2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 8
1 製品開発の根拠 9
1.1 目標適応症及び開発の根拠 9
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 9
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 10
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 12
1.2 臨床開発計画 12
1.2.1 臨床開発計画の概略 12
1.2.2 進行中・計画中の臨床試験 15
1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 15
1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 16
2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性 17
2.2 食事の影響 17
2.3 生物薬剤学の結論 18
3 臨床薬理に関する概括評価 18
3.1 薬物動態 18
3.1.1 薬物動態試験の概略 18
3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄 18
3.1.3 薬物相互作用 19
3.1.4 特別な患者集団での薬物動態 20
3.2 薬力学 21
3.2.1 薬力学試験の概略 21
3.2.2 薬力学データ 21
3.3 臨床薬理の結論 22
4 有効性の概括評価 24
4.1 有効性評価の計画 24
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 24
4.1.2 有効性の評価項目 26
4.1.3 統計方法 27
4.2 目標適応症に対する有効性 27

4.2.1 主要解析：コホート 4（二次又は三次治療）及びコホート 5b（一次治療） 27
4.3 有効性に関するその他の情報 32
4.3.1 X2102 試験 32
4.3.2 その他の情報源（リアルワールドエビデンス，X2401 試験） 32
4.4 特別な患者集団での有効性 33
4.4.1 部分集団での検討（A2201 試験） 33
4.4.2 特別な患者集団での検討 34
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 34
4.5.1 効果の持続 34
4.5.2 耐薬性又は反跳現象 34
4.6 有効性の結論 35
5 安全性の概括評価 36
5.1 安全性評価の計画 36
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 36
5.1.2 安全性の評価方法 36
5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 37
5.1.4 曝露状況 37
5.2 有害事象 37
5.2.1 比較的よくみられる有害事象 38
5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 39
5.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
5.3 特別な患者集団での安全性 44
5.3.1 部分集団別の検討 44
5.3.2 特別な患者集団での検討 44
5.4 安全性に関するその他の事項 44
5.4.1 過量投与 44
5.4.2 乱用を誘発する可能性 45
5.4.3 離脱症状及び反跳現象 45
5.4.4 妊娠，出産，及び授乳 45
5.4.5 薬物相互作用 45
5.4.6 自動車運転及び機械操作に対する影響 45
5.5 安全性の結論 45
6 ベネフィットとリスクに関する結論 46
6.1 治療の背景 46
6.1.1 疾患又は症状 46
6.1.2 現行の治療 46

6.2 ベネフィット 46
6.3 リスク 48
6.4 ベネフィット・リスク評価 49
7 参考文献 50

表 一 覧

Table 1-1 NSCLC に対するキナーゼ阻害剤以外の薬物療法と治療成績 11
Table 1-2 臨床データパッケージ（評価資料） 14
Table 3-1 臨床薬理に関する臨床試験一覧 18
Table 4-1 コホートごとの MET 遺伝子増幅及び変異状態（A2201 試験） 25
Table 5-1 有害事象の概要：全体及び日本人（A2201 試験，SAF） 37
Table 5-2 有害事象発現率：全体又は日本人のいずれかで発現率 20%以上（A2201 試験，SAF） 38
Table 5-3 臨床的に注目すべき有害事象の概要：全体及び日本人（A2201 試験，SAF） 41
Table 6-1 MET 遺伝子変異陽性患者に対する有効性の概要（A2201 試験） 47

図 一 覧

Figure 1-1 IV 期 NSCLC の治療方針 10
Figure 4-1 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS – Confirmed CR or PR） 29
Figure 4-2 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR） 29
Figure 4-3 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS） 31
Figure 4-4 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS） 31
Figure 4-5 部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 34

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)
ADME	Absorption Distribution Metabolism Excretion	吸収，分布，代謝及び排泄
AE	adverse event	有害事象
AKT	protein kinase B	—
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absoluteneutrophilcount	絶対好中球数
AO	aldehyde oxidase	アルデヒドオキシダーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度曲線下面積
AUCinf	area under the drug concentration-time curve (time 0 to infinity)	薬物濃度曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	薬物濃度曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug concentration-time curve (time 0 to dose interval tau)	薬物濃度曲線下面積（0～投与間隔 tau）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	—
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
BLRM	Bayesian Logistic Regression Model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
BMI	body mass index	体格指数
BOR	best overall response	最良総合効果
BRAF	B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase	—
Cave	average drug concentration	平均薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
c-MET	receptor tyrosine kinases Met	—
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CR	Complete Response	完全奏効
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DDS	dose determining set	用量決定集団
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	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療機関
EOS	end of study	試験終了
EOT	end of treatment	投与終了
EQ-5D	EuroQOL 5-dimension Health Questionnaire©	—
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EWOC	escalation with overdose control	過量投与制御を伴う用量漸増
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
GBM	glioblastoma	膠芽腫
GCN	Gene Copy Number	遺伝子コピー数
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GGT	Gamma glutamyl-transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
Hgb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HR	heart rate	心拍数
IC50	Half maximal 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
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	Interstitial Lung Disease	間質性肺疾患
ITT	intention-to-treat	—
IV	intravenous	静脈内
Lambda_z (λz)	elimination rate constant	消失速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LLN	lower limit normal	基準値下限
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MATE	multidrug and toxin extrusion protein	—
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集日本語版
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MRP2	multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白質 2
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	—
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NCRNPD	Non-CR/non-PD	—
NE	not evaluated	—
NGS	Next Generation Sequencing	次世代シークエンシング
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PAS	pharmacokinetic analysis set	薬物動態解析対象集団
PD	pharmacodynamics	薬力学
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死-リガンド 1
PDX	patient derived xenograft	患者由来組織異種移植
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PLT	platelet count	血小板数
POS	Probability of Success	成功確率
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PR	partial response	部分奏効
PR	pulse rate	脈拍数
pRCC	Papillary renal cell carcinoma	乳頭状腎細胞癌
PRO	patient reported outcome	患者報告アウトカム
PS	performance status	—
PSA	prostate specific antigen	前立腺特異抗原
PT	preferred term	基本語
QD	quaque die	1 日 1 回
QLQ	quality of life questionnaire	—
QOL	quality of life	生活の質
QRS	QRS interval	QRS 間隔
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcB	QT interval corrected for heart rate according to Bazett's formula	—
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
RD	recommended dose	推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	Recommended phase two dose	第 II 相での推奨用量
RT-PCR	Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法
S6	40S ribosomal protein S6	—
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	safety analysis population	安全性解析対象集団
SCLC	small cell lung cancer	小細胞肺癌
SD	stable disease	安定
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
T1/2	elimination half life	消失半減期
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	upper limit normal	基準値上限
UNK	unknown	不明
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
wt	Wild-type	野生型

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記	本書では，治験実施計画書番号について，以下のとおり省略記載とした。 例）CINC280A2201 試験→A2201 試験
薬剤名の表記方法	本書では，薬剤名は一般名（JAN）をカタカナで記載した。なお，塩及び水和物等の表記については，本文での記載を省略した。

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

肺癌は，気管，気管支，肺胞に発生する上皮細胞由来の悪性腫瘍であり，国内外で最も死亡者数が多い癌である。肺癌は組織学的に SCLC と NSCLC に大別され，88%は NSCLC とされている（澤端 他 2010）。NSCLC の 65%以上は診断時点で既に病期が進行しており，5 年相対生存率は 31.9%と予後不良である（国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター 2016）。

近年，分子生物学の発展により肺癌の発症及び増殖メカニズムが遺伝子レベルで明らかになってきており，そのメカニズムの一つとして MET 遺伝子変異が注目されている。

MET は受容体型チロシンキナーゼであり，HGF をリガンドとし，胚形成，器官形成，及び組織損傷修復に関与している（Birchmeier and Gherardi 1998，Birchmeier et al. 2003）。一部の腫瘍で，MET の過剰発現，MET 遺伝子変異や増幅により MET が異常に活性化されていることが報告されている（Birchmeier et al. 2003）。MET 遺伝子変異は NSCLC を含む種々の癌で報告されており，この遺伝子異常によって生じる MET 経路の制御異常が，腫瘍細胞の増殖，生存，浸潤及び転移，並びに腫瘍血管新生を促進すると考えられている（Christensen et al. 2005）。NSCLC では膜近傍ドメインをコードする領域の変異によってエクソン 14 を欠失し MET シグナル経路が亢進する遺伝子異常（以下，MET エクソン 14 スキッピング変異）が報告されており（Kong-Beltran et al. 2006），以下の非臨床又は臨床データよって形質転換能，発癌性，相互排他性，臨床効果が示唆されることから，MET エクソン 14 スキッピング変異はドライバー因子であると考えられる。

- ヒト及びマウス細胞株の MET エクソン 14 の欠損によって，MET 過剰発現，活性化，及び細胞増殖の亢進等腫瘍形成につながる形質転換能が認められた（Togashi et al. 2015，Fujino et al. 2018）。
- マウス MET エクソン 15（ヒトの MET エクソン 14 に相当）を欠失した MET 遺伝子をレンチウイルスにより導入したマウスで肺腺癌が認められ，この肺における腫瘍は MET 阻害剤であるクリゾチニブの投与により縮小した（Lu et al. 2017）。
- 臨床データにより，MET 遺伝子変異の約 50%で MET 増幅が認められる一方，NSCLC の他のドライバー因子と相互に排他的であることが示唆されている（Cancer Genome Atlas Research Network 2014，Awad et al. 2016）。
- 後ろ向き臨床研究により， MET 阻害剤（国内外いずれでも未承認薬）による治療を受けた MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者は，受けなかった患者と比較して生存期間が長いことが報告されている（Awad et al. 2019，Sabari et al. 2017，Sabari et al. 2018）。

MET エクソン 14 スキッピング変異の保有頻度は日本人と外国人で同程度で，NSCLC 全体で 2-4%と推察されている（Schrock et al. 2016，Frampton et al. 2015，Cancer Genome Atlas Research

Network 2014，Saito et al. 2016，Onozato et al. 2009，Okuda et al. 2008）。国内の肺癌の総患者数は169000 名であり（厚生労働省 患者調査 2017），88%が NSCLC とすると（澤端他 2010），国内外で報告されている NSCLC 患者における MET エクソン 14 スキッピング変異陽性の頻度から，国内の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は多くても約 6000 名と推定される。

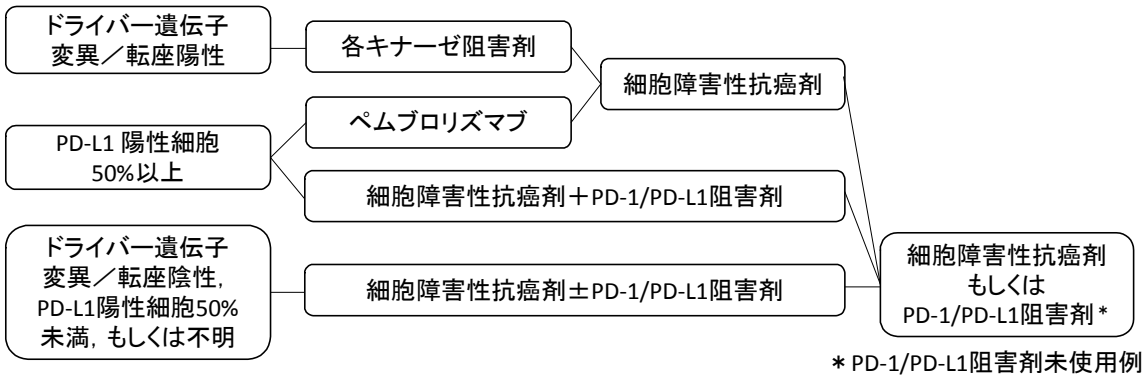
MET 遺伝子変異を有する NSCLC 患者は予後不良であり（Dimou et al. 2014，Guo et al. 2014，Tong et al. 2016，Spigel et al. 2013，Scagliotti et al. 2015），さらに MET 増幅を伴った患者は伴わない患者と比べて，生存期間が短いことが報告されている（Awad et al. 2016，Awad et al. 2019）。また，MET 遺伝子変異陰性の NSCLC と比べて高齢者の罹患が多いため（年齢中央値> 70 歳），患者の負担が大きい治療では十分な注意を要する等，治療が容易でない集団と考えられる（Awad et al. 2016，Awad et al. 2019，Kim et al. 2019）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する従来の標準的な一次治療は白金製剤をベースとした化学療法であるが，近年，分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害剤といった新規治療薬の有用性が従来の化学療法を上回ることが示され，承認された。したがって，現在では，ドライバー遺伝子の有無や PD-L1 の発現状態を確認して治療薬が選択されており， NSCLC に対する治療方針は国内外で同様である（NCCN 2019，日本肺癌学会 2018）。

最新の国内の肺癌診療ガイドライン（日本肺癌学会 2018）では，EGFR 遺伝子変異，ALK 遺伝子転座，BRAF 遺伝子変異及び ROS1 遺伝子転座の発癌ドライバーとされる遺伝子変異陽性の患者に対しては，有意な PFS 延長や QOL の改善が認められ，それぞれのキナーゼ阻害剤が第一選択薬として推奨されている（Figure 1-1）。しかしながら，現在，MET 遺伝子変異を標的とした治療薬は国内外のいずれでも承認されておらず，その治療選択肢はドライバー遺伝子変異陰性の患者と同じである（Table 1-1）。

Figure 1-1 IV 期 NSCLC の治療方針



Source：日本肺癌学会 2018

PD-1：プログラム細胞死-1

Table 1-1 NSCLC に対するキナーゼ阻害剤以外の薬物療法と治療成績

治療ライン	薬剤	ORR (%)	PFS 中央値 (ヵ月)	OS 中央値 (ヵ月)
一次治療	ペムブロリズマブ（PD-L1 ≥ 50%）[a)]	45	10.3	30.0
	ペムブロリズマブ（PD-L1 ≥ 1%）[a)]	27	5.4[b)]	16.7
	ペムブロリズマブと白金製剤を含む化学療法との併用療法[a)]	58 / 48[c)]	6.4 / 8.8[c)]	15.9 / 22.0[c)]
	アテゾリズマブと白金製剤を含む化学療法とベバシズマブとの併用療法[d)]	64	8.3	19.2
	白金製剤をベースとした化学療法[e)]	19～48	4.1～6.8	11.3～16.9
二次治療	化学療法単剤	<10	2.3～3	8～12.8
	ドセタキセル + ラムシルマブ	23	4.5	10.5
	免疫チェックポイント阻害剤単剤	14～19	2.3～4.0	10.4～13.8

a) EGFR 遺伝子変異及び ALK 遺伝子転座のいずれも陰性の患者を対象

b) 解析時点で，対照群と比較して有意差なし

c) 扁平上皮 / 非扁平上皮

d) EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 遺伝子転座陽性の患者では，それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴がある患者を対象としたが，PFS 及び OS の主要解析は，EGFR 遺伝子変異陽性又は ALK 融合遺伝子陽性の患者を除外した集団で実施

e) 75 歳以上の患者に対しては，カルボプラチン併用療法を弱く推奨（提案）

（Reck et al. 2016，Reck et al. 2019，Lopes et al. 2018，Paz-Ares et al. 2018，Gandhi et al. 2018，Gadgeel et al. 2019，Socinski et al. 2018，Carbone et al. 2017，Paz-Ares et al. 2013，Scagliotti et al 2014，Kubota et al. 2015，Okamoto et al. 2010，Hanna et al. 2004，Nokihara et al. 2017，Garon et al. 2014，Borghael et al. 2015，Herbst et al. 2016，Rittmeyer et al. 2017）

