入った。 認知障害、低酸素症、肺臓炎及び膵炎は死亡時点で継続中であった。
治験責任医師の見解	治験責任医師は敗血症（Grade 5）の本剤との関連を possibly related と判断した。
治験依頼者の見解	治験依頼者は、基礎疾患の脳転移を有する非小細胞肺癌、事象発現前の開頭術及びその後の VP シャントを要した水頭症が死亡に至った事象の経過に関与した可能性が考えられるが、本剤との関連を否定できないと判断した。

（2）AP26113-13-102 試験

AP26113-13-102 試験では、本剤と因果関係ありと判断された死亡の報告はなかった。

（3）AP26113-13-201 試験

AP26113-13-201 試験における本剤と因果関係ありと判断された死亡の詳細を以下に示した。

被験者番号	[redacted]	人種	白人
年齢／性別	7[redacted]歳／男性	試験治療	B 群（90 mg QD → 180 mg QD）
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	突然死／Grade 5／死亡		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
病歴	皮膚基底有棘細胞癌の病歴を有した。試験登録時点で継続中の血中トリグリセリド増加、白内障、咳嗽、難聴、うつ病、消化不良、呼吸困難、疲労、高コレステ		

	ロール血症、高血圧、間欠性跛行、両下肢の疼痛、呼吸時疼痛、季節性アレルギー、2 型糖尿病が確認されていた。
死亡に至った有害事象の発現時の併用薬	acetylsalicylic acid、atorvastatin、cinnamomum verum、electrolyte solutions、exenatide、ezetimibe、insulin glargine、loratadine、metformin、multivitamin with minerals、omega-3 fatty acids、oxycodone/apap、ranitidine、zestoretic
経過・処置	Day -11：心電図で異常所見が認められていた。検査結果は正常洞調律、左房拡大の疑いあり、非特異的な T 波異常ありであった。Day -179 の心電図の結果（提供なし）と比較して大きな変化はなかった。 Day 1：本剤 90 mg の投与を開始した。同日に実施した心電図の結果は Day -11 の結果と比較して大きな変化はなかった。治験責任医師は、治験薬投与開始後の忍容性が良好であったと報告した。 Day 3：患者の妻により、患者が息切れを起こし、顔色が悪く、発汗があり、息切れのために乗用車に乗るまでの間に動けなくなったと報告された。胸痛は報告されなかった。患者は乗用車で救急部に搬送された。到着時に患者は完全に反応がなく、自発呼吸や脈も消失していた。患者は乗用車から救急部の診療室に直接搬送された。乗用車から診察室へ移動する間に心肺蘇生を行った。診察室に到着した際にも自発呼吸や脈は消失したままであった。直ちに二次救命処置を開始したが、改善はみられなかった。神経学的な診察では継続的な顔面けいれん及び四肢のミオクローヌスが観察された。同日に行われた臨床検査の結果は白血球数 27.6 k/mcL（基準値：4.5～11.0 k/mcL）、赤血球数 4.38 million/mcL（同 4.70～6.10 million/mcL）、ヘモグロビン量 12.0 g/dL（同 14.0～18.0 g/dL）、好中球数 19.0 k/microL（同 1.6～6.6 k/microL）、リンパ球数 6.1 k/microL（0.9～3.9 k/microL）であった。救命処置後の胸部 X 線では重度の肺水腫が認められた。気管チューブは気管分岐部の約 7cm 手前に挿管されていた。経鼻胃管の先端及び side-port は胃食道接合部より奥に挿管されていた。osseous structures は正常範囲内であった。患者は同日に死亡し、死亡時刻は不明であった。剖検は行われなかった。突然死と併発した有害事象の報告はなかった。
治験責任医師の見解	治験責任医師は突然死（Grade 5）の本剤との関連を possibly related と判断した。
治験依頼者の見解	治験依頼者は、医学的評価を行うための十分な情報は得られていないが、突然死は、本剤投与開始後に発現していることから、本剤との関連は否定できないと判断した。本剤以外の要因として、原疾患の肺癌の進行又はその合併症、前治療薬のクリゾチニブのウォッシュアウトに伴う腫瘍の再燃、併存疾患（2 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症及びトリグリセリド増加）が関与した可能性があると判断した。

