2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

目次 2
表一覧 2
図一覧 3
略号一覧 4
用語の定義一覧 4
1 背景及び概観 5
1.1 製剤開発の経緯 5
1.2 生物薬剤学試験の概観 6
1.3 分析方法 6
2 個々の試験結果の要約 8
2.1 健康被験者における試験 8
2.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（X2103 試験） 8
2.1.2 食事の影響試験（X2107 試験） 10
2.1.3 生物学的同等性試験（A2109 試験） 12
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 バイオアベイラビリティ 14
3.2 食事の影響 14
3.3 個体間及び個体内変動 14

表一覧

Table 1-1 臨床試験で使用した製剤一覧 5
Table 1-2 カプマチニブ（INC280）及び主代謝物 CMN288 の測定バリデーションの主な結果 7
Table 1-3 各臨床試験で使用した測定方法 7
Table 1-4 カプマチニブ（INC280）及び主代謝物 CMN288 の測定に関するクロスバリデーション 8
Table 2-1 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2103 試験） 9
Table 2-2 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg を錠剤で空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2107 試験） 11
Table 2-3 外国人健康被験者にカプマチニブ 300 mg を標準製剤（100 mg 錠），試験製剤 1（150 mg 錠）又は試験製剤 2（150 mg 錠）で単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2109 試験） 13

図一覧

Figure 2-1 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（X2103 試験） 9

Figure 2-2 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg を錠剤で空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（X2107 試験） 11

Figure 2-3 外国人健康被験者にカプマチニブ 300 mg を標準製剤（100 mg 錠），試験製剤 1（150 mg 錠）又は試験製剤 2（150 mg 錠）で単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2109 試験） 13

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）
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）
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics Classification System	-
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BID	bis in die	1 日 2 回
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
T1/2	elimination half life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間

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 背景及び概観

カプマチニブは，MET に対する強力かつ選択的な阻害作用を示し，MET 制御異常の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する経口治療薬として開発を進めてきた。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。市販予定製剤は錠剤である。以下に，各臨床試験で使用した製剤，並びに，製剤間での相対的 BA，BE，食事の影響等の生物薬剤学的特徴を示す。

1.1 製剤開発の経緯

カプマチニブの臨床試験を使用した製剤とともに[2.7.2-Table 1-2]に一覧で示す。開発初期の試験では 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て臨床試験で使用した。各試験で使用した製剤を Table 1-1に示す。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る（150mg 錠　微橙褐色 (pale orange brown)，200mg 錠　黄色 (yellow)，3.2.P.2.CTFO-Table 1-2）。

Table 1-1 臨床試験で使用した製剤一覧

試験	製剤	含量
X2101T	カプセル剤	10 mg，50 mg
X1101	カプセル剤	10 mg，50 mg
	錠剤	50 mg，200 mg
X2102	カプセル剤	10 mg，50 mg
	錠剤	50 mg，100 mg，200 mg
X2103	カプセル剤	50 mg
	錠剤	200 mg
X2106	カプセル剤	50 mg
X2107	錠剤	200 mg
A2101	錠剤	200 mg
A2102	錠剤	200 mg
A2103	錠剤	100 mg，200 mg
A2105	錠剤	100 mg，200 mg
A2106	錠剤	100 mg
A2108	錠剤	100 mg，200 mg
A2109	錠剤	100 mg，150 mg
A2201	錠剤	100 mg，150 mg*，200 mg

*: A2109 試験で 100 mg 錠との BE が認められた 150 mg 錠（試験製剤 1）を使用。

1.2 生物薬剤学試験の概観

カプマチニブは塩酸塩であり，*in vitro* で水溶液中の溶解度を検討した結果，中性 pH に比べ酸性 pH で溶解度が高かった（3.2.S.1.3-Table 1-1）。Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討では，カプマチニブの透過係数（Papp：25.1×10^{-6} cm/sec）は，高透過性のモデル薬物であるメトプロロール（Papp：14.0×10^{-6} cm/sec）より大きく，受動的膜透過性は高いと考えられた（5.3.2.3-3-INCYTE-DMB-08.121.1）。本薬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。

ヒトでの生物薬剤学試験として，健康被験者を対象に，カプセル剤と錠剤の相対的 BA（X2103 試験），100 mg 錠と 150 mg 錠の BE（A2109 試験），錠剤投与での食事の影響（X2107 試験）を検討し，結果を 2.1 項に示した。またラベプラゾールとの併用による胃内 pH の影響（A2101 試験）も検討し，結果を 2.7.2-2.2.1 項に示した。

食事の影響を検討した X2107 試験，並びに，患者での有効性及び安全性を検討した 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 錠について，これら製剤間での BE について，ヒト BE 試験（A2109 試験）及び溶出試験により評価を行い，生物学的に同等と判断した（3.2.P.2.2-2.1.3 項，2.1.4 項，2.1.5 項）。

1.3 分析方法

カプマチニブとその主代謝物 CMN288 の血漿中濃度を，バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）により，[redacted] China [redacted] CN）又は [redacted] US [redacted] US）で測定した。

測定法の開発は，まず [redacted] CN でカプマチニブの測定法を開発し（5.3.1.4-1-DMPK R1100266A-01），続いて同施設でカプマチニブと CMN288 の同時測定法を開発した（5.3.1.4-2-DMPK R1400617-01）。その後，これらの測定方法を [redacted] US で導入した（5.3.1.4-3-DMPK R1400909，5.3.1.4-4-DMPK R1400909-01，5.3.1.4-5-DMPK R1701049）。

各測定方法での検量線の範囲及び日間変動の真度と精度を Table 1-2 に示す。定量下限（LLOQ）も含め，各測定サイトで濃度範囲は同様であり，真度の絶対値と精度は LLOQ では 20%以内，LLOQ を超える濃度では 15%以内であった。各臨床試験で使用した測定方法について Table 1-3 に示す。

また測定法間でのクロスバリデーションについて Table 1-4 に示す。カプマチニブについてはクロスバリデーションが確認されたが，CMN288 に関しては [redacted] CN と [redacted] US で行った検討の 1 つでクロスバリデーションが確認できなかった。原因としては，各サイトで使用した標品で純度が異なったためと考えられた [redacted] US で使用した batch 2 の純度が表示値に比べ実際は低か

った）。そのため batch 2 を用いて測定した A2102 及び A2108 試験の CMN288 の結果を，他試験の結果と比較することは困難である。A2201 試験では両 batch を用いて CMN288 の濃度測定を行ったが，試験総括報告書では，batch 1 で測定した結果のみを解析し報告した。

Table 1-2 カプマチニブ（INC280）及び主代謝物 CMN288 の測定バリデーションの主な結果

	測定方法（バリデーション報告書）			
	DMPK R1100266A-01	DMPK R1400617-01	DMPK R1400909 DMPK R1400909-01	DMPK R1701049
測定対象	INC280	INC280 CMN288	INC280	INC280 CMN288
施設	[redacted]CN	[redacted]CN	[redacted]US	[redacted]US
濃度範囲	1～1000 ng/mL	1～1000 ng/mL	1.04～1040 ng/mL	INC280: 1.04～1040 ng/mL CMN288 : 1～1000 ng/mL
日間変動：真度（LLOQ）	-6.4%	INC280: -5.7% CMN288: -11.7%	-0.8%	INC280: -1.9% CMN288: 9.0%
日間変動：真度（LLOQ 超の濃度）	-3.8～-0.7%	INC280: -5.5～-2.3% CMN288: -0.7～1.6%	-2.3～0.8%	INC280: -2.2～4.8% CMN288: -3.0～4.7%
日間変動：精度（LLOQ）	4.8%	INC280: 9.4% CMN288: 10.1%	6.4%	INC280: 9.2% CMN288: 17.0%
日間変動：精度（LLOQ 超の濃度）	1.9～3.9%	INC280: 3.1～5.1% CMN288: 3.7～5.6%	2.8～4.8%	INC280: 3.1～3.8% CMN288: 3.3～7.9%

Table 1-3 各臨床試験で使用した測定方法

試験番号	測定対象	バリデーション報告書	測定場所
A2101	INC280	DMPK R1100266A-01 DMPK R1400617-01	[redacted]CN
A2102	INC280 CMN288	DMPK R1400617-01 DMPK R1701049	[redacted]CN [redacted]US
A2103	INC280	DMPK R1400617-01	[redacted]CN
A2105	INC280	DMPK R1400617-01	[redacted]CN
A2106	INC280 CMN288	DMPK R1400617-01	[redacted]CN
A2108	INC280 CMN288	DMPK R1400909-01 DMPK R1701049	[redacted]US
A2109	INC280	DMPK R1701049	[redacted]US
A2201	INC280 CMN288	DMPK R1701049 DMPK R1400617-01	[redacted]US [redacted]CN
X1101	INC280 CMN288	DMPK R1100266A-01 DMPK R1400617-01	[redacted]CN

試験番号	測定対象	バリデーション報告書	測定場所
X2102	INC280	DMPK R1100266A-01	[redacted]CN
X2103	INC280	DMPK R1100266A-01	[redacted]CN
X2106	INC280	DMPK R1400617-01	[redacted]CN
X2107	INC280	DMPK R1400617-01	[redacted]CN

Table 1-4 カプマチニブ（INC280）及び主代謝物 CMN288 の測定に関するクロスバリデーション

報告書	評価対象	比較した測定方法（場所）	試料
5.3.1.4-2-DMPK R1400617-01	INC280	DMPK R1400617-01 [redacted]CN) DMPK R1100266A-01 [redacted]CN)	臨床試験サンプル（X2201）*
5.3.1.4-3-DMPK R1400909	INC280	DMPK R1100266A-01 [redacted]CN) DMPK R1400909 [redacted]US)	調整 QC サンプル
5.3.1.4-5-DMPK R1701049	INC280 CMN288	DMPK R1400617-01 [redacted]CN) DMPK R1701049 [redacted]US)	調整 QC サンプル
5.3.1.4-7-DMPK RCINC280A2102a	INC280 CMN288	DMPK R1400617-01 [redacted]CN) DMPK R1701049 [redacted]US)	臨床試験サンプル（A2102）
5.3.1.4-8-DMPK RCINC280A2201a**	INC280 CMN288	DMPK R1400617-01 [redacted]CN) DMPK R1701049 [redacted]US)	臨床試験サンプル（A2201）

*: X2201 試験は本申請に含めていない。

**測定用の CMN288 標品は，[redacted]CN では batch 1 を，[redacted]US では batch 2 を使用したが，これらバッチ間で LC-MS/MS のシグナルの大きさが違い，batch 2 に比べて batch 1 で測定した場合に濃度値が約 20%高く算出された。原因として batch 2 の純度が表示値に比べ実際は低かったためと考えられた（5.3.1.4-6-DMPK R1701049F）。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

2.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（X2103 試験）

外国人健康被験者を対象にカプマチニブの 600 mg を 50 mg ゼラチン硬カプセル又は 200 mg フィルムコーティング錠を用い単回経口投与し，カプセル剤に対する錠剤での相対的 BA を評価するランダム化，単施設，非盲検，2 順序，2 期，クロスオーバー，第 I 相試験であった。

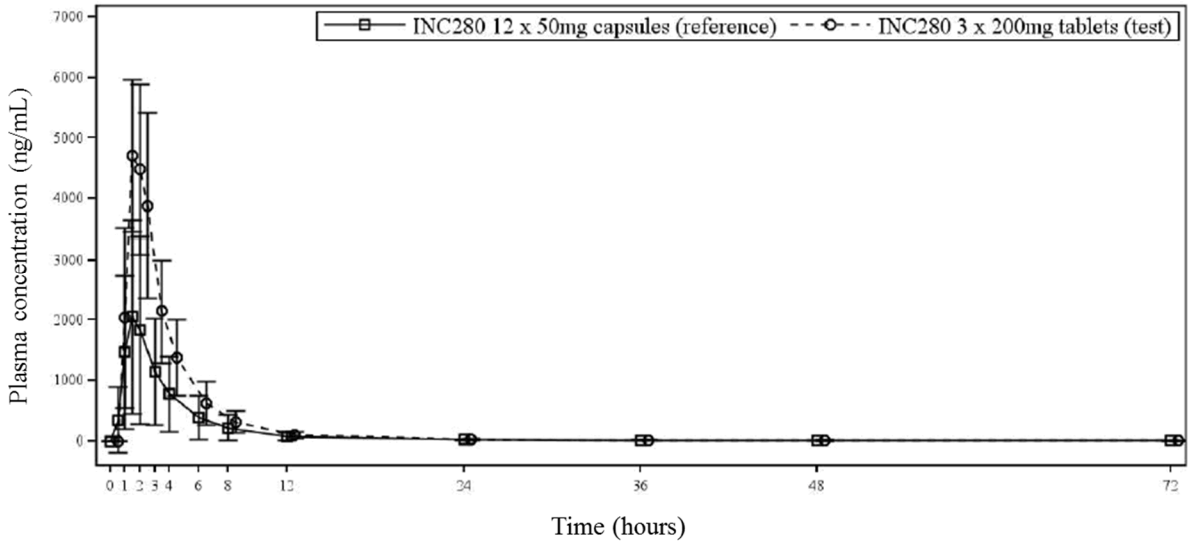
薬剤の投与は，50 mg ゼラチン硬カプセルを 12 カプセル（×12），200 mg フィルムコーティング錠を 3 錠（×3），それぞれ空腹時に単回投与した。カプセル剤を対照製剤，錠剤を試験製剤とし薬物動態パラメータを比較した。

血漿中濃度推移をFigure 2-1に，薬物動態パラメータをTable 2-1に示す。カプセル剤に比べ錠剤で血漿中濃度は高く，カプセル剤に対する錠剤での Cmax 及び AUC の幾何平均の比（90% CI）は，Cmax，AUC0-12h，AUClast，及び AUCinf でそれぞれ 3.01（2.29，3.95），2.61（2.03，3.35），2.37（1.91，2.93），及び 2.49（2.00，3.11）であった。またカプセル剤に比べ錠剤で

Cmax 及び AUC の CV%（個体間変動）は小さかった。Tmax（中央値）については，カプセル剤と錠剤でそれぞれ 1.49 時間及び 1.00 時間，T1/2（幾何平均）は 13.1 時間及び 10.5 時間であった。

以上，カプセル剤に比べ錠剤で相対的 BA は改善し，Cmax で 3.01 倍，AUC0-12h で 2.61 倍，AUClast で 2.37 倍，及び AUCinf で 2.49 倍増加した。

Figure 2-1　外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（X2103 試験）



Source: 5.3.1.2-1-X2103 試験-Figure 11-1

□: カプセル剤（対照製剤 reference），○: 錠剤（試験製剤 test），平均値 ± 標準偏差

Table 2-1　外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をカプセル剤又は錠剤で単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2103 試験）

製剤	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC0-12h (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
カプセル剤	24	1680 (103.4)	1.49 (0.517-3.00)	13.1 (62.0)a)	5480 (96.4)	6600 (81.6)	6260 (80.7)a)
錠剤	24	5040 (26.0)	1.00 (0.517-2.00)	10.5 (50.6)	14300 (36.0)	15600 (33.9)	15800 (33.3)
錠剤／カプセル剤（90% CI）*		3.01 (2.29, 3.95)	-	-	2.61 (2.03, 3.35)	2.37 (1.91, 2.93)	2.49 (2.00, 3.11)

Source: 5.3.1.2-1-X2103 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

幾何平均（幾何平均 CV%），ただし Tmax は中央値（最小値-最大値），-: 算出せず，a): n = 21，*: 幾何平均比

2.1.2 食事の影響試験（X2107 試験）

外国人健康被験者を対象にカプマチニブの 600 mg を 200 mg フィルムコーティング錠（×3）を用い単回経口投与したときの食事の影響を検討するランダム化，単施設，非盲検，3 期，6 順序，クロスオーバー，第 I 相試験であった。

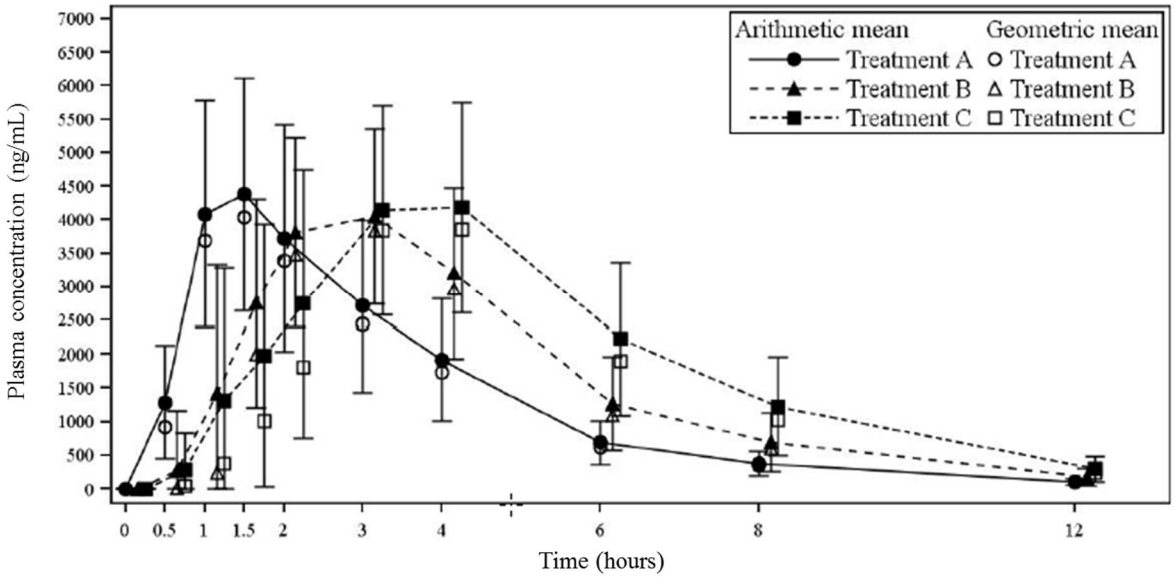
薬剤は，空腹時（10 時間以上絶食），並びに，低脂肪食（代表的なもので 315 kcal，脂肪量約 20%）及び高脂肪食（約 1000 kcal，脂肪量約 50%）の食事開始 30 分後に投与し，低脂肪食及び高脂肪食の影響を検討した。空腹時投与を対照に，低脂肪食後及び高脂肪食後投与で薬物動態パラメータを比較した。

血漿中濃度推移をFigure 2-2に，薬物動態パラメータをTable 2-2に示す。空腹時に対する低脂肪食後投与での Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 1.11（1.01，1.23），1.21（1.10，1.33），及び 1.20（1.09，1.31）で，曝露量は若干増加した。空腹時に対する低脂肪食後での Tmax の差の中央値は 0.75 時間で，低脂肪食後で遅延した。

空腹時に対する高脂肪食後投与での Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，1.15（1.04，1.27），1.47（1.34，1.62），及び 1.46（1.33，1.60）で，低脂肪食後より増加の程度は大きかった。Cmax 及び AUC の CV%（個体間変動）に大きな違いはなかったが，空腹時に比べ食後で小さい傾向がみられた。Tmax の差の中央値は 2.02 時間で，低脂肪食後より遅延する傾向がみられた。空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後投与における T1/2（幾何平均）はそれぞれ 11.8 時間，8.56 時間，及び 7.76 時間であった。

以上，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 倍増加し，AUC についても AUClast で 1.21 倍及び 1.47 倍，AUCinf で 1.20 倍及び 1.46 倍の増加がみられた。

Figure 2-2　外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg を錠剤で空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（X2107 試験）



Source: 5.3.3.4-5-X2107 試験-Figure 11-3

Treatment A: 空腹時，Treatment B: 低脂肪食，Treatment C: 高脂肪食，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-2　外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg を錠剤で空腹時，低脂肪食後，及び高脂肪食後に単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2107 試験）

投与条件	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUC0-12h (ng·h/mL)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
空腹時	24	4330 (40.3)	1.50 (0.983-2.00)	11.8 (79.5)	14800 (42.4)	16200 (38.8)	16300 (38.4)
低脂肪食	22	4740 (23.9)	2.00 (1.00-4.00)	8.56 (66.8)	18100 (30.8)	19500 (31.9)	19500 (31.9)
高脂肪食	22	4930 (29.1)	3.02 (1.00-4.02)	7.76 (80.1)	21900 (33.9)	24000 (34.7)	24000 (34.6)
低脂肪食／空腹時（90% CI）*		1.11 (1.01, 1.23)	0.75 (-0.50, 2.52)	-	-	1.21 (1.10, 1.33)	1.20 (1.09, 1.31)
高脂肪食／空腹時（90% CI）*		1.15 (1.04, 1.27)	2.02 (-0.50, 3.02)	-	-	1.47 (1.34, 1.62)	1.46 (1.33, 1.60)

Source: 5.3.3.4-5-X2107 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

幾何平均（幾何平均 CV%），ただし Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値（最小値-最大値），-: 算出せず

2.1.3 生物学的同等性試験（A2109 試験）

外国人健康被験者を対象にカプマチニブ 300 mg を，フィルムコーティング錠である 100 mg 錠（×3）及び 150 mg 錠（×2）を用いて単回経口投与したときの BE を評価する単施設，ランダム化，非盲検，3 期，6 順序，クロスオーバー試験であった。150 mg 錠については，異なる 2 つのロット（試験製剤 1：バッチ番号 1010012759，試験製剤 2：バッチ番号 1010011115）を使用し，この 2 つの 150 mg 錠と 100 mg 錠を比較した。

100 mg 錠（標準製剤）に対する各 150 mg 錠（試験製剤 1 及び試験製剤 2）の BE を評価するため，薬物動態パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）に関し，標準製剤に対する各試験製剤での幾何平均の比とその 90% CI 及び 95% CI を算出した。BE の判断は多重性を考慮し，以下に示す Bonferroni-Holm 法に基づく段階的な手法を用いて行った（標準製剤を 2 つの試験製剤と比較し試験全体で type I error を 5%とする）。

１．標準製剤と試験製剤 1 の比（試験製剤 1／標準製剤）の 95% CI が 0.80～1.25 の範囲に入っている場合（この場合，比の 90% CI は BE の基準 0.80～1.25 の範囲内であることは自明），標準製剤と試験製剤 1 は生物学的に同等と判断する。また，標準製剤と試験製剤 2 の比（試験製剤 2／標準製剤）の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲に入っている場合，標準製剤と試験製剤 2 は生物学的に同等と判断する。

２．標準製剤と試験製剤 1 の比（試験製剤 1／標準製剤）の 95% CI が 0.80～1.25 の範囲に入っていない場合。標準製剤と試験製剤 2 の比の 95% CI が 0.80～1.25 の範囲に入っている場合，標準製剤と試験製剤 2 は生物学的に同等と判断する。標準製剤と試験製剤 1 の比の 90% CI が 0.80～1.25 の範囲に入っている場合，標準製剤と試験製剤 1 は生物学的に同等と判断する。

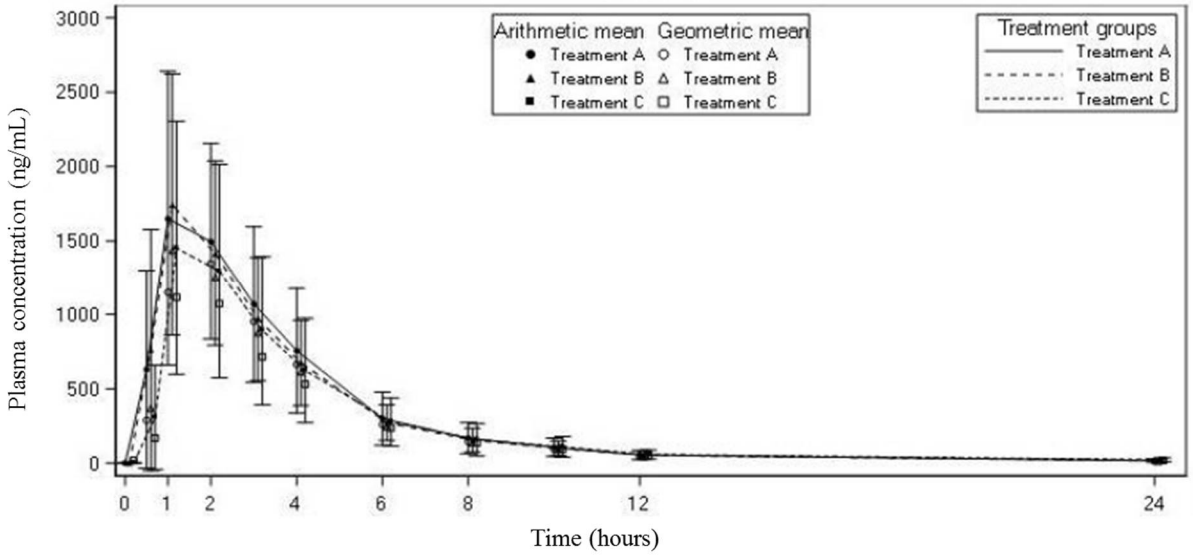
試験の結果について，血漿中濃度推移をFigure 2-3に，薬物動態パラメータをTable 2-3に示す。標準製剤と試験製剤 1 の比較では，Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（95% CI）は，それぞれ 0.971（0.887，1.06），0.977（0.914，1.04），及び 0.984（0.921，1.05）で，事前に規定した基準 0.80～1.25 を満たした。そのため，標準製剤と試験製剤 1 は生物学的に同等であると判断した。

次に，標準製剤と試験製剤 2 を比較した。Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 0.770（0.697，0.850），0.870（0.815，0.929），及び 0.869（0.815，0.927）で，AUClast 及び AUCinf については BE の基準 0.80～1.25 を満たしたが，Cmax については基準から逸脱しており，標準製剤と試験製剤 2 は生物学的に同等ではないと判断した。

Tmax（差の中央値）は標準製剤，試験製剤 1 及び試験製剤 2 のいずれでも 1.01 時間で，T1/2（幾何平均）についても，それぞれ 7.81 時間，8.23 時間，及び 8.47 時間と 3 つの製剤で同様であった。

なお，国際共同第 II 相試験（A2201 試験）で使用した 150 mg 錠は，試験製剤 1 である。

Figure 2-3 **外国人健康被験者にカプマチニブ 300 mg を標準製剤（100 mg 錠），試験製剤 1（150 mg 錠）又は試験製剤 2（150 mg 錠）で単回経口投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2109 試験）**



Source: 5.3.1.2-2-X2107 試験-Figure 11-1

Treatment A: 標準製剤（100 mg 錠×3），Treatment B: 試験製剤 1（150 mg 錠×2），Treatment C: 試験製剤 2（150 mg 錠×2），平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-3 **外国人健康被験者にカプマチニブ 300 mg を標準製剤（100 mg 錠），試験製剤 1（150 mg 錠）又は試験製剤 2（150 mg 錠）で単回経口投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2109 試験）**

製剤	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
標準製剤	76	1920 (42.2)	1.01 (0.451-3.00)	7.81 (53.3) a)	6700 (37.9)	6730 (37.8)a)
試験製剤 1	76	1860 (46.0)	1.01 (0.487-5.97)	8.23 (62.6) b)	6550 (34.9)	6640 (33.4) b)
試験製剤 2	76	1480 (62.6)	1.01 (0.482-6.07)	8.47 (53.5)	5820 (45.1)	5890 (44.4)
試験 1／標準（95% CI）*		0.971 (0.887, 1.06)	-0.00625 (-2.47, 3.98)	-	0.977 (0.914, 1.04)	0.984 (0.921, 1.05)
試験 1／標準（90% CI）*		0.971 (0.901, 1.05)	-0.00625 (-2.47, 3.98)	-	0.977 (0.924, 1.03)	0.984 (0.931, 1.04)
試験 2／標準（95% CI）*		0.770 (0.684, 0.866)	-0.00625 (-2.02, 5.08)	-	0.870 (0.805, 0.941)	0.869 (0.805, 0.939)
試験 2／標準（90% CI）*		0.770 (0.697, 0.850)	-0.00625 (-2.02, 5.08)	-	0.870 (0.815, 0.929)	0.869 (0.815, 0.927)

Source: 5.3.1.2-2-A2109 試験- Table 14.2-3, Table 14.2-4, Table 14.2-1.1, Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

幾何平均（幾何平均 CV%），ただし Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値（最小値-最大値），-: 算出せず，a): n = 75，b): n = 73

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 バイオアベイラビリティ

ヒトにおけるカプマチニブの絶対的 BA を検討する試験は実施していない。一方，経口投与時の吸収率について，健康被験者を対象に放射性標識したカプマチニブのカプセル剤 600 mg を単回経口投与し，マスバランスを検討した X2106 試験の結果から考察した。カプマチニブが腸内細菌の酵素に対し安定であると仮定すると，単回投与後に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，吸収率は平均 49.6%と推定された（2.7.2-2.2.1 項）。

健康被験者を対象にカプセル剤と錠剤の相対的 BA を検討した X2103 試験では，カプセル剤に比べ錠剤で Cmax 及び AUC は大きく BA は改善した（2.1.1 項）。

MET 制御異常を有する進行固形がん患者を対象に実施した X2102 試験では，比較的多数の被験者からカプセル剤 600 mg BID 投与と錠剤 400 mg BID 投与の薬物動態パラメータが得られたが，カプセル剤 600 mg と錠剤 400 mg で AUC0-12h は同様であった（2.7.2-2.3.3 項）。また母集団薬物動態解析では，カプセル剤に比べ錠剤で BA が 1.54 倍高いと考えられた（2.7.2-3.2.3 項）。これらの結果から，カプセル剤に比べ錠剤で BA は 1.5 倍高いと考えられた。また錠剤での吸収率としては，カプセル剤での 49.6%の 1.5 倍で 74.4%と推定された。

3.2 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の 600 mg を単回経口投与し低脂肪食及び高脂肪食の影響を検討した X2107 試験では，空腹時に比べ低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与で，Cmax がそれぞれ 1.11 倍及び 1.15 倍増加し，AUCinf が 1.20 倍及び 1.46 倍増加した（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の 400 mg BID を空腹時投与した場合（A2201 試験）と食後投与した場合（A2108 試験）で，定常状態の Cmax 及び AUC0-12h を比較した。その結果，食後投与での Cmax 及び AUC0-12h 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）。

3.3 個体間及び個体内変動

カプセル剤に対する錠剤での相対的 BA を検討した X2103 試験では，Cmax 及び AUC の個体間変動は，カプセル剤に比べ錠剤で小さかった（2.1.1 項）。また健康被験者を対象に 200 mg のフィルムコーティング錠を用いクロスオーバー法により試験を実施した X2107 試験，A2101 試験，及び A2102 試験で，モデル解析により Cmax 及び AUC に関する個体間及び個体内変動を算出した（5.3.3.5-3-SCP Appendix-Table 3-3a，Table 3-3b，Table 3-3c）。その結果，Cmax の個体間変動は 26.0～33.1%，個体内変動は 20.3～34.8%，AUCinf の個体間変動は 19.2～35.3%，個体内変動は 12.7～25.7%であった。患者を対象に 400 mg を空腹時に BID 投与した A2201 試験では，モデル解

析で得られた個体間及び個体内変動は，Cmax で 53.5%及び 34.0%，AUC0-12h で 55.9%及び 30.1%であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-6.8）。

食事の影響については X2107 試験の結果，パラメータの変動は空腹時投与に比べ食後投与で小さい傾向がみられた（2.1.2 項）。患者を対象に 400 mg を食後に BID 投与した A2108 試験では，空腹時投与を行った A2201 試験に比べパラメータの変動は小さくなる傾向がみられた（2.7.2-Table 3-1）。

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 概　観 9
1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 9
1.1.2 臨床薬理試験の概観 10
2 個々の試験結果の要約 12
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.1.1 血球分布と血漿タンパク結合 13
2.1.2 代謝 13
2.1.3 膜透過性と薬物トランスポーター 15
2.2 健康被験者における試験 16
2.2.1 放射性標識体を用いた ADME 試験（X2106 試験） 16
2.2.2 ラベプラゾールとの相互作用試験（A2101 試験） 20
2.2.3 イトラコナゾール及びリファンピシンとの相互作用試験（A2102 試験） 21
2.3 患者における試験 25
2.3.1 日本人患者における第 I 相試験（X1101 試験） 25
2.3.2 外国人患者における第 I 相試験（X2101T 試験） 31
2.3.3 外国人患者における第 I 相試験（X2102 試験） 34
2.3.4 外国人患者における第 I 相試験（A2108 試験） 36
2.3.5 国際共同第 II 相試験（A2201 試験） 37
2.3.6 ミダゾラム及びカフェインとの相互作用試験（A2103 試験） 40
2.3.7 ジゴキシン及びロスバスタチンとの相互作用試験（A2105 試験） 43
2.3.8 肝機能障害被験者での試験（A2106 試験） 45
3 全試験を通しての結果の比較と解析 48
3.1 薬物動態 48
3.1.1 吸収 48
3.1.2 分布 51
3.1.3 代謝 51
3.1.4 排泄 52
3.2 部分集団における薬物動態の比較 52

3.2.1 年齢，性別，体重 52
3.2.2 人種 52
3.2.3 母集団薬物動態解析 53
3.2.4 肝機能障害及び腎機能障害 54
3.3 薬物相互作用 55
3.3.1 カプマチニブに対する併用薬の影響 55
3.3.2 併用薬に対するカプマチニブの影響 56
3.3.3 併用薬に対するカプマチニブの影響に関する *in vitro* 試験及びシミュレーションに基づく検討 56
3.4 薬力学 58
3.4.1 血漿中濃度と有効性の関係 59
3.4.2 血漿中濃度と安全性の関係 59
4 特別な試験 66
5 付録 67

表一覧

Table 1-1 カプマチニブの *in vitro* 試験 9
Table 1-2 生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧 11
Table 2-1 血液及び血漿中の放射能濃度と血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータ 18
Table 2-2 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をラベプラゾールと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2101 試験） 21
Table 2-3 外国人健康被験者にカプマチニブ 200 mg をイトラコナゾールと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2102 試験） 22
Table 2-4 外国人健康被験者にカプマチニブ 400 mg をリファンピシンと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2102 試験） 24
Table 2-5 日本人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 1 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X1101 試験） 30
Table 2-6 日本人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X1101 試験） 30
Table 2-7 日本人進行固形がん患者にカプマチニブの錠剤 400 mg を BID 投与した場合の 1 日目及び 15 日目の代謝物 CMN288 の薬物動態パラメータ（X1101 試験） 31
Table 2-8 外国人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 1 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2102 試験） 35
Table 2-9 外国人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2102 試験） 35

Table 2-10 カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 7 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2108 試験） 37
Table 2-11 カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2201 試験） 39
Table 2-12 カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 15 日目の CMN288 の薬物動態パラメータ（A2201 試験） 40
Table 2-13 外国人進行固形がん患者にミダゾラム 2.5 mg をカプマチニブと併用した場合のミダゾラムの薬物動態パラメータ（A2103 試験） 41
Table 2-14 外国人進行固形がん患者にカフェイン 100 mg をカプマチニブと併用した場合のカフェインの薬物動態パラメータ（A2103 試験） 42
Table 2-15 外国人進行固形がん患者にジゴキシン 0.25 mg をカプマチニブと併用した場合のジゴキシンの薬物動態パラメータ（A2105 試験） 44
Table 2-16 外国人進行固形がん患者にロスバスタチン 10 mg をカプマチニブと併用した場合のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（A2105 試験） ... 45
Table 2-17 外国人の肝機能正常グループ，軽度肝機能障害グループ，中等度肝機能障害グループ，及び重度肝機能障害グループでカプマチニブ 200 mg を単回投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2106 試験） 48
Table 3-1 カプマチニブの錠剤を用い空腹時又は食後に患者に 400 mg BID 投与した場合の定常状態における Cmax 及び AUC..... 50
Table 3-2 日本人及び外国人患者に空腹時に錠剤を用いて 400 mg BID 投与した場合の PK パラメータ（第 I 相日本人 X1101 試験及び外国人 X2102 試験，第 II 相 A2201 試験） 53
Table 3-3 カプマチニブ単回及び反復投与時の薬物動態に対する中等度 CYP3A 阻害剤及び中等度 CYP3A 誘導剤の影響（シミュレーション） 56
Table 3-4 CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 の基質薬剤に対するカプマチニブの影響（シミュレーション） 58
Table 3-5 血漿中濃度と QTcF に関する予測結果（A2108 及び A2201 試験） 66
Table 5-1 カプマチニブの代謝酵素及びトランスポーターへの影響に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討..... 67
Table 5-2 CMN288 の代謝酵素及びトランスポーターへの影響に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討..... 68
Table 5-3 カプマチニブ及び CMN288 に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討で用いた 400 mg BID 投与での濃度値..... 69

図一覧

Figure 2-1 放射性標識体カプマチニブ 600 mg を単回経口投与した場合の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中未変化体濃度推移..... 17
Figure 2-2 血漿中の放射能，未変化体及び代謝物濃度 18
Figure 2-3 ヒトにおけるカプマチニブの代謝経路 19

Figure 2-4 尿及び糞中への放射能排泄率 19
Figure 2-5 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をラベプラゾールと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2101 試験） 20
Figure 2-6 外国人健康被験者にカプマチニブ 200 mg をイトラコナゾールと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2102 試験） 22
Figure 2-7 外国人健康被験者にカプマチニブ 400 mg をリファンピシンと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2102 試験） 24
Figure 2-8 日本人進行固形がん患者にカプマチニブのカプセル剤を QD 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験） 27
Figure 2-9 日本人進行固形がん患者にカプマチニブのカプセル剤を BID 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験） 28
Figure 2-10 日本人進行固形がん患者にカプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験） 29
Figure 2-11 カプマチニブのカプセル剤を QD 投与した患者での初回投与時の投与量と Cmax 及び AUClast の関係（X1101 試験） 31
Figure 2-12 カプマチニブのカプセル剤を QD 又は BID 投与した場合の 15 日目の血漿中濃度推移（X2101T 試験） 33
Figure 2-13 カプマチニブのカプセル剤を QD 又は BID 投与した場合の投与量と c-MET リン酸化阻害作用の関係（X2101T 試験） 33
Figure 2-14 カプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 7 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2108 試験） 37
Figure 2-15 カプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 15 日目のカプマチニブ及び代謝物 CMN288 の血漿中濃度推移（A2201 試験） 39
Figure 2-16 外国人進行固形がん患者にミダゾラム 2.5 mg をカプマチニブと併用した場合のミダゾラムの血漿中濃度推移（A2103 試験） 41
Figure 2-17 外国人進行固形がん患者にカフェイン 100 mg をカプマチニブと併用した場合のカフェインの血漿中濃度推移（A2103 試験） 42
Figure 2-18 外国人進行固形がん患者にジゴキシン 0.25 mg をカプマチニブと併用した場合のジゴキシンの血漿中濃度推移（A2105 試験） 43
Figure 2-19 外国人進行固形がん患者にロスバスタチン 10 mg をカプマチニブと併用した場合のロスバスタチンの血漿中濃度推移（A2105 試験） 45
Figure 2-20 外国人の肝機能正常グループ，軽度肝機能障害グループ，中等度肝機能障害グループ，及び重度肝機能障害グループでカプマチニブ 200 mg を単回投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2106 試験） 47
Figure 3-1 健康被験者にカプマチニブを錠剤で単回投与した場合の投与量と Cmax 及び AUC の用量補正値の関係 49
Figure 3-2 カプマチニブの錠剤を用い空腹時又は食後に患者に 400 mg BID 投与した場合の定常状態における Cmax 及び AUC 51

Figure 3-3 曝露量と末梢性浮腫に関するロジスティック回帰分析..... 60
Figure 3-4 曝露量と悪心／嘔吐に関するロジスティック回帰分析..... 61
Figure 3-5 曝露量とアミラーゼ（Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化）に関するロジスティック回帰分析 63
Figure 3-6 曝露量とトリアシルグリセロールリパーゼ（Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化）に関するロジスティック回帰分析..... 64
Figure 3-7 血漿中濃度と QTcF の関係及びモデルによる解析結果（A2108 及び A2201 試験）..... 65

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
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	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
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
BOR	best overall response	最良総合効果
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
Cave	average drug concentration	平均薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
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	-
CR	Complete Response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DDI	drug-drug interaction	薬物間相互作用
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GCN	Gene Copy Number	遺伝子コピー数
IC50	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
Ki	inhibition constant	阻害定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP2	multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白質 2
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
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
Papp	apparent permeability	見かけの透過係数
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
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	-
QD	quaque die	1 日 1 回
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	-
Racc	accumuration ratio	累積率
RP2D	Recommended phase two dose	第 II 相での推奨用量
T1/2	elimination half life	消失半減期
TID	ter in die	1 日 3 回
Tmax	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
XO	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ

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 背景及び概観

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薬物動態及び薬力学について，ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験及び臨床試験で評価した。

1.1 概 観

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

血球分布，血漿タンパク結合，代謝，膜透過，及び薬物トランスポーターに関連するヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験をTable 1-1に示す。結果については 2.1 項及び 2.6.4 薬物動態試験の概要文に記載した。

Table 1-1 カプマチニブの *in vitro* 試験

試験報告書	目的	添付資料番号
血球分布・血漿タンパク結合		
DMPK R1400051	カプマチニブの血球分布，血漿タンパク結合	5.3.2.1-1
DMPK R1600760	代謝物 M16（CMN288）の血漿タンパク結合	4.2.2.3-6
代謝		
DMPK R1000705	肝細胞及び肝ミクロソームにおける代謝	4.2.2.4-1
DMPK R1100191	肝ミクロソームにおける酸化的代謝に寄与する CYP 代謝酵素の同定	5.3.2.2-1
DMPK R1400185	代謝物 CMN288 及び M19 の生成に関する AO 及び XO の関与	5.3.2.2-2
DMPK R1500757	カプマチニブの代謝に関する AO 及び XO の関与	5.3.2.2-3
DMPK R1000637	カプマチニブによる CYP 代謝酵素の阻害	5.3.2.2-4
DMPK R1400243	カプマチニブ及び代謝物 CMN288 による肝細胞での代謝酵素の誘導	5.3.2.2-5
DMPK R1400244	代謝物 CMN288 による CYP 代謝酵素の阻害	5.3.2.2-6
DMPK R1600690-01	ヒト肝細胞におけるカプマチニブによる CYP3A4/5 の時間依存的阻害	5.3.2.2-7
膜透過と薬物トランスポーター		
DMPK R1000683	Caco-2 細胞を用いた細胞膜透過性の検討	5.3.2.3-1
DMPK R1000684	肝細胞への取り込みに関する検討	5.3.2.3-2
DMPK R1000689	カプマチニブによる efflux transporter（P-gp，BCRP，MRP2）の阻害	5.3.2.2-8
DMPK R1000696	カプマチニブによる uptake transporter（OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1）の阻害	5.3.2.2-9
DMPK R1400237	カプマチニブによる efflux transporter（BSEP）の阻害	5.3.2.2-10
DMPK R1400238	カプマチニブによる SLC transporter（MATE1，MATE2K）の阻害	5.3.2.2-11
DMPK R1400239	カプマチニブによる uptake transporter（OCT1，OCT2）の阻害	5.3.2.2-12
DMPK R1400240	カプマチニブによる uptake transporter（OAT1，OAT3）の阻害	5.3.2.2-13
DMPK R1400408	代謝物 CMN288 による efflux transporter（BSEP）の阻害	5.3.2.2-14
DMPK R1400409	代謝物 CMN288 による SLC transporter（MATE1，MATE2K）の阻害	5.3.2.2-15
DMPK R1400410	代謝物 CMN288 による uptake transporter（OCT1，OCT2）の阻害	5.3.2.2-16
DMPK R1400411	代謝物 CMN288 による uptake transporter（OAT1，OAT3）の阻害	5.3.2.2-17

試験報告書	目的	添付資料番号
DMPK R1400412	代謝物 CMN288 による uptake transporter（OATP1B1，OATP1B3）の阻害	5.3.2.2-18
DMPK R1400413	代謝物 CMN288 による P-gp 及び BCRP の阻害	5.3.2.2-19
DMPK R1400414	代謝物 CMN288 による MRP2 の阻害	5.3.2.2-20
DMPK R1400515	カプマチニブの輸送に関する efflux transporter（P-gp，BCRP，MRP2）の関与	5.3.2.2-21

1.1.2 臨床薬理試験の概観

カプマチニブの薬物動態を国内外の患者を対象とした第 I 相試験及び第 II 相試験で検討した。また，外国人健康被験者を対象にカプセル剤と錠剤での BA 比較試験，錠剤間での BE 試験，食事の影響試験，マスバランス試験，薬物相互作用試験，及び肝機能障害の影響を検討する試験を実施した。これら生物薬剤学及び臨床薬理に関連する試験の一覧をTable 1-2に示す。

生物薬剤学試験

外国人健康被験者を対象に，カプセル剤と錠剤での相対的 BA（X2103 試験），錠剤間での BE（A2109 試験），錠剤での食事の影響（X2107 試験）を検討し，結果を 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に記載した。また，ラベプラゾールとの併用による胃内 pH 上昇の影響（A2101 試験）を検討した。食事の影響については，MET 制御異常を有する患者を対象に，空腹時及び食後に BID 経口投与した場合の定常状態の薬物動態パラメータを比較する検討も行った（A2108 及び A2201 試験）。

単回及び反復投与試験

外国人健康被験者に[^{14}C] 標識したカプマチニブの単回経口投与し，代謝プロファイル及びマスバランスを検討する ADME 試験を実施した（X2106 試験）。また，国内外の患者を対象とした空腹時投与の第 I 相試験（X1101，X2101T，及び X2102 試験），食後投与の第 I 相試験（A2108 試験），及び第 II 相試験（A2201 試験，本申請では空腹時投与の PK データのみ提出）で薬物動態を検討した。

薬物相互作用試験

カプマチニブの代謝には主に CYP3A4 が関与するため，CYP3A4 の強力な阻害剤及び誘導剤であるイトラコナゾール及びリファンピシンとの相互作用を検討する A2102 試験を実施した。

カプマチニブの CYP3A4 及び CYP1A2 に対する阻害作用を検討するため，各代謝酵素の基質であるミダゾラム及びカフェインの薬物動態に対する影響を検討する A2103 試験を実施した。また，カプマチニブの P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を検討するため，各トランスポーターの

基質であるジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に対する影響を検討する A2105 試験を実施した。その他，上述したラベプラゾールとの相互作用試験を実施した。

特別な集団を対象とした試験

肝機能障害の影響を検討するため Child Pugh 分類に基づく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被験者を組み入た A2106 試験を実施した。

国内及び外国第 I 相試験（X1101，X2102，及び A2108 試験）及び第 II 相試験（A2201 試験）で得られた血漿中濃度データを併合し，母集団薬物動態解析により，薬物動態に及ぼす患者背景（年齢，性別，体重，人種，肝・腎機能等），製剤及び食事の影響を検討した。

薬力学

有効性に関しては，A2201 試験の MET エクソン 14 スキッピング変異を有する患者を対象としたコホート 4 及び 5b における曝露量（Cmax 及び Cave）と有効性（BOR，DOR，及び PFS）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）との関係を，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を収集した A2108 及び A2201 試験のデータを併合し検討した。

Table 1-2 生物薬剤学及び臨床薬理に関する試験一覧

試験番号	相	評価	対象	投与量	例数*	製剤	資料区分
国内試験							
X1101	第 I 相	PK	進行固形がん患者	100，200，400，500，600，800 mg QD (カプセル剤)，400，600 mg BID (カプセル剤)，200，400 mg BID (錠剤)	44 (日本人 44)	カプセル剤 (10，50 mg) 錠剤 (50，200 mg)	評価
外国試験							
A2101	第 I 相	薬物相互作用 (ラベプラゾール併用の影響)	健康被験者	600 mg 単回投与	20	錠剤 (200 mg)	参考
A2102	第 I 相	薬物相互作用 (イトラコナゾール，リファンピシン併用の影響)	健康被験者	200 mg 単回投与 (イトラコナゾール併用) 400 mg 単回投与 (リファンピシン併用)	イトラコナゾール併用群 27，リファンピシン併用群 26	錠剤 (200 mg)	参考
A2103	第 I 相	薬物相互作用 (ミダゾラム，カフェインへの影響)	MET 制御異常を有する進行固形がん患者	400 mg BID	37	錠剤 (100，200 mg)	参考
A2105	第 I 相	薬物相互作用 (ジゴキシン，ロ	MET 制御異常を有する進行固形	400 mg BID	32	錠剤 (100，200 mg)	参考

試験番号	相	評価	対象	投与量	例数*	製剤	資料区分
		スバスタチンへの影響)	がん患者				
A2106	第 I 相	肝機能障害	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	200 mg 単回投与	31 (正常 10，軽度障害 7，中等度障害 8，重度障害 6)	錠剤 (100 mg)	評価
A2108	第 I 相	PK (食後投与)	MET 制御異常を有する進行固形がん患者	300，400 mg BID	35	錠剤 (100，200 mg)	評価
A2109	第 I 相	BE (150 mg 錠の 2 バッチと 100 mg 錠)	健康被験者	300 mg 単回投与 (100 mg 錠 x3，150 mg 錠 x2)	78	錠剤 (100，150 mg)	評価
X2101T	第 I 相	PK	進行固形がん又は血液悪性腫瘍患者	10，20，50，70，150，200，300，400 mg QD，50，200，300 mg BID	45	カプセル剤 (10，50 mg)	参考
X2102	第 I 相	PK	MET 制御異常を有する進行固形がん患者	用量漸増期 100，200，250，350，450，600 mg BID (カプセル剤)，400 mg BID (錠剤) 拡大期 600 mg BID (カプセル剤)，400 mg BID (錠剤)	38 93	カプセル剤 (10，50 mg) 錠剤 (50，100，200 mg)	評価
X2103	第 I 相	カプセル剤と錠剤の BA 比較	健康被験者	600 mg 単回投与 (50 mg カプセル剤 x12，200 mg 錠 x2)	24	カプセル剤 (50 mg) 錠剤 (200 mg)	参考
X2106	第 I 相	放射性標識体を用いた ADME 試験	健康被験者	600 mg 単回投与	6	カプセル剤 (50 mg)	評価
X2107	第 I 相	食事の影響	健康被験者	600 mg 単回投与	24	錠剤 (200 mg)	評価
国際共同試験							
A2201	第 II 相	PK	MET 制御異常を有する進行非小細胞肺癌患者	400 mg BID	334 (日本人 45)	錠剤 (100，150，200 mg)	評価

*: 登録例数

2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

カプマチニブ及びその主代謝物である M16（CMN288）に関し，ヒト試料を用いた *in vitro* 試験で血球分布（血液／血漿分布），血漿タンパク結合，代謝，膜透過，及びトランスポーターに関する検討を行った。

2.1.1 血球分布と血漿タンパク結合

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。限外濾過法により 100～10000 ng/mL の濃度範囲でヒト血漿タンパク結合率を測定した結果，薬物濃度に依存せず非結合率は平均 4.04%（結合率 96.0%）であった。主な結合タンパクはアルブミンと考えられた（5.3.2.1-1-DMPK R1400051）。

また，CMN288 のヒト血漿タンパク結合率を 300～3000 ng/mL の濃度範囲で測定した結果，薬物濃度に依存せず非結合率は平均 0.466%（結合率 99.5%）であった（4.2.2.3-6-DMPK R1600760）。

2.1.2 代謝

代謝酵素

放射性標識体[^{14}C]カプマチニブを用いたヒト肝ミクロソームでの試験では，主な代謝物として M4，M5，M8（CMN290），M17（CNJ292），及び M21（CJH800）が認められた。カプマチニブの固有クリアランスは，CYP3A4 で代謝されるテストステロン（6β-hydroxylation）及びミダゾラム（1'-hydroxylation）の固有クリアランスと相関し，また肝ミクロソームでの代謝は CYP3A4/5 阻害剤である ketoconazole 及び azamulin により強く阻害された。さらに組換え型代謝酵素（CYP 及び FMO）を用いた検討では，CYP1A1 及び CYP3A4 による代謝が認められたが，酵素量等を考慮すると CYP1A1 の肝代謝全体における寄与率は小さいと考えられた。以上のことから，カプマチニブの肝ミクロソームでの代謝には，主に CYP3A4 が関与していると考えられた（5.3.2.2-1-DMPK R1100191）。

ヒト肝サイトゾール（cytosol）を用いた検討では，主な代謝物として M16（CMN288）と M19（CJK530）が認められた。この代謝には補因子 NADPH は必要なく，同じ代謝物がサイトゾールを含む肝ホモジネートや S9 等の細胞画分でも認められた。また，放射性標識[^{18}O]水を用いた肝細胞での検討では，放射性標識された酸素原子が CMN288 及び CJK530 の構造に取り込まれたことから，カプマチニブから CMN288 及び CJK530 への代謝は，モリブデン含有水酸化酵素による酸化反応と考えられた。組換え型又は精製したモリブデン含有水酸化酵素を用いた検討では，AO により CMN288 と CJK530 が，XO により CJK530 が生成された。また，肝サイトゾールでの代謝は，AO の阻害剤（raloxifene，menadione，isovanillin，及び hydralazine）により強く又は完全に阻害され，XO の阻害剤（allopurinol）によりわずかに又は部分的に阻害された。以上から，カプマチニブの CMN288 への代謝には主に AO が，CJK530 への代謝には AO 及び XO が関与していると考えられた。（5.3.2.2-2-DMPK R1400185，5.3.2.2-3-DMPK R1500757）。カプマチニブの肝臓での代謝における CYP3A4 の寄与率は 40～50%，AO の寄与率は 40%と考えられる（5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Figure 7-1）。

代謝阻害と誘導

ヒト肝ミクロソームにおけるカプマチニブの CYP 酵素（1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6，2E1，及び 3A4/5）に対する阻害作用を，各酵素のプローブ基質を用いて行った（5.3.2.2-4-DMPK R1000637）。カプマチニブは CYP1A2（Ki = 11.3 μM），CYP2C8（Ki = 0.9 μM），CYP2C9（Ki = 3.0 μM），CYP2C19（Ki = 6.1 μM）及び CYP3A4/5（Ki = 4.3 μM [midazolam 1'-hydroxylation]，IC50 = 22 μM [testosterone 6β-hydroxylation]）に対して可逆的阻害作用を示した。CYP2A6，CYP2B6，CYP2D6，及び CYP2E1 については 100 μM の濃度まで阻害しない又はほとんど阻害しなかった。時間依存的な阻害作用（阻害定数 KI 及び速度定数 kinact）については，CYP1A2（KI = 18.5 μM，kinact = 0.033 min^{-1}）及び CYP3A4/5（KI = 13.2 μM，kinact = 0.030 min^{-1} [midazolam 1'-hydroxylation]）の阻害が認められたが，CYP2C9 及び CYP2D6 に対する阻害作用はなかった。またヒト血漿に懸濁したヒト肝細胞を用いた CYP3A4/5 に対する時間依存的阻害作用に関する検討では，阻害作用は認められなかった（5.3.2.2-7- DMPK R1600690-01）。

CMN288 による CYP 酵素阻害についても同様に検討した結果（5.3.2.2-6-DMPK R1400244），CYP2B6（IC50 = 48 μM），CYP2C8（Ki= 2.5 μM），CYP2C9（Ki = 4.1 μM），CYP2C19（IC50 = 57 μM），CYP3A4/5（Ki = 6.6 μM [midazolam 1'-hydroxylation]，IC50 = 33 μM [testosterone 6β-hydroxylation]）に対して可逆的阻害作用を示した。CYP1A2，CYP2A6，CYP2D6，及び CYP2E1 については 60 μM の濃度まで阻害しない又はほとんど阻害しなかった。時間依存的な阻害作用については，CYP3A4/5（KI = 104 μM，kinact = 0.066 min^{-1} [midazolam 1'-hydroxylation]）の阻害が認められたが，CYP1A2，CYP2C9，及び CYP2D6 に対する阻害作用はなかった。

カプマチニブ及び CMN288 に関する CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，及び CYP3A4 の誘導作用について，ヒト肝細胞を用い mRNA 及び代謝活性を測定し評価した（5.3.2.2-5-DMPK R1400243）。カプマチニブ及び CMN288 の検討濃度は，それぞれ 100 μM 及び 12 μM までであった。カプマチニブは CYP1A2 を誘導しないと考えられたが，CYP2B6（EC50 = 32 μM），CYP2C9（EC50 = 27 μM），及び CYP3A4（EC50 = 51 μM）については，誘導作用が認められた。CMN288 は，これらの代謝酵素を誘導しないと考えられた。

以上の結果に基づき，CYP1A2 及び CYP3A を介した相互作用に関しては，それぞれの代謝酵素の基質であるカフェイン及びミダゾラムとのヒト相互作用試験（2103 試験）を実施した。その他，*in vitro* 試験で明らかな阻害作用又は誘導作用が認められた代謝酵素については，*in vitro* の結果と臨床試験におけるカプマチニブ及び CMN288 の血漿中濃度に基づき，臨床における相互作用の可能性について 3.3.3 項で検討した。