したがって，現状では MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者には，一次治療として，免疫チェックポイント阻害剤の単剤又は化学療法剤との併用（単剤は PD-L1 ≥ 1%以上の患者）の投与が考慮されるが，ドライバー遺伝子変異陽性の患者に対する免疫チェックポイント阻害剤の治療効果は明らかでなく，これらの治療を勧めるだけの根拠が明確でないことから，国内ガイドラインにおいて「推奨度決定不能」とされている。事実，免疫チェックポイント阻害剤による一次治療の少数例の報告や二次治療の試験のメタアナリシス結果からは，EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座が陽性の患者で，陰性の患者と比べて治療効果が低い可能性が示唆されている（Gainor et al. 2016，Lee et al. 2017）。また，MET 遺伝子変異陽性患者についても，腫瘍の遺伝子変異量の中央値は NSCLC 全体と比較して低く，免疫チェックポイント阻害剤を投与された 24 名で，ORR は全体で 17%と低く，PFS の中央値は 1.9 ヵ月と短いことが報告されており（Sabari et al. 2018），MET 遺伝子変異陽性患者では，陰性患者と比べて免疫チェックポイント阻害剤の治療効果が低い可能性は否定できない。したがって，MET 遺伝子変異陽性の患者に対して現在推奨される標準的一次治療は，従来どおり，白金製剤をベースとした併用化学療法と考えられるが，ORR は 19%～48%と低く，PFS の中央値は 4.1～6.8 ヵ月，OS の中央値は 11.3～16.9 ヵ月と短い。さらに，MET 遺伝子変異陽性患者は高齢者が多いものの（Wolf et al. 2018），国内ガイドラインで 75 歳

以上に推奨される白金製剤併用療法は，カルボプラチン併用療法に限られ，その推奨度も「弱い推奨（提案）」である。

また，二次以降の治療選択肢として化学療法の単剤療法やドセタキセルとラムシルマブの併用療法，並びにペムブロリズマブやニボルマブ等の免疫チェックポイント阻害剤の単剤療法があるが，二次治療での ORR は<10%～23%，PFS の中央値は 2.3～4.5 ヵ月，OS の中央値は 8～13.8 ヵ月と，いずれも十分な治療成績は得られていない。

以上， MET 遺伝子変異陽性患者に対する治療選択肢は限られておりその治療効果も限定的であることから，MET を分子標的とすることで治療効果の高い，新たな治療薬が早期に臨床現場に提供されることが切望されている。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

カプマチニブは MET に対する強力かつ選択的な経口阻害剤である。カプマチニブの MET に対する *in vitro* 阻害活性及び選択性について検討した結果，MET 活性をアデノシン三リン酸競合的かつ可逆的に阻害し，野生型 MET に対する阻害活性（IC50：0.13 nM）は非常に強力であった（Liu et al. 2011）。また，NSCLC や乳頭状腎細胞がん等の MET 変異株に対しても阻害活性を示した。さらに，MET エクソン 14 スキッピング変異及びそれ以外の変異型 MET（Y1003F 及び D1010Y 等）に対しても強い阻害活性を示した（Fujino et al. 2018）。MET 以外の 56 種類のキナーゼに対するカプマチニブの阻害作用を 2 μM の濃度で検討したところ，いずれのキナーゼに対しても 30%以上の阻害活性は認められず，その他 442 種類のキナーゼに対してもカプマチニブは 10 μM の濃度で 50%以上の結合活性を示さなかったことから，カプマチニブは MET に対し非常に高い選択性を有していることが確認された。

カプマチニブは MET の活性化に基づく細胞増殖，生存，及び遊走に対して阻害作用を示し，*in vivo* では，MET エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC の患者由来組織異種移植モデル（PDX モデル）を用いて検討したところ，カプマチニブによる腫瘍退縮が認められた。また，MET 増幅及び過剰発現の両方，又はいずれか一方を有する 3 種類の PDX モデルにカプマチニブを投与すると顕著な腫瘍退縮が認められた。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

カプマチニブの臨床開発は，20[redacted]年から Incyte 社によって開始された。その後，ノバルティス社は Incyte 社とライセンス契約を締結し，MET 制御異常（MET 遺伝子変異又は増幅）を有する NSCLC 等に対する開発を進めている。

外国の開発状況

外国では，Incyte 社が進行固形がん患者を対象にカプマチニブ単剤投与の DLT 及び MTD 決定を目的とした第 I 相試験（X2101T 試験）を実施した。その後，ノバルティス社は MET 制御異常

を有する進行固形がん患者対象の第 I 相試験（X2102 試験）を実施し，カプマチニブ単剤投与の RP2D は錠剤で 400 mg BID，カプセル剤で 600 mg BID と決定された。なお，カプマチニブ単剤投与は MTD に達しなかった。

X2102 試験の結果，MET 制御異常 NSCLC 患者に対するカプマチニブの単剤療法の有効性が期待されたことから，この患者を対象とした国際共同第 II 相試験である A2201 試験を計画し，FDA と主要評価項目及び対象集団等の試験デザインについて合意した上で，2015 年 6 月に被験者登録を開始した。その後，20[redacted]年[redacted]月に FDA と[redacted]を実施し，[redacted]について議論した。その結果，[redacted]との見解を得た。また FDA の助言に基づき，[redacted]こととした。20[redacted]年[redacted]月に FDA と[redacted]を実施し，[redacted]について議論し，[redacted]こととした。なお，予備的な解析でコホート 4 及びコホート 5b において良好な結果が得られたため，米国では 2019 年 3 月に希少疾病用医薬品指定を受けた。その後，コホート 4 及びコホート 5b の奏効例の約 9 割（コホート 4 の 28 名中 25 名，コホート 5b の 19 名中 17 名）が 12 ヵ月間のフォローアップを終了した時点（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）の主要解析の結果，有効性及び安全性が確認されたことから，米国では「MET 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 NSCLC」を予定効能・効果とするカプマチニブの承認申請を行った。また，[redacted] 2020 年 5 月に承認された。なお，2019 年 4 月，7 月に Breakthrough therapy 指定も受けている。

国内の開発計画

国内では，日本人進行固形がん患者を対象とし，カプマチニブ単剤投与の MTD／RP2D を決定することを主要目的とした国内第 I 相試験（X1101 試験）を実施し，2012 年 2 月より登録を開始した。合計 44 名の被験者が登録され，カプマチニブ錠が 200 mg BID と 400 mg BID の用量で投与された。X1101 試験の結果，MTD は決定されなかったが，PK 及び安全性成績は X2102 試験と大きな差はなく，X2102 試験で RP2D と決定されたカプマチニブ錠 400 mg BID の投与の安全性が日本人患者でも確認された。

MET 制御異常を有する NSCLC に対する承認申請に必要なデータを得るためには，国際共同第 II 相試験である A2201 試験に参加することが必要であると判断し，民族的要因に国内外で大きな相違がないことを確認の上，2015 年[redacted]月に被験者登録を開始した。また，20[redacted]年[redacted]月に実施された[redacted]での[redacted]に関する助言を踏まえ[redacted]

今回，コホート 4 及びコホート 5b の主要解析結果から MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者におけるカプマチニブの有用性が示唆されたため，20[redacted]年[redacted]月に[redacted] Table 1-2 に示す臨床データパッケージで「*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」に対するカプマチニブの承認申請を行うこととした。また，A2201 試験で MET 遺伝子変異の判定に用いた Clinical trial assay との同等性を確認した上で，コンパニオン診断薬等として中外製薬株式会社の「FoundationOne® がんゲノムプロファイル」のコンパニオン診断機能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を計画している。なお，カプマチニブは 2019 年 5 月に「MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC」を対象に希少疾病用医薬品指定を受けている。

Table 1-2 臨床データパッケージ（評価資料）

相	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン	対象 被験者数	治験薬/用法・用量/投与経路	国内/外国
MET 遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者を対象とした臨床試験						
II	A2201	有効性 安全性 PK	多施設共同 非盲検 非対照	MET 制御異常を有する進行非小細胞肺癌患者 334 名（うち日本人 45 名） 各コホート[a)] 1a: MET GCN ≥ 10: 69 名 1b: 6 ≤ MET GCN < 10: 42 名 2: 4 ≤ MET GCN < 6: 54 名 3: MET GCN < 4: 30 名 4: MET 遺伝子変異陽性: 69 名 5a: MET GCN ≥ 10: 15 名 5b: MET 遺伝子変異陽性:28 名 6: : MET GCN ≥ 10 又は MET 遺伝子変異陽性: 27 名 7：MET 遺伝子変異陽性: 0 名	カプマチニブ錠 /400 mg BID/経口	国際共同
進行固形がん患者を対象とした臨床試験						
I	X2102	MTD 安全性 有効性 PK	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	MET 制御異常を有する進行固形がん患者 131 名 用量漸増期: 38 名 拡大期: 93 名	用量漸増期： カプマチニブカプセル /100～600 mg BID/経口 カプマチニブ錠 /400 mg BID/経口 拡大期： カプマチニブカプセル /600 mg BID/経口 カプマチニブ錠 /400 mg BID/経口	外国
I	X1101	MTD 安全性 有効性 PK，PD	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	進行固形がん患者 44 名	カプマチニブカプセル /100～800 mg QD， 400 mg BID，600 mg BID/経口 カプマチニブ錠 /200 mg BID，400 mg BID/経口	国内

相	試験番号	試験の主な目的	試験デザイン	対象 被験者数	治験薬/用法・用量/投与経路	国内/外国
生物薬剤学試験						
I	A2109	生物学的同等性 (150 mg 錠 の 2 バッチと 100 mg 錠)	ランダム化，単施設，非盲検，3 期，6 順序クロスオーバー	健康被験者 78 名	カプマチニブ錠 /300 mg 単回/経口	外国
臨床薬物動態（PK）試験						
I	X2106	放射性標識体を用いた ADME 試験	単施設，非盲検	健康被験者 6 名	カプマチニブカプセル /600 mg 単回/経口	外国
I	A2108	耐容性及び PK(食後投与)	多施設共同，非盲検，用量漸増	MET 制御異常を有する進行固形がん患者 35 名	カプマチニブ錠/300, 400 mg BID/経口	外国
I	A2106	肝機能障害の影響	多施設共同，非盲検，2 ステージ，並行群間	肝機能が正常な被験者，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者 31 名 (正常:10 名, 軽度障害:7 名, 中等度障害: 8 名, 重度障害:6 名)	カプマチニブ錠 /200 mg 単回/経口	外国
I	X2107	食事の影響	ランダム化，単施設，非盲検，3 期，6 順序クロスオーバー	健康被験者 24 名	カプマチニブ錠 /600 mg 単回/経口	外国

MTD：最大耐容量，QD：1 日 1 回，BID：1 日 2 回

a) コホート 1a～4 は 1 又は 2 ラインの全身性抗腫瘍療法歴あり，コホート 5a，5b，及び 7 は全身性抗腫瘍療法歴なし，コホート 6 は 1 ラインの全身性抗腫瘍療法歴あり。MET 遺伝子変異は MET エクソン 14 スキッピング変異であり，コホート 1a～3 及び 5a は MET 遺伝子変異（エクソン 14 スキッピング変異）陰性であった。

1.2.2 進行中・計画中の臨床試験

MET 制御異常を有する NSCLC 患者を対象とした A2201 試験は進行中である。 他に NSCLC 患者を対象としたカプマチニブ単剤を用いた進行中あるいは計画中の試験はない。

1.2.3 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

A2201 試験の主要評価項目は BIRC 判定に基づく ORR である。進行・再発の NSCLC 患者において，奏効が得られることにより，PFS の延長，及び咳嗽，呼吸困難，疼痛等の随伴症状の改善が期待できることが報告されており（Blumenthal et al. 2015，Kris et al. 2003），当該患者において奏効が得られることの臨床的意義は高いと考えることから，主要評価項目として ORR を設定した。なお，十分に確立された腫瘍評価法である RECIST v1.1 に従って独立評価により統一された評価を行うことで，単群試験である A2201 試験でも抗腫瘍活性を適切に評価可能であると考える。

また，カプマチニブは癌のドライバー因子である MET 遺伝子変異を標的とした，分子診断による理論的根拠に基づいた薬剤であることを考慮すると，BIRC 判定に基づく ORR の結果から MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者の有効性を評価することは適切であると考える。

1.2.4 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

カプマチニブは，米国のガイダンス（Guidance for industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system）が定める Biopharmaceutics Classification System（BCS）の分類によると，溶解性が低く，膜透過性が高いクラス 2 に分類される。カプマチニブの臨床開発初期ではゼラチン硬カプセル剤を使用し臨床試験を実施した。その後，フィルムコーティング錠を開発し，カプセル剤との相対的 BA を評価したのち，錠剤を使用し臨床試験を実施した。市販予定製剤は 150 mg 及び 200 mg のフィルムコーティング錠であり，食事の影響を検討した結果に基づき，食事にかかわらず投与できる。生物薬剤学に関する詳細については 2.7.1 に示した。

2.1 市販製剤と開発用製剤のバイオアベイラビリティ／生物学的同等性

開発初期の臨床試験では 10 mg 及び 50 mg のゼラチン硬カプセル剤を使用し，その後 50 mg，100 mg，150 mg，及び 200 mg のフィルムコーティング錠を開発し臨床試験で使用した。各臨床試験で使用した製剤を 2.7.1-Table 1-1 及び 2.7.2-Table 1-2 に示す。

カプセル剤と錠剤の相対的 BA については，健康被験者を対象にカプマチニブ 600 mg をカプセル剤又は錠剤で空腹時に単回経口投与して検討した（X2103 試験，2.7.1-2.1.1 項）。その結果，カプセル剤に比べ錠剤で Cmax が 3.01 倍，AUCinf が 2.49 倍増加し，BA が改善した。またカプセル剤に比べ錠剤で Cmax 及び AUC の個体間変動は小さくなった。

食事の影響を検討した X2107 試験，並びに，患者での薬物動態，安全性，及び有効性を検討した A2108 試験及び A2201 試験で使用した 100 mg，150 mg，及び 200 mg 錠と市販予定の 150 mg 及び 200 mg 錠の BE について検討した。100 mg 錠と 150 mg 錠を比較したヒト BE 試験（A2109 試験，2.7.1-2.1.3 項）及び溶出試験で検討を行った結果，これらの製剤は生物学的に同等であると判断した（2.7.1-1.2 項）。

2.2 食事の影響

健康被験者を対象に，フィルムコーティング錠を用いカプマチニブ 600 mg を単回経口投与して低脂肪食及び高脂肪食の影響を検討した。その結果，空腹時投与に比べ低脂肪食後及び高脂肪食後投与では，Cmax がそれぞれ 1.11 倍及び 1.15 倍，AUCinf が 1.20 倍及び 1.46 倍増加した（X2107 試験，2.7.1-2.1.2 項）。また MET 制御異常を有する患者を対象に，フィルムコーティング錠を用いカプマチニブ 400 mg を，空腹時に BID 投与した場合（A2201 試験）と食後に BID 投与した場合（A2108 試験）で，定常状態の Cmax 及び AUC を比較した。その結果，食後投与の個別値は，空腹時投与の個別値の範囲内であり，明らかな違いはなかった（2.7.2-3.1.1 項）。以上の結果から，臨床的に意義のある食事の影響はないと考えられた。