（4）Brigatinib-2001 試験

Brigatinib-2001 試験において、本剤と因果関係ありと判断された死亡の報告はなかった。本剤と因果関係ありと判断された重篤な有害事象の詳細を以下に示した。なお、年齢は当該事象発現時点ではなく同意取得時点の年齢とした。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートサブコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	アミラーゼ増加／Grade 4／回復 肝機能異常／Grade 2／回復 リパーゼ増加／Grade 4／回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	子宮平滑筋腫		
合併症	脂質異常症		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	―		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg/日投与開始。 Day 8：プロトコールに従い本剤を 180 mg/日に増量。 Day 28：肝機能障害 Grade 1 が発現した。 Day 44：昼より心窩部痛あり、夕より嘔気・嘔吐出現。セレコックスを内服したが、腹痛が治まらないため 23:35 に来院した。肝機能障害 Grade 2、アミラーゼ増		

	加 Grade 4 であった。 Day 45：00:15 に胆嚢炎 Grade 3 で入院が必要と判断した。治験薬は休薬、絶食の上タゾピペ配合静注 13.5 g 1 日 3 回、ソルデム 3A 1000 ml 1 日 2 回、ラクテック注 500 ml 1 日 1 回、プリンペラン静注 10 mg 頓服、コントミン筋注 10 mg 頓服にて治療を開始した。 Day 47：消化器内科医によると「通常の胆嚢炎は否定的であり、薬剤性の可能性も考えられる」。肝機能障害 Grade 1、アミラーゼ増加 Grade 1 に改善した。 Day 48：消化器内科医によると「胆嚢壁肥厚は肝障害によるものということで矛盾はない」。 Day 49：症状改善傾向のため、Day 45 に開始した薬剤を中止し食事摂取を再開した。 Day 50：各種検査結果と消化器内科医コンサル結果を踏まえて再考し、胆嚢炎ではなく肝機能障害とアミラーゼ増加の 2 事象であり、治験薬との因果関係ありと判断した。肝機能障害とアミラーゼ増加は回復したため、本剤を 120 mg/日に減量の上再開した。規定 visit の検査予定があるため入院継続中であるが、事象が回復したため追跡を終了した。 Day 51：Day 44 に採血した検体について、追って検査依頼をしたリパーゼの結果が届き、Grade 4 のリパーゼ増加が起きていたことが判明した。リパーゼ増加は後になってわかったことであり、この時点ですでに状態は良くなっていたため、重篤ではないと判断していた。 Day 52：予定通り患者が退院した。 Day 55：規定 visit で採血を実施した。 Day 56：リパーゼの結果が届いた。Day 51 で Grade 1 に軽快、Day 55 に回復していた。「リパーゼ増加」も回復と判断し、本日治験薬を 120 mg/日で再開した。リパーゼ増加はアミラーゼ増加、肝機能障害と同様の経過をたどっていて一連の事象と考えられるため、重篤であったと判断した。
治験責任医師の見解	当初は感染を疑い治験薬との因果関係はないと判断していた。しかし各種検査と消化器内科医コンサルトの結果通常の感染による胆嚢炎は否定的であり、症状や所見を一元的に考えると治験薬による肝機能障害とアミラーゼ増加であったと判断できる。 リパーゼ増加についても肝機能障害やアミラーゼ増加と同様、休薬後に自然と回復したため因果関係があると判断する。
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	4[redacted] 歳／男性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	肺臓炎／Grade 2／回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	便秘、末梢性感覚ニューロパチー、血中アルカリホスファターゼ増加、腫瘍熱、咳嗽、喘息、高眼圧症		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Rabeprazole sodium、Codeine phosphate、Tocopheryl acetate、Mecobalamin、Budesonide;Formoterol fumarate、Carteolol hydrochloride;Latanoprost、Flurbiprofen、Bilastine、Olopatadine hydrochloride、Tandospirone citrate		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg 投与開始。 Day 8：問題となる有害事象もなくプロトコールに従い、本剤 180 mg へ増量。 Day 56：播種状紅斑丘疹型薬疹 Grade 3 にて本剤休薬 Day 70：播種状紅斑丘疹型薬疹 Grade 0 へ回復したため本剤再開判断。休薬期間が 14 日を超えたため、プロトコールに従い 90 mg から服用再開とした。 Day 72：患者より電話連絡あり。息切れ、咳の訴えにて来院指示。CT 検査上、両肺にすりガラス陰影あり、肺臓炎 Grade 2 と考え精査加療目的で緊急入院とした。呼吸不全を認めなかったことから、治験薬休薬の上、経過観察をすることとした。 Day 79：自覚症状は改善。CT 検査実施し、両肺のすりガラス陰影の消退を確認		

