2.4 非臨床試験の概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 5
1 緒言 6
2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性 6
3 薬理試験 7
3.1 効力を裏付ける試験 8
3.2 副次的薬理試験 10
3.3 安全性薬理試験 10
3.4 薬力学的薬物相互作用試験 11
4 薬物動態試験 11
4.1 分析法 11
4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ 11
4.3 分布 12
4.4 代謝 13
4.5 排泄 14
4.6 薬物動態学的薬物相互作用 15
4.7 トキシコキネティクス 15
5 毒性試験 15
5.1 単回投与毒性試験 15
5.2 反復投与毒性試験 16
5.3 遺伝毒性試験 18
5.4 がん原性試験 18
5.5 生殖発生毒性試験 18
5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 19
5.5.2 胚・胎児発生に関する試験 19
5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 19
5.5.4 新生児を用いた試験 19
5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価 19
5.6 曝露量の比較 20
5.7 局所刺激性試験 20
5.8 その他の毒性試験 20
5.8.1 光安全性評価 20

5.8.2 皮膚感作性試験 21
5.8.3 毒性機序検討試験（脳／中枢神経系） 21
5.8.4 毒性機序検討試験（腎臓） 21
5.8.5 代謝物の毒性評価 21
5.8.6 新規添加物の安全性評価 22
6 不純物及び分解物 22
7 安全性の総合評価 23
8 結論 24
9 参考文献 27

表 一 覧

Table 3-1 安全性薬理試験の概要 11
Table 5-1 単回投与毒性試験 16
Table 5-2 反復投与毒性試験 16
Table 5-3 遺伝毒性試験 18
Table 5-4 胚・胎児発生に関する試験 19
Table 5-5 毒性試験の無毒性量とヒト予定臨床用量における曝露量の比較 20
Table 6-1 不純物の規格値及び毒性試験における最大含有量 23

図 一 覧

Figure 1-1 カプマチニブの構造式 6
Figure 4-1 マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるカプマチニブの推定代謝経路（*in vitro* 及び *in vivo*） 14

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
ADI	acceptable daily intake	一日許容摂取量
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Akt	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AST	apartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC0-t	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to t where t is a defined time point after concentration) at steady state	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～t 時間）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BBB	blood-brain barrier	血液脳関門
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EDS	energy dispersive X-ray spectroscopy	エネルギー分散型 X 線分析装置
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FAK	focal adhension kinase	接着斑キナーゼ
FT-IR	Fourier transform infrared spectroscopy	フーリエ変換赤外顕微鏡
GAB1	growth factor receptor bound 2 (Grb2)-associated binder-1	増殖因子受容体結合蛋白質 2（GRB2）関連結合蛋白質 1
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
GPCR	G protein-coupled receptor	G 蛋白質共役受容体
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IC50	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LLNA	local lymph node assay	局所リンパ節測定法
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PD	pharmacodynamics	薬力学
PDX	patient-derived xenograft	患者由来腫瘍移植
PIF	photoirritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PXR	pregnane X receptor	-
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SEM	scanning electron microscopy	走査型電子顕微鏡
STAT3/5	signal transducer and activator of transcription 3/5	-
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
UV	ultraviolet	紫外線

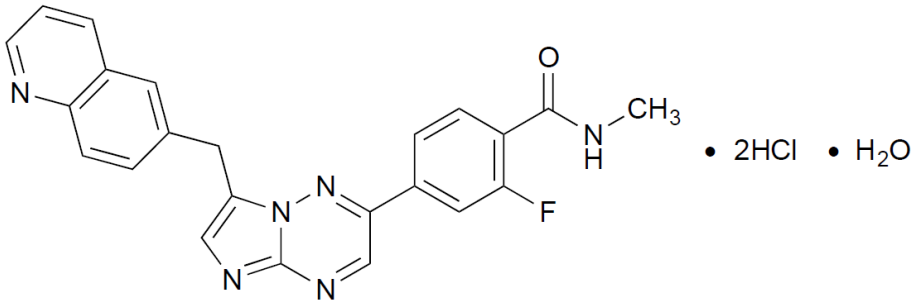
用語の定義一覧

用語	定義
X2106 試験	INC280X2106 試験は，本書では X2106 試験で表記した。
A2201 試験	INC280A2201 試験は，本書では A2201 試験で表記した。

1 緒言

カプマチニブ（INC280，INCB28060）は，アデノシン三リン酸（ATP）競合的かつ可逆的な間葉上皮転換因子（MET 又は c-Met）の阻害剤である。本薬の構造式を以下に示す（Figure 1-1）。

Figure 1-1 カプマチニブの構造式



一般的名称：カプマチニブ塩酸塩水和物

化学名：2-Fluoro-*N*-methyl-4-{7-[(quinolin-6-yl)methyl]imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazin-2-yl}benzamide dihydrochloride monohydrate

MET は，肝細胞増殖因子（HGF）をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼである。MET 及び HGF は哺乳動物の正常な発生に必要であり，細胞の遊走，分化，細胞増殖，及び血管新生に関与していることが示されている。多数の非臨床及び臨床試験成績より，MET 制御異常は非小細胞肺がん（NSCLC）を含むがんのドライバー因子であることが示されており，MET はがん治療の有望な標的であると考えられている。

カプマチニブの予定する効能又は効果並びに用法及び用量を以下に示す。

【効能又は効果】

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

【用法及び用量】

通常，成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。

2 非臨床試験計画の概要及び GLP 適合性

カプマチニブの非臨床試験（薬理試験，薬物動態試験及び毒性試験）は，ノバルティス社，Incyte 社又は受託研究機関の試験施設で実施した。

カプマチニブの効力を裏付ける試験として，MET に対するキナーゼ阻害作用及び選択性，MET リン酸化及び MET 下流シグナル因子に対する作用，がん細胞パネルに対する作用，カプマ

チニブ代謝物の MET 阻害作用及び細胞増殖阻害作用を *in vitro* により評価した。また，MET 制御異常の肺がんモデルマウス及びその他がん腫モデルを用いてカプマチニブの抗腫瘍効果及び薬物動態学（PK）/薬力学（PD）相関について *in vivo* で評価した。安全性薬理試験は，医薬品規制調和国際会議（ICH） S7 ガイドライン（安全性薬理試験ガイドライン）に従って心血管系，呼吸系及び中枢神経系に関する試験を，主要な試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。

カプマチニブの毒性プロファイルを評価するために，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，光毒性試験，及びその他の毒性試験を実施した。主要な毒性試験は ICH S9 ガイドライン（抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン）に従い，主要な試験は GLP に準拠して実施した。

3 薬理試験

MET は，HGF をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼである。HGF が MET に結合すると，MET の二量体化又は多量体化が引き起こされ，その下流にある多くのシグナル伝達経路が活性化される。通常，MET は胚形成，器官形成，及び組織損傷修復に関与している（Birchmeier et al. 2003，Christensen et al. 2005，Liu et al. 2008）。マウスにおいて HGF 及び MET はいずれも正常な個体発生に必要とされており（Birchmeier et al. 2003，Christensen et al. 2005），成熟マウスでは肝臓や皮膚等の組織修復や創傷治癒を担っている（Borowiak et al. 2004，Chmielowiec et al. 2007）。

肺がんを含むさまざまな悪性腫瘍において，MET シグナル伝達経路の制御異常が起こっていることが示唆されている（Christensen et al. 2005，Liu et al. 2008，Comoglio et al. 2018）。MET 制御異常の中でも特に重要なものとして MET エクソン 14 スキッピング変異がある。この遺伝子変異によって MET 膜近傍ドメインの欠損が引き起こされ，細胞膜上での MET 蛋白質発現の安定化及びがん遺伝子の活性化が誘発される（Kong-Beltran et al. 2006，Togashi et al. 2015，Lu et al. 2017）。マウス MET 遺伝子を過剰発現させた遺伝子改変マウスでは肺がんが引き起こされたことから，MET エクソン 14 スキッピング変異は発がんのドライバー因子であることが示唆されている（Lu et al. 2017）。また，次世代シークエンサーを用いて数千もの腫瘍検体の網羅的遺伝子解析を行ったところ，MET エクソン 14 スキッピングを生じるゲノム変異が多数同定されている。これらの変異は主に肺がんで認められており，その発現頻度は 2～3%である。最近の知見から，このような変異はカプマチニブや他の MET 阻害剤に対する効果予測因子であることが示されている（Frampton et al. 2015，Paik et al. 2015，Drilon et al. 2016，Schrock et al. 2016，Schuler et al. 2016，Awad et al. 2017）。

さらに MET 遺伝子増幅もヒトの悪性腫瘍で認められており，発がんのドライバー因子と考えられている。MET 遺伝子増幅は，mRNA 及び蛋白質レベルで MET の過剰な発現を引き起こすことが示唆されており，MET 遺伝子増幅はリガンド非依存的な MET キナーゼの異常な活性化を引

