2.7.6 個々の試験のまとめ

目　次

目　次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 6
1 生物薬剤学試験 7
1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験 7
1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験 7
1.2.1 X2103 試験（参考資料） 7
1.2.2 A2109 試験（評価資料） 10
2 臨床薬物動態（PK）試験 13
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 13
2.1.1 X2106 試験（評価資料） 13
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 17
2.2.1 A2108 試験（評価資料） 17
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 22
2.3.1 A2106 試験（評価資料） 22
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 26
2.4.1 A2101 試験（参考資料） 26
2.4.2 A2102 試験（参考資料） 29
2.4.3 A2103 試験（参考資料） 33
2.4.4 A2105 試験（参考資料） 38
2.4.5 X2107 試験（評価資料） 43
3 臨床薬力学（PD）試験 46
4 有効性及び安全性試験 47
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 47
4.2 非対照試験 47
4.2.1 A2201 試験（評価資料） 47
4.2.2 X2102 試験（評価資料） 58
4.2.3 X1101 試験（評価資料） 75
4.2.4 X2101T 試験（参考資料） 84
4.3 その他の臨床試験 93

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	—

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
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 生物薬剤学試験

1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験

該当なし

1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験

1.2.1 X2103 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.2-1

試験の表題

A randomized, open-label, two-sequence, two-period cross-over study evaluating the relative bioavailability of INC280 between capsule and tablet following a single oral dose of INC280 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

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）及び 50 mg ゼラチン硬カプセル（×12）で空腹時に単回経口投与し，両製剤での相対的 BA を評価する。

副次的目的

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）及び 50 mg ゼラチン硬カプセル（×12）で単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

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）及び 50 mg ゼラチン硬カプセル（×12）を用い単回経口投与し，両製剤間で相対的 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（以降，カプセル剤投与を投与 A，錠剤投与を投与 B）。本試験はスクリーニング期間，2 つの投与期から構成され，最終投与から 30 日後に安全性追跡調査を実施した。

目標被験者数

24 名（評価可能例として少なくとも 20 名）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

年齢が 18～45 歳，BMI が 18～29.9 kg/m^2 で体重 50 kg 以上 100 kg 以下の健康男性で，既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，臨床検査値等により適格と判断された被験者を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 50 mg ゼラチン硬カプセル及び 200 mg フィルムコーティング錠を使用した。カプマチニブ 600 mg に相当する 50 mg ゼラチン硬カプセル（×12）又は 200 mg フィルムコーティング錠（×3）を Day 1 又は Day 6 に，10 時間以上の絶食後，約 240 mL の水で単回経口投与することとした。

評価項目

- PK

各投与期間で PK 評価用の採血を投与後 72 時間まで実施し，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，AUC0-12h，AUClast，AUCinf 等）。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，診察

統計手法

FAS はランダム化された被験者，SAF は治験薬を 1 回以上投与した被験者，PAS は評価可能な PK データが得られた被験者を含めた。

主要 PK パラメータを対数変換した後，投与製剤（錠剤又はカプセル剤），投与順序及び投与時期を固定効果，投与順序でネストされた被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルで解析した。対数変換したパラメータに基づいて，投与製剤間の差の推定値及び 90% CI を算出し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比（錠剤／カプセル剤）及び 90% CI を算出した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 16.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，

Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

24 名を組み入れた。被験者はすべて白人男性で，年齢の中央値が 34 歳，体重の中央値が 64.4 kg，BMI の中央値が 24.97 kg/m^2 であった。

PK の結果

カプセル剤（投与 A）に対する錠剤（投与 B）での Cmax の幾何平均の比（90% CI）は 3.01（2.29，3.95）であった。AUC0-12h，AUClast 及び AUCinf については，それぞれ 2.61（2.03，3.35），2.37（1.91，2.93）及び 2.49（2.00，3.11）であった。カプセル剤に比べ錠剤で各パラメータの幾何平均 CV%（被験者間変動）は小さかった。またカプセル剤と錠剤で Tmax の中央値はそれぞれ 1.49 時間及び 1.00 時間で，T1/2 の平均値は 15.5 時間及び 11.7 時間であった。

以上，カプセル剤に比べ錠剤で曝露量は高くなり，Cmax 及び AUCinf は 3.0 倍及び 2.5 倍であった。また，カプセル剤に比べ錠剤投与で被験者間変動は小さかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

全被験者が治験実施計画書の規定どおりに治験薬を投与された。

（2）有害事象

有害事象はカプセル剤投与（投与 A）で 7/24 名（29.2%），錠剤投与（投与 B）で 10/24 名（41.7%），全体で 12/24 名（50.0%）に認められ，治験薬の関連が否定できない有害事象はそれぞれ 7/24 名（29.2%），8/24 名（33.3%），10/24 名（41.7%）に認められた。投与 A 又は投与 B のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象は，頭痛（投与 A：5 名，20.8%，投与 B：8 名，33.3%）のみであった。投与 A 及び投与 B のいずれでも Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に投与 A 及び投与 B のいずれでも死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び診察で臨床的に重要な異常や所見は認められなかった。

1.2.2 A2109 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.1.2-2

試験の表題

A phase I, randomized, open-label, three-period, six-sequence crossover study to evaluate the bioequivalence of two batches of INC280 150 mg tablet (2×150 mg) in comparison to INC280 100 mg tablet (3×100 mg) following a single oral dose of 300 mg in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象にカプマチニブ 300 mg を，100 mg 錠（100 mg 錠×3）と 150 mg 錠（150 mg 錠×2）を用い空腹時に単回経口投与した場合の生物学的同等性について，150 mg 錠の 2 つのバッチを用いて評価する。

副次的目的

健康被験者を対象にカプマチニブを空腹時に単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

健康被験者を対象にカプマチニブ 300 mg を，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生物学的同等性を評価する単施設，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 つのバッチ（試験製剤 1 及び試験製剤 2）を使用し，この 2 つの 150 mg 錠と 100 mg 錠を比較した。

本治験は，スクリーニング期，ランダム化・投与期，安全性追跡調査期の 3 つで構成された。スクリーニング期で適格と判断された被験者を 6 つの投与順序のいずれかに組み入れた。投与は 3 期からなり，Day 1，Day 7 及び Day 13 にカプマチニブ 300 mg を，標準製剤である 100 mg 錠（×3），試験製剤 1 である 150 mg 錠（×2）又は試験製剤 2 である 150 mg 錠（×2）で投与した。

投与間に 6 日間のウォッシュアウト期間を設けた。各投与は空腹時に行い，96 時間後まで PK 評価用の採血を行った。最終投与から 30 日後に追跡調査を実施した。

目標被験者数

78 名（評価可能例として少なくとも 62 名）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

年齢が 18～55 歳の男性又は不妊あるいは閉経後の女性で，既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，臨床検査値により健康状態が良好と判断された被験者を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 100 mg のフィルムコーティング錠及び 2 種類の 150 mg のフィルムコーティング錠（試験製剤 1：バッチ番号 1010012759，試験製剤 2：バッチ番号 1010011115）を使用した。10 時間以上の絶食後，カプマチニブ 300 mg を 240 mL 以上の水で単回経口投与し，その後 4 時間絶食とした。

評価項目

- PK

各投与期で PK 評価用の採血を投与後 96 時間まで実施し，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，AUClast，AUCinf 等）。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），診察，バイタルサイン，心電図

統計手法

FAS にはランダム化されたすべての被験者を，また SAF にはカプマチニブが 1 回以上投与されたすべての被験者を含めた。PAS には，標準製剤で評価可能な PK プロファイルを有し，かつ，少なくとも 1 つの試験製剤で評価可能な PK プロファイルを有する被験者を含めた。

100 mg 錠（標準製剤）に対する各 150 mg 錠（試験製剤 1，試験製剤 2）の BE を評価するため，対数変換した PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf）を分散分析法で解析した。標準製剤と各試験製剤の BE の評価では，両製剤について評価可能な薬物動態プロファイルが得られた被験者を対象とした。モデルには，投与製剤（試験製剤又は標準製剤），投与期，投与順序及び投与順序でネストされた被験者を固定効果として含めた。BE の評価では，比較対象ではない投与から得られたデータは除外して解析を実施したが，投与製剤，投与順序，投与期の値は元の値のまま使用した。対数変換値に関し，製剤間での差の推定値と 90% CI 及び 95% CI を算出した。次に逆対数変換して幾何平均の比（各試験製剤／標準製剤）と 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%とした）。
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 の範囲に入った場合。

標準製剤と試験製剤 1 は BE と判断する。標準製剤と試験製剤 2 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 2 は BE 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 の範囲に入らなかった場合。

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 BE 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 BE と判断する。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

78 名を組み入れた。被験者の年齢の中央値は 42 歳，体重の中央値は 81.45 kg，BMI の中央値は 25.58 kg/m^2 であった。また，男性 69 名（88.5%），女性 9 名（11.5%）で，白人（74 名，94.9%）が多くを占めた。人口統計学的特性及びその他のベースライン時の特性は投与順序間で類似していた。

PK の結果

＜試験製剤 1 と標準製剤の比較＞

標準製剤に対する試験製剤 1 の主要な PK パラメータの幾何平均比の 95% CI は，事前に規定した基準（0.80，1.25）を満たし，両製剤は BE であると判断した。なお幾何平均比（90% CI）は Cmax が 0.971（0.901，1.05），AUClast が 0.977（0.924，1.03），AUCinf が 0.984（0.931，1.04）であった。

＜試験製剤 2 と標準製剤の比較＞

標準製剤に対する試験製剤 2 の AUClast 及び AUCinf については幾何平均比（90% CI）が AUClast で 0.870（0.815，0.929），AUCinf で 0.869（0.815，0.927）と事前に規定した基準（0.80，1.25）を満たしたが，Cmax については 0.770（0.697，0.850）と基準から逸脱した。

以上，試験製剤 1（150 mg 錠）及び標準製剤（100 mg 錠）による 300 mg 空腹時単回投与で，両製剤の BE が確認された。試験製剤 2（150 mg 錠）及び標準製剤（100 mg 錠）による 300 mg 空腹時単回投与では，AUC については BE の基準を満たしたが，Cmax については基準から逸脱し，BE は確認されなかった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

77 名中 76 名（98.7%）はカプマチニブ 300 mg を 3 日（Day 1，Day 7，及び Day 13）単回投与され，他 1 名（1.3%）は 1 日のみ単回投与された。

（2）有害事象

有害事象は 39/77 名（50.6%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 33/77 名（42.9%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は頭痛（24 名，31.2%）及び傾眠（9 名，11.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に死亡，重篤な有害事象，及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

臨床検査値又はバイタルサインに臨床的に重要な変化は認められなかった。

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 X2106 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1

試験の表題

A single-center, open-label study to investigate the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of INC280 after a single oral dose of 600 mg [^{14}C]INC280 (5.55 MBq) in healthy male subjects.

治験実施医療機関

1 医療機関（オランダ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 健康男性被験者を対象に ^{14}C 標識したカプマチニブの 600 mg を単回経口投与した場合の尿中及び糞中における薬物関連放射能のマスバランスを含め，放射能の排泄率及び排泄経路を検討する。
- 血液中及び血漿中の総放射能の薬物動態を検討する。
- カプマチニブの血漿中薬物動態の特性を検討する。

副次的目的

健康男性被験者を対象に ^{14}C 標識したカプマチニブの 600 mg を単回経口投与した場合の安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康男性被験者に ^{14}C 標識したカプマチニブの 600 mg（約 5.55 MBq）を単回経口投与した場合の吸収・分布・代謝・排泄を検討する単施設，非盲検試験であった。試験では投与前のスクリーニング及びベースライン評価後，Day 1 で単回投与し，Day 8（投与後 168 時間）まで PK 評価を含む観察期間を設けた。投与から 30 日後に安全性追跡調査を行った。

目標被験者数

約 6 名（試験完了例として 4 名以上）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

年齢が 45～65 歳の男性で，スクリーニング時に既往歴，身体診察，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値から健康状態が良好であると判断された被験者を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として[^{14}C]標識体カプマチニブの 50 mg ゼラチン硬カプセルを使用した。10 時間以上の絶食後，カプマチニブの 600 mg（5.55 MBq）を，約 240 mL の水（最大 480 mL）で単回経口投与し，その後 4 時間絶食とした。

評価項目

- PK

投与後 168 時間までの経時的な採血及び尿と糞の回収を行い，血液，血漿，尿及び糞中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。血漿中のカプマチニブ未変化体濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：1.00 ng/mL）。また血漿，血液，尿及び糞中のカプマチニブ及び代謝物を液体クロマトグラフィー及びシンチレーションカウンターを用いて測定した。代謝物の構造は質量分析法等を用い決定した。ノンコンパートメント法による PK パラメータ（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F 等）や排泄率の算出を行った。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，心電図，眼科検査

統計手法

FAS は組み入れた被験者，SAF は治験薬を 1 回以上投与した被験者，PAS は評価可能な PK データが得られた被験者を含めた。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 17.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，治験薬投与日から投与 30 日後までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

6 名を組み入れた。被験者はすべて白人男性で，年齢の中央値は 52.0 歳，体重の中央値は 83.3 kg，BMI の中央値は 25.866 kg/m^2 であった。

PK の結果

＜吸収＞

総放射性標識成分（放射能）及び未変化体の血漿中濃度は，いずれも投与後 2 時間で最高値を示した。血漿中放射能のうち未変化体は AUCinf 比で平均 31.5%を占めた。投与後 168 時間までに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（範囲：9.3%～72.6%），尿

中では未変化体はごく微量しか検出されなかった。このことからカプマチニブは吸収されたのち，大部分が代謝を受けると考えられた。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すると，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%（範囲：21.0%～81.7%）と推定された。

＜血漿中薬物動態＞

未変化体の Tmax の中央値は 2.00 時間で，Cmax 及び AUCinf の幾何平均はそれぞれ 3110 ng/mL 及び 13200 ng·h/mL であった。血漿中の放射能及び未変化体に関する Cmax と AUCinf の個体間変動（CV%）は，放射能の Cmax と AUCinf が 48.9%及び 34.9%，未変化体の Cmax と AUCinf が 46.7%及び 36.9%であった。

＜分布＞

血漿中の未変化体濃度から算出した分布容積（Vz/F）の幾何平均は 473 L であった。血漿に比べ血液中で放射能濃度は若干高かったが，血液と血漿中の放射能濃度は同様の消失を示し，未変化体及びその代謝物が赤血球に対し特別な親和性を示すとは考えられなかった。

＜代謝＞

血漿中の放射能濃度（AUC0-12h）に対し未変化体は 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）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（又はラクタム化）によって形成されると考えられ 5.4%～5.9%を占めた。また，M18，M26 及び M13 はそれぞれ N-脱アルキル化，水素化及びカルボン酸形成によると考えられ，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。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。

＜消失＞

体循環中のカプマチニブは主に代謝及びその後の胆汁・糞中及び尿中排泄によって消失すると考えられる。未変化体の血漿クリアランス（CL/F）は幾何平均で 45.5 L/h であった。血漿中の放射能及び未変化体の T1/2 はそれぞれ平均で 10.6 及び 7.84 時間であった。

＜排泄及びマスバランス＞

放射性標識成分は，7 日（168 時間）以内に主に糞中に投与量の 66.6%～92.7%（平均 77.9%）が，尿中に 8.9%～31.5%（平均 21.8%）が排泄された。投与 7 日後に尿及び糞からの放射能の回収はほぼ完了した（放射能回収率の平均値：99.7%，範囲：94.8%～104.1%）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

全被験者が治験薬 600 mg の単回投与を受けた。

（2）有害事象

有害事象は 4/6 名（66.7%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 1/6 名（16.7%）に認められた。2 名以上に認められた有害事象は頭痛 2 名（33.3%）のみであった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

治験薬投与日から投与 30 日後までに死亡，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び眼科検査で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

2.2.1 A2108 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.2-1

試験の標題

A multicenter, open label, Phase I dose escalation study to evaluate the pharmacokinetics (PK), safety, and tolerability of INC280 tablet formulation with food in patients with cMET dysregulated advanced solid tumors

治験実施医療機関

計 12 医療機関（オーストリア，デンマーク，ドイツ，オランダ，スペイン，スウェーデン，イギリス，米国）

試験期間

2016 年 12 月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～2018 年 5 月 16 日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- MET 制御異常を有する進行固形がん被験者を対象に，カプマチニブの錠剤を用い 300 mg BID 及び 400 mg BID を食後投与し，高い方の耐容量を決定する。
- 食後投与におけるカプマチニブの薬物動態を評価する。

副次目的

MET 制御異常を有する進行固形がん被験者を対象に，カプマチニブの錠剤を食後に投与したときの安全性を評価する。

探索目的

MET 制御異常を有する進行固形がん被験者を対象に，カプマチニブの錠剤を食後に投与したときの抗腫瘍効果の予備的評価を行う。

試験方法

本試験は，MET の制御異常を有する進行固形がん患者を対象として，カプマチニブの錠剤を食後に投与した第 I 相，多施設共同，非盲検，用量漸増試験であった。試験は，以下に示すように用量漸増期と用量拡大期からなり，カプマチニブの錠剤を用い 300 mg BID 及び 400 mg BID を食後投与し，これらの用量からより高い耐容量を決定するとともに，PK 及び安全性を評価するデザインである。投与サイクルは 21 日と規定し，治験責任医師の判定に基づく疾患進行，治療継続不可能になる許容できない毒性の発現，死亡，又は追跡不能が発生するまで投与を継続した。

- 用量漸増期

開始用量を 300 mg BID とし食後投与した。サイクル 1 の Day 1 及び Day 7 の朝のみ高脂肪食後に投与を行い，経時的な PK 採血を行った。用量漸増会議において安全性及び PK データの検討，並びに，臨床的判断を行い，治験責任医師及び治験依頼者の合意に基づいて用量増加を決定した。300 mg BID の安全性が確認されたのち，400 mg BID のコホートを開始することとした。

- 用量拡大期

用量漸増期の終了後，高い方の耐容量のコホートに拡大期を設ける計画とした。用量漸増期の結果，400 mg BID のコホートに拡大期を設け被験者を追加で組み入れた。用量漸増期と併せて 400 mg BID に，PK 評価可能例として 15 名，安全性評価可能例として 20 名以上を組み入れることとした。

目標被験者数

より高い耐容量で PK 評価可能例を 15 名以上，安全性評価可能例を 20 名以上。

対象疾患及び主要な組入れ基準

主な組入れ基準を以下に示す。

- 標準治療後に進行した又は標準治療がない，MET 制御異常を有する進行固形がんが細胞病理学的又は組織病理学的に確定診断された被験者。また，以下に示す MET 制御異常が，医療機関又は中央検査施設による評価で 1 つ以上確定することを必要とした。
  - 蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションで測定した MET 増幅（遺伝子コピー数 ≥ 4）
  - MET 免疫組織化学検査で測定した MET 過剰発現（腫瘍細胞の 50%以上で強度スコアが +3）
  - エクソン 14 スキッピングを有する MET 変異

- RECIST version 1.1 で定義された測定可能病変を 1 個以上有する被験者。放射線照射の既往がある部位に存在する病変は，照射後に明らかな進行の徴候がある場合は標的病変として数える。
- 適切な臓器機能を有する被験者。
- ECOG PS が 1 以下の被験者。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬としてカプマチニブの 100 mg 及び 200 mg のフィルムコーティング錠を使用した。服薬は約 250 mL 以上の水で，食事内容を規定せず食事開始後 30 分以内とした。ただし，PK パラメータを算出したサイクル 1 の Day 1 と Day 7 では高脂肪食を用いた。

