

アルンブリグ錠 30mg

アルンブリグ錠 90mg

に係る

医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、武田薬品工業株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

武田薬品工業株式会社

アルンブリグ錠 30mg、アルンブリグ錠 90mgに係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	アルンブリグ錠 30mg アルンブリグ錠 90mg	有効成分	ブリグチニブ
製造販売業者	武田薬品工業株式会社	薬効分類	87429
提出年月		令和4年3月	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
間質性肺疾患	3	徐脈	3	なし	8
		肝機能障害	4		
		膵炎	5		
		視覚障害	5		
		胚・胎児毒性	6		
		QT 間隔延長	6		
		肝機能障害患者における安全性	7		
		腎機能障害患者における安全性	8		
1.2 有効性に関する検討事項					
なし					8

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査「非小細胞肺癌」	9
日本人 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした第2相試験より継続する製造販売後臨床試験（Brigatinib-2001 試験）	9
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
なし	11

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（アルンブリグ錠を投与する際の留意事項）の作成及び提供	12
患者向け資材（アルンブリグによる治療を受ける患者さんへ）の作成及び提供	12

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和4年3月15日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事長 殿

住所：大阪府中央区道修町四丁目1番1号

氏名：武田薬品工業株式会社

代表取締役社長 クリストフ ウェバー

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2021年1月22日	薬効分類	87429
再審査期間	8年	承認番号	①30300AMX00027000 ②30300AMX00028000
国際誕生日	2017年4月28日		
販売名	①アルンブリグ錠 30 mg ②アルンブリグ錠 90 mg		
有効成分	ブリグチニブ		
含量及び剤型	①1錠中ブリグチニブとして 30 mg を含有するフィルムコーティング錠 ②1錠中ブリグチニブとして 90 mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはブリグチニブとして、1日1回 90 mg を7日間経口投与する。その後、1日1回 180 mg を経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日

令和3年12月27日

変更内容の概要：

1. 「2.医薬品安全性監視計画の概要」及び「4.リスク最小化計画の概要」において、『市販直後調査』及び『市販直後調査による情報提供』を削除。
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の『市販直後調査』及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の『市販直後調査による情報提供』において「実施状況」を変更。

変更理由：

- 1.、2. 市販直後調査が終了したため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
間質性肺疾患	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内第2相試験の Brigatinib-2001 試験（以下、2001 試験）では、肺臓炎が 6.9%（5/72 例）〔Grade 3 以上は 1.4%（1/72 例）〕及び間質性肺疾患が 1.4%（1/72 例）（いずれも Grade 1 又は Grade 2）みられた。</p> <p>海外第2相試験の AP26113-13-201 試験（以下、201 試験）では、肺臓炎が 6.4%（14/219 例）〔Grade 3 以上は 3.2%（7/219 例）〕及び間質性肺疾患が 0.9%（2/219 例）（いずれも Grade 1 又は Grade 2）みられた。</p> <p>海外第3相試験の AP26113-13-301 試験（以下、301 試験）では、アルンブリグ錠（以下、本剤）群で肺臓炎が 3.7%（5/136 例）〔Grade 3 以上は 1.5%（2/136 例）〕及び間質性肺疾患が 2.2%（3/136 例）〔Grade 3 以上は 1.5%（2/136 例）〕みられた。クリゾチニブ群では肺臓炎が 2.2%（3/137 例）〔Grade 3 以上は 0.7%（1/137 例）〕及び間質性肺疾患が 0%（0/137 例）みられた。</p> <p>いずれの臨床試験でも肺毒性が一定の発現割合で報告されていること及び未分化リンパ腫キナーゼ（以下、ALK）を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤（以下、ALK-TKI）の重要なリスクとして間質性肺疾患が知られており、添付文書等にて注意喚起されていることから、間質性肺疾患を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*データカットオフ日〔2001 試験：2020 年 1 月 22 日、201 試験：2017 年 9 月 29 日、301 試験：2019 年 6 月 28 日〕（以下、同様）</p> <p>*201 試験：A 群（本剤 90 mg QD、経口投与）及び B 群〔本剤 180 mg QD（90 mg QD で 7 日間投与後に増量）、経口投与〕にランダム化され、本剤を投与された 219 例の結果を記載（以下、同様）</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>一般使用成績調査において、使用実態下の本剤投与による間質性肺疾患の発現に影響を及ぼすリスク因子を探索するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（アルンブリグ錠を投与する際の留意事項）の作成及び提供 2. 患者向け資材（アルンブリグによる治療をうける患者さんへ）の作成及び提供 <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択、発現に注意が必要な副作用及びその症状並びに対策等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>	
重要な潜在的リスク	
徐脈	