2.3 生物薬剤学の結論

カプセル剤に比べ錠剤で BA 及び個体間変動が改善した。臨床試験（食事の影響試験，並びに，患者での薬物動態，安全性，及び有効性を検討した試験）及び市販予定の錠剤間で BE が確認された。錠剤投与時の薬物動態に臨床的に意義のある食事の影響はなかった。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態

3.1.1 薬物動態試験の概略

生物薬剤学に関する概括評価で記載した相対的 BA 試験，BE 試験，及び食事の影響試験を含め，薬物動態に関して健康被験者及び患者を対象に Table 3-1 に示す検討を行った。さらに患者での血漿中濃度データを用い（X1101，X2102，A2108，及び A2201 試験），母集団薬物動態解析法により年齢，性別，体重，人種，肝機能，腎機能等の患者背景の影響を検討した。また分布，代謝，及び薬物相互作用を検討するため *in vitro* 試験を実施した。臨床薬理に関する詳細については 2.7.2 に示した。

Table 3-1 臨床薬理に関する臨床試験一覧

試験	目的	製剤
健康被験者を対象とした試験		
X2103（外国試験）	カプセル剤と錠剤の BA 比較	カプセル剤又は錠剤
X2106（外国試験）	放射性標識体を用いた ADME 試験	カプセル剤
X2107（外国試験）	食事の影響	錠剤
A2101（外国試験）	薬物相互作用（ラベプラゾールの影響）	錠剤
A2102（外国試験）	薬物相互作用（イトラコナゾール，リファンピシンの影響）	錠剤
A2109（外国試験）	BE（100 mg 錠と 150 mg 錠）	錠剤
患者を対象とした試験		
X1101（国内試験）	第 I 相試験	カプセル剤又は錠剤
X2101T（外国試験）	第 I 相試験	カプセル剤
X2102（外国試験）	第 I 相試験	カプセル剤又は錠剤
A2103（外国試験）	薬物相互作用（ミダゾラム，カフェインへの影響）	錠剤
A2105（外国試験）	薬物相互作用（ジゴキシン，ロスバスタチンへの影響）	錠剤
A2106（外国試験）	肝機能障害の影響	錠剤
A2108（外国試験）	第 I 相試験（食後投与）	錠剤
A2201（国際共同試験）	第 II 相試験	錠剤

3.1.2 吸収，分布，代謝，排泄

日本人進行固形がん患者を対象に，カプマチニブの錠剤を用い空腹時に 200 mg 及び 400 mg BID 投与を行った X1101 試験で，1 日目及び 15 日目にカプマチニブの血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した。各投与量及び採血日で Tmax（中央値）は 0.95～1.00 時間で，Cmax

及び AUC は概ね投与量に比例して増加した。半減期（幾何平均）は 2.47～2.91 時間で，15 日目における AUC0-12h に基づく累積率（幾何平均）は 1.34～1.99 であった。錠剤を空腹時投与した外国人第 I 相試験（X2102 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 試験）でも同様の結果が得られ，日本人と外国人で明らかな違いはなかった。また日本人及び外国人患者を対象とした第 I 相試験でのカプセル剤投与（1 回投与量 10～800 mg）の結果から，臨床用量では本薬の薬物動態は線形であると考えられた。定常状態については，第 I 相及び第 II 相試験の結果から，反復投与開始後 3 日までに定常状態に達すると考えられた。A2201 試験の 400 mg BID 投与での定常状態における累積率は 1.39 倍で，有効半減期は 6.54 時間と推定された（2.7.2-3.1.1 項）。

カプマチニブのヒト血液／血漿濃度比は，10～1000 ng/mL の濃度範囲で平均 1.54 であり，さらに高濃度の 10000 ng/mL では 0.873 であった。ヒト血漿タンパク結合については，100～10000 ng/mL の濃度範囲で薬物濃度に依存せず非結合率は 4.04%であった（結合率 96.0%）（2.7.2-2.1.1 項）。

カプマチニブの放射性標識体 600 mg をカプセル剤として空腹時に単回経口投与した場合，血漿中放射能濃度（AUC0-12h）のうち，未変化体が 42.9%を占め，その他はラクタム体 CMN288（21.5%）を主代謝物とする代謝物が占めた。代謝反応にはラクタム形成のほか，水酸化，N-脱アルキル化，カルボン酸形成，水素化，N-酸素化，グルクロン酸抱合，及びこれらの組合せが含まれると考えられた。投与後 7 日間での放射能の糞中及び尿中への排泄率は，それぞれ 77.9%及び 21.8%で，未変化体としては 96 時間までの検討で糞中へ 42.1%が，尿中へはごく微量が排泄された。尿中に回収された放射能と糞中に回収された代謝物由来の放射能の合計として，吸収率は 49.6%と推定された。カプマチニブは吸収されたのち，多くは代謝を受けて排泄されると考えられる（X2106 試験，2.7.2-2.2.1 項）。本薬の代謝には主に CYP3A 及び AO が関与すると考えられた（2.7.2-2.1.2 項）。代謝物 CMN288 に MET 阻害活性は認められず，他の代謝物も含め薬理効果への代謝物の寄与は小さいと考えられた（2.7.2-3.1.3 項）。カプマチニブは P-gp の基質であるが，受動的膜透過性は高く，消化管吸収で P-gp の影響は受けないと考えられる。また BCRP，MRP2，及び肝細胞への取り込みに関わるトランスポーターの基質ではない（2.7.2-2.1.3 項）。

3.1.3 薬物相互作用

健康被験者又は患者を対象に行った薬物相互作用試験の結果，生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションの結果，並びに，*in vitro* 試験の結果を以下に示す（2.7.2-3.3 項）。

- カプマチニブの薬物動態に及ぼすプロトンポンプ阻害剤の影響（A2101 試験）

健康被験者を対象に，カプマチニブ 600 mg とプロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールを併用したとき，カプマチニブの Cmax は 38%，AUCinf は 25%減少した。

- カプマチニブの薬物動態に及ぼす強力な CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響（A2102 試験）

健康被験者を対象に，カプマチニブ 200 mg と強力な CYP3A 阻害剤であるイトラコナゾールを併用したとき，カプマチニブの Cmax に影響はなかったが，AUCinf は 42%増加した。カプマチ

ニブ 400 mg と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピシンを併用したとき，カプマチニブの Cmax は 56%，AUCinf は 67%減少した。

- カプマチニブの薬物動態に及ぼす中等度 CYP3A 誘導剤の影響（シミュレーション）

カプマチニブ 400 mg と中等度の CYP3A 誘導剤エファビレンツを併用したとき，カプマチニブの Cmax は 34%，AUC0-12h は 44%減少すると予測された。

- カプマチニブが CYP3A 基質及び CYP1A2 基質の薬物動態に及ぼす影響（A2103 試験）

進行固形がん患者を対象に，カプマチニブ 400 mg と CYP3A 基質であるミダゾラム及び CYP1A2 基質であるカフェインを併用した。ミダゾラムの Cmax は 22%増加したが，AUCinf に影響はなかったことから，CYP3A 基質薬剤については，臨床的に意義のある影響はないと考えられた。カフェインに関しては Cmax に影響はなかったが，AUCinf は 134%増加した。

- カプマチニブが P-gp 基質及び BCRP 基質の薬物動態に及ぼす影響（A2105 試験）

進行固形がん患者を対象に，カプマチニブ 400 mg と P-gp 基質であるジゴキシン又は BCRP 基質であるロスバスタチンを併用投与したとき，ジゴキシンの Cmax は 74%，AUCinf は 47%増加し，ロスバスタチンの Cmax は 204%，AUCinf は 108%増加した。

その他，カプマチニブが代謝酵素やトランスポーターを介し他剤に及ぼす影響に関して *in vitro* 試験及びシミュレーションによる検討を行った。カプマチニブ及び主代謝物 CMN288 は，MATE1 及び MATE2K に対し阻害作用を示し，カプマチニブ投与でみられるクレアチニン上昇は，これらの阻害による可能性が考えられた（2.7.2-3.3.3 項）。

3.1.4 特別な患者集団での薬物動態

肝機能障害被験者を対象に行った試験の結果，並びに，母集団薬物動態解析に基づく肝機能障害，腎機能障害，及びその他の患者背景の影響に関する検討結果を以下に示す（2.7.2-3.2.3 項，3.2.4 項）。

- 肝機能障害（A2106 試験，母集団薬物動態解析）

Child Pugh 分類に基づく軽度，中等度，及び重度の肝機能障害を有する被験者，並びに，年齢，体重，及び性別でマッチングした肝機能正常被験者を対象に，カプマチニブ 200 mg を単回投与したとき，Cmax の幾何平均は正常被験者と比べて，軽度障害被験者で 28%減少，中等度障害被験者で 17%減少，重度障害被験者で明らかな違いはなかった。AUCinf は正常被験者と比べて，軽度障害被験者で 23%減少，中等度障害被験者で 9%減少，重度障害被験者で 24%増加した。

母集団薬物動態解析では，NCI 基準に基づき肝機能が正常な被験者 425 名，軽度障害被験者 72 名，及び中等度障害被験者 4 名が含まれた。肝機能が正常な被験者と比べ，軽度及び中等度障害被験者でクリアランス及び分布容積に違いは認められなかった。

- 腎機能障害（母集団薬物動態解析）

カプマチニブの消失における腎排泄の寄与は小さく，腎機能障害被験者を対象にした薬物動態に及ぼす腎機能障害の影響を検討する試験は実施していないが，母集団薬物動態解析に，腎機能が正常な被験者 207 名（CLcr ≥90 mL/min），軽度障害被験者 200 名（CLcr 60～89 mL/min），及び中等度障害被験者 94 名（CLcr 30～59 mL/min）が含まれた。解析の結果，薬物動態パラメータとクレアチニンクリアランスの間に関連は認められなかった。

- その他の患者背景の影響（母集団薬物動態解析）

年齢，性別，及び人種（日本人と外国人の比較）は，薬物動態パラメータの共変量ではなかった。体重差に関しては，臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

3.2 薬力学

3.2.1 薬力学試験の概略

有効性に関して，A2201 試験の MET エクソン 14 スキッピング変異を有する患者（コホート 4 及び 5b）を対象に，曝露量と BOR，DOR，PFS，及び腫瘍サイズの関係を検討した。安全性に関しては，曝露量と高頻度でみられた有害事象（悪心／嘔吐及び末梢性浮腫）及び臨床的に注目すべき有害事象（肝臓及び膵臓機能に関する検査値異常）の関係を X1101，X2102，A2108，及び A2201 試験のデータを併合し検討した。また QT 間隔延長との関係については，錠剤を用い血漿中濃度と心電図のデータを収集した A2108 及び A2201 試験の成績を併合し検討した。

3.2.2 薬力学データ

有効性に関しては，曝露量の指標として投与開始からイベント又は打ち切りまでの期間における Cmax 及び Cave を用い，BOR（CR 又は PR），DOR，及び腫瘍サイズのベースラインからの最大減少率との関係を検討したが，明らかな関連は認められなかった。PFS については，用量強度との関係も検討したが明らかな関連は認められなかった（2.7.2-3.4.1 項）。

安全性に関しても Cmax 及び Cave との関係を検討した。悪心／嘔吐の発現に関しては，Cmax 及び Cave の 50%増加に対するオッズ比はそれぞれ 1.283 及び 1.305 で，曝露量との関連が認められた。末梢性浮腫の発現に関しては，弱い関連傾向がみられた。検査値に関しては，Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化を指標として評価した結果，Cmax 及び Cave と肝機能検査値（ALT，AST，ビリルビン）の間に関連は認められなかった。膵臓の検査値（アミラーゼ，トリアシルグリセロールリパーゼ）については， Cmax 及び Cave に対するオッズ比はアミラーゼで 1.503 及び 1.374，トリアシルグリセロールリパーゼで 1.342 及び 1.273 で，曝露量との関連が認められた（2.7.2-3.4.2 項）。

QT 間隔延長に関しては，血漿中濃度及び同じタイミングで測定した QTcF の関係を評価した。その結果，血漿中濃度に対する QTcF 延長の傾きは小さく，400 mg BID の定常状態における Cmax での延長は 1.333 ms（90% CI の上限 2.575 ms）と予測された。ICH E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価につ

いて，薬食審査発 1023 第 1 号，平成 21 年 10 月 23 日）で陰性の基準とされる信頼区間上限値 10 ms を下回り，臨床的に意義のある QTc の延長は生じないと考えられた（2.7.2-3.4.2 項）。

3.3 臨床薬理の結論

- Cmax 及び AUC は概ね投与量に比例して増加し，反復投与では 3 日までに定常状態に達すると考えられた。A2201 試験での 400 mg BID 投与時の累積率は 1.39 倍で，有効半減期は 6.54 時間であった。日本人と外国人で血漿中濃度に明らかな違いはなかった。
- カプマチニブのヒト血漿タンパク結合率は，100～10000 ng/mL の濃度範囲で薬物濃度に依存せず 96.0%であった。
- 放射性標識体の経口投与後，血漿中（AUC0-12h）では，未変化体が最も多く 42.9%を占め，次に代謝物 CMN288（21.5%）が多かった。代謝反応にはラクタム形成のほか，水酸化，N-脱アルキル化，カルボン酸形成，水素化，N-酸素化，グルクロン酸抱合，及びこれらの組合せが含まれると考えられた。
- 放射能の糞中及び尿中への排泄率は，それぞれ 77.9%及び 21.8%で，未変化体は糞中へ 42.1%が，尿中へはごく微量が排泄された。カプマチニブは吸収されたのち，多くは代謝を受けて排泄されると考えられる。
- カプマチニブの代謝には主に CYP3A 及び AO が関与すると考えられた。主代謝物 CMN288 に MET 阻害活性は認められず，他の代謝物も含め薬理効果への代謝物の寄与は小さいと考えられた。
- 軽度，中等度，及び重度の肝機能障害，並びに，軽度及び中等度の腎機能障害については臨床的に問題となるような影響は認められなかった。重度の腎機能障害については試験を実施していない。
- 強力な CYP3A 阻害剤，強力な及び中等度の CYP3A 誘導剤，プロトンポンプ阻害薬等胃内 pH を上昇させる薬剤との併用によりカプマチニブの血漿中濃度が影響を受ける可能性があり注意喚起が必要である。
- CYP1A2 の基質薬剤，P-gp 及び BCRP の基質薬剤の血漿中濃度は，カプマチニブとの併用により影響を受ける可能性があり注意喚起が必要である。
- 年齢，性別，及び人種は，カプマチニブの薬物動態における共変量ではなかった。また体重差は臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。
- 曝露量と有効性の間に明らかな関連は認められなかった。
- 安全性について，悪心／嘔吐の発現，並びに，膵臓の検査値（アミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼ）に関しては，曝露量との関連が認められた。なお，400 mg BID 投与におけるこれらの有害事象の多くは Grade 2 以下であり，休薬，減量，及び薬物療法等で管理可能なものであった。

- QT 間隔延長に関しては，400 mg BID では臨床的に意義のある QTc の延長は生じないと考えられた。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対するカプマチニブの有効性は，MET 制御異常を有する NSCLC 患者を対象に国際共同試験として実施した第 II 相試験である A2201 試験の成績から主に評価した。また MET 制御異常を有する進行固形がん患者を対象に外国で実施した第 I 相試験である X2102 試験の成績も示した。さらに参考情報として，[redacted] MET 制御異常を有する NSCLC 患者の自然経過（患者背景，治療情報，転帰等）に関するリアルワールドエビデンスの構築を目的とした観察研究（X2401 試験）の成績の要約を示した。