評価項目

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査），診察，バイタルサイン，心電図

- 薬物動態

カプマチニブ及び代謝物 CMN288 の PK 評価のため，用量漸増期間及び用量拡大期間のサイクル 1 の Day 1 と Day 7 で経時的な採血を実施した。また，トラフ濃度の測定も行った。血漿中のカプマチニブ及び代謝物濃度はバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した（Cmax，Tmax，AUCtau 等）。

- 有効性

治験責任医師の評価に基づき RECIST version 1.1 に従って腫瘍縮小効果を判定した。

統計手法

FAS 及び SAF は，カプマチニブを 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。最終解析では，用量漸増期あるいは用量拡大期にかかわらず，同じ用量のコホートを併合して解析した。DDS は，用量漸増期の FAS に含まれる被験者で，最初の 28 日間のうち 21 日間以上カプマチニブを投与され，かつ，28 日間以上観察された被験者（DLT が発現しなかった場合）又は 28 日間で DLT が発現した被験者とした。PAS には，治験薬を投与され，評価可能な薬物濃度を有するすべての被験者を含めた。

- 用量漸増期での増量検討

DDS を対象に，最初の 28 日間における DLT の発生確率を BLRM で推定し，開始用量 300 mg BID から 400 mg BID への増量の指針とした。推定された過剰毒性のリスクが 25%未満の場合，その用量に被験者を新規で組入れ可能とした。モデルパラメータには a meta-analytic-predictive prior 及び a weakly informative prior からなる混合事前分布を用いた。他の安全性，臨床，PK 及び薬力学データも検討し次用量を決定した。用量決定は EWOC の原則に従った。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 21.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

- 有効性

抗腫瘍効果について，FAS を用いて ORR，BOR 及び DCR とその正確な 95% CI を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

35 名の被験者を組み入れた（300 mg BID：8 名，400 mg BID：27 名）。400 mg BID を投与した 27 名のうち 12 名は用量漸増期，15 名は拡大期への組入れであった。35 名の年齢の中央値は 63 歳，体重の中央値は 73.00 kg，BMI の中央値は 25.02 kg/m^2 で，男性 20 名（57.1%），女性 15 名（42.9%）であった。300 mg BID 群の全例（8 名）及び 400 mg BID 群の多く（21/27 名，77.8%）は白人であった。300 mg BID 群の 5 名（62.5%）及び 400 mg BID 群の 9 名（33.3%）は ECOG PS が 0 であり，300 mg BID 群の 3 名（37.5%）及び 400 mg BID 群の 18 名（66.7%）は ECOG PS が 1 であった。35 名全例でスクリーニング時に MET 制御異常（変異，増幅又は過剰発現）が確認された。

高い方の耐容量

300 mg BID 群及び 400 mg BID 群のいずれでも DLT は認められず，400 mg BID が高い方の耐容量に決定された。

薬物動態の結果

サイクル 1 の Day 1 と Day 7 における 300 mg 及び 400 mg の高脂肪食後投与で，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。AUCtau に基づいた曝露量の累積率（Day 7／Day 1 比）の幾何平均は 1.29～1.69 であった。代謝物 CMN288 の血漿中濃度は，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。累積率の幾何平均は 0.984～1.14 であった。

有効性の結果

抗腫瘍効果は以下のとおりであった。

- FAS（N=35）における ORR（95% CI）は 5.7%（0.7%，19.2%）であり，DCR（95% CI）は 25.7%（12.5%，43.3%）であった。
- 300 mg BID 群の 2 名（25.0%）で PR が得られた。
- 300 mg BID 群の 1 名（12.5%）及び 400 mg BID 群の 6 名（22.2%）で SD が得られた。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

曝露期間の中央値（範囲）は 300 mg BID 群で 11.8（2～27）週，400 mg BID 群で 6.0（0～36）週であった。

（2）有害事象

有害事象は全被験者（35/35 名，100%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 300 mg BID 群で 6/8 名（75.0%），400 mg BID 群で 22/27 名（81.5%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

Table 2-1　いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象（A2108 試験，SAF）

	300 mg BID N=8		400 mg BID N=27		All patients N=35	
SOC PT	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)	All grades n (%)	Grade >=3 n (%)
全有害事象	8 (100)	4 (50.0)	27 (100)	16 (59.3)	35 (100)	20 (57.1)
胃腸障害						
悪心	3 (37.5)	0	11 (40.7)	0	14 (40.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	5 (62.5)	0	11 (40.7)	2 (7.4)	16 (45.7)	2 (5.7)
末梢性浮腫	4 (50.0)	1 (12.5)	6 (22.2)	0	10 (28.6)	1 (2.9)
神経系障害						
浮動性めまい	2 (25.0)	0	0	0	2 (5.7)	0
傾眠	2 (25.0)	0	0	0	2 (5.7)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	2 (25.0)	0	5 (18.5)	1 (3.7)	7 (20.0)	1 (2.9)

Source: 5.3.3.2-1-A2108 試験-Table 14.3.1-1.1

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 300 mg BID 群で 2/8 名（25.0%），400 mg BID 群で 3/27 名（11.1%）認められたが，いずれも死因は疾患進行であった。

重篤な有害事象は 300 mg BID 群で 3/8 名（37.5%），400 mg BID 群で 10/27 名（37.0%）に認められ，2 名以上に認められた重篤な有害事象は 300 mg BID 群ではなく，400 mg BID 群では腹痛及び呼吸困難 各 2 名（7.4%）であった。このうち，呼吸困難 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，300 mg BID 群で 1/8 名（12.5%），400 mg BID 群で 3/27 名（11.1%）に認められたが，いずれの群でも 2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，心電図に臨床的に重要な異常や所見は認められなかった。

2.3 内因性要因を検討した PK 試験

2.3.1 A2106 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1

試験の表題

An open label, single-dose, multi-center, parallel-group, two-staged study to evaluate the pharmacokinetics of the oral cMET inhibitor INC280 in non-cancer subjects with impaired hepatic function and non-cancer subjects with normal hepatic function.

治験実施医療機関

計 4 医療機関（米国）

試験期間

2015 年 6 月 12 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 9 月 12 日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

肝機能障害を有する被験者にカプマチニブを単回経口投与した場合の薬物動態を，肝機能が正常な被験者に投与した場合と比較する。

副次的目的

- 肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者にカプマチニブを単回経口投与したときの安全性を評価する。
- 肝機能が正常な被験者及び肝機能障害を有する被験者におけるカプマチニブの血漿蛋白結合率を評価する。

試験方法

肝機能障害を有する被験者及び肝機能が正常な被験者（いずれもがんに罹患していない被験者）を対象にカプマチニブの薬物動態を評価する第 I 相，多施設共同，非盲検，単回経口投与，並行群間試験であった。試験では，被験者の適格性を確認した後，Day 1 にカプマチニブ 200 mg（100 mg を 2 錠）を単回投与し，Day 4 に治験終了時の評価を実施した。また，投与から 30 日後に安全性の追跡調査を実施した。

本試験は，2 つのステージから構成された。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。正常グループの組入れに際しては，年齢（± 10 歳），体重（± 20%）及び性別を各肝機能障害グループとマッチさせた。第 1 ステージでは，軽度及び中等度肝機能障害グループ（それぞれ評価可能例 6 名以上），並びに，正常グループに被験者を組み入れ，中間解析を実施した。中間解析の結果に基づき，第 1 ステージで試験を終了するか，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て，第 2 ステージとして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）及びマッチさせた正常グループ被験者を組み入れるかを判断した。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（肝機能の影響が認められ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），第 1 ステージで試験を終了し，それ以外の場合は第 2 ステージを開始することとした。

目標被験者数

各グループにつき 6 名以上の評価可能例。

対象疾患及び主要な組入れ基準

肝機能が正常又は肝機能障害を有する 18～75 歳の男性又は不妊あるいは閉経後の女性が組み入れられた。健康状態は，既往歴，診察所見，バイタルサイン及び心電図により評価された。肝機能障害の評価は，Child-Pugh 分類による Child-Pugh スコア，並びに，C 型肝炎の既往，肝硬変を示す過去の肝生検像による組織学的評価，診察所見，臨床検査値，イメージング評価（CT，超音波，MRI）又は内視鏡検査により行った。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 100 mg のフィルムコーティング錠を使用した。10 時間以上の絶食後，カプマチニブ 200 mg を約 240 mL の水で単回経口投与し，その後 4 時間絶食とした。

評価項目

- PK

PK 評価用の採血を投与後 72 時間まで実施し，カプマチニブ及びその代謝物 CMN288 の血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F 等）。また限外濾過法を用い血漿蛋白結合率を測定するため，投与 3 時間後に結合率測定のための採血を行った。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），診察，バイタルサイン，体重，全身状態，心電図

統計手法

FAS 及び SAF には，カプマチニブを 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。PAS には，治験薬の投与を受け，評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を含めた。解析は，Child-Pugh 分類によるグループ分けによって行った。

- 薬物動態

第 1 ステージの完了時に，PK パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に関し線形モデルを用いて中間解析を実施し，正常グループと軽度肝機能障害グループ及び中等度肝機能障害グループを比較した。PK パラメータを対数変換し，固定効果としてグループを含む線形モデルを用いた。中間解析の結果から，正常グループに比べ軽度及び中等度肝機能障害グループのいずれでも曝露量の大幅な増加は認められず（Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均比は 3 未満），第 2 ステージを開始した。第 2 ステージ完了後，両ステージのデータを用いて線形モデルによる解析を実施し，各肝機能障害グループと正常グループを比較した。非結合型濃度の PK パラメータについても上述のモデルを適用し解析した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，治験薬投与日から投与 30 日後までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

全体で 31 名を組み入れ，対照となる肝機能正常グループ 10 名，軽度肝機能障害グループ 7 名，中等度肝機能障害グループ 8 名及び重度肝機能障害グループ 6 名であった。被験者 31 名の年齢の中央値は 55 歳，体重の中央値は 83.7 kg，BMI の中央値は 27.4 kg/m^2 であった。また男性 26 名（83.9%），女性 5 名（16.1%）で，白人が 23 名（74.2%）と多かった。正常グループの人口統計学的特性は，軽度，中等度，及び重度グループと類似していた。

PK の結果

- カプマチニブの Cmax は正常グループに比べて，軽度肝機能障害グループで幾何平均比（90% CI）が 0.724（0.476，1.10）と平均 27.6%減少し，中等度肝機能障害グループで 0.828（0.563，1.22）と 17.2%減少した。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。
- カプマチニブの 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）と平均 23.3%減少し，中等度肝機能障害グループで 0.914（0.652，1.28）と 8.6%減少した。重度肝機能障害グループでは 1.24（0.858，1.78）と 24%増加した。AUClast についても同様の結果であった。
- カプマチニブの血漿蛋白非結合率（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は若干高く 4.2%であった。非結合型濃度の Cmax，AUClast 及び AUCinf の解析を行った結果，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，上述した総薬物濃度での結果と同様，曝露量は減少した。重度肝機能障害グループでは AUClast 及び AUCinf の幾何平均比（90% CI）は 1.78（1.21，2.60）と平均 78%増加し，Cmax は 1.46（0.915，2.33）と 46%増加した。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

全被験者（31 名）が Day 1 にカプマチニブ 200 mg の単回投与を受けた。

（2）有害事象

有害事象は肝機能正常グループでは認められず（0/10 名），軽度肝機能障害グループで 3/7 名（42.9%），中等度肝機能障害グループ 2/8 名（25.0%），重度肝機能障害グループで 1/6 名（16.7%），全体で 6/31 名（19.4%）に認められた。治験薬との関連が否定できない有害事象は肝機能正常及び軽度肝機能障害グループでは認められず，中等度肝機能障害グループ 2/8 名（25.0%），重度肝機能障害グループで 1/6 名（16.7%），全体で 3/31 名（9.7%）に認められた。

いずれかのグループで 2 名以上に認められた有害事象は悪心（中等度肝機能障害グループで Grade 1 が 2 名，他グループで 0 名）のみであった。

治験薬投与日から投与 30 日後までに死亡や重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，及び心電図で臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.4 外因性要因を検討した PK 試験

2.4.1 A2101 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1

試験の表題

A single center, open-label, two-period, single-sequence study to assess the effect of rabeprazole on the pharmacokinetics of a single dose of INC280 in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象にカプマチニブを錠剤で 600 mg 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反復投与の影響を評価する。

副次的目的

健康被験者を対象にカプマチニブを単独又はラベプラゾールと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

健康被験者を対象とした第 I 相，単施設，非盲検，2 期，1 順序クロスオーバー試験で，カプマチニブを錠剤で 600 mg 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）反復投与の影響を検討した。

本試験は，投与前のスクリーニング及びベースライン期，並びに，2 つの投与期から構成された。投与期 1 は Day 1～6，投与期 2 は Day 7～13 で，投与間のウォッシュアウト期間は 5 日間であった。投与期 1 ではカプマチニブを単独投与したときの薬物動態を評価するため Day 1～4 で，投与期 2 ではラベプラゾール存在下でカプマチニブを併用投与したときの薬物動態を評価するため Day 10～13 で採血を実施した。最終投与 30 日後，安全性の追跡調査を実施した。

目標被験者数

約 20 名（評価可能例として 15 名以上）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，診察所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値に基づいて健康状態良好と判断された 18～55 歳の男性又は不妊あるいは閉経後の女性を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬として，カプマチニブの 200 mg フィルムコーティング錠を使用した。投与は 240 mL 以上の水で行った。ラベプラゾールは 20 mg 腸溶錠を実施医療機関で購入し使用した。

投与期 1 の Day 1 で 10 時間以上の絶食後にカプマチニブ 600 mg を単回経口投与し，その後 4 時間絶食とした。投与期 2 の Day 7～9 では，朝食後 1 時間以内にラベプラゾール 20 mg QD を経口投与した。Day 10 では，10 時間以上の絶食後にラベプラゾール 20 mg を投与し，その約 1 時間後にカプマチニブ 600 mg を経口投与した。その後 4 時間は絶食とした。

評価項目

- PK

PK 評価用の採血を投与後 72 時間まで実施し，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 等）。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），心電図，バイタルサイン，診察，体重，身長

統計手法

FAS 及び SAF には，いずれかの治験薬（カプマチニブ，ラベプラゾール）を少なくとも 1 回投与した被験者を含めた。PAS には，少なくとも 1 期で評価可能な PK プロファイルを有するすべての被験者を含めた。

カプマチニブ 600 mg を単回投与したときの BA に及ぼすラベプラゾールの影響を評価するため Cmax，AUClast 及び AUCinf について統計解析を実施した。対数変換した PK パラメータに線形混合効果モデルを適用し，モデルには投与（カプマチニブ単独投与，ラベプラゾールとの併用

投与）を固定効果，被験者を変量効果として含めた。単独投与に対する併用投与での差の推定値及び 90% CI を算出し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比（併用／単独）及び 90% CI を算出した。Tmax については，単独投与に対する併用投与での差の中央値及び範囲を算出した。

有害事象の標準化に際し，MedDRA 17.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

20 名を組み入れ，年齢の中央値は 39.5 歳，体重の中央値は 76.10 kg，BMI の中央値は 24.878 kg/m^2 であった。男性 18 名（90.0%），女性 2 名（10.0%）で，ほとんどは白人（19 名，95.0%）であった。

PK の結果

カプマチニブの単独投与に対し，ラベプラゾール併用時ではカプマチニブの 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 Cmax，AUClast 及び AUCinf はそれぞれ 37.5%，25.4%及び 25.2%減少した。また，Tmax の差（単独投与に対する併用投与での差）の中央値は 0.01 時間であり，Tmax は単独投与とラベプラゾール併用投与で変化は認められなかった。

以上，プロトンポンプ阻害剤ラベプラゾールの投与によってカプマチニブの Cmax 及び AUC は減少し，ラベプラゾール併用による吸収の低下が認められた。

安全性の結果

全被験者が治験実施計画書に規定された治験薬投与を完了した。

有害事象は 9/20 名（45.0%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 7/20 名（35.0%）に認められた。発現率が 10%以上（2 名以上に発現）の有害事象は，頭痛（7 名，35.0%）及び腹痛（2 名，10.0%）であった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に死亡，重篤な有害事象，又は投与中止に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査及びその他の検査で臨床的に重要な所見は認められなかった。

2.4.2 A2102 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-2

試験の表題

A phase I, open label, two-arm drug-drug interaction study to assess the effect of itraconazole (a CYP3A4 inhibitor) and rifampicin (a CYP3A4 inducer) on the pharmacokinetics of a single dose of INC280 in healthy subjects.

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の登録日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康被験者を対象にカプマチニブを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及びリファンピシンの影響を評価する。

副次的目的

健康被験者を対象にカプマチニブを単独及びイトラコナゾール又はリファンピシンと併用で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

健康被験者を対象にカプマチニブを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）の影響を評価する第 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。被験者は次の 2 つのコホートのいずれかに割り付けられた。

＜阻害コホート＞

- 単独投与期：カプマチニブ 200 mg 単回経口投与。

- 併用期（阻害期）：イトラコナゾール 200 mg を 10 日間，QD 投与。イトラコナゾール 6 日目投与時にカプマチニブ 200 mg 単回併用投与。

＜誘導コホート＞

- 単独投与期：カプマチニブ 400 mg 単回経口投与。
- 併用期（誘導期）：リファンピシン 600 mg を 9 日間，QD 投与。リファンピシン 6 日目投与時にカプマチニブ 400 mg 単回併用投与。

試験はスクリーニング及びベースライン期，並びに，2 つの投与期（単独投与期とその後の阻害期又は誘導期）で構成され，投与期の間に 4 日間のウォッシュアウト期間を設けた。単独投与期では，カプマチニブの単回投与後，阻害コホートでは 96 時間まで，誘導コホートでは 72 時間まで PK 採血を行った。阻害期及び誘導期は Day 5 から開始して，それぞれイトラコナゾール及びリファンピシンを投与し，Day 10 にカプマチニブを併用投与した。PK 採血は，阻害コホートではカプマチニブの投与後 96 時間まで，誘導コホートでは 72 時間まで実施した。阻害コホートでは Day 14 に，誘導コホートでは Day 13 に投与終了時の評価を行い，最終投与 30 日後に追跡調査を行った。

目標被験者数

各コホートで約 25 名（各コホートで 20 名以上の評価可能例）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

既往歴，診察所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な所見が認められないことにより健康状態良好と判断された 18～55 歳の男性又は不妊あるいは閉経後の女性を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

治験薬としてカプマチニブの 200 mg 錠を使用した。投与は 240 mL 以上の水で行った。イトラコナゾール 200 mg 内用液及びリファンピシン 600 mg カプセル剤を実施医療機関で購入し使用した。

両コホートの Day 1 及び Day 10 では 10 時間以上の絶食後，カプマチニブの 200 mg（阻害コホート）又は 400 mg（誘導コホート）を単回投与し，その後 4 時間絶食とした。

阻害コホートの Day 5 でイトラコナゾール 200 mg QD の投与を開始した。イトラコナゾールは，Day 10 を除き 10 時間以上の絶食後に投与し，その後 1 時間絶食とした。Day 10 では 10 時間以上の絶食後に投与し，その後 4 時間絶食とした。

誘導コホートの Day 5 でリファンピシン 600 mg QD の投与を開始した。リファンピシンは，Day 10 を除き 10 時間以上の絶食後に投与し，その後 1 時間絶食とした。Day 10 では 10 時間以上の絶食後に投与し，その後 4 時間絶食とした。

評価項目

- PK

カプマチニブ及びその代謝物 CMN288 の血漿中濃度を，バリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。またイトラコナゾール及びリファンピシンの Day 10（投与前）の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で測定した。LLOQ はカプマチニブ，CMN288，イトラコナゾール及びリファンピシンでそれぞれ 1.00，1.00，10.0 及び 1.00 ng/mL であった。PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F 等）。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），心電図，バイタルサイン，診察