<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2001 試験では、徐脈関連事象が 0% (0/72 例) であった。</p> <p>201 試験では、徐脈関連事象が 5.5% (12/219 例) (いずれも Grade 1 又は Grade 2) みられた。</p> <p>301 試験では、徐脈関連事象が本剤群で 11.8% (16/136 例) [Grade 3 以上は 0.7% (1/136 例)] みられ、そのうち 2 例は本剤の投与中止に至った。クリゾチニブ群では徐脈関連事象が 23.4% (32/137 例) (いずれも Grade 1 又は Grade 2) みられた。</p> <p>海外臨床試験で徐脈が一定の発現割合で報告されているが、その大半は Grade 1 又は Grade 2 であった。しかしながら、本剤の投与中止に至った例も報告されていること及び添付文書等にて重大な副作用として注意喚起している既存の ALK-TKI もあることから、徐脈を重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の海外臨床試験でみられた徐脈は、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であったことから、現時点では、自発報告及び文献調査等を通じた情報収集を行うため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため。</p>
<p>肝機能障害</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2001 試験では、肝機能障害関連事象が 41.7% (30/72 例) [Grade 3 以上は 4.2% (3/72 例)] みられた。</p> <p>201 試験では、肝機能障害関連事象が 24.7% (54/219 例) [Grade 3 以上は 2.7% (6/219 例)] みられた。</p> <p>301 試験では、肝機能障害関連事象が本剤群で 33.8% (46/136 例) [Grade 3 以上は 8.8% (12/136 例)] みられた。クリゾチニブ群では肝機能障害関連事象が 43.8% (60/137 例) [Grade 3 以上は 15.3% (21/137 例)] みられた。</p> <p>いずれの臨床試験でも、肝機能障害関連事象は一定の発現割合でみられているが、その大半は Grade 1 又は Grade 2 であった。しかしながら、上記の臨床試験及びそれ以外の臨床試験において、本剤との因果関係ありと判断された重篤な事象がみられていること及び既存の ALK-TKI では肝機能障害との関連を示唆する報告 (Liu B. et al. Oncotarget. 2018,9(10),9480-9488) があることを踏まえ、肝機能障害を重要な潜在的リスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤の国内外の臨床試験では、本剤と関連ありと判断された重大な肝機能障害関連事象はほとんどみられていないことから、現時点では、自発報告及び文献調査等を通じた情報収集を行うため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

	<p>【内容】 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため。</p>
膵炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2001 試験では、リパーゼ及びアミラーゼ増加の有害事象が 50.0% (36/72 例) [Grade 3 以上は 15.3% (11/72 例)] 見られた。</p> <p>201 試験では、アミラーゼ増加、高アミラーゼ血症、リパーゼ増加及び高リパーゼ血症の有害事象が 21.5% (47/219 例) [Grade 3 以上は 6.4% (14/219 例)] 見られた。</p> <p>301 試験では、アミラーゼ増加、高アミラーゼ血症及びリパーゼ増加の有害事象が本剤群で 26.5% (36/136 例) [Grade 3 以上は 16.9% (23/136 例)] 見られた。クリゾチニブ群ではアミラーゼ増加、高アミラーゼ血症、リパーゼ増加及び高リパーゼ血症が 19.0% (26/137 例) [Grade 3 以上は 7.3% (10/137 例)] 見られた。</p> <p>いずれの臨床試験でも膵炎はみられていないものの、アミラーゼ及びリパーゼの増加は一定の発現割合で見られていること、本剤の減量又は休薬に至った例が多く見られたこと、上記の臨床試験以外の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係ありと判断された重篤な事象が見られていること及び既存の ALK-TKI では添付文書等にて膵炎に関して注意喚起しているものがあることを踏まえ、膵炎を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本剤の国内外の臨床試験では膵炎と診断された報告はないことから、現時点では、自発報告及び文献調査等を通じた情報収集を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため。</p>
視覚障害	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2001 試験において、視覚障害関連事象が 9.7% (7/72 例) (いずれも Grade 1 又は Grade 2) 見られた。</p> <p>201 試験では、視覚障害関連事象が 17.8% (39/219 例) [Grade 3 以上は 1.4% (3/219 例)] 見られた。</p> <p>301 試験では、視覚障害関連事象が本剤群で 14.0% (19/136 例) (いずれも Grade 1 又は Grade 2) 見られた。クリゾチニブ群では視覚障害関連事象が 54.7% (75/137 例) [Grade 3 以上は 0.7% (1/137 例)] 見られた。</p> <p>ラットを用いた反復投与毒性試験において、最大臨床用量 (180 mg/日) におけるブリグチニブの曝露量 (AUC) の約 0.6 倍の曝露量で非回復性の白内障及び網膜変性がみられた。また、既存の ALK-TKI では添付文書等にて視力障害に関して注意喚起しているものがある。</p>