き起こし，がん細胞の増殖，生存，及び浸潤に関与する複数のシグナル伝達経路を促進すると考えられている（Lutterbach et al. 2007，Liu et al. 2011）。当初より，MET 遺伝子増幅は肺がん及び胃がん細胞株で報告されており，MET 遺伝子の増幅レベルは MET 阻害剤の反応と強く関係することが報告されていた（Smolen et al. 2006，Lutterbach et al. 2007，McDermott et al. 2007）。このような非臨床試験の結果と一致して，臨床においてもカプマチニブといった MET を標的とした薬剤は MET 遺伝子増幅を有する肺がん又はその他の腫瘍患者に対して奏効を示している（Ou et al. 2011，Bang et al. 2014，Camidge et al. 2014，Kwak et al. 2015，Vassal et al. 2015，Schuler et al. 2016）。また，最近では MET 融合蛋白質を生じるような染色体転座が肺がんで見つかっており，このような肺がんに対しても MET 阻害剤の奏効が認められている（Plenker et al. 2018）。

がんゲノミクス研究において，MET エクソン 14 スキッピング変異及び MET 遺伝子増幅は，他のドライバー遺伝子との相互排他性の観点から発がんドライバー因子であることが報告されている（TCGA 2014，Awad et al. 2016，Campbell et al. 2016）。また，肺がん患者 100 例から採取した腫瘍サンプルを用いた大規模多地域全エクソーム解析試験によって，MET エクソン 14 スキッピング変異や MET 遺伝子増幅によるがん発生及び進展は，他のがん発生要因の影響を受けずに生じることが示されている（Jamal-Hanjani et al. 2017）。さらに，MET 阻害剤を用いた肺がん治療によって，MET に対する耐性獲得変異が生じることが明らかとなっている（Heist et al. 2016，Li et al. 2017，Ou et al. 2017）。以上より，MET エクソン 14 スキッピング変異及び MET 遺伝子増幅は発がんのドライバー因子と考えられる。

MET 遺伝子増幅は，上皮増殖因子受容体（EGFR）変異陽性 NSCLC 患者の EGFR 阻害剤への耐性獲得にも関与しており，EGFR 阻害剤の治療を受けた NSCLC 患者の 15～20%に再発が認められる（Bean et al. 2007，Engelman et al. 2007，Papadimitrakopoulou et al. 2018，Ramalingam et al. 2018）。このような EGFR 阻害剤の耐性を獲得した患者に対して MET 及び EGFR の両方を阻害することが治療上有効であることが，これまでの非臨床結果及び臨床試験成績で示唆されている（McCoach et al. 2015，Jia et al. 2016，Wu et al. 2016）。

以上より，さまざまな知見を基に MET あるいは HGF を標的とする多数の薬物が創出されており，がん治療薬として各社で精力的に開発が進められている（Comoglio et al. 2018，Parikh and Ghate 2018）。

3.1 効力を裏付ける試験

In vitro 酵素アッセイにおいて，カプマチニブの野生型 MET に対する 50%阻害濃度（IC50）は 0.13 nM であり，カプマチニブは変異型 MET に対しても同程度の強い阻害作用を示した。また，GPCR，トランスポーター，イオンチャネル，核内受容体，及び酵素からなる 156 種類の分子種，及び MET 以外の 400 種以上のキナーゼパネルを用いてカプマチニブの選択性を検討したところ，カプマチニブはこれらに対して明らかな作用を示さず，MET に対する選択性は 1000 倍以上であ

った [2.6.2-2.1 項]，[2.6.2-3.1 項]。このことから，カプマチニブは強力かつ選択的な MET 阻害剤であることが示された。

細胞に対する作用を検討した試験において，カプマチニブは野生型 MET，MET エクソン 14 スキッピング変異，又は MET の膜近傍領域に変異を有する細胞株の MET リン酸化を強力に阻害した。また，MET 遺伝子増幅を有する細胞株において，MET 下流シグナル因子（ERK1/2，Akt，FAK，GAB1，STAT3/5）のリン酸化を強力に阻害した。さらに，カプマチニブは，細胞増殖，コロニー形成，遊走活性，アポトーシスを指標とした評価系においても nM オーダーの強い活性を示した。特に，カプマチニブは種々の細胞株で MET リン酸化阻害作用を示しており，ヒト肺がん由来細胞株 A549（MET 過剰発現），NCI-H441（MET 過剰発現），NCI-H596（MET エクソン 14 スキッピング変異）及び NCI-H1437（MET 変異 R988C），又はヒト腎細胞がん由来細胞株 786-O（MET 過剰発現）に対する MET リン酸化の IC50 は 0.3～1 nM であった。一方で，MET 制御異常を示さない SNU-1（ヒト胃がん由来）及び HEK293（ヒト腎由来）の細胞増殖に対してカプマチニブの作用は認められず，それぞれの IC50 は 10000 及び 20000 nM を上回っていた。カプマチニブの細胞増殖阻害作用について，500 種類以上のヒトがん由来細胞株からなる大規模がん細胞パネルを用いて *in vitro* で検討したところ，MET 遺伝子高増幅及び MET 高発現を示す細胞株では非常に強い増殖阻害作用が認められた [2.6.2-2.2 項]。近年の報告（Fujino et al. 2019）では，MET エクソン 14 スキッピング変異（遺伝子欠損又は点突然変異）を遺伝子導入したマウス Pro-B 細胞株 Ba/F3 に対する細胞増殖は，カプマチニブによって強く阻害されることが示されている。このことから，カプマチニブのがん細胞に対する増殖阻害作用は，MET 活性依存的なものであると考えられた。

カプマチニブの主要代謝物（M8，M16，及び M18）の MET に対する酵素阻害作用について *in vitro* で検討したところ，M18 が最も強い阻害作用を示し IC50 は 13 nM であったが，カプマチニブに比べて活性は約 8 倍低かった。また，M8 及び M16 は，カプマチニブと比較して 22 倍以上低い活性を示した。さらに，MET 遺伝子増幅陽性細胞株 MKN-45 を用いてカプマチニブ代謝物の細胞増殖阻害作用について検討したところ，M18 の IC50 は 8.6 nM であり，カプマチニブ（IC50：3.5 nM）との比は 2.5 倍であった。M8 及び M16 の細胞増殖阻害作用は弱く，それぞれの IC50 は 181 及び 10000 nM 超であった。また，29 種のキナーゼパネルでの検討において，これらの代謝物は 10 μM まで明らかな作用を示さなかった [2.6.2-2.2 項]。

In vivo において，カプマチニブは MET 制御異常を示す肺がんモデルマウスに対して強い抗腫瘍効果を示した。MET 遺伝子増幅又は MET 高発現を示す肺がん患者由来組織を異種移植した 3 種類の PDX モデルマウスにカプマチニブを 3 週間反復投与すると顕著な腫瘍退縮が認められた。このことから，カプマチニブの抗腫瘍効果は MET 遺伝子増幅レベル又は MET 遺伝子の発現レベルが関連していると考えられた。また，MET エクソン 14 スキッピング変異の NSCLC 患者から採取した腫瘍組織を異種移植した PDX モデルマウスにおいてもカプマチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した [2.6.2-2.3 項]。カプマチニブは NSCLC 以外のがん腫に対しても抗腫瘍効果を示

しており，MET 遺伝子増幅陽性のヒト胃がん由来細胞株を異種移植したマウスに対しても顕著な抗腫瘍効果を示した [2.6.2-2.3 項]。このことから，カプマチニブは NSCLC 以外の腫瘍に対しても効果を発揮する可能性が示唆された。

カプマチニブの PK/PD 相関について MET 制御異常を示す細胞株の異種移植モデルマウスを用いて検討したところ，持続的な MET リン酸化阻害作用が認められた。また，MET 下流のシグナル伝達経路は，他のキナーゼ活性化経路と交差することが報告されており，MET 及び EGFR の両キナーゼが活性化されたがんモデル動物では，カプマチニブ等の MET 阻害剤と EGFR 阻害剤との併用効果が認められている [2.6.2-2.4 項]。上記のカプマチニブを用いて実施した *in vivo* 薬理試験における忍容性は良好であった [2.6.2-2.5 項]。

以上より，カプマチニブの MET 制御異常を有する NSCLC に対する効力が裏付けられた。

3.2 副次的薬理試験

GPCR，トランスポーター，イオンチャネル，核内受容体，及び酵素からなる 156 種類の分子種，及び MET 以外の 400 種以上のキナーゼパネルを用いてカプマチニブの選択性を検討した。その結果，カプマチニブはこれらに対して明らかな作用を示さず，MET に対する選択性は 1000 倍以上であった [2.6.2-3.1 項]。

また，主要な循環血中代謝物である M16 について 127 種類の標的外分子に対する作用を検討したところ，10 µM で 50%以上の阻害作用を示した分子種がいくつか認められたものの，カプマチニブの治療用量（400 mg，1 日 2 回）における推定曝露量は，これらの標的外分子に対する IC50 よりもはるかに低いことから，M16 は MET 以外の標的外分子に対する作用を示さないものと考えられた [2.6.2-3.1 項]。