統計手法

FAS 及び SAF には，いずれかの治験薬（カプマチニブ，イトラコナゾール，又はリファンピシン）を少なくとも 1 回投与した被験者を含めた。阻害及び誘導コホートにおけるカプマチニブの PAS には，少なくとも 1 つの期で評価可能な PK プロファイルを有する被験者を含めた。

阻害コホート及び誘導コホートで，Cmax，AUClast 及び AUCinf について統計解析を実施した。解析では，カプマチニブ単独投与に対し，イトラコナゾール又はリファンピシン併用の影響を評価するため，対数変換した PK パラメータ（Cmax，AUClast 及び AUCinf）に線形混合効果モデルを適用し，モデルには投与（カプマチニブ単独投与，イトラコナゾール又はリファンピシン併用投与）を固定効果，被験者を変量効果として含めた。対数変換値について単独投与に対する併用投与での差の推定値及び 90% CI を算出し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比（併用／単独）及び 90% CI を算出した。Tmax について，単独投与に対する併用投与での差の中央値及び範囲を算出した。

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

阻害コホートには 27 名が，誘導コホートには 26 名が組み入れられた。

阻害コホート：27 名の年齢の中央値は 44.0 歳，体重の中央値が 86.20 kg，BMI の中央値が 26.87 kg/m^2 であった。全例が男性で，ほとんどが白人（25 名，92.6%）であった。
誘導コホート：26 名の年齢の中央値は 47.5 歳，体重の中央値が 83.25 kg，BMI の中央値が 25.26 kg/m^2 であった。男性 21 名（80.8%），女性 5 名（19.2%）で，ほとんどが白人（25 名，96.2%）であった。

PK の結果

阻害コホート：カプマチニブの単独投与に比べ，イトラコナゾール併用ではカプマチニブの AUClast 及び AUCinf の幾何平均がそれぞれ 41%及び 42%増加した。Cmax は単独投与とイトラコナゾール併用投与で同様であった。

誘導コホート：カプマチニブの単独投与に比べ，リファンピシン併用ではカプマチニブの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均がそれぞれ 55.9%，66.5%及び 67.8%減少した。

以上，イトラコナゾールの併用はカプマチニブの AUC を増加させ，リファンピシンの併用はカプマチニブの Cmax 及び AUC を減少させた。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

阻害コホートの 23/27 名（85.2%）は治験薬投与を完了し，4/27 名（14.8%）は早期中止した。

誘導コホートの 24/26 名（92.3%）は治験薬投与を完了し，2/26 名（7.7%）は早期中止した。

（2）有害事象

有害事象は阻害コホートで 19/27 名（70.4%），誘導コホートで 11/26 名（42.3%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象はそれぞれのコホートで 13/27 名（48.1%），10/26 名（38.5%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 2-2 いずれかのコホートで発現率が 10%以上の有害事象（A2102 試験，SAF）

	阻害コホート N=27		誘導コホート N=26	
SOC	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	19 (70.4)	3 (11.1)	11 (42.3)	1 (3.8)
胃腸障害				
下痢	3 (11.1)	0	3 (11.5)	0
悪心	3 (11.1)	0	2 (7.7)	0
感染症および寄生虫症				
ウイルス性上気道感染	3 (11.1)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	1 (3.7)	0	3 (11.5)	0

Source: 5.3.3.4-2-A2102 試験-Table 14.3.1-1.1，Table 14.3.1-1.2

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は阻害コホートで 3/27 名（11.1%），誘導コホートで 1/26 名（3.8%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は阻害コホートで高血圧 2 名（7.4%）及びアミラーゼ増加 1 名（3.7%），誘導コホートで高血圧 1 名（3.8%）であった。このうち，阻害コホート及び誘導コホートの高血圧 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

臨床検査及びその他の検査で臨床的に重要な変化はいずれのコホートでも認められなかった。

2.4.3 A2103 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-3

試験の表題

A Phase I, multicenter, open-label, single-sequence drug-drug interaction study to assess the effect of INC280 on the pharmacokinetics of midazolam and caffeine in patients with cMET-dysregulated advanced solid tumors

治験実施医療機関

計 8 医療機関（ブルガリア，デンマーク，フランス，スペイン，イギリス）

試験期間

2015 年 12 月 10 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 9 月 12 日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にミダゾラム及びカフェインを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすカプマチニブ反復投与の影響を評価する。

主要な副次的目的

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブの安全性及び忍容性を評価する。

その他の副次的目的

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブの抗腫瘍活性に関する予備的的評価を行う。

試験方法

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象に，CYP3A4 の基質であるミダゾラムと CYP1A2 の基質であるカフェインの 2 剤をカクテル（混合）として投与し，ミダゾラム及びカフェインの薬物動態に及ぼすカプマチニブ反復投与の影響を評価する多施設共同，非盲検，1 順序試験であった。

本試験は，MET 経路の制御異常（MET の変異，遺伝子増幅又は過剰発現）を確認する分子プレスクリーニング期，スクリーニング／ベースライン期，薬物間相互作用（DDI）試験期，ポスト DDI 試験期及び最終投与 30 日後の追跡調査で構成された。DDI 試験期及びポスト DDI 試験期では以下の評価を行った。

- DDI 試験期（Day 1～12）：カプマチニブは時間依存的な CYP3A4 阻害作用及び CYP1A2 阻害作用を有することから，相互作用はカプマチニブの反復投与後，カプマチニブの血漿中濃度が定常状態に達したのち評価することとした。ミダゾラム 2.5 mg 及びカフェイン 100 mg のカクテル剤は Day 1（単独）及び Day 9（併用）に単回投与した。カプマチニブは Day 4～12 に 400 mg BID で投与した。ミダゾラム及びカフェインの PK 評価用の採血を単回投与後 72 時間まで実施した。また，カプマチニブの PK 評価用に，Day 9 投与前及びポスト DDI 試験期（Day 13）の投与前及び投与 2 時間後に採血を行った。
- ポスト DDI 試験期（Day 13 以降）：被験者は DDI 試験期ののち，21 日サイクルでカプマチニブ 400 mg BID の経口投与を受けることが可能とされた。ポスト DDI 試験期では，被験者は，疾患進行，許容できない毒性，治験実施計画書に規定する用量減量／投与中止基準（治験責任医師又は被験者の判断による），新たな抗がん療法の開始，死亡，追跡不能，妊娠，治験依頼者による治験中止が生じるまで，カプマチニブの投与を継続した。ポスト DDI 試験期に移行した被験者は全例がポスト DDI 試験期終了後に治療終了時の来院をすることとした。

疾患進行又は同意撤回以外の理由で治験薬の投与が中止された場合は，治験責任医師の評価により疾患進行が確認されるまで，新たな抗がん療法が開始されるまで又は死亡するまで，腫瘍評価の追跡調査を実施した。

目標被験者数

約 32 名（18 名以上の評価可能例）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

MET 制御異常の進行固形がんを有し，既往歴，診察所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査値から健康状態良好と判断された 18 歳以上の男性又は女性を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 100 mg 錠又は 200 mg 錠を用い，約 250 mL 以上の水で 400 mg BID を空腹時に経口投与した。また，ミダゾラム 2.5 mg とカフェイン 100 mg をカクテル剤として単回投与した。ミダゾラムとカフェインは実施医療機関で購入し使用した。これらの薬剤は，食事の少なくとも 1 時間前又は食事の少なくとも 2 時間後の空腹時に投与した。

評価項目

- PK

ミダゾラム，カフェイン及びカプマチニブの血漿中濃度を，バリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。LLOQ はミダゾラム，カフェイン及びカプマチニブがそれぞれ約 0.05，25 及び 1.00 ng/mL であった。PK パラメータをノンコンパートメント法により算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F 等）。

- 有効性

RECIST version 1.1 に従った治験責任医師の判定に基づく ORR 及び DCR

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，診察，PS，心電図

統計手法

- 解析対象集団：FAS 及び SAF には，プローブ薬又はカプマチニブを 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。PK 解析については，異なる 3 つの PAS を用いた（カフェイン，ミダゾラム及びカプマチニブの PAS）。カフェイン及びミダゾラムの PAS では，単独及び併用投与の両方で評価可能な PK プロファイルを有する被験者を含めた。カプマチニブの PAS には，評価可能なカプマチニブの PK 濃度が 1 つ以上得られた被験者を含めた。
- 薬物動態：PAS を対象に，カプマチニブ反復投与がミダゾラム及びカフェインの PK に及ぼす影響を評価するためミダゾラム及びカフェインの Cmax，AUClast 及び AUCinf について統計解析を実施した。対数変換した PK パラメータに線形混合効果モデルを適用し，モデルには投与（単独投与と併用投与）を固定効果，被験者を変量効果として含めた。単独投与に対する併用投与での差の推定値及び 90% CI を算出し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比（併用／単独）及び 90% CI を算出した。また，Tmax について，単独投与に対する併用投与での差の中央値及び範囲を算出した。
- 有効性

FAS を対象として，RECIST ver 1.1 に従った治験責任医師による判定に基づく総合効果及び BOR を一覧に示した。ORR 及び DCR を，正確な 95% CI とともに示した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

37 名を組み入れた。33 名が DDI 試験期を完了し，ポスト DDI 試験期に移行した。被験者 37 名の年齢の中央値は 60.0 歳，体重の中央値は 69.30 kg，BMI の中央値は 24.35 kg/m^2 であった。男性 18 名（48.6%），女性 19 名（51.4%）と男女ほぼ同数で，ほとんどが白人（36 名，97.3%）であった。ECOG の PS は 0 が 9 名（24.3%），1 が 28 名（75.7%）であった。

PK の結果

- ミダゾラムの単独投与時に比べてカプマチニブ併用では，ミダゾラムの AUC に大きな変化はみられなかった。ミダゾラムの Cmax の幾何平均比（90% CI）は 1.22（1.07，1.38）で，ミダゾラムの Cmax は 22%増加した。
- カフェイン単独投与時に比べてカプマチニブ併用では，カフェインの AUC の幾何平均比（90% CI）は，AUClast で 2.22（1.95，2.53），AUCinf で 2.34（2.08，2.63）と，それぞれ 122%及び 134%の増加を示した。カフェインの Cmax に変化はみられなかった。

以上の結果から，カプマチニブは CYP3A4 の阻害剤ではないが，CYP1A2 の中程度の阻害剤であると考えられた。

有効性の結果

- ORR（95% CI）は 5.4%（0.7%，18.2%），DCR（95% CI）は 29.7%（15.9%，47%）であった。

安全性の結果

全体的に，本試験に組み入れられた MET 制御異常の進行固形がん患者にカプマチニブを 400 mg BID で投与したときの忍容性は良好であった。

（1）治験薬の曝露

曝露期間の中央値（範囲）は 7.43（0.7～56.6）週であった。

相対用量強度の中央値（範囲）は 100（67.2～100.0）%であり，ほとんどの被験者は計画された用量のカプマチニブを投与された。

（2）有害事象

有害事象は全被験者（37/37 名，100%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は，30/37 名（81.1%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 2-3　　発現率が 20%以上の有害事象（A2103 試験，SAF）

	All patients N=37	
SOC PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
全有害事象	37 (100)	22 (59.5)
胃腸障害		
悪心	14 (37.8)	0
下痢	10 (27.0)	0
腹痛	9 (24.3)	1 (2.7)
嘔吐	9 (24.3)	0
消化不良	8 (21.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	15 (40.5)	0
無力症	8 (21.6)	1 (2.7)
全身健康状態低下	8 (21.6)	7 (18.9)
代謝および栄養障害		
食欲減退	8 (21.6)	0
神経系障害		
頭痛	8 (21.6)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	10 (27.0)	2 (5.4)

Source: 5.3.3.4-3-A2103 試験-Table 14.3.1-1.3

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 12/37 名（32.4%）に認められ，死因は疾患進行が 2 名，疾患進行に伴う事象が 3 名（腺癌，陰茎癌，及び神経学的代償不全 各 1 名）であり，疾患進行以外の死因は全身健康状態低下 5 名，気道感染及び胸水 各 1 名であった。これらの死因はいずれも，治験薬との関連が否定された。

重篤な有害事象は 21/37 名（56.8%）に認められ，2 名以上に認められた重篤な有害事象は，全身健康状態低下 7 名（18.9%），腹痛，腹水，便秘，胸水，及び気道感染 各 2 名（5.4%），であった。このうち，腹痛 2 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5/37 名（13.5%）に認められ，2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は全身健康状態低下 2 名（5.4%）であった。当該事象はいずれの被験者でも治験薬との関連は否定された。

（3）臨床検査及びその他の検査

血液学的検査値及び血液生化学的検査値にわずかな一過性の変化が認められたが，これらの多くは無症候性の Grade 1 及び 2 の変化であった。ほとんどの被験者（97.3%）に Grade 1 又は 2 の血中クレアチニン増加が認められたが，Grade 3 以上の血中クレアチニン増加は認められなかった。Hy's law 基準に合致した被験者は認められなかった。バイタルサイン（心拍数及び血圧）や QTcF に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.4.4 A2105 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.3.4-4

試験の表題

A phase I, multicenter, open-label, single-sequence drug-drug interaction study to assess the effect of INC280 on the pharmacokinetics of digoxin and rosuvastatin in patients with cMET-dysregulated advanced solid tumors

治験実施医療機関

計 8 医療機関（オーストリア，ベルギー，イタリア，スペイン，イギリス）

試験期間

2015 年 12 月 8 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 4 月 28 日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にジゴキシン及びロスバスタチンを単回経口投与したときの薬物動態に及ぼすカプマチニブ反復投与の影響を評価する。

主要な副次的目的

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブの安全性及び忍容性を評価する。

その他の副次的目的

- MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブの抗腫瘍活性の予備的評価を行う。
- MET 制御異常の進行固形がん患者を対象にカプマチニブの PK を評価する。

試験方法

MET 制御異常の進行固形がん患者を対象に，P-gp の基質であるジゴキシンと BCRP の基質であるロスバスタチンをカクテル（混合）として投与し，ジゴキシン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼすカプマチニブの影響を評価する多施設共同，非盲検，1 順序試験であった。

本試験は，MET 経路の制御異常（MET の変異，遺伝子増幅又は過剰発現）を確認する分子プレスクリーニング期，スクリーニング／ベースライン期，薬物間相互作用（DDI）試験期，ポスト DDI 試験期及び最終投与 30 日後の追跡調査で構成された。DDI 試験期及びポスト DDI 試験期では以下の評価を行った。

- DDI 試験期（Day 1～32）：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あと相互作用を評価することとした。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 Day 1（単独）及び Day 22（併用）に単回投与した。カプマチニブは Day 11～32 に 400 mg BID で投与した。ジゴキシン及びロスバスタチンの PK 評価用の採血を単回投与後 240 時間まで実施した。また，カプマチニブの PK 評価用に，Day 22 の投与前及びポスト DDI 試験期（Day 33）の投与前及び投与 2 時間後に採血を行った。
- ポスト DDI 試験期（Day 33 以降）：被験者は DDI 試験期ののち，21 日サイクルでカプマチニブ 400 mg BID の経口投与を受けることが可能とされた。ポスト DDI 試験期では，被験者は，疾患進行，許容できない毒性，治験実施計画書に規定する用量減量／投与中止基準（治験責任医師又は被験者の判断による），新たな抗がん療法の開始，死亡，追跡不能，妊娠，治験依頼者による治験中止が生じるまで，カプマチニブの投与を継続した。ポスト DDI 試験期に移行した被験者は全例が，ポスト DDI 試験期終了後に治療終了時の来院をすることとした。

疾患進行又は同意撤回以外の理由で治験薬の投与が中止された場合は，治験責任医師の評価により疾患進行が確認されるまで，新たな抗がん療法が開始される又は死亡するまで，腫瘍評価の追跡調査を実施した。

目標被験者数

約 32 名（18 名以上の評価可能例）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

MET 制御異常の進行固形がんを有し，既往歴，診察所見，バイタルサイン，心電図及び臨床検査所見から健康状態良好と判断された 18 歳以上の男性又は女性を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 100 mg 錠又は 200 mg 錠を用い，約 250 mL 以上の水で 400 mg BID を経口投与した。ジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 10 mg を，カクテル剤として単回

投与した。ジゴキシン及びロスバスタチンは実施医療機関で購入し使用した。各薬剤は，食事の少なくとも 1 時間前又は食事の少なくとも 2 時間後の空腹状態に投与した。

評価項目

- PK

ジゴキシン，ロスバスタチン及びカプマチニブの血漿中濃度を，バリデートされた LC-MS/MS 法で測定した。LLOQ はジゴキシン，ロスバスタチン及びカプマチニブがそれぞれ約 0.05，0.05 及び 1.00 ng/mL であった。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F 等）。

- 有効性

RECIST version 1.1 に従った治験責任医師の評価に基づく ORR 及び DCR

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），診察，バイタルサイン，身長，体重，全身状態，心電図

統計手法

- 解析対象集団：FAS 及び SAF には，ジゴキシン及びロスバスタチンのプローブ薬又はカプマチニブが 1 回以上投与したすべての被験者を含めた。また，異なる 3 つの PAS を用いた（ジゴキシン，ロスバスタチン及びカプマチニブの PAS）。ジゴキシン及びロスバスタチンの PAS では，単独及び併用投与の両方で評価可能な PK プロファイルを有する被験者を含めた。カプマチニブの PAS には，評価可能なカプマチニブの PK 濃度が 1 つ以上得られたすべての被験者を含めた。
- 薬物動態：PAS を対象に，カプマチニブ反復投与がジゴキシン及びロスバスタチンの PK に及ぼす影響を評価するためジゴキシン及びロスバスタチンの Cmax，AUClast 及び AUCinf について統計解析を実施した。対数変換した PK パラメータに線形混合効果モデルを適用し，モデルには投与（単独投与と併用投与）を固定効果，被験者を変量効果として含めた。単独投与に対する併用投与での差の推定値及び 90% CI を算出し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比（併用／単独）及び 90% CI を算出した。また，Tmax について，単独投与に対する併用投与での差の中央値及び範囲を算出した。
- 有効性

FAS を対象として，RECIST ver 1.1 に従った治験責任医師による判定に基づく総合効果及び BOR を一覧に示した。ORR 及び DCR を，正確な 95% CI とともに示した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，

Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

32 名を組み入れ，26 名が DDI 試験期を完了し，27 名がポスト DDI 試験期に移行した。被験者 32 名の年齢の中央値は 61.5 歳，体重の中央値は 66.40 kg，BMI の中央値は 23.95 kg/m^2 であった。男性 17 名（53.1%），女性 15 名（46.9%）と男女ほぼ同数で，ほとんどが白人（30 名，93.8%）であった。ECOG の PS は 0 が 8 名（25.0%），1 が 24 名（75.0%）であった。

PK の結果

- ジゴキシン単独投与に対するカプマチニブ併用でのジゴキシンの Cmax，AUClast 及び AUCinf に関する幾何平均比（90% CI）は，Cmax が 1.74（1.43，2.13），AUClast が 1.63（1.42，1.89）及び AUCinf が 1.47（1.28，1.68）で，それぞれ 74%，63%及び 47%の増加がみられた。
- ロスバスタチン単独投与に対するカプマチニブ併用でのロスバスタチンの Cmax，AUClast 及び AUCinf に関する幾何平均比（90% CI）は，Cmax が 3.04（2.36，3.92），AUClast が 2.03（1.61，2.56）及び AUCinf が 2.08（1.56，2.76）で，それぞれ 204%，103%及び 108%の増加がみられた。

以上の結果から，カプマチニブは P-gp 及び BCRP の阻害剤であると考えられた。

有効性の結果

最良総合効果で CR 又は PR は認められず，SD が 8 名（25%），PD が 17 名（53.1%），不明が 7 名（21.9%）は不明であった。DCR は 25%であった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