2.1.3 膜透過性と薬物トランスポーター

膜透過性とトランスポーター

Caco-2 細胞を用いた膜透過性の検討では，カプマチニブの透過係数（Papp：25.1×10^{-6} cm/sec）は，高透過性のモデル薬物であるメトプロロール（Papp：14.0×10^{-6} cm/sec）より大きかった（5.3.2.3-3-INCYTE-DMB-08.121.1）。また，efflux（排出）トランスポーターである P-gp，BCRP 又は MRP2 を発現させた細胞又はベシクルを用いた透過性の検討，並びに，Caco-2 細胞膜の透過を P-gp，BCRP，及び MRP2 阻害剤を添加した条件で検討した結果から，カプマチニブは P-gp の基質であるが，BCRP 及び MRP2 の基質ではないと考えられた（5.3.2.2-21-DMPK R1400515，5.3.2.3-1-DMPK R1000683）。カプマチニブは P-gp の基質であるが，膜透過性が高いため，消化管吸収において P-gp の影響は受けないと考えられた。

ヒト肝細胞へのカプマチニブの取り込みを検討した結果，カプマチニブは solute-carrier トランスポーター（OATP，OAT，及び OCT）の基質ではなく，肝細胞には受動的膜透過により取り込まれると考えられた（5.3.2.3-2-DMPK R1000684）。

トランスポーター阻害

カプマチニブによる efflux トランスポーター（P-gp，BCRP，MRP2，BSEP）の阻害作用を，トランスポーターを発現させた細胞又はベシクルを用い，プローブ基質の輸送を測定することで検討した。その結果，P-gp（IC50 = 12 μM），BCRP（IC50 = 16 μM），MRP2（IC50 = 71 μM），及び BSEP（IC50 = 11.4 μM）の阻害作用を示した（5.3.2.2-8-DMPK R1000689，5.3.2.2-10-DMPK R1400237）。同様に，他のトランスポーター（OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，OCT1，OCT2，OAT1,OAT3，MATE1，及び MATE2K）について検討した結果，OATP1B1（IC50 = 6.5 μM），OATP1B3（IC50 = 6.2 μM），OATP2B1（IC50 = 38.5 μM），OCT1（IC50 = 20.3 μM），OCT2（100 μM までで最大阻害 30.9%），OAT1（IC50 = 39.5 μM），OAT3（IC50 = 68.2 μM），MATE1（IC50 = 0.28 μM），及び MATE2K（IC50 = 0.29 μM）の阻害作用がみられた。（5.3.2.2-9-DMPK R1000696，5.3.2.2-12-DMPK R1400239，5.3.2.2-13-DMPK R1400240，5.3.2.2-11-DMPK R1400238）。

CMN288 によるトランスポーターの阻害作用についても検討した結果，P-gp，BCRP，及び OCT2 については 100 μM の濃度まで阻害作用はなかった。一方，MRP2（100 μM までで最大阻害 47.4%），BSEP（IC50 = 3.30 μM），OATP1B1（IC50 = 3.3 μM），OATP1B3（IC50 = 14.6 μM），OCT1（IC50 = 94.7 μM），OAT1（IC50 = 28.0 μM），OAT3（100 μM までで最大阻害 45.7%），MATE1（IC50 = 0.38 μM），及び MATE2K（IC50 = 0.63 μM）については阻害作用を示した（5.3.2.2-19-DMPK R1400413，5.3.2.2-20-DMPK R1400414，5.3.2.2-14-DMPK R1400408，5.3.2.2-18-DMPK R1400412，5.3.2.2-16-DMPK R1400410，5.3.2.2-17-DMPK R1400411，5.3.2.2-15-DMPK R1400409）。

以上の結果に基づき，P-gp 及び BCRP を介した相互作用に関しては，それぞれのトランスポーターの基質であるジゴキシン及びロスバスタチンとのヒト相互作用試験（2105 試験）を実施した。その他，*in vitro* 試験で明らかな阻害作用（IC50 値が得られた場合）が認められたトランスポーターについては，*in vitro* の結果と臨床試験におけるカプマチニブ及び CMN288 の血漿中濃度に基づき，臨床における相互作用の可能性について 3.3.3 項で検討した。

2.2 健康被験者における試験

2.2.1 放射性標識体を用いた ADME 試験（X2106 試験）

外国人健康男性被験者を対象に，放射性標識体[^{14}C]のカプセル剤を用いカプマチニブ 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの ADME を検討する単施設，非盲検試験であった。試験では，単回投与後 168 時間（7 日間）まで PK 評価用の採血，並びに，尿と糞の回収を行った。これらの生体試料を用い，血液，血漿，尿，及び糞中の総放射性標識成分（放射能）の測定，カプマチニブ及び代謝物の測定，並びに，代謝物の同定を行った。

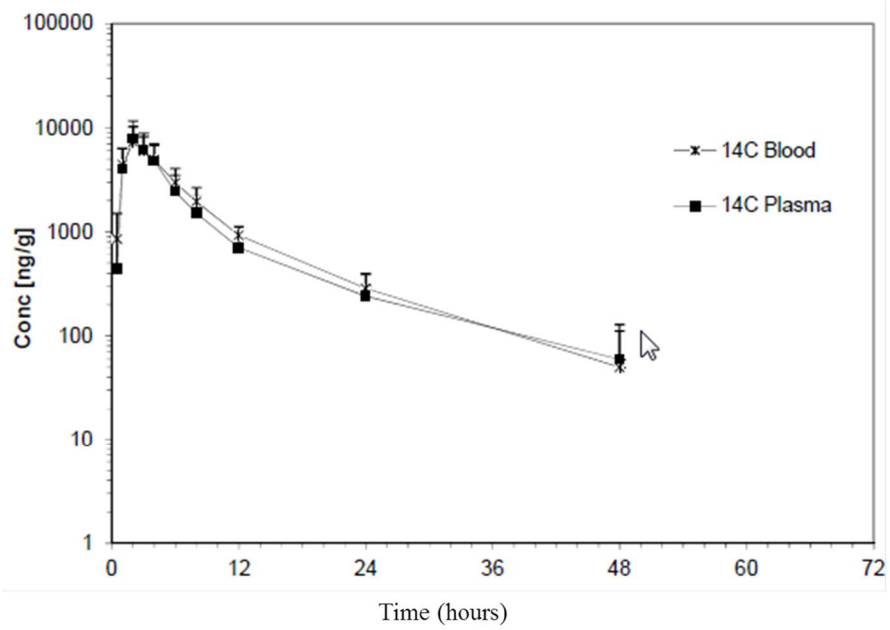
血液及び血漿中の放射能濃度，並びに，血漿中のカプマチニブ濃度推移をFigure 2-1に，薬物動態パラメータをTable 2-1に示す。血液及び血漿中の放射能濃度，並びに，血漿中のカプマチニブ濃度はいずれも投与後 2 時間（Tmax 中央値）で最高値を示した。血液と血漿中の放射能濃度推移に大きな違いはなかった。血漿中放射能（AUCinf）のうち，カプマチニブは平均で 31.5%を占めた。血漿中の放射能及びカプマチニブの T1/2 は，平均でそれぞれ 10.6 及び 7.8 時間であった。

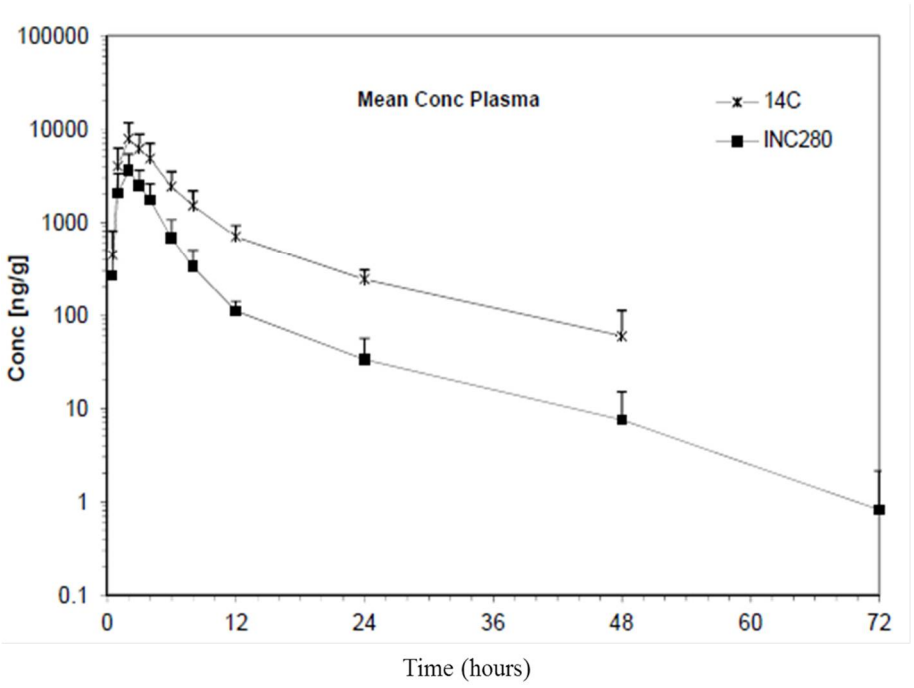
また，血漿中のカプマチニブ及び主な代謝物の濃度推移をFigure 2-2に示すが，血漿中放射能（AUC0-12h）に対し，カプマチニブは 42.9%を占めた。代謝物については，M16（イミダゾトリアジノンのラクタム形成，CMN288）が主代謝物で 21.5%を占めた。その他，より微量の代謝物が検出された。M8 及び M28 はそれぞれメチレン基のヒドロキシル化及び N-脱アルキル化／ヒドロキシル化（又はラクタム形成）によって形成されると考えられ 5.4%及び 5.9%を占めた。また，M13，M18，及び M26 はそれぞれカルボン酸形成，N-脱アルキル化，及び水素化によって形成されると考えられ，いずれも 3%未満（2.2～2.9%）であった。他の代謝物も検出されたが 2%未満であった（5.3.3.1-1-X2106 試験-Table 11-6）。Figure 2-3にヒトにおけるカプマチニブの代謝経路を示すが，代謝反応にはラクタム形成，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た。

単回投与後 7 日間での放射能の尿及び糞中への排泄率については，Figure 2-4に示す。投与した放射能の平均 77.9%が糞中へ排泄され，尿中へは 21.8%が排泄された（5.3.3.1-1-X2106 試験-Table 11-5）。尿及び糞中排泄の合計は 99.7%で，7 日間で投与した放射能のほとんどが回収された。また，96 時間までの検討で投与された放射能のうち 42.1%が未変化体として糞中に排泄され，尿中では未変化体はごく微量が検出された（5.3.1.4-9-DMPK RCINC280X2106d）。このことから，カプマチニブは吸収された後，大部分は代謝を受けることが示唆された。カプマチニブが腸内細

菌の酵素に対し安定であると仮定した場合，経口吸収率（尿中放射能と糞中代謝物の合計）は平均で 49.6%と推定された。

Figure 2-1　放射性標識体カプマチニブ 600 mg を単回経口投与した場合の血液及び血漿中放射能濃度並びに血漿中未変化体濃度推移





Source: 5.3.3.1-1-X2106 試験-Figure 11-4, Figure 11-6

（上図）14C Blood: 血液中放射能濃度，14C Plasma: 血漿中放射能濃度，（下図）14C: 血漿中放射能濃度，INC280: 血漿中未変化体濃度，平均値及び標準偏差

Table 2-1 血液及び血漿中の放射能濃度と血漿中未変化体濃度に関する薬物動態パラメータ

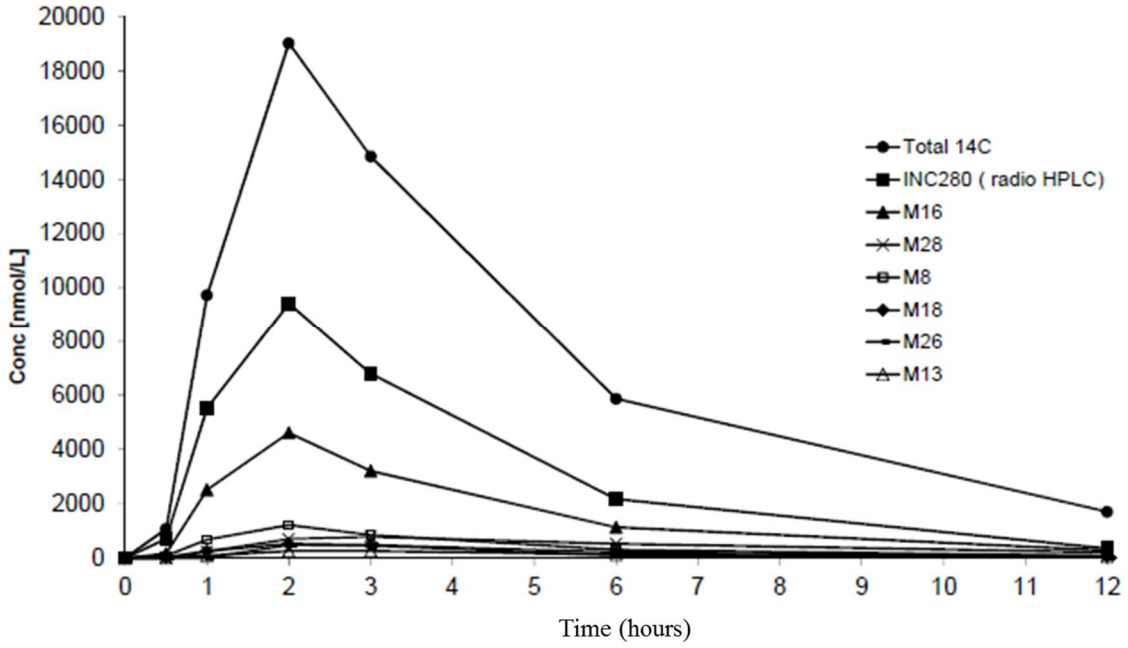
パラメータ	血液中放射能	血漿中放射能	血漿中未変化体
Cmax (ng/mL)[a)]	7300 (2880)	7850 (3840)	3670 (1710)
Tmax (h)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-2)
T1/2 (h)	8.5 (4.8)	10.6 (4.0)	7.8 (3.1)
AUClast (ng·h/mL)[b)]	47400 (13700)	43800 (16400)	14300 (5330)
AUCinf (ng·h/mL)[b)]	49700 (13400)	45500 (15900)	14400 (5310)

Source: 5.3.3.1-1-X2106 試験-Table 11-3

幾何平均（幾何平均 CV%），ただし Tmax は中央値（最小値-最大値），n = 6

a): radioactivity (ng-eq/mL), b): radioactivity (ng-eq· h/mL)

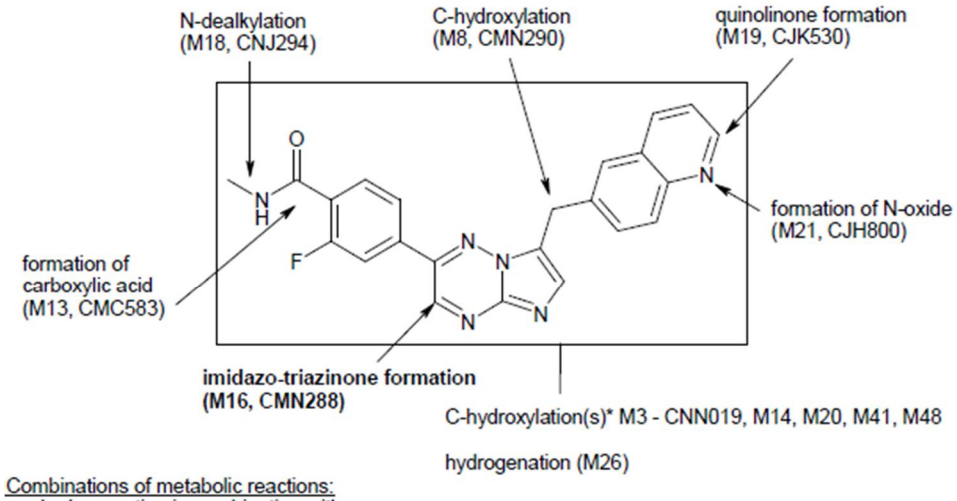
Figure 2-2 血漿中の放射能，未変化体及び代謝物濃度



Source: 5.3.3.1-1-X2106 試験-Figure 11-9

Total 14C: 放射能濃度，INC280: 未変化体濃度，M16，M28，M8，M18，M26，M13: 各代謝物濃度，平均値

Figure 2-3 ヒトにおけるカプマチニブの代謝経路



Combinations of metabolic reactions:

-hydrogenation in combination with
C-hydroxylation(s)* (M10, M37, M46)
carboxylic acid formation (M27)
carboxylic acid formation and oxygenation (M44)
glucuronidation (M33)

-N-dealkylation in combination with
C-hydroxylation(s)* (M2, M4, M28, M47, M51)
N-oxidation (M40)

-carboxylic acid formation
C-hydroxylation (M50, M52)

-oxygenation and glucuronidation (M22)

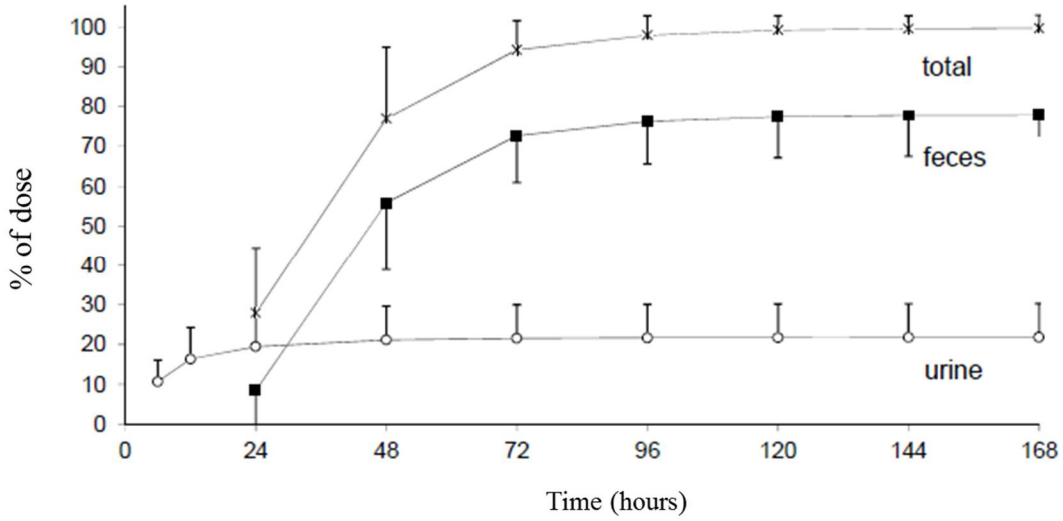
-N-oxygenation and C-hydroxylation* (M38, M43, M49)

* hydroxylation on a carbon atom
or further isomerization to lactam moiety

Bold: Major metabolite

Source: 5.3.3.1-1-X2106 試験-Figure 11-12

Figure 2-4 尿及び糞中への放射能排泄率



Source: 5.3.3.1-1-X2106 試験-Figure 11-7

total: 尿及び糞中排泄を合計した排泄率，feces: 糞中排泄率，urine: 尿中排泄率，平均値及び標準偏差

2.2.2 ラベプラゾールとの相互作用試験（A2101 試験）

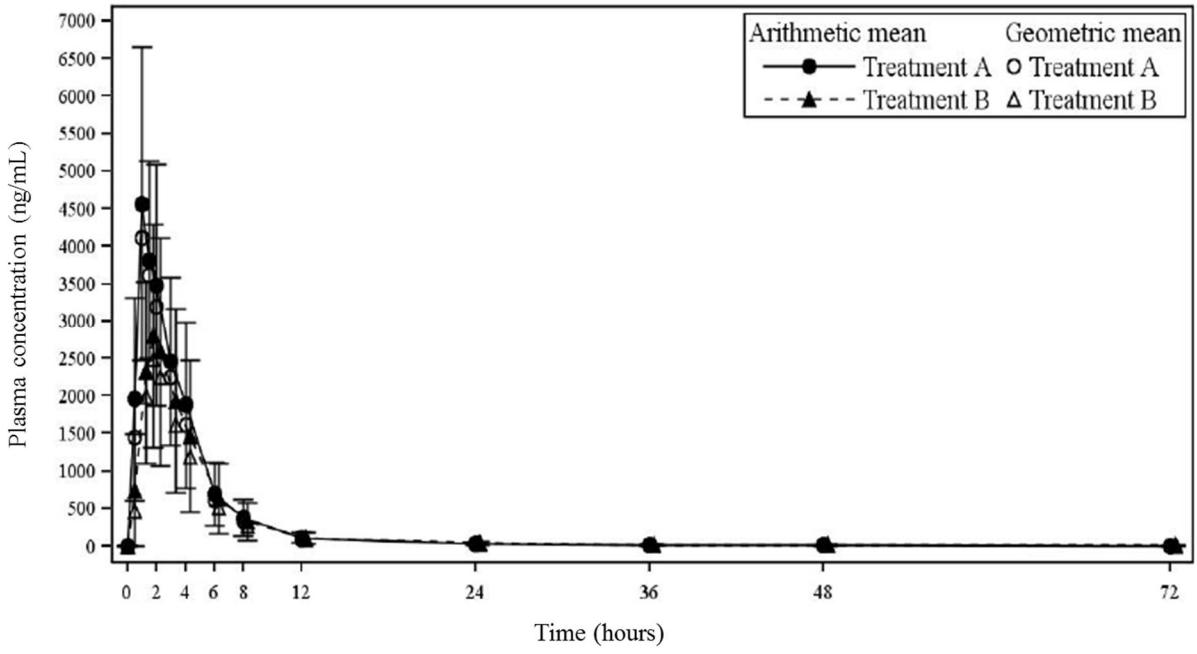
本試験は，外国人健康被験者を対象にカプマチニブの錠剤 600 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）の影響を検討する第 I 相，単施設，非盲検，2 期，1 順序クロスオーバー試験であった。

投与期 1 ではカプマチニブ 600 mg を単独投与，投与期 2 ではラベプラゾール 20 mg を 4 日間 QD 反復投与し 4 日目にカプマチニブ 600 mg を併用投与した。

カプマチニブ単独投与時，並びに，ラベプラゾール併用時のカプマチニブの血漿中濃度推移を Figure 2-5に，薬物動態パラメータをTable 2-2に示す。単独投与に対しラベプラゾール併用時ではカプマチニブの血漿中濃度は低下し Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 0.625（0.533，0.734），0.746（0.660，0.844），及び 0.748（0.637，0.878）で，併用により 37.5%，25.4%，及び 25.2%低下した。

Tmax の差（単独投与に対するラベプラゾール併用投与での差）の中央値は 0.01 時間で，T1/2（幾何平均）は，単独投与と併用投与でそれぞれ 12.8 時間及び 13.3 時間であった。

Figure 2-5 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をラベプラゾールと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2101 試験）



Source: 5.3.3.4-1-A2101 試験-Figure 11-2

Treatment A: 単独投与，Treatment B: ラベプラゾール併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-2 外国人健康被験者にカプマチニブ 600 mg をラベプラゾールと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2101 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	20	4530 (39.9)	1.00 (0.967-2.00)	12.8 (95.3)[a)]	16100 (38.4)	16400 (38.8) [a)]
ラベプラゾール併用	20	2830 (51.2)	1.48 (1.00-3.00)	13.3 (55.8)[b)]	12000 (48.5)	12000 (50.7) [b)]
併用／単独（90% CI） *		0.625 (0.533, 0.734)	0.01 (-0.50, 2.00)	-	0.746 (0.660, 0.844)	0.748 (0.637, 0.878)

Source: 5.3.3.4-1-A2101 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値（最小値-最大値），-: 算出せず，a): n = 19，b): n = 15

2.2.3 イトラコナゾール及びリファンピシンとの相互作用試験（A2102 試験）

本試験は，外国人健康被験者を対象にカプマチニブの錠剤を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A4 阻害剤）及びリファンピシン（CYP3A4 誘導剤）の影響を検討する第 I 相，単施設，非盲検，2 群（コホート），2 期，1 順序，薬物間相互作用試験であった。

コホートはイトラコナゾールと併用した阻害コホートと，リファンピシンと併用した誘導コホートで，いずれもカプマチニブを単独投与したのちイトラコナゾール又はリファンピシンの反復投与を開始し，その後カプマチニブを併用投与した。

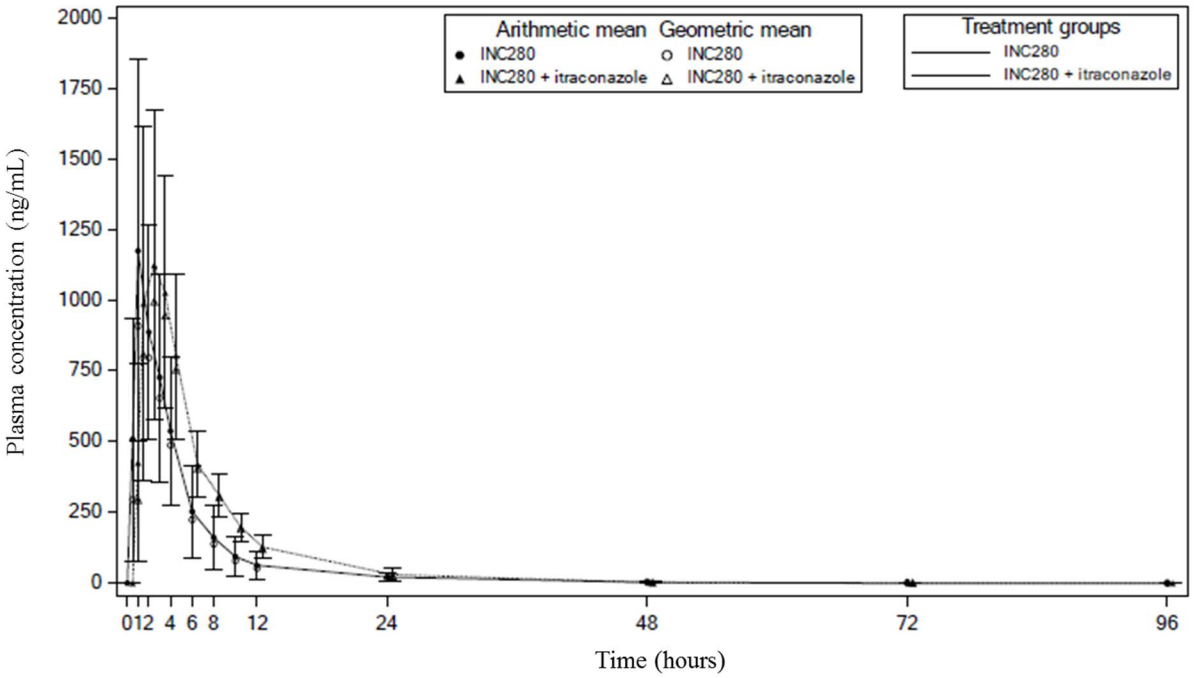
＜阻害コホート＞

カプマチニブ 200 mg を単独投与し，その後，イトラコナゾール 200 mg を 10 日間 QD 投与し，イトラコナゾール 6 日目投与時にカプマチニブ 200 mg を併用投与した。

単独投与時，並びに，イトラコナゾール併用時のカプマチニブの血漿中濃度推移をFigure 2-6に，薬物動態パラメータをTable 2-3に示す。単独投与に対し，イトラコナゾール併用時では Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.03（0.866，1.22），1.41（1.29，1.53），及び 1.42（1.33，1.52）で，併用により Cmax に変化はなかったが，AUClast 及び AUCinf は，それぞれ 41%及び 42%増加した。Tmax の差（単独投与に対するイトラコナゾール併用投与での差）の中央値は 0.489 時間で，T1/2（幾何平均）は，単独投与と併用投与でそれぞれ 8.29 時間及び 6.05 時間であった。

また，主代謝物である CMN288 に関しても血漿中濃度を測定し Cmax，AUClast，及び AUCinf を算出した。未変化体であるカプマチニブに対しモル濃度に基づく比（MR）を算出した結果，Cmax，AUClast，及び AUCinf の MR の幾何平均は，カプマチニブ単独投与でそれぞれ 0.506，0.660，及び 0.677，イトラコナゾール併用でそれぞれ 0.442，0.552，及び 0.554 と，イトラコナゾール併用で減少する傾向がみられた（5.3.3.4-2-A2102 試験-Table 11-11）。

Figure 2-6　外国人健康被験者にカプマチニブ 200 mg をイトラコナゾールと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2102 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2102 試験-Figure 11-2

●○: 単独投与，▲△: イトラコナゾール併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-3　外国人健康被験者にカプマチニブ 200 mg をイトラコナゾールと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2102 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	26	1260 (46.9)	1.00 (0.505-4.00)	8.29 (53.7)[a)]	5220 (30.6)	5280 (30.6)[a)]
イトラコナゾール併用	22	1290 (48.6)	2.00 (0.495-4.01)	6.05 (31.3)	7430 (26.5)	7450 (26.4)
併用／単独 （90% CI） *		1.03 (0.866, 1.22)	0.489 (-3.02 3.00)	-	1.41 (1.29, 1.53)	1.42 (1.33, 1.52)

Source: 5.3.3.4-2-A2102 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-3.1

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値（最小値-最大値），-: 算出せず，a): n = 25

＜誘導コホート＞

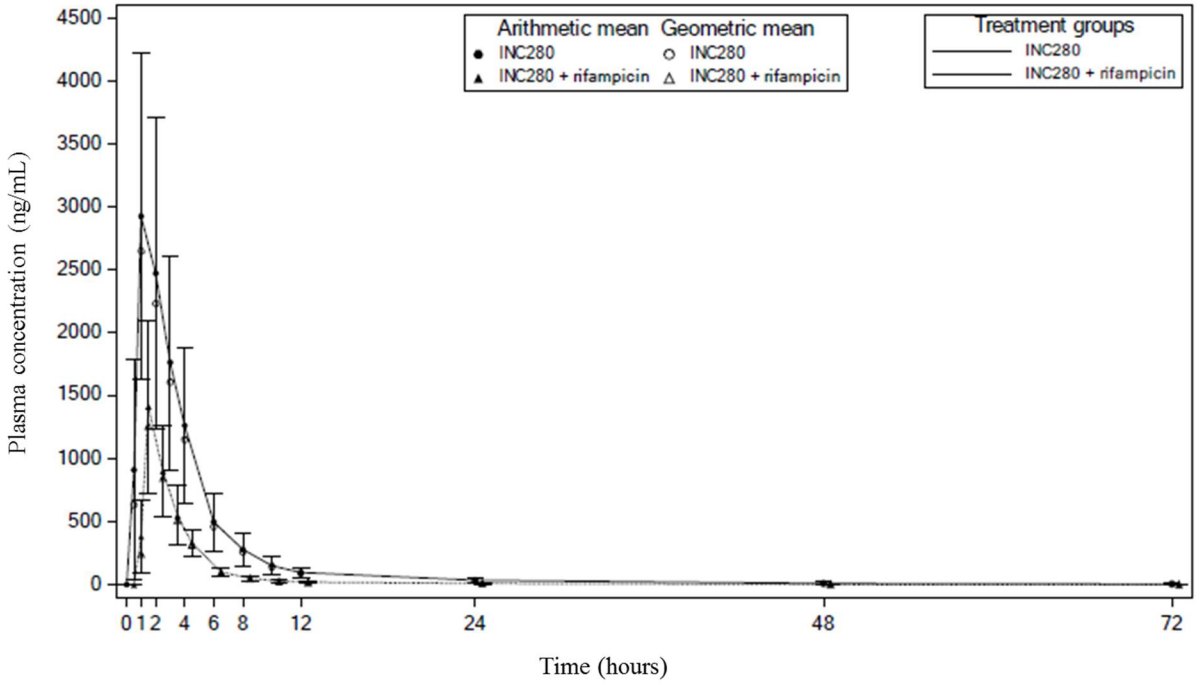
カプマチニブ 400 mg を単独投与し，その後リファンピシン 600 mg を 9 日間 QD 投与し，リファンピシン 6 日目投与時にカプマチニブ 400 mg 併用投与した。

単独投与時及びリファンピシン併用時のカプマチニブの血漿中濃度推移をFigure 2-7に，薬物動態パラメータをTable 2-4に示す。単独投与に対し，リファンピシン併用時ではカプマチニブの血漿中濃度は低下し，Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は，それぞれ 0.441（0.387，0.502），0.322（0.294，0.353），及び 0.335（0.300，0.374）で，55.9%，67.8%，及び 66.5%低下した。Tmax については差（単独投与に対するリファンピシン併用投与での差）の中央値は-0.0317 時間で，T1/2（幾何平均）は，単独投与と併用投与でそれぞれ 9.71 時間及び 10.3 時間であった。

代謝物 CMN288 の Cmax，AUClast，及び AUCinf に関するカプマチニブに対する MR（幾何平均）は，カプマチニブ単独投与でそれぞれ 0.470，0.609，及び 0.615，イトラコナゾール併用で 1.13，1.31，及び 1.33 と，イトラコナゾール併用で増加する傾向がみられた（5.3.3.4-2-A2102 試験-Table 11-12）。

その他，本試験ではカプマチニブ投与後にみられるクレアチニン上昇の機序について次のような探索的な検討を行った。*In vitro* 試験で本薬が腎トランスポーターMATE1 及び MATE2K を阻害することが示されていたことから，腎トランスポーター阻害によるクレアチニン上昇の可能性を検討するため，阻害コホート及び誘導コホートの単独投与後にクレアチニン及び cystatin C 濃度の測定を行った。クレアチニンの排泄には腎トランスポーターが関与する一方，cystatin C の排泄には同トランスポーターは関与しないため，両者を測定することでトランスポーター阻害とクレアチニン上昇の関連を検討することとした。阻害コホートでのカプマチニブ 200 mg 投与後及び誘導コホートでのカプマチニブ 400 mg 投与後，いずれにおいてもクレアチニン濃度は上昇し 24 時間後に最高値に達した（それぞれベースラインに対し 21.0%及び 27.3%上昇）。その後クレアチニン濃度は減少し，それぞれのコホートで 48 時間後及び 72 時間後にほぼベースラインにまで回復した。一方，cystatin C については，いずれのコホートでも影響はみられなかった（5.3.3.4-2-A2102 試験-11.4.4 項）。この結果からカプマチニブによる腎トランスポーター（MATE1 及び MATE2K）の阻害がクレアチニン上昇に関与していることが示唆された。

Figure 2-7　外国人健康被験者にカプマチニブ 400 mg をリファンピシンと併用した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2102 試験）



Source: 5.3.3.4-2-A2102 試験-Figure 11-4

●○: 単独投与，▲△: リファンピシン併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-4　外国人健康被験者にカプマチニブ 400 mg をリファンピシンと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2102 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	25	3070 (43.0)	0.994 (0.461-3.00)	9.71 (55.9)[a)]	11600 (30.3)	11300 (24.3)[a)]
リファンピシン併用	23	1350 (41.8)	0.994 (0.478-2.00)	10.3 (40.8)[b)]	3720 (27.0)	3890 (29.4)[b)]
併用／単独（90% CI）*		0.441 (0.387, 0.502)	-0.0317 (-1.05, 1.01)	-	0.322 (0.294, 0.353)	0.335 (0.300, 0.374)

Source: 5.3.3.4-2-A2102 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.2, Table 14.2-3.2

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値（最小値-最大値），-: 算出せず，a): n = 24，b): n = 18

2.3 患者における試験

2.3.1 日本人患者における第 I 相試験（X1101 試験）

本試験は，日本人進行固形がん患者にカプマチニブのカプセル剤又は錠剤を経口投与し，最大耐容量（MTD）又は安全性が確認された最高用量を決定する非盲検，多施設共同，用量漸増第 I 相試験であった。計画では，標準治療が無効又は標準治療がない進行固形がん患者を対象とした用量漸増パートのほかに，MET の制御異常を有する患者に限定した拡大パートを実施する予定であったが，X2102 試験で同様の検討を行ったため拡大パートは実施しなかった。本試験で安全性が確認された最高用量は錠剤 400 mg BID であり，以降の臨床開発ではこの用量を用いた。カプマチニブの投与は，経時的な薬物濃度測定を行ったサイクル 1 の 1 日目と 15 日目では投与前 8 時間以上の絶食後に，それ以外の日では少なくとも 2 時間の絶食後に行った。カプマチニブの投与後は少なくとも 2 時間は絶食とした。以下に薬物動態の結果を示す。

用量漸増パートでは 28 日間を 1 サイクルとしてカプセル剤の QD 投与（100 mg，200 mg，400 mg，500 mg，600 mg，及び 800 mg QD），カプセル剤の BID 投与（400 mg 及び 600 mg BID）及び錠剤の BID 投与（200 mg 及び 400 mg BID）を行い，サイクル 1 の 1 日目と 15 日目に血漿中濃度の経時的測定を行い，薬物動態パラメータを算出した。その他，サイクル 1 の 16 日目（BID 投与のみ）及び 22 日目，並びに，サイクル 2 と 3 の 1 日目にトラフ濃度の測定を行った。

カプセル剤の QD 投与，BID 投与，及び錠剤の BID 投与における血漿中濃度推移をそれぞれ Figure 2-8，Figure 2-9，及びFigure 2-10に示す。また，これらの投与で得られた薬物動態パラメータについて 1 日目の結果をTable 2-5に，15 日目の結果をTable 2-6に示す。

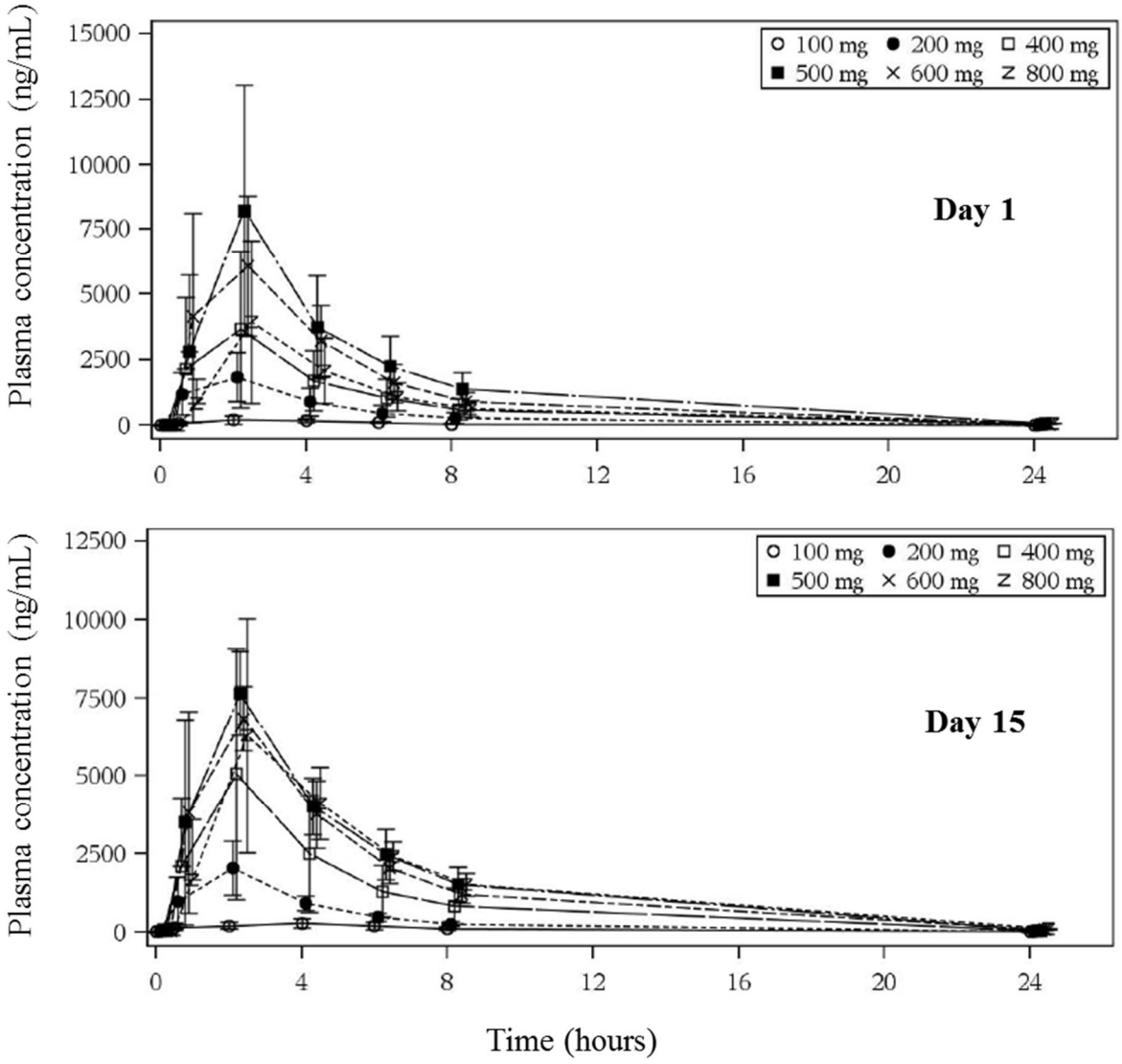
カプセル剤の QD 投与では Tmax（中央値）は，各投与量及び採血日で 1.00～3.98 時間であった。投与量と Cmax 及び AUC の関係については，1 日目における投与量と Cmax 及び AUClast の個別値の関係を Figure 2-11 に示し，パワーモデルによる当てはめ曲線も示した（PK parameter=α*Dose**β; α: 定数，β: べき乗数）。投与量の増加に伴い Cmax 及び AUClast は増加する傾向を示し，パワーモデルのべき乗数はそれぞれ 1.33 及び 1.28（5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 11-8）と，用量比を若干上回って増加する傾向が示されたが，800 mg で実測値がモデルの予測を下回る傾向がみられ，線形性について結論は得られなかった。その他の AUC（AUCtau，AUCinf）及び 15 日目のパラメータについても同様の結果であった（5.3.5.2-3-X1101 試験-Figure 11-5，5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 11-8）。半減期（幾何平均）は，1 日目で 3.65～5.41 時間，15 日目で 3.53～6.34 時間と同様であり，15 日目における累積率 Racc（幾何平均）は 1.29～2.23 で大きな累積はみられなかった。

カプセル剤及び錠剤の BID 投与では各投与量及び採血日の Tmax（中央値）は，カプセル剤で 1.90～3.95 時間，錠剤で 0.950～1.00 時間と錠剤で早い傾向がみられた。Cmax 及び AUC（幾何平均）については，カプセル剤及び錠剤とも投与量の増加に伴い増大し，半減期（幾何平均）は，

カプセル剤で 1.96～3.09 時間，錠剤で 2.47～2.91 時間と同様であった。15 日目における累積率（幾何平均）も，カプセル剤の 400 mg 及び 600 mg でそれぞれ 1.42 及び 3.04，錠剤の 200 mg 及び 400 mg でそれぞれ 1.34 及び 1.99 と同様であった。なお，カプセル剤 400 mg BID 投与時に比べ錠剤 400 mg BID で Cmax 及び AUC は大きく，カプセル剤に比べ錠剤で BA が高いことが示された。また，カプセル剤の QD 投与，BID 投与，及び錠剤の BID 投与のトラフ値は，投与 15 日目以降，明らかな変化はなく 15 日目までに定常状態に達したと考えられた。

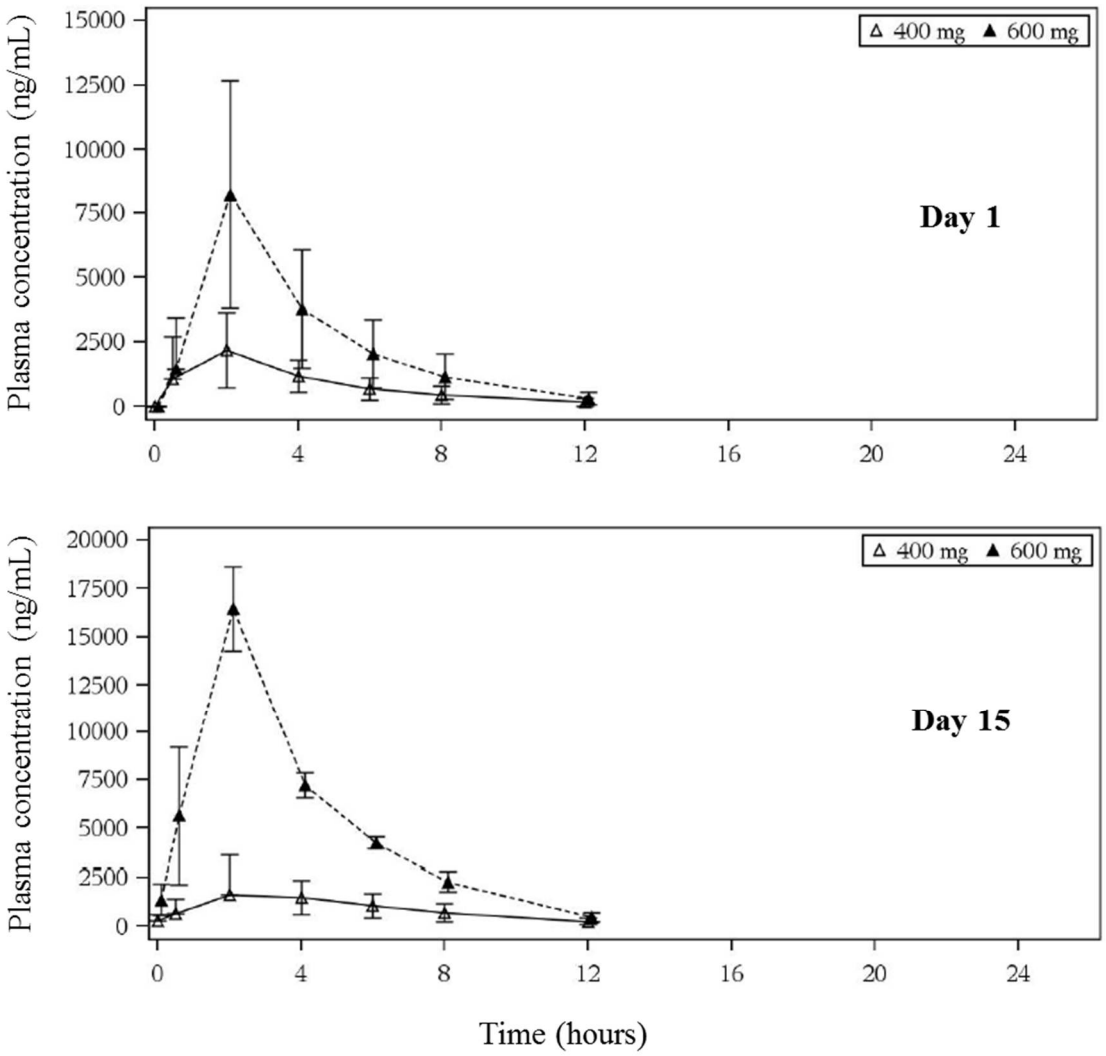
代謝物 CMN288 の血漿中濃度を錠剤 400 mg BID 投与で測定し，パラメータをTable 2-7に示す。半減期（幾何平均）は，1 日目及び 15 日目でそれぞれ 3.52 及び 3.44 時間と同様で，Cmax 及び AUC に反復投与による大きな累積はみられなかった。

Figure 2-8　日本人進行固形がん患者にカプマチニブのカプセル剤を QD 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験）



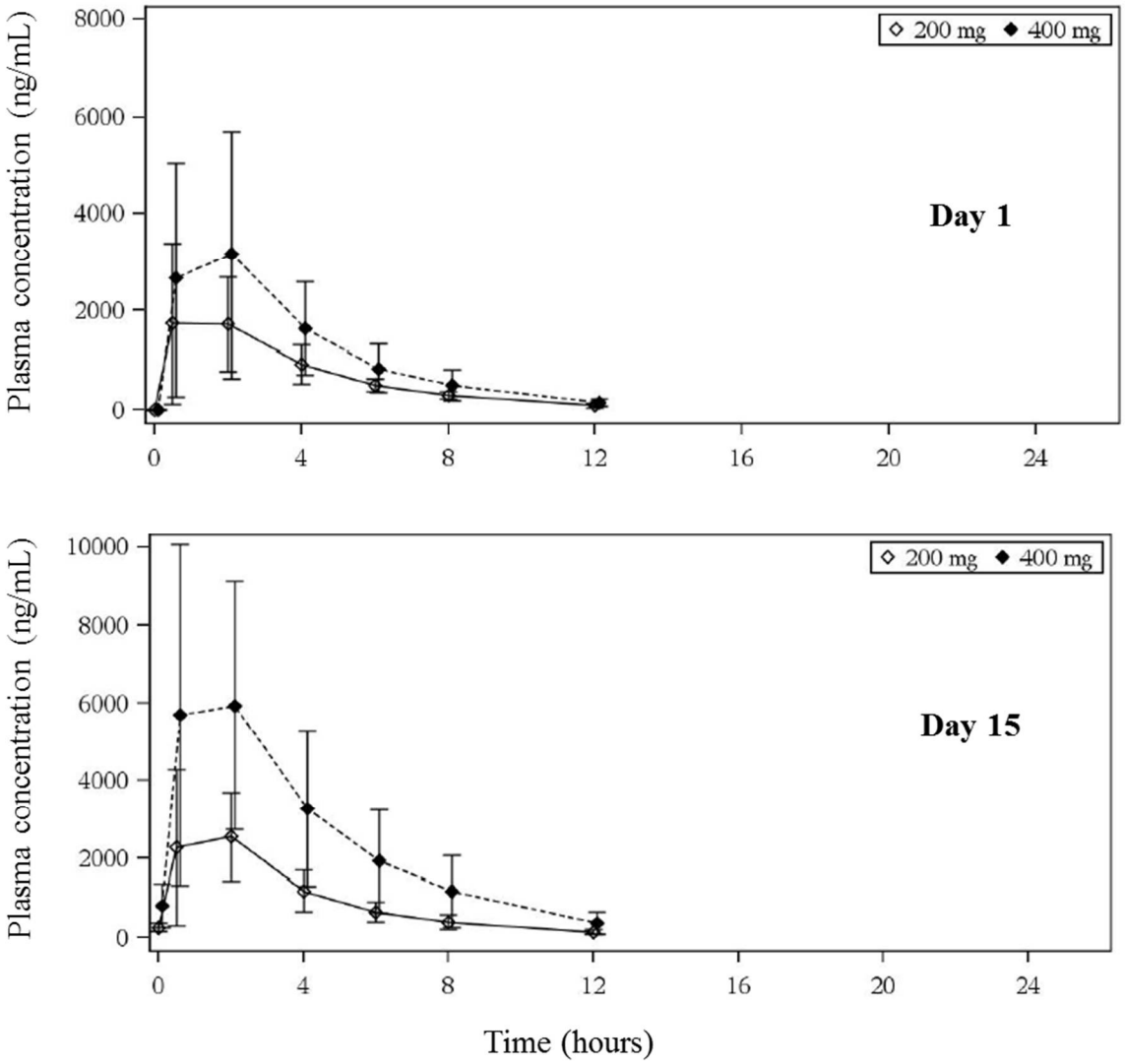
Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Figure 14.2-2.1, Figure 14.2-2.2
平均値 ± 標準偏差

Figure 2-9　日本人進行固形がん患者にカプマチニブのカプセル剤を BID 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験）



Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Figure 14.2-2.1, Figure 14.2-2.2
平均値 ± 標準偏差

Figure 2-10　日本人進行固形がん患者にカプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 1 日目と 15 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（X1101 試験）



Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Figure 14.2-2.1, Figure 14.2-2.2
平均値 ± 標準偏差

Table 2-5 日本人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 1 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X1101 試験）

投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)
Cap 100 mg QD	227 (60.9) [3]	3.98 (1.97-4.00) [3]	5.07 (15.0) [2]	1520 (15.1) [3]	1450 (10.3) [2]	1520 (15.2) [3]
Cap 200 mg QD	1910 (50.4) [4]	1.50 (0.933-2.00) [4]	4.01 (24.1) [4]	8730 (55.6) [4]	8860 (54.4) [4]	8740 (55.6) [4]
Cap 400 mg QD	2620 (360.2) [3]	1.98 (1.00-3.98) [3]	4.49 (29.0) [3]	14600 (148.9) [3]	15100 (141.3) [3]	14600 (148.8) [3]
Cap 500 mg QD	7500 (54.6) [4]	1.97 (0.950-2.02) [4]	3.65 (22.7) [4]	37600 (52.5) [4]	38000 (51.4) [4]	37600 (52.5) [4]
Cap 600 mg QD	6370 (80.1) [4]	1.48 (0.967-2.00) [4]	3.85 (14.5) [4]	29900 (58.7) [4]	30300 (57.5) [4]	29900 (58.7) [4]
Cap 800 mg QD	3030 (107.6) [4]	2.02 (1.93-2.12) [4]	5.41 (35.0) [4]	17500 (66.3) [4]	18400 (58.7) [4]	17500 (66.3) [4]
Cap 400 mg BID	1900 (158.9) [4]	1.96 (0.983-2.00) [4]	2.58 (35.8) [4]	7970 (123.2) [4]	8440 (127.6) [4]	7940 (122.4) [4]
Cap 600 mg BID	7730 (53.4) [3]	1.90 (0.967-1.93) [3]	2.26 (7.4) [3]	27600 (56.1) [3]	28500 (57.1) [3]	27600 (55.9) [3]
Tab 200 mg BID	2190 (118.0) [3]	0.950 (0.917-0.967) [3]	2.47 (19.1) [3]	8200 (61.0) [3]	8530 (60.0) [3]	8170 (61.3) [3]
Tab 400 mg BID	3230 (80.8) [12]	1.00 (0.467-3.95) [12]	2.73 (26.5) [12]	12500 (74.0) [12]	13200 (70.4) [12]	12500 (73.8) [12]

Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3

幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

Cap: カプセル剤, Tab: 錠剤

Table 2-6 日本人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X1101 試験）

投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Racc
Cap 100 mg QD	393 (41.1) [3]	3.98 (1.02-4.07) [3]	6.34 (20.9) [3]	2630 (41.6) [3]	2640 (41.4) [3]	1.73 (50.2) [3]
Cap 200 mg QD	2070 (38.3) [3]	1.00 (0.983-2.00) [3]	4.15 (24.4) [3]	9760 (21.2) [3]	9770 (21.1) [3]	1.39 (56.3) [3]
Cap 400 mg QD	3550 (173.1) [3]	2.00 (1.95-2.05) [3]	4.39 (17.8) [3]	20600 (121.5) [3]	20600 (121.5) [3]	1.41 (34.1) [3]
Cap 500 mg QD	7930 (11.6) [3]	1.97 (1.03-2.00) [3]	3.53 (4.7) [3]	43300 (17.9) [3]	43300 (17.9) [3]	1.4 (25.2) [3]
Cap 600 mg QD	7140 (13.1) [4]	1.48 (0.967-2.03) [4]	4.1 (11.4) [4]	38500 (18.4) [4]	38500 (18.4) [4]	1.29 (51.6) [4]
Cap 800 mg QD	5740 (60.9) [4]	3.00 (2.00-4.08) [4]	4.12 (7.8) [4]	38900 (18.2) [4]	38900 (18.2) [4]	2.23 (55.9) [4]
Cap 400 mg BID	1540 (102.5) [3]	3.95 (2.00-3.98) [3]	3.09 (19.4) [3]	8990 (93.4) [3]	8960 (92.8) [3]	1.42 (41.1) [3]
Cap 600 mg BID	16400 (13.4) [2]	1.99 (1.97-2.02) [2]	1.96 (16.0) [2]	62600 (1.0) [2]	62500 (1.0) [2]	3.04 (17.9) [2]

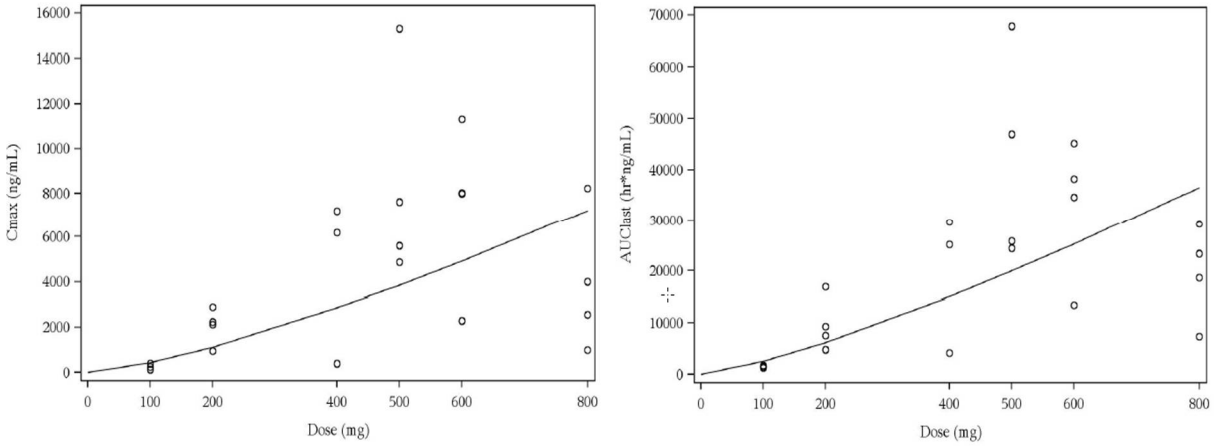
投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCtau (ng·h/mL)	Racc
Tab 200 mg BID	2850 (59.6) [3]	0.967 (0.967-2.00) [3]	2.91 (3.5) [3]	11000 (56.2) [3]	11000 (56.2) [3]	1.34 (17.2) [3]
Tab 400 mg BID	6450 (67.0) [9]	1.00 (0.500-2.00) [9]	2.69 (24.0) [9]	26400 (70.4) [9]	26300 (70.2) [9]	1.99 (80.8) [9]

Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.3

幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

Cap: カプセル剤, Tab: 錠剤

Figure 2-11　カプマチニブのカプセル剤を QD 投与した患者での初回投与時の投与量と Cmax 及び AUClast の関係（X1101 試験）



Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Figure 14.2-2.3 Figure 14.2-2.6

図中の曲線はパワーモデルによる当てはめ曲線

Table 2-7　日本人進行固形がん患者にカプマチニブの錠剤 400 mg を BID 投与した場合の 1 日目及び 15 日目の代謝物 CMN288 の薬物動態パラメータ（X1101 試験）

評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)
1 日目	849 (22.7) [7]	1.88 (0.450-8.00) [7]	3.52 (14.9) [4]	5710 (31.0) [7]	5440 (19.6) [4]	5660 (30.6) [7]
15 日目	944 (7.9) [5]	3.87 (0.500-6.00) [5]	3.44 (19.3) [4]	6270 (23.8) [5]		6210 (23.3) [5]

Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 14.2-2.7, Table 14.2-2.8

幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

2.3.2　外国人患者における第 I 相試験（X2101T 試験）

本試験は，外国人進行固形がん又は血液悪性腫瘍患者を対象にカプマチニブ経口投与時の安全性及び忍容性，並びに，薬物動態及び薬力学を検討する非盲検，多施設共同，用量漸増第 I 相試

験であり，米国の Incyte Corporation によって実施された。カプセル剤を用い QD 又は BID 投与で用量を漸増し，MTD が決定された場合又は非結合型薬物濃度の AUC の平均値が 0.81 μM·h（総薬物で 14 μM·h）に達した場合，用量漸増を終了することとした。AUC による基準については，FDA からの要求によりラット毒性試験の結果を考慮し無毒性量（no-observed-adverse-effect level，NOAEL）の 1/10 として設定した。カプマチニブの投与は 3 時間の絶食後に行い，投与後 1 時間は絶食とした。試験の結果，MTD は決定されず，AUC による基準に従い 1 日最高用量 300 mg BID まで用量漸増が行われた。以下に薬物動態及び薬力学の結果を示す。

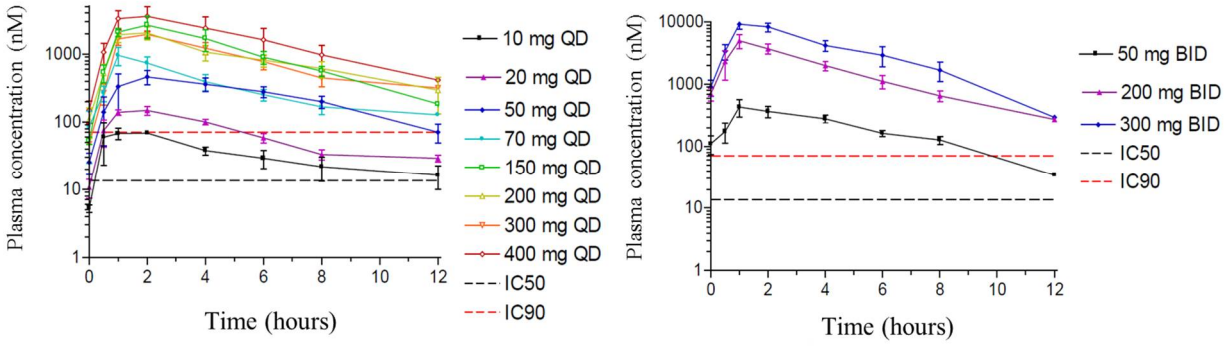
試験では 28 日間を 1 サイクルとしてカプセル剤の QD 投与（10 mg，20 mg，50 mg，70 mg，150 mg，200 mg，300 mg，及び 400 mg QD）及び BID 投与（50 mg，200 mg，及び 300 mg BID）を行い，サイクル 1 の 1 日目と 15 日目に血漿中濃度を経時的に測定し薬物動態パラメータを算出した。その他，サイクル 1 の 8 日目と 15 日目，並びに，続くサイクルの 1 日目にトラフ濃度の測定を行った。

QD 投与及び BID 投与における初回投与後の Tmax（中央値）はいずれの群でも 1～2 時間であり，Cmax 及び AUC の幾何平均は投与量の増加に伴い増加する傾向を示した（5.3.5.2-4-X2101T 試験-Table 10）。トラフ値の検討ではサイクル 1 の 8 日目と 15 日目で違いはなく，8 日目までに定常状態に達したと考えられた（5.3.5.2-4-X2101T 試験-Table 11）。

サイクル 1 の 15 日目における血漿中濃度推移をFigure 2-12に示す。投与量の増加に伴い血漿中濃度は増加したが，濃度推移のパターンは用量間で類似し，Tmax（中央値）はいずれの群でも 1～2 時間であった。Cmax 及び AUC の幾何平均は投与量の増加に伴い増加する傾向を示した（5.3.5.2-4-X2101T 試験-Table 12）。パワーモデルによる解析では，AUC に関するべき乗数は 1.06 であり 10～400 mg の範囲で AUC は投与量にほぼ比例すると考えられた（5.3.5.2-4-X2101T 試験-10.2.1 項）。半減期（幾何平均）は各群で 2.21～5.61 時間であった。また，50 mg を超える比較的高い用量では，平均血漿中濃度は c-MET リン酸化阻害の IC50 及び IC90 を超えると考えられた。

また，サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目の投与前に血中のリン酸化 c-MET を測定し，投与開始前と投与後で比較することで，本薬によるリン酸化阻害作用を検討した。その結果をFigure 2-13に示すが，用量に依存してリン酸化が阻害され，阻害率は QD 投与の各用量で平均 41%（10 mg QD），46%（20 mg QD），68%（50 mg QD），70%（70 mg QD），93%（150 mg QD），94%（200 mg QD），95%（300 mg QD），98%（400 mg QD），BID 投与の各用量で 99%（50 mg BID），100%（200 mg BID），99%（300 mg BID）であった。

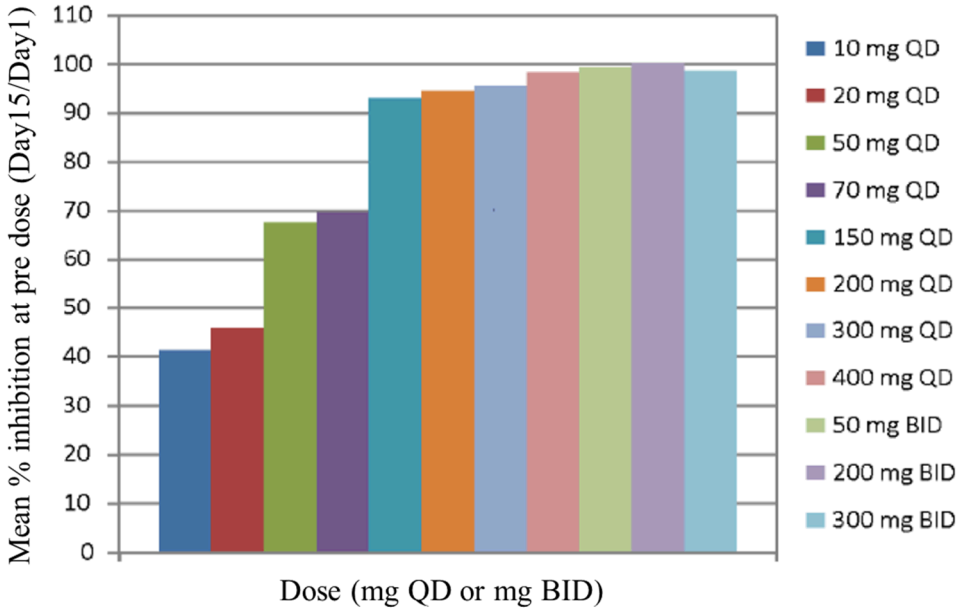
Figure 2-12　カプマチニブのカプセル剤を QD 又は BID 投与した場合の 15 日目の血漿中濃度推移（X2101T 試験）



Source: 5.3.5.2-4-X2101 試験-Figure 3, Figure 4

左図: QD 投与，右図: BID 投与，平均値 ± 標準誤差，リン酸化阻害に関する IC50（13 nM）と IC90（71 nM）も図示。

Figure 2-13　カプマチニブのカプセル剤を QD 又は BID 投与した場合の投与量と c-MET リン酸化阻害作用の関係（X2101T 試験）



Source: 5.3.5.2-4-X2101T 試験-Figure 5

サイクル 1 の 1 日目投与前に対する 15 日目投与前でのリン酸化された c-MET レベルの比較

2.3.3 外国人患者における第 I 相試験（X2102 試験）

本試験は，MET 制御異常を有する外国人進行固形がん患者を対象とした非盲検，多施設共同，非ランダム化，用量漸増第 I 相試験であった。試験は用量漸増期と拡大期からなり，用量漸増期でカプマチニブの投与量を漸増し MTD 又は安全性及び忍容性が確認された第 II 相試験の用量（RP2D）を決定した後，拡大期で特定の癌種における安全性及び予備的な有効性を検討した。拡大期については，当初，肝癌，胃癌，NSCLC，及びその他の固形がん患者を対象とする計画であったが（オリジナルグループ），試験開始後に治験実施計画書を改訂し，EGFR 野生型 MET 高発現の NSCLC 患者も対象とした（追加グループ）。

用量漸増期では 28 日間を 1 サイクルとし，カプセル剤を使用して 100 mg，200 mg，250 mg，350 mg，450 mg，及び 600 mg の BID 投与を行った。その結果，600 mg BID が RP2D と決定され，拡大期では 600 mg BID の投与が行われた。また，錠剤が開発され用量漸増期で錠剤 400 mg BID での安全性及び薬物動態を検討した結果，錠剤 400 mg BID も RP2D と決定され，拡大期オリジナルグループでカプセル剤 600 mg BID の投与を受けていた一部の被験者では，試験の途中から錠剤 400 mg BID に切り替えた。また，追加グループの被験者は錠剤 400 mg BID の投与を受けた。投与は，食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後に行った。

薬物動態の評価は，用量漸増期ではサイクル 1 の 1 日目と 15 日目に，拡大期ではサイクル 1 の 15 日目に経時的に血漿中濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。また，全被験者においてサイクル 2 の 1 日目等トラフ濃度の測定を行った。用量漸増期及び拡大期の薬物動態の結果を，投与日，投与量及び製剤ごとにまとめて以下に示す。

サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目の薬物動態パラメータをそれぞれTable 2-8及びTable 2-9に示す。カプセル剤による初回投与後の Tmax（中央値）は各投与量で 2.04～3.19 時間と同様で，錠剤 400 mg 投与では 1.88 時間であった。また，15 日目の Tmax はカプセル剤で 1.00～3.93 時間，錠剤で 2.02 時間と初回投与時と同様であった。カプセル剤投与での Cmax 及び AUC の幾何平均は，1 日目及び 15 日目ともに，投与量の増加に伴い増加する傾向を示した。線形性について 1 日目の Cmax 及び AUC0-8h に関してパワーモデルによる解析を行った結果，Cmax 及び AUC0-8h に関するべき乗数はそれぞれ 0.998 及び 1.11 と 1 に近かった。また，15 日目の Cmax 及び AUC0-12h に関しても解析を行った結果，べき乗数はそれぞれ 0.878 及び 0.895 で，1 からの大きなずれはなく，Cmax 及び AUC は 100～600 mg の範囲で投与量にほぼ比例すると考えられた（5.3.5.2-2-X2102 試験-Table 14.2-2.6）。15 日目における Racc（幾何平均）は，投与量や製剤間で明らかな違いはなく 1.04～1.97 倍であった。なお，カプセル剤 600 mg BID と錠剤 400 mg BID で，1 日目及び 15 日目の AUC0-12h（幾何平均）は同様であり，Cmax についてはカプセル剤に比べて錠剤で 1.20 倍と若干高かった。カプセル剤に比べ，錠剤で BA が高いことが示された。

Table 2-8 外国人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 1 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2102 試験）

投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUC0-8h (ng·h/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)
Cap 100 mg BID	375 (107.8) [4]	3.02 (1.92-4.33) [4]	1610 (92.3) [4]	1620 (124.0) [3]	3060 (28.6) [2]
Cap 200 mg BID	2320 (41.7) [5]	2.10 (0.500-4.00) [5]	8290 (62.4) [5]	8500 (62.9) [5]	7670 (50.4) [4]
Cap 250 mg BID	902 (99.0) [4]	3.19 (1.00-5.88) [4]	4040 (65.5) [4]	3650 (78.4) [3]	5600 (55.9) [2]
Cap 350 mg BID	2280 (172.7) [3]	2.05 (0.833-3.97) [3]	9070 (110.6) [3]	13100 (115.3) [2]	15300 (93.9) [2]
Cap 450 mg BID	2100 (45.4) [8]	2.25 (1.13-7.17) [8]	7300 (45.3) [8]	7920 (58.9) [5]	8150 (71.6) [4]
Cap 600 mg BID	3260 (145.2) [8]	2.04 (1.00-7.17) [8]	12900 (153.4) [8]	19100 (122.8) [5]	18100 (135.1) [4]
Tab 400 mg BID	4970 (50.0) [4]	1.88 (0.500-2.17) [4]	17000 (34.2) [4]	17600 (33.2) [4]	19000 (33.3) [4]

Source: 5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.2-2.2a, Table 14.2-2.3a

幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

Cap: カプセル剤, Tab: 錠剤

Table 2-9 外国人進行固形がん患者にカプマチニブを反復投与した場合の 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（X2102 試験）

投与	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUC0-8h (ng·h/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)	Racc
Cap 100 mg BID	503 (105.4) [4]	2.86 (1.88-4.00) [4]	3280 (70.3) [4]	2450 (81.5) [4]	3280 (40.3) [4]	1.38 (69.0) [3]
Cap 200 mg BID	2370 (39.2) [5]	1.92 (1.85-8.00) [5]	11900 (58.1) [5]	10000 (38.2) [5]	12200 (52.4) [5]	1.18 (62.7) [5]
Cap 250 mg BID	1270 (113.5) [3]	1.00 (0.450-2.02) [3]	6250 (70.0) [3]	5240 (74.8) [3]	6250 (70.0) [3]	1.04 (43.9) [2]
Cap 350 mg BID	3500 (94.4) [4]	3.93 (1.00-4.02) [3]	18900 (26.5) [3]	15400 (38.3) [3]	18900 (26.5) [3]	1.31 (48.6) [2]
Cap 450 mg BID	2970 (46.3) [7]	2.00 (1.83-7.87) [7]	17900 (32.6) [7]	14000 (32.5) [7]	17900 (32.6) [7]	1.96 (77.7) [4]
Cap 600 mg BID	3630 (103.4) [45]	2.00 (0.517-8.42) [45]	19800 (84.9) [45]	16900 (79.8) [44]	21200 (74.4) [43]	1.97 (37.4) [4]
Tab 400 mg BID	4350 (57.9) [8]	2.02 (0.500-4.33) [8]	20600 (41.9) [8]	17000 (43.4) [8]	20600 (41.9) [8]	1.05 (40.0) [2]

Source: 5.3.5.2-2-X2101 試験-Table 14.2-2.2b, Table 14.2-2.3b, Table 14.2-2.4b, Table 14.2-2.5b

幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

Cap: カプセル剤, Tab: 錠剤

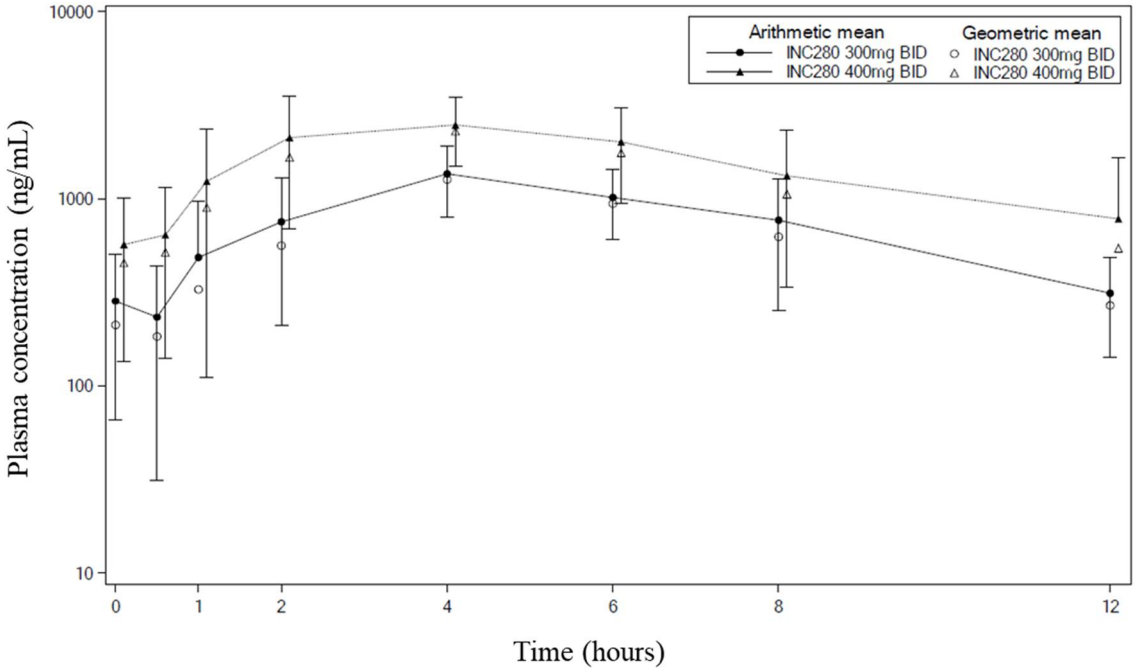
2.3.4 外国人患者における第 I 相試験（A2108 試験）

本試験は，MET の制御異常を有する外国人進行固形がん患者にカプマチニブの錠剤を食後に経口投与し，薬物動態，安全性，及び忍容性を検討する多施設共同，非盲検，用量漸増第 I 相試験であった。試験は用量漸増期と用量拡大期からなり，いずれも 21 日間を 1 サイクルとしてカプマチニブを BID 投与した。用量漸増期では，300 mg BID と 400 mg BID を検討し，この 2 用量の中でより高い耐容量を選択することとした。その後，用量拡大期として患者を追加登録し，選択された用量での薬物動態及び安全性を検討した。薬物動態については少なくとも 15 例，安全性については少なくとも 20 例の評価可能例を登録することとした。試験の結果，用量漸増期では 400 mg BID が選択され，用量拡大期を実施した。薬物動態の評価としては，用量漸増期と用量拡大期でサイクル 1 の 1 日目と 7 日目で経時的な薬物濃度測定と薬物動態パラメータの算出を行ったほか，サイクル 1 の 15 日目，並びに，サイクル 2 と 3 の 1 日目にトラフ濃度の測定を行った。投与は，食事内容は規定せず食事開始後 30 分以内とした。ただし，薬物動態パラメータを算出したサイクル 1 の 1 日目と 7 日目では高脂肪食を用いた。以下に薬物動態の結果を示す。

カプマチニブの 7 日目の血漿中濃度推移をFigure 2-14に示す。また，薬物動態パラメータをTable 2-10に示す。1 日目と 7 日目における 300 mg 及び 400 mg 投与で，Tmax の中央値は 4.00～5.60 時間で，Cmax 及び AUC は用量の増加とともに増大した。定常状態と考えられる 7 日目の Racc（幾何平均）は 1.29～1.69 であった。

なお，サイクル 1 の 1 日目と 7 日目に代謝物 CMN288 の血漿中濃度も測定したが，カプマチニブの血漿中濃度と概ね平行して推移し，Cmax 及び AUC は用量の増加とともに増大した。Racc は 0.984～1.14 であった（5.3.3.2-1-A2108 試験- Figure 11-1，Figure 11-2，Table 11-4）。

Figure 2-14　カプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 7 日目のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2108 試験）



Source: 5.3.3.2-1-A2108 試験-Figure 14.2-3.2
平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-10　カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 7 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2108 試験）

投与	評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)	Racc
300 mg BID	1 日目	1110 (66.9) [7]	5.60 (1.87-8.00) [7]	6090 (59.9) [7]	6760 (27.2) [3]	-
	7 日目	1550 (22.6) [6]	4.04 (1.17-6.12) [6]	8660 (27.8) [6]	9370 (24.3) [4]	1.69 (36.7) [6]
400 mg BID	1 日目	2580 (49.8) [24]	4.01 (0.5-8.17) [24]	12500 (42.7) [20]	13500 (28.0) [14]	-
	7 日目	3050 (39.5) [23]	4.00 (1.07-8.28) [23]	16800 (33.4) [20]	16800 (26.7) [15]	1.29 (26.0) [19]

Source: 5.3.3.2-1-A2108 試験-Table 14.2-2.1
幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］，Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

2.3.5　国際共同第 II 相試験（A2201 試験）

本試験は，MET 制御異常を有する進行非小細胞肺癌患者を対象にカプマチニブを投与したときの有効性，忍容性，安全性，及び薬物動態を検討する多施設共同，非盲検，国際共同第 II 相試験であった。被験者は，MET 遺伝子変異の有無，MET GCN，及び全身性抗腫瘍療法による前治療の有無に基づき，コホート 1a，1b，2，3，4，5a，5b，6 及び 7 に組み入れた。いずれのコホ

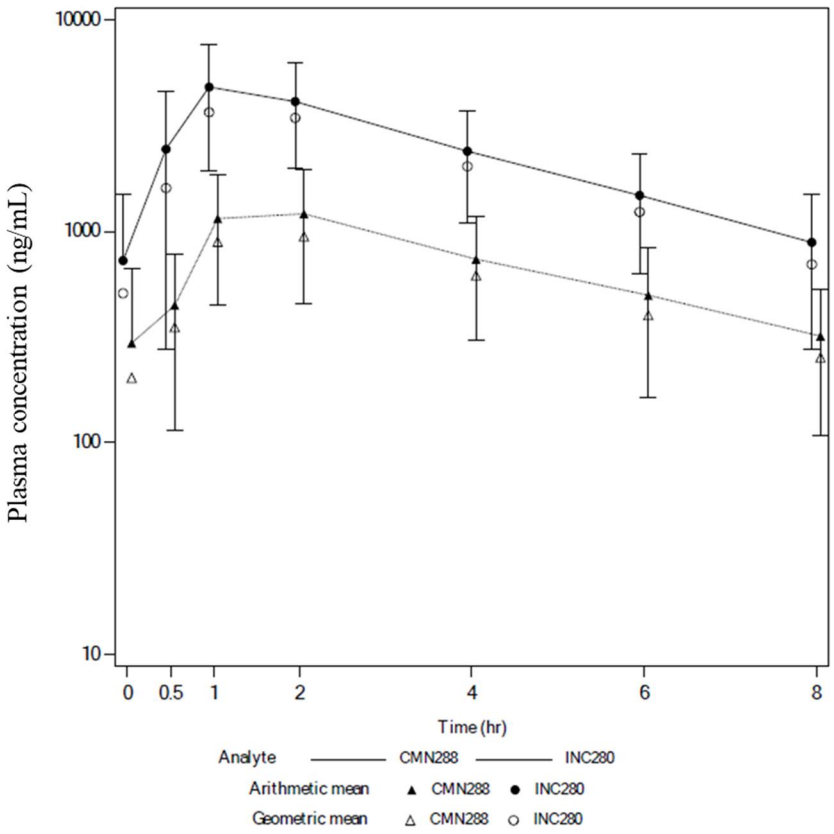
ートでも，21 日を 1 サイクルとしてカプマチニブ 400 mg を BID 投与した。コホート 6 及び 7 以外では薬剤を食前 1 時間以上又は食後 2 時間以上の空腹時に投与し，コホート 6 及び 7 では投与時の食事摂取の有無は問わなかった。本申請で提出する薬物動態データは空腹時投与を行ったコホートの結果である。

30 名以上の被験者で，サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目で経時的採血を行い，カプマチニブ及びその代謝物 CMN288 の血漿中濃度を測定し，薬物動態パラメータを算出した。またサイクル 3 の 1 日目（投与前）でもカプマチニブ及び代謝物の濃度を測定した。その他の被験者では，サイクル 1 の 1 日目及び 15 日目（投与前及び投与 2 時間後），並びに，サイクル 3 の 1 日目（投与前）にカプマチニブ及び代謝物の血漿中濃度を測定した。

カプマチニブ及び CMN288 の 15 日目の血漿中濃度推移をFigure 2-15に示す。またカプマチニブ及び CMN288 の薬物動態パラメータをTable 2-11及びTable 2-12に示すが，試験全体の成績のほかに，日本人及び外国人での成績も示した。試験全体の成績では，1 日目と 15 日目におけるカプマチニブの Tmax（中央値）はそれぞれ 1.87 時間及び 1.09 時間で，累積率（幾何平均）は 1.39 倍であった。累積率 1.39 から算出した有効半減期は 6.54 時間であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-11.7 項）。

CMN288 の Tmax はそれぞれ 1.93 時間及び 1.19 時間で，カプマチニブと同様であった。累積率は 1 未満で明らかな累積はみられなかった。カプマチニブに対する CMN288 の AUC0-12h の比（幾何平均）は 1 日目及び 15 日目で，それぞれ 0.398 及び 0.269 であった。カプマチニブ及び CMN288 の薬物動態パラメータに，日本人と外国人で明らかな違いはなかった。

Figure 2-15　カプマチニブの錠剤を BID 投与した場合の 15 日目のカプマチニブ及び代謝物 CMN288 の血漿中濃度推移（A2201 試験）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 11-14
平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-11　カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 15 日目のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2201 試験）

評価日	被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-8h (ng·hr/mL)	AUC0-12h (ng·hr/mL)	T1/2 (h)	Racc (AUC0-12h)
1 日目	全体	3600 (67.4) [55]	1.87 (0.583 - 4.03) [55]	12800 (65.3) [51]	14400 (66.2) [47]	2.29 (30.7) [47]	-
	日本人	4020 (45.8) [10]	1.93 (0.950 - 3.98) [10]	14800 (39.4) [10]	18200 (39.8) [8]	2.57 (45.8) [8]	-
	外国人	3510 (72.0) [45]	1.17 (0.583 - 4.03) [45]	12300 (70.7) [41]	13700 (70.0) [39]	2.24 (27.0) [39]	-
15 日目	全体	4780 (61.3) [44]	1.09 (0.5 - 6.07) [44]	17800 (60.0) [42]	20200 (60.5) [37]	2.32 (26.4) [37]	1.39 (42.9) [34]
	日本人	5920 (60.5) [7]	1.07 (0.967 - 6.07) [7]	22800 (60.7) [7]	27000 (64.7) [6]	2.51 (22.5) [6]	1.41 (36.0) [6]
	外国人	4590 (61.2) [37]	1.10 (0.5 - 6.03) [37]	16900 (59.2) [35]	19100 (58.7) [31]	2.29 (27.1) [31]	1.38 (44.9) [28]

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-6.1, Table 14.2-6.1j, Table 14.2-6.2, Table 14.2-6.2j
幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］, Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

Table 2-12 カプマチニブの錠剤を反復投与した場合の 1 日目及び 15 日目の CMN288 の薬物動態パラメータ（A2201 試験）

評価日	被験者	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC0-8h (ng·hr/mL)	AUC0-12h (ng·hr/mL)	T1/2 (h)	未変化体に対する比 (AUC0-12h)	Racc (AUC0-12h)
1 日目	全体	1460 (96.2) [51]	1.93 (0.950 - 4.03) [51]	5500 (90.7) [47]	6390 (83.7) [40]	2.92 (37.2) [40]	0.398 (54.3) [40]	-
	日本人	1540 (69.7) [10]	1.93 (0.950 - 4.00) [10]	6420 (47.0) [10]	7980 (42.8) [7]	3.59 (44.6) [7]	0.392 (81.6) [7]	-
	外国人	1440 (103.6) [41]	1.98 (1.00 - 4.03) [41]	5270 (101.5) [37]	6090 (90.9) [33]	2.79 (34.6) [33]	0.400 (49.5) [33]	-
15 日目	全体	1200 (47.0) [42]	1.91 (0.883 - 7.98) [42]	4890 (69.6) [41]	5780 (67.4) [34]	2.94 (28.7) [34]	0.269 (49.1) [34]	0.891 (52.4) [30]
	日本人	1120 (72.6) [7]	1.90 (0.967 - 7.98) [7]	4610 (57.2) [7]	5580 (64.1) [6]	3.66 (40.0) [6]	0.199 (105.1) [6]	0.700 (24.0) [6]
	外国人	1220 (75.5) [35]	1.97 (0.883 - 6.03) [35]	4950 (72.9) [34]	5820 (69.5) [28]	2.81 (24.1) [28]	0.287 (32.7) [28]	0.946 (56.3) [24]

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.2-6.4，Table 14.2-6.4j，Table 14.2-6.5，Table 14.2-6.5j
幾何平均（幾何平均 CV%）［例数］，Tmax は中央値（最小値-最大値）［例数］

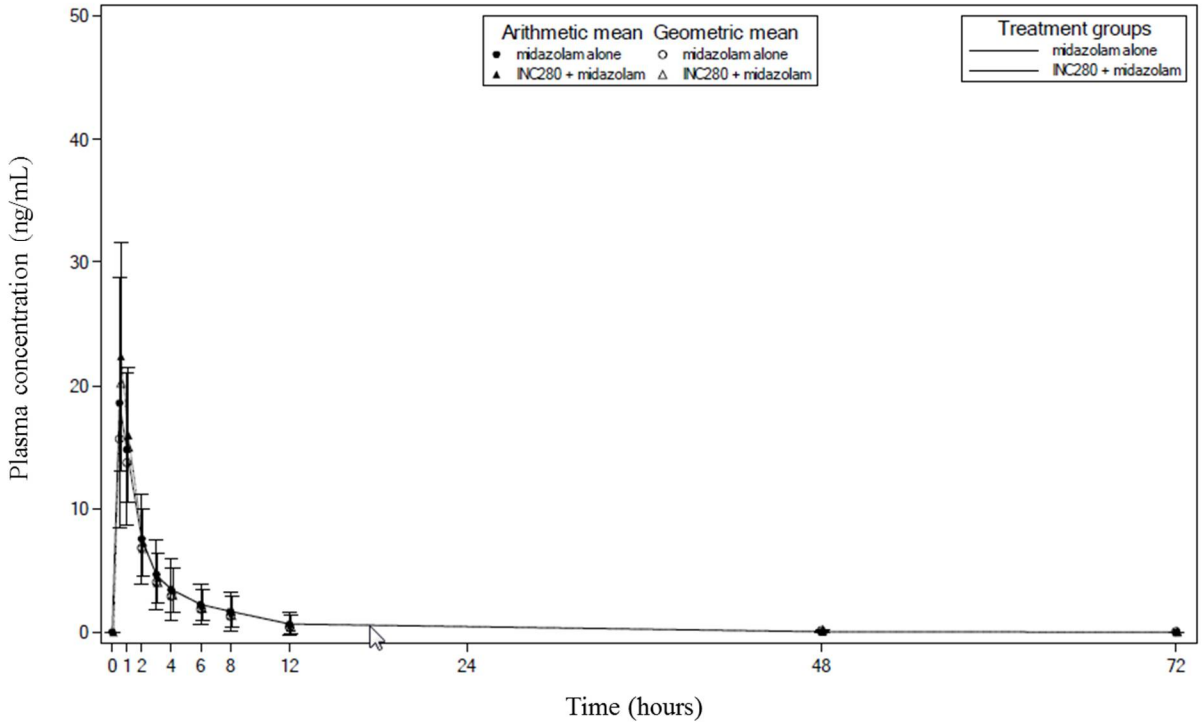
2.3.6 ミダゾラム及びカフェインとの相互作用試験（A2103 試験）

本試験は，MET 制御異常の外国人進行固形がん患者を対象に，ミダゾラム（CYP3A4 基質）とカフェイン（CYP1A2 基質）の 2 剤を混合カクテルで投与し，両薬剤の薬物動態に及ぼすカプマチニブの影響を検討する多施設共同，非盲検，1 順序試験であった。カプマチニブは時間依存的な CYP3A4 阻害作用及び CYP1A2 阻害作用を示すため，カプマチニブの反復投与後に血漿中濃度が定常状態に達したのち相互作用を評価する試験デザインとした。すなわち，ミダゾラム 2.5 mg 及びカフェイン 100 mg のカクテル剤を 1 日目（単独）及び 9 日目（併用）に単回投与し，カプマチニブは 4～12 日目に錠剤を用い空腹時に 400 mg を BID 投与した。

＜ミダゾラム＞

ミダゾラム単独投与時及びカプマチニブ併用時のミダゾラムの血漿中濃度推移をFigure 2-16に，薬物動態パラメータをTable 2-13に示す。ミダゾラムの単独投与に対し，カプマチニブ併用ではミダゾラムの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.22（1.07，1.38），1.10（0.981，1.23），及び 1.09（0.976，1.22）で，併用により Cmax は 22%増加したが，AUClast 及び AUCinf に影響はみられなかった。Tmax（中央値）は，単独及び併用でそれぞれ 0.533 時間と 0.500 時間，T1/2（幾何平均）は 5.14 時間及び 5.72 時間であった。

Figure 2-16　外国人進行固形がん患者にミダゾラム 2.5 mg をカプマチニブと併用した場合のミダゾラムの血漿中濃度推移（A2103 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2103 試験-Figure 14.2-4.1

●○: 単独投与，▲△: カプマチニブ併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-13　外国人進行固形がん患者にミダゾラム 2.5 mg をカプマチニブと併用した場合のミダゾラムの薬物動態パラメータ（A2103 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	31	17.7 (47.5)	0.533 (0.350-2.00)	5.14 (46.1)[a)]	51.4 (55.0)	53.5 (54.6)[a)]
カプマチニブ併用	31	21.6 (45.5)	0.500 (0.483-1.00)	5.72 (48.6)	56.5 (45.4)	58.3 (44.8)
併用／単独 （90% CI） *		1.22 (1.07, 1.38)	-	-	1.10 (0.981, 1.23)	1.09 (0.976, 1.22)

Source: 5.3.3.4-3-A2103 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.3

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

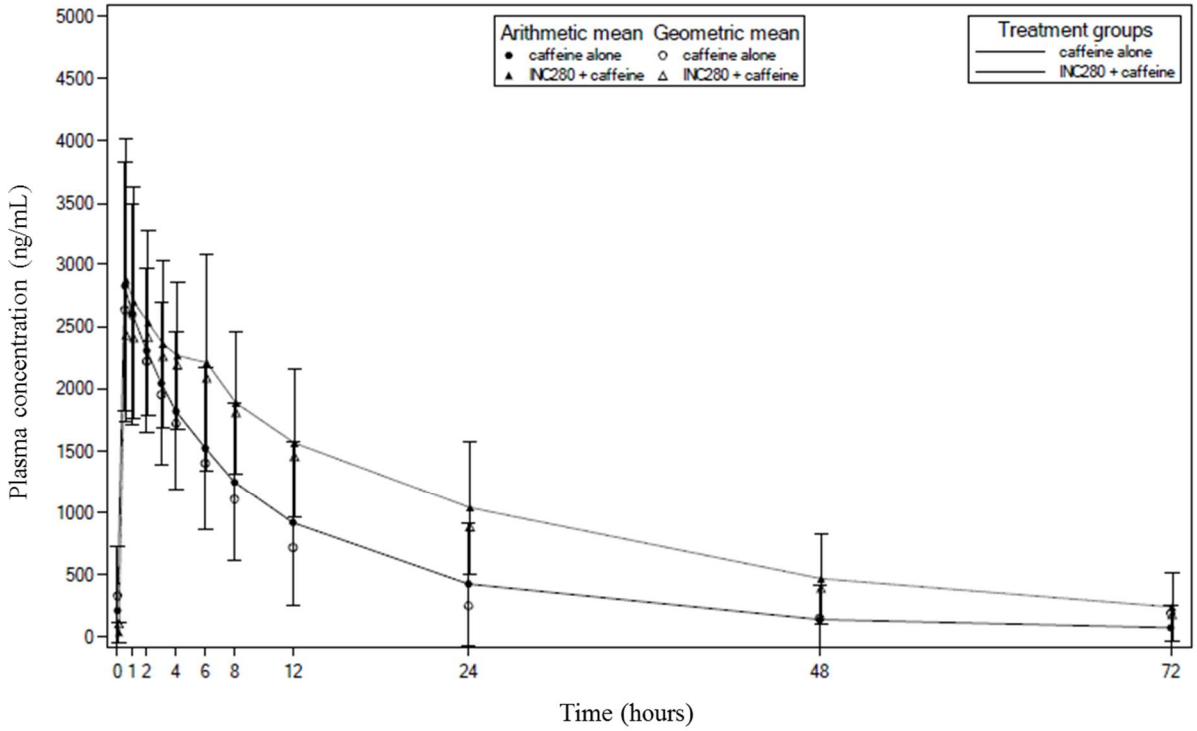
*: 幾何平均比，-: 算出せず，a): n = 30

＜カフェイン＞

カフェイン単独投与時及びカプマチニブ併用時のカフェインの血漿中濃度推移をFigure 2-17に，薬物動態パラメータをTable 2-14に示す。単独投与に対し，カプマチニブ併用時ではカフェインの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.04（0.964，1.13），

2.22（1.95，2.53），及び 2.34（2.08，2.63）で，併用により Cmax に影響はみられなかったが，AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 122%及び 134%増加した。Tmax（中央値）は，単独及び併用でそれぞれ 0.525 時間と 0.700 時間，T1/2（幾何平均）は，6.85 時間及び 15.8 時間であった。

Figure 2-17　外国人進行固形がん患者にカフェイン 100 mg をカプマチニブと併用した場合のカフェインの血漿中濃度推移（A2103 試験）



Source: 5.3.3.4-3-A2103 試験-Figure 14.2-4.2

●○: 単独投与，▲△: カプマチニブ併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-14　外国人進行固形がん患者にカフェイン 100 mg をカプマチニブと併用した場合のカフェインの薬物動態パラメータ（A2103 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	30	2950 (26.5)	0.525 (0.350-5.73)	6.85 (64.1)	26900 (69.2)	28200 (70.0)
カプマチニブ併用	30	3070 (30.9)	0.700 (0.483-11.8)	15.8 (44.9)[a)]	59700 (45.6)	61100 (44.3)[a)]
併用／単独（90% CI）*		1.04 (0.964, 1.13)	-	-	2.22 (1.95, 2.53)	2.34 (2.08, 2.63)

Source: 5.3.3.4-3-A2103 試験-Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.4

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，-: 算出せず，a): n = 26

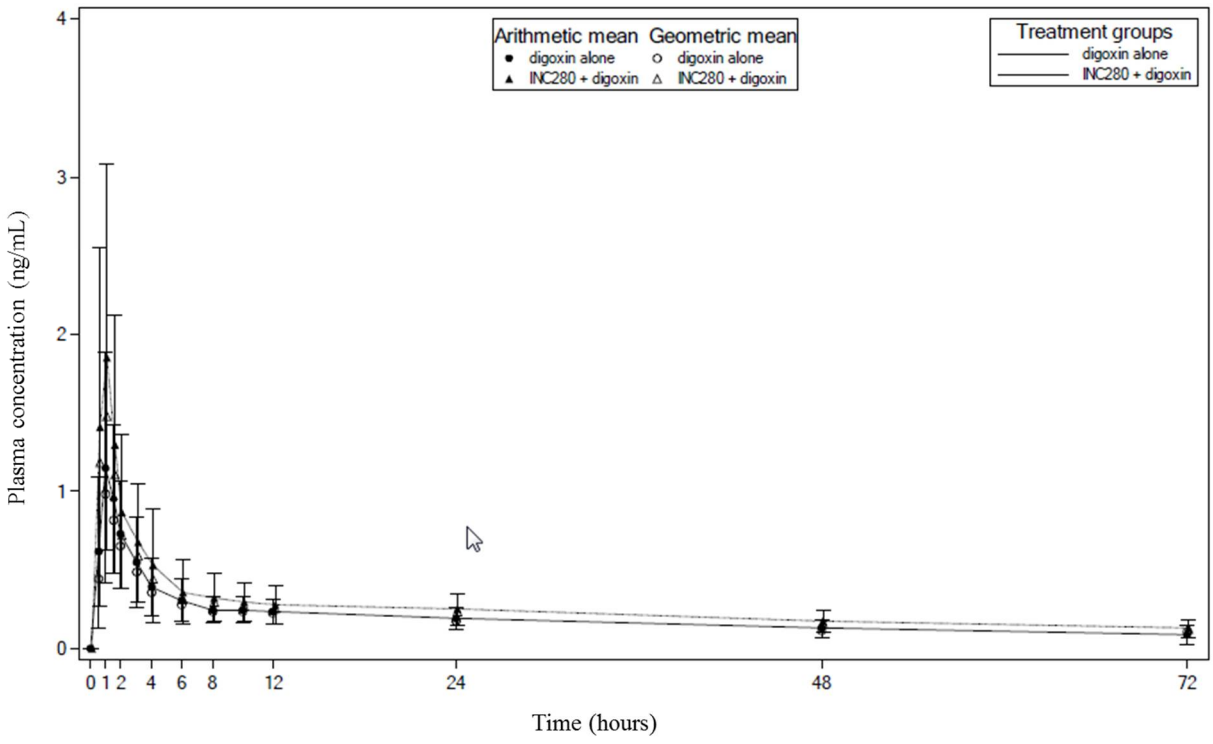
2.3.7 ジゴキシン及びロスバスタチンとの相互作用試験（A2105 試験）

本試験は，MET 制御異常の外国人進行固形がん患者を対象に，ジゴキシン（P-gp 基質）とロスバスタチン（BCRP 基質）の 2 剤を混合カクテルで投与し，両薬剤の薬物動態に及ぼすカプマチニブの影響を検討する多施設共同，非盲検，1 順序試験であった。カプマチニブによる最大阻害作用が得られるよう，カプマチニブの反復投与後に血漿中濃度が定常状態に達したのち相互作用を評価する試験デザインとした。すなわち，ジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 10 mg のカクテル剤を 1 日目（単独）及び 22 日目（併用）に単回投与し，カプマチニブは 11～32 日目に錠剤を用い空腹時に 400 mg を BID 投与した。

＜ジゴキシン＞

ジゴキシン単独投与時及びカプマチニブ併用時のジゴキシンの血漿中濃度推移をFigure 2-18に，薬物動態パラメータをTable 2-15に示す。単独投与に対し，カプマチニブ併用時ではジゴキシンの血漿中濃度は増加し Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 1.74（1.43，2.13），1.63（1.42，1.89），及び 1.47（1.28，1.68）で，74%，63%，及び 47%増加した。Tmax（中央値）は，単独及び併用でそれぞれ 1.07 時間と 1.00 時間，T1/2（幾何平均）は 47.0 時間及び 61.4 時間であった。

Figure 2-18 外国人進行固形がん患者にジゴキシン 0.25 mg をカプマチニブと併用した場合のジゴキシンの血漿中濃度推移（A2105 試験）



Source: 5.3.3.4-4-A2105 試験-Figure 14.2-4.1

●○: 単独投与，▲△: カプマチニブ併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-15 外国人進行固形がん患者にジゴキシン 0.25 mg をカプマチニブと併用した場合のジゴキシンの薬物動態パラメータ（A2105 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	25	1.12 (57.9)	1.07 (0.500-6.00)	47.0 (29.8)[a)]	14.6 (58.0)	25.3 (36.3)[a)]
カプマチニブ併用	25	1.95 (56.8)	1.00 (0.417-4.08)	61.4 (25.7)[b)]	23.8 (50.5)	34.1 (37.9)[b)]
併用／単独（90% CI）*		1.74 (1.43, 2.13)	-	-	1.63 (1.42, 1.89)	1.47 (1.28, 1.68)

Source: 5.3.3.4-4-A2105 試験-Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.3

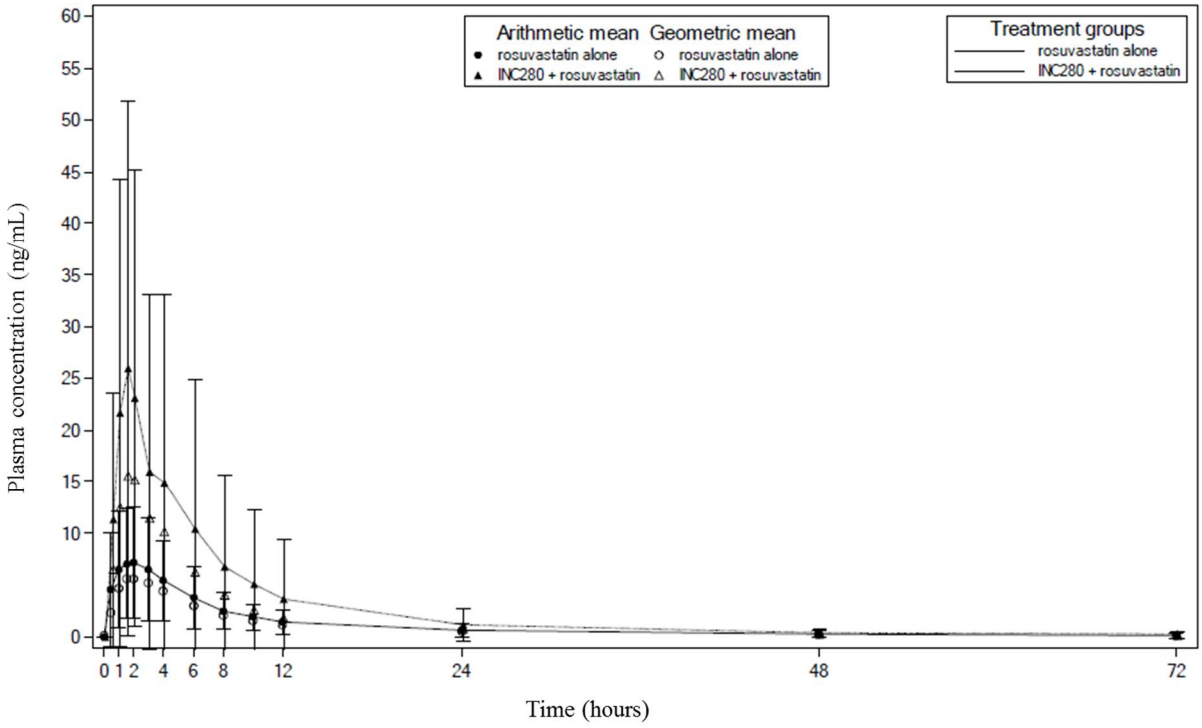
幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，-: 算出せず，a): n = 9，b): n = 12

＜ロスバスタチン＞

ロスバスタチン単独投与時及びカプマチニブ併用時のロスバスタチンの血漿中濃度推移を Figure 2-19に，薬物動態パラメータをTable 2-16に示す。単独投与に対し，カプマチニブ併用時ではロスバスタチンの Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）はそれぞれ 3.04（2.36，3.92），2.03（1.61，2.56），及び 2.08（1.56，2.76）で，Cmax，AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 204%，103%，及び 108%増加した。Tmax（中央値）は，単独及び併用でそれぞれ 2.04 時間と 1.55 時間，T1/2（幾何平均）は，それぞれ 22.0 時間及び 21.4 時間であった。

Figure 2-19　外国人進行固形がん患者にロスバスタチン 10 mg をカプマチニブと併用した場合のロスバスタチンの血漿中濃度推移（A2105 試験）



Source: 5.3.3.4-4-A2105 試験-Figure 14.2-4.2

●○: 単独投与，▲△: カプマチニブ併用，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-16　外国人進行固形がん患者にロスバスタチン 10 mg をカプマチニブと併用した場合のロスバスタチンの薬物動態パラメータ（A2105 試験）

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	24	7.72 (73.4)	2.04 (0.500-6.00)	22.0 (73.8)[a)]	71.0 (71.3)	78.2 (73.4)[a)]
カプマチニブ併用	24	23.5 (85.5)	1.55 (0.500-9.93)	21.4 (56.6)[b)]	144 (102.6)	159 (99.8)[b)]
併用／単独 （90% CI） *		3.04 (2.36, 3.92)	-	-	2.03 (1.61, 2.56)	2.08 (1.56, 2.76)

Source: 5.3.3.4-4-A2105 試験- Table 14.2-1.2, Table 14.2-2.2, Table 14.2-2.4

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，-: 算出せず，a): n = 21，b): n = 22

2.3.8　肝機能障害被験者での試験（A2106 試験）

本試験は，Child-Pugh 分類に基づく外国人の肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者を対象に，カプマチニブの錠剤を用い 200 mg を単回経口投与した場合の薬物動態を検討す

る第 I 相，多施設共同，非盲検，並行群間試験であった。試験は以下に示す，2 つのステージで実施した。

第 1 ステージには，肝機能が正常な被験者（正常グループ），軽度肝機能障害を有する被験者（軽度肝機能障害グループ），及び中等度肝機能障害を有する被験者（中等度肝機能障害グループ）を組み入れた。正常グループの組み入れでは，年齢，体重，及び性別に関して両肝機能障害グループとマッチングを行った。正常グループと軽度及び中等度肝機能障害グループで薬物動態パラメータを比較する中間解析を実施した。

中間解析の結果に基づき試験を終了するか，あるいは，重度肝機能障害の影響を検討する必要があると判断し，重度肝機能障害を有する被験者（重度肝機能障害グループ）とマッチングさせた正常グループの被験者を組み入れ第 2 ステージを開始するかを決定した。判断の基準は，Cmax，AUClast 又は AUCinf のいずれかのパラメータで，正常グループに比べ軽度肝機能障害グループ又は中等度肝機能障害グループでパラメータの幾何平均比が 3 倍以上の場合，第 1 ステージで試験を終了することとした（薬物動態に肝機能の影響が認められ，試験を実施せずとも重度肝機能障害ではより大きな影響が生じることが予測されるため）。それ以外の場合は，第 2 ステージを開始することとした。中間解析の結果，第 2 ステージを開始し，完了後に両ステージのデータを用いて解析を行った。

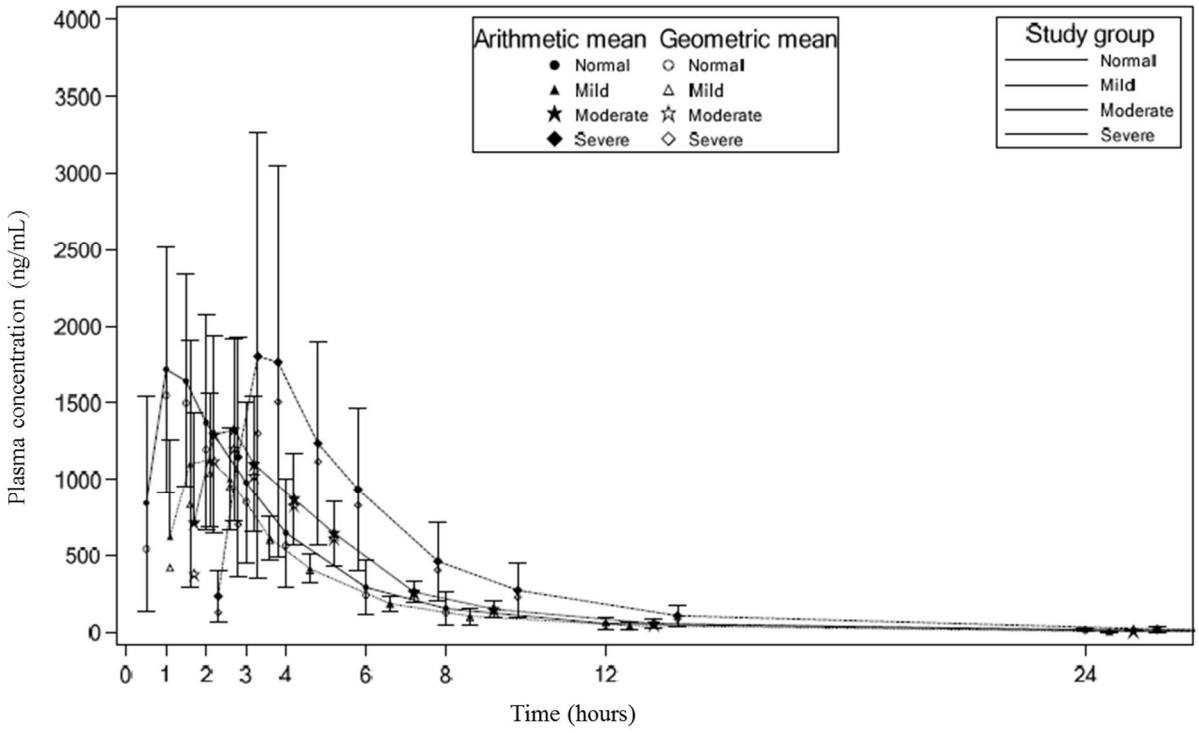
また，血漿タンパク結合率に及ぼす肝機能障害の影響を評価するため，投与 3 時間後に採血を行い限外濾過法で結合率を測定した。

血漿中濃度推移をFigure 2-20に，薬物動態パラメータをTable 2-17に示す。Cmax の幾何平均比（90% CI）は正常グループに比べて，軽度肝機能障害グループで 0.724（0.476，1.10），中等度肝機能障害グループで 0.828（0.563，1.22）とそれぞれ 27.6%及び 17.2%低かった。一方，重度肝機能障害グループでは 1.02（0.669，1.55）と同程度であった。AUCinf は正常グループに比べて，軽度肝機能障害グループで 0.767（0.532，1.11），中等度肝機能障害グループで 0.914（0.652，1.28）と，それぞれ 23.3%及び 8.6%低かったが，重度肝機能障害グループでは 1.24（0.858，1.78）と 24%大きかった。AUClast についても AUCinf と同様の結果であった。Tmax は各グループで同様であった。T1/2 は，正常グループに比べて，各肝機能障害グループで短かった。

投与 3 時間で測定したカプマチニブの非結合率（幾何平均）は，正常グループで 2.9%，軽度肝機能障害グループで 3.1%，及び中等度肝機能障害グループで 3.2%であったが，重度肝機能障害グループで若干高い 4.2%で，正常グループに比べて約 44.8%高値であった（5.3.3.3-1-A2106 試験-Table 11-6）。非結合型濃度の Cmax，AUClast，及び AUCinf の解析を行った結果，上述した総薬物濃度での結果と同様，正常グループに比べ軽度肝機能障害グループと中等度肝機能障害グループでは，平均で曝露量は低かったが，重度肝機能障害グループでは Cmax の幾何平均比（90% CI）は 1.46（0.915，2.33）と 46%大きく，AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 1.78（1.22，2.62）及び 1.78（1.21，2.60）と 78%大きかった（5.3.3.3-1-A2106 試験-Table 11-7）。

また代謝物 CMN288 の血漿中濃度を測定し薬物動態パラメータを算出した。未変化体に対する CMN288 の AUClast 及び AUCinf の比（モル濃度に基づく幾何平均）は，正常グループ 0.702 及び 0.704 に比べて，軽度肝機能障害グループで 0.437 及び 0.440，中等度肝機能障害グループで 0.573 及び 0.573，重度肝機能障害グループで 0.264 及び 0.266 で，肝機能障害グループで小さかった（5.3.3.3-1-A2106 試験-Table 14.2-2.3）。

Figure 2-20　外国人の肝機能正常グループ，軽度肝機能障害グループ，中等度肝機能障害グループ，及び重度肝機能障害グループでカプマチニブ 200 mg を単回投与した場合のカプマチニブの血漿中濃度推移（A2106 試験）



Source: 5.3.3.3-1-A2106 試験-Figure 11-1

Normal: 肝機能正常グループ，Mild: 軽度肝機能障害グループ，Moderate: 中等度肝機能障害グループ，Severe: 重度度肝機能障害グループ，平均値 ± 標準偏差及び幾何平均

Table 2-17 外国人の肝機能正常グループ，軽度肝機能障害グループ，中等度肝機能障害グループ，及び重度肝機能障害グループでカプマチニブ 200 mg を単回投与した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ（A2106 試験）

肝機能グループ	N	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T1/2 (h)	AUClast (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
正常グループ	9	1740 (44.1)	1.00 (0.50-2.00)	10.4 (60.3)	6190 (55.2)	6240 (54.6)
軽度障害グループ	6	1260 (51.5)	1.25 (0.50-2.00)	5.37 (64.2)	4730 (20.7)	4790 (21.4)
中等度障害グループ	8	1440 (47.3)	1.25 (0.50-3.00)	5.77 (77.0)	5660 (32.5)	5700 (32.5)
重度障害グループ	6	1770 (56.6)	1.50 (1.00-3.00)	6.08 (50.1)	7710 (50.1)	7720 (50.1)
軽度障害／正常（90% CI）*		0.724 (0.476, 1.10)	0.25	-	0.764 (0.529, 1.10)	0.767 (0.532, 1.11)
中等度障害／正常（90% CI）*		0.828 (0.563, 1.22)	0.25	-	0.915 (0.652, 1.28)	0.914 (0.652, 1.28)
重度障害／正常（90% CI）*		1.02 (0.669, 1.55)	0.50	-	1.24 (0.862, 1.80)	1.24 (0.858, 1.78)