3.3 安全性薬理試験

カプマチニブの安全性薬理試験として，*in vitro* 電気生理学的試験，サルを用いた心血管系に関するテレメトリー試験，並びにラットを用いた呼吸系及び中枢神経系に関する試験を実施した（Table 3-1）。*In vitro* 電気生理学的試験ではヒト ether-à-go-go 関連遺伝子（hERG）電流の阻害がみられ，IC50 値は 18.7 µM であった [2.6.2-4.1 項]。サルを用いた心血管系に関するテレメトリー試験では，心血管系機能に対する影響は認められなかった。ラットを用いた呼吸系及び中枢神経系に関する試験では，カプマチニブ投与に関連した呼吸系及び中枢神経系に対する影響は認められなかった [2.6.2-4.2 項]。

Table 3-1 安全性薬理試験の概要

試験の種類	試験系	投与経路・期間	用量／濃度	特記事項
心血管系	HEK293 細胞	*In vitro*	3, 10, 30 µM	hERG 阻害率: 3 µM = 13.7%, 10 µM = 36.7%, 30 µM = 60.6% IC50: 18.7 µM
	サル	経口・単回	30, 75, 150 mg/kg	心血管系機能に対する影響は認められなかった
中枢神経性	ラット	経口・単回	120 mg/kg	中枢神経系に対する影響は認められなかった
呼吸系	ラット	経口・単回	120 mg/kg	呼吸系に対する影響は認められなかった

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。

4 薬物動態試験

カプマチニブのマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びサルにおける吸収，分布，代謝及び排泄（ADME）について，^{14}C 標識又は非標識のカプマチニブを用いた ADME 試験又はトキシコキネティクス（TK）試験で検討した。また，動物及びヒトにおけるカプマチニブの血球移行性，蛋白結合及び代謝について *in vitro* 試験で検討した。

4.1 分析法

試験で使用する放射性標識体として，カプマチニブのベンズアミド構造に ^{14}C で標識した[^{14}C]カプマチニブを合成した。分析の内部標準物質として，$^{13}CD_3$ で標識した安定同位体[$^{13}CD_3$]カプマチニブを合成した。また，代謝物測定の内部標準物質として代謝物を $^{13}CD_3$ で標識した安定同位体を合成した。

放射性標識体を用いた試験では，血液，尿及び糞等試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。臓器及び組織中の放射能は，定量的全身オートラジオグラフィーで測定した。血漿中のカプマチニブの未変化体濃度は，液体クロマトグラフィータンデム質量分析を用いて測定した。試料中の代謝物濃度や代謝物パターンは，放射能検出器付液体クロマトグラフィーにより測定した。代謝物の構造決定は液体クロマトグラフィー質量分析で，代謝物の同定は液体クロマトグラフィー，核磁気共鳴及び質量分析で行った [2.6.4-2.1 項]。

4.2 吸収及びバイオアベイラビリティ

ラット及びサルに放射性標識したカプマチニブを単回静脈内投与及び単回経口投与し薬物動態を検討した。ヒトでは放射性標識したカプマチニブのカプセル剤を単回経口投与し薬物動態を検

討した。単回経口投与時の総放射能の最高血漿中薬物濃度到達時間（Tmax）は，いずれの種においても 0.5～2 時間で，吸収率はラット，サル及びヒトでそれぞれ 51.1%，100%及び 49.6%（カプセル剤投与時，X2106 試験）と推定された。また，ラット，イヌ及びサルで経口バイオアベイラビリティを算出した結果，種及び試験間で変動がみられ，ラットで 66.2%～114%，イヌで 28%，サルで 24%～108%であった。

放射性標識又は非標識のカプマチニブをマウス，ラット，イヌ及びサルに単回静脈内投与したときのカプマチニブの未変化体濃度を測定した結果，消失半減期は 0.72～4.28 時間であった。なお，サルに放射性標識したカプマチニブを投与した試験では，血漿中濃度推移は 2 相性を示し，初期相の半減期 0.66 時間に対し，終末相の半減期は 88 時間と長かったが，血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）（AUCinf）に対する終末相の AUC の寄与率は 27%であった。

全身血液クリアランス（肝血流量に対する割合）は，雄マウスで 1.5 L/h/kg（28%），雌マウスで 1.05 L/h/kg（19%），雄ラットで 0.42～1.79 L/h/kg（13%～54%），イヌで 0.44 L/h/kg（24%）及びサルで 0.11～0.32 L/h/kg（4%～12%）と低～中程度であった。定常状態における分布容積は雄マウスで 0.77 L/kg，雌マウスで 0.98 L/kg，雄ラットで 0.61～1.73 L/kg，イヌで 0.308 L/kg 及びサルで 0.27～1.47 L/kg であった。カプマチニブの全身血漿クリアランスは，雄マウスで 1.5 L/h/kg，雌マウスで 1.05 L/h/kg，雄ラットで 0.46～1.97 L/h/kg，イヌで 3.46 L/h/kg 及びサルで 0.15～0.45 L/h/kg であった [2.6.4-3.1 項，2.6.4-3.2 項]。

4.3 分布

カプマチニブの血漿中非結合型分率を *in vitro* で測定した結果，マウス，ラット，イヌ及びサルでそれぞれ 4.5%，4.5%，17.8%及び 3.0%であった。ヒトでは 100～10000 ng/mL で濃度依存性は認められず 4.0%であった 。カプマチニブの血液／血漿分布比は，ラット，サル及びイヌでそれぞれ 1.1，1.4 及び 7.9 であった。ヒトでは 10～1000 ng/mL の濃度で 1.5 であったが，高濃度 10000 ng/mL では 0.9 に低下し，血球への分布が飽和する可能性が考えられた [2.6.4-4.1 項]。

有色ラットに放射性標識したカプマチニブ 10 mg/kg を単回経口投与したとき，放射能は血管外組織に速やかに分布し，ほとんどの組織において，放射能濃度は投与 0.25～4 時間後に最高血漿中薬物濃度（Cmax）に達した。測定した組織の約半数で，放射能濃度は血液中よりも高かった。放射能の Cmax 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）（AUClast）が最も高かったのは，眼（脈絡膜及び毛様体）等のメラニン含有組織であった。多くの組織では，放射能濃度は，投与後 4 時間で低下したが，メラニン含有組織を含むいくつかの組織では，投与後 168 時間以降においても定量可能であった。これらの組織への放射能の分布は，少なくとも部分的に可逆的であった。

アルビノラットに放射性標識体 40 mg/kg を単回及び 1 日 1 回反復投与したときの放射能の組織分布のパターンや Cmax は，単回投与と反復投与で概ね類似していた。放射能の Cmax 及び AUClast が最も高かったのは，包皮腺，肝臓，胃（腺及び腺以外），腸壁（小腸），腎臓（皮髄

境界部及び皮質）及び血管壁であった。単回投与に対し反復投与時に，眼（水晶体）及び副腎（髄質）で高い累積がみられ，AUClast 比でそれぞれ 41.6 及び 9.01 であった。副腎（皮質及び髄質），腎臓（髄質），涙腺，肝臓，包皮腺，唾液腺（顎下腺），精嚢腺壁及び歯（歯髄）では，AUClast 比が 2.57～3.44 であった。他の組織では，AUClast 比が 2.5 より小さかった。

また放射性標識体を用いたラットの試験及び非標識体を用いたラット及びサルの試験から，カプマチニブ及び放射性標識成分は，わずかに血液脳関門（BBB）を通過する可能性があると考えられた [2.6.4-4.2 項]。

4.4 代謝

カプマチニブの代謝について検討するため，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトの肝細胞，並びに，ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験を実施した。また，ラット，サル及びヒトにおいて *in vivo* 試験を実施した。