曝露期間の中央値（範囲）は 7.14（1.4～42.0）週であり，6/32 名（18.8%）が治験薬を 12 週間以上投与された。

（2）有害事象

有害事象は全被験者（32/32 名，100%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 25/32 名（78.1%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 2-4 発現率が 20%以上の有害事象（A2105 試験，SAF）

SOC PT	All patients N=32 All grades n (%)	 Grade 3/4 n (%)
全有害事象	32 (100)	18 (56.3)
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (21.9)	3 (9.4)
胃腸障害		
悪心	18 (56.3)	2 (6.3)
便秘	13 (40.6)	0
嘔吐	13 (40.6)	2 (6.3)
消化不良	7 (21.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
無力症	14 (43.8)	2 (6.3)
末梢性浮腫	9 (28.1)	0
発熱	8 (25.0)	1 (3.1)
代謝および栄養障害		
食欲減退	7 (21.9)	1 (3.1)

Source: 5.3.3.4-4-A2105 試験-Table 14.3.1-1.3

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 6/32 名（18.8%）に認められ，死因は疾患進行が 2 名であり，疾患進行に伴う事象が 3 名（心肺停止，膵腺癌，意識レベルの低下 各 1 名），有害事象による死亡は 1 名（気道感染）であった。死因の有害事象（気道感染）と治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象は 17/32 名（53.1%）に認められ，2 名以上に認められた重篤な有害事象は，肺塞栓症及び嘔吐 各 3 名（9.4%），呼吸困難 2 名（6.3%）であった。このうち，嘔吐 3 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 3/32 名（9.4%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は腹痛，嘔吐，血中ビリルビン増加，脳症，及び肺塞栓症 各 1 名であった。このうち，腹痛及び嘔吐 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

血液学的検査値異常及び血液生化学的検査値異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。Hy's law 基準に該当した被験者は認められなかった。心拍数が一時的にベースラインから 25%以上減少して 100 bpm 未満となった 1 名を除き，QTc，脈拍，QRS，又は心拍数に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.4.5 X2107 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-5

試験の表題

A randomized, single-center, open-label, three-period, six-sequence, crossover study to investigate the effect of food on the pharmacokinetics of INC280 following a single oral dose of 3 x 200 mg film coated tablets in healthy subjects

治験実施医療機関

1 医療機関（ドイツ）

試験期間

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終検査・観察日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

健康男性被験者を対象に 200 mg フィルムコーティング錠（×3）を投与したときのカプマチニブの曝露量の速度及び程度に及ぼす食事の影響を検討する。

副次的目的

健康男性被験者を対象に 200 mg フィルムコーティング錠（×3）を投与したときのカプマチニブの安全性及び忍容性に及ぼす食事の影響を評価する。

試験方法

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を用い単回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。200 mg フィルムコーティング錠（×3）を空腹時，低脂肪食後及び高脂肪食後に投与し，低脂肪食及び高脂肪食の影響を評価した。各投与の間に 7 日以上のウォッシュアウト期間を設け，最終投与 30 日後に追跡調査を行った。

目標被験者数

24 名（少なくとも 18 名の評価可能例）。

対象疾患及び主要な組入れ基準

年齢が 18～45 歳，BMI が 18～29.9 kg/m^2 で体重 50 kg 以上 100 kg 以下の健康男性で，既往歴，診察，バイタルサイン，心電図，臨床検査により的確と判断された被験者を組み入れた。

治験薬，用量及び投与方法

カプマチニブの治験薬として 200 mg のフィルムコーティング錠を使用した。被験者を 6 つの投与順序の 1 つにランダム化し，3 つの投与期で以下に示す条件で，200 mg 錠（×3）を約 240 mL の水で単回経口投与した。

- 空腹時投与（投与 A）：10 時間以上の絶食後，600 mg を単回経口投与し，その後 4 時間絶食とした。
- 低脂肪食後投与（投与 B）：10 時間以上の絶食後，低脂肪の朝食を摂り（代表的なもので 315 kcal，脂肪量約 20%の食事），食事開始 30 分後に 600 mg を単回経口投与した。
- 高脂肪食後投与（投与 C）：10 時間以上の絶食後，高脂肪の朝食を摂り（2002 年 12 月発出 FDA ガイダンス Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence studies を参照し約 1000 kcal，脂肪量約 50%の食事），食事開始 30 分後に 600 mg を単回経口投与した。

評価項目

- PK

各投与期間で PK 評価用の採血を投与後 72 時間まで実施し，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUClast，AUCinf 等）。

- 安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査），バイタルサイン，心電図，診察

統計手法

FAS はランダム化された被験者，SAF は治験薬を 1 回以上投与した被験者，PAS は評価可能な PK データが得られた被験者を含めた。

対数変換した主要 PK パラメータを投与（投与 A，投与 B，投与 C），投与順序及び投与時期を固定効果，被験者をランダム効果とする線形混合効果モデルで解析した。対数変換したパラメータに関し，投与間の差の推定値及び 90% CI を計算し，逆対数変換して元のスケールでの幾何平均の比及び 90% CI を計算することで，空腹時投与に対する低脂肪食後投与の比較（低脂肪食／空腹），並びに，空腹時投与に対する高脂肪食後投与の比較（高脂肪食／空腹）に関する幾何平均の比と 90% CI を算出した。

- 安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 17.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

SAF を用い，投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

人口統計学的特性

24 名を組み入れ，年齢の中央値は 29 歳，体重の中央値は 84.1 kg，BMI の中央値は 25.424 kg/m^2 であった。全員が白人男性であった。

PK の結果

空腹時投与に比べ低脂肪食後投与で 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。Tmax の差（空腹時に対する低脂肪食後での差）の中央値は 0.75 時間で若干遅延する傾向がみられた。

高脂肪食後投与では空腹時に比べ Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均比と 90% CI は 1.15（1.04，1.27），1.47（1.34，1.62）及び 1.46（1.33，1.60）で，曝露量は増加した。Tmax の差の中央値は 2.02 時間と，遅延した。

以上，空腹時投与に比べて，低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与で曝露量が増加する傾向が認められた。Tmax は空腹時に比べ，低脂肪食後及び高脂肪食後で遅延する傾向がみられた。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

24 名中 22 名は治験実施計画書の規定どおりにカプマチニブ 600 mg の単回投与を 3 日（Day 1，Day 8，及び Day 15）投与され，1 名は 2 日（Day 1 及び Day 8）のみ，他 1 名は 1 日（Day 1）のみ投与された。

（2）有害事象

有害事象は 13/24 名（54.2%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 11/24 名（45.8%）に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は頭痛（9 名，37.5%）及び下痢（3 名，12.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）に死亡，重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

臨床検査，バイタルサイン，心電図，及び診察に臨床的に重要な異常や所見は認められなかった。

3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

4.2 非対照試験

4.2.1 A2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1

試験の標題

A phase II, multicenter, study of oral cMET inhibitor INC280 in adult patients with EGFR wild-type (wt), advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)

治験実施医療機関

計 152 医療機関（日本，アルゼンチン，オーストリア，ベルギー，ブラジル，カナダ，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，韓国，レバノン，メキシコ，オランダ，ノルウェー，ポーランド，ロシア，シンガポール，スペイン，スウェーデン，スイス，台湾，トルコ，イギリス，米国）

試験期間

2015 年 6 月 11 日（最初の被験者の最初の検査・観察日）～2019 年 4 月 15 日（データカットオフ日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

BIRC 判定に基づく ORR を指標として，カプマチニブの抗腫瘍活性をコホート別に検討する。

主な副次目的

BIRC 判定に基づく DOR をコホート別に評価する。

その他の副次目的

- 治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR をコホート別に評価する。
- 治験責任医師判定及び BIRC 判定に基づく TTR，DCR，及び PFS をコホート別に評価する。
- OS をコホート別に評価する。

- 進行性／転移性 NSCLC 患者にカプマチニブを単剤投与したときの安全性プロファイルを検討する。
- カプマチニブ及び代謝物 CMN288 の PK を評価する。

試験方法

本試験は，EGFR 遺伝子野生型・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。本試験は，分子学的プレスクリーニング期，スクリーニング期，投与期，追跡調査期，及び生存追跡調査期から構成された。

分子学的プレスクリーニングで MET 遺伝子の変異又は増幅等が確認され，スクリーニングで適格であった被験者を，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，コホート又はサブコホート（以下，いずれもコホートと表記）1a，1b，2，3，4，5a，又は 5b に組み入れた。なお，MET 遺伝子変異陽性の患者は，MET GCN にかかわらず，MET 遺伝子変異コホートに組み入れることとした。各コホートに組み入れられた被験者は，カプマチニブ錠 400 mg BID で，21 日を 1 サイクルとして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。治験薬投与を中止した場合，最終投与 30 日後に安全性の追跡調査を行い，BIRC 判定で PD が認められなかった被験者については 6 週ごとに腫瘍及び PRO を評価した。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。

本剤を二次治療又は三次治療として投与するコホート 1a～4 では成功確率に基づく無益性の中間解析を計画した。中間解析の結果，コホート 1b，2，及び 3 は無益性基準に合致したため，被験者の組入れを中止した。コホート 1a 及び 4 は無益性基準に合致しなかったため，被験者の組入れを継続するとともに，治験実施計画書を改訂し，同様の患者層での補足的な安全性及び有効性データの収集を主な目的としてコホート 6 を追加した。コホート 6 の対象はコホート 1a 又は 4 の対象のうち本剤を二次治療として投与する患者であり，被験者の組入れはコホート 1a 及び 4 の組入れ完了後に開始することとした。

さらに，試験実施中の予備的解析の結果，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，当該患者層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。同時に，GCN が 10 以上の患者は極めて少なく，コホート 5a 及び 6 の MET 遺伝子増幅患者の目標被験者数の組入れは困難と判断し，組入れ終了とした。

Table 4-1 各コホートの対象患者

コホート	MET GCN	MET 遺伝子変異（MET エクソン 14 スキッピング変異）
二次治療又は三次治療：1 又は 2 ラインの全身性抗腫瘍療法歴あり		
コホート 1a	GCN ≥ 10	陰性
コホート 1b	6 ≤ GCN < 10	陰性
コホート 2	4 ≤ GCN < 6	陰性
コホート 3	GCN < 4	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	GCN ≥ 10	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 ≥ 10 又は変異陽性	
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

目標被験者数

計 456 名

- コホート 1a，1b，2，3，4：各 69 名
- コホート 5a，5b：各 27 名
- コホート 6：30 名
- コホート 7：27 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

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 遺伝子転座陰性の進行性／転移性（IIIb 期又は IV 期）NSCLC の成人男女患者を対象とした。

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 遺伝子増幅状態（及び ALK 遺伝子転座の有無），並びに RT-PCR により MET 遺伝子変異を検査した。利用可能な場合は，NGS を主要なプレスクリーニングの診断方法に使用することを可能とした。また，治験依頼者指定の中央検査施設及び方法で，MET 変異又は増幅を確認済みの場合，患者の同意により，当該結果を利用可能とした。

主要な選択基準

- 18 歳以上の患者。
- 登録時に IIIb 期又は IV 期の NSCLC 患者（組織型は問わない）。

- EGFR 遺伝子変異陰性かつ ALK 遺伝子転座陰性の NSCLC であることが，組織学的又は細胞学的に確認された患者。
- RECIST version 1.1 の定義による測定可能病変を 1 つ以上有する患者。
- 試験登録前に実施された抗腫瘍療法に関連するすべての毒性が Grade 1 以下に軽快している患者。脱毛症を合併する患者は，その Grade によらず組入れ可能。
- スクリーニング時に十分な臓器機能を有し，治験実施計画書に規定した臨床検査値の基準を満たす患者。
- ECOG PS が 0 又は 1 の患者。

主要な除外基準

- クリゾチニブ，その他の MET 阻害剤，又は HGF 阻害剤による治療歴を有する患者。
- 神経学的に不安定又は症状管理のために試験登録前 2 週間以内にステロイドの増量を必要とした症候性中枢神経系転移を有する患者。
- がん性髄膜炎の既往又は合併がある患者。
- 過去 3 年以内に診断又は治療を必要とした NSCLC 以外の悪性腫瘍の既往又は合併がある患者。
- 臨床的に重要なコントロール不良の心疾患を有する患者。
- CYP3A4 の強力な誘導剤の投与を受けていて，治験薬投与開始前の少なくとも 1 週間及び投与期間中にその薬剤の投与を中止できない患者。
- 消化管の機能障害又は治験薬の吸収に著明な影響を及ぼす可能性がある消化管疾患を有する患者（例：潰瘍性疾患，コントロール不良な悪心，嘔吐，下痢，吸収不良症候群）。
- 酵素誘導性の抗てんかん薬の投与を受けていて，治験薬投与開始前の少なくとも 1 週間及び投与期間中にその薬剤の投与を中止できない患者。

治験薬

カプマチニブ錠 100 mg，150 mg，200 mg

用量及び投与方法

カプマチニブを 400 mg BID（朝と夜）で，21 日間を 1 サイクルとして連日投与した。朝と夜の服用間隔は 12 時間（± 4 時間許容）とし，コップ 1 杯の水とともに投与することとした。コホート 1a～5b の被験者は食前 1 時間以上又は食後 2 時間以上の空腹時に投与され，コホート 6 及び 7 の被験者は投与時の食事摂取の有無は問わなかった。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず（疾患進行，許容できない毒性の発現，被験者又は治験責任医師による中止判断，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可能とした。ただし，

疾患進行が確認された場合でも，治験責任医師が投与継続のベネフィットがあると判断した場合に限り，投与を継続可能とした。）

- 安全性追跡調査期：最終投与 30 日後

評価項目

（1）有効性

- 主要評価項目
  - BIRC 判定に基づく ORR
    最良総合効果で CR 又は PR が確定された被験者の割合。なお，CR 又は PR と判定された場合，その判定日から 4 週間以上後に確定のための画像判定を実施する。
- 主な副次評価項目
  - BIRC 判定に基づく DOR
    奏効（CR 又は PR）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，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。DOR 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切りとする。
- その他の副次評価項目
  治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR，BIRC 及び治験責任医師判定に基づく TTR，BIRC 及び治験責任医師判定に基づく DCR，BIRC 及び治験責任医師判定に基づく PFS，OS

抗腫瘍効果判定は，RECIST version 1.1 に従った。

（2）安全性

有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，体重，心電図，ECOG PS

（3）PK

30 名以上の被験者でサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 で PK 評価用の経時的採血を行い，カプマチニブ及びその代謝物 CMN288 の血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：約 1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUCtau 等）。またサイクル 3 の Day 1（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 Day 1 及び Day 15（投与前及び投与 2 時間後），並びに，サイクル 3 の Day 1（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。

統計手法

各コホート（無益性による中止コホート及びコホート 6 を除く）の主要解析は，全被験者が 6 サイクル（18 週）の投与を完了した又は早期に投与を中止した時点で実施することとした。

（1）解析対象集団

- FAS：カプマチニブを少なくとも 1 回投与されたすべての被験者

- SAF：カプマチニブを少なくとも 1 回投与されたすべての被験者（FAS と同一）
- PPS：FAS のうち治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者であり，ベースライン時に腫瘍評価を適切に実施し，かつ投与開始 5 週後以降に腫瘍評価を実施した（当該評価時点以前に進行が認められた場合を除く）被験者が該当する。
- PAS：カプマチニブを少なくとも 1 回投与され，ベースライン後に 1 回以上の評価可能なカプマチニブ濃度測定値を有するすべての被験者。被験者が投与後 4 時間以内に嘔吐した後に採取された PK 評価用サンプルは評価から除外した。

（2）有効性

有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。

- 主要評価項目

  コホート別に BIRC 判定に基づく ORR を推定し，95%CI とともに提示した。

  - コホート 1a，1b，2～4

    ＜中間解析＞

    コホート 1a，1b，2，4 はそれぞれ 28 名以上，コホート 3 は 20 名以上が 6 サイクル（18 週）以上の治験薬投与を完了するか早期に投与を中止した時点で，無益性の中間解析を実施することとした。中間解析で成功確率（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）が 10%未満の場合，当該コホート又はサブコホートを無益性により中止することとした。

    ＜主要解析＞

    中間解析の結果，試験継続となったコホートは，主要解析で ORR が閾値 25%を上回ることを片側有意水準 0.025 にて検定することとした。
  - コホート 5a，5b，7

    最終解析で ORR が閾値 35%を上回ることを片側有意水準 0.025 にて検定することとした。
  - コホート 6

    仮説検定は予定しなかった。
- 主な副次評価項目

  コホート別に BIRC 判定に基づく DOR を Kaplan-Meier 法を用いて中央値，25 及び 75 パーセント点，分布関数を推定した。推定中央値は 95%CI とともに示した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA 22.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.03 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

安全性の解析には SAF を用いた。治験薬投与中又は最終投与 30 日後までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。臨床検査及びその他の検査項目のカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績：コホート 4 及び 5b 主要解析（データカットオフ日：2019 年 4 月 15 日）

解析対象集団

コホート 4 で 69 名，コホート 5b で 28 名，及び全コホート（コホート 1a～6）で 334 名がカプマチニブを少なくとも 1 回投与され，FAS 及び SAF となった。

被験者の内訳

データカットオフ時点で，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%），及び全コホートの 334 名中 48 名（14.4%）が投与継続中であった。投与を中止した被験者の主要中止理由は，コホート 4，コホート 5b，及び全コホートのいずれでも，病勢進行（コホート 4：55.1%，コホート 5b：39.3%，全コホート：58.7%，以下同順）が最も多く，次いで有害事象（20.3%，21.4%，15.6%）が多かった。

主な人口統計学的特性及び疾患特性

FAS での年齢の中央値（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，及び全コホートで 66.0（33.0～90.0）歳であった。女性の割合はコホート 4 で 58.0%，コホート 5b で 64.3%，及び全コホートで 41.0%であった。人種は 70%以上の被験者が白人であり，次いで多かったアジア人の割合は，コホート 4 で 27.5%，コホート 5b で 14.3%，及び全コホートで 24.3%であった。ECOG PS はコホート 4 の 1 名以外の全被験者が 0 又は 1 であった。

FAS での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%，及び全コホートで 82.0%であった。最も多く認め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%，全コホート：71.9%，以下同順），次いで骨（59.4%，57.1%，45.2%）が多く，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%，及び全コホートで 26.6%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，及び全コホートで 11.3（0.6～176.4）ヵ月であり，直近の再発又は進行からカプマチニブ初回投与までの期間の中央値（範囲）はそれぞれ，1.4（0.1～14.1）ヵ月，2.7（0.2～7.8）ヵ月，及び 1.4（0.1～14.6）ヵ月であった。

有効性の結果

- コホート 4：MET 遺伝子変異陽性・二次又は三次治療
  - 主要評価項目：BIRC 判定に基づく ORR

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。

- 主な副次評価項目：BIRC 判定に基づく DOR
  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，データカットオフまでに DOR 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。CR 又は PR が確定された被験者における 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。

- コホート 5b：MET 遺伝子変異陽性・一次治療
  - 主要評価項目：BIRC 判定に基づく ORR
    FAS（N=28）では，BIRC 判定に基づく最良総合効果で CR は 1 名，PR は 18 名に認められた。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。
  - 主な副次評価項目：BIRC 判定に基づく DOR
    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，データカットオフまでに DOR 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。CR 又は PR が確定された被験者における 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。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

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）週であった。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。

（2）有害事象

有害事象はコホート 4 で 68/69 名（98.6%），コホート 5b で 28/28 名（100%），全コホートで 328/334 名（98.2%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象はそれぞれで 60/69 名（87.0%），27/28 名（96.4%），282/334 名（84.4%）に認められた。コホート 4，コホート 5b，又は全コホートのいずれかで発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