Source: 5.3.3.3-1-A2106 試験- Table 14.2-1.1, Table 14.2-2.1

幾何平均（幾何平均 CV%），ただし Tmax は中央値（最小値-最大値）

*: 幾何平均比，Tmax は差の中央値，-: 算出せず

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態

3.1.1 吸収

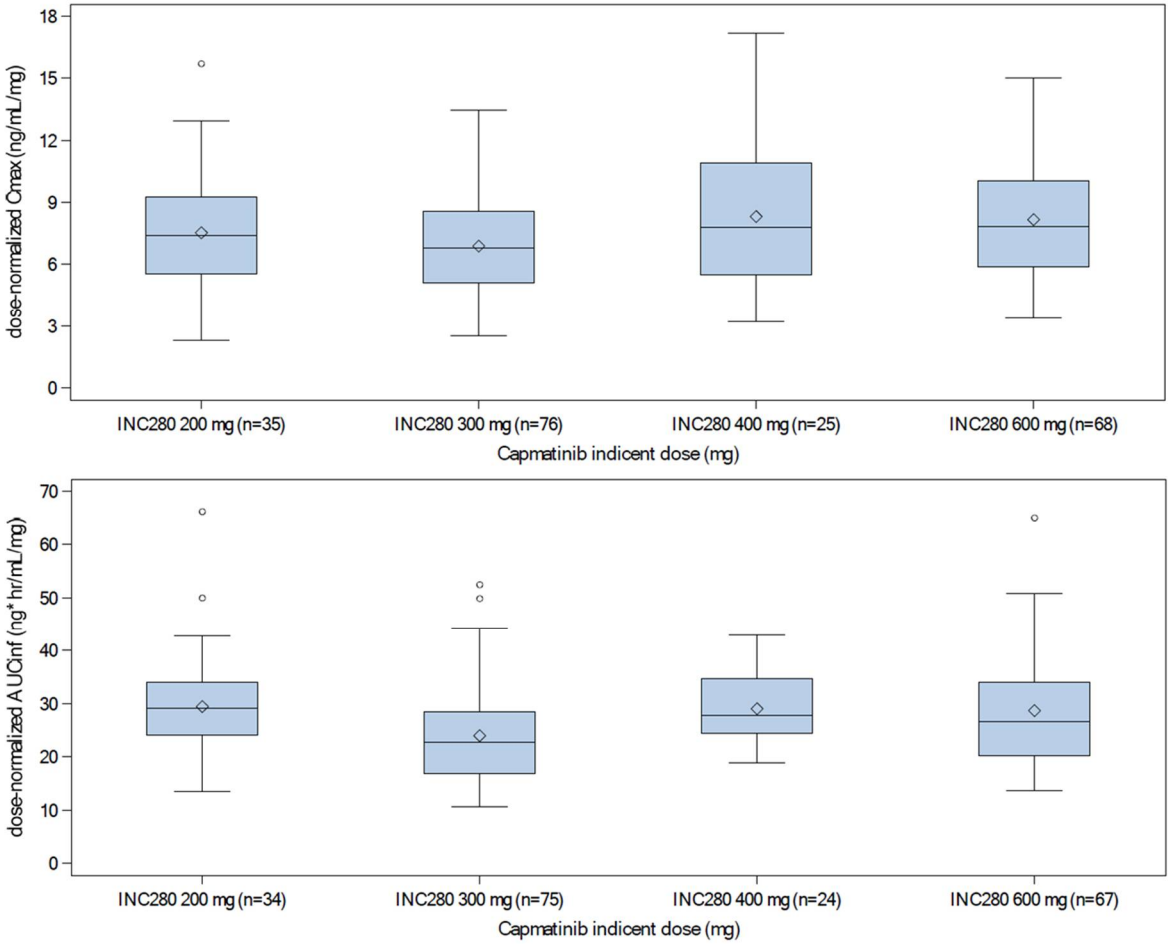
線形性及び定常状態

外国人健康被験者にカプマチニブの 200～600 mg を単回投与した 6 試験（X2103，X2107，A2101，A2102，A2106，及び A2109 試験）の Cmax 及び AUCinf について，投与量と用量補正値の関係をFigure 3-1に箱ひげ図で示すが，いずれのパラメータも用量にかかわらずほぼ一定であり，薬物動態は線形と考えられた。また日本人及び外国人患者を対象とした第 I 相試験（X1101，X2101T，X2102 試験）での 1 回投与量 10～800 mg のカプセル剤投与の結果から，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。

日本人進行固形がん患者を対象に，錠剤を用い空腹時に 200 mg 及び 400 mg BID 投与を行い，1 日目及び 15 日目に薬物動態パラメータを算出した（X1101 試験）。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。定常状態での累積率から推定される有効半減期（幾何平均）は，A2201 試験での 400 mg BID 投与時の累積率（1.39 倍）に基づくと 6.54 時間であった。

Figure 3-1　健康被験者にカプマチニブを錠剤で単回投与した場合の投与量と Cmax 及び AUC の用量補正値の関係



Source: 5.3.3.5-3-SCP Appendix-Figure 3-1a
上図: Cmax，下図: AUCinf（縦軸は用量補正値）

食事の影響

食事の影響について，健康被験者を対象にカプマチニブの錠剤を用い 600 mg を単回経口投与した場合の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（2.7.1-2.1.2 項）。また MET 制御異常を有する患者を対象に，錠剤を用いカプマチニブ 400 mg を空腹時に BID 経口投与した場合（A2201 試験）と食後に BID 経口投与した場合（A2108 試験）で，定常状態での Cmax 及び AUC0-12h を比較した（Table 3-1，Figure 3-2）。なお空腹時投与の A2201 試験に比べて食後投与の A2108 試験で Cmax 及び AUC の幾何平均が低い傾向がみられ，A2108 試験でプロトンポンプ阻害剤を併用している被験者の割合が多かったことから，プロトンポンプ阻害剤併用の有無での集計結果も示した。両試験の比較から，食後投与でのパラメータの個別値は，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。またプロトンポンプ阻害剤併用無の被験者でも，食後投与のパラメータの個別値は，空腹時投与の個別値の範囲内であった。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。

Table 3-1　カプマチニブの錠剤を用い空腹時又は食後に患者に 400 mg BID 投与した場合の定常状態における Cmax 及び AUC

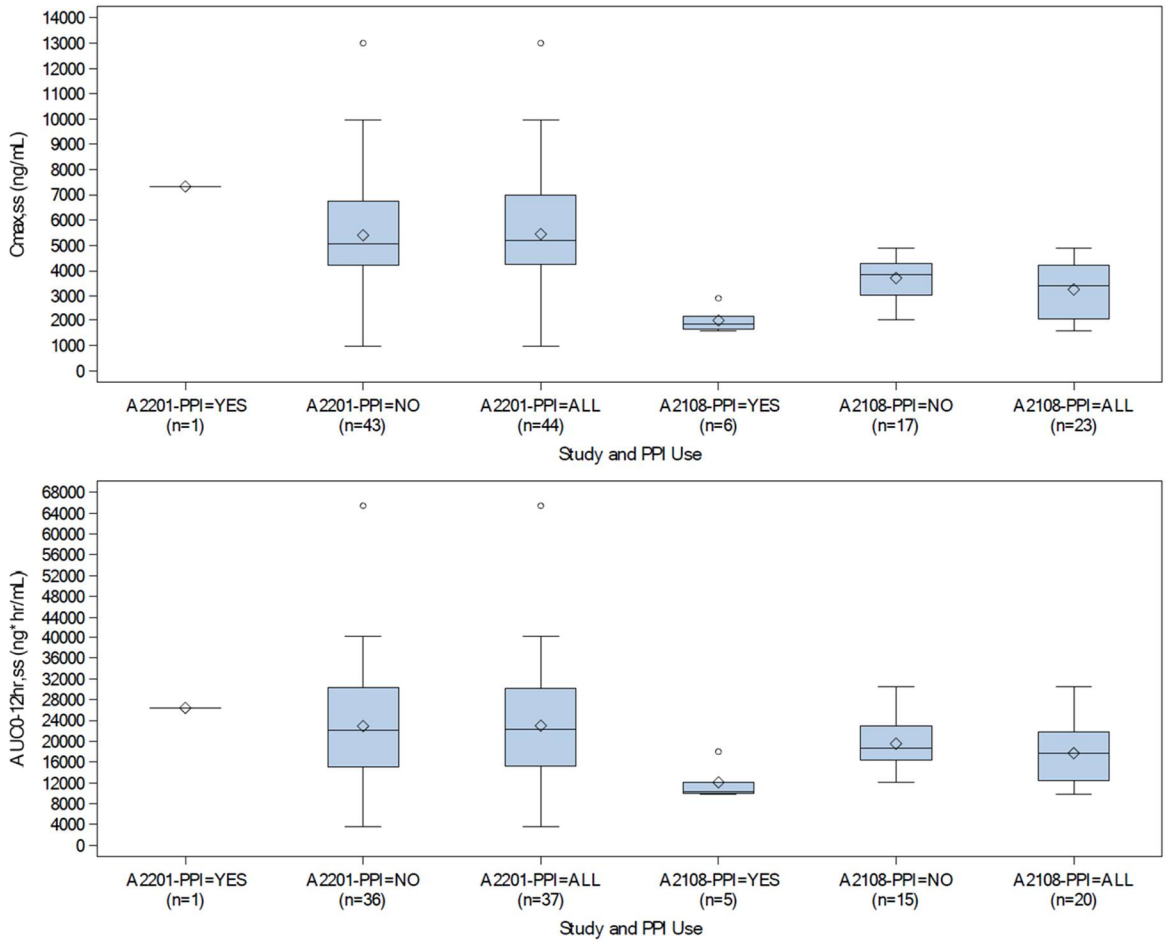
		A2201 試験（空腹）			A2108 試験（食後）		
パラメータ		PPI (Yes)	PPI (No)	All	PPI (Yes)	PPI (No)	All
Cmax (ng/mL)	n	1	43	44	6	17	23
	幾何平均 (CV%)	7330	4730 (61.6)	4780 (61.3)	1950 (23.4)	3580 (28.9)	3050 (39.5)
	最小値-最大値	7330	978-13000	978-13000	1570-2910	2030-4890	1570-4890
AUC0-12h (ng·h/mL)	n	1	36	37	5	15	20
	幾何平均 (CV%)	26400	20000 (61.3)	20200 (60.5)	11700 (25.8)	19000 (25.6)	16800 (33.4)
	最小値-最大値	26400	3600-65500	3600-65500	9790-18000	12200-30500	9790-30500

Source: 5.3.3.5-3-SCP Appendix-Table 3-4

A2201: Cycle 1 Day 15，A2108: Cycle 1 Day 7

PPI (Yes): PK 採血前に PK 採血日を含め 3 日間以上連続で PPI を使用，PPI (No): PK 採血前及び採血日を含め 13 日間以上連続で PPI を使用せず。

Figure 3-2　カプマチニブの錠剤を用い空腹時又は食後に患者に 400 mg BID 投与した場合の定常状態における Cmax 及び AUC



Source: 5.3.3.5-3-SCP Appendix-Figure 3-1b
上図: Cmax，下図: AUC0-12h

3.1.2　分布

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 1.54 であり，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率は 100～10000 ng/mL の濃度範囲で 96.0%であった。CMN288 のヒト血漿タンパク結合率は 300～3000 ng/mL の濃度範囲で 99.5%であった（2.1.1 項）。

3.1.3　代謝

カプセル剤を用い放射性標識体 600 mg を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

（X2106 試験）。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。本薬の代謝には主に 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低いと考えられた（2.6.4-5.2.5 項）。

3.1.4 排泄

放射性標識体 600 mg を空腹時に単回経口投与したのち 7 日間で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%であった。96 時間までの検討で，未変化体としては糞中へ 42.1%が，尿中へはごく微量が排泄された（X2106 試験）。

3.2 部分集団における薬物動態の比較

3.2.1 年齢，性別，体重

国内及び外国で実施した第 I 相試験（X1101，X2102，及び A2108 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 試験）の結果を併合し母集団薬物動態解析を行った（3.2.3 項）。その結果，年齢及び性別はクリアランス及び分布容積の共変量ではなく，カプマチニブの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

体重については，クリアランス及び分布容積の共変量と考えられたが，シミュレーションによる検討の結果，影響の程度は臨床的に意義のあるものではないと考えられた。

3.2.2 人種

母集団薬物動態解析の結果，日本人と非日本人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。アジア人と非アジア人の比較では，非アジア人に比べアジア人でクリアランスが 7%低かったが，その差は小さく臨床的に意義のある影響はないと考えられた（3.2.3 項）。

また国内外の第 I 相試験及び国際共同第 II 相試験（X1101，X2102，及び A2201 試験）で空腹時に錠剤を用い 400 mg BID 投与を行った場合の薬物動態パラメータをTable 3-2に示す。第 I 相試験で日本人（X1101 試験）及び外国人（X2102 試験）に錠剤を投与した場合の 1 日目及び 15 日目の Cmax 及び AUC0-12h の幾何平均を比較すると，1 日目で外国人に比べ日本人で低い傾向がみられたが，15 日目では日本人の方が高い傾向を示し，民族間で明らかな違いは認められなかった。A2201 試験の結果でも外国人に比べ日本人で幾何平均は高い傾向を示したが，大きな違いは認められなかった。本薬の代謝には主に CYP3A 及び AO が関与すると考えられるが，CYP3A 及び AO による代謝に明らかな民族差はないと考えられる。また ICH E5 ガイドラインの観点からも（医薬審第 672 号，平成 10 年 8 月 11 日，外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について），①薬物動態が線形であること，②複数の代謝経路で代謝されることから，民族的要因の影響を受けにくいと考えられる。

Table 3-2 日本人及び外国人患者に空腹時に錠剤を用いて 400 mg BID 投与した場合の PK パラメータ（第 I 相日本人 X1101 試験及び外国人 X2102 試験，第 II 相 A2201 試験）

	評価日	人種	n	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC0-12h (ng·h/mL)
第 I 相試験	1 日目	日本人	12	1.00 (0.467-3.95)	3230 (80.8)	12500 (73.8)
(X1101 試験，X2102 試験)		外国人	4	1.88 (0.500-2.17)	4970 (50.0)	19000 (33.3)
	15 日目	日本人	9	1.00 (0.500-2.00)	6450 (67.0)	26300 (70.2)
		外国人	8	2.02 (0.500-4.33)	4350 (57.9)	20600 (41.9)
第 II 相試験	1 日目	日本人	10	1.93 (0.950-3.98)	4020 (45.8)	18200 (39.8) [a)]
(A2201 試験)		外国人	45	1.17 (0.583-4.03)	3510 (72.0)	13700 (70.0) [b)]
	15 日目	日本人	7	1.07 (0.967-6.07)	5920 (60.5)	27000 (64.7) [c)]
		外国人	37	1.10 (0.5-6.03)	4590 (61.2)	19100 (58.7) [d)]

Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 14.2-2.2, 5.3.5.2-2-X2102 試験-Table 14.2-2.3a, Table 14.2-2.3b, 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-6.1J

幾何平均（幾何平均 CV%），Tmax は中央値（最小値-最大値）

a): n = 8, b) n = 39, c): n = 6, d): n = 31

3.2.3 母集団薬物動態解析

第 I 相試験（X1101，X2102，及び A2108 試験）及び国際共同第 II 相試験（A2201 試験）で 501 名の被験者から得られた 3882 点の血漿中濃度データを用い，母集団薬物動態解析法により，薬物動態に及ぼす年齢，性別，体重，人種（日本人と非日本人，アジア人と非アジア人），肝機能（NCI 基準による正常被験者と軽度及び中等度障害被験者），腎機能（ベースラインの CLcr），ベースラインのアルブミン値，製剤（カプセル剤と錠剤），及び食事（空腹時と食後投与）の影響を検討した（5.3.3.5-1-Population PK report）。

解析に含まれた患者は，男性 307 名，女性 194 名で，年齢の中央値（範囲）は 63 歳（26～90 歳），体重は 67.2 kg（35～131 kg），日本人 88 名（非日本人 413 名）で，人種に関してアジア人と非アジア人で見た場合，アジア人 167 名（非アジア人 334）であった。

解析は非線形混合効果モデル NONMEM（ver 7.3，SAEM with interaction 推定法）で行い，ラグタイムのある 0 次吸収過程を組み入れた線形の 2-コンパートメントモデルを用い，BA（F1），ラグタイム（ALAG1），吸収時間（D1），クリアランス（CL），中央コンパートメントの分布容積（V1），末梢コンパートメントの分布容積（V2）を計算した。パラメータの個体間変動には指数誤差モデル（対数正規分布）を，残差変動には混合型モデル（比例誤差と絶対誤差の和）を用いた。

共変量の検討を含むモデル構築は，次のように Base model，Full model，及び Final model の順に行った。Base model の構築では，目的関数，診断図，及びパラメータの推定精度に基づき，コンパートメントモデル，個体間変動及び残差変動モデル，並びに，吸収に関するパラメータに対する製剤及び食事の影響を検討した。次に CL 及び V1 に関し各因子の影響を組み入れた full

model を構築し，統計学的基準（パラメータ推定値の 95% CI による判定），臨床的な重要性（影響の程度が 20%を超えるか否か）及び診断図の結果を総合的に評価して共変量を選択し，final model とした。

検討の結果，食事及び製剤は F1，ALAG1 及び D1 の共変量であった。空腹時投与に対して食後投与で，また錠剤に対しカプセル剤投与で，吸収の遅れと吸収に要する時間の延長が生じると考えられた。食事の影響については，食後で BA が 13%低下すると算出されたが，影響の程度は臨床的に重要ではないと考えられた。製剤に関しては，カプセル剤に比べ錠剤で BA は 1.54 倍高いと考えられた。

その他，final model の共変量であった因子は，CL に対して人種（アジア人と非アジア人）が認められたが，非アジア人に比べアジア人で 7%小さい程度で，臨床的に意義のある影響ではないと考えられた。体重についても CL 及び V1 の共変量であったが，full model を用いた trial simulation の結果では，定常状態での Cmax 及び AUC は，体重が 60～80 kg の被験者に比べ，60 kg 未満の被験者でそれぞれ 1.21 倍及び 1.13 倍，80 kg 超の被験者で 0.83 倍及び 0.89 倍で，概ね平均で 20%未満の影響であり，臨床的に意義のある影響ではないと考えられた（5.3.3.5-1-Population PK report-Table 5-14）。

年齢，性別，肝機能検査値，投与開始前のアルブミン及び CLcr，人種（日本人と非日本人の比較）は統計学的基準から共変量ではないと判断し final model に組入れなかった。また final model によるシミュレーションでは，錠剤による 400 mg BID 投与により患者の 96%で定常状態のトラフ濃度は MET リン酸化阻害 IC95（95%阻害濃度：マウスの試験から推定）を超えると予測された。

3.2.4 肝機能障害及び腎機能障害

肝機能障害被験者を対象に行った A2106 試験の結果，並びに，母集団薬物動態解析の結果を以下に示す。

- 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，正常被験者と比べて，幾何平均で Cmax は軽度障害被験者で 28%低下，中等度障害被験者で 17%低下，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%低下，中等度障害被験者で 9%低下，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）

母集団薬物動態解析には，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。薬物動態パラメータと CLcr の間に関連は認められなかった。

3.3 薬物相互作用

3.3.1 カプマチニブに対する併用薬の影響

- 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%低下した。

- 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（A2012 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。これらの結果から，カプマチニブは CYP3A の高感受性基質ではないと考えられた。

- カプマチニブの薬物動態に及ぼす中等度 CYP3A 阻害剤及び誘導剤の影響（シミュレーション，5.3.2.2-22-DMPK R1701418）

生理学的薬物動態モデル（解析ソフト Simcyp Population-based Simulator, Version 18 Release 1）を用い，中等度の CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン及びフルコナゾール，並びに，中等度の CYP3A 誘導剤エファビレンツの影響を検討した。モデルはカプマチニブに関する *in vitro* 試験のデータ，並びに，イトラコナゾール及びミダゾラムとのヒト相互作用試験のデータを基に構築し，妥当性については健康被験者及びがん患者を対象とした臨床試験における血漿中濃度推移，並びに，カフェイン及びリファンピシンとのヒト相互作用試験の結果を説明できることを確認した。

カプマチニブ 400 mg の単回及び BID 反復投与時の薬物動態に及ぼす各薬剤の影響をシミュレーションした結果をTable 3-3に示す。カプマチニブの単回及び反復投与で，各薬剤の影響に大きな違いはなく，中等度の CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン（500 mg TID）又はフルコナゾール（200 mg QD）の場合，カプマチニブ反復投与時の Cmax は 14～16%，AUCinf は 22～25%増加すると予測された。この結果から，中等度 CYP3A 阻害剤については，臨床的に意義のある影響はないと考えられた。中等度の CYP3A 誘導剤であるエファビレンツ（600 mg QD）の場合，カプマチニブ反復投与時の Cmax は 34%，AUC0-12h は 44%減少すると予測された。

Table 3-3 カプマチニブ単回及び反復投与時の薬物動態に対する中等度 CYP3A 阻害剤及び中等度 CYP3A 誘導剤の影響（シミュレーション）

阻害剤又は誘導剤	カプマチニブ	Cmax の幾何平均比 (90% CI)	AUCinf（単回）又は AUC0-12h（反復）の幾何平均比(90% CI)
阻害剤			
エリスロマイシン	単回	1.15 (1.13, 1.16)	1.27 (1.24, 1.29)
（500 mg TID）	反復	1.14 (1.13, 1.15)	1.22 (1.20, 1.24)
阻害剤			
フルコナゾール	単回	1.17 (1.16, 1.18)	1.30 (1.28, 1.32)
（200 mg QD）	反復	1.16 (1.15, 1.18)	1.25 (1.23, 1.27)
誘導剤			
エファビレンツ	単回	0.683 (0.661, 0.705)	0.554 (0.529, 0.579)
（600 mg QD）	反復	0.663 (0.640, 0.686)	0.557 (0.531, 0.584)

Source: 5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 6-9
n=100（10 名の試験を 10 回実施），カプマチニブは 400 mg の単回及び BID 反復投与

3.3.2 併用薬に対するカプマチニブの影響

- 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。

3.3.3 併用薬に対するカプマチニブの影響に関する *in vitro* 試験及びシミュレーションに基づく検討

代謝酵素やトランスポーターに関する *in vitro* 試験で，カプマチニブ又は CMN288 による明らかな阻害作用又は誘導作用が認められたものについては（2.1.2 項及び 2.1.3 項），医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 4 号，平成 30 年 7 月 23 日）及び米国のガイダンス（Guidance for Industry: In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry，2017 draft）を参照し，*in vitro* の結果と臨床用量における血漿中濃度に基づき，臨床における相互作用の可能性について検討した。

- カプマチニブが併用薬に及ぼす影響

カプマチニブによる相互作用の可能性について検討した結果をTable 5-1に，検討で用いた薬物濃度やパラメータをTable 5-3に示す。

CYP2B6 に対する誘導作用については，R 値はカットオフ基準の 0.8 以下であり，さらに静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討を行った。その結果，AUCR 値は 0.8～1.25 の範囲内であり，CYP2B6 に対する誘導作用はないと判断した。またTable 3-4で，生理学的薬物動態モデルにより同代謝酵素の基質であるブプロピオン単回投与時の薬物動態に対する影響を予測した結果，Cmax 及び AUC の 90% CI は 0.8～1.25 の範囲内で影響はみられなかった。

CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 の各代謝酵素への影響に対する R 値の検討では，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 の阻害作用，並びに，CYP2C9 に対する弱い誘導作用が示唆されたが，AUCR の検討では，CYP2C8 の阻害のみが示唆された。さらに生理学的薬物動態モデルにより，各代謝酵素の基質であるレパグリニド，ワーファリン及びオメプラゾール単回投与時の薬物動態に対する影響を予測した結果，ワーファリン及びオメプラゾールへの影響はないと考えられた。レパグリニドについては Cmax 及び AUC がそれぞれ 23%及び 39%増加すると予測されたが，大きな影響はみられなかった。したがって，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 に対して，臨床的に意義のある影響はないと考えられた。

トランスポーターに関しては，肝臓の取り込みトランスポーターである OCT1，OATP1B1，及び OATP1B3 に対する阻害作用について R 値の検討を行った。OATP1B1 及び OATP1B3 の R 値は 1.12 及び 1.13 で，カットオフ基準の 1.1 をわずかに上回った程度であった。OCT1 については本邦のガイドライン及び米国のガイダンスでカットオフ基準は提示されていないが算出した R 値は 1.03 と小さかった。したがって，OCT1，OATP1B1，及び OATP1B3 に対する臨床的に意義のある阻害は生じないと考えられた。OATP2B1 に関しては R 値の計算は行っていないが，OATP1B1 及び OATP1B3 に比べ Ki は約 4 倍であり（5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 6-1），臨床的に意義のある阻害は生じないと考えられる。MRP2 及び BSEP に関しても本邦のガイドライン及び米国のガイダンスでカットオフ基準は提示されていないが，算出した R 値はそれぞれ 1.01 及び 1.04 と小さかった。OAT1 や OAT3 については，R 値は 1.01 と小さくカットオフ基準 1.1 を下回った。したがって，MRP2，BSEP，OAT1，及び OAT2 についても臨床的に意義のある阻害は生じないと考えられた。一方，MATE1 及び MATE2K については，R 値はカットオフ基準を大きく上回り，臨床用量で阻害が生じる可能性が示唆された。

Table 3-4 CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 の基質薬剤に対するカプマチニブの影響（シミュレーション）

代謝酵素	プローブ基質	Cmax の幾何平均比(90%CI)	AUCinf の幾何平均比(90%CI)
CYP2B6	ブプロピオン	0.989 (0.986, 0.991)	0.984 (0.981, 0.987)
CYP2C8	レパグリニド	1.23 (1.20, 1.25)	1.39 (1.35, 1.43)[a)]
CYP2C9	ワーファリン	1.01 (1.01, 1.01)	1.07 (1.06, 1.07)
CYP2C19	オメプラゾール	1.10 (1.09, 1.10)	1.12 (1.11, 1.13)

Source: 5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 6-8

n = 100（10 名の試験を 10 回実施），カプマチニブ 400 mg BID 投与期間中に基質薬剤を単回投与（ブプロピオン 100 mg，レパグリニド 0.25 mg，ワーファリン 10 mg，オメプラゾール 20 mg），a): AUClast

- CMN288 が併用薬に及ぼす影響

CMN288 による相互作用の可能性についても同様に検討し結果をTable 5-2に示す。

CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，及び CYP2C19 の各代謝酵素については，R 値及び AUCR 値による検討から臨床用量では阻害作用は生じないと考えられた。

トランスポーターに関しては OCT1，OATP1B1，OATP1B3，BSEP，及び OAT1 に関する R 値は 1.00～1.01 と小さく臨床的に意義のある阻害は生じないと考えられた。MATE1 及び MATE2K については R 値はカットオフ基準を上回った。A2102 試験でのクレアチニン及び cystatin C 濃度の測定結果（2.2.3 項）とあわせて考えると，カプマチニブ及び CMN288 は，MATE1 及び MATE2K に可逆的な阻害作用を示し，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。

3.4 薬力学

カプマチニブの薬力学について，臨床試験の血漿中濃度（曝露量）と有効性及び安全性データを解析し評価した。

有効性に関しては，A2201 試験の MET エクソン 14 スキッピング変異を有する被験者を対象としたコホート 4 及び 5b の結果を用い，曝露量と盲検化された BIRC の評価に基づく BOR，DOR，PFS 及び腫瘍サイズの関係を検討した。曝露量の指標としては，母集団薬物動態モデルを用いて推定した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 及び平均濃度 Cave を用いた。

安全性に関しては，X1101，X2102，A2108，及び A2201 試験のデータを併合し，有効性と同様に Cmax 及び Cave を曝露量の指標として，高頻度でみられた有害事象（末梢性浮腫及び悪心／嘔吐）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）の関係を検討した。QT 間隔延長については，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 試験の結果を併合し，血漿中濃度と QTc の関連を検討した。

3.4.1 血漿中濃度と有効性の関係

A2201 試験のコホート 4 及び 5b を対象に，BOR（CR 又は PR）とカプマチニブの Cmax 及び Cave の関係をロジスティック回帰分析を用いて検討した。いずれのコホートでも Cmax 及び Cave の変化に対するオッズ比の 95% CI は 1 を含み，曝露量と BOR の間に明らかな関連は認められなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-6）。

DOR と Cmax 及び Cave の関係については，拡張 Cox 回帰モデルにより検討を行った。いずれのコホートにおいても，Cmax 及び Cave の変化に対するハザード比の 95% CI は 1 を含み，曝露量と DOR の間に明らかな関連は認められなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-9）。

PFS に関しても DOR と同様，Cmax 及び Cave との関係を拡張 Cox 回帰モデルにより検討した。コホート 4 では Cmax 及び Cave の上昇によりハザードが低下すると考えられ，これら曝露量の 50%増加に対し，ハザード比の推定値（95% CI）はそれぞれ 0.636（0.492，0.823）及び 0.691（0.541，0.882）であった。コホート 5b でも Cmax 及び Cave と PFS の関係について同様の傾向がみられたが，ハザード比の 95% CI は 1 を含み，明らかな関連は認められなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-10）。さらに両コホートで被験者を曝露量の中央値で 2 つのグループに分け，グループ間で PFS のカプランマイヤープロットを比較したが明らかな違いはなかった。また用量強度を曝露量の指標にしてカプランマイヤープロットによる検討も行ったが明らかな関連はなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-4.3.3 項，4.3.4 項）。

腫瘍サイズに関して，ベースラインからの最大減少率と曝露量の関係を線形モデルにより検討したが，明らかな関連はなかった。

3.4.2 血漿中濃度と安全性の関係

末梢性浮腫及び悪心／嘔吐

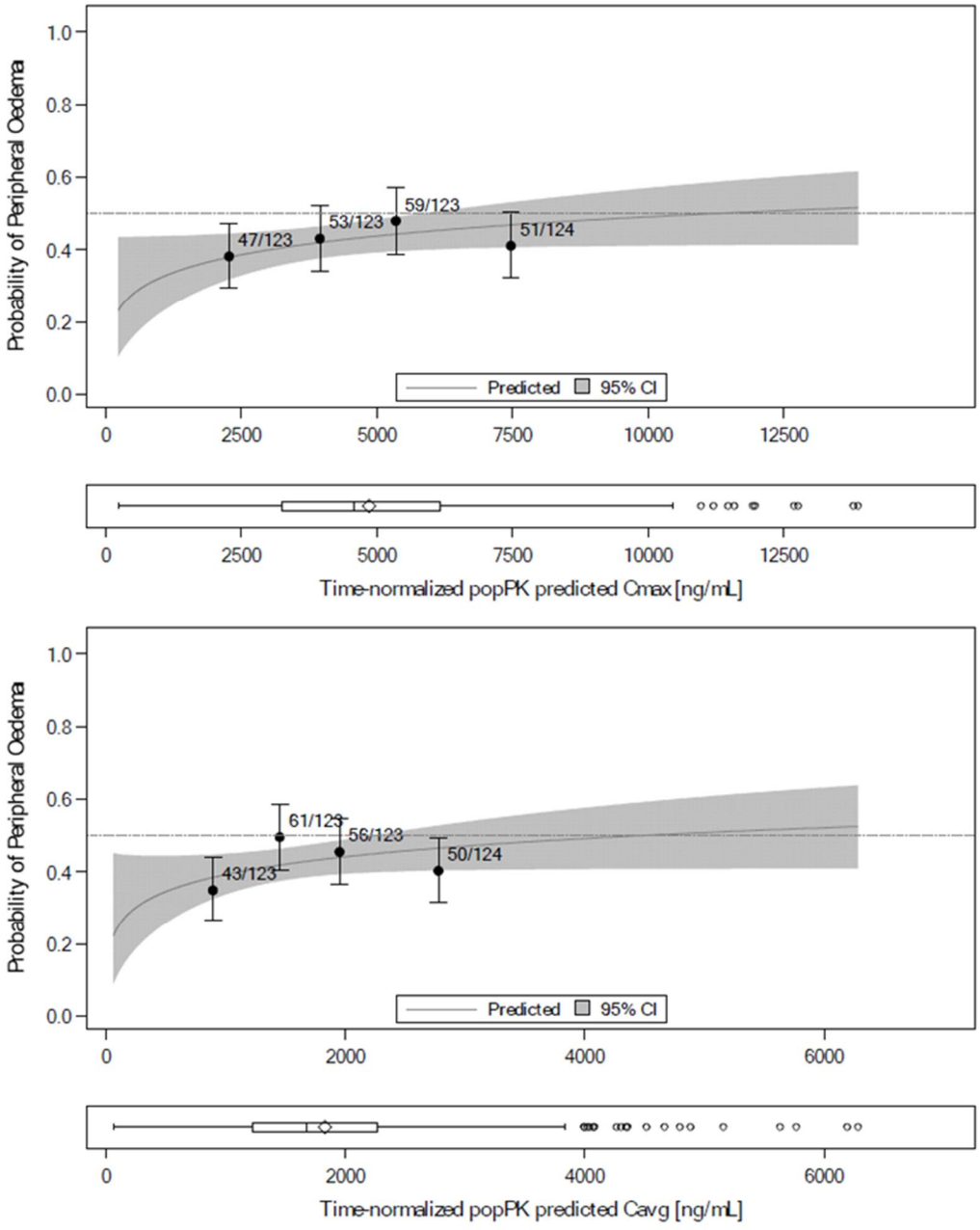
カプマチニブの Cmax 及び Cave と高頻度でみられた有害事象である末梢性浮腫及び悪心／嘔吐の関係を X1101，X2102，A2108，及び A2201 試験のデータを併合し検討した。

末梢性浮腫の発現に関して，Cmax 及び Cave と発現率の関係をロジスティック回帰分析により検討した結果をFigure 3-3に示す。図中には，被験者を曝露量の四分位数で 4 つの群に分け観察された発現率（発現例数／群の例数）を示した。また X 軸の下には曝露量の箱ひげ図も示した。Cmax 及び Cave の 50%増加に対するオッズ比（95% CI）は，それぞれ 1.133（0.997，1.286）及び 1.125（0.989，1.280）と弱い関連傾向が認められた（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-13a）。末梢性浮腫の初回発現時までの期間と，Cmax 及び Cave の関係を拡張 Cox 回帰モデルで検討したが関連はなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-12a）。

悪心／嘔吐に関して結果をFigure 3-4に示す。本解析ではカプセルの大きさによる悪心／嘔吐の影響を除くため，カプセル剤のデータは除外した。Cmax 及び Cave の 50%増加に対するオッズ比

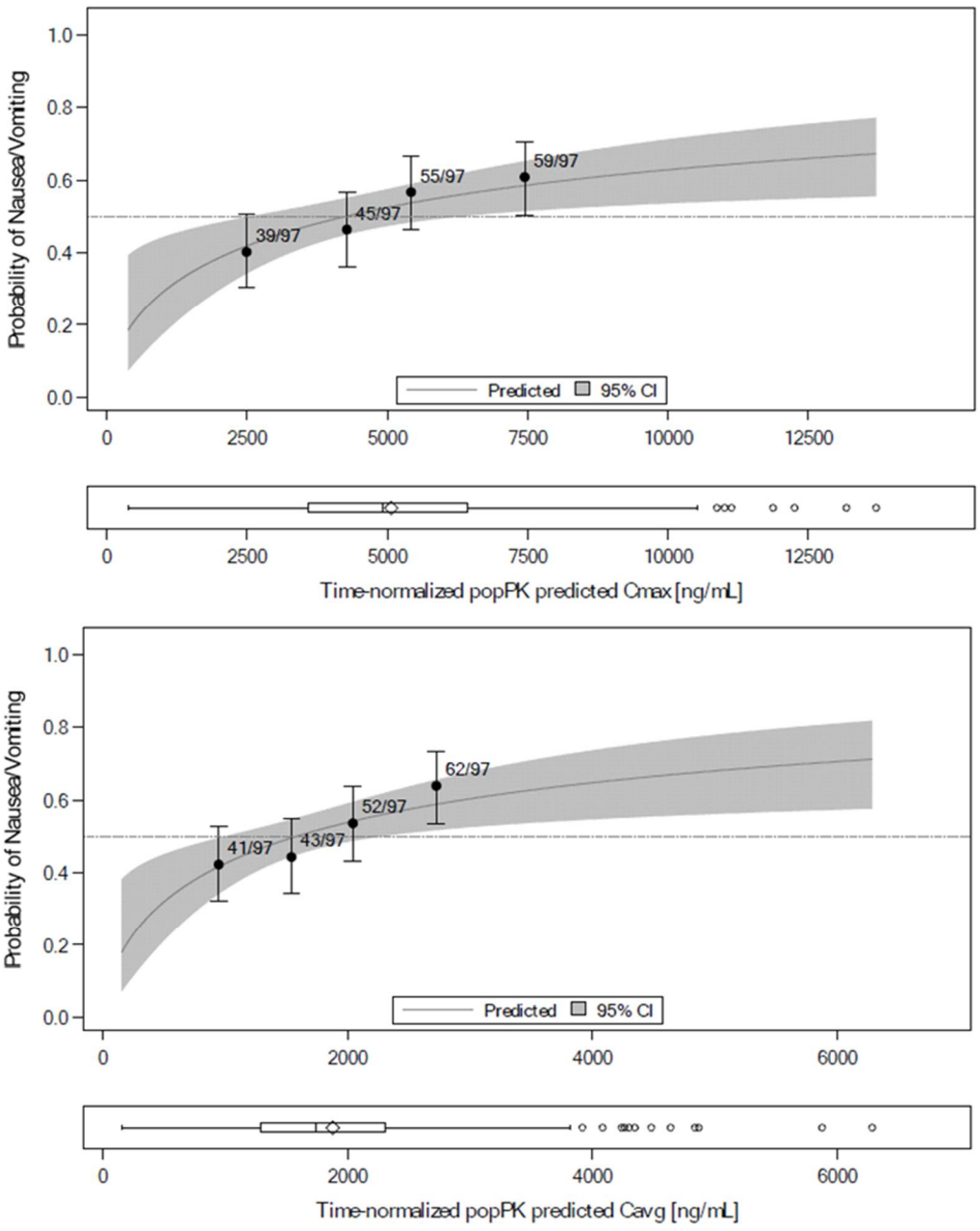
はそれぞれ 1.283（1.085，1.519）及び 1.305（1.097，1.552）で，曝露量との関連が認められた（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-14a）。また初回発現までの期間と Cmax 及び Cave の関係を，拡張 Cox 回帰モデルで検討した結果，曝露量の増加にともないハザード比が増大する傾向がみられた（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-12b）。

Figure 3-3　　曝露量と末梢性浮腫に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Figure 3-7a
上図: Cmax，下図: Cave

Figure 3-4　　曝露量と悪心／嘔吐に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Figure 3-7b
上図: Cmax，下図: Cave

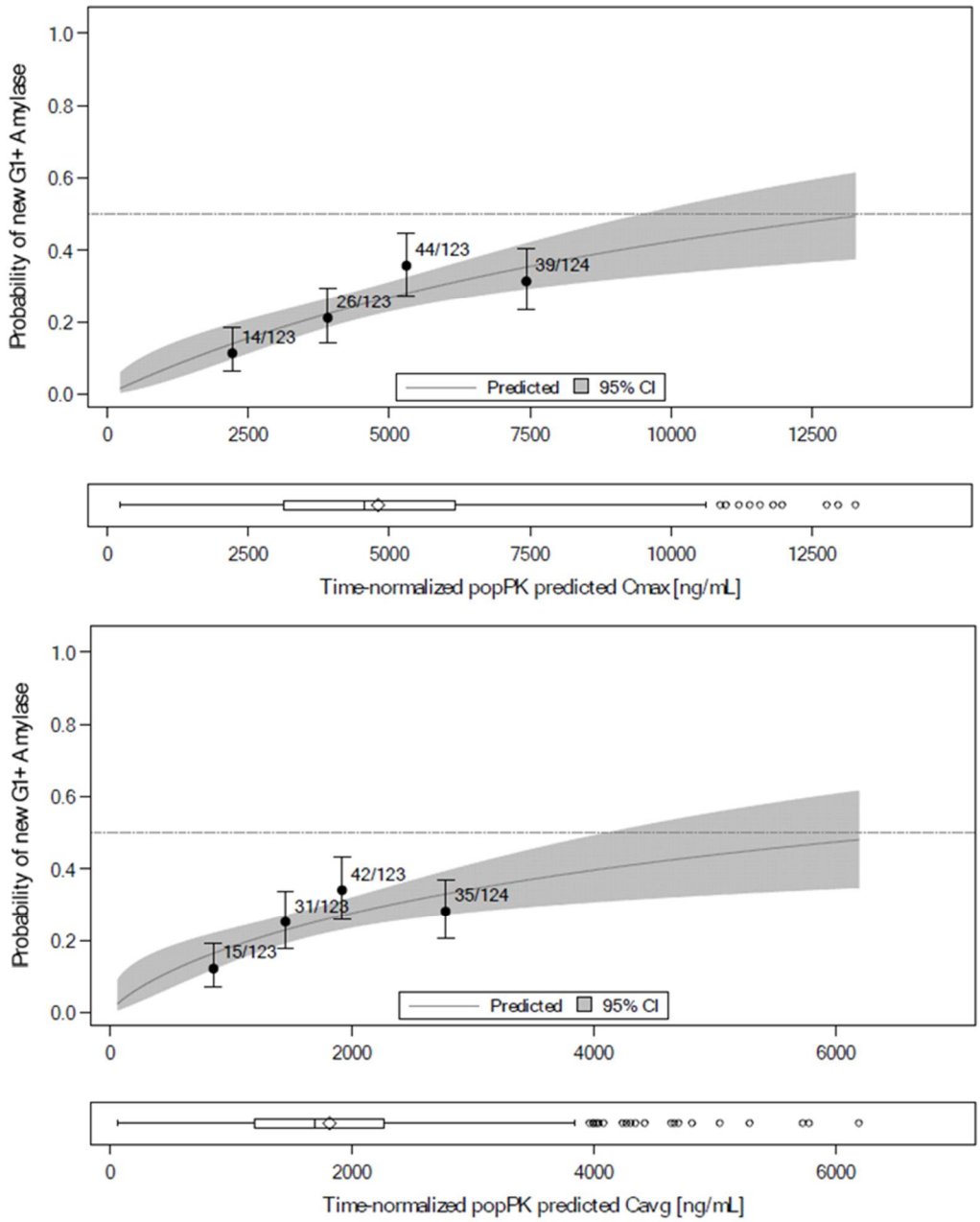
肝臓及び膵臓機能に関する検査値異常

カプマチニブの Cmax 及び Cave と，臨床的に注目すべき有害事象である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。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た。

肝機能検査値（ALT，AST，ビリルビン）について，Cmax 及び Cave との関係をロジスティック回帰分析（発現率）及び拡張 Cox 回帰モデル（初回発現時までの期間）で検討したが，関連は認められなかった（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-15a，Table 3-16a，Table 3-16b）。

膵臓の検査値であるアミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼについて，ロジスティック回帰分析により解析した結果をそれぞれFigure 3-5及びFigure 3-6に示す。Cmax 及び Cave の 50%増加に対するオッズ比は，アミラーゼで 1.503（1.257，1.796）及び 1.374（1.163，1.622），トリアシルグリセロールリパーゼで 1.342（1.123，1.604）及び 1.273（1.073，1.510）で，曝露量との関連が認められた。また初回発現時までの期間について拡張 Cox 回帰モデルで検討した。アミラーゼについては Cmax 及び Cave の 50%増加に対するハザード比は，1.241（1.072，1.437）及び 1.198（1.039，1.383）でハザードの増大がみられた。トリアシルグリセロールリパーゼについても同様の傾向がみられた（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-15a，Table 3-16a，Table 3-16b）。

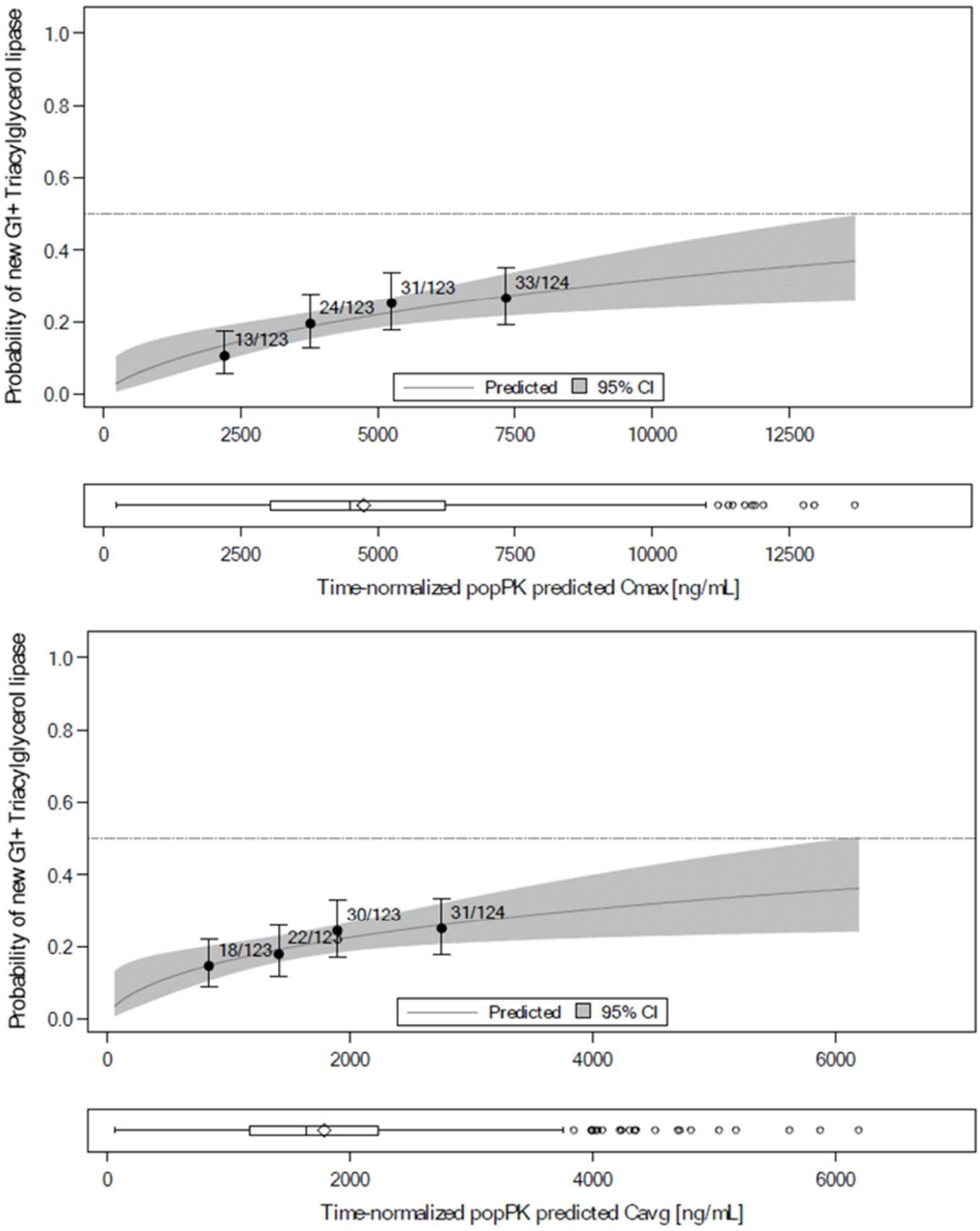
Figure 3-5　曝露量とアミラーゼ（Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化）に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Figure 3-9a

上図: Cmax，下図: Cave

Figure 3-6　曝露量とトリアシルグリセロールリパーゼ（Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化）に関するロジスティック回帰分析



Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Figure 3-9a

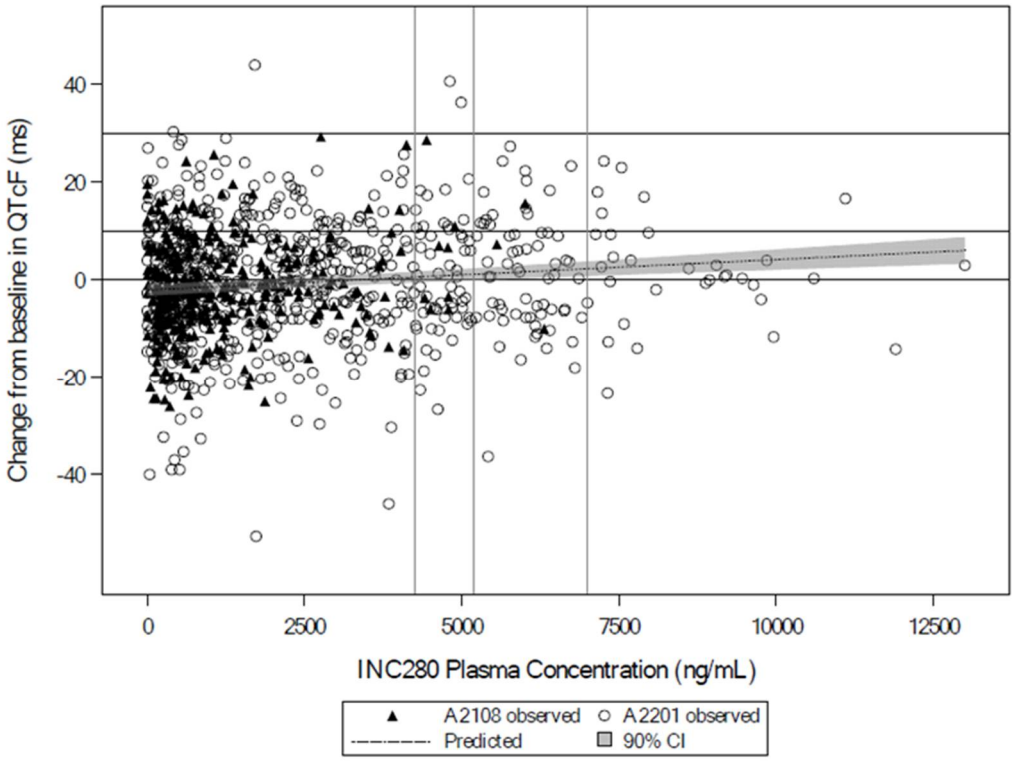
上図: Cmax，下図: Cave

QT 間隔延長

A2108 試験及び A2201 試験のデータを併合し，カプマチニブの血漿中濃度と，血漿中濃度と同じタイミングで測定した QTc の関係を評価した。心拍数の補正法については Fridericia 法を用い

た。解析は反応変数を QTcF のベースラインからの変化量とする線形混合効果モデルで行い，固定効果をベースラインでの QTcF 及び血漿中濃度，変量効果を被験者とした。血漿中濃度と QTcF の関係をFigure 3-7に示す。解析の結果，血漿中濃度に対する QTcF 延長の傾きは小さく，1000 ng/mL の濃度上昇に対し 0.62 ms の延長と考えられた（5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-18）。400 mg BID の定常状態における Cmax（平均値 5447.9 ng/mL）における延長は 1.333 ms（90% CI の上限 2.575 ms）と予測された（Table 3-5）。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の上限値 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。

Figure 3-7　血漿中濃度と QTcF の関係及びモデルによる解析結果（A2108 及び A2201 試験）



Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Figure 3-12

Table 3-5 血漿中濃度と QTcF に関する予測結果（A2108 及び A2201 試験）

定常状態での Cmax (ng/mL)*		ベースラインからの QTcF の変化 (ms)	90% CI (ms)	
			下限	上限
平均値	5447.9	1.333	0.090	2.575
25 パーセンタイル	4250.0	0.586	-0.518	1.690
中央値	5200.0	1.178	-0.031	2.388
75 パーセンタイル	6990.0	2.294	0.810	3.779

Source: 5.3.3.5-2-Exposure response report-Appendix-Table 3-19

*: A2201 試験の結果

4 特別な試験

該当なし。

5 付録

Table 5-1 カプマチニブの代謝酵素及びトランスポーターへの影響に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討

Protein		Inhibition / induction constant			DDI risk assessment		
		Parameter	Total	Unbound	R-value	R cut-off	AUCR[a)]
Metabolic enzymes							
CYP2B6	Induction	EC50 (µM)	24.7	=total	0.40	≤ 0.80	0.89
		Emax	9.59				
CYP2C8	Inhibition	Ki (µM)	0.90	0.70	1.66	≥ 1.02	1.40
CYP2C9	Inhibition	Ki (µM)	3.00	2.50	1.19	≥ 1.02	1.20
	Induction	EC50 (µM)	39.4	=total	0.80	≤ 0.80	
		Emax	2.35				
CYP2C19	Inhibition	Ki (µM)	6.10	4.50	1.10	≥ 1.02	1.13
Transporters at liver inlet (portal vein)							
OCT1	Inhibition	Ki (µM)	20.3	= total	1.03	-	-
OATP1B1	Inhibition	Ki (µM)	5.79	= total	1.12	≥ 1.1	-
OATP1B3	Inhibition	Ki (µM)	5.23	= total	1.13	≥ 1.1	-
Hepatic efflux transporters							
MRP2	Inhibition	IC50/2 (µM)	35.5	= total	1.01	-	-
BSEP	Inhibition	Ki (µM)	10.8	= total	1.04	-	-
Renal transporters							
OAT1	Inhibition	Ki (µM)	38.7	= total	1.01	≥ 1.1	-
OAT3	Inhibition	Ki (µM)	51.6	= total	1.01	≥ 1.1	-
MATE1	Inhibition	Ki (µM)	0.28	= total	2.66	≥ 1.02	-
MATE2K	Inhibition	Ki (µM)	0.29	= total	2.60	≥ 1.02	-

Protein	Inhibition / induction constant			DDI risk assessment		
	Parameter	Total	Unbound	R-value	R cut-off	AUCR[a)]

Source: 5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 8-1
a) fm: 0.47 (bupropion, CYP2B6), 0.58 (repaglinide, CYP2C8), 0.91 (warfarin, CYP2C9), 0.87 (omeprazole, CYP2C19).

Table 5-2 CMN288 の代謝酵素及びトランスポーターへの影響に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討

Protein		Inhibition / induction constant			DDI risk assessment		
		Parameter	Total	Unbound	R-value	R cut-off	AUCR[a)]
Metabolic enzymes							
CYP2B6	Inhibition	IC50/2 (μM)	24.0	= total	1.00	≥ 1.02	1.00
CYP2C8	Inhibition	Ki (μM)	2.50	= total	1.01	≥ 1.02	1.01
CYP2C9	Inhibition	Ki (μM)	4.10	= total	1.01	≥ 1.02	1.01
CYP2C19	Inhibition	IC50/2 (μM)	28.5	= total	1.00	≥ 1.02	1.00
Transporters at liver inlet (portal vein)							
OCT1	Inhibition	Ki (μM)	94.5	= total	1.00	-	-
OATP1B1	Inhibition	Ki (μM)	3.20	= total	1.01	≥ 1.1	-
OATP1B3	Inhibition	Ki (μM)	14.3	= total	1.00	≥ 1.1	-
Hepatic efflux transporters							
BSEP	Inhibition	Ki (μM)	3.12	= total	1.01	-	-
Renal transporters							
OAT1	Inhibition	Ki (μM)	27.4	= total	1.00	≥ 1.1	-
MATE1	Inhibition	Ki (μM)	0.38	= total	1.07	≥ 1.02	-
MATE2K	Inhibition	Ki (μM)	0.63	= total	1.04	≥ 1.02	-

Source: 5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 8-2
a) fm: 0.47 (bupropion, CYP2B6), 0.58 (repaglinide, CYP2C8), 0.91 (warfarin, CYP2C9), 0.87 (omeprazole, CYP2C19).

Table 5-3 カプマチニブ及び CMN288 に関する R 値及び静的薬物速度論モデル（AUCR 値）による検討で用いた 400 mg BID 投与での濃度値

Parameter	Description	Assessment method	Value (µM)
Capmatinib			
Cmax,ss,tot	Total maximal steady-state plasma concentration	Measured (Study A2201)	11.6
Cmax,ss,u	Unbound maximal steady-state plasma concentration	=fup·Cmax,ss,tot	0.464
Ch,in,tot	Total maximal hepatic inlet plasma concentration	=Cmax,ss,tot·Rb+Fa·Fg·ka·D/Qh	19.6
Ch,in,u	Unbound maximal hepatic inlet plasma concentration at steady-state	=fup·Ch,in,tot	0.689
Cgut	Maximal gut concentration	=D/MW·4000	3879
Cgut,ent	Maximal enterocyte concentration	=Fa·ka·D/Qent	31.0
CMN288			
Cmax,ss,tot	Total maximal steady-state plasma concentration	Measured (Study A2201)	2.80
Cmax,ss,u	Unbound maximal steady-state plasma concentration	=fup·Cmax,ss,tot	0.028
Ch,in,tot	Total maximal hepatic inlet plasma concentration	=Cmax,ss,tot·Rb+Fa·Fg·ka·D/Qh	2.80
Ch,in,u	Unbound maximal hepatic inlet plasma concentration at steady-state	=fup·Ch,in,tot	0.028
Cgut	Maximal gut concentration	=D/MW·4000	NA
Cgut,ent	Maximal enterocyte concentration	=Fa·ka·D/Qent	NA

Source: 5.3.2.2-22-DMPK R1701418-Table 8-3

fup: unbound fraction in plasma; ka: first order absorption rate constant; MW: molecular weight; Qent: enterocyte blood flow; Qh: hepatic blood flow; Rb: blood cell to plasma concentration ratio.
Parameters used: fup (capmatinib)=0.108, fub (capmatinib)=0.04, Fa=0.8, Fg=1, ka=0.012 min-1, D=400 mg, Qh=1.45 L/min, Rb=1.14, MW (capmatinib)=412.43 g/mol, Qent=0.3 L/min. fup (CMN288)<0.01. For metabolite CMN288, Ch and Cgut are assumed to be equivalent to their systemic Cmax values.