	<p>いずれの臨床試験でも、視覚障害関連事象は一定の発現割合でみられており、最も多く報告されたのは霧視であった。その大半は Grade 1 又は Grade 2 であったものの、上記の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本剤との因果関係ありと判断された重篤な事象がみられていること及び非臨床試験において非回復性の白内障及び網膜変性がみられたことを踏まえ、視覚障害を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本剤の国内外の臨床試験でみられた本剤と関連ありと判断された視覚障害は、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であったことから、現時点では、自発報告及び文献調査等を通じた情報収集を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「11.2 その他の副作用」及び「15.2 非臨床試験に基づく情報」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため。</p>
<p>胚・胎児毒性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、最大臨床用量（180 mg/日）におけるブリグチニブの曝露量（AUC）の約 0.5 倍の曝露量で胎児重量の低値及び骨格変異が、約 0.8 倍の曝露量で吸収胚数及び着床後死亡率の増加並びに奇形（外表、内臓及び骨格）が認められている。</p> <p>これまでに妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、臨床データは極めて限定的であるため、本剤投与によるヒト胎児への影響を明確に結論付けることは困難である。</p> <p>以上の理由により、胚・胎児毒性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 実臨床下では妊婦への使用頻度は高くないと考えられ、妊婦を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、自発報告及び文献調査等での国内外の知見の収集に努めるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「9.5 妊婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、非臨床試験で得られている情報を提供するため。</p>
<p>QT 間隔延長</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p>

	<p>2001 試験 では、心電図 QT 延長が 1.4% (1/72 例) [Grade 3 以上は 1.4% (1/72 例)] みられた。</p> <p>201 試験では、心電図 QT 延長が 5.0% (11/219 例) [Grade 3 以上は 0.9% (2/219 例)] みられた。</p> <p>301 試験では、心電図 QT 延長が本剤群で 5.1% (7/136 例) [Grade 3 以上は 1.5% (2/136 例)] みられた。クリゾチニブ群では心電図 QT 延長が 5.8% (8/137 例) (いずれも Grade 1 又は Grade 2) みられた。</p> <p>いずれの臨床試験でも、心電図 QT 延長は一定の発現割合でみられているが、その大半は Grade 1 又は Grade 2 であった。しかしながら、添付文書等にて重大な副作用として注意喚起している既存の ALK-TKI もあることから、心電図 QT 延長を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 本剤の国内外の臨床試験でみられた心電図 QT 延長は、ほとんどが Grade 1 又は Grade 2 であったことから、現時点では、自発報告及び文献調査等を通じた情報収集を行うため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 リスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、臨床試験で得られている当該副作用発現状況に関する情報を提供するため。</p>
<p>肝機能障害患者における安全性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したとき、健康成人 9 例に対する重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害患者 6 例の非結合型ブリグチニブの $C_{max,u}$ 及び $AUC_{\infty,u}$ の幾何平均値の比は、それぞれ 1.65 及び 1.37 であった (外国人データ)。</p> <p>重度の肝機能障害患者においては本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。</p> <p>なお、2001 試験、201 試験及び 301 試験は、いずれも被験者の安全性確保の観点から、スクリーニング時に適切な肝機能を有する患者を登録対象としていた。</p> <p>以上の理由により、肝機能障害患者における安全性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 実臨床下では重度の肝機能障害患者への使用頻度は高くないと考えられ、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 リスク最小化活動として、添付文書の「9.3 肝機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p>

	本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択等の安全性情報について、情報提供を行うため。
腎機能障害患者における安全性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>ブリグチニブ 90 mg を単回経口投与したとき、腎機能が正常 (eGFR\geq90 mL/min/1.73m²) な健康成人 8 例に対する重度 (eGFR$<$30 mL/min/1.73m²) の腎機能障害患者 8 例の非結合型ブリグチニブの C_{max,u} 及び AUC_{∞,u} の幾何平均値の比は、それぞれ 1.14 及び 1.92 であった (外国人データ)。</p> <p>重度の腎機能障害患者においては本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。</p> <p>なお、2001 試験、201 試験及び 301 試験は、いずれも被験者の安全性確保の観点から、スクリーニング時に適切な腎機能を有する患者を登録対象としていた。</p> <p>以上の理由により、腎機能障害患者における安全性を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 実臨床下では重度の腎機能障害患者への使用頻度は高くないと考えられ、重度の腎機能障害 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m² 未満) を有する患者を対象とした製造販売後調査の実施は困難なことから、自発報告及び文献調査等により情報収集することが適切と考えるため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「9.2 腎機能障害患者」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】 本剤の適正使用を目的とし、医療従事者及び患者に対して、投与患者の選択等の安全性情報について、情報提供を行うため。</p>