Table 4-2 いずれかのコホートで発現率 10%以上の有害事象（A2201 試験，SAF）

	Cohort 4 (2/3L,Mutant) N=69		Cohort 5b (1L,Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) All Patients N=334	
SOC PT	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	68 (98.6)	50 (72.5)	28 (100)	20 (71.4)	328 (98.2)	219 (65.6)
血液およびリンパ系障害						
貧血	7 (10.1)	2 (2.9)	2 (7.1)	0	30 (9.0)	9 (2.7)
耳および迷路障害						
耳鳴	0	0	3 (10.7)	1 (3.6)	3 (0.9)	1 (0.3)
胃腸障害						
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)
下痢	12 (17.4)	0	5 (17.9)	0	61 (18.3)	1 (0.3)
便秘	10 (14.5)	2 (2.9)	3 (10.7)	0	60 (18.0)	3 (0.9)
腹痛	3 (4.3)	0	3 (10.7)	0	23 (6.9)	6 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	36 (52.2)	10 (14.5)	21 (75.0)	3 (10.7)	166 (49.7)	28 (8.4)
疲労	18 (26.1)	6 (8.7)	4 (14.3)	1 (3.6)	72 (21.6)	16 (4.8)
発熱	9 (13.0)	1 (1.4)	2 (7.1)	0	47 (14.1)	2 (0.6)
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)
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)
感染症および寄生虫症						
尿路感染	7 (10.1)	1 (1.4)	0	0	11 (3.3)	2 (0.6)
臨床検査						
血中クレアチニン増加	23 (33.3)	0	10 (35.7)	0	85 (25.4)	0
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)
体重減少	9 (13.0)	0	3 (10.7)	0	34 (10.2)	2 (0.6)
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)
リパーゼ増加	7 (10.1)	6 (8.7)	4 (14.3)	2 (7.1)	26 (7.8)	18 (5.4)
体重増加	4 (5.8)	0	3 (10.7)	1 (3.6)	16 (4.8)	1 (0.3)
代謝および栄養障害						
食欲減退	15 (21.7)	1 (1.4)	8 (28.6)	0	69 (20.7)	3 (0.9)
低アルブミン血症	5 (7.2)	0	3 (10.7)	0	29 (8.7)	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)
低カルシウム血症	5 (7.2)	0	3 (10.7)	0	12 (3.6)	0
筋骨格系および結合組織障害						

	Cohort 4 (2/3L,Mutant) N=69		Cohort 5b (1L,Mutant) N=28		All cohorts (Cohort 1a-6) All Patients N=334	
SOC	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
背部痛	11 (15.9)	2 (2.9)	4 (14.3)	0	47 (14.1)	3 (0.9)
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)
神経系障害						
浮動性めまい	8 (11.6)	0	3 (10.7)	0	29 (8.7)	1 (0.3)
頭痛	8 (11.6)	0	1 (3.6)	0	26 (7.8)	1 (0.3)
精神障害						
不眠症	6 (8.7)	0	5 (17.9)	0	27 (8.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	18 (26.1)	6 (8.7)	6 (21.4)	2 (7.1)	81 (24.3)	23 (6.9)
咳嗽	10 (14.5)	1 (1.4)	6 (21.4)	0	54 (16.2)	2 (0.6)
湿性咳嗽	4 (5.8)	0	3 (10.7)	0	16 (4.8)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	10 (14.5)	0	2 (7.1)	0	30 (9.0)	0

Source: 5.3.5.2-1-A2201 試験-Table 14.3.1-1.3
コホート 4，コホート 5b，又は全コホート（コホート 1a～6）のいずれかで All grades の発現率が 10%以上の有害事象を提示した。

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）の死亡例は全コホートで 53/334 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 2/69 名（2.9%），コホート 5b で 2/28 名（7.1%），全コホートで 10/334 名（3.0%）であった。病勢進行以外の主要死因はコホート 4 で敗血症性ショック及び肺臓炎 各 1 名，コホート 5b で心房細動及び呼吸窮迫 各 1 名，その他コホートで心停止 2 名，肝炎，細菌性肺炎，敗血症，及び器質化肺炎 各 1 名であった。このうち，コホート 4 の肺臓炎，その他コホートの心停止，肝炎，及び器質化肺炎 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

重篤な有害事象は，コホート 4 で 35/69 名（50.7%），コホート 5b で 13/28 名（46.4%），全コホートで 169/334 名（50.6%）に認められ，3%以上に認められた重篤な有害事象はコホート 4 で呼吸困難 5 名（7.2%），蜂巣炎 4 名（5.8%），肺炎及び肺臓炎 各 3 名（4.3%），コホート 5b で呼吸困難 2 名（7.1%），低ナトリウム血症，肺臓炎，呼吸不全，心不全，末梢性浮腫，大腿骨骨折，四肢痛，心房細動，慢性閉塞性肺疾患，聴力低下，間質性肺疾患，倦怠感，精神状態変化，アミラーゼ増加，誤嚥，背部痛，薬物性肝障害，丹毒，神経障害性筋萎縮症，誤嚥性肺炎，呼吸窮迫，及び口内炎 各 1 名（3.6%），全コホートで呼吸困難 23 名（6.9%），肺炎 16 名（4.8%），胸水 12 名（3.6%），及び全身健康状態悪化 10 名（3.0%）であった。このうち，コホート 4 で肺

臓炎及び蜂巣炎 各 2 名，コホート 5b で肺臓炎，聴力低下，間質性肺疾患，及びアミラーゼ増加 各 1 名，全コホートで胸水 2 名及び呼吸困難 1 名は治験薬との関連を否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 4 で 14/69 名（20.3%），コホート 5b で 6/28 名（21.4%），全コホートで 54/334 名（16.2%）に認められ，2%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はコホート 4 で肺臓炎 3 名（4.3%），コホート 5b で末梢性浮腫，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，間質性肺疾患，アミラーゼ増加，心不全，呼吸窮迫，及び呼吸不全 各 1 名（3.6%），全コホートでは認められなかった。このうち，コホート 4 の肺臓炎 3 名，コホート 5b の末梢性浮腫，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加，アミラーゼ増加，及び間質性肺疾患 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

多くの被験者は臨床検査のベースライン値は基準値範囲内であり，治験薬投与後に認められた異常値の多くは Grade 1 又は 2 であった。Hy’s law 基準への合致は認められなかった。また，臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

PK/PD の結果

Day 1 と Day 15 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，累積率の幾何平均は 1.39 であった。CMN288 の Tmax はそれぞれ 1.93 時間及び 1.91 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。

4.2.2 X2102 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2

試験の標題

A Phase I open-label dose escalation study with expansion to assess the safety and tolerability of INC280 in patients with c-MET dependent advanced solid tumors

治験実施医療機関

計 33 医療機関（オーストラリア，カナダ，フランス，ドイツ，香港，イスラエル，イタリア，オランダ，ノルウェー，シンガポール，韓国，スペイン，台湾，米国）

試験期間

2012 年 2 月 29 日（最初の被験者の登録日）～2017 年 7 月 4 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

用量漸増期及び拡大期の当初から計画されたグループ（以下，オリジナルグループ）

主要目的

- 成人の MET 制御異常の進行固形がん患者でのカプマチニブ単剤経口投与時の MTD，又は安全性及び忍容性が確認された最高用量を決定する

主な副次目的

- MET 制御異常の進行固形がん患者でのカプマチニブの予備的な抗腫瘍活性を検討する

その他の副次目的

- カプマチニブの安全性及び忍容性の特徴を明らかにする
- 投与前及び投与後の腫瘍生検により，カプマチニブの MET 阻害効果及び抗腫瘍効果を検討する
- カプマチニブの PK を検討する

拡大期に追加したグループ（MET 蛋白高発現・EGFR 遺伝子変異陰性の NSCLC 患者）（以下，追加グループ）

主な副次目的

- 腫瘍に MET 遺伝子異常が認められる成人患者に，MTD 又は RP2D の用量でカプマチニブ単剤を経口投与したときの抗腫瘍活性を CT 又は MRI により評価する

その他の副次目的

- カプマチニブの安全性及び忍容性の特徴を明らかにする
- カプマチニブの抗腫瘍活性を評価する
- カプマチニブの PK を評価する

試験方法

本試験は，既存治療に対して抵抗性である又は有効な治療法のない，MET 制御異常を有する進行固形がん患者を対象とした，拡大期を含む，非盲検，多施設共同，非ランダム化，用量漸増第 I 相試験である。用量漸増期にカプマチニブの MTD 又は RP2D を決定した後，拡大期で特定のがん腫［HCC，胃癌，NSCLC，その他固形がん（乳頭状腎細胞癌や GBM 等）］でのカプマチニブ連日投与の安全性及び予備的な有効性を探索的に検討した。

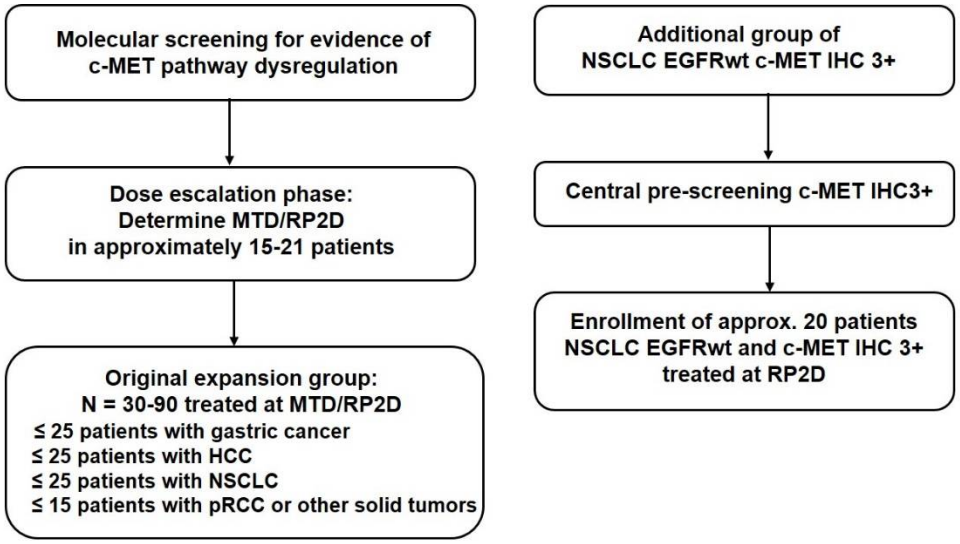
- 用量漸増期

スクリーニングで適格性が確認された被験者は，コホートに応じた剤型・用量のカプマチニブを，28 日間を 1 サイクルとして反復投与された。最初のコホートはカプマチニブカプセル 100 mg BID とし，MTD／RP2D が決定されるまで漸増することとした。用量漸増には，EWOC 原則に基づく 2 パラメータ BLRM を用いた。

- 拡大期

拡大期は，当初，約 30～90 名の被験者（HCC，胃癌，及び NSCLC 患者：それぞれ最大 25 名，その他の固形がん患者：最大 25 名）に対し，用量漸増期で決定された MTD 又は RP2D のカプマチニブを投与する計画であった（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，さらに MET 蛋白高発現（IHC スコア 3+）・EGFR 遺伝子変異陰性の NSCLC 患者約 20 名を登録し，RP2D のカプマチニブを投与することとした（追加グループ）。オリジナルグループ及び追加グループともに，被験者はカプマチニブを，28 日間を 1 サイクルとして反復投与された。

Figure 4-1　　試験デザイン（X2102 試験）



Source：5.3.5.2-2-X2102 試験-Figure 9-1

目標被験者数

- 用量漸増期
  MET 制御異常の進行固形がん患者：約 15～21 名
- 拡大期
  オリジナルグループ：以下の MET 制御異常の進行固形がん患者，計約 30～90 名
    - HCC 患者，胃癌患者，NSCLC 患者：各最大 25 名（10 名登録後に追加の安全性及び有効性成績が必要な場合，さらに 15 名の追加登録を可能とした。）
    - その他の固形がん患者：最大 15 名

  追加グループ： MET 蛋白高発現（IHC スコア 3+）かつ EGFR 遺伝子変異陰性の NSCLC 患者 約 20 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- **用量漸増期及び拡大期オリジナルグループ**

  分子学的プレスクリーニング選択基準
    - 医療機関の既存データ又は腫瘍検体（保存又は新規採取）の中央検査機関での分子学的解析により，MET 経路の制御異常が認められる。

  その他の選択基準
    - 18 歳以上である。
    - 既存治療に対して抵抗性である，又は有効な治療法のない進行固形がんであり，MET の制御異常が認められる。
    - 本試験の治験薬投与開始前に，がんに対する前治療又は前治験治療の中止から 28 日（GBM 患者に対するニトロソウレア系薬剤の場合は 6 週間）以上経過し，これらの副作用から完全に回復している。
    - ECOG PS が 2 以下である。
- **拡大期追加グループに対する追加の選択基準**
    - EGFR 遺伝子変異陰性の NSCLC であることが文書に記録されている。
    - 中央検査機関の検査で，腫瘍細胞の 50%以上が MET 陽性と定義される MET IHC 強度スコア 3+である。
    - NSCLC に対する抗悪性腫瘍薬による前治療ライン数が 3 以下である。抗悪性腫瘍薬による前治療ライン数が 4 以上の患者については，治験責任医師が臨床的ベネフィットがあると判断した場合，治験依頼者と相談の上で登録することを可能とした。
    - RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する。

治験薬

- カプマチニブカプセル：10 mg，50 mg
- カプマチニブ錠：50 mg，100 mg，200 mg

当初はカプセル剤のみを用いる計画であったが，高用量投与時の利便性のため，より高含量の製剤が開発されている錠剤も用いることとした。

用量及び投与方法

用量漸増期のカプマチニブカプセルの暫定的に計画された用法・用量は，100 mg BID，400 mg BID，600 mg BID，900 mg BID であり，BLRM の結果及び得られた安全性データに基づき，検討する 1 日用量又は用法の追加を可能とした。

拡大期の用法・用量は，用量漸増期で決定された MTD 又は RP2D を投与することとした結果，オリジナルグループはカプセル剤 600 mg BID，追加グループは錠剤 400 mg BID を用いた。

被験者は，食事の 1 時間以上前又は 2 時間以上後の空腹時に，8 オンス（237 mL）以上の水とともに治験薬を服用することとした。毎朝同じ時刻に服用することとし，BID 投与の場合は，12（±2）時間の間隔をあけることとした。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず，疾患進行，許容できない毒性，治験責任医師又は被験者の判断，死亡，追跡調査不能による中止時まで投与継続を可能とした。
- 安全性追跡調査期：最終投与後 30 日

評価項目

（1）MTD

MTD は，用量漸増期のサイクル 1（最初の 28 日間）の投与中に 33%を超える被験者に DLT を引き起こすことがないと予測される最高用量と定義した。DLT は原疾患の進行，合併症，又は併用薬との関連はなしと判断される有害事象又は臨床検査値異常のうち，治験実施計画書に規定した基準を満たす事象とした。EWOC に基づく 2 パラメータ BLRM を用いて，用量レベルの移行を繰り返した後，以下のすべての基準を満たした用量を MTD と決定することとした。

- 6 名以上が評価されている
- 当該用量にて DLT 発現確率が標的毒性の範囲（0.16, 0.33）に収まる事後確率が 60%以上である
- モデルにより推奨される次コホートの用量に一致している（又は本試験で 15 名以上が投与されている）

（2）有効性

抗腫瘍効果は，測定可能病変を有する被験者で，RECIST 又は MacDonald 規準（GBM 患者の場合）に従い，放射線医学検査や診察（皮下結節等）により評価した。主要判定は治験責任医師判定に基づくものとし，探索的に BIRC でも判定した。拡大期追加グループでは最良総合効果で CR 又は PR が確認された被験者の割合（ORR）を主な副次評価項目とした。

なお，RECIST は以下の version に従った。

Table 4-3　　抗腫瘍効果の判定に用いた RECIST version

	RECIST version	
対象患者	治験責任医師判定	BIRC 判定
拡大期オリジナルグループの NSCLC 患者	version 1.0	version 1.0 及び 1.1
拡大期追加グループ	version 1.1	version 1.1
上記以外	version 1.0	version 1.0

（3）安全性

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，診察，体重，ECOG PS に基づいて評価した。

（4）PK

用量漸増期（Day 1 及び Day 15）及び拡大期追加グループ（Day 15）で PK 評価用の経時的採血を行い，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：1.00 ng/mL）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUCtau 等）。またトラフ濃度の測定も行った。

（5）バイオマーカー

- 治験薬投与前及び投与中に採取した腫瘍検体により，p-MET，p-ERK，p-AKT，p-S6 等の関連下流マーカーの活性化の変動評価に基づき，MET シグナル伝達阻害状況を評価した。
- 用量漸増期及び拡大期オリジナルグループの被験者を対象に，治験薬投与前及び投与中に採取した血液検体により，可溶性 MET 及び HGF の発現量を測定した。

統計手法

（1）解析対象集団

解析対象集団	定義
FAS	カプマチニブを 1 回以上投与されたすべての被験者。用量漸増期の被験者は割り付けられた用法・用量に基づいて解析した。
SAF	カプマチニブを 1 回以上投与され，なおかつベースライン後に適切な安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者。用量漸増期の被験者は実際に投与された用法・用量に基づき，以下のとおり解析した。 • 割付け用法・用量で 1 回以上投与された場合：割付け用法・用量 • 割付け用法・用量で 1 回も投与されなかった場合：初回投与時の用法・用量
DDS	SAF のうち，最低限の曝露基準を満たし，なおかつ治験責任医師及び治験依頼者が十分な安全性評価を受けたと判定した又はサイクル 1 で DLT を発現したすべての被験

解析対象集団	定義
	者。
PAS	FAS のうち，1 回以上の評価可能な PK データが得られたすべての被験者。

（2）MTD

用量漸増原則に基づく 2 パラメータ BLRM により推定したサイクル 1 での DLT 発現率の確率分布に基づき決定することとした。

（3）有効性

すべての有効性解析は FAS を用いた。ORR は用量コホート又は患者グループごとに算出し，ORR が 10%以上の場合は 95%CI とともに示すこととした。

（4）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA 20.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.0 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

DLT の要約には DDS を，その他の安全性データの解析には SAF を用いた。治験薬投与中又は最終投与 30 日後までの事象及び評価データの要約表を作成した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。臨床検査及びその他の検査項目について，カテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

解析対象集団

用量漸増期では計 38 名（カプセル剤コホート：100 mg BID 4 名，200 mg BID 5 名，250 mg BID 4 名，350 mg BID 3 名，450 mg BID 9 名，600 mg BID 8 名，錠剤コホート：400 mg BID 5 名）が組み入れられた。すべての被験者が組み入れられたコホートの用法・用量でカプマチニブを 1 回以上投与されて FAS 及び SAF となり，このうち 30 名が DDS となった。

拡大期全体では，胃癌患者 9 名，HCC 患者 11 名，NSCLC 患者 55 名（うち追加グループ 29 名），及びその他の固形がん患者 18 名の計 93 名が登録され，治験薬を 1 回以上投与された。すべての被験者 93 名が FAS 及び SAF となった。

また，用量漸増期及び拡大期の FAS のうち 80 名が PK 解析対象集団となった。

被験者の内訳

（1）用量漸増期

用量漸増期の全被験者（38 名）が試験を中止し，中止理由は病勢進行が 37 名（97.4%），有害事象が 1 名（2.6%）であった。

（2）拡大期

- **全体**

拡大期の全被験者（93 名）が試験を中止し，中止理由は病勢進行が 67 名（72.0%），有害事象が 17 名（18.3%），同意撤回が 6 名（6.5%），追跡調査不能，roll-over 試験への移行，及び治験実施計画書逸脱が各 1 名（1.1%）であった。