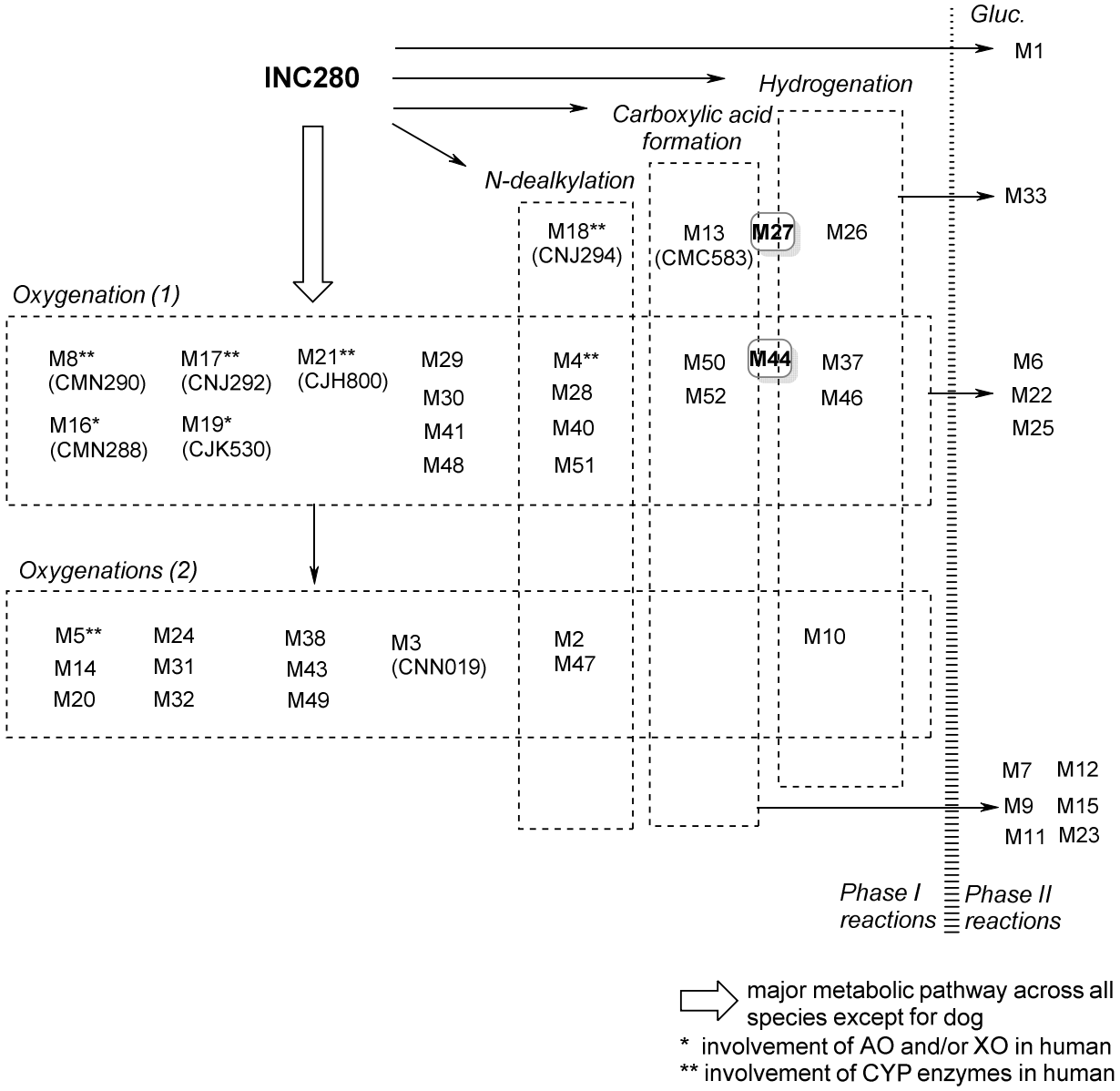
カプマチニブの推定代謝経路を Figure 4-1 に示す。カプマチニブは，第 I 相反応として *C*-酸化，ラクタム形成，*N*-酸化，*N*-脱アルキル化，カルボン酸形成，並びに，それらの組合せ等により代謝され，続いて第 II 相反応としてグルクロン酸抱合を受けると考えられた。

In vitro での検討では，イヌを除き水酸化体の CMN290（M8），イミダゾ-トリアジノン（ラクタム）体の CMN288（M16）が主代謝物であり，イヌではアミド結合の加水分解体及びカルボン酸体の CMC583（M13）が主であった。

ラット及びサルにカプマチニブの放射性標識体を経口投与したとき，血漿中では未変化体が最も多く，代謝物についてはラットで CMN288（M16），サルで CMN290（M8）が最も多かった。

ヒトにカプマチニブの放射性標識体を経口投与したときにも，血漿中では未変化体が最も多かった。代謝物については CMN288（M16）が最も多く，放射能の AUC0-12h に対して，未変化体が 42.9%，M16 が 21.5%であった。ヒト肝ミクロソームを用いた検討から，カプマチニブの酸化的代謝には主にチトクローム P450（CYP）3A4 及びアルデヒドオキシダーゼ（AO）が，主代謝物 CMN288（M16）の生成には AO が主に関与すると考えられた。ヒトの血漿中で最も多かった代謝物 CMN288（M16）について，キナーゼ及び細胞を用いて MET 阻害活性を検討したが，10 μM までの濃度で阻害活性は認められなかった[2.6.4-5.2 項]。

Figure 4-1　マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおけるカプマチニブの推定代謝経路（*in vitro* 及び *in vivo*）



AO: aldehyde oxidase, XO: xanthine oxidase; CYP: cytochrome P450

4.5　排泄

カプマチニブの放射性標識体をラット及びサルに静脈内投与したとき，168 時間までに放射能の 77.4%～88.6%が糞便中に，5.71%～7.92%が尿中に回収された。未変化体の排泄を，ラット及びサルでそれぞれ 48 及び 72 時間まで検討した結果，糞便中に投与量の 5.28%～8.52%が認められ，尿中には認められないか，わずかに認められる程度であった。また，ラット及びサルに単回経口投与したとき，放射能の 72.0%～86.4%が糞便中に，7.82%～9.67%が尿中に回収された。未

変化体は糞便中に投与量の 6.59%～11.7%が認められ，尿中には認められないか，わずかに認められる程度であった。

胆管カニューレ挿入ラットに単回静脈内投与したとき，24 時間までに放射能の 66.3%が胆汁中に，12.1%が尿中に回収された。放射能の 9.23%が糞便中に認められたことから，カプマチニブ関連物質の小腸分泌が示唆された。また，投与量の 2.30%が糞便中に未変化体として認められたことから，未変化体の小腸分泌も示唆された。胆汁中に未変化体は認められなかった。

ヒトに単回経口投与したとき，168 時間までに放射能の 77.9%が糞便中に，21.8%が尿中に回収された。未変化体の排泄を，96 時間まで検討した結果，投与量の 42.1%が糞便中に，0.07%が尿中に認められた。カプマチニブは主に代謝によって体内から消失すると考えられた [2.6.4-6.1 項, 2.6.4-6.2 項]。

4.6 薬物動態学的薬物相互作用

カプマチニブによる CYP3A 誘導の可能性を検討するため，ラット及びヒトの pregnane X receptor（PXR）を用いた検討を行った結果，カプマチニブは CYP3A を誘導しなかった [2.6.4-7 項]。その他，ヒト試料を用いた検討結果は「2.7.2 臨床薬理の概要」に記載した。

4.7 トキシコキネティクス

毒性試験の一部として，マウス，ラット及びサルにおける TK の評価を行った。カプマチニブの曝露量は投与量の増加に伴い増加したが，用量比例性は動物種によって異なっていた。マウス及びラットでは，曝露量に性差が認められたが，これは代謝酵素である CYP や AO の発現に性差があるためと考えられた。また，ラット及びウサギにおける反復経口投与の胚・胎児発生に関する試験において，ラットにおける曝露量は 1～30 mg/kg/day の範囲で用量にほぼ比例して増加した。ウサギにおける曝露量は 1～60 mg/kg/day の範囲で，用量比を上回って増加した [2.6.4-3.4 項]。

5 毒性試験

カプマチニブの毒性試験として，単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，胚・胎児発生に関する試験，光毒性試験，並びにその他の毒性試験（皮膚感作性試験，毒性発現機序検討試験，不純物の毒性試験）を実施した。

毒性試験の供試動物には，一般に使用されているマウス，ラット，ウサギ及びサルを選択した。マウス，ラット及びサルにおける本薬の薬物動態及び代謝はヒトと類似していることから，これらの動物種の選択は妥当と考える。

5.1 単回投与毒性試験

カプマチニブのマウス，ラット及びカニクイザルを用いた単回投与毒性試験を実施した。単回投与毒性試験の概要を Table 5-1 に示す。マウスを用いた試験では，600 mg/kg までの用量で死亡

及び明らかな毒性徴候は認められず，概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。雌ラットを用いた試験では，300 mg/kg 群の全例に瀕死又は死亡がみられ，2000 mg/kg 群の全例が死亡した。雌ラットにおける概略の致死量は 50～300 mg/kg と考えられた。カニクイザルを用いた試験では，600 mg/kg までの用量においても死亡及び明らかな毒性徴候は認められず，概略の致死量は 600 mg/kg 超と考えられた。

Table 5-1 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	概略の致死量	試験番号
マウス	経口	100, 300, 600	> 600 mg/kg	T07-11-12
ラット(雌)	経口	50, 300, 2000	50 ~ 300 mg/kg	503089
カニクイザル	経口	20, 50, 150, 600	> 600 mg/kg	T07-11-13

Source: [Table 2.6.7.5A-T07-11-12], [Table 2.6.7.5A-503089], [Table 2.6.7.5A-T07-11-13]

5.2 反復投与毒性試験

カプマチニブのマウス，ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験を実施した。マウスでは 8 日間，ラット及びカニクイザルでは 13 週間までの投与期間で，1 日 1 回反復経口投与を実施した。マウス，ラット及びカニクイザルは，毒性試験の供試動物として一般的であり，ヒト MET と高い相同性（マウス：89%，ラット：88%，カニクイザル：98%）を示すことから選択した [Table 2.6.7.17F-1720049]。反復投与毒性試験の概要を Table 5-2 に示す。