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査「非小細胞肺癌」	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、日常診療の使用実態下において本剤投与による間質性肺疾患の発現に影響を及ぼすリスク因子を探索する。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2021 年 11 月～2026 年 5 月 患者登録期間：2021 年 11 月～2024 年 11 月 予定症例数：500 例（安全性評価対象として） 実施方法：中央登録方式にて実施する。 観察期間：1 年間</p> <p>【実施計画の根拠】 <観察期間の設定根拠> 本剤の国内外臨床試験において、間質性肺疾患は概ね 1 年以内に発現していたことから、本調査の観察期間を 1 年間と設定することで、安全性検討事項に関する観察・評価が可能と考えた。 <予定症例数の設定根拠> 本剤の臨床試験成績及び既存の ALK-TKI の製造販売後調査成績を参考に、非リスク群の間質性肺疾患発現頻度を 3.5% と仮定し、リスク比を 3、リスク群と非リスク群の症例構成比を 1:3 と仮定した時、リスク比が 1 を上回ることを示す検出力を 80% 程度確保することが可能な症例数として設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 調査終了 9 ヶ月後（報告書作成時）：登録症例全例のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・本剤投与による間質性肺疾患の発現のリスク因子が明らかになった場合には、リスク最小化計画の変更要否を検討する。 ・得られた結果を踏まえ、更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。</p>	
日本人 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした第 2 相試験より継続する製造販売後臨床試験（Brigatinib-2001 試験）	

ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の効能又は効果に関する製造販売承認日以降は、国内第 2 相試験を製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【目的】

- ・進行期の日本人 ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者における本剤の有効性を評価する。
- ・本剤の安全性及び忍容性を評価する。

【実施計画】

実施期間：製造販売承認取得日～全ての被験者に製品の供給が開始されるまで

計画被験者数：37 例

評価項目：

(1) 主要評価項目：

- ・チロシンキナーゼ阻害剤未治療例対象拡大コホートでの RECIST 第 1.1 版に基づく独立画像評価委員会判定による 12 ヶ月時点の無増悪生存率

(2) 安全性評価項目：

- ・治験薬投与後に発現した有害事象 (TEAE) が認められた被験者数及び割合
- ・Grade 3 以上の TEAE が認められた被験者数及び割合
- ・重篤な TEAE が認められた被験者数及び割合
- ・TEAE により治験薬の投与中止に至った被験者数及び割合

【実施計画の根拠】

製造販売承認取得時に投与継続している被験者に対して、製品の供給が開始されるまで使用可能となるよう当該製造販売後臨床試験として実施するものとする。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。

試験終了 9 ヶ月後（報告書作成時）：全被験者のデータ固定後に集計を実施し、報告書を作成のうえ、提出する。

【当該臨床試験の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

試験終了時に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- ・試験結果に基づいて、添付文書及び資材の改訂要否を検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（アルンプリグ錠を投与する際の留意事項）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 上記安全性検討事項に対する本剤の用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、間質性肺疾患の発現状況、発現症例の概要等の包括的安全性情報、発現時の対処法等の情報を提供し、注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に間質性肺疾患の発現状況を確認する。リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
患者向け資材（アルンプリグによる治療をうける患者さんへ）の作成及び提供	
<p>【安全性検討事項】 間質性肺疾患</p> <p>【目的】 本剤による間質性肺疾患の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に医薬情報担当者が医療従事者に対して、提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期及び実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に間質性肺疾患の発現状況を確認する。リスク最小化計画の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項又は現在の安全性検討事項において新たに注意すべき内容が認められた場合には、資材の改訂、実施方法の改訂及び追加の資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策を検討し、実行する。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済(2021年12月提出)
一般使用成績調査「非小細胞肺癌」	500例／500例	安全性定期報告時	実施中	報告書作成時(2027年2月予定)
		調査終了9ヵ月後(報告書作成時)		
日本人ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした第2相試験より継続する製造販売後臨床試験(Brigatinib-2001試験)	37例／37例	安全性定期報告時	実施中	報告書作成時(2022年4月予定)
		試験終了9ヵ月後(報告書作成時)		

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドにより情報提供及び注意喚起を行う。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材(アルンブリグ錠を投与する際の留意事項)の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材(アルンブリグによる治療をうける患者さんへ)の作成及び提供	安全性定期報告時	実施中