- **NSCLC** 患者

拡大期の NSCLC 患者の全被験者（55 名）が試験を中止し，中止理由は病勢進行が 38 名（69.1%），有害事象が 11 名（20.0%），同意撤回が 4 名（7.3%），追跡調査不能及び roll-over 試験への移行が各 1 名（1.8%）であった。

主な人口統計学的特性及び疾患特性

（1）用量漸増期

用量漸増期の FAS（N=38）での年齢の中央値（範囲）は 56（29～74）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 15.8%であった。男性（71.1%）の方が多く，被験者の多くがアジア人（81.6%）であった。ほとんどの被験者は ECOG PS が 0（55.3%）又は 1（42.1%）であった。原発巣は肝臓（39.5%）が最も多く，次いで大腸（21.1%）であった。手術歴，放射線治療歴，及び抗悪性腫瘍薬の治療歴がある被験者の割合はそれぞれ 92.1%，28.9%，及び 100%であり，65.8%の被験者は 3 ライン以上の抗悪性腫瘍薬による全身療法歴があった。

（2）拡大期

- **全体**

拡大期の FAS（N=93）での年齢の中央値（範囲）は 58（28～84）歳であり，65 歳以上の被験者の割合は 30.1%であった。男性（68.8%）の方が多く，被験者の多くが白人（73.1%）であった。ほとんどの被験者は ECOG PS が 0（41.9%）又は 1（53.8%）であった。手術歴，放射線治療歴，及び抗悪性腫瘍薬の治療歴がある被験者の割合はそれぞれ 100%，50.5%，及び 94.6%であり，41.9%の被験者は 3 ライン以上の抗悪性腫瘍薬による全身療法歴があった。

- **NSCLC 患者**

拡大期の FAS のうちの NSCLC 患者（N=55）での年齢の中央値（範囲）は 60（29～84）歳，65 歳以上の被験者の割合は 36.4%であった。男性（60.0%）の方が多く，被験者の多くが白人（72.7%）であった。ほとんどの被験者は ECOG PS が 0（34.5%）又は 1（61.8%）であった。手術歴，放射線治療歴，及び抗悪性腫瘍薬の治療歴がある被験者の割合はそれぞれ 100%，52.7%，及び 94.5%であり，36.4%の被験者は 3 ライン以上の抗悪性腫瘍薬による全身療法歴があった。

主要評価項目：MTD / RP2D

DDS の計 30 名（カプセル剤コホート：100 mg BID 3 名，200 mg BID 4 名，250 mg BID 4 名，350 mg BID 3 名，450 mg BID 6 名，600 mg BID 7 名，錠剤コホート：400 mg BID 3 名）において，DLT はカプセル剤 200 mg BID コホート 1 名（Grade 3 の疲労），カプセル剤 450 mg BID コホート 1 名（Grade 3 の疲労），カプセル剤 250 mg BID コホート 1 名（Grade 3 の血中ビリルビン増加）の計 3 名に認められた。MTD は決定されず，RP2D はカプセル剤で 600 mg BID，錠剤で 400 mg BID とされた。

この結果に基づき，拡大期の用法・用量は，オリジナルグループではカプセル剤 600 mg BID，追加グループでは錠剤 400 mg BID とした。

有効性の結果

（1）用量漸増期

FAS（N=38）での治験責任医師判定に基づく BOR で，CR 又は PR は認められず，SD は 10 名（26.3%）に認められた。

（2）拡大期

- **全体**

FAS での患者グループごとの治験責任医師判定に基づく BOR は以下のとおりであった。

- 胃癌患者（N=9）
  CR 又は PR は認められず，SD は 2 名（22.2%）に認められた。
- HCC 患者（N=11）
  CR 又は PR は認められず，SD は 5 名（45.5%）に認められた。
- NSCLC 患者（N=55）
  CR は 1 名（1.8%），PR は 10 名（18.2%），SD は 17 名（30.9%）に認められた。
- その他の固形がん患者（N=18）
  CR 又は PR は認められず，SD は 5 名（27.8%）に認められた。

- **NSCLC 患者**

NSCLC 患者のうちのオリジナルグループと追加グループにおける治験責任医師判定に基づく BOR 及び ORR は以下のとおりであった。

- オリジナルグループ：MET 制御異常の NSCLC 患者（N=26）
  治験責任医師判定に基づく BOR で，CR は認められず，PR は 5 名（19.2%），SD は 6 名（23.1%）に認められた。ORR（95%CI）は 19.2%（6.6%，39.4%）であった。
- 追加グループ：EGFR 遺伝子変異陰性・MET 蛋白高発現の NSCLC 患者（N=29）
  治験責任医師判定に基づく BOR で，CR は 1 名（3.4%），PR は 5 名（17.2%），SD は 11 名（37.9%）に認められた。ORR（95%CI）は 20.7%（8.0%，39.7%）であった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

1）用量漸増期

曝露期間の中央値（範囲）は 8.0（1.0～37.9）週であり，用量強度の中央値（範囲）は 793.8（200.0~1200.0）mg/日であった。

2）拡大期

拡大期全体での曝露期間の中央値（範囲）は 8.0（0.1～187.0）週であった。オリジナルグループ（カプセル剤 600 mg BID 投与）での用量強度の中央値（範囲）は，胃癌患者で 1071.4（619.6～1200.0）mg/日，HCC 患者で 1080.0（662.9～1200.0）mg/日，NSCLC 患者（オリジナルグループのみ）で 932.2（303.5～1200.0）mg/日，その他の固形がん患者で 1196.4（800.0～1200.0）mg/日であった。追加グループ NSCLC 患者（錠剤 400 mg BID 投与）での用量強度の中央値（範囲）は，792.9（224.4~800.0）mg/日であった。

（2）有害事象

1）用量漸増期

用量漸増期で有害事象は全コホートの全被験者（38/38 名，100%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は，カプセル剤 100 mg BID コホートで 3/4 名（75.0%），200 mg BID コホートで 5/5 名（100%），250 mg BID コホートで 3/4 名（75.0%），350 mg BID コホートで 2/3 名（66.7%），450 mg BID コホートで 8/9 名（88.9%），600 mg BID コホートで 8/8 名（100%），錠剤 400 mg BID コホートで 4/5 名（80.0%），全体で 33/38 名（86.8%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-4 いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象：用量漸増期（X2102 試験，SAF）

	capsule 100 mg N=4		capsule 200 mg N=5		capsule 250 mg N=4		capsule 350 mg N=3		capsule 450 mg N=9		capsule 600 mg N=8		tablet 400 mg N=5		All patients N=38	
SOC	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	5 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (50.0)	3 (100)	0	9 (100)	6 (66.7)	8 (100)	5 (62.5)	5 (100)	2 (40.0)	38 (100)	22 (57.9)
血液およびリンパ系障害																
貧血	1 (25.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	2 (25.0)	1 (12.5)	0	0	7 (18.4)	2 (5.3)
胃腸障害																
嘔吐	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (33.3)	0	4 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	15 (39.5)	1 (2.6)
悪心	1 (25.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	5 (55.6)	0	3 (37.5)	0	3 (60.0)	0	14 (36.8)	0
下痢	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	1 (20.0)	0	9 (23.7)	0
腹痛	3 (75.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	3 (33.3)	1 (11.1)	0	0	1 (20.0)	0	7 (18.4)	2 (5.3)
腹水	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	2 (22.2)	0	1 (12.5)	0	0	0	7 (18.4)	2 (5.3)
便秘	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	2 (40.0)	0	7 (18.4)	0
胃食道逆流性疾患	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)	0	3 (7.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態																
末梢性浮腫	2 (50.0)	0	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (37.5)	0	2 (40.0)	0	15 (39.5)	2 (5.3)
疲労	0	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0	3 (33.3)	1 (11.1)	3 (37.5)	0	1 (20.0)	0	10 (26.3)	3 (7.9)
無力症	3 (75.0)	0	1 (20.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (20.0)	0	7 (18.4)	1 (2.6)
発熱	0	0	2 (40.0)	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	2 (25.0)	0	0	0	6 (15.8)	0
臨床検査																
血中クレアチニン増加	0	0	2 (40.0)	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	0	2 (25.0)	0	2 (40.0)	0	8 (21.1)	0
血中ビリルビン	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	3 (37.5)	1 (12.5)	0	0	7 (18.4)	4 (10.5)

	capsule 100 mg N=4		capsule 200 mg N=5		capsule 250 mg N=4		capsule 350 mg N=3		capsule 450 mg N=9		capsule 600 mg N=8		tablet 400 mg N=5		All patients N=38	
SOC	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
増加																
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (13.2)	2 (5.3)
アミラーゼ増加	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	3 (7.9)	1 (2.6)
体重減少	2 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (7.9)	0
代謝および栄養障害																
食欲減退	2 (50.0)	0	2 (40.0)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	1 (33.3)	0	4 (44.4)	0	3 (37.5)	0	1 (20.0)	0	16 (42.1)	1 (2.6)
低アルブミン血症	2 (50.0)	0	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	2 (40.0)	0	9 (23.7)	1 (2.6)
高血糖	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (5.3)	1 (2.6)
神経系障害																
浮動性めまい	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (11.1)	0	1 (12.5)	0	2 (40.0)	0	6 (15.8)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害																
咳嗽	0	0	1 (20.0)	0	3 (75.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (20.0)	0	7 (18.4)	0

Source: 5.3.5.2-2-X2102 試験- Table 14.3.1-1.4a, Amendment 1-Table 14.3.1-1.5a

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は，カプセル剤 100 mg，200 mg，250 mg，350 mg，600 mg コホートでは認められず，カプセル剤 450 mg コホートで 2/9 名（22.2%），錠剤 400 mg コホートで 1/5 名（20.0%）に認められた。主要死因はいずれも原疾患（カプセル剤 450 mg コホート：胃腺癌 1 名，結腸癌 1 名，錠剤 400 mg コホート：直腸腺癌 1 名）であった。

重篤な有害事象は，カプセル剤 100 mg コホートで 3/4 名（75.0%），200 mg コホートで 3/5 名（60.0%），250 mg コホートで 2/4 名（50.0%），350 mg コホートで 1/3 名（33.3%），450 mg コホートで 4/9 名（44.4%），600 mg コホートで 4/8 名（50.0%），錠剤 400 mg コホートで 2/5 名（40.0%）に認められ，認められた重篤な有害事象は，カプセル剤 100 mg コホートで無力症，腹痛，血中ビリルビン増加，肝血腫，及び過小食 各 1 名（25.0%），200 mg コホートで胆道感染，低血糖，黄疸，末梢性浮腫，及び食道静脈瘤出血 各 1 名（20.0%），250 mg コホートで腹水，肺炎，及び腫瘍疼痛 各 1 名（25.0%），350 mg コホートで蜂巣炎 1 名（33.3%），450 mg コホートで腸閉塞 2 名（22.2%），無力症，肺炎，腫瘍疼痛，便秘，及び発熱 各 1 名（11.1%），600 mg コホートで腹水，貧血，血中クレアチニン増加，喀血，肝腎症候群，筋力低下，非心臓性胸痛，直腸出血，及び食道静脈瘤 各 1 名（12.5%），錠剤 400 mg コホートで心嚢液貯留及び嘔吐 各 1 名（20.0%）であった。このうち，カプセル剤 100 mg コホートの無力症及び過小食 各 1 名，200 mg コホートの末梢性浮腫 1 名，450 mg コホートの発熱 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象はカプセル剤 450 mg コホートで 1/9 名（11.1%）に認められ，他のコホートでは認められなかった。カプセル剤 450 mg コホートで認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（11.1%）であり，治験薬との関連は否定されなかった。

2）拡大期

- **全体**

拡大期全体で有害事象は 92/93 名（98.9%）に認められ，治験薬との関連が否定できない有害事象は 76/93 名（81.7%）に認められた。全体で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-5 拡大期全体で発現率が 10%以上の有害事象（X2102 試験，SAF）

	Gastric cancer N=9		HCC N=11		NSCLC N=55		Other indications N=18		All expansion patients N=93	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	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	9 (100)	7 (77.8)	11 (100)	6 (54.5)	55 (100)	41 (74.5)	17 (94.4)	5 (27.8)	92 (98.9)	59 (63.4)
胃腸障害										
悪心	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (45.5)	1 (9.1)	28 (50.9)	2 (3.6)	8 (44.4)	0	44 (47.3)	4 (4.3)
嘔吐	3 (33.3)	0	3 (27.3)	1 (9.1)	22 (40.0)	2 (3.6)	5 (27.8)	0	33 (35.5)	3 (3.2)
下痢	1 (11.1)	0	4 (36.4)	0	11 (20.0)	2 (3.6)	4 (22.2)	0	20 (21.5)	2 (2.2)
腹痛	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (18.2)	0	7 (12.7)	2 (3.6)	1 (5.6)	0	13 (14.0)	3 (3.2)
便秘	3 (33.3)	2 (22.2)	2 (18.2)	0	6 (10.9)	1 (1.8)	2 (11.1)	0	13 (14.0)	3 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態										
末梢性浮腫	4 (44.4)	0	6 (54.5)	0	26 (47.3)	2 (3.6)	5 (27.8)	0	41 (44.1)	2 (2.2)
疲労	5 (55.6)	2 (22.2)	3 (27.3)	0	15 (27.3)	2 (3.6)	5 (27.8)	1 (5.6)	28 (30.1)	5 (5.4)
無力症	0	0	1 (9.1)	0	11 (20.0)	2 (3.6)	2 (11.1)	0	14 (15.1)	2 (2.2)
発熱	2 (22.2)	1 (11.1)	0	0	8 (14.5)	0	2 (11.1)	0	12 (12.9)	1 (1.1)
臨床検査										
血中クレアチニン増加	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	13 (23.6)	0	2 (11.1)	0	16 (17.2)	1 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	1 (11.1)	3 (27.3)	0	8 (14.5)	3 (5.5)	1 (5.6)	1 (5.6)	13 (14.0)	5 (5.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (11.1)	0	3 (27.3)	2 (18.2)	6 (10.9)	2 (3.6)	2 (11.1)	0	12 (12.9)	4 (4.3)
代謝および栄養障害										
食欲減退	1 (11.1)	0	2 (18.2)	0	17 (30.9)	2 (3.6)	4 (22.2)	0	24 (25.8)	2 (2.2)
低アルブミン血症	0	0	0	0	9 (16.4)	3 (5.5)	1 (5.6)	0	10 (10.8)	3 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害										
背部痛	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (9.1)	0	10 (18.2)	1 (1.8)	3 (16.7)	0	15 (16.1)	2 (2.2)
神経系障害										
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	7 (12.7)	0	3 (16.7)	0	11 (11.8)	0

	Gastric cancer N=9		HCC N=11		NSCLC N=55		Other indications N=18		All expansion patients N=93	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害										
呼吸困難	1 (11.1)	0	1 (9.1)	0	14 (25.5)	2 (3.6)	2 (11.1)	0	18 (19.4)	2 (2.2)
咳嗽	0	0	0	0	8 (14.5)	0	2 (11.1)	0	10 (10.8)	0

Source: 5.3.5.2-2-X2102 試験- Table 14.3.1-1.4b, Amendment 1-Table 14.3.1-1.5b

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 12/93 名（12.9%）に認められ，死因は原疾患（非小細胞肺癌 7 名，肺腺癌，胃癌，胃腺癌，多形性神経膠芽細胞腫 各 1 名）が 11 名（11.8%），肺炎が 1 名（1.1%）であった。原疾患以外の死因である肺炎 1 名は，治験薬との関連が否定された。

重篤な有害事象は 45/93 名（48.4%）に認められ，認められた重篤な有害事象は腹痛及び肺炎 各 5 名（5.4%），血中クレアチニン増加，全身健康状態低下，及び悪心 各 4 名（4.3%），錯乱状態，脱水，肺塞栓症，及び嘔吐 各 3 名（3.2%），腹水，蜂巣炎，便秘，悪性胸水，心嚢液貯留，胸水，発熱，呼吸不全，及び腫瘍疼痛 各 2 名（2.2%），腹部感染，上腹部痛，急性腎障害，アミラーゼ増加，背部痛，血中ビリルビン増加，癌疼痛，脳虚血，大脳静脈血栓症，胸痛，胆汁うっ滞，深部静脈血栓症，皮膚炎，十二指腸潰瘍，呼吸困難，発熱性好中球減少症，大腿骨骨折，胃潰瘍，頭痛，高血糖，過敏症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，黄疸，リパーゼ増加，下部消化管出血，倦怠感，四肢痛，膵炎，汎血球減少症，腹膜出血，気胸，肺出血，急性腎盂腎炎，敗血症性ショック，傾眠，脊髄圧迫，失神，上部消化管出血 各 1 名（1.1%）であった。このうち血中クレアチニン増加，悪心，及び嘔吐 各 2 名，アミラーゼ増加，大脳静脈血栓症，脱水，頭痛，過敏症，リパーゼ増加，倦怠感，及び心嚢液貯留 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 17/93 名（18.3%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は悪心 4 名（4.3%），末梢性浮腫 3 名（3.2%），低アルブミン血症 2 名（2.2%），血小板減少症，上部消化管出血，嘔吐，無力症，悪寒，過敏症，肺炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，浮動性めまい，神経系障害，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，及び顔面腫脹 各 1 名（1.1%）であった。このうち悪心 4 名，末梢性浮腫及び低アルブミン血症 各 2 名，嘔吐，無力症，悪寒，過敏症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，浮動性めまい，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，及び顔面腫脹 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

- **NSCLC 患者**

拡大期の NSCLC 患者で有害事象は全被験者（100%）に認められ，治験薬との関連が否定されない有害事象は 48/55 名（87.3%）に認められた。NSCLC 患者で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-6 拡大期 NSCLC 患者で発現率が 10%以上の有害事象者（X2102 試験, SAF）

	NSCLC Original expansion N=26		NSCLC EGFRwt N=29		All expansion NSCLC patients N=55	
	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	26 (100)	21 (80.8)	29 (100)	20 (69.0)	55 (100)	41 (74.5)
胃腸障害						
悪心	16 (61.5)	1 (3.8)	12 (41.4)	1 (3.4)	28 (50.9)	2 (3.6)
嘔吐	13 (50.0)	1 (3.8)	9 (31.0)	1 (3.4)	22 (40.0)	2 (3.6)
下痢	7 (26.9)	1 (3.8)	4 (13.8)	1 (3.4)	11 (20.0)	2 (3.6)
腹痛	5 (19.2)	2 (7.7)	2 (6.9)	0	7 (12.7)	2 (3.6)
便秘	5 (19.2)	1 (3.8)	1 (3.4)	0	6 (10.9)	1 (1.8)
口内炎	4 (15.4)	0	2 (6.9)	0	6 (10.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	13 (50.0)	0	13 (44.8)	2 (6.9)	26 (47.3)	2 (3.6)
疲労	10 (38.5)	2 (7.7)	5 (17.2)	0	15 (27.3)	2 (3.6)
無力症	4 (15.4)	0	7 (24.1)	2 (6.9)	11 (20.0)	2 (3.6)
発熱	3 (11.5)	0	5 (17.2)	0	8 (14.5)	0
感染症および寄生虫症						
肺炎	4 (15.4)	3 (11.5)	3 (10.3)	1 (3.4)	7 (12.7)	4 (7.3)
臨床検査						
血中クレアチニン増加	6 (23.1)	0	7 (24.1)	0	13 (23.6)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)	6 (20.7)	2 (6.9)	8 (14.5)	3 (5.5)
アミラーゼ増加	3 (11.5)	1 (3.8)	4 (13.8)	3 (10.3)	7 (12.7)	4 (7.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (7.7)	1 (3.8)	4 (13.8)	1 (3.4)	6 (10.9)	2 (3.6)
代謝および栄養障害						
食欲減退	11 (42.3)	1 (3.8)	6 (20.7)	1 (3.4)	17 (30.9)	2 (3.6)
低アルブミン血症	4 (15.4)	0	5 (17.2)	3 (10.3)	9 (16.4)	3 (5.5)
低カリウム血症	5 (19.2)	3 (11.5)	3 (10.3)	0	8 (14.5)	3 (5.5)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	6 (23.1)	0	4 (13.8)	1 (3.4)	10 (18.2)	1 (1.8)
筋骨格痛	4 (15.4)	0	4 (13.8)	0	8 (14.5)	0
関節痛	5 (19.2)	0	1 (3.4)	0	6 (10.9)	0
神経系障害						
頭痛	3 (11.5)	0	4 (13.8)	0	7 (12.7)	0
浮動性めまい	0	0	6 (20.7)	0	6 (10.9)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	8 (30.8)	1 (3.8)	6 (20.7)	1 (3.4)	14 (25.5)	2 (3.6)