4.1.1.1 試験デザイン（A2201 試験）

A2201 試験は，EGFR 遺伝子野生型で ALK 遺伝子転座陰性の MET 制御異常を有する IIIb 期又は IV 期 NSCLC 患者を対象にカプマチニブを単剤投与したときの有効性，忍容性，安全性，及び PK を検討する多施設共同，非盲検，国際共同第 II 相試験である。分子学的プレスクリーニング及びスクリーニングで適格であった被験者を，MET エクソン 14 スキッピング変異（以下，MET 遺伝子変異）の有無，GCN（MET 遺伝子コピー数），及び全身性の抗腫瘍療法歴の有無に基づき，約 456 名を 7 つのコホート［コホート 1：138 名（1a と 1b 各 69 名），コホート 2～4：各 69 名，コホート 5：54 名（5a と 5b 各 27 名），コホート 6：約 30 名，コホート 7：約 27 名］に組み入れることとした（Table 4-1）。なお，MET 遺伝子変異陽性の患者は，MET GCN にかかわらず MET 遺伝子変異コホートに組み入れることとした。各コホートに組み入れられた被験者は，21 日を 1 サイクルとしてカプマチニブ錠 400 mg を 1 日 2 回，連日経口投与された。投与期間は固定せず，疾患進行や毒性の発現等の理由による中止まで投与継続を可能とした。また，二次又は三次治療後の患者を対象としたコホート 1a～4 では，28 名以上（コホート 1a，1b，2，及び 4）又は 20 名以上（コホート 3）の被験者が 6 サイクル（18 週）以上の投与を完了若しくは早期に中止した時点で，コホート別に無益性に基づく中間解析を実施することとした。

中間解析の結果，コホート 1b，2，及び 3 は無益性基準に合致したため，患者の組入れを中止した。コホート 1a 及び 4 は患者の組入れを継続するとともに，治験実施計画書を改訂し，同様の対象集団での安全性及び有効性データの収集を主な目的とするコホート 6 を追加した。コホート 6 の対象は，コホート 1a 及び 4 の対象のうちカプマチニブを二次治療として投与する患者とした。さらに，コホート 5b の全身性抗腫瘍療法歴なしの MET 遺伝子変異陽性患者での有望な有効性が示されたことから，治験実施計画書を改訂し，当該患者集団での補足的な有効性及び安全性データの収集を主な目的としてコホート 7 を追加した。

主要解析は各コホートの被験者全例が 6 サイクル（18 週）以上の投与を完了した又は早期に中止した時点で行う計画としたが，コホート 4（69 名）及びコホート 5b（28 名）については[redacted]被験者全例が 6 サイクル（18 週）以上の投与を完了した又は早期に中止し，かつほとんどの奏効例が 12 ヵ月間のフォローアップを終了した時点（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）で主要解析を実施した。なお，無益性基準に合致したコホート 1b，2，3 の主要解析も同データカットオフ日で実施し，その結果は治験総括報告書に示した。また，コホート 1a，5a，6，7 については治験実施計画書の規定に合致した時点で主要解析を行う予定である。

コホート 4 及びコホート 5b の主要解析のデータカットオフ日時点で，日本人はコホート 4 で 11 名，コホート 5b で 2 名が組み入れられた。本データカットオフ日時点で A2201 試験は継続中であり，コホート 6 に 27 名が登録され，コホート 7 に被験者の組入れはなかった。

カプマチニブの有効性評価は，本承認申請の申請適応症である A2201 試験のコホート 4 及びコホート 5b の結果を中心に示した。

Table 4-1　コホートごとの MET 遺伝子増幅及び変異状態（A2201 試験）

コホート	MET 遺伝子増幅（GCN）	MET 遺伝子変異（MET エクソン 14 スキッピング変異）
二次又は三次治療：1 又は 2 ラインの全身性抗腫瘍療法歴あり		
コホート 1a	10 以上	陰性
コホート 1b	6 以上 10 未満	陰性
コホート 2	4 以上 6 未満	陰性
コホート 3	4 未満	陰性
コホート 4	問わない	陽性
一次治療：全身性抗腫瘍療法歴なし		
コホート 5a	10 以上	陰性
コホート 5b	問わない	陽性
二次治療：1 ラインの全身性抗腫瘍療法歴あり（治験実施計画書改訂 5 追加コホート）		
コホート 6	GCN が 10 以上で MET 遺伝子変異陰性又は GCN を問わず MET 遺伝子変異陽性	
一次治療：全身性抗腫瘍療法歴なし（治験実施計画書改訂 6 追加コホート）		
コホート 7	問わない	陽性

4.1.1.2　A2201 試験の用法・用量の設定根拠

X2102 試験成績に基づき A2201 試験でのカプマチニブの用法・用量を錠剤の 400 mg BID 投与とした。

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブ単剤投与の MTD，あるいは安全性及び忍容性が確認された最高用量の検討を主要目的とした第 I 相試験（X2102 試験）では，開始用量をカプセル剤 100 mg BID とし，600 mg BID まで漸増した。ただし日本人固形がん患者を対象とした第 I 相試験（X1101 試験）の結果から，カプマチニブは 600 mg を超えると曝露量が増加しないことが示唆されたため，X2102 試験では 600 mg BID 超の用量漸増を行わなかった。また予

備的な安全性，PK/PD，有効性データの結果に基づき，カプマチニブの RP2D はカプセル剤で 600 mg BID と決定された。しかしながら 600 mg BID 投与に必要なカプセル数は多く（24 カプセル），服薬コンプライアンス上の懸念が考えられたため，カプセル剤と錠剤の相対的 BA（X2103 試験）を検討した上で，以降，X2102 試験の拡大期で錠剤 400 mg BID を用いるグループを追加した。X2102 試験での PK の結果，錠剤 400 mg BID はカプセル剤 600 mg BID と比べ幾何平均 AUC は同様（0.98 倍）で，かつ Cmax がわずかに高い（1.20 倍）程度であったことから，錠剤での RP2D は 400 mg BID と判断した。なお，いずれの製剤も MTD には達しなかった。

安全性の観点からはカプセル剤の 600 mg BID 並びに錠剤の 400 mg BID のいずれも忍容性は良好であり，ほとんどの有害事象は Grade 1 又は 2 であった。さらに有効性の観点から，NSCLC 患者に対する抗腫瘍効果はカプセル剤の 600 mg BID 並びに錠剤の 400 mg BID のいずれでも認められた。拡大期（カプセル剤 600 mg BID：26 名，錠剤 400 mg BID：29 名）の NSCLC 患者 55 名中 13 名（23.6%）で BIRC 判定に基づく CR（完全奏効）又は PR（部分奏効）が得られ，この 55 名のうち MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者 4 名中 3 名が CR 又は PR，MET 遺伝子増幅（GCN ≥ 6）の NSCLC 患者の 15 名中 8 名（53.3%）が CR 又は PR と判定された。

以上，錠剤 400 mg BID の忍容性は高く有効性も示唆されたことから，A2201 試験でのカプマチニブの用法・用量を錠剤の 400 mg BID 投与とした。

A2201 試験での日本人の用法・用量は，日本人固形がん患者を対象とした第 I 相試験（X1101 試験）でカプマチニブのカプセル剤で 100 mg～800 mg QD，400 mg 及び 600 mg BID，錠剤で 200 mg BID と 400 mg BID を投与し，PK，忍容性，及び安全性プロファイルに国内外で大きな違いはみられなかったことから，錠剤の 400 mg BID が RP2D であると判断した。なお，日本人でもカプマチニブ単剤投与の MTD には達しなかった。

4.1.2 有効性の評価項目

主要評価項目は BIRC 判定に基づく ORR（奏効率）とした。腫瘍評価については，カプマチニブ投与初日から治験責任医師が PD と判定し BIRC により PD が確認されるまで，RECIST v1.1 に基づき 6 週ごと（2 サイクルごと）に評価した。また，CR 又は PR と判定された場合，その判定日から 4 週間以上後に確定のための画像判定を実施した。

主な副次評価項目は BIRC 判定に基づく DOR（奏効期間）とした。その他の副次評価項目として，治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR，DCR（病勢コントロール率），TTR（奏効までの期間），PFS（無増悪生存期間），OS（全生存期間）を評価した。なお，DCR，TTR，PFS は BIRC 判定と治験責任医師判定の両者を評価した。また探索的評価項目として，PRO（患者報告アウトカム）を評価した。

有効性評価方法の詳細は[2.7.3-1.2 項]に示した。

4.1.3 統計方法

カプマチニブを少なくとも 1 回以上投与されたすべての被験者を FAS（最大の解析対象集団）と定義し，FAS を有効性の主要な解析対象集団として用いた。

主要評価項目の主要解析ではコホート別に BIRC 判定に基づく ORR を推定し，95%CI とともに提示した。コホート 4 では成功基準を ORR の点推定値が 35%以上で，ORR の 95% CI 下限が閾値 25%を上回ることとし，片側有意水準 0.025 にて検定する計画とした。また，コホート 5b では成功基準を ORR の点推定値が 55%以上で，ORR の 95% CI 下限が閾値 35%を上回ることとし，片側有意水準 0.025 にて検定する計画とした。主要解析の詳細及びその他の副次評価項目の統計手法は[2.7.3-1.2.3 項]に示した。

4.2 目標適応症に対する有効性

カプマチニブの有効性は，MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者を対象とした A2201 試験のコホート 4 及び 5b の主要解析（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）を中心に評価した。

4.2.1 主要解析：コホート 4（二次又は三次治療）及びコホート 5b（一次治療）

4.2.1.1 対象集団

4.2.1.1.1 被験者の内訳

コホート 4 に 69 名，コホート 5b に 28 名の被験者が登録され，全員（97 名）にカプマチニブが少なくとも 1 回投与された。データカットオフ日時点，コホート 4 の 69 名中 8 名（11.6%），コホート 5b の 28 名中 9 名（32.1%）がカプマチニブ投与を継続中であり，投与中止理由で最も多かったのはコホート 4，コホート 5b のいずれも病勢進行（コホート 4：55.1%，コホート 5b：39.3%）であった。

4.2.1.1.2 人口統計学的特性及びその他の特性

コホート 4，コホート 5b，並びに全被験者での人口統計学的特性及びその他の特性の詳細は[2.7.3-3.1.3 項] に示した。年齢の中央値（範囲）はコホート 4 で 71.0 歳，コホート 5b で 71.0 歳と高齢者が多く，女性の割合はコホート 4 で 58.0%，コホート 5b で 64.3%，喫煙歴のない被験者の割合はコホート 4 で 58.0%，コホート 5b で 64.3%といずれもやや高かったことから，市販後にカプマチニブ投与が想定される患者集団と大きな違いはないと考えられた。

腺癌の被験者の割合は，コホート 4 で 76.8%，コホート 5b で 89.3%といずれでも高かった。転移部位数が 3 を超えていた被験者の割合はコホート 4 で 56.5%，コホート 5b で 39.3%であり，高頻度にみられた転移部位はリンパ節（コホート 4；66.7%，コホート 5b：57.1%，以下同順）及び骨（59.4%，57.1%）で，脳転移が認められた被験者の割合はコホート 4 で 13.0%，コホート 5b で 10.7%であった。

4.2.1.2 有効性

MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対するカプマチニブの有効性は，治療ラインによらず認められた。また治験責任医師判定に基づく ORR，DOR，TTR，PFS は，BIRC 判定に基づく結果と同様であった。

4.2.1.2.1 主要評価項目：BIRC 判定に基づく ORR

コホート 4 及びコホート 5b のいずれも事前に規定した基準（4.1.3 項）を満たし，主要評価項目を達成した。

- コホート 4（二次又は三次治療）：FAS（N=69）では，BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 40.6%（28.9%，53.1%）で，PR が 28 名（40.6%）で確認された。
- コホート 5b（一次治療）：FAS（N=28）では，BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 67.9%（47.6%，84.1%）であり，CR が 1 名（3.6%），PR が 18 名（64.3%）で確認された。

また，コホート 4 及びコホート 5b のいずれも BIRC 判定でほとんど（90%以上）の被験者の腫瘍が縮小していた[2.7.3-3.2.1.1 項]。

BIRC 判定に基づく ORR について，一次治療と二次又は三次治療で違いが認められたが同様の傾向は他のキナーゼ阻害剤でもみられる場合があり，転移部位数等の腫瘍量や，高齢であるため前治療に伴い全般的な状態が悪化していることが理由として考えられた。

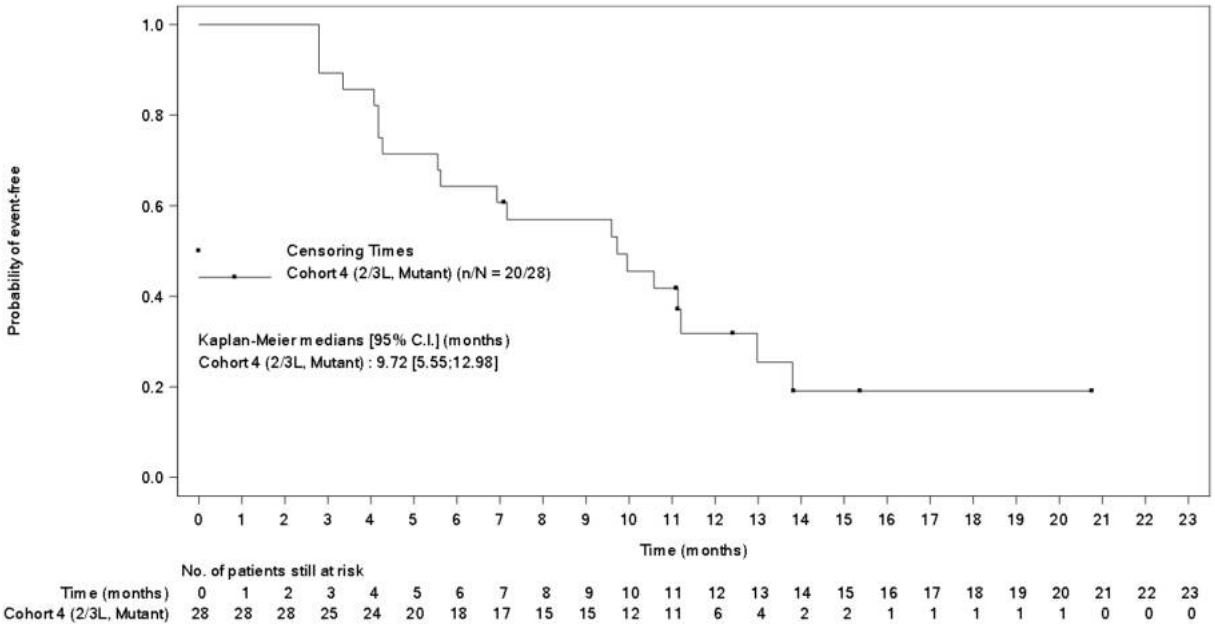
4.2.1.2.2 主な副次評価項目

BIRC 判定に基づく DOR

コホート 4 及びコホート 5b のいずれもカプマチニブ投与により得られた奏効は長期にわたり持続した。

- コホート 4（二次又は三次治療）：Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は，9.72 ヵ月（5.55 ヵ月，12.98 ヵ月）であった。また 6 ヵ月時点，並びに 12 ヵ月時点での奏効持続率（95%CI）はそれぞれ 64.3%（43.8%, 78.9%），31.8%（14.8%, 50.3%）であった。
- コホート 5b（一次治療）：Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は 11.14 ヵ月（5.55 ヵ月，NE）であった。また 6 ヵ月時点，並びに 12 ヵ月時点での奏効持続率（95%CI）はそれぞれ 73.0%（46.7%, 87.8%），47.3%（22.6%, 68.6%）であった。