Table 5-2 反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/day)	試験番号
マウス (CD-1)	6 日間	経口	雄 15，雌 15	0, 20, 40, 80, (150: 単回投与)	T08-02-16
	7 日間 ＋14 日間休薬	経口	雄 10，雌 10 +雄 6，雌 6 (0, 80 mg/kg 群) 雄 12，雌 12 (20, 40 mg/kg 群)	0, 20, 40, 80	T08-03-04
	8 日間	経口	雄 15，雌 15 (0, 600 mg/kg 群) 雄 10，雌 10 (100, 300 mg/kg 群)	0, 100, 300, 600	T07-12-02
ラット (SD)	9 日間	経口	雄 6，雌 6 (200 mg/kg 群: 雄 6)	0, 20, 40, 80, 200	T08-02-12
	4 週間 +4 週間休薬	経口	雄 10，雌 10 +雄 5，雌 5 (120 mg/kg 群, 60 mg/kg 群の雌は回復性試験中止)	雄: 0, 20, 60, 120 雌: 0, 10, 30, 60	T08-04-11

動物種	投与期間	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg/day)	試験番号
	13 週間 +13 週間休薬	経口	雄 15，雌 15 +雄 8，雌 8	雄: 0, 20, 40, 60, 90 雌: 0, 10, 20, 30, 45	T10-02-02
カニクイザル	7 日間	経口	雄 2，雌 2	0, 100, 300, 600	T07-10-05
	4 週間 +4 週間休薬	経口	雄 4，雌 4 +雄 2，雌 2 (0, 150 mg/kg 群)	0, 30, 75, 150	T08-01-08
	13 週間 +8 週間休薬	経口	雄 4，雌 4 +雄 2，雌 2 (0, 75 mg/kg 群)	0, 10, 30, 75	1070417

Sources: [Table 2.6.7.6A-T08-02-16], [Table 2.6.7.6A-T08-03-04], [Table 2.6.7.6A-T07-12-02], [Table 2.6.7.6A-T08-02-12], [Table 2.6.7.7A-T08-04-11], [Table 2.6.7.7B-T10-02-02], [Table 2.6.7.6A-T07-10-05], [Table 2.6.7.7C-T08-01-08], [Table 2.6.7.7D-1070417]

カプマチニブの反復投与毒性試験における毒性標的器官は，膵臓，中枢神経系／脳及び肝臓であり，腎臓も標的器官である可能性が考えられた。

ラット及びサルを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験では，膵臓の変化として炎症を伴わない膵腺房細胞の空胞化及びアポトーシスがみられ，一部ではアミラーゼ及びリパーゼの増加が認められた。発現した変化の重篤度及び回復性を考慮して，膵臓に対する無毒性量は，ラットでは雄：40 mg/kg/日，雌：20 mg/kg/日，サルでは 30 mg/kg/日と考えられた。いずれも休薬による回復性が認められた。

中枢神経毒性を示唆する一般状態の変化（痙攣，振戦）及び脳（視床）の白質空胞化が，ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験の致死量近似量（120 mg/kg 群の雄，60 mg/kg 群の雌）で認められた。ラットを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，同様の一般状態の変化及び病理組織学的変化がみられ，休薬による回復性が認められた。中枢神経系への影響に関するラットの系統差について検討した結果，SD 系ラットは Wistar 系ラットに比較して高い感受性を示した。また，ラットにおける脳波測定の結果，いずれの系統のラットにおいても投薬に関連した電気的発作，及び発作リスクの増加に関連した脳波異常は認められなかった。サルでは中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化及び脳の病理組織学的変化は認められなかった。なお，ラットで認められた中枢神経系／脳への影響に関する分子機構は不明である。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では肝酵素（ALT，AST 及び／又は SDH）の軽度の上昇が認められた。いずれも変動の大きい，用量反応性のない軽微から軽度の変化であった。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 75 mg/kg 群の雄でみられた単細胞壊死を伴う軽微から軽度の被膜下好中球浸潤を除いて，いずれも関連する病理組織学的変化は認められなかった。

腎臓の病理組織学的変化として，サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 75 mg/kg 以上の群で腎臓の間質又は尿細管内腔に多核巨細胞を伴う両染性結晶様物質の軽度から中等度の沈着が認められた。13 週間反復投与毒性試験では 75 mg/kg までの用量で同様の変化は認められなかった。フーリエ変換赤外顕微鏡（FT-IR）検査及びエネルギー分散型 X 線分析装置付走査型電子顕微鏡

（SEM-EDS）検査による検討試験の結果，結晶様物質はカプマチニブ及びその代謝物由来物質ではなく，リン酸塩と考えられる無機成分と推定された。腎臓関連パラメータ（血清 BUN 及びクレアチニン，尿検査値）に変化はみられず，腎機能への影響は認められなかった。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では同様の変化は認められなかった。結晶様物質の沈着はカニクイザルでは自然発生性にみられることが知られていることから（Cline et al. 2012），投与開始前に発現した毒性学的意義の低い変化と考えられた。

5.3 遺伝毒性試験

カプマチニブの遺伝毒性試験として，ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験，ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験，及びラットを用いた小核試験を実施した（Table 5-3）。*In vitro* 遺伝毒性試験において，突然変異誘発能及び染色体異常誘発能を示唆する反応は認められなかった。ラットを用いた小核試験では小核誘発能を示唆する反応は認められなかった。したがって，カプマチニブに遺伝毒性はないものと考えられた。

Table 5-3 遺伝毒性試験

評価項目	試験系	濃度／用量	結果	試験番号
In vitro				
復帰突然変異	ネズミチフス菌	-S9: 1.6 − 5000 µg/plate +S9: 78.13 − 5000 µg/plate	遺伝子突然変異誘発性は認められなかった	1070233
染色体異常	ヒト末梢血リンパ球	実験 1: ±S9: 50 − 100 µg/mL (3 時間処理 + 17 時間回復) 実験 2 -S9: 75 − 150 µg/mL (20 時間処理) +S9: 60 − 100 µg/mL (3 時間処理 + 17 時間回復)	染色体異常誘発性は認められなかった	1070418
In vivo				
小核	ラット	雄: 50, 100, 200 mg/kg 雌: 17.5, 35, 70 mg/kg	小核誘発性は認められなかった	1170161

Sources: [Table 2.6.7.8A-1070233], [Table 2.6.7.8B-1070418], [Table 2.6.7.9A-1170161]

5.4 がん原性試験

該当資料なし。

5.5 生殖発生毒性試験

カプマチニブの生殖発生毒性試験として，ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験を実施した。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能への影響に関する試験は実施していない。ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験の病理組織学的検査において，雌雄生殖器への影響は認められなかった。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

ラットでは投薬に関連した母動物の死亡はみられず，一般状態の変化も認められなかった。用量依存的な体重増加の抑制及び摂餌量の低下がみられ，30 mg/kg/日群では体重増加量の有意な低下，10 mg/kg/日以上の群で摂餌量の有意な低下が認められた。母動物の剖検で異常は認められなかった。10 mg/kg/日以上の群で胎児体重の低下がみられ，胎児検査では，10 mg/kg/日以上の群で異常胎児の発現率の増加が認められた。ラットの母動物に対する無毒性量は 10 mg/kg/日，胎児に対する無毒性量は 1 mg/kg/日と考えられた。ラットにおける催奇形性が認められた。

ウサギでは投薬に関連した母動物の死亡はみられず，一般状態，体重，摂餌量の変化，並びに剖検及び生殖パラメータの異常は認められなかった。60 mg/kg/日群で胎児体重の低下がみられ，胎児検査では 60 mg/kg/日群で異常胎児の発現頻度の増加が認められた。ウサギの母動物に対する無毒性量は 60 mg/kg/日，胎児に対する無作用量は 1 mg/kg/日と考えられた。ウサギにおける催奇形性が認められた。

Table 5-4 胚・胎児発生に関する試験

試験の種類	試験系	投与経路	動物数/群	用量 (mg/kg)	投与期間	試験番号
胚・胎児発生	ラット	経口	雌 24	0, 1, 10, 30	妊娠 6~17 日	1170160
胚・胎児発生 用量設定	ウサギ	経口	雌 6	0, 5, 20, 60, 120	妊娠 7~20 日	1170158
胚・胎児発生	ウサギ	経口	雌 20	0, 1, 5, 60	妊娠 7~20 日	1170159

Sources: [Table 2.6.7.13A-1170160], [Table 2.6.7.11A-1170158], [Table 2.6.7.13B-1170159]

5.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当資料なし。

5.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし。

5.5.5 生殖発生毒性試験の総合評価

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，いずれの動物種においてもカプマチニブの催奇形性が認められ，この催奇形性は本薬の作用機序である MET 阻害によるものと考えられた。HGF/MET 経路は胎児の発生に関与しており，HGF 及び MET ノックアウトマウスに

おける胎盤異常による胚死亡が報告されている（Kato 2017）。カプマチニブはヒトに対して催奇形性を示す可能性が考えられる。

5.6 曝露量の比較

カプマチニブのラット及びカニクイザルを用いた毒性試験の無毒性量における曝露量とヒト予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）における曝露量との比較を Table 5-5 に示す。無毒性量における AUC はヒト AUC と同程度であり，Cmax は概ね高値であった。

Table 5-5 毒性試験の無毒性量とヒト予定臨床用量における曝露量の比較

動物種	投与期間	性	無毒性量 (mg/kg/day)	AUC0-24h (μM*h)	Cmax (μM)	曝露量比 [a, b]	
						AUC 比	Cmax 比
ラット	4 週間	雄	60	143	19.1	1.5	1.6
		雌	30	145	22.6	1.5	1.9
	13 週間	雄	40	118	23.5	1.2	2.0
		雌	20	94.4	17.1	1.0	1.5
サル	4 週間	雄	30	96.7	34.8	1.0	3.0
		雌	30	111	34.1	1.1	2.9
	13 週間	雄	30	102.6	17.5	1.0	1.5
		雌	30	56.7	13.2	0.6	1.1