	NSCLC Original expansion N=26		NSCLC EGFRwt N=29		All expansion NSCLC patients N=55	
	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
咳嗽	3 (11.5)	0	5 (17.2)	0	8 (14.5)	0
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	1 (3.8)	0	5 (17.2)	0	6 (10.9)	0

Source: 5.3.5.2-2-X2102 試験- Table 14.3.1-1.4c，Amendment 1-Table 14.3.1-1.5c

All expansion NSCLC patients（拡大期オリジナルグループ及び追加グループの NSCLC 患者）で発現率 10%以上の有害事象を提示した。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 8/55 名（14.5%）に認められ，死因はいずれも原疾患（非小細胞肺癌 7 名，肺腺癌 1 名）であった。

重篤な有害事象は 30/55 名（54.5%）に認められ，認められた重篤な有害事象は肺炎 4 名（7.3%），肺塞栓症 3 名（5.5%），腹痛，血中クレアチニン増加，全身健康状態低下，悪性胸水，悪心，心嚢液貯留，胸水，腫瘍疼痛，及び嘔吐 各 2 名（3.6%），上腹部痛，急性腎障害，アミラーゼ増加，腹水，背部痛，蜂巣炎，脳虚血，大脳静脈血栓症，胸痛，錯乱状態，深部静脈血栓症，脱水，皮膚炎，十二指腸潰瘍，呼吸困難，発熱性好中球減少症，大腿骨骨折，胃潰瘍，頭痛，高血糖，過敏症，低カリウム血症，低ナトリウム血症，倦怠感，四肢痛，膵炎，汎血球減少症，気胸，肺出血，急性腎盂腎炎，発熱，呼吸不全，敗血症性ショック，脊髄圧迫，及び上部消化管出血 各 1 名（1.8%）であった。このうち，アミラーゼ増加，血中クレアチニン増加，大脳静脈血栓症，頭痛，過敏症，倦怠感，悪心，心嚢液貯留，及び嘔吐 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 11/55 名（20.0%）に認められ，認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は末梢性浮腫及び低アルブミン血症 各 2 名（3.6%），悪心，上部消化管出血，無力症，悪寒，過敏症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，神経系障害，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，及び顔面腫脹 各 1 名（1.8%）であった。このうち，低アルブミン血症 2 名（3.6%），末梢性浮腫，悪心，無力症，悪寒，過敏症，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチニン増加，そう痒症，斑状丘疹状皮疹，及び顔面腫脹 各 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

用量漸増期及び拡大期のいずれでも，血液学的検査又は血液生化学的検査の Grade 3 以上の異常値やバイタルサインの異常値が認められた被験者は少なかった。

PK の結果

カプマチニブの曝露量を用量で標準化し，カプセル剤と錠剤で比較した場合，曝露量はカプセル剤より錠剤で高値を示した。RP2D はカプセル剤で 600 mg BID，錠剤で 400 mg BID であり，両剤のサイクル 1 の Day 15（定常状態）における AUC0-12h は同様であった。Cmax はカプセル剤に比べて錠剤で 1.20 倍と若干高かった。

バイオマーカーの結果

探索的成績からカプマチニブ投与後の p-MET 阻害による薬力学活性が認められた。用量漸増期のカプセル剤 450 mg BID コホートの結腸直腸癌患者 1 名でサイクル 1 Day 15 に p-MET のほぼ完全な阻害（−97.3%）が確認された。また，拡大期のオリジナルグループの NSCLC 患者 2 名にベースラインからの p-MET の変化率に低下傾向が認められた（平均低下率−95.0%）。

4.2.3 X1101 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3

試験概要

試験の標題

A Phase I study of INC280 in Japanese patients with advanced solid tumors

治験実施医療機関

計 2 医療機関（日本）

試験期間

2012 年 2 月 10 日（最初の被験者の登録日）～2016 年 1 月 22 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

日本人進行固形がん患者でのカプマチニブ単剤経口投与時の MTD 及び／又は安全性が確認された最高用量の決定

副次目的

- カプマチニブの安全性及び忍容性の評価
- カプマチニブの PK の評価
- カプマチニブの予備的な抗腫瘍活性の検討

試験方法

本試験は，非盲検，多施設共同，用量漸増第 I 相臨床試験である。本試験は，標準治療が無効又は標準治療がない日本人進行固形がん患者を対象とした用量漸増パート，並びに対象を MET の制御異常を有する患者に限定した拡大パートから構成される計画であったが，用量漸増パートを終了した時点で，次相での開発への移行に十分なデータが他の試験より得られていたことから，拡大パートは実施しなかった。

用量漸増パートでは，スクリーニングで適格性が確認された被験者は，コホートに応じた剤型・用量のカプマチニブを，28 日間を 1 サイクルとして反復投与された。最初のコホートはカプマチニブカプセル 100 mg QD とし，MTD（又は安全性が確認された最高用量）が決定されるまで漸増することとした。用量漸増には，EWOC に基づく BLRM を用いた。

目標被験者数

統計学的検出力の算出に基づく目標被験者数の設定は行わなかった。

各用量コホートには 3 名以上の被験者を登録することとした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

標準治療が無効又は標準治療がない進行固形がんの 18 歳以上の男性又は女性患者を対象とした。主な選択基準は，ECOG PS が 2 以下であり，ベースラインの臨床検査値が以下の基準を満たすことであった。

- ヘモグロビン> 9 g/dL（国際単位系：90 g/L）（輸血及び増殖因子の投与を受けていないこと）
- 血小板数 ≥ 100×10^9/L
- 好中球数 ≥ 1.5×10^9/L（増殖因子の投与を受けていないこと）
- 総ビリルビン ≤ 1.5 × 施設の ULN。ジルベール症候群を伴う患者は総ビリルビン ≤ 3.0 × ULN 又は直接ビリルビン ≤ 1.5 × ULN
- AST 及び ALT ≤ 3.0 × ULN。HCC 又は肝転移を有する患者は ≤ 5.0 × ULN とする。
- 血清クレアチニン ≤ 1.5 × ULN
- クレアチニンクリアランス > 45 mL/min
- 無症候性の血清アミラーゼ ≤ Grade 2［血清アミラーゼが Grade 1 又は 2 の場合は，膵炎又は膵臓障害を示唆する兆候や症状（例：膵アミラーゼ高値，膵臓の異常画像所見）がないことを確認されていること］
- 血清リパーゼ ≤ ULN
- 血清トリグリセリド（空腹時） ≤ 500 mg/dL

治験薬

- カプマチニブカプセル：10 mg，50 mg

- カプマチニブ錠：50 mg，200 mg

当初はカプセル剤のみを用いる計画であったが，高用量投与時の利便性のため，より高含量の製剤が存在する錠剤も用いることとした。

用量及び投与方法

暫定的に計画されたカプマチニブの 1 日用量は，70 mg，100 mg，200 mg，300 mg，450 mg であり，BLRM の結果，得られた安全性データ，及び治験責任医師との協議に基づいて検討する 1 日用量又は用法［例：BID 投与］の追加を可能とした。

Full PK 評価用採血日を除き，被験者は，毎日ほぼ同じ時刻に，少なくとも 2 時間の絶食後にコップ 1 杯の水で治験薬を服用し，服薬後少なくとも 2 時間は食事を摂取しないこととした。絶食中の水の飲用は可能であった。BID 投与の場合は，12（±2）時間の間隔をあけて服用することとした。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず，原疾患の進行，許容できない毒性の発現，同意撤回，又はその他の理由による中止時まで投与継続を可能とした。
- 安全性追跡調査期：最終投与後 28 日

評価項目

（1）MTD（又は安全性が確認された最高用量）の決定

MTD は，用量漸増期のサイクル 1（最初の 28 日間）の投与中に 33%を超える被験者に DLT を引き起こすことがないと予測される最高用量と定義した。DLT は原疾患の進行，合併症，又は併用薬との関連はなしと判断される有害事象又は臨床検査値異常のうち，治験実施計画書に規定した基準を満たす事象とした。EWOC に基づく 2 パラメータ BLRM を用いて，用量レベルの移行を繰り返した後，以下のすべての基準を満たした用量を MTD と決定することとした。

- 6 名以上が評価されている
- 当該用量にて DLT 発現確率が標的毒性の範囲（0.16, 0.33）に収まる事後確率が 60%以上である
- モデルにより推奨される次コホートの用量に一致している（又は本試験で 18 名以上が投与されている）

（2）有効性

測定可能病変を有する被験者で，RECIST version 1.1 又は MacDonald 規準（多形性神経膠芽腫の場合）に従い，CT 又は MRI，あるいは神経学的検査（多形性神経膠芽腫の場合）により治験責任医師が抗腫瘍効果を評価した。

（3）安全性

有害事象，臨床検査値（血液学的検査，血液生化学的検査，尿検査），バイタルサイン，診察，体重，ECOG PS，心電図，脳 MRI，及び脳波に基づいて評価した。

（4）PK

サイクル 1 の Day 1 と Day 15 に PK 評価用の経時的な採血を行い，カプマチニブ及び代謝物 CMN288 の血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：1.00 ng/mL）。代謝物濃度は錠剤 400 mg BID 投与で測定した。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUCtau 等）。またトラフ濃度の測定も行った。

統計手法

（1）解析対象集団

解析対象集団	定義
FAS	カプマチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は割り付けられた用法・用量に基づいて解析した。
SAF	カプマチニブの投与を 1 回以上受け，なおかつベースライン後に適切な安全性評価を 1 回以上受けたすべての被験者。被験者は実際に投与された用法・用量に基づいて解析した。
DDS	SAF のうち，最低限の曝露基準を満たし，なおかつ治験責任医師及び治験依頼者が十分な安全性評価を受けたと判定した又はサイクル 1 で DLT を発現したすべての被験者。
PAS	1 時点以上の評価可能な PK データが得られたすべての被験者。

（2）MTD 又は安全性が確認された最高用量

用量漸増原則に基づく BLRM により推定したサイクル 1 での DLT 発現率の確率分布並びに安全性及び PK データに基づき決定することとした。

（3）抗腫瘍効果

各被験者の最良総合効果を一覧に示した。

（4）安全性

有害事象の標準化に際し，MedDRA 18.1 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.0 版を用いて評価した。なお，該当する有害事象が CTCAE に記載がない場合は，Grade 1：軽度，Grade 2：中等度，Grade 3：高度，Grade 4：生命を脅かす有害事象の 4 段階で重症度を評価した。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。

安全性の解析には SAF を用いた。治験薬投与中又は最終投与 28 日後までの事象及び評価データの要約表を作成し，投与期間前及び投与期間後を含む全データは一覧表に提示した。有害事象は，発現被験者数及び発現被験者の割合（発現率）を算出した。また，臨床検査及びその他の項目についてカテゴリカル変数は該当被験者数と割合を算出した。

試験成績

計 44 名の被験者がカプマチニブを 1 回以上投与された。44 名のうちカプセル剤を投与された被験者は 29 名（100 mg QD：3 名，200 mg QD：4 名，400 mg QD：3 名，500 mg QD：4 名，600 mg QD：4 名，800 mg QD：4 名，400 mg BID：4 名，600 mg BID：3 名）であり，錠剤を投与された被験者は 15 名（200 mg BID：3 名，400 mg BID：12 名）であった。44 名全員が FAS，SAF，及び PAS となり，最低限の曝露基準を満たさなかった 5 名を除く 39 名が DDS となった。

FAS の全被験者は日本人であり，年齢の中央値（範囲）は 62.0（26～74）歳で，男性（61.4%）の方が多かった。BMI の中央値（範囲）は 22.24（14.4～31.9）kg/m^2 であった。ECOG PS 1 の被験者の割合は 56.8%であった。

最も多かった原発部位は肺（15 名，34.1%）であり，次いで胃（5 名，11.4%）であった。組織型は腺癌（20 名，45.5%）が最も多く，初回診断時の Stage は UNK 又は Missing 以外の 37 名中 30 名が Stage III 以上であった。最後に不耐容又は進行が確認されてから治験薬投与開始までの期間の中央値（範囲）は，1.40（0.2～4.0）ヵ月であった。多くの被験者（39 名，88.6%）が標的病変及び非標的病変の両方を有していた。

MTD 又は安全性が確認された最高用量

サイクル 1 で DLT が認められた被験者はカプセル剤 600 mg BID コホートで 1/3 名（33.3%），錠剤 400 mg BID コホートで 1/10 名（10.0%）であった。認められた DLT は，カプセル剤 600 mg BID コホートの 1 名が Grade 2 の自殺念慮，錠剤 400 mg BID コホートの 1 名が Grade 3 のうつ病であった。MTD は決定されず，カプマチニブ単剤投与の安全性が確認された最高用量は，錠剤での 400 mg BID 投与に決定された。

有効性の結果

FAS（N=44）において，治験責任医師判定による最良総合効果で CR 又は PR は認められず，SD は 8 名であった。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露

曝露期間の中央値（範囲）は 7.00（0.4～32.3）週であった。

（2）有害事象

有害事象はカプセル剤 100 mg QD コホートで 3/3 名（100%），200 mg QD コホートで 3/4 名（75.0%），400 mg QD コホート 2/3 名（66.7%），500 mg QD コホートで 4/4 名（100%），及び 600 mg QD コホートで 4/4 名（100%），800 mg QD コホートで 4/4 名（100%），400 mg BID コホートで 4/4 名（100%），600 mg BID コホートで 3/3 名（100%），錠剤 200 mg BID コホートで 3/3 名（100%），400 mg BID コホートで 12/12 名（100%），全体で 42/44 名（95.5%）に認められた。治験薬との関連が否定されない有害事象はカプセル剤 100 mg QD コホートで 2/3 名

（66.7%），200 mg QD コホートで 2/4 名（50.0%），400 mg QD コホート 2/3 名（66.7%），500 mg QD コホートで 3/4 名（75.0%），及び 600 mg QD コホートで 4/4 名（100%），800 mg QD コホートで 3/4 名（75.0%），400 mg BID コホートで 4/4 名（100%），600 mg BID コホートで 2/3 名（66.7%），錠剤 200 mg BID コホートで 3/3 名（100%），400 mg BID コホートで 12/12 名（100%），全体で 37/44 名（84.1%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-7 いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象（X1101 試験，SAF）

用量	100 mg QD		200 mg QD		400 mg QD		500 mg QD		600 mg QD		800 mg QD	
カプマチニブ剤型	カプセル剤		カプセル剤		カプセル剤		カプセル剤		カプセル剤		カプセル剤	
	N=3		N=4		N=3		N=4		N=4		N=4	
SOC	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	3 (100)	0	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	4 (100)	2 (50.0)	4 (100)	4 (100)	4 (100)	0
胃腸障害												
悪心	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	3 (75.0)	0	2 (50.0)	0
嘔吐	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0	0	0	0	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0
下痢	0	0	0	0	1 (33.3)	0	4 (100)	0	1 (25.0)	0	0	0
便秘	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	2 (50.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0
臨床検査												
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	3 (75.0)	0	3 (75.0)	0	1 (25.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
代謝および栄養障害												
食欲減退	1 (33.3)	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	3 (75.0)	1 (25.0)	2 (50.0)	0
低アルブミン血症	1 (33.3)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (25.0)	1 (25.0)	1 (25.0)	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (25.0)	0	0
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）												
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0
血管障害												
低血圧	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0

用量	400 mg BID		600 mg BID		200 mg BID		400 mg BID		All	
カプマチニブ剤型	カプセル剤		カプセル剤		錠剤		錠剤		patients	
	N=4		N=3		N=3		N=12		N=44	
器官別大分類	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
基本語	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全有害事象	4 (100)	2 (50.0)	3 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)	12 (100)	5 (41.7)	42 (95.5)	15 (34.1)
胃腸障害										
悪心	2 (50.0)	0	2 (66.7)	0	0	0	8 (66.7)	0	21 (47.7)	0
嘔吐	0	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	6 (50.0)	0	17 (38.6)	0
下痢	0	0	0	0	1 (33.3)	0	4 (33.3)	0	11 (25.0)	0
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (16.7)	0	7 (15.9)	0
一般・全身障害および投与部位の状態										
末梢性浮腫	1 (25.0)	0	0	0	0	0	5 (41.7)	1 (8.3)	9 (20.5)	1 (2.3)
倦怠感	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0	2 (16.7)	0	8 (18.2)	0
発熱	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (8.3)	0	8 (18.2)	0
臨床検査										
血中クレアチニン増加	4 (100)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0	7 (58.3)	0	23 (52.3)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (9.1)	2 (4.5)
代謝および栄養障害										
食欲減退	2 (50.0)	1 (25.0)	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	5 (41.7)	0	18 (40.9)	3 (6.8)
低アルブミン血症	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	0	0	3 (25.0)	0	10 (22.7)	2 (4.5)
低ナトリウム血症	2 (50.0)	2 (50.0)	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (9.1)	4 (9.1)
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）										
癌疼痛	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	0	4 (9.1)	0
血管障害										
低血圧	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.8)	0

Source: 5.3.5.2-3-X1101 試験-Table 14.3.1-2.1

いずれかのコホートで All grades の発現率が 40%以上の有害事象を示す。All patients は全コホートの全被験者を示す。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 28 日後まで）の死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は，カプセル剤 100 mg QD コホート，400 mg QD コホート，及び 600 mg BID コホートでは認められず，カプセル剤 200 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），500 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），600 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），800 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），400 mg BID コホートで 1/4 名（25.0%），錠剤 200 mg BID コホートで 1/3 名（33.3%），400 mg BID コホートで 1/12 名（8.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，カプセル剤 200 mg QD コホートで食欲減退 1 名（25.0%），500 mg QD コホートで胸水及び活動状態低下 各 1 名（25.0%）（同一被験者），600 mg QD コホートで肺感染 1 名（25.0%），800 mg QD コホートで癌疼痛 1 名（25.0%），400 mg BID コホートで心タンポナーデ 1 名（25.0%），錠剤 200 mg BID コホートで潰瘍性大腸炎 1 名（33.3%），400 mg BID コホートで腫瘍疼痛 1 名（8.3%）であった。このうち，カプセル剤 600 mg QD コホートの肺感染 1 名，錠剤 200 mg BID コホートの潰瘍性大腸炎 1 名は治験薬との関連が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，カプセル剤 100 mg QD コホート，200 mg QD コホート，400 mg QD コホート，500 mg QD コホート，600 mg QD コホート，400 mg BID コホートでは認められず，カプセル剤 800 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），600 mg BID コホートで 1/3 名（33.3%），錠剤 200 mg BID コホートで 1/3 名（33.3%），400 mg BID コホートで 1/12 名（8.3%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，カプセル剤 800 mg QD コホートで悪心 1 名（25.0%），600 mg BID コホートで自殺念慮 1 名（33.3%），錠剤 200 mg BID コホートで潰瘍性大腸炎 1 名（33.3%），400 mg BID コホートでうつ病 1 名（8.3%）であった。これらの事象はいずれも治験薬との関連は否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化した血液学的検査値異常の多くは Grade 2 以下であり，Grade 3 はリンパ球数低値が 1 名，白血球数低値及び好中球数低値が 1 名に認められたのみであり，Grade 4 は認められなかった。