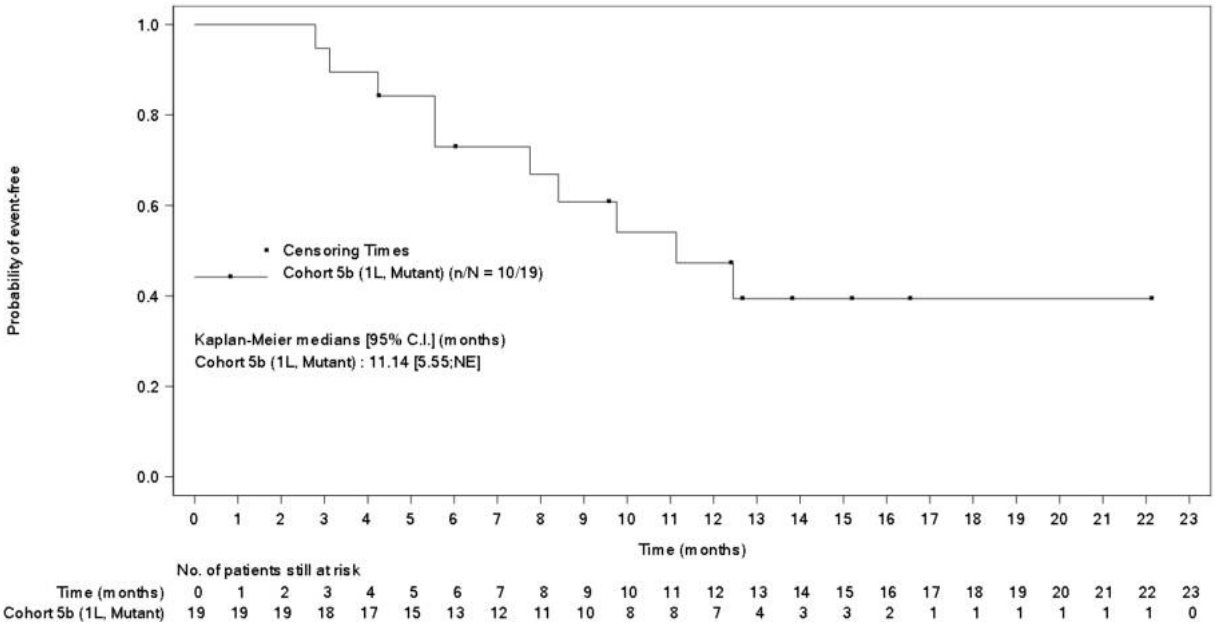
Figure 4-1 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS – Confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.1

N is the number of subjects with a confirmed response (CR or PR)

Figure 4-2 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.1

N is the number of subjects with a confirmed response (CR or PR)

4.2.1.2.3 その他の副次評価項目

BIRC 判定に基づく DCR

- コホート 4（二次又は三次治療）：BIRC 判定に基づく DCR（95%CI）は 78.3%（66.7%, 87.3%）であった。
- コホート 5b（一次治療）：BIRC 判定に基づく DCR（95%CI）は 96.4%（81.7%，99.9%）であった。

BIRC 判定に基づく TTR

いずれのコホートでも CR 又は PR が確定するまでの期間は短く，多くの被験者で 2 ヵ月以内に奏効が得られた。

- コホート 4（二次又は三次治療）：BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者（28 名）の大部分（23 名，82.1%）が 2 ヵ月以内に奏効を得た。奏効が得られた被験者での TTR の中央値（範囲）は 1.4（1.2～3.8）ヵ月であった。
- コホート 5b（一次治療）：BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者（19 名）の多く（13 名，68.4%）が 2 ヵ月以内に奏効を得た。奏効が得られた被験者での TTR の中央値（範囲）は 1.4（1.3～6.9）ヵ月であった。

BIRC 判定に基づく PFS

- コホート 4（二次又は三次治療）：Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は 5.42 ヵ月（4.17 ヵ月, 6.97 ヵ月）であった。また，6 ヵ月無増悪生存率（95%CI）は 41.7%（29.7%, 53.3%），12 ヵ月無増悪生存率（95%CI）は 25.8%（15.9%, 36.9%）であった。
- コホート 5b（一次治療）：Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は 9.69 ヵ月（5.52 ヵ月, 13.86 ヵ月）であった。また，6 ヵ月無増悪生存率（95%CI）は 70.4%（49.4%, 83.9%），12 ヵ月無増悪生存率（95%CI）は 49.7%（29.3%, 67.1%）であった。

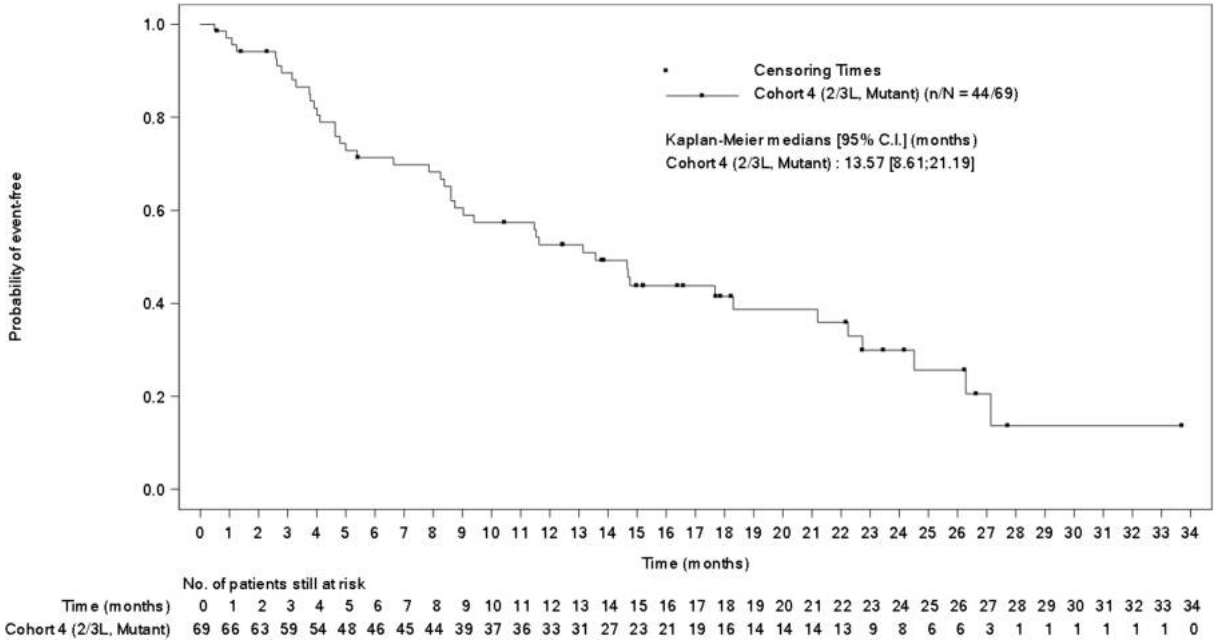
OS

OS データは mature ではないものの，現在の治療法での成績（1.1.2 項）を考慮するとカプマチニブが MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対する新たな選択肢として期待できることが示唆された。

- コホート 4（二次又は三次治療）：データカットオフ日時点で，69 名中 44 名の死亡が報告され，25 名は打ち切りとされた（打ち切り理由：生存 20 名，追跡不能 5 名）。OS の中央値（95%CI）は 13.57 ヵ月（8.61 ヵ月, 21.19 ヵ月）であり，Kaplan-Meier 法で推定した 9 ヵ月生存率（95%CI）は 60.5%（47.6%, 71.1%），12 ヵ月生存率（95%CI）は 52.6%（39.9%, 63.9%）であった。

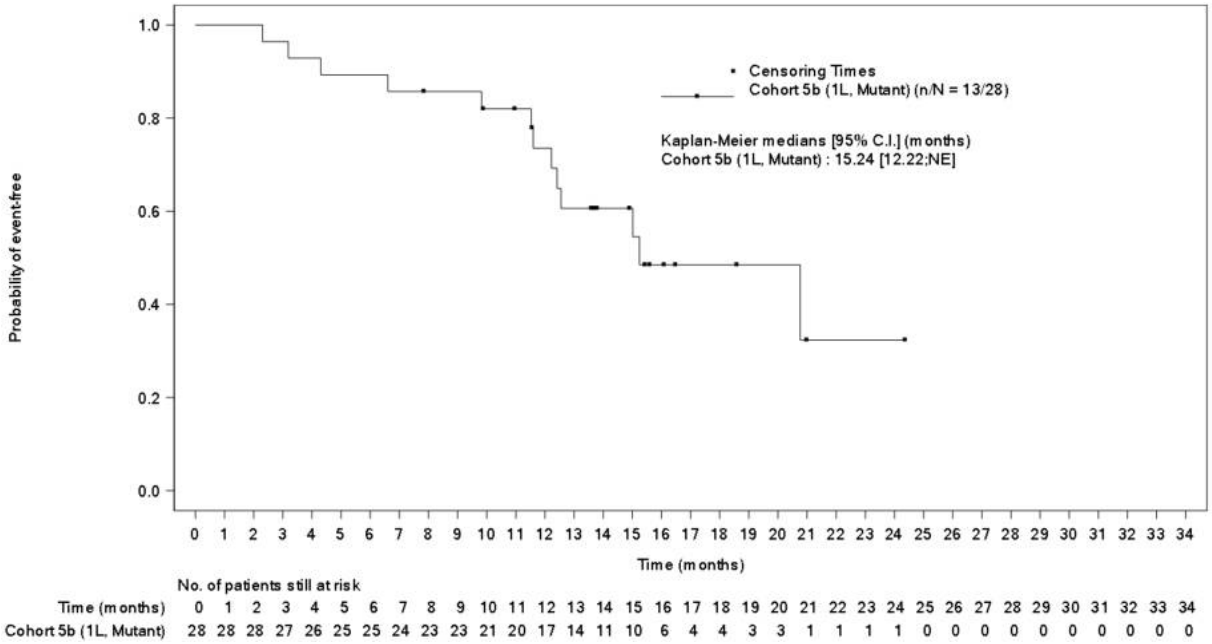
- コホート 5b（一次治療）：データカットオフ日時点で，28 名中 13 名の死亡が報告され，15 名は打ち切りとされた（打ち切り理由：生存 15 名）。OS の中央値（95%CI）は 15.24 ヵ月（12.22 ヵ月, NE）であり，Kaplan-Meier 法で推定した 9 ヵ月生存率（95%CI）は 85.7%（66.3%, 94.4%），12 ヵ月生存率（95%CI）は 73.6%（52.2%, 86.5%）であった。

Figure 4-3 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.8

Figure 4-4 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.8

4.2.1.2.4 探索的評価項目

PRO

EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-LC13，EQ-5D-5L を用いて PRO を評価した結果，全般的な QOL や肺癌に特有な症状はカプマチニブ投与後にベースラインと比べて改善あるいは維持された。

4.3 有効性に関するその他の情報

4.3.1 X2102 試験

X2102 試験成績の詳細は [2.7.3-3.2.2 項] 及び 2.7.6 個々の試験のまとめに示す。

FAS の NSCLC 患者（N=55）のうち，4 名が MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者であった。BIRC 判定に基づく評価で 4 名全員が腫瘍縮小を示し，BIRC 判定に基づく最良総合効果は CR が 1 名，PR が 2 名，SD が 1 名であった。DOR（BIRC 判定）は，CR が認められた 1 名では 16.8 ヵ月，PR が認められた 2 名ではそれぞれ 3.2 ヵ月及び 5.1 ヵ月であった。

4.3.2 その他の情報源（リアルワールドエビデンス，X2401 試験）

MET 制御異常（MET 遺伝子変異又は増幅）を有する NSCLC 患者における自然経過（患者背景，治療情報，転帰を含む）に関するリアルワールドエビデンスの構築のために，診療記録を用いた後ろ向きの観察研究（X2401 試験）を米国 5 施設，欧州 3 施設，韓国 2 施設，及び日本 1 施設で実施した。その結果，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC は高齢者の罹患が多く，既存治療による治療効果が得られにくい予後不良な集団であることが示唆された。X2401 試験の結果の詳細は [2.7.3-2.2 項] に示す。

X2401 試験では MET 制御異常を有する NSCLC 患者の診療記録が 211 名（日本人 20 名を含む）分収集され，このうち MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は 157 名であった。X2401 試験で確認された MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の人口統計学的特性及び疾患特性の特徴はこれまで報告されているとおり，年齢の中央値は 73 歳と一般的な NSCLC 患者（60 歳以下）と比べて高く，男女の割合は同程度であった（Schrock et al. 2016, Awad et al. 2019）。また喫煙歴や腫瘍の組織型によらず認められ，約 30%の患者が脳転移を，約 60%の患者が骨転移を有していた。約 8%の患者で MET 遺伝子変異と KRAS 遺伝子変異が同時に認められたが，その他のドライバー遺伝子変異（EML-4-ALK，ROS1，HER2 exon 20 insertion）は相互排他的であった。なお，BRAF を測定した患者のうち 2.3%（3 名）のみが BRAF 陽性であり，60%以上の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者では PD-L1 が高発現（≥ 50%）していた。

既存治療を受けた MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（MET 阻害剤は未投与の患者）の OS（進行・再発の診断日を起点とした場合の OS の中央値：10.7 ヵ月）は，進行性 NSCLC 患者に対する一次治療のヒストリカルコントロール（ランダム化からの OS の中央値：11.3～19.2 ヵ月）と比べ顕著に短かった（Carbone et al. 2017, Gandhi et al. 2018, Reck et al. 2016, Socinski et al.