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 3
略号一覧 5
用語の定義一覧 8
1 背景及び概観 9
1.1 有効性評価の計画 9
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 9
1.1.2 その他の情報源 12
1.2 有効性の評価方法 13
1.2.1 評価項目 13
1.2.2 解析対象 15
1.2.3 統計方法 15
1.2.4 部分集団の検討 17
1.2.5 被験者数の設定根拠 17
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 非対照試験 17
2.2 その他の情報源（リアルワールドエビデンス，X2401 試験） 17
3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
3.1 試験対象集団 19
3.1.1 選択・除外基準 19
3.1.2 被験者の内訳 19
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 20
3.1.4 曝露状況 25
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 25
3.2.1 A2201 試験 25
3.2.2 X2102 試験 38
3.3 部分集団における結果の比較 38
3.3.1 日本人での有効性成績 38
3.3.2 その他の部分集団での検討 40
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 41
4.1 用法・用量の検討 41
4.1.1 MTD 又は安全性が確認された最高用量の決定 41
4.1.2 用量－反応関係 42
4.1.3 曝露－反応関係 42

4.1.4 部分集団での検討 42
5 効果の持続，耐薬性 42
5.1 効果の持続 42
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 43

表一覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料） 9
Table 1-2 コホートごとの MET 遺伝子増幅及び変異状態（A2201 試験） 11
Table 1-3 DOR 及び PFS のデータの取扱い（A2201 試験） 14
Table 3-1 被験者の内訳（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 20
Table 3-2 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 21
Table 3-3 疾患特性（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 22
Table 3-4 前治療（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 24
Table 3-5 BIRC 判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 26
Table 3-6 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR） 28
Table 3-7 治験責任医師判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 30
Table 3-8 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR） 31
Table 3-9 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく TTR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 32
Table 3-10 Kaplan-Meier 法で推定した PFS（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 33
Table 3-11 Kaplan-Meier 法で推定した OS（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 36
Table 3-12 BIRC 判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験，コホート 4，FAS-日本人） 39

図一覧

Figure 1-1 試験デザイン（A2201 試験） 12
Figure 3-1 被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS） 27
Figure 3-2 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 4，FAS – Confirmed CR or PR） 29

Figure 3-3 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 3-4 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS） 34
Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS） 35
Figure 3-6 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS） 36
Figure 3-7 Kaplan-Meier 法で推定した OS 曲線（A2201 試験，コホート 5b，FAS） 37
Figure 3-8 部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，コホート 4，FAS） 40
Figure 3-9 部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，コホート 5b，FAS） 41

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 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本書では，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を示す。有効性の評価資料は，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，並びに 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 試験とした。A2201 試験（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）及び X2102 試験では，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対する結果を中心に提示した。さらに，[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の観察研究（X2401 試験）を実施し，その他の情報源として 2.2 項に提示した。

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料）

試験番号	開発の相/デザイン	対象 a)	有効性解析対象（名） b)	治験薬/投与量/投与経路	投与期間	主要評価項目
A2201 (国際共同) (5.3.5.2-1)	第 II 相 非盲検，非対照，多施設	MET 制御異常を有する IIIb 期又は IV 期 NSCLC 患者	334 [45]	INC280 400 mg BID (錠剤) 経口	固定せず c)	BIRC 判定に基づく ORR
		コホート 4：全身性抗腫瘍療法による治療歴が 1 又は 2 ラインの MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（二次又は三次治療）	69 [11]			
		コホート 5b：全身性抗腫瘍療法による治療歴がない MET 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者（一次治療）	28 [2]			
X2102 (外国) (5.3.5.2-2)	第 I 相 非盲検，用量漸増，投与拡大，多施設	MET 制御異常を有する進行固形がん患者	<用量漸増期> 計 38 カプセル: 25 (100～450 mg), 8 (600 mg) 錠剤: 5 (400 mg), <拡大期> 錠剤: 93 d) (400 mg)	<用量漸増期> INC280 100, 200, 250, 350, 450, 600 mg BID (カプセル) INC280 400 mg BID (錠剤) <拡大期> INC280 400 mg BID (錠剤) 経口	固定せず c)	MTD / 安全性が確認された最高用量

a) 本書では MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の結果を提示

b) [ ] 全体のうちの日本人の被験者数

c) 疾患進行，許容できない毒性が発現，被験者又は治験責任医師の判断による投与中止，被験者の追跡不能又は死亡等の理由による中止まで投与を継続

d) 93 名中 NSCLC 患者は 55 名で，このうち MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者は 4 名
A2201 試験：主要解析（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日），MTD: 最大耐容量, BID: 1 日 2 回

A2201 の試験デザイン

本試験は，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患者を，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 1-2）。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入れ可能とした。各コホートに組み入れられた被験者は，1 日 2 回，21 日を 1 サイクルとしてカプマチニブ錠 400 mg を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。カプマチニブの投与を中止した場合は，カプマチニブの最終投与 30 日後に安全性の追跡調査を行い，BIRC（盲検化された独立画像判定機関）判定で PD（進行）が認められなかった被験者は 6 週ごとに腫瘍及び PRO（患者報告アウトカム）を評価した。また PD が認められた被験者は 3 ヵ月ごとに生存状況の追跡調査を行うこととした。

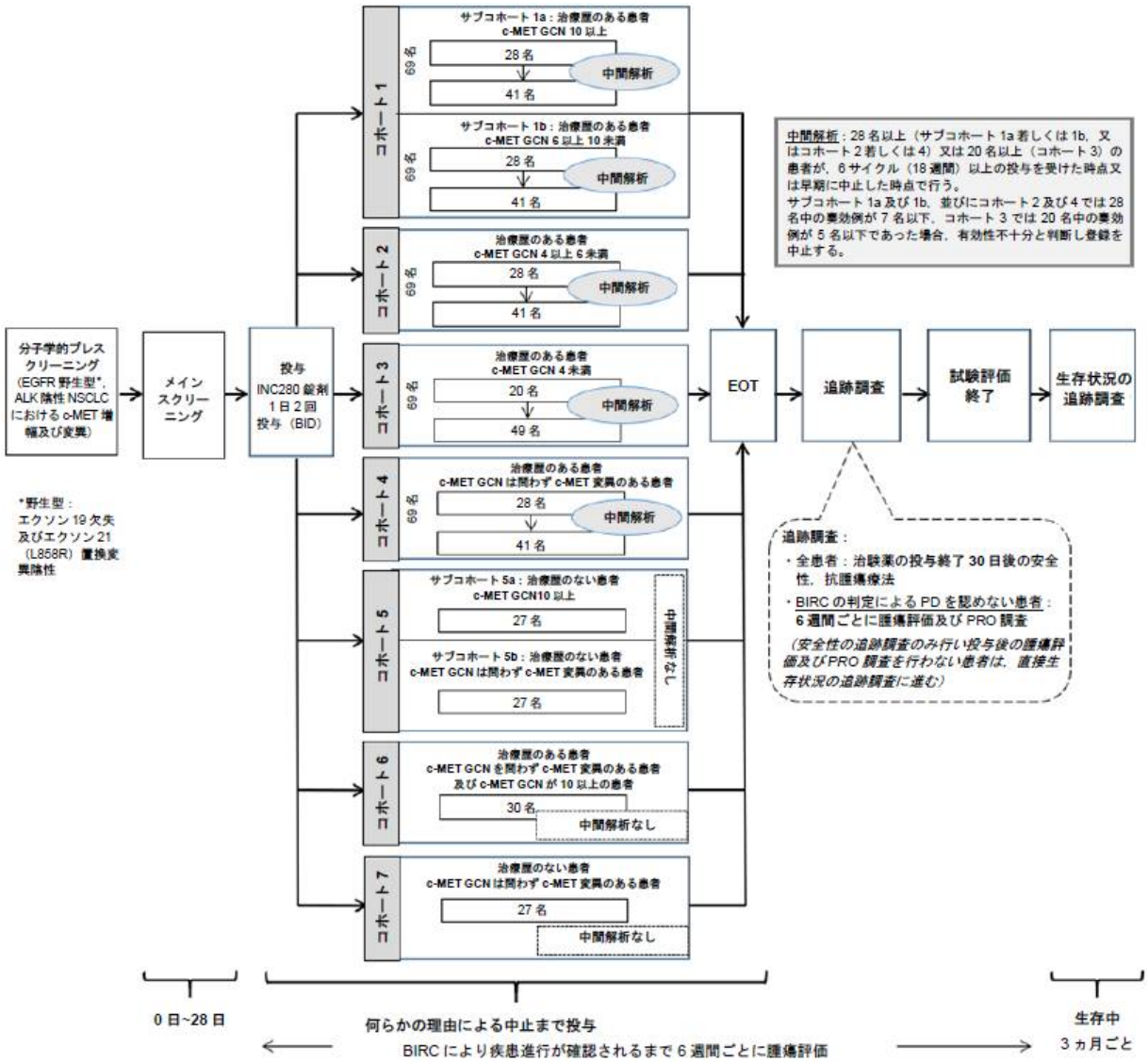
本試験のコホート 1a～4 では成功確率に基づく無益性の中間解析を行った。その結果，コホート 1b，2，及び 3 は無益性基準に合致したため，患者の組入れを中止した。コホート 1a 及び 4 は患者の組入れを継続するとともに，治験実施計画書を改訂し（改訂 5），同様の対象集団での安全性及び有効性データの収集を主な目的とするコホート 6 を追加した。コホート 6 の対象は，コホート 1a 及び 4 の対象のうちカプマチニブを二次治療として投与する患者とした。さらに，予備的解析の結果，コホート 5b の全身性抗腫瘍療法歴なしの MET 遺伝子変異陽性患者での有望な有効性が示されたことから，治験実施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

主要解析はコホートごとに独立して実施し，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。しかしながら，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）で実施した。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。なお，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 では被験者の組入れはなかった。

Table 1-2 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

Figure 1-1　　試験デザイン（A2201 試験）



BIRC＝盲検化された独立画像判定機関，EOT＝投与終了，GCN＝遺伝子コピー数，PRO＝患者報告アウトカム

1.1.2　　その他の情報源

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，転帰等）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）を実施した。

米国 5 施設，欧州 3 施設，韓国 2 施設，及び日本 1 施設から 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。

本試験には，18 歳以上で，進行又は転移性の EGFR 遺伝子野生型で MET 遺伝子変異（MET エクソン 14 スキッピング変異）又は増幅（GCN 6 以上又は MET 遺伝子シグナル数の平均比 2.2 以

上）を有する IIIb 期又は IV 期 NSCLC 患者を含めた。また，MET 阻害剤により治療された患者数が全体の 50%を超えないように調整した。なお，本観察研究のデータ収集の終了時点（20[redacted]年[redacted]月）で MET 阻害剤はいずれの国でも承認されておらず，臨床試験等での使用に限られており，カプマチニブを投与された患者は含まれなかった。MET 阻害剤としては cabozantinib, crizotinib, emibetuzumab, ficlatuzumab, foretinib, glesatinib, merestinib, onartuzumab, rilotumumab, SAR125844, sitravatinib, tepotinib, tivantinib が含まれた。

1.2 有効性の評価方法

本項では，有効性の評価の上で重要な試験である A2201 試験の有効性の評価方法を示す。

1.2.1 評価項目

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（完全奏効）又は PR（部分奏効）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。

主要評価項目は BIRC 判定に基づく ORR（奏効率）とした。ま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。なお探索的評価項目として，PRO を評価した。

1.2.1.1 主要評価項目

主要評価項目は，BIRC 判定に基づく ORR とした。ORR は，BIRC 判定に基づく最良総合効果で奏効（CR 又は PR）が確定された被験者の割合とした。

1.2.1.2 主な副次評価項目

BIRC 判定に基づく DOR

奏効が確定された被験者での，奏効が最初に確認された日から RECIST v1.1 に基づく画像上の PD が初めて確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。イベントが認められなかった被験者は，最終の適切な腫瘍評価日で打ち切りとした。また，DOR のデータの取扱いは Table 1-3 に示した。

Table 1-3 DOR 及び PFS のデータの取扱い（A2201 試験）

- ベースライン評価がない場合はカプマチニブの初回投与日をもって打ち切りとする。
- 次の腫瘍評価日以前に PD となった場合は，PD が確認された日をイベントとする。
- 規定の評価を 1 回欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，PD 又は死亡が確認された日をイベントとする。
- 規定の評価を 2 回以上欠測した後に PD 又は死亡が確認された場合は，欠測前の最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとする。
- データカットオフ日で PD 又は死亡が確認されていない被験者は，データカットオフ日以前で最後に評価可能な腫瘍評価が行われた日をもって打ち切りとする。
- RECIST に基づく画像上の PD が確認されない疾患進行による投与中止はイベント又は打ち切りの判断の際に考慮しない。
- 新たな抗腫瘍療法の開始はイベント又は打ち切りの判断の際に考慮しない。

1.2.1.3 副次評価項目

治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR

主要評価項目及び主な副次評価項目と同じ定義とした。

BIRC 及び治験責任医師判定に基づく TTR

カプマチニブの初回投与日から奏効（CR 又は PR）（後に確定）が最初に得られた日までの期間とした。確定した奏効が認められなかった被験者は，最後の追跡調査時点（PFS イベントありの場合）又は最終の適切な腫瘍評価日（PFS イベントなしの場合）で打ち切りとした。

BIRC 及び治験責任医師判定に基づく DCR

最良総合効果が CR，PR，又は SD（Non-CR/Non-PD を含む）とされた被験者の割合とした。

BIRC 及び治験責任医師判定に基づく PFS

カプマチニブの初回投与日から RECIST v1.1 に基づく画像上の PD が最初に確認された日又は死亡日（死因は問わない）のいずれか早い時点までの期間とした。また，PFS のデータの取扱いは Table 1-3 に示した。

OS

カプマチニブの初回投与日から死亡日（死因は問わない）までの期間とした。データカットオフ日時点で生存していた又は追跡不能であった被験者は，データカットオフ日前の最終連絡日で打ち切りとした。

1.2.1.4 探索的評価項目

PRO

肺癌患者の QOL を評価するため，患者の症状・身体機能及び QOL の指標として EORTC QLQ-C30 及びその肺癌用の質問票（LC13），並びに医療技術の経済評価のための QOL 質問票（EQ-5D-5L）を用いて，PRO を評価した。

1.2.2 解析対象

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。

1.2.3 統計方法

1.2.3.1 主要評価項目

1.2.3.1.1 中間解析

二次又は三次治療のコホート 1a～4 では成功確率（POS：中間解析結果を基に算出した主要解析で肯定的な結論に至る確率）に基づく無益性の中間解析を行った。コホート 5a，5b，6，及び 7 では中間解析を計画しなかった。POS の計算には事前平均を 25%とする最小情報事前ベータ分布を用い，POS = Prob［最終的な ORR ≥ 35% | x,n］（x：中間解析に用いられた被験者数，n：奏効例数）とした。中間解析は 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）以上の投与を完了した又は早期に中止した時点で行うこととした。コホート 1a，1b，2，及び 4 では 28 名のうち奏効例が 7 名以下，コホート 3 では 20 名のうち奏効例が 5 名以下であった場合に有効性不十分と判断し，登録を中止する計画とした。

無益性に関する中間解析の結果，二次又は三次治療コホートのうち GCN が 10 未満の MET 遺伝子増幅が対象のコホート 1b，2，及び 3 は無益性基準（POS が 10%未満）に合致したため組入れを中止した。また MET 遺伝子変異陽性が対象のコホート 4 及び GCN が 10 以上の MET 遺伝子増幅が対象のコホート 1a は無益性基準に合致しなかったため組入れを継続した。

1.2.3.1.2 主要解析

主要解析は，コホート 1a～5b，6 及び 7 の各コホート（コホート 1a～4 では無益性により中止されなかった場合）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，FAS を対象として実施することとした。しかし，コホート 4 及びコホート 5b 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。また同データカットオフ日で無益性基準に合致したコホート 1b，2，3 の主要解析も実施した（A2201 試験 治験総括報告書参照）。コホー

ト 1a，5a，6，7 については上記の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。

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。なお，コホート 6 では仮説検定を計画しなかった。

コホート 1a～4

中間解析の結果に基づき試験継続となったコホートでは主要解析を行うこととした。主要解析では，成功基準を ORR の点推定値が 35%以上で，進行性 NSCLC 患者に対する二次又は三次治療のこれまでの成績 [de Marinis and Grossi 2008，Weiss and Stinchcombe 2013] を踏まえ 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 にて検定した。

コホート 5a，5b，7

主要解析では，成功基準を ORR の点推定値が 55%以上で，進行性 NSCLC 患者に対する一次治療のこれまでの成績 [Scagliotti et al. 2008，Zhou et al. 2011] を踏まえ 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 にて検定した。

1.2.3.2 副次評価項目

DCR

DCR を推定し，正確な 95% CI とともにコホートごとに提示した。

DOR

Kaplan-Meier 法を用いて DOR を図示するとともに，DOR の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の DOR 率，並びにそれぞれの 95%CI をコホートごとに提示した。

TTR

TTR の記述統計量を算出した。また Kaplan-Meier 法を用いて TTR を図示するとともに，TTR の中央値並びに 95%CI をコホートごとに提示した。

PFS

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を図示するとともに，PFS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の PFS 率，並びにそれぞれの 95%CI をコホートごとに提示した。

OS

Kaplan-Meier 法を用いて OS を図示するとともに，OS の中央値，25 及び 75 パーセンタイル値，各時点の OS 率，並びにそれぞれの 95%CI をコホートごとに提示した。

1.2.4 部分集団の検討

コホート 4 及び 5b では，以下のベースラインの背景因子別に BIRC 判定に基づく ORR，DOR，PFS を要約した。

- 年齢（65 歳未満，65 歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種（白人，アジア人，その他）
- ECOG PS（0 vs. ≥1）

さらに被験者背景並びに ORR について日本人部分集団での集計を行い，本書で提示した。

1.2.5 被験者数の設定根拠

コホート 1a～4 のいずれも中間解析の時点で無益性による中止がなかった場合，目標登録例数はコホート 1a～4 で各 69 名，コホート 5a，5b で各 27 名，コホート 6 で約 30 名，コホート 7 で約 27 名とした。以下にコホート 4 及び 5b における設定根拠を記載した。

コホート 4

コホートに登録された被験者が 69 名の場合，真の ORR が 35%と仮定すると主要解析で肯定的な結論に到達する確率は 44%以上であり，真の ORR が 45%以上と仮定すると 90%超であった。

コホート 5b

コホートに登録された被験者が 27 名の場合，真の ORR が 55%と仮定すると主要解析で肯定的な結論に到達する確率は 55%以上であり，真の ORR が 60%と仮定すると 75%以上であった。

2 個々の試験結果の要約

2.1 非対照試験

有効性の評価対象とした 2 試験の結果の要約は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

2.2 その他の情報源（リアルワールドエビデンス，X2401 試験）

MET 制御異常を有する NSCLC 患者の診療記録が 211 名分収集され，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を以下に示す。

- MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の年齢（中央値）は 73 歳であり，これまでに報告されているとおり一般的な NSCLC 患者（60 歳以下）と比べて高かった [Schrock et al. 2016，Awad et al. 2019]。

- 性別について MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に特有の偏りはみられなかった（男性 50.3%，女性 49.7%）。
- MET 遺伝子変異陽性の NSCLC は，喫煙歴（あり：56.1%，なし：40.8%）や腫瘍の組織型（腺癌：75.8%，扁平上皮癌：5.1%）によらず発症すると考えられた。
- 初診時に MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の 32.4%が脳転移を，59.3%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，それ以外のドライバー遺伝子変異（EML-4-ALK，ROS1，HER2 exon 20 insertion）と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，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の 61%では PD-L1 が高発現（≥ 50%）していた。

本試験の結果から，MET 遺伝子変異の予後又は予測因子としての役割について以下の知見が得られた。X2401 試験の結果の詳細は [5.3.5.4-1-X2401 試験] に示す。

既存治療により治療された 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 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。

- 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（5.3.5.4-1-X2401 試験-Table 7）。

さらに，以下の部分集団解析の結果から 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。

- 一次治療として白金製剤を含む化学療法を投与された患者（86 名）では，ORR は 25.6%，PFS の中央値（95% CI）は 5.1 ヵ月（3.3 ヵ月, 6.9 ヵ月）であった。一方，一次治療として免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者（17 名）では，ORR は 35.3%，PFS の中央値（95% CI）は 2.6 ヵ月（1.0 ヵ月, 6.9 ヵ月）であった。
  MET 阻害剤を未投与の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者において，OS の中央値（95% CI）は，一次治療として白金製剤を含む化学療法を投与された患者（61 名）で 9.1 ヵ月（7.5 ヵ月, 18.9 ヵ月），免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者（12 名）で 18.4 ヵ月（1.5 ヵ月, 18.4 ヵ月）であった（5.3.5.4-1-X2401 試験- Table 8～10）。
- 二次又は三次治療で化学療法を投与された患者（22 名）では，ORR は 13.6%，PFS の中央値（95% CI）は 2.8 ヵ月（1.2 ヵ月, 5.0 ヵ月）であった。一方，二次又は三次治療で免疫チェッ

クポイント阻害剤を投与された患者（24 名）では，ORR は 16.7%，PFS の中央値（95% CI）は 3.1 ヵ月（1.9 ヵ月, 4.1 ヵ月）であった。

MET 阻害剤を未投与の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者において，OS の中央値（95% CI）は，二次又は三次治療として化学療法単剤を投与された患者（16 名）で 13.2 ヵ月（3.0 ヵ月, 42.7 ヵ月），免疫チェックポイント阻害剤を投与された患者（9 名）で 11.9 ヵ月（2.1 ヵ月, NE）であった（5.3.5.4-1-X2401 試験- Table 8～10）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

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。なお，X2102 試験については，MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者の成績のみを 3.2.2 項に提示した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準

有効性の評価に用いた 2 試験の詳細な選択・除外基準は，2.7.6 個々の試験のまとめ及び第 5 部に添付した各試験の治験総括報告書に示した。

A2201 試験

本試験では，1 又は 2 ラインの全身治療で疾患進行又は不耐容が確認された，あるいは全身治療歴がない，EGFR 遺伝子変異陰性（エクソン 19 欠失及びエクソン 21［L858R］置換変異陰性），ALK 遺伝子転座陰性で，進行性又は転移性の IIIb 期又は IV 期の NSCLC 患者を対象とした。

プレスクリーニングとして，中央検査機関で FISH 法を用いて測定した GCN により MET 増幅状態並びに RT-PCR により MET 変異を検査した。各コホートの対象患者は Table 1-2 に示した。

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 非対照試験（A2201 試験）

データカットオフ日（2019 年 4 月 15 日）時点で，カプマチニブを少なくとも 1 回投与されたコホート 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った。投与を中止した被験者の主な中止理由は，コホート 4，コホート 5b のいずれでも，病勢進行（コホート 4：55.1%，コホート 5b：39.3%，以下同順）が最も多く，次いで有害事象（20.3%，21.4%）であった。

Table 3-1 被験者の内訳（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69 n (%)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28 n (%)	All subjects[1] N=334 n (%)
Treatment phase			
Ongoing[2]	8 (11.6)	9 (32.1)	48 (14.4)
Discontinued from treatment phase	61 (88.4)	19 (67.9)	286 (85.6)
Entered post-treatment follow-up	22 (31.9)	6 (21.4)	84 (25.1)
Entered survival follow-up	30 (43.5)	10 (35.7)	167 (50.0)
Discontinued from study	9 (13.0)	3 (10.7)	35 (10.5)
Primary reason for discontinuation from treatment phase			
Adverse event	14 (20.3)	6 (21.4)	52 (15.6)
Death	0	0	2 (0.6)
Physician decision	5 (7.2)	2 (7.1)	22 (6.6)
Progressive disease	38 (55.1)	11 (39.3)	196 (58.7)
Protocol deviation	0	0	1 (0.3)
Subject/guardian decision	4 (5.8)	0	13 (3.9)
Post-treatment follow-up			
Ongoing[2]	3 (4.3)	2 (7.1)	8 (2.4)
Discontinued from post-treatment follow-up	19 (27.5)	4 (14.3)	76 (22.8)
Entered survival follow-up after discontinuation from post-treatment follow-up	12 (17.4)	2 (7.1)	49 (14.7)
Discontinued from study	7 (10.1)	2 (7.1)	27 (8.1)
Primary reason for discontinuation from post-treatment follow-up			
Adverse event	2 (2.9)	0	3 (0.9)
Death	0	0	1 (0.3)
Lost to follow-up	0	0	1 (0.3)
Physician decision	4 (5.8)	1 (3.6)	17 (5.1)
Progressive disease	13 (18.8)	3 (10.7)	43 (12.9)
Subject/guardian decision	0	0	11 (3.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-1.2

[1] All subjects include subjects from Cohorts 1-6

[2] Subjects ongoing at the time of the data cut-off

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 非対照試験（A2201 試験）

年齢の中央値（範囲）はコホート 4 で 71.0（49.0～90.0）歳，コホート 5b で 71.0（57.0～86.0）歳であり，それぞれ 34.8%，39.3%の被験者が 75 歳以上であった。女性の割合はコホート 4 で 58.0%，コホート 5b で 64.3%であった。また，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%であった。人種はコホート 4，コホート 5b のいずれでも 70%以上の

被験者が白人であり，次いでアジア人の割合がコホート 4 で 27.5%，コホート 5b で 14.3%と高かった。

Table 3-2 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

Demographic variable	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	All subjects[1] N=334
Age (years)			
n	69	28	334
Mean (SD)	71.0 (8.32)	72.4 (7.02)	64.9 (10.12)
Median	71.0	71.0	66.0
Minimum, Maximum	49.0, 90.0	57.0, 86.0	33.0, 90.0
Age category (years)-n (%)			
<65	14 (20.3)	3 (10.7)	143 (42.8)
≥ 65 to <75	31 (44.9)	14 (50.0)	137 (41.0)
≥ 75 to <85	20 (29.0)	10 (35.7)	47 (14.1)
≥ 85	4 (5.8)	1 (3.6)	7 (2.1)
Sex-n (%)			
Female	40 (58.0)	18 (64.3)	137 (41.0)
Male	29 (42.0)	10 (35.7)	197 (59.0)
Race-n (%)			
Asian	19 (27.5)	4 (14.3)	81 (24.3)
Black	0	0	2 (0.6)
Caucasian	49 (71.0)	24 (85.7)	248 (74.3)
Native American	1 (1.4)	0	2 (0.6)
Unknown	0	0	1 (0.3)
Ethnicity-n (%)			
Chinese	2 (2.9)	0	9 (2.7)
East Asian	4 (5.8)	1 (3.6)	20 (6.0)
Hispanic or Latino	2 (2.9)	1 (3.6)	23 (6.9)
Japanese	11 (15.9)	2 (7.1)	45 (13.5)
Mixed Ethnicity	2 (2.9)	0	4 (1.2)
Russian	1 (1.4)	4 (14.3)	10 (3.0)
South Asian	1 (1.4)	0	2 (0.6)
Southeast Asian	0	0	1 (0.3)
West Asian	0	0	5 (1.5)
Other	35 (50.7)	18 (64.3)	178 (53.3)
Unknown	11 (15.9)	2 (7.1)	37 (11.1)
ECOG performance status-n (%)			
0	16 (23.2)	7 (25.0)	98 (29.3)
1	52 (75.4)	21 (75.0)	235 (70.4)

Demographic variable	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	All subjects[1] N=334
≥ 2	1 (1.4)	0	1 (0.3)
Smoking history-n (%)			
Never smoked	40 (58.0)	18 (64.3)	104 (31.1)
Ex-smoker	27 (39.1)	9 (32.1)	193 (57.8)
Current smoker	2 (2.9)	1 (3.6)	37 (11.1)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.1

[1] All subjects include subjects from Cohorts 1-6.

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%といずれも高かった。また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%）であり，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。初回診断からカプマチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）はコホート 4 で 11.1（1.6～176.4）ヵ月，コホート 5b で 2.2（0.6～80.8）ヵ月であった。

Table 3-3 疾患特性（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	All subjects[1] N=334
Histology/cytology -n (%)			
Adenocarcinoma	53 (76.8)	25 (89.3)	274 (82.0)
Undifferentiated carcinoma	1 (1.4)	0	7 (2.1)
Squamous cell carcinoma	6 (8.7)	2 (7.1)	31 (9.3)
Adenosquamous cell carcinoma	2 (2.9)	0	5 (1.5)
Large cell carcinoma	1 (1.4)	0	6 (1.8)
Carcinosarcoma	1 (1.4)	0	3 (0.9)
Other	5 (7.2)	1 (3.6)	8 (2.4)
Metastatic site of cancer -n (%)			
Adrenal	11 (15.9)	6 (21.4)	71 (21.3)
Bone	41 (59.4)	16 (57.1)	151 (45.2)
Brain	9 (13.0)	3 (10.7)	89 (26.6)
Liver	16 (23.2)	4 (14.3)	65 (19.5)
Lung	0	1 (3.6)	1 (0.3)
Lymph node	46 (66.7)	16 (57.1)	240 (71.9)
None	1 (1.4)	0	1 (0.3)
Other	54 (78.3)	20 (71.4)	246 (73.7)
Number of metastatic sites [2] -n (%)			
0	1 (1.4)	0	1 (0.3)
1	5 (7.2)	3 (10.7)	31 (9.3)

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	All subjects[1] N=334
2	10 (14.5)	11 (39.3)	69 (20.7)
3	14 (20.3)	3 (10.7)	66 (19.8)
>3	39 (56.5)	11 (39.3)	167 (50.0)
Stage at initial diagnosis –n (%)			
IA	2 (2.9)	0	11 (3.3)
IB	4 (5.8)	2 (7.1)	14 (4.2)
IIA	3 (4.3)	0	11 (3.3)
IIB	7 (10.1)	2 (7.1)	16 (4.8)
IIIA	2 (2.9)	2 (7.1)	37 (11.1)
IIIB	9 (13.0)	5 (17.9)	34 (10.2)
IV	42 (60.9)	17 (60.7)	210 (62.9)
Missing	0	0	1 (0.3)
Time since initial diagnosis of primary site to the first study treatment (months)			
n	69	28	334
Mean (SD)	17.4 (24.65)	9.4 (16.56)	16.7 (19.25)
Median	11.1	2.2	11.3
Minimum, Maximum	1.6, 176.4	0.6, 80.8	0.6, 176.4
Stage at study entry -n (%)			
IIIB	2 (2.9)	0	6 (1.8)
IV	67 (97.1)	28 (100)	328 (98.2)
Number of target lesions at baseline based on BIRC assessment-n (%)			
0	1 (1.4)	0	10 (3.0)
1	25 (36.2)	9 (32.1)	91 (27.2)
2	23 (33.3)	7 (25.0)	105 (31.4)
3	13 (18.8)	5 (17.9)	74 (22.2)
4	5 (7.2)	5 (17.9)	35 (10.5)
5	2 (2.9)	2 (7.1)	19 (5.7)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.2

[1] All subjects include subjects from Cohorts 1-6

[2] Using metastatic sites as collected in CRF page of diagnosis and extent of cancer.
Some metastatic sites are grouped together (Adrenal, Lymph nodes, Bone, Brain sites).

コホート 4 で進行性 NSCLC に対し 1 ラインの前治療を受けていた被験者数は 51 名（73.9%）であり，2 ラインが 16 名（23.2%），3 ラインが 2 名（2.9%）であり，大部分（88.4%）の被験者が一次治療として白金製剤を含む化学療法による治療を受けていた。コホート 5b では 3 名が Adjuvant/Neoadjuvant として前治療を受けたがいずれも 12 ヵ月以内の再発はなく，進行性 NSCLC に対して前治療を受けた被験者はいなかった。

Table 3-4 前治療（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69 n (%)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28 n (%)	All subjects[4] N=334 n (%)
Prior antineoplastic regimens			
No	0	25 (89.3)	39 (11.7)
Yes	69 (100.0)	3 (10.7)	295 (88.3)
Number of regimens			
0	0	25 (89.3)	39 (11.7)
1	50 (72.5)	2 (7.1)	178 (53.3)
2	16 (23.2)	1 (3.6)	111 (33.2)
3	2 (2.9)	0	5 (1.5)
> 3	1 (1.4)	0	1 (0.3)
Number of regimens in the therapeutic/palliative setting			
0	4 (5.8)	28(100.0)	59 (17.7)
1	48 (69.6)	0	176 (52.7)
2	17 (24.6)	0	99 (29.6)
Treatment received in Adjuvant/Neoadjuvant setting [1]			
Number of subjects	9 (13.0)	3 (10.7)	41 (12.3)
Relapse ≤ 12 months from end of therapy	7 (10.1)	0	29 (8.7)
Relapse > 12 months after end of therapy	2 (2.9)	3 (10.7)	13 (3.9)
Number of prior antineoplastic lines [2]			
0	0	28(100.0)	43 (12.9)
1	51 (73.9)	0	182 (54.5)
2	16 (23.2)	0	105 (31.4)
3	2 (2.9)	0	4 (1.2)
Therapy type as first line			
Chemotherapy	61 (88.4)	0	276 (82.6)
Platinum based chemotherapy	57 (82.6)	0	263 (78.7)
Platinum-doublet based chemotherapy	56 (81.2)	0	262 (78.4)
Single agent chemotherapy (non-platinum based)	4 (5.8)	0	12 (3.6)
Combination chemotherapy (non-platinum based)	0	0	1 (0.3)
Immunotherapy	9 (13.0)	0	23 (6.9)
Targeted therapy	3 (4.3)	0	34 (10.2)
Therapy type as second line			
Chemotherapy	8 (11.6)	0	68 (20.4)
Platinum based chemotherapy	5 (7.2)	0	34 (10.2)
Platinum-doublet based chemotherapy	5 (7.2)	0	33 (9.9)
Single agent chemotherapy (non-platinum based)	3 (4.3)	0	27 (8.1)
Combination chemotherapy (non-platinum based)	0	0	7 (2.1)
Immunotherapy	10 (14.5)	0	33 (9.9)
Targeted therapy	0	0	15 (4.5)
Therapy type as 3rd line			
Chemotherapy	2 (2.9)	0	3 (0.9)

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69 n (%)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28 n (%)	All subjects[4] N=334 n (%)
Platinum based chemotherapy	0	0	1 (0.3)
Platinum-doublet based chemotherapy	0	0	1 (0.3)
Single agent chemotherapy (non-platinum based)	2 (2.9)	0	2 (0.6)
Immunotherapy	0	0	1 (0.3)
Therapy type regardless of the line			
Chemotherapy	65 (94.2)	0	283 (84.7)
Platinum based chemotherapy	61 (88.4)	0	273 (81.7)
Platinum-doublet based chemotherapy	60 (87.0)	0	272 (81.4)
Single agent chemotherapy (non-platinum based)	9 (13.0)	0	40 (12.0)
Combination chemotherapy (non-platinum based)	0	0	8 (2.4)
Immunotherapy	19 (27.5)	0	57 (17.1)
Targeted therapy	3 (4.3)	0	44 (13.2)
Therapy type at last treatment[3]			
Chemotherapy	55 (79.7)	2 (7.1)	234 (70.1)
Immunotherapy	13 (18.8)	0	47 (14.1)
Targeted therapy	1 (1.4)	1 (3.6)	12 (3.6)
Other	0	0	2 (0.6)
Setting at last treatment			
Adjuvant	4 (5.8)	2 (7.1)	17 (5.1)
Neoadjuvant	0	1 (3.6)	3 (0.9)
Therapeutic	64 (92.8)	0	274 (82.0)
Palliative	1 (1.4)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-3.7

[1] A subject receiving treatment in Adjuvant/Neoadjuvant setting (with relapse ≤ 12 months and relapse > 12 months) was counted only once in the total row.

[2] Neo-adjuvant and adjuvant systemic therapies were counted as one prior line of treatment if relapse occurred ≤ 12 months from the end of the neo-adjuvant or adjuvant systemic therapy.

[3] The medication therapy type of any combination therapy were classified in the following order: Immunotherapy> Chemotherapy > Biologic therapy > Targeted therapy > Hormonal therapy.

[4] All subjects include subjects from Cohorts 1-6

Last treatment was defined as the last treatment prior to the first dose.

3.1.4 曝露状況

A2201 試験におけるカプマチニブの投与期間及び用量強度は [2.7.4-1.2.2 項] に示した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 A2201 試験

3.2.1.1 主要評価項目：BIRC 判定に基づく ORR

- コホート 4（二次又は三次治療）：

FAS（N=69）では，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR は認められず，PR は 28 名であった。BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 40.6%（28.9%，53.1%）であり，95%CI の下限値は閾値 25%より高かった。また DCR は 78.3%であった。

- コホート 5b（一次治療）：

FAS（N=28）では，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名に認められ，PR は 18 名であった。BIRC 判定に基づく ORR（95%CI）は 67.9%（47.6%，84.1%）であり，95%CI の下限値は閾値 35%より高かった。また DCR は 96.4%であった。

Table 3-5 BIRC 判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69		Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	
	n (%)	95% CI [1]	n (%)	95% CI [1]
Best overall response				
Complete response (CR)	0 (0.0)		1 (3.6)	
Partial response (PR)	28 (40.6)		18 (64.3)	
Stable disease (SD)	25 (36.2)		8 (28.6)	
Non-CR/non-PD (NCRNPD)	1 (1.4)		0 (0.0)	
Progressive disease (PD)	6 (8.7)		1 (3.6)	
Unknown (UNK)	9 (13.0)		0 (0.0)	
Overall response rate (ORR: CR+PR)	28 (40.6)	(28.9, 53.1)	19 (67.9)	(47.6, 84.1)
Disease control rate (DCR: CR+PR+SD+NCRNPD)	54 (78.3)	(66.7, 87.3)	27 (96.4)	(81.7, 99.9)

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

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

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

[1] Exact binomial 95% Confidence Interval.

被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化

- コホート 4（二次又は三次治療）：

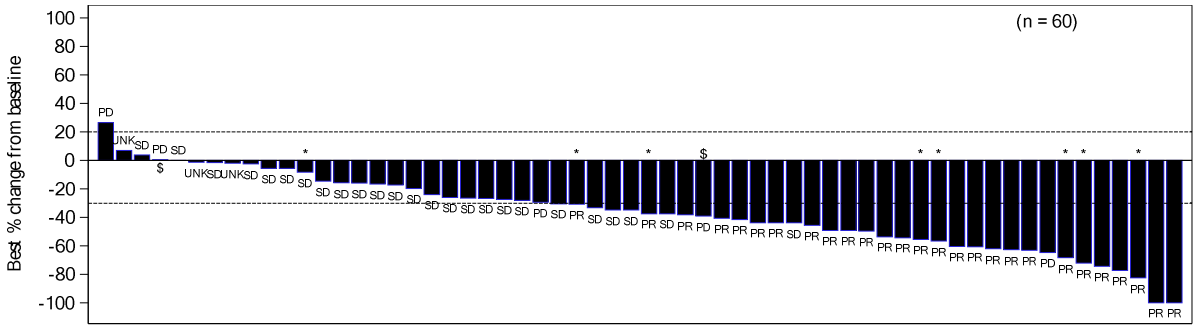
ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，BIRC 判定では 90.0%の被験者で腫瘍が縮小していた。

- コホート 5b（一次治療）：

ベースライン時に測定可能病変が認められ，かつベースライン後に少なくとも 1 回の適切な腫瘍評価が行われた被験者のうち，BIRC 判定では 96.3%の被験者で腫瘍が縮小していた。

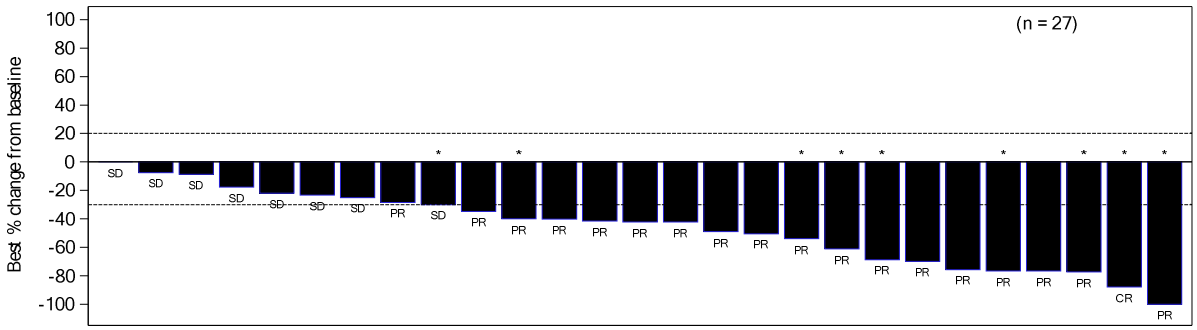
Figure 3-1　被験者別の BIRC 判定に基づく標的病変のベースラインからの最大変化（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

コホート 4 (2nd/3rd line MET mutated)



* patients still on-treatment
Best percentage change from baseline<0　90.0 %　(54)
Best percentage change from baseline>0　5.0 %　(3)
Best percentage change from baseline=0　1.7 %　(1)
$ % change in target lesion available but contradicted by Overall lesion response = PD or UNK　3.3 %　(2)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.

コホート 5b (treatment-naive MET mutated)



* patients still on-treatment
Best percentage change from baseline<0　96.3 %　(26)
Best percentage change from baseline>0　0.0 %　(0)
Best percentage change from baseline=0　3.7 %　(1)
$ % change in target lesion available but contradicted by Overall lesion response = PD or UNK　0.0 %　(0)
n (number of patients with measurable disease at baseline and at least one valid post-baseline assessment) is used for calculation of percentages.
A post-baseline assessment with unknown response for target lesion or unknown overall lesion response is considered invalid.

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.10

3.2.1.2　主な副次評価項目：BIRC 判定に基づく DOR

- 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 名のうち，データカットオフ日時点でイベントが確認されたのは 20 名であり，残る 8 名は打ち切りとなった（このうち 7 名はイベントなしで継続中）。CR 又は PR が確定された被験者（N=28）における 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）：

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 名のうち，データカットオフ日時点でイベントが確認されたのは 10 名であり，残る 9 名は打ち切りとなった（このうち 8 名はイベントなしで継続中）。CR 又は PR が確定された被験者（N=19）における 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。

Table 3-6 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=28	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=19
No. of events	20 (71.4)	10 (52.6)
No. of censored	8 (28.6)	9 (47.4)
Event after ≥2 missing assessments	1 (3.6)	1 (5.3)
Ongoing without event	7 (25.0)	8 (42.1)
Percentiles [95% CI] (month)		
25th	4.22 [2.79, 7.16]	5.55 [2.79, 9.76]
50th	9.72 [5.55, 12.98]	11.14 [5.55, NE]
75th	13.80 [10.58, NE]	NE [11.14, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) DOR rate [95% CI] at:		
3 months	89.3 [70.4, 96.4]	94.7 [68.1, 99.2]
6 months	64.3 [43.8, 78.9]	73.0 [46.7, 87.8]
9 months	56.9 [36.8, 72.8]	60.8 [34.7, 79.2]
12 months	31.8 [14.8, 50.3]	47.3 [22.6, 68.6]
15 months	19.1 [5.5, 38.8]	39.4 [16.2, 62.2]
18 months	19.1 [5.5, 38.8]	39.4 [16.2, 62.2]
21 months	NE [NE, NE]	39.4 [16.2, 62.2]
Descriptive summary of DOR-n (%)[1]		
< 6 months	10 (35.7)	6 (31.6)
≥ 6 months	18 (64.3)	13 (68.4)
≥ 12 months	6 (21.4)	7 (36.8)
≥ 18 months	1 (3.6)	1 (5.3)
≥ 24 months	0	0

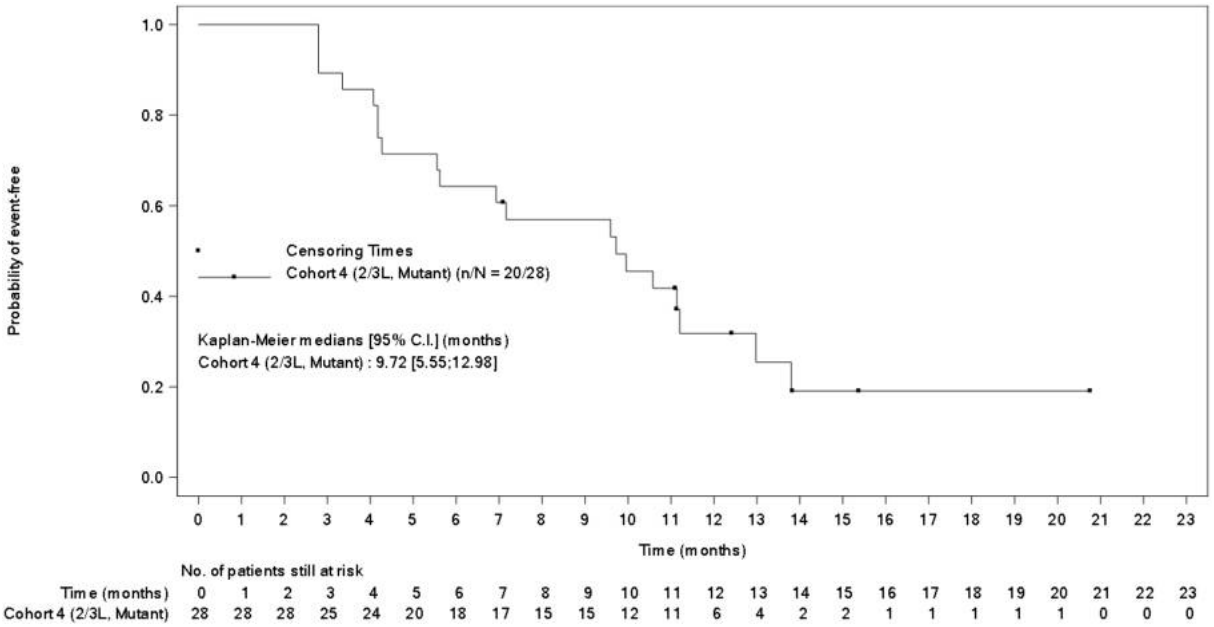
Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.7, Table 14.2-1.8

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

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

[1]The total number of responders is the denominator for percentage (%) calculation.

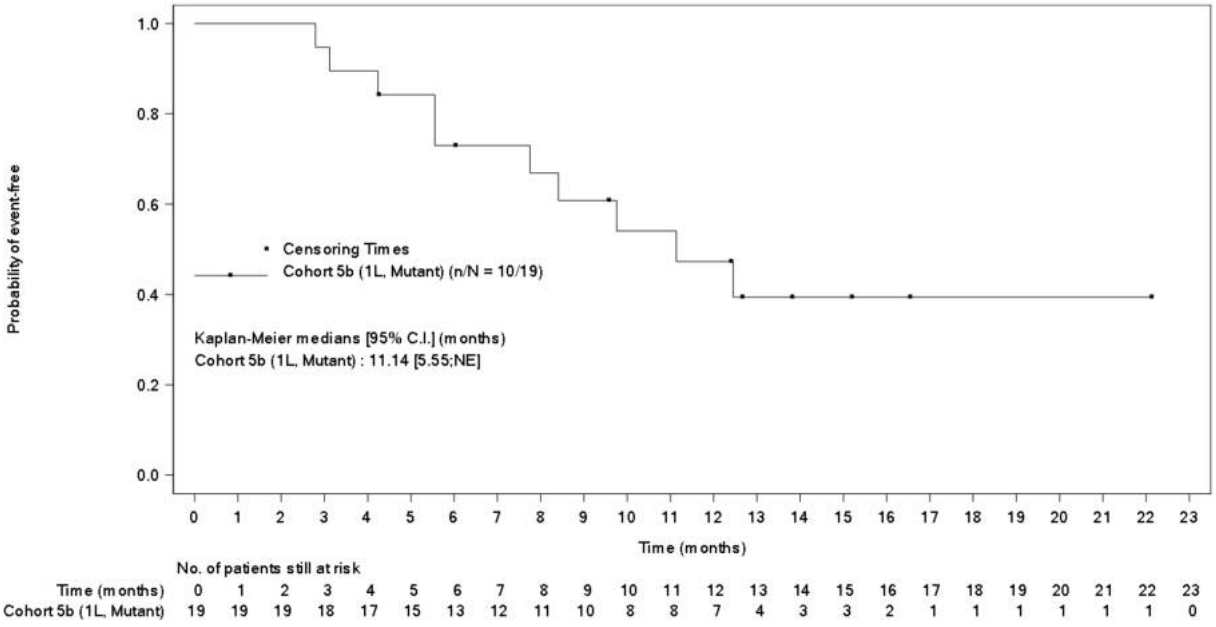
Figure 3-2 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく DOR 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS – Confirmed CR or PR）



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 3-3 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)

3.2.1.3 その他の副次評価項目

3.2.1.3.1 治験責任医師判定に基づく ORR

- コホート 4（二次又は三次治療）：

FAS（N=69）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名，PR は 28 名であった。治験責任医師判定に基づく ORR（95%CI）は 42.0%（30.2%，54.5%）であった。また DCR（95%CI）は 76.8%（65.1%，86.1%）であった。

- コホート 5b（一次治療）：

FAS（N=28）では，治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR は認められず，PR は 17 名であった。治験責任医師判定に基づく ORR（95%CI）は 60.7%（40.6%，78.5%）であった。また DCR（95%CI）は 96.4%（81.7%，99.9%）であった。

Table 3-7 治験責任医師判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験, コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69		Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28	
	n (%)	95% CI [1]	n (%)	95% CI [1]
Best overall response				
Complete response (CR)	1 (1.4)		0 (0.0)	
Partial response (PR)	28 (40.6)		17 (60.7)	
Stable disease (SD)	22 (31.9)		10 (35.7)	
Non-CR/non-PD (NCRNPD)	2 (2.9)		0 (0.0)	
Progressive disease (PD)	7 (10.1)		1 (3.6)	
Unknown (UNK)	9 (13.0)		0 (0.0)	
Overall response rate (ORR: CR+PR)	29 (42.0)	(30.2, 54.5)	17 (60.7)	(40.6, 78.5)
Disease control rate (DCR: CR+PR+SD+NCRNPD)	53 (76.8)	(65.1, 86.1)	27 (96.4)	(81.7. 99.9)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.3

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

3.2.1.3.2 治験責任医師判定に基づく DOR

- コホート 4（二次又は三次治療）：

治験責任医師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 29 名のうち，データカットオフ日時点でイベントが確認されたのは 22 名であり，残る 7 名は打ち切りとなった。なお，CR 又は PR が確定された被験者（N=29）における Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は，8.31 ヵ月（4.34 ヵ月，12.06 ヵ月）であった。

- コホート 5b（一次治療）：

治験責任医師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 17 名のうち，データカットオフ日時点でイベントが確認されたのは 9 名であり，残る 8 名は打ち切りとなった。な

お，CR 又は PR が確定された被験者（N=17）における Kaplan-Meier 法で推定した DOR の中央値（95%CI）は，13.96 ヵ月（4.27 ヵ月，NE）であった。

Table 3-8 Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく DOR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS – Confirmed CR or PR）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=29	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=17
No. of events	22 (75.9)	9 (52.9)
No. of censored	7 (24.1)	8 (47.1)
Event after ≥ 2 missing assessments	1 (3.4)	0
Ongoing without event	6 (20.7)	8 (47.1)
Percentiles [95% CI] (month)		
25th	4.17 [2.79, 5.55]	7.75 [3.12, 11.93]
50th	8.31 [4.34, 12.06]	13.96 [4.27, NE]
75th	13.80 [9.76, NE]	NE [13.96, NE]
Kaplan-Meier estimates (%) DOR rate [95% CI] at:		
3 months	79.3 [59.6, 90.1]	100.0 [NE, NE]
6 months	58.6 [38.8, 74.0]	76.5 [48.8, 90.4]
9 months	47.8 [28.9, 64.5]	70.6 [43.1, 86.6]
12 months	32.7 [16.4, 50.1]	52.3 [26.8, 72.7]
15 months	22.9 [8.7, 41.0]	41.8 [16.4, 65.7]
18 months	22.9 [8.7, 41.0]	41.8 [16.4, 65.7]
21 months	NE [NE, NE]	41.8 [16.4, 65.7]
Descriptive summary of DOR-n (%)[1]		
< 6 months	12 (41.4)	4 (23.5)
≥ 6 months	17 (58.6)	13 (76.5)
≥ 12 months	8 (27.6)	8 (47.1)
≥ 18 months	2 (6.9)	1 (5.9)
≥ 24 months	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.9, Table 14.2-1.10

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

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

[1] The total number of responders is the denominator for percentage (%) calculation.

3.2.1.3.3 TTR

BIRC 判定に基づく TTR

いずれのコホートでも CR 又は PR が得られ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）：

記述的な方法では，奏効が得られた被験者の大部分（82.1%）で 2 ヵ月以内に奏効が得られ，TTR の中央値（範囲）は 1.4（1.2～3.8）ヵ月であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.12）。

また，Kaplan-Meier 法に基づく方法では TTR の中央値には達しなかった（95%CI：2.76 ヵ月，NE）。

- コホート 5b（一次治療）：

記述的な方法では，奏効が得られた被験者の多く（68.4%）で 2 ヵ月以内に奏効が得られ，TTR の中央値（範囲）は 1.4（1.3～6.9）ヵ月であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.12）。また，Kaplan-Meier 法に基づく方法では TTR の中央値（95%CI）は 2.69 ヵ月（1.38 ヵ月，6.90 ヵ月）であった。

Table 3-9 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく TTR（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28
No. of responders –n (%)	28 (40.6)	19 (67.9)
No. of censored –n (%)	41 (59.4)	9 (32.1)
Percentiles [95% CI] (months)		
25th	1.41 [1.38, 2.60]	1.36 [1.31, 1.41]
50th	NE [2.76, NE]	2.69 [1.38, 6.90]
75th	NE [NE, NE]	NE [2.76, NE]
% Event probability estimates [95% CI]		
3 months	39.4 [28.8, 52.2]	65.8 [48.3, 82.6]
6 months	42.5 [31.6, 55.3]	65.8 [48.3, 82.6]

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.11

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.