Source: [2.6.7.7A-T08-04-11], [Table 2.6.7.7B-T10-02-02], [Table 2.6.7.7C-T08-01-08], [Table 2.6.7.7D-1070417]

a：総血漿中濃度を使用

b：A2201 試験の PK データ（AUC0-24h: 98 μM.h，Cmax: 11.6 μM）に対する比

5.7 局所刺激性試験

経済協力開発機構（OECD）の化学物質の試験に関するガイドライン（OECD Guidelines for Testing of Chemicals, TG404）に従い，証拠の重み分析により *in vivo* 刺激性試験実施の妥当性について検討した。1% カプマチニブ水溶液は pH1.9～1.8 であり，構造活性相関による皮膚刺激性評価では，カプマチニブの警告構造が認められている。したがって，カプマチニブは皮膚腐食性を有するものと考えられることから，*in vivo* 試験は実施しなかった。

5.8 その他の毒性試験

5.8.1 光安全性評価

光毒性試験として，*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験及びマウスを用いた皮膚光感作性試験（UV-LLNA）を実施した。*In vitro* 3T3 NRU 光毒性試験における推定 photoirritation factor （PIF）は，用設定試験で 17.6，本試験で 48.2 であった。マウスを用いた皮膚光感作性試験では，100 mg/kg 群の紫外線照射群で，耳介／尾の紅斑の頻度及び程度，耳介重量，リンパ節重量，及びリンパ節細胞数の増加が認められた。無毒性量は 30 mg/kg（Cmax: 14000 ng/mL）と考えられた。

以上のとおり，カプマチニブは光感作性を有する可能性が示唆された。

5.8.2 皮膚感作性試験

カプマチニブの皮膚感作性について，マウスを用いた局所リンパ節測定法（LLNA）により評価した。3%以上の濃度のカプマチニブを耳介背面皮膚に 3 日間反復塗布した結果，耳介重量の増加がみられたがリンパ節重量及び細胞数に変化は認められなかった。したがって，カプマチニブは弱い皮膚刺激性を有するが，皮膚感作性はないものと考えられた。

5.8.3 毒性機序検討試験（脳／中枢神経系）

ラットを用いた反復投与毒性試験では，中枢神経系への影響を示唆する一般状態の変化（痙攣，振戦，嗜眠，失調性歩行等）及び病理組織学的変化（脳白質空胞化）が認められたことから，中枢神経系に関する毒性発現機序検討試験を実施した。

5.8.3.1 神経毒性

主試験ではカプマチニブを 0，60 及び 90 mg/kg の用量で雄ラットに 4 週間反復経口投与した。脳及び中枢神経系への影響に関する遺伝子発現解析は，サテライト群（0 及び 90 mg/kg の 4 週間までの反復投与，又は 0，30，90 mg/kg の単回投与）の動物で実施した。試験 3 週及び試験 5 週検査において 90 mg/kg 群で脳（線条体）白質の軽微から軽度の空胞化がみられたが，脳波検査では電気的発作又は発作リスクの増加に関連した脳波異常は認められなかった。遺伝子発現解析で認められた遺伝子発現状況の変化は，いずれも一過性であり，24 時間以内に減少したことから，脳の病理組織学的変化との関連性は低いものと考えられた。

5.8.3.2 聴覚器毒性

聴覚器毒性の検討として，カプマチニブを 0，60，90 mg/kg/日の用量で，雄ラットに 6 週間反復経口投与し，身体検査，耳鏡検査，聴性脳幹反応検査，脳波検査，剖検及び病理組織学的検査（脳及び耳）を実施した。いずれの検査においてもカプマチニブ投与に関連した異常はみられなかったことから，カプマチニブに聴覚器毒性はなく，発作誘発リスクは低いものと考えられた。

5.8.4 毒性機序検討試験（腎臓）

カニクイザルを用いた 4 週間反復投与毒性試験において，腎臓への沈着が認められた結晶様物質について検討するため，FT-IR 検査及び SEM-EDS 検査を用いた検討試験を実施した。FT-IR 検査では，結晶性物質は有機成分ではなく，リン酸塩と考えられる無機成分であることが示されたが，詳細は決定されなかった。SEM-EDS による分析では，カルシウム及びリンからなる物質であり，カプマチニブ及びその代謝物ではないことが確認された。

5.8.5 代謝物の毒性評価

ラット，サル及びヒトにおいて，カプマチニブの経口投与後に認められる主要代謝物は M16，M8 及び M18 であった。ヒト血漿中に最も多く認められた代謝物は M16 であり，血漿中薬剤関

連総曝露量の 21.5%であった。M16 のヒトの曝露量（放射能の AUC0-12h）とラット及びサルの無毒性量における曝露量とを比較した結果，いずれの動物においてもヒトを上回る曝露が確認された。その他のヒト血漿中代謝物は，いずれも薬剤関連総曝露量の 10%未満であった。これらのことから，代謝物の安全性については毒性試験で評価されたものと判断した（4.4 項）。

5.8.6 新規添加物の安全性評価

本剤の添加剤であるポリエチレングリコールは，医薬品の添加剤として使用されているが，1 日最大使用量が医薬品における使用実績を上回ることから新規添加剤に該当する。新添加剤の安全性評価に際しては，既に医薬品添加物としての使用実績があることから，本剤の 1 日最大使用量における全身への影響について，食品添加剤としての評価資料を基に評価した。本剤に配合するポリエチレングリコールは欧州薬局方及び米国薬局方収載の Polyethylene Glycol 4000 であり，平均分子量は 3600～4400 である。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では，分子量 10000 以下のマクロゴール（ポリエチレングリコール）として総合評価しており，ヒトにおける 1 日許容摂取量（ADI）は 0～10 mg/kg に設定されている。また，Polyethylene Glycol 4000 のラットを用いた 2 年間反復混餌投与毒性試験における無作用量は 2%（1000 mg/kg に相当），イヌを用いた 1 年間反復混餌投与毒性試験における無作用量は 2%（500 mg/kg に相当）である。本剤での一日最大使用量は 7.436 mg（約 0.15 mg/kg，体重 50 kg で換算）であり，JECFA 設定の ADI，並びにラット及びイヌにおける無作用量に比較して極めて低用量であることから，本剤に配合するポリエチレングリコールに安全性上の問題はないものと判断した [2.6.6-8.7 項]。

6 不純物及び分解物

安全性の確認が必要とされる原薬及び製剤中の不純物の規格値，並びに毒性試験で使用した被験物質中の不純物含有量を Table 6-1 に示す。本剤の予定 1 日臨床用量は 800 mg（400 mg を 1 日 2 回）であることから，不純物に関する ICH ガイドライン「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドライン（ICH Q3A）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン（ICH Q3B）」に従い，安全性確認の必要な不純物の閾値を，原薬では 0.15%，製剤では 0.2%と設定した。安全性の評価が必要な閾値（0.15%）を上回る不純物として，類縁物質A*，類縁物質B*（類縁物質C*含む）が確認されていることから，不純物添加バッチを被験物質として，*in vitro* 復帰突然変異試験，*in vitro* 染色体異常試験，ラットを用いた小核試験及びコメットアッセイ，並びにラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験を実施し，不純物の安全性について評価した。試験の結果，不純物特異的な一般毒性及び遺伝毒性は認められなかった [2.6.6-8.6 項]。小核試験及びコメットアッセイにおける類縁物質B*の添加量は[redacted]%であり，不純物規格値の[redacted]%をわずかに下回っている。しかし，当該毒性試験における高用量群の類縁物質B*の投与量（0.175 mg/kg）は，予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）における類縁物質B*の投与量（0.04 mg/kg）に比べて十分高いため，不純物の安全性に懸念はないと考えられた。

＊ 承認情報提供時に置き換えた

以上のことから，それ以外のすべての毒性試験で使用した被験物質中に規格値以上の両不純物が存在していることから，規格値までの安全性が確認されたものと判断した。

本剤の規格に設定している液体クロマトグラフィーによる類縁物質の測定では，類縁物質B*（[redacted]）及び類縁物質C*（ヒトにおいて主な代謝物）は[redacted]するため，[redacted]では[redacted]として[redacted]%以下の規格を設定している。それぞれの類縁物質について，[redacted]としての規格値[redacted]%まで安全性が確認されている。以下に示すとおり，不純物に関する ICH ガイドライン（ICH Q3A 及び Q3B）では，「分解生成物が，動物やヒトでの試験で認められた主要な代謝物と同一である場合についても，一般に安全性が確認されたものと考えることができる。」と記載されているため，不純物 類縁物質C* は主要代謝物としても安全性が確認されている。

不純物 類縁物質C* は，イヌを除くすべての動物種において肝細胞における主な代謝物（CMN288, M16）でもあった（2.6.4-5.1 項），またラット，サル及びヒトに経口投与した場合の主な代謝物でもあり，ヒトに[^{14}C]カプマチニブを 600 mg 単回経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-12h）に対して未変化体であるカプマチニブは 42.9%，不純物 類縁物質C* は 21.5%であった（2.6.4-5.2.3 項）。また，ラットに[^{14}C] カプマチニブを経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-24h）に対してカプマチニブは 33.4%，不純物 類縁物質C* は 33.1%であった（2.6.4-5.2.1 項）。サルに[^{14}C] カプマチニブを経口投与した結果，血漿中の総放射能（AUC0-10h）に対してカプマチニブは 42.5%で，不純物 類縁物質C* は 13.5%であった（2.6.4-5.2.2 項）。

Table 6-1　不純物の規格値及び毒性試験における最大含有量

不純物	規格値 (%)[a]	被験物質中の不純物添加量 (%)		
	原薬 / 製剤	*In vitro* 遺伝毒性	*In vivo* 遺伝毒性	反復投与毒性
類縁物質A*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
類縁物質B*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a:類縁物質B*と類縁物質C*の[redacted]として

7　安全性の総合評価

カプマチニブの非臨床安全性評価を目的として，安全性薬理試験，単回及び反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，光毒性試験，局所刺激性試験，皮膚感作性試験，毒性機序検討試験，不純物の毒性試験を ICH S9 ガイドラインに準拠して実施した。

安全性薬理試験では，ラットの中枢神経系及び呼吸系の機能に対する明らかな影響は認められなかった。*In vitro* 電気生理学的試験では hERG 電流の阻害がみられ，IC50 は 18.7 μM であった。予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）を投与した患者における非結合型 Cmax（0.464 μM，蛋白結合率：4.0%から算出）と比較すると約 40 倍の安全域が認められた。サルを用いた心血管系に関する試験では，150 mg/kg までの用量で心血管系への影響は認められなかった。

マウス，ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，肝臓，膵臓，中枢神経系が毒性標的器官であり，腎臓も標的器官である可能性が考えられた。

＊ 承認情報提供時に置き換えた

ラットを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験の高用量群で，可逆的な中枢神経毒性を示唆する一般状態の変化（痙攣，振戦等）及び病理組織学的変化（脳白質空胞化）が認められた。毒性機序検討試験では，脳白質空胞化に関連した脳波異常及び遺伝子発現の変化は認められず，毒性発現機序の詳細は不明である。なお，カニクイザルを用いた反復投与毒性試験では，中枢神経毒性を示唆する変化は認められなかった。

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験では，肝酵素（ALT，AST 及び／又は SDH）の軽微から軽度の上昇が認められた。この変化は変動が大きく，明らかな用量反応性は認められなかった。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日群の雄で，肝臓の単細胞壊死を伴う軽微から軽度の好中球浸潤が認められたが，この他の試験ではいずれの動物種においても肝臓の病理組織学的変化は認められなかった。

ラット及びサルを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験では，膵臓で炎症を伴わない膵腺房細胞の空胞化及びアポトーシスが認められた。サルを用いた 4 週間試験の 30 mg/kg/日群でみられた膵臓の変化は軽度であり回復性が認められたことから，本用量を無毒性量とした。ラットでは中用量（雄では 60 mg/kg/日，雌では 30 mg/kg/日）群でも膵臓の軽度の可逆的変化がみられた。いずれの動物種においても明らかな回復性が認められた。

サルを用いた 4 週間反復投与毒性試験の 75 mg/kg/日以上の群で，多核巨細胞に囲まれた両染性の結晶様物質の腎間質及び尿細管腔における軽度から中等度の沈着が認められた。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では，すべての群（最高 75 mg/kg/日）で腎毒性は認められなかった。結晶様物質はカプマチニブ及びその代謝物由来物質ではなく，リン酸塩と考えられる無機成分と推定された。腎臓関連パラメータ（血清 BUN 及びクレアチニン，尿検査値）に変化はみられず，腎機能への影響は認められなかった。サルを用いた 13 週間反復投与毒性試験では同様の変化は認められなかった。結晶様物質の沈着はカニクイザルでは自然発生性にみられることが知られていることから，投与開始前に発現した毒性学的意義の低い変化と考えられた。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験において，カプマチニブの遺伝毒性は認められなかった。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，いずれの動物種においてもカプマチニブの催奇形性が認められた。催奇形性は本薬の作用機序である MET 阻害による影響と考えられ，ヒトに対しても催奇形性を示す可能性が考えられる。

カプマチニブの *in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験では，光感作性の可能性が示唆された。

反復投与毒性試験の無毒性量における AUC は予定最高臨床用量（400 mg を 1 日 2 回）におけるヒト AUC とほぼ同等であり，Cmax は概ね高値であった。

8 結論

カプマチニブは，ATP 競合的かつ可逆的な低分子の MET 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。本薬の MET に対する阻害作用を生化学的キナーゼアッセイにより評価したところ，その IC50 は 0.13 nM であった。また，MET リン酸化，MET 下流シグナルにある蛋白質のリン酸化，

細胞増殖・生存，細胞遊走活性を指標とした評価系においても MET 阻害作用が認められており，それらの IC50 は nM オーダーの非常に強い阻害作用を示した。400 種以上のキナーゼパネル（変異型 MET を含む）を用いた 2 試験において，カプマチニブはいずれのキナーゼに対しても 1000 倍以上の選択性を示しており，MET に対する非常に高いキナーゼ選択性が認められた。

カプマチニブの細胞増殖阻害作用について，500 種類以上のヒトがん由来細胞株からなるパネルを用いて *in vitro* で検討した。結果として，MET 遺伝子の高い増幅レベル及び MET の高発現を示す細胞株では非常に強力な細胞増殖阻害作用が認められた。一方で，MET 及び HGF の高発現細胞株では HGF のオートクリン作用により MET シグナル経路が恒常的に活性化されていると考えられるが，カプマチニブの顕著な細胞増殖阻害作用は認められなかった。

MET 遺伝子増幅，MET エクソン 14 スキッピング変異，遺伝子増幅を伴わない MET 過剰発現，又は MET/HGF 共発現といった MET 制御異常を示す肺がん又は他のがん腫の異種移植モデルマウスを用いてカプマチニブの *in vivo* 抗腫瘍効果を検討したところ，多くのモデルでカプマチニブによる腫瘍退縮が認められた。

カプマチニブの薬物動態について，マウス，ラット，イヌ，サル及びヒトにおいて検討した。カプマチニブを経口投与したとき，Tmax は検討した動物種において 0.25～7 時間，経口アベイラビリティはラットで 66.2%～114%，サルで 24%～108%であった。マウス及びラットにおいて，カプマチニブの曝露量に性差が認められたが，これは CYP や AO の発現量の性差によるものと考えられた。サルやヒトにおいて性差は認められなかった。

マウス，ラット，イヌ及びサルでの血漿中非結合型分率は 3.0%～17.8%であった。ヒトでの血漿中非結合型分率は 4%であり，濃度依存性は認められなかった。アルビノ及び有色ラットに[^{14}C]カプマチニブを投与したとき，放射能は広範囲に分布し，大部分の組織から比較的速やかに排泄された。有色ラットにおいて，眼の脈絡膜や毛様体といったメラニン含有組織に放射能が可逆的に分布し，長時間残留した。また，放射能は，BBB を通過し脳組織内にわずかに移行したが，反復投与後においても蓄積は認められなかった。

すべての動物種においてカプマチニブの代謝は，*C*-水酸化，ラクタム形成，*N*-酸化，*N*-脱アルキル化，カルボン酸形成及びこれらの組合せの第 I 相反応が認められた。続いて，酸化代謝物のグルクロン酸抱合が第 II 相反応として認められた。ラット，サル及びヒトにカプマチニブを経口投与したとき，血漿中ではいずれの動物種においても未変化体が最も多く，代謝物については，ラット及びヒトでは CMN288（M16），サルでは CMN290（M8）が最も多くみられた。ヒトにカプマチニブを投与したときの血漿への曝露量と代謝物の推定曝露量から，薬理学的活性に対する CMN288（M16）の寄与は低いと考えられた。

ラット，サル及びヒトに[^{14}C]カプマチニブを単回経口投与したとき，いずれの動物種においても放射能の大部分は糞便中に排泄され，尿中への排泄はわずかであった。胆管カニューレ挿入ラットに[^{14}C]カプマチニブを単回静脈内投与したとき，放射能が糞便中にも認められたことから，カプマチニブ関連物質の直接の小腸分泌が示唆された。未変化体は胆汁中に認められず，糞便中

に認められたことから，代謝物の胆汁中排泄がラットにおける主排泄経路であること，未変化体の小腸分泌が示唆された。

In vitro 電気生理学的試験において，HEK293 細胞に発現させた hERG チャネル電流の阻害作用に関する IC50 は 18.7 μM と算出された。ラットを用いた *in vivo* 安全性薬理試験において，カプマチニブ投与による中枢神経系及び呼吸系の影響は認められなかった。サルを用いたテレメトリー試験では，カプマチニブ投与による心血管系の影響は認められなかった。

反復投与毒性試験では，カプマチニブ投与に関連した影響が肝臓，膵臓，中枢神経系／脳及び腎臓にみられたが，神経学的評価，曝露量測定，膵機能検査を含む臨床検査の結果から，予定臨床用量における本剤の潜在的リスクは低いものと考えられた。

本薬の中枢神経系に対する影響については，臨床使用時に問題となる可能性は否定できないことから，ラットで中枢神経系への影響[振戦，痙攣，脳（視床又は線条体）の空胞化等]が認められた旨を添付文書に注意喚起した。カプマチニブの *in vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験では，光感作性の可能性が示唆されたことから，適正使用ガイド等の資材に光線過敏症があらわれる可能性がある旨を注意喚起した。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では，いずれの動物種においてもカプマチニブの催奇形性が認められたことから，添付文書では妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する旨を注意喚起した。

以上の非臨床試験で得られた成績により，カプマチニブは MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し強力な抗腫瘍効果を示すと考えられた。カプマチニブの非臨床安全性試験成績は，がん患者における本剤の臨床使用を支持するものと判断した。

9 参考文献

[Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. (2017)] Impact of MET inhibitors on survival among patients (pts) with MET exon 14 mutant (METdel14) non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol; 35(15 suppl):8511.

[Baltschukat S, Engstler BS, Huang A, et al. (2019)] Capmatinib (INC280) is active against models of non-small cell lung cancer and other cancer types with defined mechanisms of MET activation. Clin Cancer Res; 25(10):3164-75.

[Bang YJ, Su WC, Nam DH, et al. (2014)] Phase I study of the safety and efficacy of INC280 in patients with advanced MET-dependent solid tumors. J Clin Oncol; 32(15 suppl):2520.

[Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. (2007)] MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. Proc Natl Acad Sci U S A; 104(52):20932-7.

[Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. (2003)] Met, metastasis, motility and more. Nat Rev Mol Cell Biol; 4(12):915-25.

[Borowiak M, Garratt AN, Wüstefeld T, et al. (2004)] Met provides essential signals for liver regeneration. Proc Natl Acad Sci U S A; 101(29):10608-13.

[Camidge DR, Ou SI, Shapiro G, et al. (2014)] Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol; 32(15 suppl):8001.

[Campbell JD, Alexandrov A, Kim J et al. (2016)] Distinct patterns of somatic genome alterations in lung adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Nat Genet; 48(6):607-16.

[Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al (2007)] c-MET is essential for wound healing in the skin. J Cell Biol; 177(1):151-62.

[Christensen JG, Burrows J, and Salgia R (2005)] c-MET as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. Cancer Lett; 225(1):1-26.

[Cline JM, Brignolo L, Ford EM (2012)] Urogenital system. Nonhuman Primates in Biomedical Research, Diseases, Volume 2. 2nd ed: Biology and Management, Academic Press, p. 493-4.

[Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C (2018)] Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. Nat Rev Cancer; 18(6):341-58.

[Drilon A, Ou S, Clark J, et al. (2016)] Antitumor activity and safety of crizotinib in patients with MET exon 14-altered advanced non-small cell lung cancer. J Thoracic Oncol; 12(1S):S438-9 (abstract MA16.09).

[Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. (2007)] MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science; 316(5827):1039-43.

[Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. (2015)] Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov; 5(8):850-9.

[Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, et al. (2019)] Sensitivity and resistance of MET exon 14 mutations in lung cancer to eight MET tyrosine kinase inhibitors in vitro. J Thorac Oncol; 14(10):1753-65.

[Heist RS, Sequist LV, Borger D, et al. (2016)] Acquired resistance to crizotinib in NSCLC with MET exon 14 skipping. J Thorac Oncol; 11(8):1242-5.

[Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. (2017)] Tracking the evolution of non- small-cell lung cancer. N Engl J Med; 376(22):2109-21.

[Jia Y, Juarez J, Li J, et al. (2016)] EGF816 exerts anticancer effects in non-small cell lung cancer by irreversibly and selectively targeting primary and acquired activating mutations in the EGF receptor. Cancer Res; 76(6):1591-602.

[Kato T (2017)] Biological roles of hepatocyte growth factor-Met signaling from genetically modified animals (Review). BioMed. Rep; 7(6):495-503.

[Kong-Beltran M, Seshagiri S, Zha J, et al. (2006)] Somatic mutations lead to an oncogenic deletion of met in lung cancer. Cancer Res; 66(1):283-9.

[Kwak EL, Ahronian LG, Siravegna G, et al. (2015)] Molecular heterogeneity and receptor coamplification drive resistance to targeted therapy in MET-amplified esophagogastric cancer. Cancer Discov; 5(12):1271-81.

[Li A, Yang JJ, Zhang XC, et al. (2017)] Acquired MET Y1248H and D1246N mutations mediate resistance to MET inhibitors in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res; 23(16):4929-37.

[Liu X, Yao W, Newton RC, et al. (2008)] Targeting the c-MET signaling pathway for cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs; 17(7)**:**997-1011.

[Liu X, Wang Q, Yang G, et al. (2011)] A novel kinase inhibitor, INCB28060, blocks c-MET-dependent signaling, neoplastic activities, and cross-talk with EGFR and HER-3. Clin Cancer Res; 17(22):7127-38.

[Lu X, Peled N, Greer J, et al. (2017)] MET exon 14 mutation encodes an actionable therapeutic target in lung adenocarcinoma. Cancer Res; 77(16):4498-505.

[Lutterbach B, Zeng Q, Davis LJ, et al. (2007)] Lung cancer cell lines harboring MET gene amplification are dependent on Met for growth and survival. Cancer Res; 67(5)2081-8.

[McCoach CE, Yu A, Gandara D, et al. (2015)] Phase I study of INC280 plus erlotinib in patients with MET expressing adenocarcinoma of the lung. J Clin Oncol; 33(15 suppl):2587.

[McDermott U, Sharma SV, Dowell L, et al. (2007)] Identification of genotype-correlated sensitivity to selective kinase inhibitors by using high-throughput tumor cell line profiling. Proc Natl Acad Sci U S A; 104(50):19936-41.

[Ou SH, Kwak EL, Siwak-Tapp C, et al. (2011)] Activity of crizotinib (PF02341066), a dual mesenchymal-epithelial transition (MET) and anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, in a non-small cell lung cancer patient with de novo MET amplification. J Thorac Oncol; 6(5):942-6.

[Ou SI, Young L, Schrock AB, et al. (2017)] Emergence of preexisting MET Y1230C mutation as a resistance mechanism to crizotinib in NSCLC with MET exon 14 skipping. J Thorac Oncol; 12(1):137-40.

[Paik PK, Drilon A, Fan PD, et al. (2015)] Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. Cancer Discov; 5(8):842-9.

[Papadimitrakopoulou VA, Wu YL, Han JY, et al (2018)] Analysis of resistance mechanisms to osimertinib in patients with EGFR T790M advanced NSCLC from the AURA3 study. Ann Oncol; 29(S8):mdy424.

[Parikh PK and Ghate MD (2018)] Recent advances in the discovery of small molecule c-Met kinase inhibitors. Eur J Med Chem; 143:1103-38.

[Plenker D, Bertrand M, de Langen AJ, et al. (2018)] Structural alterations of MET trigger response to MET kinase inhibition in lung adenocarcinoma patients. Clin Cancer Res; 24(6):1337-43.

[Ramalingam SS, Cheng Y, Zhou C, et al (2018)] Mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib: preliminary data from the phase III FLAURA study. ESMO 2018 Congress; 29(8):1.

[Schrock AB, Frampton G, Suh J, et al. (2016)] Characterization of 298 patients with lung cancer harboring MET exon 14 skipping alterations. J Thoracic Oncol; 11(9):1493-502.

[Schuler MH, Berardi R. Lim WT, et al. (2016)] Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol; 34(15 suppl):9067.

[Smolen GA, Sordella R, Muir B, et al. (2006)] Amplification of MET may identify a subset of cancers with extreme sensitivity to the selective tyrosine kinase inhibitor PHA-665752. Proc Natl Acad Sci U S A; 103(7):2316-21.

[The Cancer Genome Atlas Research Network (2014)] Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature; 511(7511):543-50.

[Togashi Y, Mizuuchi H, Tomida S, et al. (2015)] MET gene exon 14 deletion created using the CRISPR/Cas9 system enhances cellular growth and sensitivity to a MET inhibitor. Lung Cancer; 90(3):590-7.

[Vassal G, Ledeley M, Tournigand C, et al. (2015)] Activity of crizotinib in relapsed MET amplified malignancies: Results of the French AcSé Program. J Clin Oncol; 33(15 suppl):2595.

[Wang Y, Li L, Han R, et al. (2018)] Clinical analysis by next-generation sequencing for NSCLC patients with MET amplification resistant to osimertinib. Lung Cancer; 118:105-10.

[Wu YL, Kim D-W, Felip E, et al. (2016)] Phase (Ph) II safety and efficacy results of a single-arm ph ib/II study of capmatinib (INC280) + gefitinib in patients with EGFR-mutated (mut), cMET-positive (cMET+) non-small cell lung cancer. J Clin Oncol; 34(15 suppl):9020.