治験薬投与開始後に新たに認められた又は悪化した血液生化学的検査値異常の多くは Grade 2 以下であり，Grade 3 は少なく，Grade 4 は認められなかった。クレアチニン高値は 25/44 名（56.8%）に認められたが，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

バイタルサイン，心電図，脳 MRI，及び脳波検査で臨床的に意味のある変動や異常は認められなかった。

PK の結果

- カプセル剤 QD 又は BID 投与における Day 1 及び Day 15 の Tmax の中央値は，概ね 1.0～4.0 時間であった。錠剤の吸収はより速く，両日で Tmax の中央値は約 1.0 時間であった。
- 各コホートでのカプマチニブの T1/2 の平均値は概ね 2.0～6.4 時間であった。各レジメン及び剤型での最高用量を除き，Day 15 の蓄積率の平均値は 2 以下であった。

- Day 15 以降の投与前の薬物濃度はほぼ安定しており，Day 15 までに定常状態に達したことが示された。
- Day 15 のパワーモデル解析の結果，モデルのべき乗数は Cmax で 1.34 及び AUC で 1.35 で，その 90%信頼区間の下限値は 1 を超えていたことから，Cmax 及び AUC は用量比を上回り増加することが示唆された。しかしながら，600 mg より 800 mg で曝露量が低かったこと，一般的に患者間変動は高いこと，各用量レベルのサンプル数が限られていることを考慮すると，用量比例性に関する明確な結論は得られなかった。

4.2.4 X2101T 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4

試験概要

試験の標題

A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of INCB028060 in Subjects with Advanced Malignancies

治験実施医療機関

計 2 医療機関（米国）

試験期間

2010 年 1 月 28 日（最初の被験者の登録日）～2013 年 1 月 22 日（最後の被験者の検査・観察終了日）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

カプマチニブの DLT 及び MTD の評価・決定

副次目的

- 血液及び腫瘍生検の検体中でのカプマチニブの DLT に関連しない p-MET の最大阻害レベルの決定
- カプマチニブの PK の評価
- RECIST version 1.1 に定義される測定可能病変を有する患者での客観的腫瘍縮小効果，前立腺癌患者での PSA，血液悪性腫瘍患者での標準的パラメータの評価に基づく予備的有効性の探索

試験方法

本試験はカプマチニブの経口投与時の安全性及び忍容性，PK，並びに PD を評価する非盲検，多施設共同，用量漸増第 I 相試験であり，3+3 法の試験デザインに従って用量を漸増した。

各コホートには，3 名又は 4 名の進行性悪性腫瘍の被験者を登録し，次の用量レベルコホートへの被験者の登録前に少なくとも 1 サイクル（28 日間），カプマチニブを投与することとした。

用量漸増の決定は投与開始後 28 日間の DLT の発現に基づいた。1 つのコホートの 3 名又は 4 名の被験者のうち 1 名に DLT が認められた場合，当該コホートの被験者数を 6 名に拡大することとした。1 つのコホートで 2 名以上に DLT が認められた場合，MTD を超えたとみなして，1 段階低い用量レベルのコホートの被験者数を 6 名まで拡大して安全性を評価することとした。MTD は治験薬との関連が否定されない DLT が 6 名のうち 2 名以上に認められる用量を下回る最高用量と定義した。

用量漸増は，PK，PD，安全性データ，並びに利用可能な臨床及び非臨床データの安全性レビュー結果に基づいて決定することとした。MTD が決定された場合又はコホートでの未結合体の AUC の平均値が 0.81 μM*h（総薬物で 14 μM*h）を達成した場合，用量漸増を終了することとした。

目標被験者数

約 40 名。統計学的検出力の算出に基づく目標被験者数の設定は行わなかった。

対象疾患及び主要な組入れ基準

実施可能な治療法が無効又は治療法がない進行性悪性腫瘍の 18 歳以上の男性又は女性患者を対象とした。主な選択基準は，余命 12 週以上と見込まれること，12 誘導心電図が 1 ヵ月間安定していること，ECOG PS が 2 以下であること，ベースラインの臨床検査値が以下の基準を満たすことであった。

- ヘモグロビン ≥ 9 g/dL
- 血小板数 ≥ 100×10^9/L
- 好中球数 ≥ 1.2×10^9/L
- 総ビリルビン ≤ 1.5 × 施設の ULN
- AST 及び ALT ≤ 2 × ULN
- 血清クレアチニン ≤ 2 × ULN

神経毒性，脳転移，又は重大な心疾患の既往がある患者，前治療の抗悪性腫瘍療法による Grade 2 を超える毒性が未回復である患者は除外した。

治験薬

- カプマチニブカプセル：10 mg，50 mg

用量及び投与方法

コホート 1 から 3 はそれぞれ，カプマチニブ 10 mg，20 mg，及び 50 mg を QD 投与した。コホート 4 以降は，本剤との関連が否定されない Grade 2 以上の毒性が認められるまでは，前コホートの 1 日用量の 100%までの増量を，認められた後は 50%までの増量を可能とした。MET 阻害レベルの最大化のため，BID 投与の用法を検討することも可能とした。

QD 投与の場合は朝に，BID 投与の場合は朝と夕方に，3 時間以上の絶食下で 8 オンス（約 240 mL）の水とともに本剤を経口投与し，投与後 1 時間は食事を摂取しないこととした。また，全被験者は，本剤投与の約 2～3 時間後に 8 オンスの水を飲用することを指導された。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：28 日以内
- 投与期：固定せず，中止基準への合致，許容できない毒性の発現，有効性の欠如，又は被験者の同意撤回による中止まで投与継続を可能とした。
- 安全性追跡調査期：約 30 日

評価項目

（1）有効性

MTD 又は至適用量に選択された用量が投与された被験者における奏効率。奏効の定義は，ホルモン非依存性前立腺癌患者では PSA のベースラインからの 50%以上の低下，その他の固形がん患者では RECIST version 1.1 の定義，血液悪性腫瘍患者では NCCN の定義に従い，治験責任医師評価に基づくこととした。

（2）安全性（主要評価項目）

有害事象の頻度，発現期間，及び重症度，並びに臨床検査値，バイタルサイン，及び心電図の変化に基づく安全性及び忍容性。

（3）PK

PK 評価用の経時的採血を Day 1 及び Day 15 に行い，カプマチニブの血漿中濃度をバリデートされた LC-MS/MS 法で測定した（LLOQ：2 nM）。ノンコンパートメント法により PK パラメータを算出した（Cmax，Tmax，AUCtau 等）。またトラフ濃度の測定も行った。さらに Population PK 解析を実施し共変量（患者背景，検査値，併用薬等）の探索を行った。

（4）PD

- カプマチニブの血中濃度と全血検体に SNU5 細胞を加えたときの MET のリン酸化阻害率との関係に基づく MET 阻害活性
- 治験薬投与前と比較した腫瘍検体の p-MET の免疫組織化学に基づく MET 阻害活性

統計手法

（1）解析対象集団

解析対象集団	定義
ITT 集団	治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。
per-protocol population	ITT のうち，治験薬投与のコンプライアンス率が 80%以上であり，選択基準に合致し，治験実施計画書逸脱がないすべての被験者。病勢進行により中止した被験者は評価可能とみなす。
PK/PD 評価可能集団	治験薬を 15 日以上投与され，治験薬投与後の PD バイオマーカー用の血漿検体が 1 回以上採取されたすべての被験者。

（2）有効性

有効性の主要な解析対象集団は ITT とした。MTD 又は至適用量に選択された用量が投与された被験者における奏効率を推定し，95%信頼区間とともに示した。

（3）安全性

安全性は ITT を用いて解析した。有害事象の標準化に際し，MedDRA 13.0 版を使用し，有害事象の日本語への翻訳には対応する版番号の MedDRA 日本語版を使用した。有害事象及び臨床検査値の重症度は，NCI CTCAE 4.0 版を用いて評価した。

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，身体検査は記述統計により要約した。投与期間中の有害事象は治験薬投与中又は最終投与後 30 日以内に新たに発現又は悪化した事象とし，治験薬最終投与後 30 日以降に発現又は悪化した事象は，投与期間中の有害事象と区別して一覧に示した。

（4）PK

対数変換した PK パラメータを 1 因子分散分析により用量間で比較した。用量依存的なパラメータ（Cmax 及び AUC）は，投与量で標準化して比較した。Day 8 と Day 15 のトラフ濃度を比較し，定常状態を評価した。

（5）PD

連続変数は，平均値，中央値，標準偏差，最小値，及び最大値により要約した。カテゴリカル変数は，頻度のカウントと割合を要約した。

試験成績

計 45 名の被験者が 10 mg QD（3 名），20 mg QD（4 名），50 mg QD（6 名），70 mg QD（4 名），50 mg BID（3 名），150 mg QD（3 名），200 mg QD（4 名），300 mg QD（4 名），400 mg QD（6 名），200 mg BID（4 名），又は 300 mg BID（4 名）の計 11 用量レベルでカプマチニブを投与され，ITT 集団となった。

データカットオフ時点で 45 名の全被験者が試験を中止しており，中止理由は病勢進行が 38 名（84.4%），有害事象が 2 名（4.4%，50 mg QD コホート及び 400 mg QD コホート 各 1 名），同意撤回が 2 名（4.4%），その他（疾患の進行傾向に基づく治験責任医師判断又は被験者の意向による）が 2 名（4.4%），治験手順の不遵守が 1 名（2.2%）であった。

ITT 集団での年齢の中央値（範囲）は 64（24～81）歳であり，ほとんどの被験者が白人（84.4%）で，女性の割合は 55.6%であった。多くの被験者は腺癌（64.4%）であり，原発部位は消化管（53.3%）が最も多く，次いで肺（15.6%）が多かった。ほとんどの被験者（93.3%）が試験登録時の病期は Stage III 又は IV であった。全被験者がベースラインの ECOG PS は 0（60.0%）又は 1（40.0%）であった。

有効性の結果

ITT 集団（N=45）で CR 又は PR が認められた被験者はいなかった。治験責任医師判定による最良総合効果が SD であった被験者は 18 名（40.0%）であり，うち 3 名は 6 サイクル以上 SD が維持された。

投与終了時の ECOG PS は約半数の被験者がベースラインと同じであった。

安全性の結果

（1）MTD

DLT は，50 mg QD コホートの 1 名に Grade 3 の AST 上昇が認められた。治験実施計画書に規定した基準に従い，50 mg QD コホートは被験者を追加登録して 6 名としたが，さらなる DLT は認められなかった。また，他のいずれのコホートでも DLT は認められず，本試験で MTD は決定されなかった。PK データから曝露量がピークに，PD データから MET 阻害がプラトーに達したことが示されたため，用量漸増は終了した。

（2）治験薬の曝露

ITT 集団（N=45）での曝露期間の中央値（範囲）は 8（1.7～64）週であった。多くの被験者（30 名，66.7%）は，曝露期間が 29 日以上 120 日以下であった。

（3）有害事象

有害事象は 400 mg QD コホートで 5/6 名（83.3%）及びその他のコホートで全被験者に認められ，治験薬との関連が否定されない有害事象は 10 mg QD コホートで 1/3 名（33.3%），20 mg QD で 3/4 名（75.0%），50 mg QD コホートで 5/6 名（83.3%），70 mg QD コホートで 4/4 名（100%），50 mg BID コホートで 2/3 名（66.7%），150 mg QD コホートで 3/3 名（100%），200 mg QD コホートで 3/4 名（75.0%），300 mg QD コホートで 4/4 名（100%），400 mg QD コホートで 5/6 名（83.3%），200 mg BID コホートで 4/4 名（100%），及び 300 mg BID コホートで 3/4 名（75.0%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象は下表のとおりである。

Table 4-8 いずれかのコホートで発現率が 40%以上の有害事象（X2101T 試験，ITT）

SOC	10 mg QD N=3		20 mg QD N=4		50 mg QD N=6		70 mg QD N=4		50 mg BID N=3		150 mg QD N=3	
PT	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
合計	3 (100)	2 (66.7)	4 (100)	1 (25.0)	6 (100)	1 (16.7)	4 (100)	1 (25.0)	3 (100)	1 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)
胃腸障害												
腹痛	0	0	0	0	3 (50.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	3 (50.0)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	1 (33.3)	0
悪心	0	0	1 (25.0)	0	4 (66.7)	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
嘔吐	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	3 (50.0)	0	3 (75.0)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	2 (66.7)	0	1 (25.0)	0	3 (50.0)	0	0	0	2 (66.7)	0	2 (66.7)	0
臨床検査												
血中クレアチニン増加	1 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害												
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (33.3)	0
筋痙縮	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	1 (33.3)	0	0	0
筋骨格痛	0	0	3 (75.0)	0	1 (16.7)	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (33.3)	0
四肢痛	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
神経系障害												
味覚異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	1 (33.3)	0	2 (66.7)	0
振戦	1 (33.3)	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	1 (33.3)	0	1 (33.3)	0
精神障害												

SOC	10 mg QD N=3		20 mg QD N=4		50 mg QD N=6		70 mg QD N=4		50 mg BID N=3		150 mg QD N=3	
PT	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害												
咳嗽	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

器官別大分類	200 mg QD N=4		300 mg QD N=4		400 mg QD N=6		200 mg BID N=4		300 mg BID N=4		Total N=45	
基本語	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
合計	4 (100)	0	4 (100)	1 (25.0)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (100)	2 (50.0)	4 (100)	0	44 (97.8)	12 (26.7)
胃腸障害												
腹痛	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	2 (50.0)	1 (25.0)	0	0	10 (22.2)	1 (2.2)
上腹部痛	0	0	2 (50.0)	0	0	0	0	0	0	0	3 (6.7)	0
便秘	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	0	0	7 (15.6)	0
下痢	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	8 (17.8)	1 (2.2)
悪心	0	0	0	0	2 (33.3)	0	3 (75.0)	0	2 (50.0)	0	16 (35.6)	0
嘔吐	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	2 (50.0)	0	1 (25.0)	0	10 (22.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	1 (25.0)	0	1 (25.0)	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	0	0	14 (31.1)	0
末梢性浮腫	2 (50.0)	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (75.0)	1 (25.0)	3 (75.0)	0	22 (48.9)	2 (4.4)
臨床検査												
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (6.7)	0
代謝および栄養障害												
脱水	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (50.0)	0	3 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0	5 (11.1)	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	0	0	5 (11.1)	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	7 (15.6)	0

	200 mg QD		300 mg QD		400 mg QD		200 mg BID		300 mg BID		Total	
器官別大分類	N=4		N=4		N=6		N=4		N=4		N=45	
基本語	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3	All grades	≥ Grade 3
四肢痛	0	0	1 (25.0)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	7 (15.6)	0
神経系障害												
味覚異常	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	0	0	3 (75.0)	0	0	0	6 (13.3)	0
頭痛	1 (25.0)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (50.0)	0	0	0	9 (20.0)	0
振戦	0	0	0	0	3 (50.0)	0	0	0	1 (25.0)	0	12 (26.7)	0
精神障害												
不安	0	0	0	0	0	0	3 (75.0)	0	0	0	3 (6.7)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害												
咳嗽	2 (50.0)	0	0	0	2 (33.3)	0	1 (25.0)	0	2 (50.0)	0	9 (20.0)	0
喘鳴	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0	0	2 (50.0)	0	3 (6.7)	0

Source: 5.3.5.2-4-X2101T 試験-Table 14.3.2.2.3.2
全コホートのいずれかで All grades の発現率が 40%以上の有害事象を示す。Total は全コホートの全被験者を示す。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与約 30 日後まで）の死亡は 2/45 名（4.4%，400 mg QD コホート 2 名）に認められ，死因は肝性脳症及びブドウ球菌性敗血症 各 1 名であった。これらの死因はいずれも治験薬との関連が否定された。

重篤な有害事象は，50 mg QD コホート，70 mg QD コホート，150 mg QD コホート，300 mg QD コホート，及び 300 mg BID コホートでは認められず，10 mg QD コホートで 2/3 名（66.7%），20 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），50 mg BID コホートで 1/3 名（33.3%），200 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），400 mg QD コホートで 3/6 名（50.0%），200 mg BID コホートで 1/4 名（25.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は，10 mg QD コホートで深部静脈血栓症，心電図 QT 間隔延長，及び成長障害 各 1 名（33.3%），20 mg QD コホートで鎖骨骨折 1 名（25.0%），50 mg BID コホートで下痢 1 名（33.3%），200 mg QD コホートで腹水 1 名（25.0%），400 mg QD コホートで便秘，肝性脳症，肺炎，及びブドウ球菌性敗血症 各 1 名（16.7%），200 mg BID コホートで上腕骨骨折 1 名（25.0%）に認められた。これらの事象はいずれも治験薬との関連が否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 10 mg QD コホート，70 mg QD コホート，50 mg BID コホート，150 mg QD コホート，300 mg QD コホート，200 mg BID コホート，及び 300 mg BID コホートでは認められず，20 mg QD コホートで 1/4 名（25.0%），50 mg QD コホートで 1/6 名（16.7%），200 mg QD で 1/4 名（25.0%），400 mg QD で 1/6 名（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は，20 mg QD コホートで鎖骨骨折 1 名（25.0%），50 mg QD コホートでアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 名（16.7%），200 mg QD で腹水 1 名（25.0%），400 mg QD で肝性脳症 1 名（16.7%）であった。このうち，50 mg QD コホートでアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 名は治験薬との関連を否定されなかった。

（3）臨床検査及びその他の検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び尿検査で臨床的に意味のある変動又は傾向は示唆されなかった。クレアチニン高値は 3 名（6.7%）に認められた。注目すべき高窒素血症は認められなかった。

バイタルサイン，心電図，及び身体検査でも臨床的に意味のある変動や傾向は示唆されなかった。

PK の結果

- カプマチニブは速やかに吸収され，Tmax の中央値は 2 時間以内であった。血漿中濃度はピークに達した後，多相性を示し低下し，T1/2 の幾何平均は 2.21～5.61 時間であった。
- 検討した用量範囲（10～400 mg）において，AUCtau は用量にほぼ比例して増加した。
- カプマチニブの血漿中濃度は，一次吸収及び線形消失の 1 コンパートメントモデルにより記述することが可能であった。探索した因子のいずれも，PK パラメータの予測因子ではなかった。

PD の結果

- カプマチニブはすべての用量レベルで概して，Day 1 及び Day 15 ともに投与後 6 時間以内に MET のリン酸化を 90%超阻害した。
- p-MET レベルは用量依存的な低下が認められ，Day 15 のトラフ／治験薬投与前の平均阻害割合は，10 mg QD コホートで 41%，20 mg QD コホートで 46%，50 mg QD コホートで 68%，70 mg QD コホートで 70%，150 mg QD コホートで 93%，200 mg QD コホートで 94%，300 mg QD コホートで 95%，400 mg QD コホートで 98%，50 mg BID コホートで 99%，200 mg BID コホートで 100%，300 mg BID コホートで 99%であった。
- 入手可能なデータのほとんどは MET のリン酸化を 90%以上阻害することを示しているが，カプマチニブの効果と PK 解析での曝露レベルは概して相関しており，カプマチニブが MET の活性化を阻害する薬理学的活性を有し，QD 又は BID のいずれかのレジメンで，全投与期間にわたり MET のリン酸化を 90%超阻害する曝露レベルを達成可能であることを示唆している。

4.3 その他の臨床試験

該当なし