治験責任医師判定に基づく TTR

コホート 4 では治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 29 名で，TTR の中央値には達しなかった（Kaplan-Meier 法）（95%CI：1.41 ヵ月, NE）。またコホート 5b では治験責任医師判定に基づく最良総合効果で CR 又は PR が確定された 17 名で，TTR の中央値（95%CI）は 2.69 ヵ月（1.38 ヵ月, NE）であった（Kaplan-Meier 法）（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.13）。

3.2.1.3.4 PFS

BIRC 判定に基づく PFS

- コホート 4（二次又は三次治療）：

データカットオフ日時点の BIRC 判定に基づく PFS イベント数は 55 件（PD：49 件，死亡：6 件）であり，14 名（20.3%）の被験者は打ち切りとされた。なお，この 14 名のうち 9 名（13.0%）はイベントなしで継続中であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.3）。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）：

データカットオフ日時点の BIRC 判定に基づく PFS イベント数は 17 件（PD：14 件，死亡：3 件）であり，11 名（39.3%）の被験者は打ち切りとされた。なお，この 11 名のうち 9 名（32.1%）はイベントなしで継続中であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.3）。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。

治験責任医師判定に基づく PFS

- コホート 4（二次又は三次治療）：

データカットオフ日時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 57 件（PD：49 件，死亡：8 件）であり，12 名（17.4%）の被験者は打ち切りとされた。このうち 9 名（13.0%）はイベントなしで継続中であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.4）。Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は 4.80 ヵ月（4.11 ヵ月, 7.75 ヵ月）であった。

- コホート 5b（一次治療）：

データカットオフ日時点の治験責任医師判定に基づく PFS イベント数は 17 件（PD：16 件，死亡：1 件）であり，11 名（39.3%）の被験者は打ち切りとされた。このうち 10 名（35.7%）はイベントなしで継続中であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.4）。Kaplan-Meier 法で推定した治験責任医師判定に基づく PFS の中央値（95%CI）は 11.14 ヵ月（5.52 ヵ月, 15.24 ヵ月）であった。

Table 3-10 Kaplan-Meier 法で推定した PFS（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	BIRC assessment		Investigator assessment	
	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated)	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated)
	N=69	N=28	N=69	N=28
No. of events –n (%)	55 (79.7)	17 (60.7)	57 (82.6)	17 (60.7)
Progression	49 (71.0)	14 (50.0)	49 (71.0)	16 (57.1)
Death	6 (8.7)	3 (10.7)	8 (11.6)	1 (3.6)
No. censored –n (%)	14 (20.3)	11 (39.3)	12 (17.4)	11 (39.3)
Percentiles [95% CI] (month)				
25th	2.73 [2.30, 4.14]	5.45 [3.19, 8.31]	2.79 [1.41, 4.11]	5.45 [2.89, 9.13]
50th	5.42 [4.17, 6.97]	9.69 [5.52, 13.86]	4.80 [4.11, 7.75]	11.14 [5.52, 15.24]
75th	12.48 [8.18, 15.21]	NE [13.34, NE]	10.97 [8.18, 15.18]	NE [11.99, NE]

	BIRC assessment		Investigator assessment	
	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated)	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated)	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated)
	N=69	N=28	N=69	N=28
% Event-free probability estimates [95% CI]				
3 months	69.5 [56.8, 79.1]	96.3 [76.5, 99.5]	70.1 [57.6, 79.6]	92.6 [73.5, 98.1]
6 months	41.7 [29.7, 53.3]	70.4 [49.4, 83.9]	46.3 [34.1, 57.6]	66.7 [45.7, 81.1]
9 months	33.9 [22.7, 45.4]	58.0 [36.9, 74.2]	34.3 [23.2, 45.6]	62.7 [41.8, 77.9]
12 months	25.8 [15.9, 36.9]	49.7 [29.3, 67.1]	21.8 [12.8, 32.4]	42.2 [23.1, 60.2]
15 months	18.3 [9.7, 29.0]	28.7 [11.6, 48.4]	16.6 [8.6, 26.7]	36.2 [17.5, 55.3]
18 months	10.3 [3.5, 21.3]	28.7 [11.6, 48.4]	13.8 [6.3, 24.2]	29.0 [11.3, 49.5]
21 months	10.3 [3.5, 21.3]	28.7 [11.6, 48.4]	9.2 [2.5, 21.4]	29.0 [11.3, 49.5]
24 months	10.3 [3.5, 21.3]	NE	9.2 [2.5, 21.4]	NE
27 months	10.3 [3.5, 21.3]	NE	9.2 [2.5, 21.4]	NE

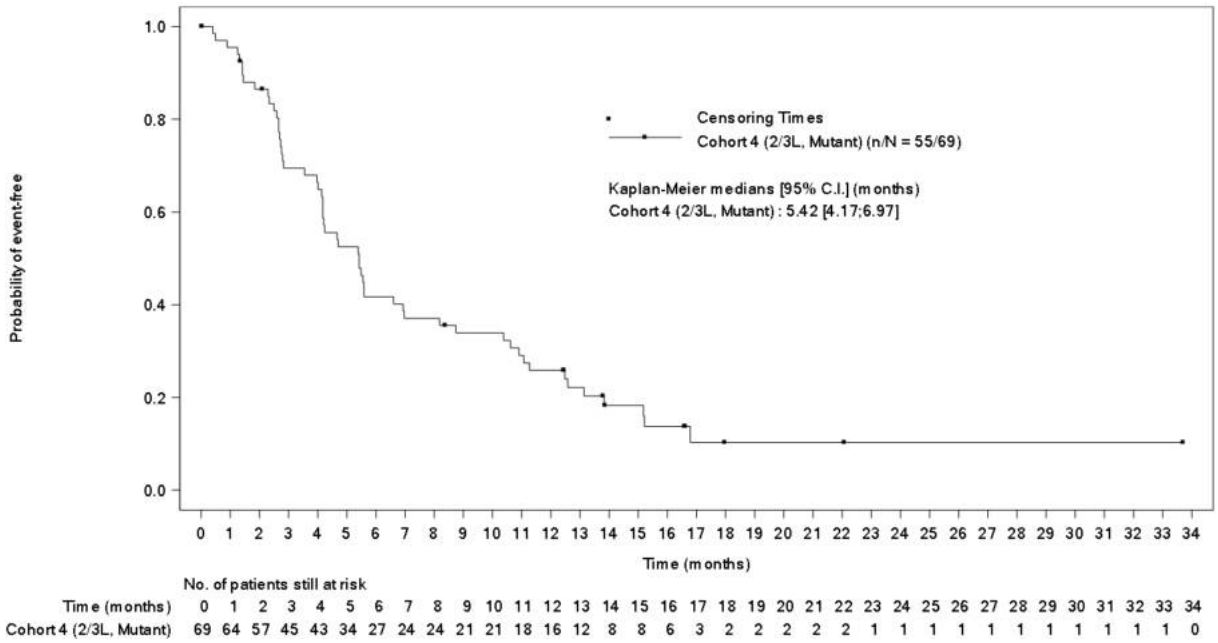
Source 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.1, Table 14.2-2.2

Percentiles with 95% CIs are calculated from PROC LIFETEST output using method of Brookmeyer and Crowley (1982).

Event-free probability estimate is the estimated probability that a patient will remain event-free up to the specified time point.

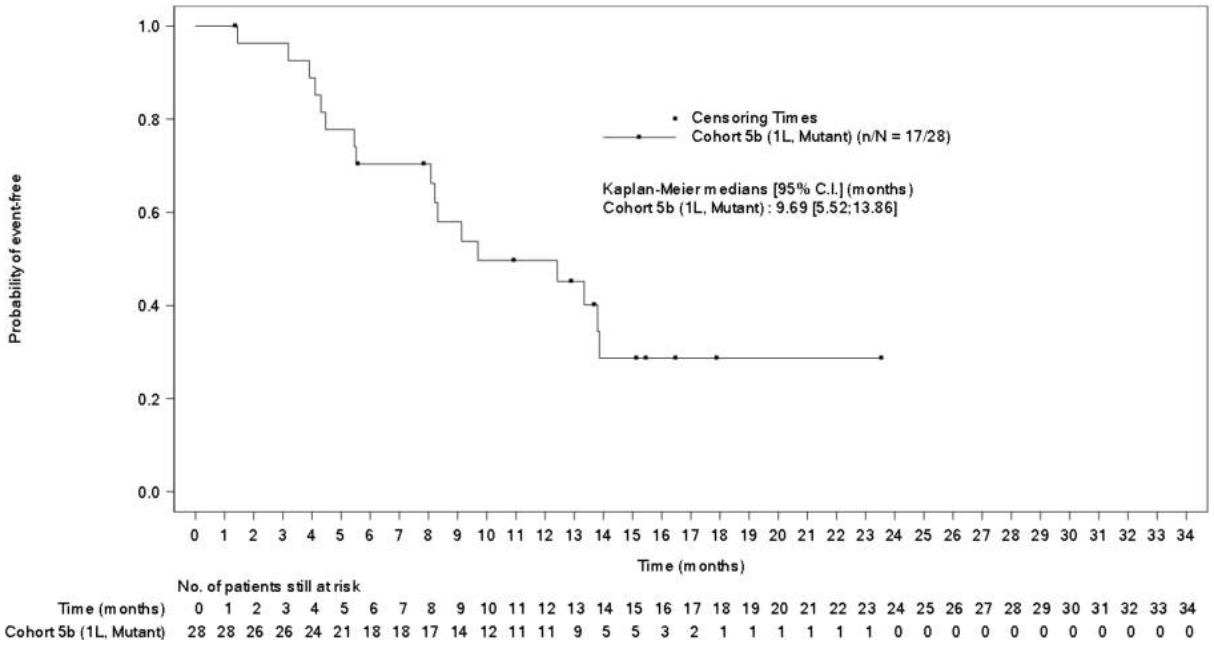
Event-free probability estimates are obtained from the Kaplan-Meier survival estimates for all cohorts; Greenwood formula is used for CIs of KM estimates.

Figure 3-4 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS 曲線（A2201 試験，コホート 4，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.6

Figure 3-5 Kaplan-Meier 法で推定した BIRC 判定に基づく PFS 曲線（A2201 試験, コホート 5b，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.6

3.2.1.3.5 OS

- 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の OS フォローアップ期間（投与開始日～イベント又は打ち切り日）の中央値（範囲）は 11.5（0.5～33.7）ヵ月であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-4.1）。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。打ち切りの理由は 20 名が生存，5 名が追跡不能であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-3.2）。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）：

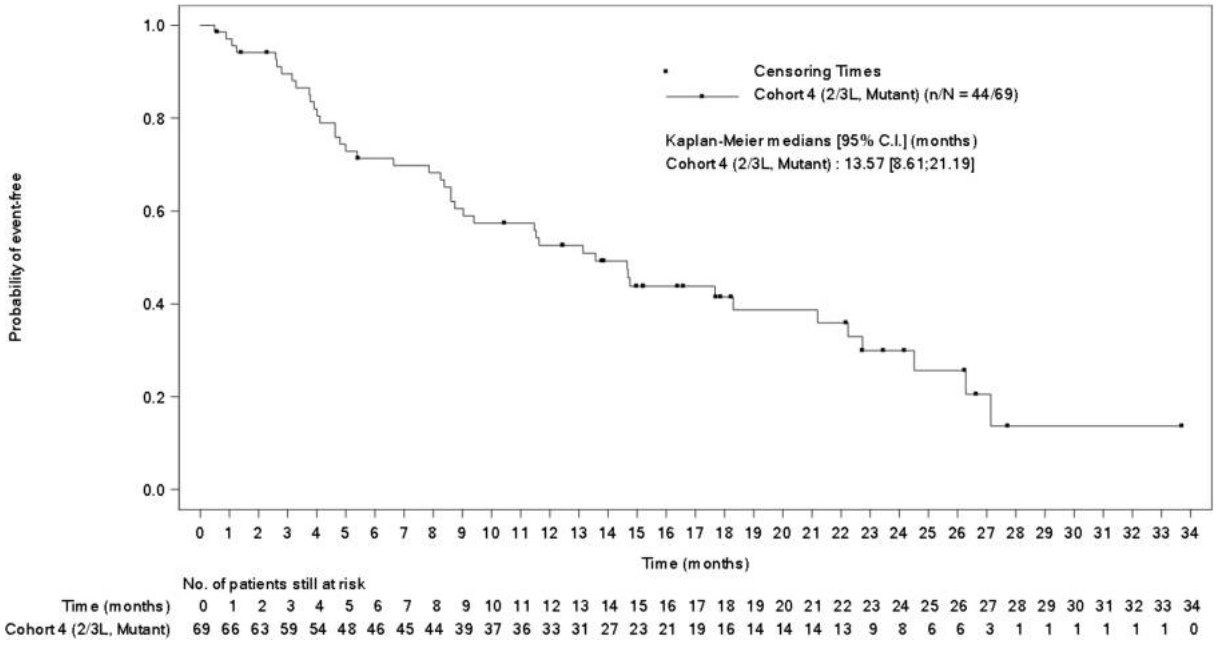
データカットオフ日時点での OS フォローアップ期間（投与開始日～イベント又は打ち切り日）の中央値（範囲）は 13.1（2.3～24.4）ヵ月であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-4.1）。データカットオフ日時点で，28 名中 13 名の死亡が報告され，15 名は打ち切りとされた。打ち切りの理由は 15 名全員が生存であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-3.2）。OS の中央値（95%CI）は 15.24 ヵ月（12.22 ヵ月, NE）であり，Kaplan-Meier 法で推定した 9 ヵ月生存率（95%CI）は 85.7%（66.3%, 94.4%），12 ヵ月生存率（95%CI）は 73.6%（52.2%, 86.5%）であった。

Table 3-11 Kaplan-Meier 法で推定した OS（A2201 試験，コホート 4 及びコホート 5b，FAS）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated) N=69	Cohort 5b (treatment-naive MET mutated) N=28
No. of events- n (%)	44 (63.8)	13 (46.4)
No. censored – n (%)	25 (36.2)	15 (53.6)
Percentiles [95% CI] (months)		
25th	4.80 [3.75, 8.61]	11.60 [3.19, 15.01]
50th	13.57 [8.61, 21.19]	15.24 [12.22, NE]
75th	26.28 [21.19, NE]	NE [20.76, NE]
% Event-free probability estimates [95% CI]		
3 months	89.6 [79.4, 94.9]	96.4 [77.2, 99.5]
6 months	71.4 [58.8, 80.7]	89.3 [70.4, 96.4]
9 months	60.5 [47.6, 71.1]	85.7 [66.3, 94.4]
12 months	52.6 [39.9, 63.9]	73.6 [52.2, 86.5]
15 months	43.8 [31.3, 55.6]	60.6 [38.8, 76.7]
18 months	41.5 [28.9, 53.5]	48.5 [26.2, 67.6]
21 months	38.7 [26.1, 51.1]	32.3 [7.9, 60.5]
24 months	29.9 [17.6, 43.3]	32.3 [7.9, 60.5]
27 months	20.5 [8.6, 35.9]	NE
30 months	13.7 [3.4, 31.1]	NE

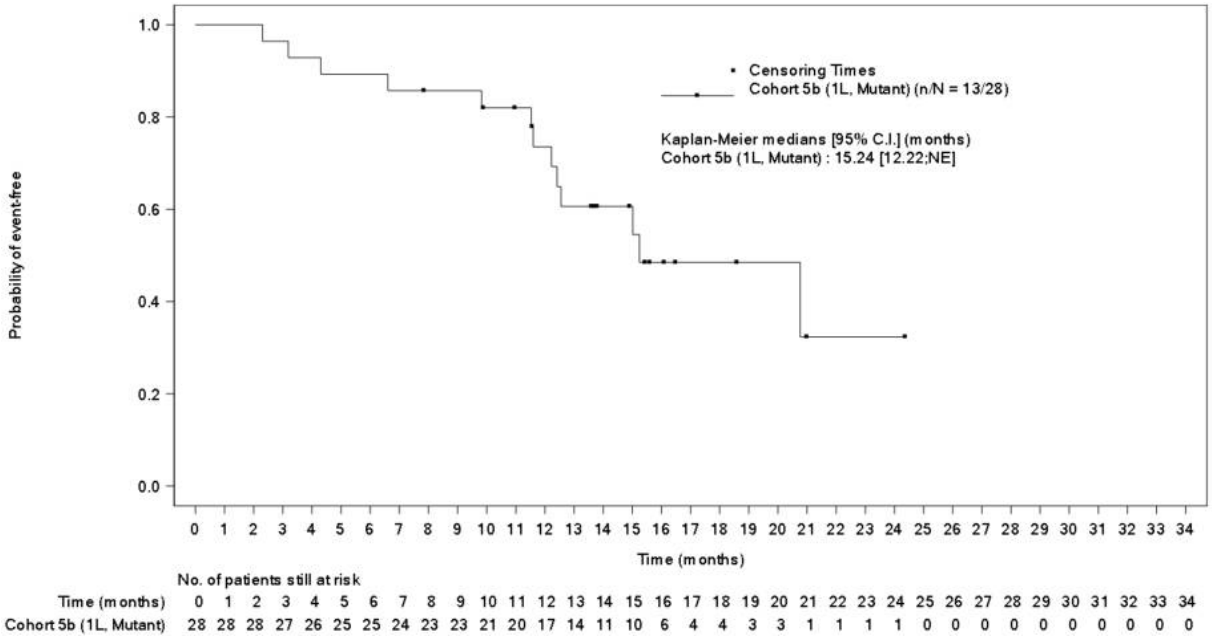
Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-3.1

Figure 3-6 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 3-7 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

3.2.1.4 探索的評価項目（PRO）

EORTC QLQ-C30，EORTC QLQ-LC13，EQ-5D-5L の各評価について，コホート 4 及びコホート 5b のいずれも PRO 評価に対する被験者のコンプライアンスは良好であり，各指標において，ベースラインとベースライン以降に少なくとも 1 回は評価された被験者の割合は 90%を超えた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-5.4～6）。

EORTC QLQ-C30

コホート 4 及びコホート 5b のいずれでも全般 QOL 尺度と情緒尺度で経時的な改善傾向がみられた（5.3.5.2-1-A2201 試験- Figure 14.2-5.4, Figure 14.2-5.1, Table 14.2-5.1）。

全般 QOL 尺度ではコホート 4 の 43.5%の被験者，コホート 5b の 35.7%の被験者において 7 週時点で臨床的に意義のある改善（ベースラインから 10 ポイント以上改善）が認められた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-5.7）。また Kaplan-Meier 法で推定した全般 QOL 尺度の悪化までの期間の中央値（95%CI）は，コホート 4 で 12.4 ヵ月（4.2 ヵ月, 20.2 ヵ月），コホート 5b で 12.4 ヵ月（6.9 ヵ月, NE）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-3.1, Table 14.2-5.10）。

EORTC QLQ-LC13

EORTC QLQ-LC13 の多くの指標ではベースラインから臨床的に意義のある変化（ベースラインから 10 ポイント以上悪化）を示した被験者はほとんどみられなかった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-5.8）。咳嗽及び胸痛については，コホート 4 及びコホート 5b のいずれも Kaplan-Meier 法で推定した悪化するまでの期間の中央値は算出されなかった。また呼吸困難については Kaplan-Meier 法で推定した悪化するまでの期間の中央値（95%CI）はコホート 4 で 16.3 ヵ月（9.9

ヵ月, NE），コホート 5b で 15.2 ヵ月（12.4 ヵ月, NE）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験- Figure 14.2-3.2, Table 14.2-5.11）。

EQ-5D-5L

EQ-5D-5L の指標のほとんどはベースラインからの大きな変化はみられなかった。ただし，これらの指標のうち“Your health today”についてはベースラインから経時的な改善がみられ，“pain and discomfort”については悪化する傾向がみられた（5.3.5.2-1-A2201 試験- Figure 14.2-5.3, Table 14.2-5.3）。

3.2.2 X2102 試験

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。この 4 名の有効性の成績を以下に示す。

- MET 遺伝子変異陽性の 4 名の年齢はいずれも 65 歳を超えていた。男性と女性はそれぞれ 2 名であった。また初回診断時のステージは 3 名が IV 期，1 名が Ib 期であり，いずれの被験者も標的病変及び非標的病変を有した（5.3.5.2-2-X2102 試験- Listing 16.2.4-1.2）。
- 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。なお治験責任医師判定に基づく最良総合効果も同様であった（5.3.5.2-2-X2102 試験 addendum 1- Listing 14.2-1.3Mut）。
- 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（5.3.5.2-2-X2102 試験 amendment 3- Listing 14.2-1.15Mut-d）。
- PFS は，CR が認められた 1 名では 18.6 ヵ月，PR が認められた 2 名ではそれぞれ 5.1 ヵ月及び 6.9 ヵ月，SD が認められた 1 名では 3.0 ヵ月であった（5.3.5.2-2-X2102 試験 amendment 3- Listing 14.2-1.14Mut-d）。

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 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）

データカットオフ日時点で，カプマチニブを少なくとも 1 回投与された 11 名中 3 名（27.3%）は投与継続中であり，8 名が中止した。主な中止理由は，病勢進行（45.5%，5 名）又は有害事象（27.3%，3 名）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.1-1.2j）。

年齢の中央値（範囲）は 72.0（60.0～82.0）歳であり，65 歳以上の被験者が多かった。女性の割合は 54.5%（6 名）で，ECOG PS は全被験者が 0 又は 1 であった。また喫煙歴のない被験者の

割合は 63.6%（7 名）であり，腺癌の被験者が多かった（72.7%，8 名）。多くの被験者に認められた転移部位は骨（63.6%，7 名）及びリンパ節（45.5%，5 名）であり，脳転移が認められた被験者は 1 名のみであった（5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.1-3.1j，Table 14.1-3.2j）。

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%），ORR（95%CI）は 36.4%（10.9，69.2）であった。また，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 を持続したまま打ち切りとなった（DOR：421+日，338+日）（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.2-1.4）。

Table 3-12 BIRC 判定に基づく最良総合効果，ORR，DCR（A2201 試験，コホート 4，FAS-日本人）

	Cohort 4 (2nd/3rd line MET mutated)	
	日本人 N=11	
	n (%)	95% CI[1]
Best overall response		
Complete response (CR)	0	
Partial response (PR)	4 (36.4)	
Stable disease (SD)	5 (45.5)	
Non-CR/non-PD (NCRNPD)	0	
Progressive disease (PD)	1 (9.1)	
Unknown (UNK)	1 (9.1)	
Overall response rate (ORR: CR+PR)	4 (36.4)	10.9, 69.2
Disease Control Rate (DCR: CR+PR+SD+NCRNPD)	9 (81.8)	48.2, 97.7

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.2-1.1j

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

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

[1] Exact binomial 95% Confidence Interval.

コホート 5b（一次治療）

データカットオフ日時点でカプマチニブを少なくとも 1 回投与された 2 名はいずれも投与中止し，中止理由は病勢進行と有害事象が各 1 名であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.1-1.2j）。被験者別の有効性の結果を以下に示す。

被験者番号 1504/031

本被験者は 68 歳，喫煙歴ありの男性で組織型は腺癌であり，リンパ節と胸水に転移が認められた。本被験者の BIRC 判定に基づく最良総合効果は SD であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.2-1.4, Listing 16.2.4-1.1, Listing 16.2.4-1.2）。

被験者番号 1507/005

本被験者は 66 歳，喫煙歴なしの女性で組織型は腺癌であり，胸，リンパ節，リンパ管，及び胸水に転移が認められた。本被験者の BIRC 判定に基づく最良総合効果は PR であり，DOR は 129 日であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.2-1.4, Listing 16.2.4-1.1, Listing 16.2.4-1.2）。

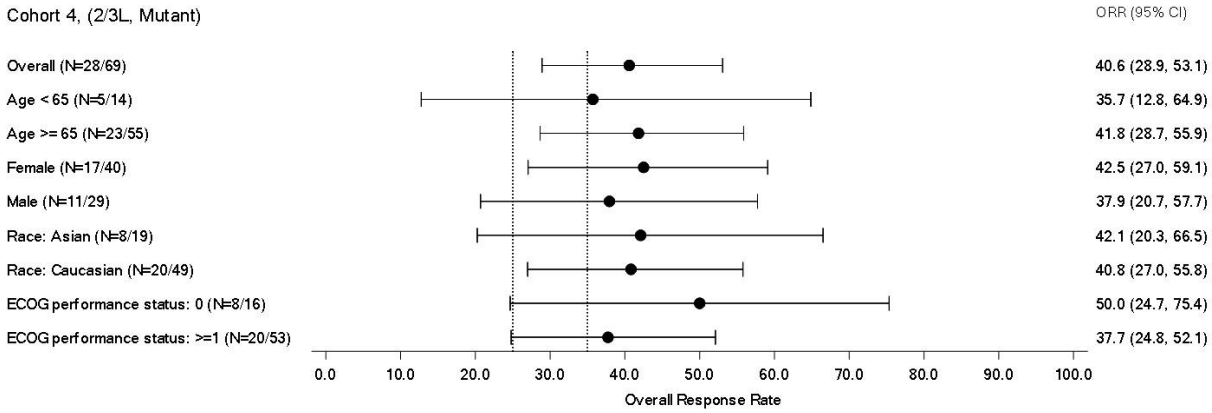
3.3.2 その他の部分集団での検討

ORR

部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR の Forest plot を Figure 3-8（コホート 4）及び Figure 3-9（コホート 5b）に示す。Figure 内の縦線（点線）は各コホートの対象において有効とみなせる ORR（コホート 4：点推定値 35%，95%CI の下限 25%，コホート 5b：点推定値 55%，95%CI の下限 35%）を示した。

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 3-8 部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，コホート 4，FAS）

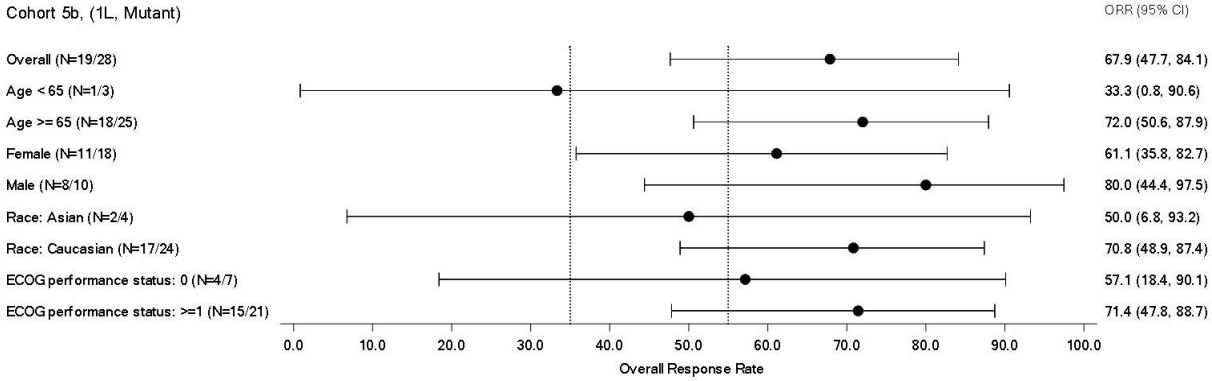


Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Figure 14.2-1.12

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).

Figure 3-9　部分集団別の BIRC 判定に基づく ORR- Forest plot（A2201 試験，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).

DOR

部分集団別の BIRC 判定に基づく DOR では，n が少なく意味のある評価が困難であった部分集団はみられたものの，コホート 4 及びコホート 5b のいずれの部分集団でも同様の傾向がみられた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-1.7-1～4）。

PFS

部分集団別の BIRC 判定に基づく PFS では，n が少なく意味のある評価が困難であった部分集団はみられたものの，コホート 4 及びコホート 5b のいずれの部分集団でも同様の傾向がみられた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.2-2.1-1～4）。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

用法・用量（案）

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。

4.1　用法・用量の検討

4.1.1　MTD 又は安全性が確認された最高用量の決定

外国では，カプマチニブ単剤投与の MTD 又は安全性が確認された最高用量の決定，並びに安全性を検討することを主要目的とし，MET 制御異常の進行固形がん患者を対象とした第 I 相試験（X2102 試験）を実施した。安全性データ，ベイズ流ロジスティック回帰モデル（BLRM）に基づく Cycle 1 の DLT 発現確率，PK データの結果を基に評価した結果，カプマチニブの 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では MTD に達しなかった。

国内では，カプマチニブ単剤投与の MTD 又は安全性が確認された最高用量を決定することを主要目的とし，日本人固形がん患者を対象とした第 I 相試験（X1101 試験）を実施した。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がないことが確認されたことから，日本人患者でのカプマチニブの RP2D は錠剤で 400 mg BID と判断された。なお，日本人においてもカプマチニブ単剤投与の MTD には達しなかった。

X2101 試験及び X1101 試験の結果の詳細は 2.7.6 個々の試験のまとめに示した。

4.1.2 用量－反応関係

カプマチニブの 400 mg BID 投与で実施した A2201 試験では用量－反応関係の評価は行わなかった。

4.1.3 曝露－反応関係

A2201 試験では曝露－反応関係を検討したところ，有効性の評価項目（ORR，DOR，PFS，腫瘍サイズ）とカプマチニブの血漿中濃度との間に関連はみられなかった [2.7.2-3.4.1 項]。

4.1.4 部分集団での検討

体重，年齢，性別，人種（日本人と外国人の比較）はカプマチニブの薬物動態の共変量ではなかった。また軽度，中等度，高度の肝機能障害患者を対象とした A2106 試験の成績，ポピュレーション PK 結果，並びにカプマチニブの腎排泄がわずかであることを考慮すると，軽度，中等度，高度の肝機能障害，あるいは軽度及び中等度の腎機能障害が，カプマチニブの血漿中濃度に臨床的な意義のある影響を及ぼすことはないと考えられた [2.5-3.1.4 項]。

A2201 試験ではいずれの部分集団［年齢，性別，人種，ECOG PS］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。また日本人でも全体と同様の抗腫瘍効果が認められた（3.3 項）。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

A2201 試験では，奏効が確認された被験者の約 9 割が 12 ヵ月のフォローアップを完了した時点（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）で，DOR の中央値（95%CI）は，コホート 4 が 9.72 ヵ月（5.55 ヵ月，12.98 ヵ月），コホート 5b が 11.14 ヵ月（5.55 ヵ月，NE）であった（3.2.1.2 項）。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の検討は実施していない。

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
略号一覧 5
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 安全性の評価方法 11
1.1.3 安全性データの提示 15
1.2 全般的な曝露状況 15
1.2.1 被験者の内訳 15
1.2.2 総合的な曝露の程度 15
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2 有害事象 18
2.1 有害事象の解析 18
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 18
2.1.2 死亡 21
2.1.3 その他の重篤な有害事象 25
2.1.4 その他の重要な有害事象 26
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 28
2.2 個別有害事象の文章による説明 39
3 臨床検査値の評価 39
3.1 血液学的検査 39
3.2 血液生化学的検査 39
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 39
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 40
5.1 内因性要因 40
5.1.1 日本人での安全性成績 40
5.1.2 その他の部分集団別での検討 46
5.2 特別な患者集団 48
5.2.1 腎機能障害患者 48
5.2.2 肝機能障害患者 49
5.3 外因性要因 49
5.4 薬物相互作用 49
5.5 妊娠及び授乳時の使用 49

5.6 過量投与 49
5.7 薬物乱用 49
5.8 離脱症状及び反跳現象 49
5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 49
6 市販後データ 49
7 付録 50

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧 9
Table 1-2 安全性の評価資料又は参考とした臨床試験の試験方法の概略 9
Table 1-3 A2201 試験の各コホートの対象患者及び安全性解析対象被験者数 10
Table 1-4 安全性データを併合した試験 11
Table 1-5 臨床検査項目一覧 13
Table 1-6 注目すべき肝機能検査値異常の基準 13
Table 1-7 注目すべき心電図異常の基準 14
Table 1-8 注目すべきバイタルサイン異常の基準 14
Table 1-9 投与期間（A2201 試験，SAF） 15
Table 1-10 用量強度（A2201 試験，SAF） 16
Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験，SAF） 18
Table 2-2 PT 別の有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験，SAF） 19
Table 2-3 PT 別の副作用発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験，SAF） 21
Table 2-4 治験薬投与期間中の死亡（A2201 試験，SAF） 22
Table 2-5 治験薬投与期間中の主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（A2201 試験，SAF） 22
Table 2-6 重篤な有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 2%以上（A2201 試験，SAF） 25
Table 2-7 治験薬の投与中止に至った有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 1%以上（A2201 試験，SAF） 27
Table 2-8 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象：いずれかのコホートで発現率 5%以上（A2201 試験，SAF） 28
Table 2-9 臨床的に注目すべき有害事象の概要（A2201 試験，SAF） 28
Table 2-10 肝毒性（A2201 試験，SAF） 29
Table 2-11 注目すべき肝機能検査値異常（A2201 試験，SAF） 31
Table 2-12 腎機能障害（A2201 試験，SAF） 32
Table 2-13 中枢神経系毒性（A2201 試験，SAF） 33

Table 2-14 膵炎（A2201 試験，SAF） 35
Table 2-15 肺臓炎／間質性肺疾患（A2201 試験，SAF） 36
Table 2-16 QT 間隔延長（A2201 試験，SAF） 37
Table 2-17 注目すべき心電図異常（A2201 試験，SAF） 38
Table 5-1 有害事象の概要（A2201 試験日本人，SAF） 40
Table 5-2 有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験日本人，SAF） 41
Table 5-3 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験日本人，SAF） 43
Table 5-4 臨床的に注目すべき有害事象の概要（A2201 試験日本人，SAF） 44
Table 5-5 年齢別：いずれかの部分集団又は全体で発現率 10%以上かつ 2 名以上発現（A2201 試験，SAF） 47
Table 5-6 性別：いずれかの部分集団又は全体で発現率 10%以上（A2201 試験，SAF） 48
Table 7-1 カプマチニブの用量調節ステップ：A2201 試験 50
Table 7-2 カプマチニブの休薬及び投与再開の基準：A2201 試験 50
Table 7-3 重篤な有害事象の一覧（A2201 試験，SAF） 54
Table 7-4 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（A2201 試験，SAF） 62

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
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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	—
RD	recommended dose	推奨用量

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
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 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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。

なお，主要な評価資料である A2201 試験は現在進行中であり，本承認申請では 2019 年 4 月 15 日をデータカットオフ日とした成績を用いた。

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧

	資料区分	国内/外国，相	対象	試験番号
臨床試験	評価資料	国際共同第 II 相	NSCLC	A2201
		国内第 I 相	固形がん	X1101
		外国第 I 相	固形がん	X2102
	参考資料	外国第 I 相	固形がん又は血液悪性腫瘍	X2101T
臨床薬理試験			固形がん	A2103，A2105，A2108
			健康被験者	X2103，X2106，X2107，A2101，A2102，A2106，A2109

1.1.1.1 安全性に関する臨床試験

1.1.1.1.1 安全性評価に使用した臨床試験の概略

安全性の評価資料又は参考資料とした臨床試験の概略を下表に，臨床薬理試験を含む各試験の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び 5 部に添付した総括報告書に示した。

Table 1-2 安全性の評価資料又は参考とした臨床試験の試験方法の概略

実施地域/相 試験番号 （実施状況）	主な評価項目	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象被験者数 （日本人）	治験薬 用法・用量
評価資料					
国際共同/II A2201 （実施中）	有効性 安全性 PK	非盲検 非対照	MET 制御異常を有する EGFR 遺伝子変異陰性・ALK 遺伝子変異陰性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 （各コホートは Table 1-3）	334（45）	カプマチニブ錠/400 mg BID/経口

実施地域/相 試験番号 （実施状況）	主な評価項目	試験デザイン	対象患者	安全性解析対象被験者数 （日本人）	治験薬 用法・用量
評価資料					
国内/I X1101 （完了）	MTD 安全性 有効性 PK，PD	非盲検 非対照 用量漸増	進行固形がん患者	44（44）	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
外国/I X2102 （完了）	MTD 安全性 有効性 PK	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	①用量漸増期：38 ②拡大期：93	①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 ②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
参考資料					
外国/I X2101T （完了）	MTD 安全性 有効性 PK，PD	非盲検 非対照 用量漸増	進行固形がん又は血液悪性腫瘍患者	45	カプマチニブカプセル/10～400 mg QD，200 mg BID，300 mg BID/経口

Table 1-3　　A2201 試験の各コホートの対象患者及び安全性解析対象被験者数

コホート	対象患者 MET GCN	対象患者 MET 遺伝子変異 （MET エクソン 14 スキッピング変異）	安全性解析対象被験者数 （日本人）
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			
1a	GCN ≥ 10	陰性	69（11）
1b	6 ≤ GCN < 10	陰性	42（1）
2	4 ≤ GCN < 6	陰性	54（10）
3	GCN < 4	陰性	30（6）
4	問わない	陽性	69（11）
一次治療：全身性抗腫瘍療法歴なし			
5a	GCN ≥ 10	陰性	15（2）
5b	問わない	陽性	28（2）
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）			
6	GCN ≥ 10 又は変異陽性		27（2）
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）			
7	問わない	陽性	0

1.1.1.1.2 安全性データの併合解析

より多くのがん患者でのカプマチニブの安全性を評価するため，Table 1-1 に示した臨床試験又は臨床薬理試験のうち，RD である錠剤 400 mg BID 又はカプセル剤 600 mg BID を投与された 6 試験の併合解析を行った（Table 1-4）。併合した各試験の詳細は 2.7.6 又は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

Table 1-4 安全性データを併合した試験

試験	試験の対象疾患	安全性評価対象被験者数	
		RD 投与の全患者	RD 投与の NSCLC 患者
A2201	NSCLC	334	334
X1101	固形がん	15	5
X2102	固形がん	106	55
A2103	固形がん	33	7
A2105	固形がん	26	7
A2108	固形がん	27	11
	併合解析	541	419

1.1.1.2 安全性に関するその他の情報源

カプマチニブはいずれの国でも未承認であり，市販後の使用経験はない。

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，カプマチニブの安全性を評価する上で主として用いた A2201 試験での安全性の評価方法を示す。

1.1.2.1 安全性評価対象例

SAF は，「カプマチニブを少なくとも 1 回投与された被験者」とした。

1.1.2.2 安全性の評価項目

（1）有害事象

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「同意取得後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」を有害事象と定義した。また，臨床検査値又はその他の検査結果の異常は，それらが臨床的徴候又は症状を惹起した場合，臨床的に重要と考えられる場合，治療を必要とした場合，又は治験薬の用量変更を要する場合のみ有害事象とした。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。該当する有害事象が NCI-CTCAE に掲載されていない場合，「Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，及び

Grade 4：生命を脅かす」の 4 段階で評価した。CTCAE Grade 5（死亡）は使用せず，死亡情報は有害事象とは別に収集した。

2）治験薬との関連

治験薬と関連があるという合理的可能性の有／無の 2 段階で判定し，「有」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
2. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
3. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
4. 先天異常又は出生時欠損を来すもの
5. 患者を危険にさらしたり，上記のような結果に至らぬために内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し MedDRA 22.0 版を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には同 version の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の休薬又は減量に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

器官別又は症候群別の有害事象

カプマチニブに関連した安全性の問題やリスクの可能性が考えられた，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，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。強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用は該当薬剤の併用があった被験者の有害事象を評価することとし，その他の臨床的に注目すべき有害事象は，関連する事象をグループ化して評価した。グループ化した事象の定義は 5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.2 に示した。

有害事象の集計方法

有害事象は SOC 別，PT 別に集計し，治験薬投与中又は最終投与 30 日後までに発現した有害事象の発現被験者数及び発現率を求めた。発現率（%）は，安全性解析対象被験者数（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合又は同一の SOC 内で複数の事象（PT）を発現した場合，該当する SOC 及び PT にて 1 名

とカウントした。また，同一の被験者が，同一の有害事象を複数の重症度（Grade）で複数回発現した場合，最も悪い重症度で 1 名とカウントした。

（2）臨床検査値

臨床検査項目を Table 1-5 に示す。NCI-CTCAE 第 4.03 版にある検査項目は Grade 分類に基づき判定し，NCI-CTCAE 第 4.03 版にない検査項目は基準値範囲に基づき低値，正常値，高値を判定した。治験薬の最終投与 30 日後までの検査値について，ベースライン及びベースライン後の最悪値のシフトテーブルを作成した。また，肝機能に関する検査項目は，注目すべき肝機能検査値異常の基準を設け（Table 1-6），該当した被験者の割合を群別に集計した。

Table 1-5　臨床検査項目一覧

検査区分	検査項目
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，血小板，白血球，白血球分画（好塩基球，好酸球，リンパ球，単球，好中球）
血液生化学的検査	アルブミン，ALP，ALT，アミラーゼ，AST，カルシウム，クレアチニン，クレアチニンクリアランス，総ビリルビン，直接ビリルビン（TBIL が Grade 2 以上の場合のみ），GGT，リパーゼ，マグネシウム，ナトリウム，カリウム，リン酸塩（無機リン），（空腹時）血糖（ベースライン以降は空腹時でなくてもよい），血中尿素窒素又は尿素，重炭酸塩，クロール，尿酸
尿検査	肉眼的検査（尿試験紙法）（ビリルビン，潜血，糖，白血球，pH，蛋白，比重） 顕微鏡検査（赤血球，白血球，円柱）
凝固検査	プロトロンビン時間-国際標準化比又はクイックテスト

Table 1-6　注目すべき肝機能検査値異常の基準

項目	Worst post-baseline values irrespective of baseline status
ALT	>3×ULN，>5×ULN，>8xULN，>10×ULN，>20×ULN
AST	>3×ULN，>5×ULN，>8×ULN，>10xULN，>20×ULN
ALT or AST	>3×ULN，>5×ULN，>8×ULN，>10xULN，>20×ULN
TBIL	>2×ULN，>3×ULN
ALT or AST and TBIL	• ALT or AST > 3×ULN and TBIL > 2×ULN
ALT or AST and TBIL and ALP	• ALT or AST > 3×ULN and TBIL > 2×ULN and ALP ≥ 2×ULN • ALT or AST > 3×ULN and TBIL > 2×ULN and ALP < 2×ULN

（3）心電図

QTcF 及び QTcB，心拍数，脈拍数，並びに QRS を評価した。治療期間中（治験薬の初回投与日から最終投与 30 日後まで）に，下表に示す注目すべき心電図異常の基準に該当した被験者数とその割合を算出した。

Table 1-7　　注目すべき心電図異常の基準

項目	注目すべき心電図異常
QTcF，QTcB	New value of > 450 msec and ≤ 480 msec New value of > 480 msec and ≤ 500 msec New value of > 500 msec Increase from Baseline of > 30 msec to ≤ 60 msec Increase from Baseline of > 60 msec
心拍数	Increase from baseline >25% and to a value > 100 bpm Decrease from baseline >25% and to a value < 50 bpm
脈拍数	Increase from baseline >25% and to a value > 200 msec New value of > 200 msec
QRS	Increase from baseline >25% and to a value > 120 msec New value of > 120 msec

（4）バイタルサイン

体重，体温，脈拍，血圧を評価した。基準値範囲に基づき低値，正常値，高値を判定し，ベースライン及びベースライン後の最悪値の Shift table を作成した。また，下表に示す注目すべきバイタルサイン異常の基準に該当した被験者数の検査値を一覧に示した。

Table 1-8　　注目すべきバイタルサイン異常の基準

	注目すべきバイタルサイン異常	
項目（単位）	High	Low
収縮期血圧（mmHg）	≥ 180 mmHg and an increase ≥ 20 mmHg from baseline	≤ 90 mmHg and a decrease ≥ 20 mmHg from baseline
拡張期血圧（mmHg）	≥ 105 mmHg and an increase ≥ 15 mmHg from baseline	≤ 50 mmHg and a decrease ≥ 15 mmHg from baseline
体温（℃）	≥ 39.1°C	≤ 35°C
体重（kg）	increase from baseline of ≥ 10%	decrease from baseline of ≥ 10%
脈拍（/min）	≥ 100 bpm with increase from baseline of ≥25%	≤ 50 bpm with decrease from baseline of ≥ 25%

（5）部分集団別の検討

カプマチニブの安全性への内因性要因の影響を検討するため，A2201 試験のコホート別又は全体で，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）別に有害事象を評価した。また，日本で登録された被験者を日本人とし，日本人部分集団での安全性を有害事象，臨床検査値，及びその他の検査結果に基づき検討した。さらに，特別な患者集団での安全性の検討のため，肝機能障害及び腎機能障害の有無別に有害事象を評価した。

1.1.3 安全性データの提示

本書には，安全性の主な評価資料である A2201 試験のコホート 4（MET 遺伝子変異陽性患者・二次又は三次治療），コホート 5b（MET 遺伝子変異陽性患者・一次治療），及び全コホート（コホート 1a～6 併合）の結果を中心に提示する。死亡（2.1.2 項）については，1.1.1.1.2 項に記載した併合解析の結果に基づき，RD 投与の NSCLC 患者／固形がん患者の死亡情報も提示し，その他の併合解析の結果は 5 部に添付する（5.3.5.3-1-SCS Appendix 1，5.3.5.3-2 SCS Appendix J）。また，Table 1-1 に示した安全性の評価資料及び参考資料，並びに臨床薬理試験の各試験の結果は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

なお，A2201 試験の日本人の結果は，5.1.1 項に提示する。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

本試験の SAF は FAS と同一であった。FAS での被験者の内訳を[2.7.3-3.1.2 項]に記載する。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 投与期間

治験薬投与期間の中央値（範囲）は，コホート 4 で 22.1（0.4～106.4）週，コホート 5b で 47.9（4.0～108.1）週，及び全コホートで 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それぞれ 69.6%，85.7%，及び 58.7%，24 週以上ではそれぞれ 47.8%，67.9%，及び 34.1%であった。

Table 1-9 投与期間（A2201 試験，SAF）

Duration of exposure (weeks)	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334
Exposure categories -n (%)			
< 6	9 (13.0)	1 (3.6)	64 (19.2)
6 - <12	12 (17.4)	3 (10.7)	74 (22.2)
12 - <18	8 (11.6)	3 (10.7)	49 (14.7)
18 - <24	7 (10.1)	2 (7.1)	33 (9.9)
24 - <48	11 (15.9)	5 (17.9)	52 (15.6)
48 - <72	14 (20.3)	11 (39.3)	40 (12.0)
>= 72	8 (11.6)	3 (10.7)	22 (6.6)
Exposure			
n	69	28	334
Mean	33.0	44.0	25.8
SD	27.98	27.67	29.35
Median	22.1	47.9	14.9
Minimum	0.4	4.0	0.4
Maximum	106.4	108.1	177.0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.1

A patient is counted in only one duration range, per cohort.
Duration of exposure (weeks) = (Last dosing date – First dosing date + 1)/7.

1.2.2.2 用量強度

用量強度の中央値（範囲）はコホート 4 で 725.9（353.0～800.0）mg/日，コホート 5b で 764.1（403.4～800.0）mg/日，及び全コホートで 770.8（103.9～804.8）mg/日，相対用量強度の中央値はそれぞれで 90.7%，95.6%，及び 96.4%であり，相対用量強度が 90%超の被験者の割合はそれぞれで 52.2%，57.1%，及び 62.6%であった。

Table 1-10 用量強度（A2201 試験，SAF）

Exposure variable	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334
Total number of patients receiving study drug -n (%)	69 (100)	28 (100)	334 (100)
Cumulative dose (mg)			
n	69	28	334
Mean	143189.1	217500.0	117739.7
SD	115645.58	142892.68	122270.97
Median	112800.0	211100.0	73200.0
Minimum	2400.0	18400.0	2400.0
Maximum	479850.0	605600.0	678200.0
Average daily dose (mg/day)			
n	69	28	334
Mean	726.8	743.2	748.8
SD	112.14	88.24	91.45
Median	790.1	796.2	796.6
Minimum	417.2	525.5	343.3
Maximum	800.0	800.0	804.8
Actual dose intensity (mg/day)			
n	69	28	334
Mean	668.2	710.0	700.4
SD	137.19	107.34	133.24
Median	725.9	764.1	770.8
Minimum	353.0	403.4	103.9
Maximum	800.0	800.0	804.8
Relative dose intensity (%) -n (%)			
<= 50	4 (5.8)	0	13 (3.9)
>50 - <=75	20 (29.0)	5 (17.9)	64 (19.2)
>75 - <=90	9 (13.0)	7 (25.0)	48 (14.4)
>90 - <=110	36 (52.2)	16 (57.1)	209 (62.6)
Relative dose intensity (%)			
n	69	28	334
Mean	83.5	88.8	87.5
SD	17.15	13.42	16.65
Median	90.7	95.6	96.4

Exposure variable	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334
Minimum	44.1	50.4	13.0
Maximum	100.0	100.0	100.6

Source：5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.5

Average dose does not consider drug free days, whereas dose intensity and relative dose intensity include days of zero dose in the calculation.

Average daily dose = Cumulative dose / Number of dosing days, drug free day(s) are not counted.

Actual dose intensity = (cumulative dose (mg)/duration of exposure (days))

Relative dose intensity = ((cumulative dose (mg)/duration of exposure)/(planned cumulative dose (mg)/duration of exposure (days))*100= actual dose intensity/800 (mg) * 100.

1.2.2.3 減量又は休薬

治験薬を 1 回以上減量した被験者の割合は，コホート 4 で 59.4%，コホート 5b で 50.0%，及び全コホートで 44.6%であり，治験薬を 2 回以上減量した被験者の割合はそれぞれで 33.3%，35.7%，23.4%であった。コホート 4，コホート 5b，及び全コホートのいずれでも減量理由は有害事象が 60%以上で最も多かった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.3）。

治験薬を 1 回以上休薬した被験者の割合は，コホート 4 で 69.6%，コホート 5b で 64.3%，及び全コホートで 54.2%であり，治験薬を 2 回以上休薬した被験者の割合はそれぞれで 40.6%，35.7%，26.3%であった。コホート 4，コホート 5b，全コホートのいずれでも休薬理由は有害事象が約 90%とほとんどであった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.4）。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

本試験の SAF は FAS と同一であった。FAS での人口統計学的特性及びその他の特性を[2.7.3-3.1.3 項]に記載する。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，すべて 1.1.2 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 SOC 別

有害事象の発現率は，コホート 4 で 98.6%，コホート 5b で 100%，及び全コホートで 98.2%であり，いずれでもほとんどの被験者で有害事象が認められた。

SOC 別で特に多く認められた事象（上位 3 つ）は，コホート 4 で胃腸障害（78.3%），一般・全身障害および投与部位の状態（69.6%），及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（62.3%），コホート 5b で一般・全身障害および投与部位の状態（92.9%），臨床検査（64.3%），及び呼吸器，胸郭および縦隔障害（57.1%），全コホートで一般・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。

Table 2-1 SOC 別の有害事象発現率（A2201 試験，SAF）

SOC	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
Any SOC	68 (98.6)	28 (100)	328 (98.2)
血液およびリンパ系障害	9 (13.0)	3 (10.7)	47 (14.1)
心臓障害	16 (23.2)	3 (10.7)	44 (13.2)
耳および迷路障害	10 (14.5)	6 (21.4)	34 (10.2)
内分泌障害	2 (2.9)	0	7 (2.1)
眼障害	9 (13.0)	4 (14.3)	24 (7.2)
胃腸障害	54 (78.3)	16 (57.1)	241 (72.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	48 (69.6)	26 (92.9)	246 (73.7)
肝胆道系障害	2 (2.9)	2 (7.1)	8 (2.4)
免疫系障害	0	1 (3.6)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症	24 (34.8)	8 (28.6)	120 (35.9)
傷害，中毒および処置合併症	9 (13.0)	6 (21.4)	33 (9.9)
臨床検査	41 (59.4)	18 (64.3)	194 (58.1)
代謝および栄養障害	27 (39.1)	14 (50.0)	136 (40.7)
筋骨格系および結合組織障害	26 (37.7)	15 (53.6)	125 (37.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (5.8)	1 (3.6)	14 (4.2)

SOC	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
神経系障害	23 (33.3)	11 (39.3)	101 (30.2)
製品の問題	0	0	2 (0.6)
精神障害	14 (20.3)	9 (32.1)	66 (19.8)
腎および尿路障害	1 (1.4)	1 (3.6)	22 (6.6)
生殖系および乳房障害	6 (8.7)	3 (10.7)	16 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	43 (62.3)	16 (57.1)	177 (53.0)
皮膚および皮下組織障害	23 (33.3)	5 (17.9)	93 (27.8)
血管障害	10 (14.5)	3 (10.7)	47 (14.1)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.1

SOC は All cohorts での発現率降順に提示

2.1.1.1.2 PT 別，重症度別

特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，コホート 4 及びコホート 5b のいずれでも末梢性浮腫（コホート 4：52.2%，コホート 5b：75.0%，以下同順），悪心（44.9%，42.9%），血中クレアチニン増加（33.3%，35.7%）であり，全コホートでは末梢性浮腫（49.7%），悪心（44.0%），嘔吐（28.1%）であった。

Grade 3 以上の有害事象の発現率は，コホート 4 で 72.5%，コホート 5b で 71.4%，及び全コホートで 65.6%であった。特に多く認められた Grade 3 以上の有害事象（上位 3 つ）は，コホート 4 で末梢性浮腫（14.5%），呼吸困難，疲労，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及びリパーゼ増加（各 8.7%），全コホートでは末梢性浮腫（8.4%），呼吸困難（6.9%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（5.7%）であった。コホート 5b では末梢性浮腫及び低リン酸血症が各 3/28 名（10.7%）が最も多く，その他の事象は 2 名以下の発現であった。

Table 2-2 PT 別の有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験，SAF）

PT	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	68 (98.6)	50 (72.5)	28 (100.0)	20 (71.4)	328 (98.2)	219 (65.6)
末梢性浮腫	36 (52.2)	10 (14.5)	21 (75.0)	3 (10.7)	166 (49.7)	28 (8.4)
悪心	31 (44.9)	0	12 (42.9)	0	147 (44.0)	9 (2.7)
嘔吐	17 (24.6)	0	7 (25.0)	0	94 (28.1)	8 (2.4)
血中クレアチニン増加	23 (33.3)	0	10 (35.7)	0	85 (25.4)	0
呼吸困難	18 (26.1)	6 (8.7)	6 (21.4)	2 (7.1)	81 (24.3)	23 (6.9)
疲労	18 (26.1)	6 (8.7)	4 (14.3)	1 (3.6)	72 (21.6)	16 (4.8)
食欲減退	15 (21.7)	1 (1.4)	8 (28.6)	0	69 (20.7)	3 (0.9)
下痢	12 (17.4)	0	5 (17.9)	0	61 (18.3)	1 (0.3)

PT	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 All grades n (%)	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 Grade 3/4 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 All grades n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 Grade 3/4 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 All grades n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 Grade 3/4 n (%)
便秘	10 (14.5)	2 (2.9)	3 (10.7)	0	60 (18.0)	3 (0.9)
咳嗽	10 (14.5)	1 (1.4)	6 (21.4)	0	54 (16.2)	2 (0.6)
背部痛	11 (15.9)	2 (2.9)	4 (14.3)	0	47 (14.1)	3 (0.9)
発熱	9 (13.0)	1 (1.4)	2 (7.1)	0	47 (14.1)	2 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.6)	6 (8.7)	4 (14.3)	2 (7.1)	42 (12.6)	19 (5.7)
無力症	6 (8.7)	2 (2.9)	4 (14.3)	2 (7.1)	41 (12.3)	12 (3.6)
非心臓性胸痛	5 (7.2)	1 (1.4)	1 (3.6)	0	34 (10.2)	4 (1.2)
体重減少	9 (13.0)	0	3 (10.7)	0	34 (10.2)	2 (0.6)
貧血	7 (10.1)	2 (2.9)	2 (7.1)	0	30 (9.0)	9 (2.7)
そう痒症	10 (14.5)	0	2 (7.1)	0	30 (9.0)	0
アミラーゼ増加	7 (10.1)	4 (5.8)	2 (7.1)	2 (7.1)	29 (8.7)	12 (3.6)
浮動性めまい	8 (11.6)	0	3 (10.7)	0	29 (8.7)	1 (0.3)
低アルブミン血症	5 (7.2)	0	3 (10.7)	0	29 (8.7)	2 (0.6)
不眠症	6 (8.7)	0	5 (17.9)	0	27 (8.1)	0
頭痛	8 (11.6)	0	1 (3.6)	0	26 (7.8)	1 (0.3)
リパーゼ増加	7 (10.1)	6 (8.7)	4 (14.3)	2 (7.1)	26 (7.8)	18 (5.4)
腹痛	3 (4.3)	0	3 (10.7)	0	23 (6.9)	6 (1.8)
四肢痛	5 (7.2)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	23 (6.9)	3 (0.9)
関節痛	5 (7.2)	0	4 (14.3)	0	22 (6.6)	2 (0.6)
筋骨格痛	4 (5.8)	0	3 (10.7)	0	19 (5.7)	2 (0.6)
低リン酸血症	4 (5.8)	2 (2.9)	3 (10.7)	3 (10.7)	18 (5.4)	8 (2.4)
湿性咳嗽	4 (5.8)	0	3 (10.7)	0	16 (4.8)	0
体重増加	4 (5.8)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	16 (4.8)	1 (0.3)
低カルシウム血症	5 (7.2)	0	3 (10.7)	0	12 (3.6)	0
尿路感染	7 (10.1)	1 (1.4)	0	0	11 (3.3)	2 (0.6)
倦怠感	3 (4.3)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	9 (2.7)	2 (0.6)
浮腫	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
耳鳴	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	3 (0.9)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.5

コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 10%以上の事象を提示

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

2.1.1.2 副作用

副作用の発現率は，コホート 4 で 87.0%，コホート 5b で 96.4%，及び全コホートで 84.4%であった。

特に多く認められた副作用（上位 3 つ）は，コホート 4，コホート 5，及び全コホートのいずれでも末梢性浮腫（コホート 4：44.9%，コホート 5b：67.9%，全コホート：41.6%，以下同順），悪心（36.2%，39.3%，33.2%），及び血中クレアチニン増加（26.1%，25.0%，19.5%）であった。

Table 2-3 PT 別の副作用発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験，SAF）

PT	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	60 (87.0)	33 (47.8)	27 (96.4)	15 (53.6)	282 (84.4)	119 (35.6)
末梢性浮腫	31 (44.9)	10 (14.5)	19 (67.9)	2 (7.1)	139 (41.6)	25 (7.5)
悪心	25 (36.2)	0	11 (39.3)	0	111 (33.2)	6 (1.8)
血中クレアチニン増加	18 (26.1)	0	7 (25.0)	0	65 (19.5)	0
嘔吐	13 (18.8)	0	5 (17.9)	0	63 (18.9)	6 (1.8)
疲労	10 (14.5)	4 (5.8)	2 (7.1)	1 (3.6)	46 (13.8)	10 (3.0)
食欲減退	10 (14.5)	1 (1.4)	5 (17.9)	0	42 (12.6)	3 (0.9)
下痢	8 (11.6)	0	3 (10.7)	0	38 (11.4)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (8.7)	5 (7.2)	4 (14.3)	2 (7.1)	29 (8.7)	16 (4.8)
リパーゼ増加	7 (10.1)	6 (8.7)	4 (14.3)	2 (7.1)	25 (7.5)	17 (5.1)
便秘	5 (7.2)	1 (1.4)	3 (10.7)	0	20 (6.0)	2 (0.6)
低リン酸血症	2 (2.9)	0	3 (10.7)	3 (10.7)	12 (3.6)	6 (1.8)
呼吸困難	2 (2.9)	1 (1.4)	3 (10.7)	0	8 (2.4)	2 (0.6)
低カルシウム血症	2 (2.9)	0	3 (10.7)	0	7 (2.1)	0
浮腫	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	3 (0.9)	1 (0.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.6
コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 10%以上の事象を提示
PT は All cohorts での All grades の発現率降順に提示