	できたため、肺臓炎 Grade 0 へ回復と判断した。治験薬は Day 80 から投与再開とした。
治験責任医師の見解	治験薬再開後の事象であり、既知事象であること。治験薬の休薬で改善したことから因果関係はありと判断する。
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であり、時間的な関連を有するが、他要因に関する詳細は得られていない。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	8[redacted] 歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血栓症／Grade 2／軽快		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	骨粗鬆症、不眠症、三叉神経痛、そう痒症、筋骨格痛、アレルギー性結膜炎、季節性アレルギー、高血圧、肝炎、四肢痛		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Gabapentin、Ambroxol hydrochloride、Codeine phosphate、Etizolam、Esomeprazole magnesium、Metoclopramide、Zolpidem tartrate、Felbinac、Heparinoid、Betamethasone dipropionate、Nutrients nos		
経過・処置	Day -19：治験エントリー前の Day -19 の CT では血栓はなかった。 Day 1：本剤内服開始（90 mg/日）。 Day 8：血圧 172/81 と高値。本剤は休薬とした。 頸部痛の訴えあり。超音波検査実施、頸部静脈血栓と診断。 抗凝固療法（リクシアナ）開始。 Day 10：CT 実施。上大静脈にも血栓を認めた。事象名を「頸部静脈血栓症」から「血栓症」へ変更する。 Day 11：下肢静脈超音波実施。下肢に血栓なし。 Day 24：頸静脈超音波実施。血栓縮小。 Day 28：頸部痛消失、自覚症状なし。血圧不安定で治験薬の再開ができず。被験者から治験同意撤回の申し出あり。転帰を軽快とする。 Day 29：次治療（セリチニブ）開始。		
治験責任医師の見解	頸部痛は治験薬投与前には認められず、治験薬投与後 1 週間で出現している。治験薬との因果関係を否定する根拠がないため、因果関係はありと判断した。 入院下での治療が必要であり入院の延長となるため重篤と判断した。		
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であるが、他要因に関する詳細は得られていない。		

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	3[redacted] 歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートサブコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	血中インスリン増加／Grade 1／回復 肺臓炎／Grade 1／未回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	不眠症		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	＜血中インスリン増加＞ Prednisolone、Ursodeoxycholic acid、Rilmazafone hydrochloride、Aprepitant、Clostridium butyricum、Teprenone、Granisetron Hydrochloride、 ＜肺臓炎＞ Ursodeoxycholic acid、Rilmazafone hydrochloride、Lorazepam、Sodium gualenate hydrate、Dexamethasone、Pyridoxal phosphate、Riboflavin tetrabutyrate		
経過・処置	＜血中インスリン増加＞ Day 1：本剤 90 mg 錠 1 日 1 回 1 錠を投与開始。 Day 9：本剤 180 mg 錠 1 日 1 回 1 錠に増量。被験者が誤認識し 2 錠内服する。		

	Day 16：被験者来院時、担当 CRC が服薬日誌の記載を確認。Day 9～Day 15 の間、服薬数の記載欄に「90 mg 2 錠」と記載されており、被験者から 1 日 1 回 2 錠内服していたことを聴取した。被験者は、90 mg のボトルを処方されたと思い込んでおり、180 mg へ増量するため、2 錠ずつ内服しなければならないと誤って認識していたとのことであった。依頼者と協議の上、安全性に問題ないと判断し、180 mg 1 日 1 回 1 錠にて投与継続。院内で内服し、帰宅。 Day 17：被験者に主治医が電話にて状態を確認。著変なく、経過観察。 Day 18：10 時ごろ主治医が電話にて被験者に著変がないことを確認したが、Day 15 の 6 時間絶食後の中央検査結果でインスリン増加（Grade 1）をみとめた。同一時間の血糖は 97 mg/dl であった。治験薬の過量投与歴があるため、被験者の安全性を考慮し経過観察のため入院とした。入院時採血および胸部 X 線検査の結果、臨床的に意義のある異常はみとめなかった。 Day 22：院内採血にて、インスリン 11.7 μU/ml、血糖 89 mg/dl（早朝空腹時）。インスリン値は基準値外であるが、そのほか臨床症状なし。 Day 23：著変なく、退院となる。 Day 25：依頼者と協議の上、治験薬 180 mg にて再開。 Day 29：C2D1 実施。中央検査結果でインスリン 14.7 μU/ml。（2 日後結果判明） Day 43：規定外来院。安全性確認のため医師判断で、中央検査にインスリン提出。 Day 46：中央検査結果判明し、インスリン 8.2 μU/ml と正常値に回復。転帰を回復と判断。 ＜肺臓炎＞ Day 169：C7D1 の検査として臨床検査、胸部 CT 検査を事前に実施。 Day 170：C7D1 診察来院。胸部 CT 検査の結果、肺臓炎を疑いプロトコールに従って休薬とする。 Day 183：肺臓炎疑いの経過フォローのため胸部 CT 検査実施。 Day 184：肺臓炎はほぼ消失で軽快と判断。治験依頼者と協議の上、本剤 90 mg にて投与再開とした。 Day 191：胸部レントゲンにて経過に悪化は見られず、本剤 180 mg に増量とした。 Day 225：C9D1 の検査として臨床検査、胸部 CT 検査を事前に実施。 Day 226：C9D1 診察来院。胸部 CT 検査の結果、新たな肺炎像を確認。症状は軽微であることから通常臨床では投与継続可能な程度であると判断。投与継続とした。
治験責任医師の見解	＜血中インスリン増加＞ 治験薬概要書より、本剤との因果関係は明らかである。 ＜肺臓炎＞ 経過が早く、薬剤性肺炎はほぼ疑われず、鑑別としてサイトロメガロウイルスや気管支炎なども可能性の 1 つとして考えられるが、症状が軽症すぎるため鑑別は不可能であった。治験薬との因果関係あり。
治験依頼者の見解	＜血中インスリン増加＞ 本治験薬投与後の事象発現であるが、過量投与による影響も考えられる。 ＜肺臓炎＞ 本治験薬投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted] 歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	呼吸困難／Grade 4／未回復 肺障害／Grade 3／未回復 ストレス心筋症／Grade 3／軽快		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	高血圧、糖尿病、パニック障害、咳嗽		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	＜呼吸困難・肺障害＞ Amlodipine besilate、Valsartan、Sitagliptin phosphate monohydrate、Torasemide、Paroxetine hydrochloride hemihydrate、Ipragliflozin l-proline、Ascorbic acid;Calcium		

	pantothenate;Cyanocobalamin;Ergocalciferol;Folic acid;Nicotinamide;Pyridoxine hydrochloride;Retinol palmitate;Riboflavin;Thiamine mononitrate;Tocopheryl acetate、Carbocisteine、Ambroxol hydrochloride、Loxoprofen sodium dihydrate、Rebamipide、Ketoprofen、Rilmazafone hydrochloride ＜ストレス性心筋症＞ Amlodipine besilate、Valsartan、Sitagliptin phosphate monohydrate、Torasemide、Paroxetine hydrochloride hemihydrate、Ipragliflozin l-proline、Carbocisteine、Ambroxol hydrochloride、Loxoprofen sodium dihydrate、Rebamipide、Ketoprofen、Hydroxyzine embonate、Morphine hydrochloride
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg/日投与開始。 Day 3：労作時呼吸困難（Grade 1）あり、酸素吸入（2L）開始。 Day 8：本剤 180 mg/日へ増量。 Day 15：呼吸困難改善傾向 Day 43：右頸部リンパ節腫脹と呼吸困難増悪のため規定外来院。胸部 X 線、CT 検査実施。原病増悪を認め PD 判定となり治験中止と判断。次治療開始まで本剤 180 mg/日は継続。 Day 46：気管支鏡検査実施。 Day 51：呼吸困難増悪（Grade 2）の連絡があり酸素吸入（3L）へ増量を指示。 Day 52：呼吸困難増悪のため次治療までの一時的緩和目的にて入院。酸素吸入（安静時 3L、労作時 4L）継続。EOT 検査実施。 Day 58：呼吸困難自覚症状および胸部 X 線改善傾向。治験依頼者に確認の上、翌日の次治療開始を延期とし、本剤 180 mg/日を継続。 Day 59：治験継続を決定。 Day 60：呼吸困難（Grade 2）自覚症状改善傾向であり軽快と判断し、退院。治験継続のため、Day 52 実施の EOT 検査は規定外検査へ Visit を変更。 Day 63：起床後、呼吸困難（Grade 3）増悪し緊急入院。酸素吸入（5L）導入中。胸部 X 線検査、採血実施。両肺野の透過性低下増悪あり。白血球数 13.3、CRP 8.86 と増加。酸素吸入（7L）へ増量、モルヒネ塩酸塩注射液投与開始。 Day 64：治験中止、Day 65 より次治療開始予定。EOT 検査実施。胸部 X 線および CT 検査にて両肺にすりガラス状陰影を認め、薬剤性肺障害（Grade 3）と診断。注射用ソル・メルコート投与開始（PSL 1000 mg/日、ステロイドパルス療法）。心電図で ST 変化あり、CPK 704（再検査値 789）と上昇、トロポニン T（＋）。冠動脈疾患疑いのため、他院循環器内科に緊急搬送。たこつぼ型心筋症（Grade 3）の可能性が高いと診断され、入院での経過観察となった。 薬剤性肺障害に対してはソル・メルコート（ステロイドパルス療法）を継続。 Day 65：他院にてたこつぼ型心筋症と診断。ハンプ投与開始。他院より当院に転院、循環管理のため HCU に入室。ハイフローセラピー開始。SpO_2 95%前後。 Day 67：発作性心房細動（Grade 2）出現、ジゴキシン投与し、回復。ヘパリン投与開始。PSL 500 mg/日に漸減。 Day 70：左心機能改善傾向。ジゴキシン終了。CPK 122（Grade 0）。ハイフローセラピー終了。酸素吸入（5L）導入。PSL 250 mg/日に漸減。 Day 71：心電図陰性 T 波改善、ハンプ終了。たこつぼ型心筋症は軽快。酸素化改善、SpO_2 98%。HCU より一般病棟へ転棟。 Day 73：酸素吸入（4L）で SpO_2 94～97%。PSL 125 mg に漸減。 Day76：PSL 60 mg に漸減。 Day 80：単純 CT 検査実施。 Day 84：Day 80 CT 検査にて肺の陰影改善。PSL 漸減後も症状安定しており薬剤性肺障害（Grade 3）は軽快と判断。 本日より次治療としてジカディアカプセル 150 mg（450 mg/日）開始。 Day 85：酸素吸入（5L）で SpO_2 93～98%。 Day 86：酸素吸入（5L）で SpO_2 90%台前半、胸部 X 線は著変なし。 Day 87：酸素吸入（7L）で SpO_2 90%台前半、酸素化悪化傾向。 Day 88：酸素吸入（7L）で SpO_2 80～90%台前半、胸部 X 線にて両肺の透過性低下。ステロイドパルス療法再開（PSL 1000 mg/日）。 Day 89：酸素吸入（14L）で SpO_2 88～93%、呼吸困難増悪（Grade 4）。ジカディアカプセル 150 mg 1 カプセルしか内服できず。 Day 90：酸素吸入（15L）で SpO_2 90%程度。経口摂取困難、ジカディアカプセル

	150 mg 内服できず。 Day 91：酸素吸入（17L）で SpO_2 90%程度。PSL 500 mg/日に漸減。薬剤性肺障害（Grade 3）の転帰を再考、未回復に変更。 Day 92：酸素吸入（15L）で SpO_2 80%台前半。 Day 93：原疾患の進行により死亡。
治験責任医師の見解	＜呼吸困難＞ 治験薬投与 2 日目より原疾患の悪化に伴う呼吸困難があったが、治験薬（ブリグチニブ）180 mg/日に増量後、一旦改善傾向であった。画像検査での原疾患増悪に伴い呼吸困難も増悪していることより、本事象は原疾患の増悪によるものであり、治験薬および治験手順との因果関係は否定できると判断した。 その後、別途、薬剤性肺障害（Grade 3）を SAE 報告としたことにより、本事象の治験薬との因果関係について再考し、「関連なし」から「関連あり」に変更した。 ＜肺障害＞ 本剤の早期臨床開発において、投与初期に中等度及び重度の肺臓炎を含む肺関連事象が報告されていることより、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。 ＜ストレス性心筋症＞ 本事象は様々なストレスに伴い発症することが知られているが、治験薬投与中に発現した事象であること、薬剤性肺障害と同時期に発現していることより、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。
治験依頼者の見解	呼吸困難については、本治験薬投与後の事象発現であるが、基礎疾患等の影響も考えられる。 肺障害については、本治験薬投与後の事象発現であるが、他要因に関する詳細は得られていない。 ストレス心筋症については、本治験薬投与後の事象発現であるが、原疾患や合併症の影響も考えられる。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	5[redacted]歳／男性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	肺臓炎／Grade 1／回復 肺臓炎／Grade 2／回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	憩室炎、結腸直腸癌		
合併症	不眠症、高血圧、うつ病、腰部脊柱管狭窄症、筋痙縮		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Rebamipide、Allopurinol、Bacillus mesentericus;Clostridium butyricum;Enterococcus faecalis、Lornoxicam、Pregabalin、Limaprost alfadex、Alprazolam、Nitrazepam、Loxoprofen sodium dihydrate、Amlodipine besilate;Irbesartan、Brotizolam、Glycyrrhiza spp. root;Paeonia lactiflora root		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg 投与開始。 Day 8：問題となる有害事象もなくプロトコールに従い、本剤 180 mg へ増量。 Day 115：Day 114 の CT にて両肺にすりガラス影認められ、肺臓炎 Grade 1 と判断。治験薬休薬した。 Day 125：CT 検査にて Grade 0 へ回復と判断した。プロトコールの規定に従い、減量なしにて治験薬投与再開とした。 Day 127：Day 126 より呼吸困難感があると連絡あり、来院指示した。来院時 SpO_2 88~90%。胸部レントゲン上、両側下肺野中心に気道透過性低下あり。CT 検査においても両肺にびまん性に間質陰影増強認められた。肺臓炎 Grade 2 として入院での精査、加療が必要と判断した。プレドニン 80 mg 開始。 Day 132：CT 検査にて改善認められ、肺臓炎 Grade 0 へ回復と判断。 Day 133：プレドニン 40 mg へ漸減。 Day 136：プレドニゾロン 30 mg Day 140：経過良好にて退院。		

治験責任医師の見解	一度肺臓炎 Grade 1 を起こしており、投与再開後である経過から治験薬との関連を強く疑う。ステロイド開始にて効果が見られた経過から、薬剤性の肺臓炎にて矛盾しない。治験手順との因果関係はなし。
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted]歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	肺臓炎／Grade 3／軽快（追跡調査では回復に変更）		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	子宮筋腫、卵巣新生物、腎癌、胃潰瘍、大腸ポリープ、虫垂炎		
合併症	うつ病、坐骨神経痛、造影剤アレルギー、血中クレアチニン増加、便秘、椎間板突出		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Fluvoxamine maleate、Mosapride citrate、Etizolam、Cyanocobalamin;Octotiamine;Pyridoxine hydrochloride;Riboflavin、Famotidine、Magnesium oxide、Sennoside a+b calcium		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg/日で内服開始。 Day 8：本剤 180 mg/日へ増量。 Day 15：C1D15 の評価のため来院。Day 12 より感冒症状があり、市販の総合感冒薬を服用していたが症状改善なく、Day 14 より倦怠感が増強したと報告あり。自宅での体温は 37.0℃とのこと。来院時体温：38.5℃、SpO_2：90%（room air）労作時呼吸苦あり。血液検査で CRP：28.72 mg/dL、白血球：19700 /μL と高値。プロカルシトニン：0.5 ng/mL（基準値：0.0 - 0.5 ng/mL）、KL-6：334 U/mL（基準値：0 - 500 U/mL）。治験での規定の検査に追加し、胸部レントゲン・胸部単純 CT 検査実施。胸部レントゲン・胸部単純 CT：左下葉優位だが、びまん性すりガラス影あり薬剤性肺炎の疑いにて、精査加療目的で入院とした。血液培養献体、喀痰検体を提出。血液ガス分析実施、pO_2：50.5 mmHg 低酸素血症あり酸素経鼻 1L で開始。治験薬の投与は本日分から休薬とした。BAL（気管支肺胞洗浄）実施、洗浄液を培養検体として提出。細菌性肺炎も視野に、アジスロマイシン、セフトリアキソンナトリウム開始。グラム染色検査では有意な菌を認めず、ステロイドパルスを開始（mPSL：1000 mg/日）。 Day 16：体温：36 度台。SpO_2：90%台前半（酸素経鼻 1～2L）。 Day 18：血液検査 CRP：9.34 mg/dL、白血球：15100/μL、プロカルシトニン：0.1、SP-D：123.0。ステロイド減量（mPSL：50 mg/日）。酸素オフ、SpO_2：98%（room air）、体温 36℃台。BAL 結果：細胞数 51000/mL、好中球：36%、好酸球：20%、肺胞大食細胞：36%、有意な菌を検出せず。 Day 21：血液検査 CRP：2.48 mg/dL、白血球：12500/μL、プロカルシトニン：0.1 未満。胸部単純 CT 実施。所見：両側肺野陰影は著明に改善。 Day 23：BAL にて有意な菌を認めなかったこと、ステロイド治療が奏効したことから薬剤性肺臓炎と判断。プロトコールの規定に則り、本剤は中止とした。ステロイド減量（mPSL：40 mg/日）。今後、ステロイドを漸減中止していく予定。 Day 26：ステロイド減量（mPSL：30 mg/日）。 Day 28：血液検査 CRP：0.23 mg/dL、白血球：12000/μL。 Day 29：ステロイド減量（mPSL：25 mg/日）、内服へ変更。 Day 31：血液検査 CRP：0.10 mg/dL、白血球：12100/μL、胸部レントゲン：肺野陰影改善維持。 Day 32：ステロイドを内服に切り替えることができ、かつ投与量も 30 mg/日未満となったこと、酸素投与の必要がないことから本事象を軽快と判断し、退院とした。引き続き外来診察でステロイドを漸減中止していく予定。 Day 33：PSL：20 mg/日へ減量。 Day 37：PSL：15 mg/日へ減量。 Day 38：外来受診。CRP：0.05 mg/dL、白血球：13100/μL、胸部レントゲン：肺野陰影は改善維持。 Day 42：PSL：10 mg/日へ減量。		

	Day 52：外来受診。CRP：0.82 mg/dL、白血球：10800/μL、胸部レントゲン：すりガラス影消失。PSL：7.5 mg/日へ減量。 Day 66：PSL：5 mg/日へ減量。 Day 73：外来受診。CRP：1.44 mg/dL、白血球：11100/μL。SpO_2：98%、胸部レントゲン：肺野陰影改善維持。本事象を回復と判断した。ステロイドは漸減し、5 mg/日で内服中。今後ステロイドは中止とする予定。
治験責任医師の見解	プロカルシトニン軽度上昇あり細菌性肺炎も否定できなかったものの、両側全肺野のすりガラス陰影であり、気管支肺胞洗浄液からも有意菌が検出されなかったこと、ステロイド治療に反応して陰影や呼吸状態の改善が得られていることから薬剤性肺臓炎で確定診断とした。治験薬開始前は陰影を認めなかったことから、治験薬との因果関係を強く疑う。
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	5[redacted]歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートサブコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	腹痛／Grade 3／回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	上咽頭炎		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Alfacalcidol、Aspartate calcium、Lansoprazole、Triamcinolone acetonide、Denosumab、Loperamide hydrochloride、Glycyrrhiza spp. root;Paeonia lactiflora root、Paracetamol、Heparinoid		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg/日投与開始 Day 8：プロトコールに従い本剤を 180 mg/日に増量。 Day 143：脇腹が痛くなり救急要請、近医に入院した。各種検査を実施したが原因不明であった。ソセゴン 7.5 mg 静注、ソセゴン 45 mg 静注を実施したところ嘔気・全身のしびれなどがあり投与を中止、アセリオ 1000 mg 静注に切り替えた。ジクロフェナク Na 坐剤（50 mg）にて痛みは改善した。 Day 144：因果関係が不明のため、治験薬は休薬とした。 Day 146：患者が退院した。 Day 147：上記の情報を入手した。Grade 3 の腹痛と判断した。症状が改善しているため、本剤を再開した。その後患者から腹痛が継続している旨連絡があり、再度休薬を判断した。 Day 154：患者を診察し、症状が落ち着いているため回復と判断、治験薬投与を再開した。再考の結果治験薬との因果関係ありと判断した。		
治験責任医師の見解	本事象は、当初尿管結石や感染を疑い治験薬との因果関係はないと判断していた。しかし結石は否定的であり、他に疑われる理由もないこと、治験薬を休止して本事象が軽快したことから、因果関係があると判断する。		
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であり、時間的関連性を有する。		

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted]歳／男性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	過敏症／Grade 3／未回復（追跡調査では回復に変更）		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	骨肉腫		
合併症	－		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Zoledronic Acid、Dextromethorphan hydrobromide、Telmisartan、Amlodipine besilate、Betamethasone sodium phosphate、Bilastine、Codeine phosphate		
経過・処置	Day 1：本剤投与開始（90 mg QD） Day 8：本剤増量（180 mg QD）		

	Day 96：10 日前より目の奥の違和感があり、2～3 日前から手背の発赤が出現した。前日から顔面浮腫が出現し、本日も症状持続しており、当院受診。嗄声を認めたため、耳鼻科コンサルトし、咽頭浮腫を認めないこと確認した。原因不明であるが、アナフィラキシー反応時に準じた対応が必要との判断により、入院管理となった。リンデロン 4 mg の点滴投与開始。治験薬は本日より休薬。 Day 98：アレルギー反応出現の直近に開始したコデインリン酸塩散 1%（Day 86 開始）、ノルバスク錠 5 mg（Day 83 開始）も被疑薬に該当すると判断し、一旦中止。リンデロン 4 mg 投与終了。 Day 100：アレルギー反応の被疑薬であるコデインリン酸塩散 1%、ノルバスク錠 5 mg、本剤 180 mg を DLST 検査に提出。 Day 102：顔面の浮腫は消退、手背の発疹は消失している。 Day 105：造影 CT にて PD の判断。治験中止。 Day 108：DLST（Day 100）結果確認。①Brigatinib 陽性率 152%：陰性 ②アムロジピン 170%：陰性 ③コデイン酸塩酸 110%：陰性（陰性：陽性率 179%以下、疑陽性：180-199%、陽性 200%以上） Day 119：症状消失、アレルギー反応に対して、Day 98～処方していたトランサミン、アレロックも終了となり、本日にて回復と判断した。
治験責任医師の見解	治験薬内服中に生じた事象で、かつ、他の断定できる原因を指摘できないため、本事象の治験薬との因果関係を否定できないと判断した。
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であるが、併用薬等の影響も考えられる。

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	6[redacted]歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	肺臓炎／Grade 2／回復		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	便秘、歯周炎、皮膚乾燥、ほてり		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Ketoprofen、Heparinoid、Sennoside a+b calcium、Magnesium oxide、Amlodipine besilate、Telmisartan、Garenoxacin mesilate		
経過・処置	Day 1：本剤 90 mg/日開始。 Day 8：プロトコル規定に従い本剤 180 mg/日に増量 Day 16：高血圧（Grade 3）により本剤休薬。 Day 27：本剤 120 mg/日に減量し再開。 Day 32：Day 28 より 37.0°C 台の発熱、咳嗽を主訴に来院。来院時体温：36.8°C、SpO_2 97%、呼吸数：18 回／分、胸部 X 線画像上は明らかな肺炎像なし。採血結果炎症反応上昇あり、ジェニナック服薬開始。 Day 34：患者より電話連絡あり。Day 34 夜間 38.7°C の発熱あり、その後自然に解熱。咳嗽は軽減しており、自覚症状は改善傾向。 Day 35：経過フォローのため来院。来院時体温：36.4°C、SpO_2 97%、呼吸数：16 回／分。採血結果、炎症反応は横ばい。胸部単純 CT 施行し、肺臓炎（Grade 2）疑い。本剤休薬。ジェニナック投与継続。 Day 39：来院時体温：35.3°C、SpO_2 98%、呼吸数：18 回／分。自宅でも発熱なく咳嗽はほぼ改善。採血結果、炎症反応改善みられジェニナック中止。 Day 42：胸部単純 CT 施行。両側上葉の斑状・スリガラス陰影は改善認め、回復と判断。本剤 90 mg/日に減量し再開。経過中、膿性痰を認めるなど感染を示唆する所見も認め、感染症なのか薬剤性肺炎なのかの断定は困難であり、事象名は肺臓炎疑いのままとした。		
治験責任医師の見解	治験薬治療中に発現した薬剤性肺臓炎を疑わせる胸部 CT 上両側上葉の斑状・スリガラス陰影であり、治験薬との因果関係はありと判断する。		
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であるが、他要因に関する詳細は得られていない。		

被験者番号	[redacted]	人種	日本人
年齢／性別	3[redacted]歳／女性	パート／コホート	再燃例対象拡大パートメインコホート
重篤な有害事象（MedDRA 基本語）／重症度／転帰	間質性肺疾患／Grade 2／未回復（追跡調査では回復に変更）		
対象疾患	*ALK* 融合遺伝子陽性 NSCLC		
既往歴	－		
合併症	頻脈、不眠症、便秘、腫瘍疼痛、頭痛、倦怠感、アレルギー性鼻炎		
重篤な有害事象の発現時の併用薬	Magnesium oxide、Loxoprofen sodium dihydrate		
経過・処置	Day 1：投与開始。 Day 220：規定 CT 検査実施。 Day 225：Cycle 9 Day 1 のため来院。CT にて両肺に斑状陰影を認め、間質性肺炎と診断。治験薬休薬。発熱、息切れ等の自覚症状はなし。 Day 233：経過観察来院。胸部レントゲン実施。陰影改善。自覚症状もなし。 Day 239：経過観察来院。胸部 CT 実施。前肺野にモザイク状、非区域性に陰影あり、改善認めず。ステロイド治療開始考慮。また、頭痛、嘔吐、倦怠感みとめ頭部 MRI 施行。脳転移増大をみとめ、病勢進行と判断。治験中止。 Day 244：脳浮腫予防目的にてステロイド内服開始（ベタメタゾン錠：2 mg/日）。 Day 254：次治療開始（ローブレナ錠：100 mg/日）。 Day 280：胸腹部 CT 施行。陰影改善。 Day 281：経過観察来院。自覚症状なし、回復と判断。		
治験責任医師の見解	本事象は治験薬投与後に発現しており、発現日の直近で新たな薬剤の使用もなく、また、発熱がないことや臨床検査結果（CRP）から感染症も否定的であるため、治験薬との因果関係ありと判断した。		
治験依頼者の見解	本治験薬投与後の事象発現であるが、他要因に関する詳細は得られていない。		