2018, Paz Ares et al. 2013, Scagliotti et al. 2014）。また以下のとおり，MET 阻害剤を投与された患者では，既存治療により治療された患者（MET 阻害剤未投与）と比べ OS が長い傾向がみられた。さらに，部分集団解析の結果（PFS, ORR）から MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する化学療法又は免疫チェックポイント阻害剤の有効性は限定的であることが示唆された。

- 進行性の NSCLC と診断された日を起点とした場合の OS の中央値（95% CI）は，MET 阻害剤を投与された患者（49 名）と未投与の患者（108 名）でそれぞれ 25.4 ヵ月（18.8 ヵ月, 40.9 ヵ月）と 10.7 ヵ月（7.8 ヵ月, 14.4 ヵ月）であった。

4.4 特別な患者集団での有効性

4.4.1 部分集団での検討（A2201 試験）

4.4.1.1 日本人での有効性成績

A2201 試験の FAS のうち日本人はコホート 4 で 11 名，コホート 5b で 2 名であった。

コホート 4（二次又は三次治療）

BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR は認められず，PR は 4 名（36.4%）であり，ORR（95%CI）は 36.4%（10.9%，69.2%）と全体と同程度であった。なお，BIRC 判定に基づく最良総合効果で PR が確定された 4 名のうち，データカットオフ日時点で PD が確認されたのは 2 名（DOR：102 日，124 日）であり，残る 2 名は PR が持続したまま打ち切りとなった（DOR：421+日，338+日）。

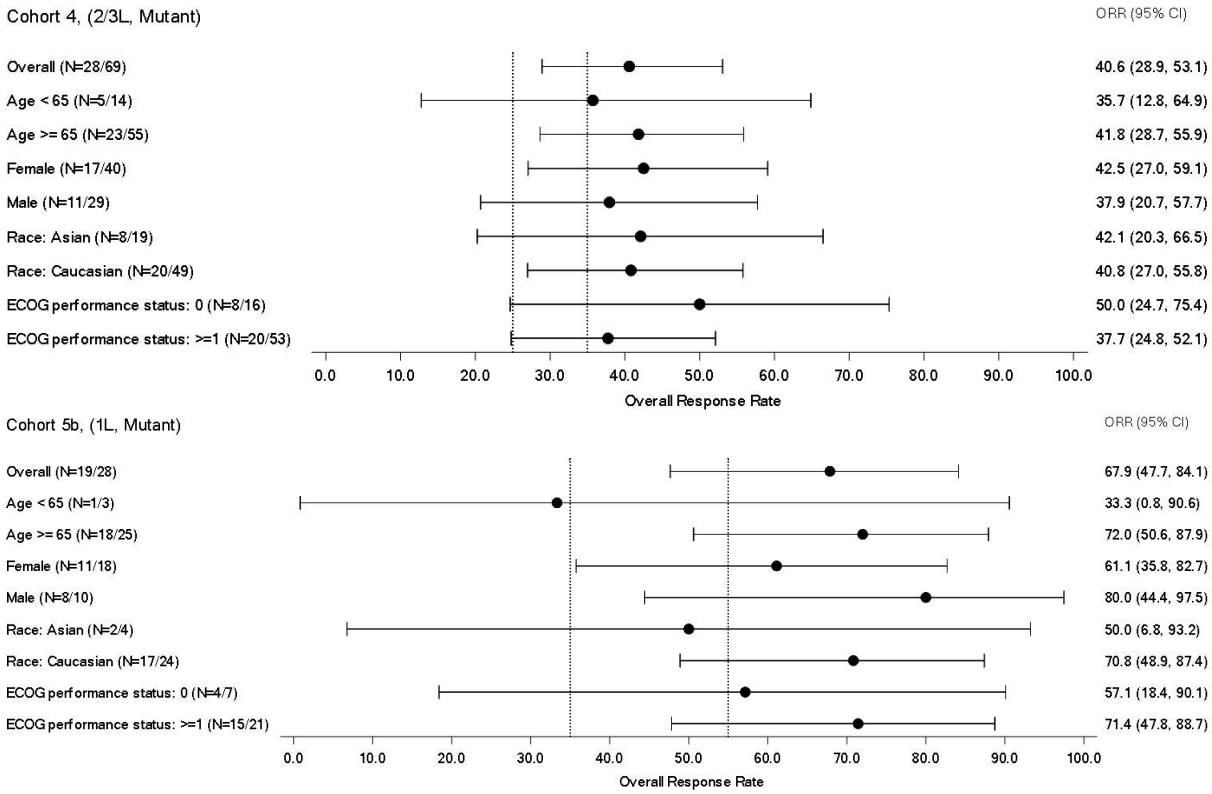
コホート 5b（一次治療）

BIRC 判定に基づく最良総合効果は PR が 1 名，SD が 1 名であった。被験者数が少なく ORR を全体と比較することは困難であるが，日本人でも PR が認められた。また，PR が確定された 1 名の DOR は 129 日であった。

4.4.1.2 その他の部分集団での検討

背景因子別の ORR は，n が少なく意味のある評価が困難であった部分集団（コホート 5b の年齢，人種）を除き，コホート 4 及びコホート 5b のいずれの部分集団でもカプマチニブの抗腫瘍効果がみられ，部分集団間で明らかな違いは示唆されなかった。

Figure 4-5　部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.12

n/N: Number of subjects with a confirmed CR or PR/Number of subjects who are at the corresponding category. The vertical lines correspond to the clinically relevant efficacy thresholds (estimate and lower bound of the two-sided exact 95% CI).

4.4.2　特別な患者集団での検討

特別な患者集団に対するカプマチニブの臨床試験は実施していない。

4.5　長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1　効果の持続

A2201 試験ではカプマチニブの投与期間は固定せず，ベネフィットが得られる限り，疾患進行や毒性の発現等の理由による中止まで投与継続を可能とした。A2201 試験について本データカットオフ日（2019 年 4 月 15 日）以降の成績は本承認申請時点で得られていない。

4.5.2　耐薬性又は反跳現象

耐薬性及び反跳現象の検討は実施していない。

4.6 有効性の結論

A2201 試験の成績から，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しカプマチニブ 400 mg BID を投与することで，速やかで高い抗腫瘍効果が得られ，その効果は長期にわたることが確認できた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対するカプマチニブの安全性は，主として MET 遺伝子変異陽性を含む MET 制御異常を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 1 試験（A2201 試験）に基づき評価した。また，固形がん患者を対象とした国内外第 I 相試験 2 試験（X1101 試験及び X2102 試験）も評価資料とし，固形がん又は血液悪性腫瘍患者を対象としたが，RD より低用量を投与した外国第 I 相試験 1 試験（X2101T 試験）は参考資料とした。さらに，固形がん患者又は健康被験者を対象とした臨床薬理試験 10 試験の安全性の結果も参照した。

本書では A2201 試験（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）の全コホート（コホート 1a～6）の結果に基づき，カプマチニブの安全性を評価し，MET 遺伝子変異陽性の患者を対象としたコホート 4 及び 5b のそれぞれの結果は「2.7.4 臨床的安全性」に提示する。その他の評価及び参考資料の各試験の成績は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付する治験総括報告書に示す。

さらに，より多くの NSCLC 患者又は固形がん患者での安全性成績として，上述の臨床試験又は臨床薬理試験のうち，カプマチニブの RD である錠剤 400 mg BID 又はカプセル剤 600 mg BID を投与した 6 試験の併合解析の結果を 5.3.5.3-1-SCS Appendix 1 及び 5.3.5.3-2-SCS Appendix J に提示する。本安全性併合解析による NSCLC 患者又は固形がん患者での安全性成績は A2201 試験全コホートと大きな差はなかった。

5.1.2 安全性の評価方法

A2201 試験の安全性の評価方法を以下に要約する。詳細は[2.7.4-1.1.2 項]に示す。

SAF は「治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者」とした。

安全性の評価項目は，有害事象，臨床検査値，心電図，バイタルサインとした。有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に従って判定した。有害事象は MedDRA 22.0 版を使用して標準化し，治験薬投与中又は最終投与 30 日後までに発現した事象について，重症度別に発現被験者数とその割合（発現率）を集計した。また，治験薬との関連ありと判断された有害事象（副作用），死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，及び休薬又は減量に至った有害事象についても，同様に発現被験者数とその割合を集計した。さらに，標準的な安全性評価に加え，安全性の問題やリスクである可能性が考えられた項目を臨床的に注目すべき有害事象として，関連する有害事象，臨床検査値，及び心電図を包括的に評価した。臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図は NCI-CTCAE 第 4.03 版又はあらかじめ定義した臨床的に注目すべき異常値の基準に合致した異常値を集計した。

SAF のうち日本で登録された被験者を日本人と定義し，日本人での安全性を検討した。この他に年齢別，性別，人種別等で安全性を検討した。日本人の結果は試験全体の結果とともに提示し，その他の部分集団解析の結果は 5.3 項に示す。

5.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

日本人 45 名を含む 334 名がカプマチニブを少なくとも 1 回投与され，FAS 及び SAF となった。全体では，データカットオフ時点で 334 名中 48 名（14.4%）が投与継続中であった。年齢の中央値（範囲）は 66.0（33.0～90.0）歳であり，女性の割合は 41.0%であった。人種は 70%以上の被験者が白人であり，次いで多かったアジア人の割合は 24.3%であった。

日本人では，データカットオフ時点で 45 名中 8 名（17.8%）が投与継続中であった。年齢の中央値（範囲）は 68.0（38.0～82.0）歳であり，女性の割合は 33.3%であった。

人口統計学的特性の詳細及びその他の特性は，全体及び日本人でそれぞれ[2.7.3-3.1.3 項]及び[2.7.3-3.3.1 項]に提示する。

5.1.4 曝露状況

SAF 全体（N=334）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 14.9（0.4～177.0）週であり，12 週以上投与した被験者の割合は 58.7%であった。用量強度の中央値（範囲）は 770.8（103.9～804.8）mg/日，相対用量強度の中央値は 96.4%であり，半数以上の被験者（62.6%）は相対用量強度が 90%超であった。

SAF 日本人（N=45）での治験薬投与期間の中央値（範囲）は 13.6（0.7～124.6）週であり，12 週以上投与した被験者の割合は 55.6%であった。用量強度の中央値（範囲）は 731.0（103.9～800.0）mg/日，相対用量強度の中央値は 91.4%であり，半数以上の被験者（51.1%）は相対用量強度が 90%超であった。

5.2 有害事象

全体及び日本人での有害事象の概要を下表に示す。

Table 5-1 有害事象の概要：全体及び日本人（A2201 試験，SAF）

	All cohorts (Cohort 1a-6)			
	All patients N=334		Japanese patients N=45	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
全有害事象	328 (98.2)	219 (65.6)	44 (97.8)	32 (71.1)
副作用	282 (84.4)	119 (35.6)	43 (95.6)	25 (55.6)
重篤な有害事象	169 (50.6)	139 (41.6)	21 (46.7)	17 (37.8)
副作用	43 (12.9)	29 (8.7)	12 (26.7)	9 (20.0)
転帰死亡の重篤な有害事象	11 (3.3) [a)]	11 (3.3) [a)]	0	0
副作用	4 (1.2)	4 (1.2)	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	54 (16.2)	33 (9.9)	8 (17.8)	4 (8.9)

	All cohorts (Cohort 1a-6)			
	All patients N=334		Japanese patients N=45	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
副作用	37 (11.1)	20 (6.0)	7 (15.6)	4 (8.9)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	198 (59.3)	132 (39.5)	30 (66.7)	22 (48.9)
副作用	146 (43.7)	90 (26.9)	28 (62.2)	20 (44.4)
薬物療法又は非薬物療法を要した有害事象	305 (91.3)	171 (51.2)	41 (91.1)	24 (53.3)
副作用	210 (62.9)	63 (18.9)	34 (75.6)	16 (35.6)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.5, Table 14.3.1-1.6, Table 14.3.1-1.8, Table 14.3.1-1.13, Table 14.3.1-1.14, Table 14.3.1-1.15, Table 14.3.1-1.16, Table 14.3.1-1.17, Table 14.3.1-1.19, Table 14.3.1-1.20, Table 14.3.1-1.21, Table 14.3.1-1.7j, Table 14.3.1-1.13j, Table 14.3.1-1.15j, Table 14.3.1-1.16j, Listing 14.3.2-1.2, Listing 16.2.7-1.1

a) うち 1 名はデータカットオフ日以降に転帰が死亡となった。

5.2.1 比較的よくみられる有害事象

全体での有害事象の発現率は 98.2%，Grade 3 以上は 65.6%であった。副作用の発現率は 84.4%であった。SOC 別で特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，一般・全身障害および投与部位の状態（73.7%），胃腸障害（72.2%），及び臨床検査（58.1%）であった。PT 別で特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，末梢性浮腫（有害事象：49.7%，副作用：41.6%，以下同順），悪心（44.0%，33.2%），嘔吐（28.1%，18.9%）であったが，これらの多くは Grade 2 以下であった（Table 5-2）。

日本人での有害事象の発現率は 97.8%，Grade 3 以上は 71.1%であり，全体と大きな差はなかった。副作用の発現率は 95.6%であり，全体より 10%以上高かった。SOC 別で特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，臨床検査（80.0%），胃腸障害（75.6%），一般・全身障害および投与部位の状態（60.0%）であった。PT 別で特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，血中クレアチニン増加（有害事象：55.6%，副作用：53.3%，以下同順），悪心（48.9%，35.6%），嘔吐（37.8%，26.7%）であったが，これらの多くは Grade 2 以下であった。

Table 5-2 有害事象発現率：全体又は日本人のいずれかで発現率 20%以上（A2201 試験，SAF）

	All cohorts (Cohort 1a-6)			
	All patients N=334		Japanese patients N=45	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	328 (98.2)	219 (65.6)	44 (97.8)	32 (71.1)
末梢性浮腫	166 (49.7)	28 (8.4)	13 (28.9)	3 (6.7)
悪心	147 (44.0)	9 (2.7)	22 (48.9)	0
嘔吐	94 (28.1)	8 (2.4)	17 (37.8)	1 (2.2)
血中クレアチニン増加	85 (25.4)	0	25 (55.6)	0
呼吸困難	81 (24.3)	23 (6.9)	2 (4.4)	0

	All cohorts (Cohort 1a-6)			
	All patients N=334		Japanese patients N=45	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
疲労	72 (21.6)	16 (4.8)	6 (13.3)	0
食欲減退	69 (20.7)	3 (0.9)	14 (31.1)	2 (4.4)
下痢	61 (18.3)	1 (0.3)	11 (24.4)	1 (2.2)
便秘	60 (18.0)	3 (0.9)	11 (24.4)	2 (4.4)
発熱	47 (14.1)	2 (0.6)	11 (24.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	42 (12.6)	19 (5.7)	10 (22.2)	3 (6.7)
アミラーゼ増加	29 (8.7)	12 (3.6)	9 (20.0)	3 (6.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29 (8.7)	10 (3.0)	9 (20.0)	2 (4.4)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.3j

PT は All patients での All grades の発現率降順に提示

5.2.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.2.2.1 死亡

全体で治験薬投与中又は最終投与後 30 日までの死亡例は 53 名（15.9%）であり，このうち 43 名は主要死因が病勢進行であった。主要死因が病勢進行以外であった死亡例は 10 名（3.0%）であったが，2 名以上で報告された主要死因は心停止が 2 名のみで，その他はいずれも 1 名ずつの報告であった。治験責任医師により治験薬との関連ありと判断された主要死因は，肺臓炎，器質化肺炎，心停止，及び肝炎が各 1 名であった。

日本人で治験薬投与中又は最終投与後 30 日までに 1 名（コホート 4）が死亡したが，当該被験者の主要死因は病勢進行であり，病勢進行以外による死亡例は認められなかった。

5.2.2.2 重篤な有害事象

すべての重篤な有害事象

全体での重篤な有害事象の発現率は 50.6%であった。発現率が 5%以上の事象は呼吸困難 6.9%のみであり，個々の事象の発現率は低かった。また，最も発現率が高かった呼吸困難は，報告された 23 名のうち，1 名を除く 22 名で治験薬との関連が否定された。

日本人での重篤な有害事象の発現率は 46.7%，副作用は 26.7%であった。2 名以上に認められた重篤な有害事象は蜂巣炎及び肺感染が各 2 名（4.4%）であり，個々の事象の発現率は低かった。

転帰死亡の重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち転帰が死亡は 11 名（3.3%）に 14 件報告された。11 名中 10 名は主要死因が病勢進行以外と報告された死亡例であり，主要死因以外の転帰が死亡の事象は，コホート 5b の 1 名（70 歳白人男性，主要死因：心房細動）で誤嚥，心不全，及び呼吸不全が認められたが，

いずれも治験薬との関連は否定された。残る 1 名（63 歳白人男性）は重篤な有害事象として報告された肺炎の転帰が，データカットオフ日以降に死亡となった。

5.2.2.3 その他の重要な有害事象

5.2.2.3.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

全体での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 16.2%であった。個々の事象の発現率はいずれも 2%以下と低く，1%以上に認められた事象は末梢性浮腫及び肺臓炎（各 1.8%），並びに疲労（1.5%）のみであった。

日本人での治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 17.8%であった。2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は肺臓炎 2 名のみであり，個々の事象の発現率は低かった。

5.2.2.3.2 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

全体での治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は 59.3%であった。発現率が 10%以上の事象は末梢性浮腫（12.3%）のみであり，その他の個々の事象の発現率は低かった。

日本人での治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は 66.7%であった。発現率が 10%以上の事象は血中クレアチニン増加（5 名，11.1%）のみであり，その他の個々の事象の発現率は低かった。

5.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

カプマチニブに関連した安全性の問題やリスクと考えられた，肝毒性，腎機能障害，中枢神経系毒性，膵炎，肺臓炎／間質性肺疾患，QT 間隔延長，光線過敏症，催奇形性，及び強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用を臨床的に注目すべき有害事象とした。本項では，これらの臨床的に注目すべき有害事象について，関連する事象をグループ化して評価した結果を示す。なお，肝毒性，膵炎，腎機能障害，及び QT 間隔延長については，臨床検査値や心電図の結果も包括的に評価した。

全体及び日本人での臨床的に注目すべき有害事象の概要を下表に示す。A2201 試験で妊娠報告はなく，催奇形性は認められなかった。また，カプマチニブ投与期間中に 1 名が強力な CYP3A4 誘導剤を併用したが，有効性の欠如といった薬物相互作用に関する事象は認められなかった。その他の臨床的に注目すべき有害事象については，事象ごとに 5.2.3.1 項～5.2.3.7 項に記載する。

Table 5-3 臨床的に注目すべき有害事象の概要：全体及び日本人（A2201 試験，SAF）

	All cohorts (Cohort 1a-6)			
	All patients N=334		Japanese patients N=45	
臨床的に注目すべき有害事象	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
肝毒性	94 (28.1)	32 (9.6)	21 (46.7)	7 (15.6)
腎機能障害	89 (26.6)	1 (0.3)	25 (55.6)	1 (2.2)
中枢神経系毒性	62 (18.6)	3 (0.9)	5 (11.1)	0
膵炎	41 (12.3)	26 (7.8)	12 (26.7)	6 (13.3)
肺臓炎／間質性肺疾患	15 (4.5)	6 (1.8)	3 (6.7)	2 (4.4)
QT 間隔延長	10 (3.0)	3 (0.9)	0	0
光線過敏症	1 (0.3)	0	0	0
催奇形性	0	0	0	0
強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用	0	0	0	0

Source：5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23，Table 14.3.1-1.23j
グループ化定義：5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.2

5.2.3.1 肝毒性

全体で肝毒性は 94/334 名（28.1%），Grade 3 以上は 32 名（9.6%）に認められた。認められた事象のほとんどはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加やアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加といった臨床検査値の異常であった。重篤な有害事象は 5 名（薬物性肝障害，肝機能異常，肝炎，肝毒性，及び肝機能検査異常各 1 名）に認められ，このうち 1 名（コホート 1a，肝炎）の転帰は死亡であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象が 6 名に認められたが，多くの事象は治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。Hy's law の臨床検査値基準に 1 名が該当したが，ジルベール症候群の可能性が考えられたため，Hy's law 基準には合致しないと判断された。

日本人で肝毒性は 21/45 名（46.7%），Grade 3 以上は 7 名（15.6%）に認められた。認められた事象は日本人でもほとんどが臨床検査値の異常であった。重篤な有害事象は 3 名（薬物性肝障害，肝機能異常，及び肝機能検査異常各 1 名）に認められたが，いずれの被験者もデータカットオフまでに回復又は軽快が確認された。治験薬の投与中止に至った事象が 2 名（肝機能異常及び肝機能検査異常 各 1 名）に認められたが，その他の被験者では，治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。Hy's law の臨床検査値基準に該当した被験者はいなかった。

5.2.3.2 腎機能障害

全体で腎機能障害は 89/334 名（26.6%），Grade 3 以上は 1 名（0.3%）に認められた。PT 別で認められた事象のほとんどは血中クレアチニン増加（85 名，25.4%）であり，その他はいずれも 5 名以下の発現であった。重篤な有害事象は 3 名（腎不全 2 名及び急性腎障害 1 名）に認められたが，転帰が死亡の事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は 2 名のみであり，多くの事象は治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。臨床検査値で治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上のクレアチニン高値は 0.3%と少なかった。

日本人で腎機能障害は 25/45 名（55.6%），Grade 3 以上は 1 名（2.2%）に認められた。PT 別で認められた事象は，急性腎障害 1 名を除き，すべて血中クレアチニン増加であった。重篤な有害事象は 1 名（急性腎障害 1 名）に認められたが，データカットオフまでに回復が確認された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，いずれの事象も治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。臨床検査値で治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上のクレアチニン高値は 2.2%（1 名）と少なかった。

5.2.3.3 中枢神経系毒性

全体で中枢神経系毒性は 62/334 名（18.6%），Grade 3 以上は 3 名（0.9%）に認められた。PT 別で 10 名以上（3%以上）に認められた事象は浮動性めまい 29 名（8.7%）及び回転性めまい 15 名（4.5%）であった。重篤な有害事象は 6 名（痙攣発作 3 名，てんかん 2 名，回転性めまい 1 名）に認められたが，転帰が死亡の事象はなかった。なお，重篤な痙攣発作又はてんかんが認められた 5 名はいずれも脳転移の既往又はベースライン時に脳転移が認められており，いずれの被験者でも治験薬との関連は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，いずれの事象も治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。

日本人で中枢神経系毒性は 5/45 名（11.1%）に認められたが，Grade 3 以上は認められなかった。PT 別で 2 名以上に認められた事象は回転性めまい 2 名のみであった。重篤な有害事象，治験薬の投与中止，休薬又は減量に至った有害事象は認められず，いずれの事象も薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。

5.2.3.4 膵炎

全体で膵炎は 41/334 名（12.3%），Grade 3 以上は 26 名（7.8%）に認められた。PT 別で認められた事象のほとんどは臨床検査値の異常であった。重篤な有害事象は 2 名（アミラーゼ増加 1 名，急性膵炎 1 名）に認められたが，転帰が死亡の事象はなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象が認められた被験者は 2 名のみであり，多くの事象は治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。臨床検査値で治験薬投与開始後の新たな又は

悪化した Grade 3 以上のアミラーゼ高値及びリパーゼ高値はそれぞれ 4.2%及び 6.9%と少なかった。

日本人で膵炎は 12/45 名（26.7%），Grade 3 以上は 6 名（13.3%）に認められた。PT 別で認められた事象はいずれも臨床検査値の異常であった。重篤な有害事象や治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，いずれの事象も治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。臨床検査値で治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上のアミラーゼ高値及びリパーゼ高値はそれぞれ 6.7%及び 8.9%と少なかった。

5.2.3.5 肺臓炎／間質性肺疾患

全体で肺臓炎／間質性肺疾患は 15/334 名（4.5%），Grade 3 以上は 6 名（1.8%）に認められた。PT 別で認められた事象は，肺臓炎 12 名及び間質性肺疾患 3 名であった。有害事象が認められた 15 名中 7 名は，肺臓炎／間質性肺疾患のリスク因子である免疫チェックポイント阻害剤（3 名）又は肺への放射線照射（5 名，重複あり）による前治療歴があった。重篤な有害事象は 7 名（肺臓炎 5 名，間質性肺疾患 2 名）に認められ，このうち 1 名（肺臓炎）は転帰が死亡であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 名に認められた。データカットオフ時点で，死亡に至った 1 名以外の肺臓炎／間質性肺疾患が認められた 14 名のうち，9 名は治験薬の投与中止，休薬又は減量，あるいは薬物療法又は非薬物療法により事象の消失又は軽快が確認された。

日本人で肺臓炎／間質性肺疾患は 3/45 名（6.7%），Grade 3 以上は 2 名（4.4%）に認められた。PT 別で認められた事象は肺臓炎 2 名及び間質性肺疾患 1 名であった。重篤な有害事象は 2 名（肺臓炎及び間質性肺疾患 各 1 名）に認められたが，いずれの被験者もデータカットオフまでに回復又は軽快が確認された。事象が認められた 3 名はいずれも治験薬の投与中止に至ったが，データカットオフ時点で事象の消失又は軽快が確認された。

5.2.3.6 QT 間隔延長

全体で QT 間隔延長は 10/334 名（3.0%）に認められ，Grade 3 以上は 3 名（0.9%）に認められた。PT 別で認められた事象は，失神 5 名（1.5%），心電図 QT 延長 3 名（0.9%），及び心停止 2 名（0.6%）であった。重篤な有害事象は全コホートで 2 名（心停止 2 名）に認められ，いずれも転帰が死亡であった。これらの被験者以外は，データカットオフ時点で無処置にて QT 間隔延長は消失又は持続中であり，治験薬の投与を継続したまま管理可能であった。心電図検査で，治験薬投与開始後の新たな 500 ms 超の QTcF は認められず，480 ms 超は 3 名（0.9%）に認められたが，これらの被験者で心臓の臨床症状や不整脈は認められなかった。

日本人で QT 間隔延長は認められなかった。

5.2.3.7 光線過敏症

全体で光線過敏症は 1 名（0.3%）のみに認められた。認められた事象は Grade 1 の光線過敏性反応であり，データカットオフ時点で無処置にて持続中であったが，治験薬投与を継続したまま管理可能であった。

日本人で光線過敏症は認められなかった。

5.3 特別な患者集団での安全性

5.3.1 部分集団別の検討

ベースラインの年齢（65 歳未満／65 歳以上，65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上 85 歳未満／85 歳以上），性別（男性／女性），人種（白人／アジア人／その他），地域（アジア太平洋／欧州中東／南北アメリカ），ECOG PS（0／1 以上）別に有害事象の発現状況を検討した。各部分集団に含まれる被験者数や発現被験者数が少ないことから，厳密な比較は困難な検討や解釈に注意を要する検討もあるものの，各部分集団での安全性プロファイルに全体集団との明らかな違いは認められなかった。

5.3.2 特別な患者集団での検討

5.3.2.1 腎機能障害患者

A2201 試験又は A2201 試験を含む 6 試験併合での RD 投与の NSCLC 患者で，ベースラインに腎機能障害を合併していた被験者は限られたため，腎機能障害の有無によるカプマチニブの安全性プロファイルの違いは検討できなかった（5.3.5.3-1- Table 2.2.1-2-s7）。

5.3.2.2 肝機能障害患者

A2201 試験又は A2201 試験を含む 6 試験併合での RD 投与の NSCLC 患者で，ベースラインに肝機能障害を合併していた被験者は限られたため，肝機能障害の有無によるカプマチニブの安全性プロファイルの違いは検討できなかった（5.3.5.3-1-Table 2.2.1-2-s6）。

肝機能障害患者 21 名及び肝機能が正常な健康被験者 10 名にカプマチニブ 200 mg を単回投与した A2106 試験では，軽度，中等度，及び重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類による）と肝機能が正常な被験者で，臨床的に重大な安全性プロファイルの違いは示唆されなかった。

5.4 安全性に関するその他の事項

5.4.1 過量投与

これまでに報告されている過量投与の情報は限られる。過量投与が報告された又は疑われた場合は，副作用の徴候をモニタリングし，対症療法を行う必要があると考えられる。

5.4.2 乱用を誘発する可能性

カプマチニブの作用機序から乱用又は依存のリスクは予想されない。薬物乱用に関する特別な臨床試験は実施していないが，乱用又は依存を示唆する報告はこれまでにない。依存を誘発する可能性がある副作用も認められず，カプマチニブ乱用の可能性は示唆されていない。

5.4.3 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。これまでの臨床試験で離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

5.4.4 妊娠，出産，及び授乳

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で，両種において催奇形性が認められ，この催奇形性はカプマチニブの MET 阻害の作用機序によると考えられた。臨床試験で妊婦への投与報告はなく，催奇形性のリスクは十分に検討されていない。しかしながら，非臨床試験の結果から，カプマチニブは臨床でも催奇形性を示す可能性があると考え，妊婦や授乳婦に対して，添付文書（案）で注意喚起している。

5.4.5 薬物相互作用

A2201 試験ではカプマチニブ投与開始 1 週間前から投与期間中の強力な CYP3A4 誘導剤の併用禁止を規定していた。カプマチニブ投与期間中に 1 名が強力な CYP3A4 誘導剤であるフェニトインを併用したが，薬物相互作用による有効性欠如の所見は認められなかった（5.2.3 項）。

その他の薬物相互作用を検討した臨床薬理試験成績は 3.1.3 項及び「2.7.6 個々の臨床試験のまとめ」に示す。

5.4.6 自動車運転及び機械操作に対する影響

自動車運転及び機械操作に対する影響を評価する臨床試験は実施していない。

5.5 安全性の結論

MET 遺伝子変異陽性を含む MET 制御異常の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 A2201 試験では，日本人 45 名を含む計 334 名がカプマチニブ 400 mg BID を投与され（投与期間中央値：14.9 週），忍容性は概して良好であった。全体と日本人での安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

肺癌は国内外で最も死亡者数が多い癌であり，このうち 88%を占める NSCLC はその過半数が診断時点で既に病期が進行しており，5 年相対生存率は 31.9%と予後不良である（1.1.1 項）。MET 遺伝子変異は非臨床及び臨床データから NSCLC のドライバー因子の一つと考えられており，国内の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は多くても約 6000 名と推定される（1.1.1 項）。また， MET 遺伝子変異を有する NSCLC 患者は，高齢者の罹患が多いこと，現行の治療による治療効果が得られにくい予後不良な集団であることが示されている（4.3.2 項）。

6.1.2 現行の治療

ドライバー遺伝子変異陽性の進行 NSCLC 患者に対しては，そのキナーゼ阻害剤の高い有効性が報告されており，第一選択薬となっているが，現在 MET 遺伝子変異を標的とした治療薬は国内外のいずれでも承認されていない。したがって，当該患者集団に対する治療選択肢は，ドライバー遺伝子陰性患者と同様に限られるが，免疫チェックポイント阻害剤のドライバー遺伝子変異陽性患者に対する有効性は明らかでなく，化学療法の有効性も限定的である。事実，リアルワールドデータより既存治療を受けた MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者（MET 阻害剤は未投与の患者）の OS は，進行性 NSCLC 患者のヒストリカルコントロールと比べ顕著に短かった（4.3.2 項）。以上より，NSCLC の重要なドライバー因子でありかつ予後不良因子である MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対しては治療選択肢が限られていることから，高い有効性が期待できる MET を標的とした治療薬が医療現場から望まれている。

6.2 ベネフィット

評価資料とした臨床試験成績から，カプマチニブ 400 mg BID 投与の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対するベネフィットが認められた。これを支持する有効性の概要を Table 6-1 に示す。

- 一次治療では，主要評価項目である BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 67.9%（47.6%, 84.1%）であった。95%CI の下限値は，閾値 35%を有意に上回っており，臨床的意義があると考えられ，カプマチニブの高い有効性が示唆された。これは MET 遺伝子変異陽性の患者に対して推奨される標準的な一次治療の ORR 19～48%（Table 1-1）と比べても高かった。また，ほぼ全被験者でカプマチニブ投与後に BIRC 判定に基づく標的病変の縮小が認められ，増大を認めた被験者はいなかったことから，カプマチニブによる一次治療を受けた患者のほとんどで腫瘍縮小のベネフィットが得られると考えられる。

- 二次又は三次治療では，主要評価項目である BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 40.6%（28.9%，53.1%）であった。95%CI の下限値は，閾値 25%を有意に上回っており，臨床的意義があると考えられ，カプマチニブの高い有効性が示唆された。これは MET 遺伝子変異陽性の患者に対して推奨される標準的な二次治療の治療の ORR <10%～23%（Table 1-1）と比べても高かった。また，ほとんど（90%以上）の被験者の腫瘍が縮小していた。本集団には化学療法又は免疫チェックポイント阻害剤を含む 2 ラインまでの治療歴を有する患者が含まれることを踏まえると，カプマチニブの抗腫瘍効果は良好と考えられた。
- 前治療の有無を問わず，多くの被験者で早期（2 ヵ月以内）に奏効が得られた。
- BIRC 判定に基づく ORR は，背景因子に基づく部分集団間で概ね一貫していたことから，ドライバー因子である MET 遺伝子変異を標的にすることにより，背景因子にかかわらずカプマチニブの有効性が期待できると考えられた。
- BIRC 判定に基づく DOR 及び PFS の結果では，カプマチニブの持続する抗腫瘍効果が得られた。PFS の中央値は， MET 遺伝子変異陽性の患者に対して推奨される標準的な一次治療の 4.1～6.8 ヵ月，二次治療の 2.3～4.5 ヵ月（Table 1-1）と比べて長く，MET 遺伝子変異陽性 NSCLC が予後不良の疾患であることを考慮すると，臨床的意義があると考えられた。
- データカットオフ時点で，OS データは mature ではなく，その解釈には限界があるものの，現在 MET 遺伝子変異陽性の患者に対して推奨される標準治療の成績［一次治療で 11.3～16.9 ヵ月，二次治療で 8～13.8 ヵ月（Table 1-1）］を考慮すると一次治療，二次又は三次治療いずれでも OS の結果は期待できるものと考えられた。
- 日本人においても全体と同様に奏効が得られ，持続的な抗腫瘍効果が示唆された。

Table 6-1　MET 遺伝子変異陽性患者に対する有効性の概要（A2201 試験）

	Cohort 4 (2/3L, mutant) N = 69		Cohort 5b (1L, mutant) N = 28	
	BIRC assessment	Investigator assessment	BIRC assessment	Investigator assessment
Primary efficacy endpoint				
ORR, n (%) [95% CI[1]]	28 (40.6) [28.9, 53.1]	29 (42.0) [30.2, 54.5]	19 (67.9) [47.6, 84.1]	17 (60.7) [40.6, 78.5]
Secondary efficacy endpoints				
Median DOR[2], months [95% CI]	9.72 [5.55, 12.98]	8.31 [4.34, 12.06]	11.14 [5.55, NE]	13.96 [4.27, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) DOR rate [95% CI] at:				
6 month	64.3 [43.8, 78.9]	58.6 [38.8, 74.0]	73.0 [46.7, 87.8]	76.5 [48.8, 90.4]
12 month	31.8 [14.8, 50.3]	32.7 [16.4, 50.1]	47.3 [22.6, 68.6]	52.3 [26.8, 72.7]
Median TTR (by descriptive statistics), months [range]	1.4 [1.2, 3.8]	1.4 [1.2, 3.3]	1.4 [1.3, 6.9]	1.4 [1.2, 4.0]

	Cohort 4 (2/3L, mutant) N = 69		Cohort 5b (1L, mutant) N = 28	
	BIRC assessment	Investigator assessment	BIRC assessment	Investigator assessment
DCR, n (%): (CR+PR+SD+NCRNPD) [95% CI[1]]	54 (78.3) [66.7, 87.3]	53 (76.8) [65.1, 86.1]	27 (96.4) [81.7, 99.9]	27 (96.4) [81.7, 99.9]
Median PFS[2], months [95% CI]	5.42 [4.17; 6.97]	4.80 [4.11, 7.75]	9.69 [5.52, 13.86]	11.14 [5.52, 15.24]
Median OS[2], months [95% CI]	13.57 [8.61, 21.19]		15.24 [12.22, NE]	

Source: 2.7.3

N: The total number of subjects in FAS. It is the denominator for percentage (%) calculation.

n: Number of subjects who are at the corresponding category.

[1]Exact binomial 95% Confidence Interval

[2]Based on Kaplan-Meier estimate

A2201 試験の主要評価項目である ORR は薬剤の抗腫瘍効果を評価する上で有用な指標であり，NSCLC 患者では ORR は PFS の延長に寄与するとも報告されている（Blumenthal et al. 2015）。また， ORR 及び DOR の成績の組み合わせは OS の代替エンドポイントとして有用であるとの報告もある（Pfeiffer et al. 2018）。 A2201 試験は非対照試験であり結果の解釈に限界はあるものの，MET 遺伝子変異陽性 NSCLC に対し，治療ライン及び背景因子によらず，カプマチニブは高い奏効率を示し，その抗腫瘍効果は持続した。したがって，カプマチニブは，予後不良かつ有効な治療選択肢が限られる医療ニーズの高い MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対し，高い奏効率と持続的な抗腫瘍効果のみならず，PFS 及び OS の延長のベネフィットも期待できると考える。

6.3 リスク

カプマチニブ 400 mg BID 投与は MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者に対して忍容性があり，かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。A2201 試験では半数以上の被験者（62.6%）は相対用量強度が 90%超であった。また PT 別で特に多く認められた事象は，末梢性浮腫，悪心，嘔吐であったが，これらの事象の多くは Grade 2 以下で投与中止に至った事象は少なく（各事象 2%以下），カプマチニブの休薬又は減量，あるいは適切な処置を行うことによって管理可能であった。また，日本人での安全性プロファイルも全体と同様で管理可能であった。

カプマチニブの重要なリスクは，これまでに実施した非臨床試験及び臨床試験の成績から，以下に着目した。また，カプマチニブのリスク管理方法の詳細は医薬品リスク管理計画書（案）に示した[1.11.1]。

肝毒性

肝毒性はカプマチニブの重要な特定されたリスクである。A2201 試験でカプマチニブ 400 mg BID 投与時の肝毒性に関する事象の発現率は 28.1%，Grade 3 以上の事象の発現率は 9.6%であった。認められた事象のほとんどは臨床検査値の異常で，肝毒性に関する事象により投与中止に至

った有害事象は少なく（6 名，1.8%），多くは治験薬の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法，あるいは無処置で管理可能であった。なお，肝毒性により 1 名が死亡したが，被験者は胆管結石，たんのう切除術，及び胆汁うっ滞の既往歴とベースライン時に肝転移を有していた。

以上より，肝毒性は治験実施計画書に準じて，注意深く観察した上で，本剤の休薬又は減量，薬物療法又は非薬物療法等で管理可能と考える。

肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はカプマチニブの重要な潜在的なリスクである。A2201 試験でカプマチニブ 400 mg BID 投与時の肺臓炎／間質性肺疾患に関連する事象の発現率は 4.5%であり，約半数の被験者が重篤と判断され，1 名は転帰が死亡であった。また，治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 名に認められた。データカットオフまでに多くの被験者は治験薬の中止や休薬等によって回復又は軽快が確認された。なお，有害事象が認められた被験者の約半数では，肺臓炎／間質性肺疾患のリスク因子である免疫チェックポイント阻害剤及び／又は肺への放射線照射による前治療歴があった。

肺臓炎／間質性肺疾患は，チロシンキナーゼ阻害剤のクラスエフェクトであることから，本剤の投与中は間質性肺疾患の徴候を注意深く観察し，異常が認められた場合には投与を直ちに中止し，他の要因が特定されない場合には投与を再開しないことが推奨される。

6.4 ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

本剤の申請効能又は効果（案）は，「*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」とした。また，効能又は効果に関連する使用上の注意の項において，「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。」，「「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」，「術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない」旨の注意を喚起することとした。また，本剤の申請用法及び用量（案）は，「通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400mg 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。」とした。効能又は効果（案）及び用法及び用量（案）の設定根拠の詳細は[1.8.2]に示す。

総合的なベネフィットとリスク

MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の予後は不良で，生命を脅かす重篤な疾患である。腫瘍細胞の増殖の本体である MET を標的とした治療の開発が望まれているものの国内外いずれにおいても承認されておらず，既存治療による成績は十分でない。さらに，当該疾患は高齢者の罹患が多く，患者への負担の大きな治療の実施には注意を要する等，治療が容易でない。このような明らかなアンメットニーズが存在する状況下で，カプマチニブ 400 mg BID 投

与により治療ラインによらず MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し一貫して高い奏効率が早期に得られ，持続したことは臨床的意義が高いと考えられる。

カプマチニブ 400 mg BID 投与時の忍容性は概して良好で，十分な観察と必要に応じてカプマチニブの休薬や減量あるいは適切な処置を行うことによりそのリスクを最小化することが可能と考える。

また，日本人でも全体と同様に有効性が期待でき，日本人特有の安全上の懸念は認められなかった。

以上より，*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対し，カプマチニブの期待されるベネフィットは本剤に伴うリスクを確実に上回るものと考えられた。

7 参考文献

[Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. (2019)] Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. Lung Cancer; 133:96-102.

[Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. (2016)] MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol; 34(7):721-30.

[Birchmeier C and Gherardi E (1998)] Developmental roles of HGF/SF and its receptor, the c-Met tyrosine kinase. Trends Cell Biol; 8(10):404-10.

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

[Blumenthal GM, Karuri SW, Zhang H, et al. (2015)] Overall response rate, progression-free survival, and overall survival with targeted and standard therapies in advanced non-small-cell lung cancer: US Food and Drug Administration trial-level and patient-level analyses. J Clin Oncol; 33(9):1008-14.

[Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. (2015)] Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 373(17):1627-39.

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

[Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. (2017)] First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 376(25):2415-26.

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

[Dimou A, Non L, Chae YK, et al. (2014)] MET gene copy number predicts worse overall survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC), a systematic review and meta-analysis. PLoS One; 9(9):e107677.

[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, Suda K, Kobayashi Y, et al. (2018)] In vitro evaluation for optimal MET-TKI selection in lung cancers with MET mutations including exon 14 skipping. IASLC, Sep 23-26 2018, Toronto.

[Gadgeel S, Garassino MC, Esteban E, et al. (2019)] KEYNOTE-189: updated overall survival and progression after the next line of therapy with Pembrolizumab plus chemotherapy with Pemetrexed and platinum vs placebo plus chemotherapy for metastatic nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. ASCO May 31-Jun 4 2019, Chicago.

[Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. (2016)] EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res; 22(18):4585-93.

[Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. (2018)] Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 378(22):2078-92.

[Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. (2014)] Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet; 384(9944):665-73.

[Guo B, Cen H, Tan X, et al. (2014)] Prognostic value of MET gene copy number and protein expression in patients with surgically resected non-small cell lung cancer: a meta-analysis of published literatures. PLoS One; 9(6):e99399.

[Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004)] Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol; 22(9):1589-97.

[Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. (2016)] Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet; 387(10027):1540-50.

[Kim EK, Kim KA, Lee CY, et al. (2019)] Molecular Diagnostic Assays and Clinicopathologic Implications of MET Exon 14 Skipping Mutation in Non-small-cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer; 20(1):e123-32.

[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.

[Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. (2003)] Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. JAMA; 290(16):2149-58.

[Kubota K, Sakai H, Katakami N, et al. (2015)] A randomized phase III trial of oral S-1 plus cisplatin versus docetaxel plus cisplatin in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: TCOG0701 CATS trial. Ann Oncol; 26(7):1401-8.

[Lee GD, Lee SE, Oh DY, et al. (2017)] MET Exon 14 Skipping Mutations in Lung Adenocarcinoma: Clinicopathologic Implications and Prognostic Values. J Thorac Oncol; 12(8):1233-46.

[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.

[Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al (2018)] Pembrolizumab vs Platinum-Based Chemotherapy as First-Line Therapy for Advanced/Metastatic NSCLC With a PD-L1 TPS > 1%: Open-Labal, Phase 3 KEYNOTE-042 Study. ASCO, Jun 1-5 2018, Chicago.

[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.

[National Comprehensive Cancer Network (2019)] National Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) for Non-Small Cell Lung Cancer Latest version (Internet) available from: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp> (Accessed on 18-Jan-2019).

[Nokihara H, Lu S, Mok TSK, et al. (2017)] Randomized controlled trial of S-1 versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy (East Asia S-1 Trial in Lung Cancer). Ann Oncol; 28(11):2698-706.

[Okamoto I, Yoshioka H, Morita S, et al. (2010)] Phase III trial comparing oral S-1 plus carboplatin with paclitaxel plus carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a west Japan oncology group study. J Clin Oncol; 28(36):5240-6.

[Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, et al. (2008)] Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. Cancer Sci; 99(11):2280-5.

[Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, et al. (2009)] Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. J Thorac Oncol; 4(1):5-11.

[Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. (2018)] Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 379(21):2040-51.

[Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. (2013)] PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol; 31(23):2895-902.

[Pfeiffer BM, Kulakova M, Hashim M, et al. (2018)] Can duration of response be used as a surrogate endpoint for overall survival in advanced Non-Small Cell Lung Cancer?. ASCO, Jun 1-5 2018, Chicago.

[Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2016)] Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med; 375(19):1823-33.

[Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. (2019)] Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. J Clin Oncol; 37(7):537-46.

[Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. (2017)] Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet; 389(10066):255-65.

[Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. (2018)] PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol; 29(10):2085-91.

[Sabari JK, Montecalvo J, Chen R, et al. (2017)] PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered non-small cell lung cancer. ASCO, Jun 2-6 2017, Chicago.

[Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, et al. (2016)] Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. Cancer Sci; 107(6):713-20.

[Scagliotti G, von Pawel J, Novello S, et al. (2015)] Phase III Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tivantinib (ARQ 197) Plus Erlotinib Versus Erlotinib Alone in Previously Treated Patients With Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol; 33(24):2667-74.

[Scagliotti GV, Gridelli C, de Marinis F, et al. (2014)] Efficacy and safety of maintenance pemetrexed in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer following pemetrexed plus cisplatin induction treatment: A cross-trial comparison of two phase III trials. Lung Cancer; 85(3):408-14.

[Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. (2016)] Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol; 11(9):1493-502.

[Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. (2018)] Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med; 378(24):2288-301.

[Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. (2013)] Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol; 31(32):4105-14.

[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.

[Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. (2016)] MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res; 22(12):3048-56.

[Wolf J, Baik C, Heist RS, et al. (2018)] Natural history, treatment (Tx) patterns, and outcomes in MET dysregulated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). EORTC-NCI-AACR, Nov 13-16 2018, Dublin.

[厚生労働省 (2019)] 平成 29（2017）患者調査の概況. 厚生労働省政策統括官付保健統計室: p15. (Inetrnet) Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf> (last accessed on 19-Aug-2019)

[国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター (2016)] 全国がん罹患モニタリング集計　2006-2008 年生存率報告. 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「地域がん登録精度向上と活用に関する研究」平成 22 年度報告書. (Internet) Available from: <http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html> (last accessed on 19-Aug-2019)

[澤端章好，淺村尚生，呉屋朝幸，他 (2010)] 2002 年の肺癌治療例の全国集計に関する報告. 日本呼吸器外科学会雑誌; 24(1):110-24.

[特定非営利活動法人 日本肺癌学会 (2018)] 肺癌診療ガイドライン 2018 年版 第 1 部肺癌診療ガイドライン II.非小細胞肺癌（NSCLC）7 IV 期非小細胞肺癌. (Internet) Available from: <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2018/1/2/180102070100.html> (last accessed on 19-Aug-2019)