2.1.2 死亡

本項では A2201 試験及び 1.1.1.1.2 項に記載した併合解析での RD 投与の NSCLC 患者／固形がん全患者での，治験薬投与期間中（治験薬投与中又は最終投与 30 日後まで）の死亡について記載する。

2.1.2.1 A2201 試験

A2201 試験の治験薬投与期間中の死亡を Table 2-4 に，主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述を Table 2-5 に示す。

治験薬投与期間中の死亡例は全コホートで 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，コホート 4 で 2 名（2.9%），コホート 5b で 2 名（7.1%），全コホートで 10 名（3.0%）であった。病勢進行以外の主要死因は全コホートで心停止が 2 名で報告されたが，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（コホート 4），器質化肺炎（コホート 6），心停止（コホート 2），及び肝炎（コホート 1a）が各 1 名であった。

Table 2-4 治験薬投与期間中の死亡（A2201 試験，SAF）

Principal cause of death	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
Total on-treatment death	13 (18.8)	5 (17.9)	53 (15.9)
Study Indication	11 (15.9)	3 (10.7)	43 (12.9)
Other Causes	2 (2.9)	2 (7.1)	10 (3.0)
心停止	0	0	2 (0.6)
心房細動	0	1 (3.6)	1 (0.3)
肝炎	0	0	1 (0.3)
細菌性肺炎	0	0	1 (0.3)
敗血症	0	0	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (1.4)	0	1 (0.3)
器質化肺炎	0	0	1 (0.3)
肺臓炎	1 (1.4)	0	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	1 (3.6)	1 (0.3)

Source：5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.7
治験薬投与中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡を提示

Table 2-5 治験薬投与期間中の主要死因が病勢進行以外の死亡の叙述（A2201 試験，SAF）

コホート 被験者番号， 背景情報	主要死因／関連性	経過
コホート 4 (2/3L, Mutant)		
KOR/1600/018 65 歳，男性，アジア人 最終投与日：Day 18 死亡日：Day 33	肺臓炎／あり	関連する既往歴の報告はなく，合併症は不整脈，疲労，背部痛，筋肉痛，四肢痛，筋力低下，便秘，食欲減退，抑うつ気分，筋力低下，及び筋骨格痛があった。非喫煙者であった。カルボプラチン及びパクリタキセルの術後補助療法歴，放射線療法，並びに外科的切除術の前治療歴があった。 Day 5 に Grade 3 の肺臓炎が認められ，Day 18 に治験薬投与を中止された。薬物治療が行われたが，Day 33 に肺臓炎により死亡した。
MEX/2701/005 72 歳，男性， ネイティブアメリカン 最終投与日：Day 124 死亡日：Day 125	敗血症性ショック／なし	関連する既往歴の報告はなく，合併症は肺臓炎，疲労，及び前立腺肥大が認められた。喫煙歴があった。ニボルマブ，外科的切除術の前治療歴があった。 Day 125 に Grade 4 の敗血症性ショック及び Grade 3 のインフルエンザ性肺炎が発現し，同日，敗血症性ショックにより死亡した。
コホート 5b (1L, Mutant)		
ESP/2204/021 70 歳，男性，白人 最終投与日：Day 97 死亡日：Day 97	心房細動／なし	関連する既往歴として脳血管発作が報告され，合併症は抗リン脂質抗体症候群，関節痛，高血圧性心疾患，乾癬性関節症，心房細動，血中尿素増加が認められた。喫煙歴があった。 薬物又は非薬物による抗悪性腫瘍療法の前治療歴はなかっ

コホート 被験者番号, 背景情報	主要死因／関連性	経過
		た。 スクリーニングから試験期間中の心電図でも心房細動が認められた。 Day 64 に Grade 1 の呼吸困難，Day 78 に Grade 2 の末梢性浮腫を発現した。Day 93 に呼吸困難及び末梢性浮腫の Grade 3 への悪化，Grade 4 の心房細動の発現により，被験者は入院した。同日，Grade 4 の誤嚥及び心不全も認められた。 Day 97 に Grade 4 の呼吸不全が発現し，同日，死亡した。死亡は心房細動によるものであり，肺内誤嚥及び呼吸不全を伴う心不全に至ったと考えられた。
USA/2549/001 80 歳，男性，白人 最終投与日：Day 447 死亡日：Day 464	呼吸窮迫／なし	関連する既往歴として脳血管発作，肺手術，及び肺炎が報告され，合併症は発声障害，高血圧，高脂血症，筋力低下，肺線維症，胸膜線維症，慢性閉塞性肺疾患，良性前立腺肥大症，腎不全，呼吸困難，肺肉芽腫，腎嚢胞，肺硬化，浮動性めまい，歩行障害，咳嗽，疲労，及び背部痛が認められた。喫煙歴があった。放射線療法及び外科的切除術の前治療歴があった。 Day 437 に Grade 2 の呼吸困難が発現した。Day 447 に Grade 3 の無力症が発現し，治験薬を休薬し，Day 449 に Grade 2 の呼吸困難のため入院した。Day 451 に Grade 3 の肺臓炎が発現し，薬物治療が行われ，Day 457 に肺臓炎は Grade 2 に軽快したが，Day 463 に Grade 4 の呼吸窮迫が発現し，Day 464 に被験者は死亡した。
その他コホート		
Cohort 1a (2/3L, GCN>=10) FRA/1208/007 62 歳，男性，白人 最終投与日：Day 45 死亡日：Day 63	肝炎／あり [a)]	関連する既往歴として胆管結石，胆嚢摘出術，及び胆汁鬱滞が報告され，合併症は乾癬，慢性閉塞性肺疾患，不眠症，不安，及び食欲減退が認められた。また，ベースライン時に肝転移が認められた。喫煙歴があった。カルボプラチン，パクリタキセル，ペメトレキセド，及びニボルマブの前治療歴があった。 Day 43 に Grade 1 の血中クレアチニン増加（140 µmol/L）が認められ，非結石性の Grade 3 の急性膵炎と診断された。同日，リパーゼは 496 U/L（Grade 4），アミラーゼは 312 U/L（Grade 3），ALT は 2703 U/L（Grade 4），AST は 1579 U/L（Grade 4），総ビリルビンは 52 µmol/L（Grade 2），ALP は 263 U/L（Grade 1），GGT は 184 U/L（Grade 2）であった。 Day 45 に急性膵炎のために治験薬投与を中止した。 Day 52 に Grade 4 の肝炎と診断され，薬物治療が行われたが，Day 63 に死亡した。
Cohort 1a (2/3L, GCN>=10) KOR/1600/002 71 歳，男性，アジア人 最終投与日：Day 212 死亡日：Day 242	細菌性肺炎／なし	関連する既往歴の報告はなく，合併症は高血圧，腎嚢胞，動脈瘤，乳房腫脹，脳梗塞，不全片麻痺，肺気腫，胸膜痛，背部痛，便秘，筋骨格痛，及び良性前立腺肥大症が認められた。喫煙歴があった。ペメトレキセド，カルボプラチン，及びゲムシタビンの前治療歴があった。 Day 188 に Grade 2 の咳嗽，呼吸困難，及び湿性咳嗽が認められ，Grade 2 の肺炎と診断され，Day 190 から治験薬を休薬した。Day 197 にこれらの事象は消失し，治験薬投与を休薬前と同じ用量（400 mg BID）で再開した。

コホート 被験者番号, 背景情報	主要死因／関連性	経過
		Day 210 に Grade 3 の細菌性肺炎と診断され，Day 212 に治験薬投与を中止した。薬物治療が行われたが，Day 242 に死亡した。
Cohort 1b (2/3L, 6 ≤GCN< 10) ESP/2204/008 57 歳，女性，白人 最終投与日：Day 73 死亡日：Day 74	敗血症／なし	関連する既往歴の報告はなく，合併症は薬物過敏症，高血圧，不眠症，及び胸水が認められた。喫煙歴があった。シスプラチン，ペメトレキセド，及び放射線療法の前治療歴があった。 Day 66 に Grade 3 の感染性胸水及び敗血症を発現し，薬物療法及び非薬物療法が行われた。また，被験者は赤血球輸血を受けた。Day 69 に Grade 3 の呼吸困難，Day 73 に Grade 3 の末梢性浮腫を発現した。Day 73 に治験薬投与を中止した。 Day 74 に蓄膿が関連した敗血症により死亡した。
Cohort 2 (2/3L, 4 ≤GCN< 6) LBN/1700/009 70 歳，男性，白人 最終投与日：Day 93 死亡日：Day 94	心停止／あり [a)]	関連する既往歴の報告はなく，合併症は咳嗽が認められた。喫煙者であった。ペメトレキセド及びシスプラチンの前治療歴があった。 Day 94 に突然，心停止を発現し，死亡した。 試験期間中，臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。
Cohort 3 (2/3L, GCN<4) NLD/1800/001 65 歳，女性，白人 最終投与日：Day 114 死亡日：Day 115	心停止／なし	関連する既往歴として甲状腺機能低下症が報告され，合併症はリウマチ性障害，筋骨格系胸痛，呼吸困難，疲労，非心臓性胸痛，及び便秘が認められた。喫煙歴があった。カルボプラチン及びペメトレキセドの前治療歴があった。 Day 115 に突然，心停止を発現し，死亡した。 試験期間中，臨床的に重要な心電図所見は認められなかった。
Cohort 6 (2L,GCN>=10 or Mutant) KOR/1604/006 81 歳，男性，アジア人 最終投与日：Day 9 死亡日：Day 30	器質化肺炎／あり [a)]	関連する既往歴は狭心症が報告された。合併症は高血圧，関節痛，良性前立腺肥大症，夜間頻尿，側腹部痛，処置による疼痛，呼吸困難，不眠症，咳嗽，鼻炎，湿性咳嗽，癌疼痛，及び浮腫が認められた。非喫煙者であった。シスプラチン，ビノレルビン，ペメトレキセド，及び外科的切除術の前治療歴があった。 Day 9 に呼吸困難が認められ，Grade 3 の特発性器質化肺炎と診断された。同日，治験薬投与を休薬した。薬物療法が行われたが，Day 30 に特発性器質化肺炎により死亡した。

Source：5.3.5.2-1-A2201 試験-14.3.3，Listing 14.3.2-1.1，Listing 16.2.4-1.4～7
治験薬投与中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の有害事象による死亡例について記載した
a) ノバルティス社の Medical review では治験薬以外の要因が考えられたため，治験薬との関連は否定された。

2.1.2.2 併合解析：RD 投与の NSCLC 患者／固形がん全患者

1.1.1.1.2 項に記載した 6 試験（A2201 試験含む）併合解析での RD 投与の NSCLC 患者（N=419）での，治験薬投与期間中の死亡例は 65 名（15.5%）であり，このうち 50 名（11.9%）の主要死因は病勢進行であった。主要死因が病勢進行以外と報告された死亡例は 15 名（3.6%）であったが，このうち 2 名は病勢進行の誤りであった（報告死因事象：腺癌及び NSCLC 各 1

名）。残る 13 名（A2201 試験：10 名，A2201 試験以外：3 名）の死因事象は心停止 2 名を除き，1 名ずつの報告であった。A2201 試験以外の死亡例 3 名の死因事象は心肺停止，意識レベルの低下，及び全身健康状態悪化（各 1 名）あった（5.3.5.3-1-Table 2.2.2-1a）。

なお，6 試験併合解析での RD 投与の固形がん患者（上述の NSCLC 患者を含む。N=541）では，治験薬投与期間中の死亡例 82 名（15.2%）のうち，主要死因が病勢進行以外と報告されたのは 25 名（4.6%）であった。病勢進行の誤り以外に複数名で報告された主要死因は，全身健康状態悪化（4 名）及び心停止（2 名）のみであった（5.3.5.3-1-Table 2.2.2-1b）。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

いずれかのコホート（コホート 4，コホート 5b，又は全コホート）で発現率 2%以上の重篤な有害事象の発現率を Table 2-6 に，すべての重篤な有害事象の一覧を Table 7-3 に示す。

重篤な有害事象の発現率は，コホート 4 で 50.7%，コホート 5b で 46.4%，及び全コホートで 50.6%であり，重篤な副作用の発現率はそれぞれで 17.4%，14.3%，及び 12.9%であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.14）。

発現率が 5%以上の重篤な有害事象は，コホート 4 で呼吸困難（7.2%）及び蜂巣炎（5.8%），コホート 5b 及び全コホートで呼吸困難（7.1%及び 6.9%）のみであり，ほとんどの個々の事象の発現率は低かった。全コホートで 7 名以上（2%以上）に認められた事象は，呼吸困難 23 名（6.9%），肺炎 16 名（4.8%），胸水 12 名（3.6%），全身健康状態悪化 10 名（3.0%），嘔吐 8 名（2.4%），及び悪心 7 名（2.1%）のみであった。

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，転帰が死亡の重篤な有害事象は，Table 2-5 に提示した主要死因以外に，コホート 5b の 1 名（ESP/2204/021，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。

Table 2-6 重篤な有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 2%以上（A2201 試験，SAF）

	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	35 (50.7)	29 (42.0)	13 (46.4)	11 (39.3)	169 (50.6)	139 (41.6)
呼吸困難	5 (7.2)	3 (4.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	23 (6.9)	17 (5.1)
肺炎	3 (4.3)	3 (4.3)	0	0	16 (4.8)	11 (3.3)
胸水	2 (2.9)	0	0	0	12 (3.6)	6 (1.8)
全身健康状態悪化	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	10 (3.0)	9 (2.7)
嘔吐	0	0	0	0	8 (2.4)	5 (1.5)
悪心	0	0	0	0	7 (2.1)	6 (1.8)
蜂巣炎	4 (5.8)	3 (4.3)	0	0	5 (1.5)	3 (0.9)

PT	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 All grades n (%)	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 Grade 3/4 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 All grades n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 Grade 3/4 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 All grades n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 Grade 3/4 n (%)
低ナトリウム血症	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	5 (1.5)	4 (1.2)
肺臓炎	3 (4.3)	2 (2.9)	1 (3.6)	1 (3.6)	5 (1.5)	4 (1.2)
呼吸不全	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	5 (1.5)	5 (1.5)
心不全	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (1.2)	4 (1.2)
末梢性浮腫	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	4 (1.2)	3 (0.9)
大腿骨骨折	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
四肢痛	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (0.9)	3 (0.9)
心房細動	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
聴力低下	1 (1.4)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
倦怠感	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
精神状態変化	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	1 (0.3)
腎盂腎炎	2 (2.9)	2 (2.9)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
誤嚥	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
背部痛	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.3)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
丹毒	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
神経障害性筋萎縮症	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.3)	0
誤嚥性肺炎	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
口内炎	0	0	1 (3.6)	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.13

コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 2%以上の事象を提示

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

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

いずれかのコホートで発現率 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象発現率を Table 2-7 に，すべての治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を Table 7-4 に示す。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，コホート 4 で 20.3%，コホート 5b で 21.4%，及び全コホートで 16.2%であり，治験薬の投与中止に至った副作用の発現率は，それぞれで 15.9%，14.3%，及び 11.1%であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.19）。

発現率が 5%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，コホート 4，コホート 5b，又は全コートのいずれでも認められず，個々の事象の発現率は低かった。全コホートで 4 名以上（1%以上）に認められた事象は，末梢性浮腫及び肺臓炎 各 6 名（1.8%），並びに疲労 5 名（1.5%）のみであった。

Table 2-7 治験薬の投与中止に至った有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率1%以上（A2201 試験，SAF）

	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	14 (20.3)	8 (11.6)	6 (21.4)	5 (17.9)	54 (16.2)	33 (9.9)
末梢性浮腫	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	0	6 (1.8)	2 (0.6)
肺臓炎	3 (4.3)	1 (1.4)	0	0	6 (1.8)	1 (0.3)
疲労	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	5 (1.5)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (0.9)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加	1 (1.4)	0	1 (3.6)	0	2 (0.6)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.4)	0	0	0	2 (0.6)	0
間質性肺疾患	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (0.6)	2 (0.6)
アミラーゼ増加	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
心不全	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝機能異常	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
聴力低下	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)	0
肺感染	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
遠隔転移を伴う悪性黒色腫	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸窮迫	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
呼吸不全	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
敗血症性ショック	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.3)	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.15

コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 1%以上の事象を提示

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

2.1.4.2 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は，コホート 4 で 68.1%，コホート 5b で 67.9%，及び全コホートで 59.3%であり，治験薬の休薬又は減量に至った副作用の発現率は，それぞれで 55.1%，57.1%，及び 43.7%であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.20）。

発現率が 10%以上の治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は，コホート 4 で末梢性浮腫（17.4%），血中クレアチニン増加（13.0%），及び悪心（11.6%），コホート 5b で末梢性浮腫（21.4%）及び血中クレアチニン増加（17.9%），全コホートで末梢性浮腫（12.3%）のみであり，ほとんどの個々の事象の発現率は低かった。全コホートで 17 名以上（5%以上）に認められた事象は，末梢性浮腫 41 名（12.3%），血中クレアチニン増加 28 名（8.4%），悪心 23 名（6.9%），及び嘔吐 22 名（6.6%）であった。

Table 2-8 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象：いずれかのコホートで発現率5%以上（A2201 試験，SAF）

	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	47 (68.1)	34 (49.3)	19 (67.9)	13 (46.4)	198 (59.3)	132 (39.5)
末梢性浮腫	12 (17.4)	8 (11.6)	6 (21.4)	2 (7.1)	41 (12.3)	20 (6.0)
血中クレアチニン増加	9 (13.0)	0	5 (17.9)	0	28 (8.4)	0
悪心	8 (11.6)	0	1 (3.6)	0	23 (6.9)	4 (1.2)
嘔吐	5 (7.2)	0	1 (3.6)	0	22 (6.6)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.2)	5 (7.2)	2 (7.1)	2 (7.1)	16 (4.8)	14 (4.2)
リパーゼ増加	6 (8.7)	6 (8.7)	1 (3.6)	1 (3.6)	15 (4.5)	15 (4.5)
疲労	4 (5.8)	3 (4.3)	1 (3.6)	1 (3.6)	12 (3.6)	9 (2.7)
アミラーゼ増加	4 (5.8)	4 (5.8)	2 (7.1)	2 (7.1)	12 (3.6)	11 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.8)	2 (2.9)	1 (3.6)	1 (3.6)	12 (3.6)	8 (2.4)
食欲減退	5 (7.2)	1 (1.4)	0	0	10 (3.0)	3 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (1.4)	0	2 (7.1)	0	7 (2.1)	0
無力症	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (7.1)	2 (7.1)	6 (1.8)	5 (1.5)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.16

コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 5%以上の事象を提示

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

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，カプマチニブに関連した安全性の問題やリスクの検討として，1.1.2.2 項に記載した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。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。

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詳細を 2.1.5.1 項～2.1.5.7 項に示す。

Table 2-9 臨床的に注目すべき有害事象の概要（A2201 試験，SAF）

	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69		Cohort 5b (1L, Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) N=334	
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 (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
肝毒性	17 (24.6)	8 (11.6)	8 (28.6)	3 (10.7)	94 (28.1)	32 (9.6)
腎機能障害	24 (34.8)	0	10 (35.7)	0	89 (26.6)	1 (0.3)
中枢神経系毒性	14 (20.3)	0	4 (14.3)	0	62 (18.6)	3 (0.9)

臨床的に注目すべき有害事象	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 All grades n (%)	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 Grade 3/4 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 All grades n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 Grade 3/4 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 All grades n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 Grade 3/4 n (%)
膵炎	9 (13.0)	8 (11.6)	5 (17.9)	3 (10.7)	41 (12.3)	26 (7.8)
肺臓炎／間質性肺疾患	7 (10.1)	3 (4.3)	2 (7.1)	2 (7.1)	15 (4.5)	6 (1.8)
QT 間隔延長	1 (1.4)	0	2 (7.1)	0	10 (3.0)	3 (0.9)
光線過敏症	0	0	0	0	1 (0.3)	0
催奇形性	0	0	0	0	0	0
強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.22

グループ化定義：5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.2

2.1.5.1 肝毒性

肝毒性はコホート 4 で 17/69 名（24.6%），コホート 5b で 8/28 名（28.6%），及び全コホートで 94/334 名（28.1%）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれで 8 名（11.6%），3 名（10.7%），及び 32 名（9.6%）に認められた。PT 別で全コホートで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（Table 2-10）。

全コホートで重篤な有害事象は 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）は死亡に至った。死亡した被験者の叙述は Table 2-5 に示した。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 6 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。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（32 名）において，Grade 3 以上の初回発現日までの期間の中央値（範囲）は 1.41（0.03～6.44）ヵ月，Kaplan-Meier 法により推定された Grade 3 以上の初回持続期間の中央値（95%CI）は 0.49 ヵ月（0.43 ヵ月，0.53 ヵ月）であった（5.3.5.3-1-Table 2.2.5-6a）。

Table 2-10 肝毒性（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	17 (24.6)	8 (28.6)	94 (28.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (11.6)	4 (14.3)	42 (12.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (7.2)	2 (7.1)	29 (8.7)
低アルブミン血症	5 (7.2)	3 (10.7)	29 (8.7)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (4.3)	2 (7.1)	24 (7.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (5.8)	1 (3.6)	19 (5.7)
血中ビリルビン増加	1 (1.4)	2 (7.1)	10 (3.0)

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
肝機能検査値上昇	1 (1.4)	1 (3.6)	3 (0.9)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	3 (0.9)
抱合ビリルビン増加	0	0	2 (0.6)
肝機能異常	1 (1.4)	0	2 (0.6)
肝機能検査異常	0	0	2 (0.6)
腹水	0	0	1 (0.3)
胆汁うっ滞	1 (1.4)	0	1 (0.3)
薬物性肝障害	0	1 (3.6)	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (1.4)	0	1 (0.3)
脂肪肝	0	0	1 (0.3)
肝炎	0	0	1 (0.3)
肝毒性	0	0	1 (0.3)
国際標準比増加	0	1 (3.6)	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AEs	8 (11.6)	3 (10.7)	32 (9.6)
Suspected AEs	10 (14.5)	7 (25.0)	57 (17.1)
SAEs	1 (1.4)	1 (3.6)	5 (1.5)
Leading to hospitalization	1 (1.4)	1 (3.6)	4 (1.2)
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	2 (2.9)	1 (3.6)	6 (1.8)
Dose adjusted	4 (5.8)	1 (3.6)	12 (3.6)
Temporarily interrupted	6 (8.7)	3 (10.7)	23 (6.9)
None	13 (18.8)	7 (25.0)	71 (21.3)
Not applicable	2 (2.9)	2 (7.1)	21 (6.3)
Medication or therapy taken	7 (10.1)	2 (7.1)	22 (6.6)
AE outcome			
Recovered/resolved	14 (20.3)	7 (25.0)	62 (18.6)
Recovering/resolving	10 (14.5)	5 (17.9)	46 (13.8)
Not recovered/not resolved	9 (13.0)	3 (10.7)	56 (16.8)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	1 (0.3)
Fatal	0	0	1 (0.3)
Unknown	0	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

肝機能検査値上昇

全コホートのほとんどの被験者がベースラインの肝機能検査値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後の最悪値のほとんどは Grade 2 以下であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3）。

Grade 3 以上の ALT 又は AST（ULN の 5 倍超）が認められた被験者はコホート 4 で 7 名（10.1%），コホート 5b で 3 名（10.7%），及び全コホートで 26 名（7.8%）であり，このうち Grade 4（ULN の 20 倍超）が認められた被験者は，それぞれで 2 名（2.9%），0 名，及び 5 名（1.5%）であった。Grade 3 以上のビリルビン高値（ULN の 3 倍超）はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートで 3 名（0.9%）に認められた（Table 2-11）。

Hy's law の臨床検査値基準（AST/ALT > 3.0 × ULN かつ TBIL > 2.0 × ULN かつ ALP < 2 × ULN）に 1 名（コホート 4）が該当した。当該被験者は 68 歳アジア人（非日本人）女性であり，Day 71 の医療機関での検査結果で，ALT が 248 U/L（6.2 × ULN，Grade 3），AST が 92 U/L（2.3 × ULN，Grade 1），TBIL が 44 µmol/L（2.1 × ULN，Grade 2），ALP が 62 U/L であり，Hy's law の臨床検査値基準に該当した。なお，同日の中央検査機関での検査結果では，TBIL は 33 µmol/L（1.6 × ULN，Grade 2）と，2.0 × ULN 以下であり，直接ビリルビン（医療機関では実施せず）は 6 µmol/L であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.8-1.4，Listing 16.2.8-1.5）。しかしながら，ALT 及び TBIL ともに Day 73 には低下が認められ，Day 83 にはいずれも Grade 1 まで低下した。また，直接ビリルビンの大きな上昇が認められなかったことから，ジルベール症候群の可能性が考えられたため，当該被験者は Hy's law 基準には合致しないと判断された。

その他の肝機能検査値でコホート 4，コホート 5b，又は全コホートのいずれかで新たに又は悪化した Grade 3 以上の発現が 5%以上であった異常値は，GGT 高値［コホート 4：7/69 名（10.1%），コホート 5b：2/28 名（7.1%），全コホート：21/334 名（6.3%）］であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3）。

Table 2-11 注目すべき肝機能検査値異常（A2201 試験，SAF）

Worst post-baseline values regardless of baseline status	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
ALT > 3xULN	9 (13.0)	7 (25.0)	42 (12.6)
ALT > 5xULN	7 (10.1)	3 (10.7)	26 (7.8)
ALT > 8xULN	4 (5.8)	2 (7.1)	14 (4.2)
ALT > 10xULN	3 (4.3)	1 (3.6)	12 (3.6)
ALT > 20xULN	2 (2.9)	0	5 (1.5)
AST > 3xULN	6 (8.7)	4 (14.3)	27 (8.1)
AST > 5xULN	3 (4.3)	2 (7.1)	16 (4.8)
AST > 8xULN	2 (2.9)	0	5 (1.5)
AST > 10xULN	2 (2.9)	0	4 (1.2)
AST > 20xULN	1 (1.4)	0	3 (0.9)
ALT and/or AST > 3xULN	9 (13.0)	7 (25.0)	43 (12.9)
ALT and/or AST > 5xULN	7 (10.1)	3 (10.7)	26 (7.8)
ALT and/or AST > 8xULN	4 (5.8)	2 (7.1)	14 (4.2)
ALT and/or AST > 10xULN	3 (4.3)	1 (3.6)	12 (3.6)
ALT and/or AST > 20xULN	2 (2.9)	0	5 (1.5)
Total Bilirubin > 2xULN	1 (1.4)	0	4 (1.2)
Total Bilirubin > 3xULN	0	0	3 (0.9)
Combined and concurrent values post-baseline			
Total bilirubin > 2xULN and (ALT or AST > 3xULN)	1 (1.4)	0	2 (0.6)
Total bilirubin > 2xULN and Alkaline phosphatase >=2xULN and (ALT or AST > 3xULN)	0	0	1 (0.3)
Total bilirubin > 2xULN and Alkaline phosphatase <2xULN and (ALT or AST > 3xULN)	1 (1.4)	0	1 (0.3)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.5

Concurrent measurements are those occurring in the same assessment sample.

Baseline is defined as the last non-missing value prior to or on the first dosing date.

2.1.5.2 腎機能障害

腎機能障害はコホート 4 で 24/69 名（34.8%），コホート 5b で 10/28 名（35.7%），及び全コホートで 89/334 名（26.6%）に認められ，Grade 3 以上はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 1/334 名（0.3%）に認められた。PT 別で全コホート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，その他はいずれも全コホートで 5 名以下の発現であった。

全コホートで重篤な有害事象は 3 名（腎不全 2 名及び急性腎障害 1 名）に認められたが，死亡に至った事象はなかった。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。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（1 名）の Grade 3 以上の初回発現日までの期間は 0.16 ヵ月，Grade 3 以上の初回持続期間は 0.07 ヵ月であった（5.3.5.3-1-Table 2.2.5-6a）。

Table 2-12 腎機能障害（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	24 (34.8)	10 (35.7)	89 (26.6)
血中クレアチニン増加	23 (33.3)	10 (35.7)	85 (25.4)
腎不全	0	0	4 (1.2)
血中尿素増加	1 (1.4)	1 (3.6)	2 (0.6)
急性腎障害	0	0	1 (0.3)
高窒素血症	0	0	1 (0.3)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	1 (0.3)
糸球体濾過率減少	1 (1.4)	0	1 (0.3)
乏尿	0	0	1 (0.3)
腎機能障害	0	0	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AEs	0	0	1 (0.3)
Suspected AEs	19 (27.5)	7 (25.0)	68 (20.4)
SAEs	0	0	3 (0.9)
Leading to hospitalization	0	0	3 (0.9)
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	1 (1.4)	0	2 (0.6)
Dose adjusted	3 (4.3)	1 (3.6)	8 (2.4)
Temporarily interrupted	8 (11.6)	4 (14.3)	28 (8.4)
None	18 (26.1)	9 (32.1)	77 (23.1)
Not applicable	0	0	4 (1.2)
Medication or therapy taken	0	0	10 (3.0)
AE outcome			
Recovered/resolved	21 (30.4)	8 (28.6)	73 (21.9)

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
Recovering/resolving	3 (4.3)	3 (10.7)	17 (5.1)
Not recovered/not resolved	6 (8.7)	5 (17.9)	38 (11.4)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

クレアチニン値上昇

全コホートのほとんどの被験者がベースラインのクレアチニン値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値のほとんどは Grade 2 以下であった。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，コホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 1 名（Grade 3）のみに認められた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3）。

2.1.5.3 中枢神経系毒性

中枢神経系毒性はコホート 4 で 14/69 名（20.3%），コホート 5b で 4/28 名（14.3%），及び全コホートで 62/334 名（18.6%）に認められ，Grade 3 以上はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 3/334 名（0.9%）に認められた。PT 別で全コホートで 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。

全コホートで重篤な有害事象は 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，死亡に至った事象はなかった。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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.4-1.2，Listing 16.2.4-1.4，Listing 16.2.4-1.5），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。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（3 名）での，Grade 3 以上の初回発現日までの期間の中央値（範囲）は 1.77（1.64～9.66）ヵ月，Kaplan-Meier 法により推定された Grade 3 以上の初回持続期間の中央値（95%CI）は，0.62 ヵ月（0.10 ヵ月，0.62 ヵ月）であった（5.3.5.3-1-Table 2.2.5-6a）。

Table 2-13 中枢神経系毒性（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	14 (20.3)	4 (14.3)	62 (18.6)
浮動性めまい	8 (11.6)	3 (10.7)	29 (8.7)
回転性めまい	5 (7.2)	1 (3.6)	15 (4.5)

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
発声障害	2 (2.9)	0	7 (2.1)
痙攣発作	0	0	5 (1.5)
振戦	0	0	4 (1.2)
平衡障害	0	0	2 (0.6)
てんかん	0	0	2 (0.6)
歩行障害	0	0	2 (0.6)
頭位性回転性めまい	0	0	2 (0.6)
部分発作	0	0	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AEs	0	0	3 (0.9)
Suspected AEs	2 (2.9)	1 (3.6)	15 (4.5)
SAEs	0	0	6 (1.8)
Leading to hospitalization	0	0	5 (1.5)
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	0	0	0
Dose adjusted	0	0	1 (0.3)
Temporarily interrupted	0	0	6 (1.8)
None	14 (20.3)	4 (14.3)	59 (17.7)
Not applicable	0	0	1 (0.3)
Medication or therapy taken	2 (2.9)	0	15 (4.5)
AE outcome			
Recovered/resolved	8 (11.6)	3 (10.7)	37 (11.1)
Recovering/resolving	1 (1.4)	0	4 (1.2)
Not recovered/not resolved	7 (10.1)	2 (7.1)	32 (9.6)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

2.1.5.4 膵炎

膵炎はコホート 4 で 9/69 名（13.0%），コホート 5b で 5/28 名（17.9%），及び全コホートで 41/334 名（12.3%）に認められた。多くの事象は Grade 3 以上であり，Grade 3 以上はコホート 4 で 8/69 名（11.6%），コホート 5b で 3/28 名（10.7%），及び全コホートで 26/334 名（7.8%）に認められた。PT 別で全コホート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。

全コホートで重篤な有害事象は 2 名（アミラーゼ増加 1 名，急性膵炎 1 名）に認められたが，死亡に至った事象はなかった。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。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（26 名）において，Grade 3 以上の初回発現日までの期間の中央値（範囲）は 1.69（0.03～31.05）ヵ月，Kaplan-Meier 法で推定し

た Grade 3 以上の初回持続期間の中央値（95%CI）は 0.26 ヵ月（0.26 ヵ月，0.49 ヵ月）であった（5.3.5.3-1- Table 2.2.5-6a）。

Table 2-14　膵炎（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	9 (13.0)	5 (17.9)	41 (12.3)
アミラーゼ増加	7 (10.1)	2 (7.1)	29 (8.7)
リパーゼ増加	7 (10.1)	4 (14.3)	26 (7.8)
急性膵炎	0	0	1 (0.3)
CTC grade 3/4 AEs	8 (11.6)	3 (10.7)	26 (7.8)
Suspected AEs	8 (11.6)	5 (17.9)	38 (11.4)
SAEs	0	1 (3.6)	2 (0.6)
Leading to hospitalization	0	0	1 (0.3)
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	0	1 (3.6)	2 (0.6)
Dose adjusted	1 (1.4)	1 (3.6)	3 (0.9)
Temporarily interrupted	8 (11.6)	2 (7.1)	21 (6.3)
None	7 (10.1)	3 (10.7)	31 (9.3)
Not applicable	1 (1.4)	1 (3.6)	5 (1.5)
Medication or therapy taken	0	1 (3.6)	2 (0.6)
AE outcome			
Recovered/resolved	9 (13.0)	2 (7.1)	34 (10.2)
Recovering/resolving	4 (5.8)	4 (14.3)	15 (4.5)
Not recovered/not resolved	3 (4.3)	4 (14.3)	18 (5.4)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	0
Unknown	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

アミラーゼ値及びリパーゼ値上昇

全コホートのほとんどの被験者でベースラインのアミラーゼ及びリパーゼは基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは Grade 2 以下であった。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は，コホート 4 で 5 名（7.2%），コホート 5b で 2 名（7.1%），及び全コホートで 14 名（4.2%）に認められ，リパーゼ高値はそれぞれで，6 名（8.7%），2 名（7.1%），及び 23 名（6.9%）に認められた（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3）。

2.1.5.5　肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はコホート 4 で 7/69 名（10.1%），コホート 5b で 2/28 名（7.1%），及び全コホートで 15/334 名（4.5%）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれで 3/69 名（4.3%），2/28 名（7.1%），及び 6/334 名（1.8%）に認められた。PT 別での全コホートで認められた事象は，

肺臓炎 12 名（3.6%）及び間質性肺疾患 3 名（0.9%）であった（Table 2-15）。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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.6，Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.4-1.6）。

全コホートで重篤な有害事象は 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（コホート 4，肺臓炎）は死亡に至った。死亡した被験者の叙述は Table 2-5 に示した。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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.6）。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（6 名）において，Grade 3 以上の初回発現日までの期間の中央値（範囲）は 1.38（0.16～14.82）ヵ月，Kaplan-Meier 法で推定した Grade 3 以上の初回持続期間の中央値（95%CI）は 0.44 ヵ月（0.16 ヵ月，NE）であった（5.3.5.3-1-Table 2.2.5-6a）。

Table 2-15　　肺臓炎／間質性肺疾患（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	7 (10.1)	2 (7.1)	15 (4.5)
肺臓炎	6 (8.7)	1 (3.6)	12 (3.6)
間質性肺疾患	1 (1.4)	1 (3.6)	3 (0.9)
CTC grade 3/4 AEs	3 (4.3)	2 (7.1)	6 (1.8)
Suspected AEs	4 (5.8)	2 (7.1)	10 (3.0)
SAEs	4 (5.8)	2 (7.1)	7 (2.1)
Leading to hospitalization	4 (5.8)	2 (7.1)	7 (2.1)
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	4 (5.8)	1 (3.6)	8 (2.4)
Dose adjusted	1 (1.4)	0	1 (0.3)
Temporarily interrupted	2 (2.9)	0	3 (0.9)
None	5 (7.2)	1 (3.6)	10 (3.0)
Not applicable	1 (1.4)	1 (3.6)	2 (0.6)
Medication or therapy taken	7 (10.1)	2 (7.1)	13 (3.9)
AE outcome			
Recovered/resolved	4 (5.8)	1 (3.6)	8 (2.4)
Recovering/resolving	2 (2.9)	2 (7.1)	6 (1.8)
Not recovered/not resolved	3 (4.3)	1 (3.6)	6 (1.8)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
Fatal	1 (1.4)	0	1 (0.3)
Unknown	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

2.1.5.6 QT 間隔延長

QT 間隔延長はコホート 4 で 1/69 名（1.4%），コホート 5b で 2/28 名（7.1%），及び全コホートで 10/334 名（3.0%）に認められ，Grade 3 以上はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 3/334 名（0.9%）に認められた。PT 別で全コホート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（Table 2-16）。

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，いずれの被験者も死亡に至った。死亡した被験者の叙述は Table 2-5 に示した。その他の被験者では，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。

なお，全コホートで Grade 3 以上が 1 件以上認められた被験者（3 名）において，Grade 3 以上の初回発現日までの期間の中央値（範囲）は 3.48（3.09～3.78）ヵ月であり，Kaplan-Meier 法で Grade 3 以上の初回持続期間の中央値は推定不能であった（5.3.5.3-1- Table 2.2.5-6a）。

Table 2-16 QT 間隔延長（A2201 試験，SAF）

PT or Category	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n (%)
All AEs	1 (1.4)	2 (7.1)	10 (3.0)
失神	1 (1.4)	2 (7.1)	5 (1.5)
心電図 QT 延長	0	0	3 (0.9)
心停止	0	0	2 (0.6)
CTC grade 3/4 AEs	0	0	3 (0.9)
Suspected AEs	0	0	3 (0.9)
SAEs	0	0	2 (0.6)
Leading to hospitalization	0	0	0
Action taken (study drug)			
Permanently discontinued	0	0	0
Dose adjusted	0	0	0
Temporarily interrupted	0	0	0
None	1 (1.4)	2 (7.1)	9 (2.7)
Not applicable	0	0	1 (0.3)
Medication or therapy taken	0	0	0
AE outcome			
Recovered/resolved	1 (1.4)	2 (7.1)	7 (2.1)
Recovering/resolving	0	0	0
Not recovered/not resolved	0	0	1 (0.3)
Recovered/resolved with sequelae	0	0	0
Fatal	0	0	2 (0.6)
Unknown	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23

心電図異常

QTcF のベースラインからの 30 ms 超 60 ms 以下の延長がコホート 4 で 2/66 名（3.0%），コホート 5b で 2/28 名（7.1%），及び全コホートで 11/323 名（3.4%），60 ms 超の延長がそれぞれで 0 名，1 名（3.6%），及び 1 名（0.3%）に認められたが，いずれのコホートでも新たな 500 ms 超の QTcF は認められなかった。新たな 480 ms 超の QTcF はコホート 4 で 1/66 名（1.5%）及び全コホートで 3/323 名（0.9%）に認められ，コホート 5b では認められなかった。全コホートで新たな 480 ms 超の QTcF が認められた 3 名のいずれでも，心臓の臨床症状や不整脈は認められなかった。

データカットオフまでにいずれのコホートでもトルサード ド ポアントの報告はなかった。

Table 2-17 注目すべき心電図異常（A2201 試験，SAF）

ECG parameter Notable criteria	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=69 n/m (%)	Cohort 5b (1L, Mutant) N=28 n/m (%)	All cohorts (Cohort 1a-6) N=334 n/m (%)
QTcF (ms)			
New > 450 to <=480	1/ 64 (1.6)	0/ 27	4/313 (1.3)
New > 480 to <=500	1/ 66 (1.5)	0/ 28	3/323 (0.9)
New > 500	0/ 66	0/ 28	0/323
Increase from baseline > 30 to <=60	2/ 66 (3.0)	2/ 28 (7.1)	11/323 (3.4)
Increase from baseline > 60	0/ 66	1/ 28 (3.6)	1/323 (0.3)
HR (bpm)			
Increase > 25% & to a HR > 100 and baseline value<= 100	3/ 56 (5.4)	3/ 26 (11.5)	20/289 (6.9)
Decrease > 25% & to a HR < 50 and baseline value >=50	1/ 65 (1.5)	1/ 28 (3.6)	4/319 (1.3)
PR (ms)			
Increase > 25% & to a value > 200 and baseline value <=200	0/ 60	0/ 22	1/291 (0.3)
New PR > 200	2/ 60 (3.3)	0/ 22	17/291 (5.8)
QRS (ms)			
Increase > 25% & to a value > 120 and baseline value <=120	0/ 59	0/ 28	2/303 (0.7)
New QRS > 120	0/ 59	0/ 28	3/303 (1.0)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-4.3

n: Number of subjects at risk whose worst post-baseline value meets the criterion.
m: Number of subjects at risk.
Values (baseline and post-baseline) are defined as the average of the replicate ECG measurement if collected at the same day and same scheduled time point.
For unscheduled visits, measurements taken within 15 min interval will also be averaged.
For criteria based on only increase/decrease, subjects must have post baseline value for that parameter and non-missing baseline value.
For criteria based on both increase/decrease and absolute values, subjects must have post baseline value for that parameter and non-missing baseline value not meeting the absolute criteria.

2.1.5.7 光線過敏症

光線過敏症はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23，Listing 16.2.7-1.1）。

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡，その他の重篤な有害事象，及びその他の重要な有害事象の叙述は，各試験の CSR に示した。

3 臨床検査値の評価

臨床検査値の評価方法，異常の定義，及び統計解析手法は 1.1 項に記載した。

3.1 血液学的検査

全コホートのほとんどの被験者でベースラインの血液学的検査値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは Grade 2 以下であった。コホート 4，コホート 5b，又は全コホートのいずれかで治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上の発現率が 5%以上であった項目は，リンパ球数低値［コホート 4：16/69 名（23.2%），コホート 5b：5/28 名（17.9%），全コホート：46/334 名（13.8%）］のみであった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.1）。

3.2 血液生化学的検査

肝機能検査値，クレアチニン高値，アミラーゼ高値及びリパーゼ高値については，2.1.5 項の関連する臨床的に注目すべき有害事象の項に記載した。その他の血液生化学的検査値は，全コホートのほとんどの被験者でベースライン値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは Grade 2 以下であった。コホート 4，コホート 5b，又は全コホートのいずれかで治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上の発現率が 5%以上であった検査値は，ナトリウム低値［コホート 4：4/69 名（5.8%），コホート 5b：1/28 名（3.6%），全コホート：18/334 名（5.4%），以下同順］及びリン酸低値［2/69 名（2.9%），4/28 名（14.3%），15/334 名（4.5%）］のみであった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサイン及び心電図の評価方法，異常の定義，及び統計解析手法は 1.1 項に記載した。

また，心電図の結果は，2.1.5.6 項に記載した。

Table 1-8 に示した血圧，脈拍，体重，又は体温の注目すべき異常は，全コホートで 1.5～15.3%の被験者に認められたものの（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-5.1），臨床的に重要なベースラインからのバイタルサインの変動は認められなかった。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

A2201 試験の日本人での安全性成績及びその他の部分集団別での有害事象の解析結果についてそれぞれ 5.1.1 項及び 5.1.2 項に記載する。

5.1.1 日本人での安全性成績

A2201 試験 SAF のうち，日本人はコホート 4 で 11 名，コホート 5b で 2 名，全コホートで 45 名であった。

5.1.1.1 曝露状況

日本人での治験薬投与期間の中央値（範囲）は，コホート 4 で 18.3（3.1～79.7）週，全コホートで 13.6（0.7～124.6）週であった。用量強度の中央値（範囲）は，コホート 4 で 595.2（353.0～772.1）mg/日及び全コホートで 731.0（103.9～800.0）mg/日であり，相対用量強度の中央値はそれぞれで 74.4%及び 91.4%であった。コホート 5b の 2 名では，治験薬投与期間は 4.0 週及び 30.0 週であり，用量強度は 766.7 mg/日及び 788.3 mg/日，相対用量強度の中央値は 89.2%であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-1.1j，Table 14.3-1.5j）。

5.1.1.2 有害事象

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（A2201 試験日本人，SAF）

	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=11		Cohort 5b (1L, Mutant) N=2		All cohorts (Cohort 1a-6) N=45	
Category	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
全有害事象	11 (100)	10 (90.9)	2 (100)	2 (100)	44 (97.8)	32 (71.1)
副作用	11 (100)	9 (81.8)	2 (100)	2 (100)	43 (95.6)	25 (55.6)
重篤な有害事象	8 (72.7)	6 (54.5)	1 (50.0)	1 (50.0)	21 (46.7)	17 (37.8)
副作用	7 (63.6)	4 (36.4)	1 (50.0)	1 (50.0)	12 (26.7)	9 (20.0)
転帰死亡の重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
副作用	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	8 (17.8)	4 (8.9)
副作用	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	7 (15.6)	4 (8.9)
治験薬の休薬又は減量に至った有害事象	10 (90.9)	7 (63.6)	2 (100)	1 (50.0)	30 (66.7)	22 (48.9)
副作用	10 (90.9)	7 (63.6)	2 (100)	1 (50.0)	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	11 (100)	8 (72.7)	2 (100)	1 (50.0)	41 (91.1)	24 (53.3)
副作用	9 (81.8)	6 (54.5)	2 (100)	1 (50.0)	34 (75.6)	16 (35.6)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-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 16.2.7-1.1

5.1.1.2.1 比較的よくみられた有害事象

日本人での有害事象の発現率はコホート 4 で 100%（11/11 名），コホート 5b で 100%（2/2 名），及び全コホートで 97.8%（44/45 名）であり，Grade 3 以上の発現率はそれぞれで 90.9%（10/11 名），100%（2/2 名），及び 71.1%（32/45 名）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，コホート 4 で胃腸障害及び臨床検査（各 90.9%），皮膚および皮下組織障害（72.7%）であり，全コホートで臨床検査（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。コホート 5b の 2 名ともに認められた事象は，一般・全身障害および投与部位の状態，臨床検査，代謝および栄養障害，及び精神障害（各 100%）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.3j）。

PT 別で特に多く認められた有害事象（上位 3 つ）は，コホート 4 で血中クレアチニン増加（63.6%），嘔吐（45.5%），悪心，アミラーゼ増加，及び食欲減退（各 36.4%），全コホートで血中クレアチニン増加（55.6%），悪心（48.9%），嘔吐（37.8%）であったが，これらの多くは Grade 2 以下であった。コホート 5b の 2 名ともに認められた事象は食欲減退，リパーゼ増加，及び不眠症（各 100%）であったが，このうち Grade 3 以上はリパーゼ増加が 1 名のみであった。全コホートで最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，リンパ球減少症，末梢性浮腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，及び好中球数減少が各 3 名（6.7%）であり，その他の事象は 2 名以下の発現であった。

Table 5-2 有害事象発現率：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験日本人，SAF）

Japanese	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=11		Cohort 5b (1L, Mutant) N=2		All cohorts (Cohort 1a-6) N=45	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	11 (100)	10 (90.9)	2 (100)	2 (100)	44 (97.8)	32 (71.1)
血中クレアチニン増加	7 (63.6)	0	1 (50.0)	0	25 (55.6)	0
悪心	4 (36.4)	0	1 (50.0)	0	22 (48.9)	0
嘔吐	5 (45.5)	0	1 (50.0)	0	17 (37.8)	1 (2.2)
食欲減退	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (100)	0	14 (31.1)	2 (4.4)
末梢性浮腫	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	13 (28.9)	3 (6.7)
便秘	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	11 (24.4)	2 (4.4)
下痢	1 (9.1)	0	0	0	11 (24.4)	1 (2.2)
発熱	3 (27.3)	0	1 (50.0)	0	11 (24.4)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (27.3)	2 (18.2)	1 (50.0)	0	10 (22.2)	3 (6.7)
アミラーゼ増加	4 (36.4)	2 (18.2)	0	0	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	2 (18.2)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	9 (20.0)	2 (4.4)
血小板数減少	3 (27.3)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	8 (17.8)	2 (4.4)
背部痛	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	8 (17.8)	1 (2.2)
低アルブミン血症	2 (18.2)	0	1 (50.0)	0	7 (15.6)	1 (2.2)
皮膚乾燥	1 (9.1)	0	0	0	7 (15.6)	0

Japanese	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=11		Cohort 5b (1L, Mutant) N=2		All cohorts (Cohort 1a-6) N=45	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
疲労	0	0	0	0	6 (13.3)	0
リパーゼ増加	3 (27.3)	2 (18.2)	2 (100)	1 (50.0)	6 (13.3)	3 (6.7)
不眠症	1 (9.1)	0	2 (100)	0	6 (13.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (9.1)	0	1 (50.0)	0	5 (11.1)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	1 (9.1)	0	0	5 (11.1)	1 (2.2)
好中球数減少	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (50.0)	0	5 (11.1)	3 (6.7)
発疹	2 (18.2)	0	0	0	5 (11.1)	0
貧血	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	4 (8.9)	1 (2.2)
体重減少	2 (18.2)	0	0	0	4 (8.9)	0
白血球数減少	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (50.0)	0	4 (8.9)	1 (2.2)
倦怠感	1 (9.1)	0	1 (50.0)	0	3 (6.7)	1 (2.2)
蜂巣炎	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	3 (6.7)	1 (2.2)
低カルシウム血症	1 (9.1)	0	1 (50.0)	0	3 (6.7)	0
そう痒症	2 (18.2)	0	0	0	3 (6.7)	0
蕁麻疹	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	3 (6.7)	2 (4.4)
尿路感染	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
リンパ球数減少	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (4.4)	1 (2.2)
味覚異常	0	0	1 (50.0)	0	2 (4.4)	0
喀血	1 (9.1)	0	1 (50.0)	0	2 (4.4)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (2.2)	1 (2.2)
造影剤アレルギー	0	0	1 (50.0)	0	1 (2.2)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (50.0)	0	1 (2.2)	0
単球数減少	0	0	1 (50.0)	0	1 (2.2)	0
迷走神経障害	0	0	1 (50.0)	0	1 (2.2)	0
間質性肺疾患	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (2.2)	1 (2.2)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.3j
コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 10%以上の事象を提示
PT は All cohorts での All grades の発現率降順に提示

副作用の発現率はコホート 4 で 100%（11/11 名），コホート 5b で 100%（2/2 名），及び全コホートで 95.6%（43/45 名）であった。PT 別で特に多く認められた副作用（上位 3 つ）は，コホート 4 で血中クレアチニン増加（63.6%），悪心，嘔吐，アミラーゼ増加，血小板数減少，リパーゼ増加，及び食欲減退（各 27.3%），全コホートで血中クレアチニン増加（53.3%），悪心（35.6%），嘔吐及び末梢性浮腫（各 26.7%）であり，コホート 5b の 2 名ともに認められた事象はリパーゼ増加及び食欲減退であった。全コホートで特に多く認められた事象のほとんどは Grade 2 以下であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.4j，Listing 16.2.7-1.1）。

5.1.1.2.2 死亡，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象

治験薬投与中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）に 1 名（コホート 4）が死亡したが，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。

重篤な有害事象の発現率はコホート 4 で 72.7%（8/11 名），コホート 5b で 50.0%（1/2 名），全コホートで 46.7%（21/45 名）であり，死亡に至った事象はいずれでも認められなかった。全コホートで 2 名以上に認められた事象は蜂巣炎及び肺感染が各 2 名（4.4%）のみであり，その他の事象は 1 名ずつでの報告であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.11j，Table 7-3）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は，コホート 4 で 27.3%（3/11 名），コホート 5b で 50.0%（1/2 名），全コホートで 17.8%（8/45 名）に認められた。全コホートで 2 名以上に認められた事象は肺臓炎が 2 名のみであり，その他の事象は 1 名ずつの報告であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.15j，Table 7-4）。

治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率はコホート 4 で 90.9%（10/11 名），コホート 5b で 100%（2/2 名），全コホートで 66.7%（30/45 名）であった。全コホートで 5 名以上（10%以上）に認められた事象は血中クレアチニン増加（11.1%，5/45 名）のみであった（Table 5-3）。

Table 5-3　治験薬の休薬又は減量に至った有害事象：いずれかのコホートで発現率 10%以上（A2201 試験日本人，SAF）

Japanese	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=11		Cohort 5b (1L, Mutant) N=2		All cohorts (Cohort 1a-6) N=45	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
Any PT	10 (90.9)	7 (63.6)	2 (100)	1 (50.0)	30 (66.7)	22 (48.9)
血中クレアチニン増加	1 (9.1)	0	0	0	5 (11.1)	0
嘔吐	3 (27.3)	0	0	0	4 (8.9)	0
末梢性浮腫	2 (18.2)	0	0	0	4 (8.9)	2 (4.4)
食欲減退	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	4 (8.9)	2 (4.4)
発熱	2 (18.2)	0	0	0	3 (6.7)	0
アミラーゼ増加	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	3 (6.7)	3 (6.7)
悪心	2 (18.2)	0	0	0	2 (4.4)	0
蜂巣炎	2 (18.2)	1 (9.1)	0	0	2 (4.4)	1 (2.2)
リパーゼ増加	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
好中球数減少	2 (18.2)	2 (18.2)	0	0	2 (4.4)	2 (4.4)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (50.0)	0	1 (2.2)	0
リンパ球数減少	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (2.2)	1 (2.2)

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.16j
コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6 併合）のいずれかで All grades の発現率が 10%以上の事象を提示
PT は All cohorts での All grades の発現率降順に提示

5.1.1.2.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

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。

1.1.2.2 項に記載した臨床的に注目すべき有害事象のうち，催奇形性及び強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用は試験全体で認められず，光線過敏症及び QT 間隔延長は試験全体では認めら

れたが，日本人では認められなかった。その他の日本人で認められた臨床的に注目すべき有害事象については，事象ごとに詳細を記載する。

Table 5-4 臨床的に注目すべき有害事象の概要（A2201 試験日本人，SAF）

Japanese	Cohort 4 (2/3L, Mutant) N=11		Cohort 5b (1L, Mutant) N=2		All cohorts (Cohort 1a-6) 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 (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
肝毒性	5 (45.5)	3 (27.3)	2 (100)	1 (50.0)	21 (46.7)	7 (15.6)
腎機能障害	7 (63.6)	0	1 (50.0)	0	25 (55.6)	1 (2.2)
中枢神経系毒性	2 (18.2)	0	0	0	5 (11.1)	0
膵炎	5 (45.5)	4 (36.4)	2 (100)	1 (50.0)	12 (26.7)	6 (13.3)
肺臓炎／間質性肺疾患	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (6.7)	2 (4.4)
QT 間隔延長	0	0	0	0	0	0
光線過敏症	0	0	0	0	0	0
催奇形性	0	0	0	0	0	0
強力な CYP3A4 誘導剤との薬物相互作用	0	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-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

肝毒性

肝毒性はコホート 4 で 5/11 名（45.5%），コホート 5b で 2/2 名（100%），及び全コホートで 21/45 名（46.7%）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれで 3 名（27.3%），1 名（50.0%），及び 7 名（15.6%）に認められた。PT 別で全コホートで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。

全コホートで重篤な有害事象は 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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23j）。

臨床検査では，全コホートのほとんどの被験者がベースラインの肝機能検査値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後の最悪値の多くは Grade 2 以下であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3j）。Grade 3 以上の ALT 又は AST（ULN の 5 倍超）が認められた被験者はコホート 4 で 3 名（27.3%），コホート 5b で 1 名（50.0%），及び全コホートで 6 名（13.3%）であり，このうち Grade 4（ULN の 20 倍超）が認められた被験者は，それぞれで 2 名（18.2%），0 名，及び 3 名（6.7%）であった。Grade 3 以上のビリルビン高値（ULN の 3 倍超）はいずれのコホートでも認められなかった。Hy's law の臨床検査値基準（AST/ALT > 3.0 × ULN かつ TBIL > 2.0 × ULN かつ ALP < 2 × ULN）への該当は認められなかった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.5j）。

その他の肝機能検査値で全コホートでの治験薬投与開始後の新たな又は悪化した Grade 3 以上の発現が 5%以上の項目はなかった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3j）。

腎機能障害

腎機能障害はコホート 4 で 7/11 名（63.6%），コホート 5b で 1/2 名（50.0%），及び全コホートで 25/45 名（55.6%）に認められ，Grade 3 以上はコホート 4 及びコホート 5b では認められず，全コホートでは 1 名（2.2%）に認められた。PT 別で全コホート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。

全コホートで重篤な有害事象は 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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23j）。

臨床検査では，全コホートのほとんどの被験者でベースラインのクレアチニンは基準値範囲内であった。治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化したクレアチニン高値は 28 名（62.2%）に認められたが，Grade 3 以上は 1 名（2.2%）のみと少なかった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3j）。

中枢神経系毒性

中枢神経系毒性はコホート 4 で 2/11 名（18.2%）及び全コホートで 5/45 名（11.1%）に認められ，コホート 5b では認められなかった（0/2 名）。Grade 3 以上はいずれのコホートでも認められなかった。PT 別で全コホートで 2 名以上に認められた事象は回転性めまい 2 名（4.4%）のみであり，その他の事象は 1 名ずつの発現であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23j）。

全コホートで重篤な有害事象又は治験薬の投与中止や休薬あるい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。

膵炎

膵炎はコホート 4 で 5/11 名（45.5%），コホート 5b で 2/2 名（100%），及び全コホートで 12/45 名（26.7%）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれで 4 名（36.4%），1 名（50.0%），及び 6 名（13.3%）に認められた。PT 別で全コホートで認められた事象はいずれもアミラーゼ増加又はリパーゼ増加と，臨床検査値の異常のみであった。

全コホートで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。

臨床検査では，全コホートのほとんどの被験者がベースラインのアミラーゼ及びリパーゼは基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは Grade 2 以下であった。治験薬投与開始後の新たな又は悪化したアミラーゼ高値は 44.4%及びリパーゼ高値は 31.1%に認めら

れたが，Grade 3 以上はそれぞれ 6.7%及び 8.9%と少なかった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.3j）。

肺臓炎／間質性肺疾患

肺臓炎／間質性肺疾患はコホート 4 で 1/11 名（9.1%），コホート 5b で 1/2 名（50.0%），及び全コホートで 3/45 名（6.7%）に認められ，Grade 3 以上はそれぞれで 1/11 名（9.1%），1/2 名（50.0%），及び 2/45 名（4.4%）に認められた。PT 別での全コホートで認められた事象は肺臓炎 2 名（4.4%）及び間質性肺疾患 1 名（2.2%）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.23j）。肺臓炎／間質性肺疾患が認められた 3 名中 2 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（1 名）又は肺への放射線照射（1 名）による前治療歴があった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.6，Listing 16.2.4-1.5，Listing 16.2.4-1.6）。

全コホートで重篤な有害事象は 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。肺臓炎／間質性肺疾患が認められた 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（5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 16.2.7-1.1）。

5.1.1.3 臨床検査値及びその他の検査

臨床検査値のうち，肝機能検査値，クレアチニン，アミラーゼ及びリパーゼの上昇については，5.1.1.2.3 項の関連する臨床的に注目すべき有害事象の項に記載した。その他の臨床検査値の全コホートのほとんどの被験者がベースライン値は基準値範囲内であり，治験薬投与開始後に認められた異常値の多くは Grade 2 以下であった。全コホートで治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化した Grade 3 以上の発現率が 5%以上であった検査値は，リンパ球数低値（10/45 名，22.2%），好中球数低値（5/45 名，11.1%），及びナトリウム低値（4/45 名，8.9%），並びに白血球数低値及びリン酸低値（各 3/45 名，6.7%）であった（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-3.1j，Table 14.3-3.3j）。

心電図で，480 ms を超える QTcF は認められず（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3-4.2j），トルサード ド ポアントの報告はなかった。また，日本人でも臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

5.1.2 その他の部分集団別での検討

カプマチニブの安全性への内因性要因の影響を検討するため，A2201 試験のコホート別又は全体で，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，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，治験薬の休薬又は減量に至った有害事象，又は臨床的に注目すべき有害事象を評価した。

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との明らかな差は認められなかった。

年齢別及び性別の有害事象の発現状況を Table 5-5 及び Table 5-6 に提示し，その他の部分集団解析の結果については第 5 部に添付する（5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.1-1～Table 14.3.1-1.1-4，5.3.5.3-1-Table 2.2.1-2-s1a～s5，Table 2.2.1-4-s1a～s5，Table 2.2.3-2-s1a～s5，Table 2.2.3-4-s1a～s5，Table 2.2.4-2-s1a～s5，Table 2.2.4-4-s1a～s5，Table 2.2.5-1-s1a～s5，Table 2.2.5-2-s1～s5，Table 2.2.5-4-s1a～s5）。

Table 5-5　年齢別：いずれかの部分集団又は全体で発現率 10%以上かつ 2 名以上発現（A2201 試験，SAF）

	All cohorts (Cohort 1a-6)				
	65 歳未満	65 歳以上 75 歳未満	75 歳以上 85 歳未満	85 歳以上	All patients
	N=143	N=137	N=47	N=7	N=334
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Any PT	140 (97.9)	134 (97.8)	47 (100)	7 (100)	328 (98.2)
末梢性浮腫	62 (43.4)	70 (51.1)	31 (66.0)	3 (42.9)	166 (49.7)
悪心	57 (39.9)	64 (46.7)	20 (42.6)	6 (85.7)	147 (44.0)
嘔吐	42 (29.4)	43 (31.4)	9 (19.1)	0	94 (28.1)
血中クレアチニン増加	25 (17.5)	39 (28.5)	20 (42.6)	1 (14.3)	85 (25.4)
呼吸困難	32 (22.4)	37 (27.0)	10 (21.3)	2 (28.6)	81 (24.3)
疲労	27 (18.9)	36 (26.3)	8 (17.0)	1 (14.3)	72 (21.6)
食欲減退	26 (18.2)	28 (20.4)	12 (25.5)	3 (42.9)	69 (20.7)
下痢	29 (20.3)	23 (16.8)	9 (19.1)	0	61 (18.3)
便秘	23 (16.1)	27 (19.7)	9 (19.1)	1 (14.3)	60 (18.0)
咳嗽	21 (14.7)	22 (16.1)	11 (23.4)	0	54 (16.2)
発熱	26 (18.2)	16 (11.7)	4 (8.5)	1 (14.3)	47 (14.1)
背部痛	17 (11.9)	25 (18.2)	5 (10.6)	0	47 (14.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (10.5)	19 (13.9)	8 (17.0)	0	42 (12.6)
無力症	22 (15.4)	10 (7.3)	8 (17.0)	1 (14.3)	41 (12.3)
非心臓性胸痛	19 (13.3)	10 (7.3)	5 (10.6)	0	34 (10.2)
体重減少	14 (9.8)	13 (9.5)	6 (12.8)	1 (14.3)	34 (10.2)
貧血	17 (11.9)	10 (7.3)	3 (6.4)	0	30 (9.0)
そう痒症	12 (8.4)	11 (8.0)	4 (8.5)	3 (42.9)	30 (9.0)
アミラーゼ増加	9 (6.3)	15 (10.9)	4 (8.5)	1 (14.3)	29 (8.7)
低アルブミン血症	11 (7.7)	11 (8.0)	7 (14.9)	0	29 (8.7)
浮動性めまい	10 (7.0)	13 (9.5)	6 (12.8)	0	29 (8.7)
不眠症	8 (5.6)	17 (12.4)	1 (2.1)	1 (14.3)	27 (8.1)
リパーゼ増加	8 (5.6)	14 (10.2)	4 (8.5)	0	26 (7.8)
消化不良	8 (5.6)	9 (6.6)	6 (12.8)	0	23 (6.9)
関節痛	10 (7.0)	6 (4.4)	6 (12.8)	0	22 (6.6)
湿性咳嗽	5 (3.5)	6 (4.4)	5 (10.6)	0	16 (4.8)
回転性めまい	4 (2.8)	3 (2.2)	8 (17.0)	0	15 (4.5)

Source: 5.3.5.3-1- Table 2.2.1-2-s1a, 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.5

PT は All patients での発現率降順に提示

65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上 85 歳未満，又は全体のいずれかで発現率が 10%以上，あるいは 85 歳以上で 2 名以上に発現の事象を提示

Table 5-6 性別：いずれかの部分集団又は全体で発現率 10%以上（A2201 試験, SAF）

	All cohorts (Cohort 1a-6)		
	Female	Male	All patients
	N=137	N=197	N=334
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Any PT	136 (99.3)	192 (97.5)	328 (98.2)
末梢性浮腫	77 (56.2)	89 (45.2)	166 (49.7)
悪心	69 (50.4)	78 (39.6)	147 (44.0)
嘔吐	44 (32.1)	50 (25.4)	94 (28.1)
血中クレアチニン増加	37 (27.0)	48 (24.4)	85 (25.4)
呼吸困難	36 (26.3)	45 (22.8)	81 (24.3)
疲労	27 (19.7)	45 (22.8)	72 (21.6)
食欲減退	31 (22.6)	38 (19.3)	69 (20.7)
下痢	25 (18.2)	36 (18.3)	61 (18.3)
便秘	17 (12.4)	43 (21.8)	60 (18.0)
咳嗽	28 (20.4)	26 (13.2)	54 (16.2)
背部痛	22 (16.1)	25 (12.7)	47 (14.1)
発熱	13 (9.5)	34 (17.3)	47 (14.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	19 (13.9)	23 (11.7)	42 (12.6)
無力症	18 (13.1)	23 (11.7)	41 (12.3)
非心臓性胸痛	15 (10.9)	19 (9.6)	34 (10.2)
体重減少	10 (7.3)	24 (12.2)	34 (10.2)
浮動性めまい	14 (10.2)	15 (7.6)	29 (8.7)
低アルブミン血症	7 (5.1)	22 (11.2)	29 (8.7)
頭痛	17 (12.4)	9 (4.6)	26 (7.8)
四肢痛	15 (10.9)	8 (4.1)	23 (6.9)

Source: 5.3.5.3-1-Table 2.2.1-2-s2a, 5.3.5.2-1-A2201 試験- Table 14.3.1-1.5

PT は All patients での発現率降順に提示

5.2 特別な患者集団

5.2.1 腎機能障害患者

A2201 試験（N=334）でベースラインに腎機能障害を合併していた被験者は 6 名のみであり，A2201 試験を含む 6 試験併合での RD 投与の NSCLC 患者（N=419）でも 7 名のみと限られたことから，腎機能障害の有無によるカプマチニブの NSCLC 患者での安全性の差は検討できなかった（5.3.5.3-1-Table 2.2.1-2-s7）。

5.2.2 肝機能障害患者

A2201 試験（N=334）でベースラインに肝機能障害を合併していた被験者は 1 名のみであり，A2201 試験を含む 6 試験併合での RD 投与の NSCLC 患者（N=419）でも 1 名のみと限られたことから，肝機能障害の有無によるカプマチニブの NSCLC 患者での安全性の差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 名と肝機能が正常な被験者 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，及び重度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類による）での AUCinf の幾何平均は，肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ 23%減少，9%減少及び 24%増加した。Cmax の幾何平均は，軽度及び中等度肝機能障害患者では，肝機能が正常な被験者と比べてそれぞれ 28%及び 17%減少したが，重度肝機能障害患者では肝機能が正常な被験者と同程度であった。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患者で，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（2.7.6）。

5.3 外因性要因

医療習慣又は生活習慣の差異等の外因性要因の影響を評価する解析は実施していない。

5.4 薬物相互作用

[2.5-5.4.5 項]「薬物相互作用」を参照。

5.5 妊娠及び授乳時の使用

[2.5-5.4.4 項]「妊娠，出産，及び授乳」を参照。

5.6 過量投与

[2.5-5.4.1 項]「過量投与」を参照。

5.7 薬物乱用

[2.5-5.4.2 項]「乱用を誘発する可能性」を参照。

5.8 離脱症状及び反跳現象

[2.5-5.4.3 項]「離脱症状及び反跳現象」を参照。

5.9 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

[2.5-5.4.6 項]「自動車運転及び機械操作に対する影響」を参照。

6 市販後データ

カプマチニブはいずれの国でも未承認であり，市販後の使用経験はない。

7 付録

Table 7-1 カプマチニブの用量調節ステップ：A2201 試験

カプマチニブの用量レベル			
	開始用量-0	用量レベル-1	用量レベル-2
カプマチニブ	400 mg BID	300 mg BID	200 mg BID
減量は，直近の投与時に認められた最悪の毒性に基づいて行う。			
200 mg を下回る用量レベルへの減量は許容されない。			
減量前の用量レベルへの再増量は 1 回のみ可能であり，少なくとも 1 サイクル（3 週間）以上の減量用量での投与後に，減量に至った有害事象が認められない場合に許容される。			

Table 7-2 カプマチニブの休薬及び投与再開の基準：A2201 試験

最悪時の毒性（CTCAE の Grade [a]）	投与 1 サイクル中
毒性なし	同じ用量で投与継続
血液学的毒性	
好中球数減少（好中球減少症）	
Grade 1（ANC < LLN～1500/mm^3；< LLN～1.5 × 10^9/L）	同じ用量で投与継続
Grade 2（ANC < 1500～1000/mm^3；< 1.5～1.0 × 10^9/L）	同じ用量で投与継続
Grade 3（ANC < 1000～500/mm^3；< 1.0～0.5 × 10^9/L）	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
Grade 4（ANC < 500/mm^3；< 0.5 × 10^9/L）	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
血小板数減少（血小板減少症）	
Grade 1（PLT < LLN～75000/mm^3；< LLN～75 × 10^9/L）	同じ用量で投与継続
Grade 2（PLT < 75000～50000/mm^3；< 75～50 × 10^9/L）	同じ用量で投与継続
Grade 3（PLT < 50000～25000/mm^3；< 50～25 × 10^9/L）	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与継続 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
Grade 4（PLT < 25000/mm^3；< 25 × 10^9/L)	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
発熱性好中球減少症	
ANC < 1000/mm^3［< 1.0 × 10^9/L］，発熱 > 38.3°C	休薬後： 7 日以内に軽快した場合，1 レベル減量して投与再開 必須：軽快までの期間が 7 日を超える場合，投与中止
ヘモグロビン減少（貧血）	
Grade 1（Hgb < LLN～10.0 g/dL；< LLN～6.2 mmol/L；< LLN～100 g/L）	同じ用量で投与継続
Grade 2（Hgb < 10.0～8.0 g/dL；< 6.2～4.9 mmol/L；< 100～80 g/L）	同じ用量で投与継続
Grade 3（Hgb < 8.0 g/dL；< 4.9 mmol/L；< 80 g/L）	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
Grade 4	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開 必須：再開後に毒性が発現した場合，投与中止
腎毒性	
血清クレアチニン	

最悪時の毒性（CTCAE の Grade [a]）	投与 1 サイクル中
Grade 1（> ULN～1.5 × ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 2（> 1.5～3.0 × ULN）	Grade 1 又はベースラインの状態に軽快するまで休薬後，同じ用量で投与再開
Grade 3（> 3.0～6.0 × ULN）	Grade 1 又はベースラインの状態に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
Grade 4（> 6.0 × ULN）	必須：投与中止
肝毒性	
総ビリルビンの単独増加*	
Grade 1（> ULN～1.5 × ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 2（> 1.5～3.0 × ULN）	Grade 1 以下に軽快するまで休薬後， 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与継続 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量
Grade 3（> 3.0～10.0 × ULN）	Grade 1 以下に軽快するまで休薬後， 7 日以内に軽快した場合，1 レベル減量 軽快までの期間が 7 日を超える場合，カプマチニブ投与を中止
Grade 4（> 10.0 × ULN）	必須：投与中止
AST 又は ALT の単独増加	
Grade 1（> ULN～3 x ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 2（> 3.0～5.0 x ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 3（> 5.0～20.0 x ULN）	Grade 1 以下（ベースライン時点で Grade 2 増加の場合は Grade 2 以下）に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
Grade 4（> 20.0 x ULN）	当該患者にとってカプマチニブが臨床的に有用であると治験責任医師が判断した場合： • Grade 1 以下（ベースライン時点で Grade 2 増加の場合は Grade 2 以下）に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開。減量は 1 回のみ可とし，Grade 3 以上で同じ有害事象が再度発現したときはカプマチニブの投与を中止 その他の患者： • 必須：投与中止
AST 又は ALT と総ビリルビンが同時に増加 [b, d]	
• ベースラインの ALT，AST，及び総ビリルビンが正常値の患者： AST 又は ALT > 3.0 × ULN かつ総ビリルビン > 2.0 × ULN で胆汁うっ滞の所見なし [c] • ベースラインの AST，ALT，又は総ビリルビンが高値の患者： ［AST 又は ALT > 2 × ベースライン値，かつ > 3.0 × ULN］又は［AST 又は ALT > 8.0 × ULN］のいずれか低い方と［総ビリルビン > 2 × ベースライン値，かつ > 2.0 × ULN］の**同時発現**	必須：投与中止
代謝毒性	
無症候性のアミラーゼ及び／又はリパーゼ増加（症候性の場合はいずれの Grade でも，カプマチニブの投与中止）	
Grade 1（> ULN～1.5 × ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 2（> 1.5～2.0 × ULN）	同じ用量で投与継続
Grade 3（> 2.0～5.0 × ULN）	Grade 2 以下となるまで休薬後， 14 日以内に軽快したときは同じ用量で投与再開 軽快まで 14 日を超えたときは 1 レベル減量して投与再開

最悪時の毒性（CTCAE の Grade [a]）	投与 1 サイクル中
Grade 4（> 5.0 × ULN）	必須：投与中止
心毒性	
心電図の QT 補正（QTc）間隔の延長	
Grade 1（QTcF 450～480 ms）及び Grade 2（QTcF 481～500 ms）	同じ用量で投与継続
Grade 3（間隔をあけて実施した少なくとも 2 回の心電図で QTcF が 501 msec 以上）	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
Grade 4（QTcF が 501 ms 以上であるか又はベースラインからの変化量が 60 ms を超え，なおかつトルサード ド ポアント又は多形性心室性頻脈がみられるか，あるいは重篤な不整脈の徴候・症状がみられる）	必須：投与中止
消化管毒性	
膵炎	
Grade 1 又は 2 Grade 3 以上	同じ用量で投与継続 必須：投与中止
下痢**	
Grade 1（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず） Grade 2（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず） Grade 3 又は 4（最大限の止瀉薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与継続 Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，同じ用量で投与継続 Grade 2 以上の下痢が再発した場合は，Grade 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち 1 レベル減量して投与再開 Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
嘔吐	
Grade 1（適切な制吐薬の使用にもかかわらず） Grade 2（適切な制吐薬の使用にもかかわらず） Grade 3（適切な制吐薬の使用にもかかわらず） Grade 4（適切な制吐薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与継続 Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，同じ用量で投与継続 Grade 2 以上の嘔吐が再発した場合は，Grade 1 以下に軽快するまで投与を中断したのち 1 レベル減量して投与再開 Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開 Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
悪心	
Grade 1 又は 2（適切な制吐薬の使用にもかかわらず） Grade 3（適切な制吐薬の使用にもかかわらず）	同じ用量で投与継続 Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
皮膚及び皮下組織障害	
皮疹／光線過敏症***	
Grade 1 Grade 2 Grade 3（皮膚毒性に対する治療にもかかわらず） Grade 4（皮膚毒性に対する治療にもかかわらず）	同じ用量で投与継続. 同じ用量で投与継続. Grade 1 以下に軽快するまで休薬後： 7 日以内に軽快した場合，1 レベル減量して投与再開 （皮膚毒性に対する適切な治療にもかかわらず）軽快までの期間が 7 日を超える場合，投与中止 必須：休薬，投与中止
呼吸器障害	
間質性肺疾患／肺臓炎 間質性肺疾患／肺臓炎を示唆する肺の症状がないかモニタリングする。さらに，新規又は進行性の説明不能な肺症状（呼吸困難，咳嗽，発熱等）が急性発現し，感染，癌性リンパ管炎，心原性浮腫又は肺出血等（ただし，これらに限定されない）の他の原因を除外するための間質性肺疾患／肺臓炎の診断検査中は休薬する。	
Grade 1	間質性肺疾患／肺臓炎の診断検査中は休薬。感染及びその他の原因

最悪時の毒性（CTCAE の Grade [a]）	投与 1 サイクル中
	を除外。 **診断検査後に間質性肺疾患／肺臓炎と診断された場合は，休薬（必須）** ILD／肺臓炎と診断されなかった場合にのみ，同一用量で投与再開 投与再開後に再発した場合は，投与中止
Grade 2	必須：間質性肺疾患の診断検査中は，Grade 1 以下に改善するまで休薬。感染及びその他の原因を除外。 **診断検査後に間質性肺疾患／肺臓炎と診断された場合は，投与中止（必須）** 間質性肺疾患／肺臓炎と診断されなかった場合にのみ，以下の指針に従って，投与再開 • 7 日以内に Grade 1 以下に軽快した場合は，1 レベル減量 • 7 日以内に Grade 1 以下に軽快しなかった場合，又は減量後に再発した場合は，投与中止
Grade 3 又は 4	必須：投与中止 臨床的に必要な場合はステロイドの IV 投与。必要に応じて酸素療法。
疲労／無力症（一般・全身障害及び投与部位の状態）	
Grade 1 又は 2	同じ用量で投与継続
Grade 3	Grade 1 以下に軽快するまで休薬後， 7 日以内に軽快した場合，同じ用量で投与再開 軽快までの期間が 7 日を超える場合，1 レベル減量して投与再開
末梢性浮腫	
Grade 1 又は 2	同じ用量で投与継続
Grade 3	Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
その他の有害事象	
Grade 1 又は 2	同じ用量で投与継続，適切な支持療法（薬物療法）を開始することを検討 許容できない Grade 2 の有害事象（身の回り以外の日常生活動作の制限等）がある場合は，Grade 1 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開することを検討
Grade 3	Grade 2 以下に軽快するまで休薬後，1 レベル減量して投与再開
Grade 4	休薬，投与中止

用量調節はすべて，それまでに認められた最悪時の毒性に基づいて行う。

a CTCAE 第 4.03 版。

b 「同時」の定義：規定された閾値までの総ビリルビンと ALT／AST の増加が同時に発現

c 「胆汁うっ滞」の定義：骨転移のない患者における ALP 増加（> 2.0 x ULN 及び R 値（ALT／ALP x ULN）< 2.0），又は骨転移のある患者における肝分画 ALP 上昇

d AST 又は ALT と総ビリルビンがともに増加しているが規定閾値に達していないときは「総ビリルビンの単独増加」及び「AST／ALT の単独増加」の説明に従い，両項目の増加の程度を考慮しより安全策をとる（例：一方の項目の状況は休薬を要し，もう一方の項目の状況は投与中止を要するときは投与を中止する等）。すべての項目における増加が規定の閾値まで回復し，投与再開可能となったときは同じ用量又は減量基準に当てはまるときは 1 レベル減量して投与を再開する。

* 総ビリルビン > 3.0 x ULN となった原因が間接（非抱合）ビリルビンのみによるもので，各実施医療機関のガイドライン（末梢血塗末標本の検討及びハプトグロビン測定等）に従って溶血が原因でないことが確認されている場合には，治験責任（分担）医師の判断で 1 レベル減量して投与を継続してもよい。

**注：腹部疝痛，軟便，明らかな下痢が最初に認められた時点で止瀉薬を投与することが望ましい。

*** 投与期間を通して紫外線曝露に対する予防措置（日焼け止め，日除けのできる服装，日光浴やサンルームの過度の使用を避ける等）をとることが推奨される。

Table 7-3 重篤な有害事象の一覧（A2201 試験，SAF）

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬	処置 治験薬以外	転帰
Cohort 4 (2/3L, Mutant)										
BEL/4100/001	63/F/CA	肺静脈血栓症	43	48	6	3	1	3	10	4
		上室性頻脈	43	48	6	3	1	3	10	3
DEU/1300/022	80/M/CA	骨溶解	187	持続	−	3	1	3	10	1
		胸水	479	持続	−	2	1	1	10	1
DEU/1300/044	68/F/CA	下肢骨折	3	持続	−	2	1	1	10	1
DEU/1304/011	85/M/CA	便秘	18	19	2	3	2	3	10	2
DEU/1306/023	61/F/CA	頭痛	180	189	10	2	1	999	10	3
ESP/2200/003	65/M/CA	呼吸不全	230	234	5	3	1	3	10	2
ESP/2200/012	80/F/CA	全身健康状態悪化	25	31	7	3	1	1	1	2
FRA/1201/005	77/M/CA	胸膜痛	229	241	13	2	1	999	10	2
		頻脈	231	239	9	3	1	999	10	2
FRA/1201/006	80/F/CA	ECOG パフォーマンスステータス悪化	372	持続	−	3	1	999	10	1
FRA/1201/007	70/F/CA	間質性肺疾患	55	76	22	3	2	4	10	3
FRA/1202/023	69/F/CA	性器脱	62	68	7	3	1	3	10	2
		呼吸困難	104	持続	−	3	1	1	10	1
FRA/1204/007	49/F/CA	上大静脈症候群	30	34	5	3	1	1	10	2
FRA/1209/007	60/F/CA	腎盂腎炎	35	43	9	3	1	1	10	2
ITA/1400/007	70/F/CA	聴力低下	197	260	64	2	2	4	1	3
ITA/1412/007	75/F/CA	嚥下障害	393	401	9	2	1	999	10	2
		急性呼吸不全	407	持続	−	3	1	999	10	1
JPN/1502/022	72/F/AS	肝機能異常	43	48	6	4	2	4	10	3
JPN/1503/013	73/M/AS	激越	7	24	18	2	2	3	10	3
		帯状疱疹	46	55	10	2	1	1	10	2
		対麻痺	118	持続	−	3	1	1	10	1
JPN/1503/014	62/F/AS	蜂巣炎	249	266	18	2	2	3	10	2
JPN/1503/015	76/F/AS	蜂巣炎	227	240	14	3	2	3	10	3
		偶発的製品曝露	439	440	2	2	1	1	10	2
JPN/1506/010	82/F/AS	腎盂腎炎	65	86	22	3	1	3	10	2
JPN/1507/004	72/F/AS	蕁麻疹	23	35	13	1	2	4	10	2
JPN/1510/010	69/M/AS	肺臓炎	102	112	11	3	2	999	10	3
JPN/1510/014	63/F/AS	食欲減退	43	55	13	3	2	3	10	2
KOR/1600/018	65/M/AS	肺臓炎	5	33	29	3	2	4	10	5
MEX/2701/005	72/M/NA	肺臓炎	7	持続	−	2	1	3	10	1
		インフルエンザ性肺炎	125	持続	−	3	1	1	10	1
		敗血症性ショック	125	125	1	4	1	4	10	5
NLD/1802/023	71/M/CA	肺感染	69	持続	−	3	2	4	10	1
NLD/1802/028	70/F/CA	肺炎	52	64	13	3	1	3	10	2
		呼吸困難	82	持続	−	2	1	3	1	1
NLD/1803/002	58/M/CA	非心臓性胸痛	180	187	8	3	1	3	10	4

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬	処置 治験薬以外	転帰
		呼吸困難	197	持続	−	3	1	999	1	1
NOR/1900/037	67/F/CA	呼吸困難	56	56	1	2	1	999	10	3
		胸水	61	64	4	2	1	999	10	2
		呼吸困難	70	持続	−	2	1	999	1	1
TWN/3400/005	65/M/AS	発熱	229	244	16	3	1	1	10	3
TWN/3401/003	82/M/AS	喘息	24	持続	−	4	1	1	10	1
		抗利尿ホルモン不適合分泌	24	持続	−	4	1	1	10	1
USA/2503/012	88/M/AS	蜂巣炎	2	7	6	3	1	1	10	3
		呼吸困難	290	296	7	3	1	1	10	2
USA/2531/002	71/M/CA	末梢腫脹	75	持続	−	2	1	3	1	1
		陰嚢浮腫	75	持続	−	2	1	3	10	1
		関節痛	89	持続	−	2	1	3	10	1
		筋力低下	123	持続	−	3	1	3	1	1
		肺炎	143	持続	−	3	1	1	1	1
USA/2548/001	62/F/AS	癌疼痛	31	持続	−	3	1	3	10	1
USA/2552/001	71/F/CA	蜂巣炎	43	55	13	3	1	3	10	3
		肺炎	51	55	5	3	1	1	10	3
Cohort 5b (1L, Mutant)										
BEL/4100/002	57/M/CA	丹毒	742	持続	18	3	1	1	10	2
BEL/4100/003	82/M/CA	大腿骨骨折	13	16	4	3	1	1	10	4
BEL/4100/009	75/M/CA	四肢痛	277	持続	−	3	1	1	10	1
DEU/1300/057	73/F/CA	背部痛	152	持続	−	2	1	1	10	1
ESP/2204/021	70/M/CA	心房細動	10	22	13	3	1	1	10	2
		呼吸困難	10	22	13	3	1	1	10	2
		末梢性浮腫	10	22	13	3	1	1	10	2
		口内炎	15	20	6	2	1	1	10	2
		呼吸困難	93	持続	−	3	1	1	10	1
		末梢性浮腫	93	持続	−	3	1	1	1	1
		末梢性浮腫	93	持続	−	3	1	1	10	1
		誤嚥	93	97	5	4	1	1	1	5
		心房細動	93	97	5	4	1	1	10	5
		心不全	93	97	5	4	1	4	1	5
		呼吸不全	97	97	1	4	1	4	1	5
FRA/1201/008	84/F/CA	倦怠感	236	242	7	3	1	1	1	2
ITA/1400/009	71/F/CA	聴力低下	59	352	294	4	2	3	10	4
JPN/1504/031	68/M/AS	間質性肺疾患	29	42	14	3	2	4	10	3
		薬物性肝障害	36	42	7	3	1	1	10	3
		薬物性肝障害	43	52	10	2	1	999	10	3
		間質性肺疾患	43	89	47	2	2	999	10	2
		薬物性肝障害	53	74	22	1	1	999	10	2
NLD/1801/011	76/F/CA	呼吸困難	348	持続	−	3	1	1	10	1
NLD/1803/004	76/M/CA	神経障害性筋萎縮症	454	持続	−	2	1	1	1	1

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置		転帰
								治験薬	治験薬以外	
USA/2503/017	71/F/CA	低ナトリウム血症	131	141	11	3	1	999	10	3
		精神状態変化	131	147	17	3	1	999	10	3
USA/2511/023	74/F/CA	アミラーゼ増加	43	50	8	4	2	4	1	2
USA/2549/001	80/M/CA	慢性閉塞性肺疾患	281	283	3	3	1	3	10	2
		誤嚥性肺炎	284	288	5	3	1	3	10	2
		肺臓炎	451	456	6	3	2	1	10	3
		呼吸窮迫	463	464	2	4	1	4	10	5
Cohort 1a (2/3L, GCN>=10)										
AUT/3100/005	71/M/CA	嘔吐	6	6	1	3	2	3	10	2
		悪心	6	8	3	3	2	3	10	3
		全身健康状態悪化	12	持続	−	3	1	3	10	1
BEL/4100/012	65/M/CA	上腹部痛	62	63	2	3	1	1	10	2
DEU/1300/014	64/F/CA	呼吸困難	3	10	8	2	1	3	10	2
		肺炎	15	22	8	2	1	3	10	2
		胸水	497	518	22	2	1	3	1	2
		医療機器使用部位感染	502	527	26	2	1	1	10	2
DEU/1300/029	56/M/CA	呼吸不全	10	持続	−	4	1	3	10	1
DEU/1300/045	68/M/CA	大腿骨骨折	66	89	24	3	1	3	10	2
		医療機器閉塞	128	129	2	1	1	1	10	2
		乳房痛	149	176	28	3	1	1	1	2
DEU/1300/055	70/M/CA	発熱	17	21	5	2	1	1	10	2
		呼吸困難	97	100	4	2	1	1	1	3
DEU/1301/001	42/M/CA	骨痛	57	61	5	3	1	999	10	3
		発熱	65	68	4	2	1	999	10	2
DEU/1302/002	72/M/CA	虚血	1086	1135	50	2	1	1	10	2
DEU/1304/001	57/M/CA	肝毒性	22	27	6	3	2	4	1	1
DEU/1304/012	74/M/CA	胸水	61	68	8	3	1	1	10	3
		呼吸困難	89	持続	−	3	1	1	10	1
		非心臓性胸痛	89	持続	−	3	1	1	10	1
DEU/1308/002	65/F/CA	肺炎	103	持続	−	2	1	999	10	1
		呼吸不全	103	持続	−	4	1	999	1	1
		心不全	103	103	1	4	1	999	1	2
DEU/1309/013	69/M/CA	高血圧	89	92	4	3	1	1	10	3
		末梢性浮腫	203	216	14	3	2	3	10	3
		喀血	214	224	11	2	1	1	1	3
		肺炎	218	224	7	2	1	1	10	2
		胸水	286	334	49	2	1	1	10	3
		肺炎	335	346	12	2	1	1	10	2
DEU/1309/025	70/M/CA	腎不全	15	16	2	2	2	3	10	3
		腎不全	16	17	2	1	2	3	10	2
DEU/1315/020	59/M/CA	不全片麻痺	16	持続	−	3	1	3	10	1
		全身健康状態悪化	16	42	27	3	1	3	10	2

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置		転帰
								治験薬	治験薬以外	
		てんかん	16	54	39	2	1	3	10	2
		脳正中線偏位	17	持続	−	3	1	3	10	1
		全身健康状態悪化	47	持続	−	3	1	3	10	1
		嘔吐	47	48	2	2	1	3	1	2
DEU/1315/028	76/M/CA	心不全	26	42	17	3	1	1	10	2
ESP/2202/024	58/M/CA	気道感染	3	16	14	3	1	3	10	2
		インフルエンザ	284	337	54	3	1	3	10	2
		呼吸不全	284	337	54	3	1	3	10	2
		塞栓症	387	持続	−	3	1	1	10	1
		呼吸困難	504	持続	−	3	1	3	10	1
ESP/2208/023	66/M/CA	肺膿瘍	501	持続	−	3	1	3	10	1
FRA/1207/002	58/M/CA	頚静脈血栓症	48	50	3	2	1	1	10	2
FRA/1208/007	62/M/CA	急性膵炎	43	持続	−	3	2	4	10	1
		肝炎	52	63	12	4	2	999	10	5
GBR/3702/014	53/M/BL	失語症	54	56	3	2	1	1	1	2
		痙攣発作	54	56	3	3	1	3	10	2
		錯乱状態	54	59	6	2	1	1	1	3
GBR/3702/031	50/M/CA	蜂巣炎	179	211	33	2	1	3	10	2
GBR/3705/002	61/M/CA	全身性浮腫	86	89	4	3	2	4	10	3
		呼吸困難	97	111	15	3	2	999	10	3
ISR/3200/020	65/M/CA	呼吸困難	75	87	13	4	1	1	10	2
		痙攣発作	123	124	2	2	1	1	10	2
ITA/1401/012	57/F/CA	上大静脈症候群	22	持続	−	3	1	1	1	1
ITA/1413/019	75/M/CA	無力症	147	持続	−	3	1	3	1	1
		全身健康状態悪化	147	持続	−	4	1	3	10	1
		低ナトリウム血症	147	持続	−	3	1	3	10	1
		筋力低下	147	持続	−	3	1	1	1	1
ITA/1413/021	44/F/CA	腹痛	256	263	8	3	1	1	1	2
		無力症	256	263	8	3	1	1	1	2
		咳嗽	256	263	8	3	1	1	10	3
		腸閉塞	256	263	8	3	1	1	10	2
		悪心	256	263	8	3	1	1	10	2
		嘔吐	256	263	8	3	1	1	10	2
ITA/1414/053	53/F/CA	高カリウム血症	42	43	2	3	1	999	1	2
		低ナトリウム血症	42	47	6	3	1	999	1	2
		貧血	42	77	36	3	1	999	10	3
JPN/1506/012	71/M/AS	十二指腸炎	69	持続	−	3	1	999	10	1
JPN/1507/003	41/M/AS	急性腎障害	5	5	1	3	2	3	10	3
JPN/1507/009	38/M/AS	肺感染	17	43	27	3	1	3	10	2
JPN/1508/019	69/M/AS	胸水	148	161	14	3	1	1	10	2
KOR/1600/002	71/M/AS	細菌性肺炎	210	242	33	3	1	4	10	5
KOR/1601/016	58/M/AS	気胸	66	69	4	3	1	1	10	2

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬	処置 治験薬以外	転帰
		気胸	78	91	14	3	1	3	10	2
KOR/1601/059	63/M/AS	肺炎	5	12	8	2	1	1	10	2
		悪心	8	11	4	3	2	1	10	2
		嘔吐	8	11	4	3	2	1	10	2
		嚥下障害	21	持続	−	3	1	999	1	1
		非心臓性胸痛	21	持続	−	3	1	999	10	1
		嘔吐	21	持続	−	3	1	999	10	1
LBN/1700/022	53/M/CA	四肢痛	62	持続	−	3	1	999	10	1
		無力症	62	81	20	3	1	999	1	2
		嚥下障害	62	81	20	3	1	999	10	2
		下痢	72	81	10	1	2	999	1	2
NLD/1800/013	49/M/CA	筋骨格痛	158	163	6	3	1	1	10	3
NLD/1801/010	61/F/CA	胸水	33	36	4	3	1	1	10	2
		胸水	60	持続	−	3	1	4	1	1
SGP/3001/018	57/M/AS	末梢性浮腫	5	9	5	3	2	3	10	3
		肺炎	13	持続	−	3	1	1	10	3
SWE/3500/010	70/M/CA	食道狭窄	20	持続	−	3	1	1	10	1
USA/2511/006	62/M/CA	肺臓炎	13	16	4	3	1	1	10	3
USA/2511/020	57/F/CA	胸水	69	75	7	3	1	999	10	3
Cohort 1b (2/3L,6=<GCN<10)										
AUT/3100/012	74/F/CA	腹痛	89	115	27	3	1	1	10	2
		腎梗塞	89	115	27	3	1	1	10	2
		全身健康状態悪化	149	持続	−	3	1	4	10	1
DEU/1300/004	58/M/CA	呼吸困難	67	持続	−	3	1	999	1	997
DEU/1300/011	76/F/CA	呼吸困難	193	持続	−	3	1	3	10	1
DEU/1301/004	48/M/CA	胸水	36	持続	−	3	1	1	10	1
DEU/1301/005	51/M/CA	肺炎	122	131	10	3	1	999	10	2
DEU/1302/009	71/M/CA	癌疼痛	35	52	18	3	1	1	10	3
		全身健康状態悪化	64	71	8	3	1	999	10	4
DEU/1303/010	62/M/CA	嘔吐	11	22	12	2	2	1	1	2
		肺炎	11	35	25	2	1	1	10	2
		食欲減退	11	43	33	2	2	2	1	2
		悪心	11	43	33	2	2	2	10	2
DEU/1308/003	62/M/CA	発熱	349	358	10	1	1	3	1	2
		発熱	430	433	4	1	1	3	1	2
		感染	431	433	3	3	1	3	10	2
		肺炎	546	549	4	3	1	3	10	2
		感染	586	592	7	2	1	3	10	2
		感染	624	628	5	2	1	3	10	2
		感染	665	667	3	2	1	3	10	2
DEU/1313/001	63/F/CA	肺塞栓症	62	73	12	3	1	999	10	2
ESP/2202/001	47/M/CA	腹痛	4	持続	−	4	1	3	10	1

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬	処置 治験薬以外	転帰
ESP/2204/008	57/F/CA	感染性胸水	66	持続	−	3	1	1	10	1
		敗血症	66	74	9	3	1	4	10	5
ESP/2205/015	53/F/CA	呼吸困難	127	持続	−	3	1	1	10	1
FRA/1204/002	56/M/CA	狭窄	227	277	51	1	1	1	10	2
		気胸	336	337	2	2	1	1	10	2
		肺塞栓症	786	持続	−	3	1	1	10	1
		非心臓性胸痛	800	808	9	3	1	1	10	3
FRA/1205/003	62/F/CA	肺塞栓症	43	持続	−	3	1	1	10	1
FRA/1205/004	67/F/CA	悪心	6	12	7	3	2	1	10	2
		嘔吐	6	12	7	3	2	1	10	2
		全身健康状態異常	29	34	6	2	2	1	1	3
FRA/1207/001	36/F/CA	ヘモフィルス感染	113	132	20	3	1	999	10	2
ISR/3201/014	72/M/CA	悪心	50	52	3	3	1	999	10	2
ITA/1401/003	42/F/CA	呼吸困難	5	28	24	3	1	3	10	3
		呼吸困難	51	79	29	2	1	1	10	3
		呼吸困難	105	129	25	2	1	1	10	2
ITA/1410/001	53/M/CA	全身健康状態悪化	41	持続	−	3	1	3	10	1
KOR/1601/009	74/M/AS	腎不全	15	16	2	1	2	3	10	2
SGP/3001/012	61/M/AS	肺炎	1	持続	−	4	1	4	10	1
Cohort 2 (2/3L,4<=GCN <6)										
AUT/3100/010	76/M/CA	末梢腫脹	62	63	2	2	2	1	10	3
		回転性めまい	294	311	18	3	1	1	10	3
AUT/3100/028	46/M/CA	肛門脱	35	39	5	3	1	3	10	2
		全身健康状態悪化	43	持続	−	3	1	1	10	1
DEU/1300/002	55/M/CA	肺塞栓症	47	51	5	4	1	3	10	2
DEU/1300/008	63/M/CA	胸水	37	41	5	2	2	1	10	3
		胸水	50	51	2	2	2	1	10	3
		気管支炎	344	349	6	3	1	1	10	3
DEU/1303/012	56/M/CA	感染	7	16	10	2	2	999	10	2
		胸水	7	16	10	2	2	999	10	2
DEU/1304/004	61/M/CA	心房細動	12	18	7	3	1	3	10	2
DEU/1307/004	58/M/CA	腸管ポリープ	298	317	20	2	1	1	10	2
		直腸癌	317	317	1	2	1	1	1	2
		冠動脈疾患	626	631	6	3	1	1	10	2
		直腸癌	684	持続	−	3	1	999	10	1
DEU/1309/001	67/M/CA	胸水	19	33	15	3	1	1	10	2
		医療機器関連感染	30	50	21	3	1	3	10	2
		腹痛	54	61	8	3	1	1	10	2
		肺感染	106	117	12	3	1	3	10	2
ESP/2201/003	57/M/CA	腸閉塞	55	60	6	3	1	999	10	2
ESP/2202/005	46/F/CA	低カリウム血症	120	122	3	4	1	3	10	2
ESP/2202/009	64/M/CA	気道感染	115	120	6	3	1	1	10	2

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置		転帰
								治験薬	治験薬以外	
ESP/2203/004	52/M/CA	発熱性好中球減少症	22	29	8	3	2	3	10	2
		気道感染	106	114	9	3	1	999	10	2
ESP/2205/010	64/M/CA	失見当識	5	16	12	3	1	3	1	1
ESP/2205/017	60/M/CA	腹痛	11	12	2	2	1	1	10	2
		腸閉塞	36	60	25	2	1	999	10	4
ESP/2205/021	69/M/CA	各種物質毒性	342	352	11	2	1	999	10	2
FRA/1205/001	68/M/CA	てんかん	1	1	1	2	1	3	10	2
		全身健康状態異常	65	70	6	2	1	1	1	2
ISR/3200/002	46/F/CA	呼吸困難	49	持続	−	3	1	999	10	1
		筋骨格系胸痛	49	持続	−	3	1	999	10	1
ISR/3201/005	69/M/CA	肺炎	13	持続	−	3	1	3	10	1
		全身健康状態悪化	23	持続	−	4	1	999	10	1
ISR/3201/007	52/M/CA	呼吸困難	34	持続	−	3	1	1	10	1
ITA/1401/001	57/F/CA	肺炎	9	28	20	3	1	3	10	3
ITA/1404/002	68/M/CA	血尿	834	836	3	2	1	3	10	2
		大腿骨骨折	843	933	91	3	1	3	10	2
JPN/1502/008	72/M/AS	薬剤離脱症候群	42	64	23	3	1	3	1	2
JPN/1502/021	68/M/AS	器質化肺炎	41	91	51	2	1	4	10	3
JPN/1506/004	45/F/AS	心不全	490	498	9	3	1	1	10	3
		心不全	499	持続	−	2	1	1	1	3
JPN/1507/001	74/F/AS	倦怠感	6	16	11	3	2	3	1	3
		低ナトリウム血症	12	14	3	4	2	999	10	3
JPN/1508/003	69/M/AS	尿閉	80	持続	−	2	1	1	10	1
LBN/1700/009	70/M/CA	心停止	94	94	1	4	2	999	1	5
SGP/3000/002	58/M/AS	呼吸困難	9	持続	−	3	1	3	10	1
SGP/3001/005	70/M/AS	痙攣発作	373	384	12	2	1	3	10	2
SGP/3001/010	67/M/AS	気胸	124	持続	−	2	1	1	1	3
		慢性閉塞性肺疾患	169	189	21	2	1	1	10	2
		慢性閉塞性肺疾患	253	持続	−	2	1	3	10	1
Cohort 3 (2/3L,GCN<4)										
AUT/3100/007	54/F/CA	静脈血栓症	8	持続	−	3	1	3	10	1
DEU/1303/003	62/M/CA	尿路感染	36	持続	−	3	1	999	10	1
		尿路性敗血症	38	持続	−	3	1	999	10	1
		肺塞栓症	47	持続	−	4	1	999	1	1
DEU/1306/003	51/M/CA	胸椎骨折	7	16	10	3	1	3	10	4
		十二指腸狭窄	47	70	24	3	1	3	10	2
		腫瘍出血	76	持続	−	4	1	999	1	1
DEU/1306/008	76/M/CA	下痢	18	21	4	2	2	3	10	2
		呼吸困難	44	79	36	2	1	3	10	3
		呼吸困難	89	95	7	2	1	1	10	3
		全身健康状態悪化	100	109	10	2	1	999	10	3
DEU/1306/009	68/F/CA	咳嗽	28	76	49	2	1	1	10	2

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬	処置 治験薬以外	転帰
ESP/2201/001	65/M/CA	気道感染	146	180	35	3	1	999	10	2
ESP/2202/002	65/M/CA	呼吸困難	264	266	3	3	1	999	10	2
ESP/2203/002	71/M/CA	肺塞栓症	21	28	8	3	1	3	10	2
		肺塞栓症	67	76	10	3	1	999	10	2
ESP/2205/003	38/M/CA	尿路感染	47	49	3	2	1	999	10	2
		気管支炎	64	74	11	3	1	999	10	2
		疼痛	64	74	11	3	1	999	10	2
ESP/2205/006	78/M/CA	気道感染	221	228	8	4	1	999	10	2
JPN/1502/002	71/M/AS	肺感染	29	36	8	3	1	3	10	3
JPN/1506/005	62/M/AS	肝機能検査異常	29	33	5	4	2	4	10	3
KOR/1601/001	64/M/AS	骨盤痛	14	持続	−	3	1	1	10	1
KOR/1601/003	51/M/AS	筋骨格系胸痛	4	持続	−	3	1	3	10	1
		筋骨格痛	14	持続	−	2	1	1	10	1
NLD/1800/001	65/F/CA	心停止	115	115	1	4	1	1	1	5
Cohort 5a (1L,GCN>=10)										
AUT/3100/105	56/M/CA	胸膜感染	129	164	36	3	1	3	10	3
BEL/4100/011	71/M/CA	心筋梗塞	22	43	22	2	2	3	10	2
ITA/1400/011	70/F/CA	嘔吐	10	32	23	3	1	3	10	3
		神経学的症状	53	持続	−	3	1	3	10	1
ITA/1405/016	86/F/CA	脳虚血	76	85	10	2	1	999	10	2
JPN/1506/017	68/M/AS	血小板数減少	14	14	1	3	2	3	1	3
		血小板数減少	15	15	1	2	2	3	1	1
		血小板数減少	16	17	2	4	2	3	1	3
		血小板数減少	18	27	10	2	2	2	1	2
NLD/1800/012	61/M/CA	関節痛	209	211	3	3	1	1	10	3
		四肢痛	209	211	3	3	1	1	10	3
		原発性副腎機能不全	284	324	41	3	2	3	10	2
USA/2508/013	55/M/CA	放射線壊死	305	持続	−	1	1	4	10	1
USA/2541/001	70/M/CA	末梢性浮腫	31	34	4	2	2	3	10	2
		トロポニン増加	31	36	6	1	1	3	1	2
		低ナトリウム血症	65	66	2	2	1	999	10	2
		末梢腫脹	65	66	2	2	2	999	10	2
		呼吸困難	65	68	4	2	1	999	10	2
		精神状態変化	65	69	5	2	1	999	10	2
Cohort 6 (2L,GCN>=10 and Mutant)										
DEU/1317/001	63/M/CA	肺炎	44	持続	20	4	1	4	10	5
FRA/1200/003	49/F/UN	全身健康状態異常	102	持続	−	4	1	999	1	1
KOR/1604/006	81/M/AS	器質化肺炎	9	30	22	3	2	4	10	5
RUS/2000/011	59/M/CA	肺出血	27	持続	−	4	1	999	1	1
TWN/3404/033	71/F/AS	肺炎	19	27	9	3	1	1	10	3
		肺炎	82	90	9	3	1	1	10	3
		肺炎	102	112	11	3	1	1	10	3

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	事象名（PT）	Start day	End day	持続期間	重症度	関連	処置		転帰
								治験薬	治験薬以外	
USA/2535/015	69/F/CA	嘔吐	33	39	7	2	2	3	10	2
		下痢	33	44	12	2	2	3	1	3
		悪心	33	44	12	3	2	3	10	3
		腹痛	36	39	4	3	2	3	10	2
		脱水	36	39	4	3	2	3	10	2

Source ：5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.2

治験薬投与中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）
M：Male，F：Female，Ca：Caucasian，As：Asian，Bl：Black，UN：Unknown
関連：（治験薬との関連）1=No，2=Yes
処置 - 治験薬：1=None，2=Dose adjusted，3=Temporarily interrupted，4=Permanently discontinued，997=Unknown，999=N/A
処置 - 治験薬以外：（薬物療法又は非薬物療法）1=No，10=Yes
転帰： 1=Not recovered/not resolved，2=Recovered/resolved，3= Recovering/resolving，4= Recovered/resolved with sequelae，5=Fatal，997=Unknown

Table 7-4 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（A2201 試験，SAF）

コホート 被験者番号	年齢/性別/ 人種	重篤性	事象名（PT）	Start date	End date	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬以外	転帰
Cohort 4 (2/3L, Mutant)										
ESP/2200/012	80/F/CA	No	末梢性浮腫	403	430	28	3	2	10	3
FRA/1201/007	70/F/CA	Yes	間質性肺疾患	55	76	22	3	2	10	3
ITA/1400/007	70/F/CA	Yes	聴力低下	197	260	64	2	2	1	3
JPN/1502/022	72/F/AS	Yes	肝機能異常	43	48	6	4	2	10	3
JPN/1507/004	72/F/AS	Yes	蕁麻疹	23	35	13	1	2	10	2
JPN/1510/010	69/M/AS	No	肺臓炎	84	101	18	1	2	1	1
KOR/1600/010	68/F/AS	No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50	90	41	1	2	1	2
		No	血中ビリルビン増加	78	90	13	1	2	1	2
		No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	78	127	50	1	2	1	2
KOR/1600/018	65/M/AS	Yes	肺臓炎	5	33	29	3	2	10	5
MEX/2701/005	72/M/NA	Yes	敗血症性ショック	125	125	1	4	1	10	5
NLD/1802/022	66/M/CA	No	疲労	190	持続	−	3	2	1	1
NLD/1802/023	71/M/CA	Yes	肺感染	69	持続	−	3	2	10	1
NLD/1802/024	75/F/CA	No	遠隔転移を伴う悪性黒色腫	137	持続	−	3	1	10	1
USA/2508/004	76/F/CA	No	肺臓炎	746	823	78	2	2	10	2
USA/2552/001	71/F/CA	No	血中クレアチニン増加	84	持続	−	2	1	1	1
Cohort 5b (1L, Mutant)										
ESP/2204/021	70/M/CA	Yes	心不全	93	97	5	4	1	1	5
		Yes	呼吸不全	97	97	1	4	1	1	5
JPN/1504/031	68/M/AS	Yes	間質性肺疾患	29	42	14	3	2	10	3
NLD/1802/027	83/F/CA	No	末梢性浮腫	338	351	14	2	2	1	2
NLD/1803/006	78/M/CA	No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	119	139	21	3	2	1	2
		No	アスパラギン酸アミノトランス	119	139	21	3	2	1	2

コホート 被験者番号	年齢/性別/人種	重篤性	事象名（PT）	Start date	End date	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬以外	転帰
			フェラーゼ増加							
		No	血中ビリルビン増加	119	139	21	1	2	1	2
USA/2511/023	74/F/CA	Yes	アミラーゼ増加	43	50	8	4	2	1	2
USA/2549/001	80/M/CA	Yes	呼吸窮迫	463	464	2	4	1	10	5
Cohort 1a (2/3L, GCN>=10)										
DEU/1304/001	57/M/CA	Yes	肝毒性	22	27	6	3	2	1	1
DEU/1315/028	76/M/CA	No	全身健康状態悪化	53	持続	−	3	1	1	1
		No	悪心	53	持続	−	3	1	10	1
		No	嘔吐	58	持続	−	1	1	10	1
FRA/1208/007	62/M/CA	Yes	急性膵炎	43	持続	−	3	2	10	1
GBR/3705/002	61/M/CA	Yes	全身性浮腫	86	89	4	3	2	10	3
JPN/1504/017	57/M/AS	No	発熱	103	103	1	1	2	1	2
		No	嘔吐	103	108	6	3	2	1	2
KOR/1600/002	71/M/AS	Yes	細菌性肺炎	210	242	33	3	1	10	5
KOR/1601/016	58/M/AS	No	肺臓炎	421	446	26	1	2	10	2
NLD/1801/010	61/F/CA	Yes	胸水	60	持続	−	3	1	1	1
RUS/2005/004	61/M/CA	No	性器腫脹	221	持続	−	3	2	10	1
SGP/3001/018	57/M/AS	No	末梢性浮腫	23	持続	−	2	2	10	1
USA/2511/006	62/M/CA	No	肺臓炎	17	127	111	2	1	10	2
Cohort 1b (2/3L,6<=GCN<10)										
ARG/2800/001	70/F/CA	No	乳癌	1101	持続	−	3	1	10	1
AUT/3100/012	74/F/CA	Yes	全身健康状態悪化	149	持続	−	3	1	10	1
DEU/1308/003	62/M/CA	No	末梢性浮腫	968	持続	−	3	2	10	1
ESP/2204/008	57/F/CA	Yes	敗血症	66	74	9	3	1	10	5
SGP/3001/012	61/M/AS	Yes	肺炎	1	持続	−	4	1	10	1
Cohort 2 (2/3L,4<=GCN <6)										
DEU/1300/008	63/M/CA	No	末梢性浮腫	106	持続	−	2	2	10	1
DEU/1300/015	64/M/CA	No	食道潰瘍	119	持続	−	2	2	1	1
DEU/1303/012	56/M/CA	No	悪心	5	10	6	1	2	1	2
		No	嘔吐	5	10	6	2	2	1	2
DEU/1304/007	69/F/CA	No	疲労	39	持続	−	2	2	1	1
		No	悪心	39	持続	−	2	2	1	997
DEU/1307/004	58/M/CA	No	結腸癌	585	持続	−	3	1	1	1
ESP/2202/009	64/M/CA	No	末梢性浮腫	133	296	164	2	2	1	2
JPN/1502/021	68/M/AS	Yes	器質化肺炎	41	91	51	2	1	10	3
USA/2505/011	76/M/CA	No	血中クレアチニン増加	46	持続	−	2	2	1	1
Cohort 3 (2/3L,GCN<4)										
JPN/1502/004	70/F/AS	No	肺臓炎	253	336	84	2	2	10	3
JPN/1506/005	62/M/AS	Yes	肝機能検査異常	29	33	5	4	2	10	3
SGP/3000/001	75/M/AS	No	食欲減退	5	99	95	1	2	10	2
		No	便秘	15	147	133	1	2	10	2
		No	疲労	35	持続	−	1	2	1	1

コホート 被験者番号	年齢/性別/人種	重篤性	事象名（PT）	Start date	End date	持続期間	重症度	関連	処置 治験薬以外	転帰
SGP/3001/002	66/F/AS	No	胸部コンピュータ断層撮影異常	42	持続	−	1	2	10	1
USA/2501/013	67/F/CA	No	疲労	23	42	20	3	2	1	3
		No	頭痛	23	42	20	3	2	1	3
Cohort 5a (1L,GCN>=10)										
NLD/1800/012	61/M/CA	No	疲労	302	307	6	3	2	1	3
NLD/1802/031	49/M/AS	No	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	64	71	8	4	1	1	3
		No	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	64	71	8	3	2	1	3
USA/2508/013	55/M/CA	Yes	放射線壊死	305	持続	−	1	1	10	1
Cohort 6 (2L,GCN>=10 and Mutant)										
DEU/1317/001	63/M/CA	Yes	肺炎	44	持続	20	4	1	10	5
KOR/1604/006	81/M/AS	Yes	器質化肺炎	9	30	22	3	2	10	5

Source ：5.3.5.2-1-A2201 試験-Listing 14.3.2-1.3
M：Male，F：Female，Ca：Caucasian，As：Asian，NA：Native American
関連：（治験薬との関連）1=No，2=Yes
処置 - 治験薬以外：（薬物療法又は非薬物療法）1=No，10=Yes
転帰： 1=Not recovered/not resolved，2=Recovered/resolved，3= Recovering/resolving，4= Recovered/resolved with sequelae，5=Fatal，997=Unknown

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[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.

[de Marinis F and Grossi F (2008)] Clinical evidence for second- and third-line treatment options in advanced non-small cell lung cancer. Oncologist; 13 Suppl 1:14-20.

[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.

[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.

[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.

[Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. (2008)] Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol; 26(21):3543-51.

[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.

[Weiss JM and Stinchcombe TE (2013)] Second-line therapy for advanced NSCLC. Oncologist; 18(8):947-53.

[Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. (2011)] Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol; 12(8):735-42.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし