

審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] タブレクタ錠150 mg、同錠200 mg
[一 般 名] カプマチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者 名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月12日

[審 議 結 果]

令和2年5月28日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は10年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

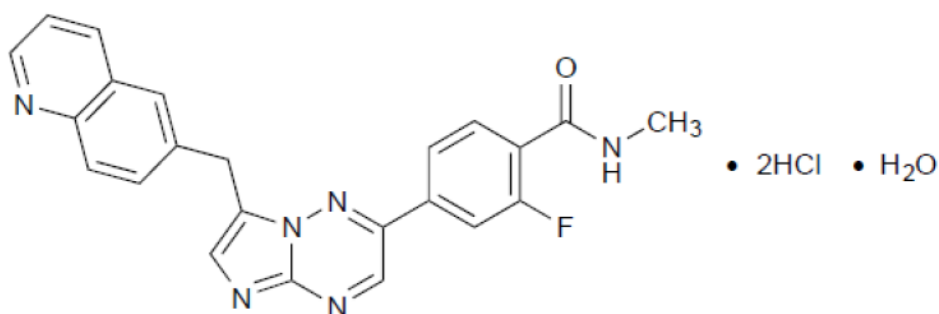
令和2年5月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] タブレクタ錠 150 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] カプマチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年12月12日
[剤形・含量] 1錠中にカプマチニブ塩酸塩水和物をカプマチニブとして150 mg 又は 200 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{23}H_{17}FN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

分子量: 503.36

化学名:

(日 本 名) 2-フルオロ-N-メチル-4-{7-[(キノリン-6-イル)メチル]イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル}ベンズアミド 二塩酸塩一水和物

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

[特 記 事 項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 438 号、令和元年 5 月 30 日付け薬生薬
審発 0530 第 12 号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、肝機能障害、間質性肺疾患、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎及び光線過敏症について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

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

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告（1）

令和2年4月3日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕	タブレクタ錠 150 mg、同錠 200 mg
〔一 般 名〕	カプマチニブ塩酸塩水和物
〔申 請 者〕	ノバルティスファーマ株式会社
〔申請年月日〕	令和元年 12 月 12 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にカプマチニブ塩酸塩水和物（無水物として）を 176.55 mg 又は 235.40 mg（カプマチニブとして 150 mg 又は 200 mg）を含有する錠剤
〔申請時の効能・効果〕	MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
〔申請時の用法・用量〕	通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減量する。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	26
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	34
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	61
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	61

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

QbD の手法を利用した品質リスクアセスメントに基づく製造工程パラメータの許容範囲の検討等が行われ、品質の管理戦略が構築されている。

重要工程は、①[]を行う工程及び②[]を得る工程とされ、各反応工程において、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び粉末 X 線回折測定法）、純度試験〔重金属（誘導結合プラズマ質量分析法）、類縁物質（LC）、[]（LC）、[]（GC）及び[]（GC）〕、水分、強熱残分、微生物限度、粒子径及び定量法（LC）が設定されている。

なお、審査の過程において、塩酸含量が設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケールロット： 3 ロット	25℃	60%RH	二重のポリエチレン 袋＋金属ドラム	36 カ月
加速試験		40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これを金属ドラムに入れて[]で遮光して保存するとき、[]カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬（無水物として）176.55 又は 235.40 mg（カプマチニブとして 150 又は 200 mg）を含む有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、D-マンニトール、クロスボビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、[]、[]、[]（[]mg 錠のみ）及び[]（[]mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、第 1 混合、[]造粒、第 1 篩過、乾燥、第 2 篩過、第 2 混合、最終混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。
- []及び[]に対する RTRT の適用。

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[]	[]
[]	[]
[]	[]

████████	████████
████████	████████
████████	████████
████████	████████
████████	████████

重要工程は████████工程とされ、████████工程、████████工程、████████工程、████████工程、████████工程及び████████工程において工程管理が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外吸収スペクトル及びLC）、純度試験（類縁物質（LC））、水分、製剤均一性（含量均一性試験（LC））、溶出性（紫外可視吸光度測定法）及び定量法（LC）が設定されている。

████████及び████████について、RTRT が製剤の出荷判定試験として設定され、工程管理試験として以下のとおり実施される。

- ██████工程において得られた██████を試料とし、NIR 測定法により、████████を行うとともに、████████を行い、試料数に応じた████████に係る判定を行う。

なお、①████████、②装置の不具合等で██████測定法により████████及び████████を評価できない場合、③████████する場合等においては、規格及び試験方法として設定された████████及び████████が実施され、出荷の可否を判断する。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表3のとおりである。150 mg 錠の長期保存試験ではブラケットティング法が適用されている。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット（スケール）	温度	湿度	保存形態	保存期間
██████mg	長期保存試験	1 ロット ██████	25℃	60%RH	PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）	36 カ月
	加速試験	2 ロット ██████	40℃	75%RH		6 カ月
150 mg	長期保存試験	3 ロット ██████	25℃	60%RH		██████カ月
	加速試験		40℃	75%RH		6 カ月
200 mg	長期保存試験	1 ロット ██████	25℃	60%RH		36 カ月
	加速試験	2 ロット ██████	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、150 及び 200 mg 錠の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン及びアルミニウム箔）に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、150 mg 錠の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤であるポリエチレングリコールが含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、ポリエチレングリコールの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、ポリエチレングリコールについて、提出された資料に基づき、今回の使用量における安全性上の問題はないと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬及び本薬の代謝物の投与量及び濃度は、遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼに対する結合親和性（CTD 4.2.1.2-4、4.2.1.2-5）

442 種類のヒトキナーゼ（組換えタンパク）に対する本薬の結合親和性が、競合的結合試験法により検討された。その結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時のリガンド結合率¹⁾が 35%未満であったキナーゼは、MET、MET^{M1250T}、MET^{Y1235D}、ABL1^{H396P} 非リン酸化型、AXL、CDK11、IRAK1、PIP5K2C 及び YSK4 であり、それらに対する本薬の K_D 値は表 4 のとおりであった。

表 4 各種キナーゼに対する本薬の結合親和性

キナーゼ	K_D 値 (nmol/L)	キナーゼ	K_D 値 (nmol/L)
MET	0.23、0.38	CDK11	5,700、5,700
MET ^{M1250T} *1	0.41、0.97	IRAK1	450、550
MET ^{Y1235D} *2	0.4、0.67	PIP5K2C	>10,000、>10,000
ABL1 ^{H396P} *3 非リン酸化型	3,100、3,200	YSK4	1,800、2,400
AXL	840、1,400		

n=2（個別値）、*1：1,250 番目のメチオニンがスレオニンに置換、*2：1,235 番目のチロシンがアスパラギン酸に置換、*3：396 番目のヒスチジンがプロリンに置換

3.1.2 MET のリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3）

MET（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ビオチン標識した基質を用いた HTRF 法により検討された。その結果、本薬の IC_{50} 値は、表 5 のとおりであった。

¹⁾ 各種キナーゼに対して陰性対照（100%DMSO）及び陽性対照添加時のリガンド結合率をそれぞれ 100%及び 0%としたときの相対値として算出された。

表 5 野生型及び変異型 MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
MET	17	0.13±0.05
MET ^{H1094Y} *1	2	0.28、0.31
MET ^{L1195V} *2	2	664、808
MET ^{Y1230C} *3	2	717、1651
MET ^{Y1235D} *4	2	13、14

平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値、*1：1,094 番目のヒスチジンがチロシンに置換、*2：1,195 番目のロイシンがバリンに置換、*3：1,230 番目のチロシンがシステインに置換、*4：1,235 番目のチロシンがアスパラギン酸に置換

ヒト NSCLC 由来 A549、H441、H596 及び H1437 細胞株、ヒト胃癌由来 SNU-5 細胞株並びにヒト腎癌 786-O 細胞株を用いて、MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法又はウェスタンブロット法により検討された。その結果、各細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞株における MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A549	NSCLC	1	0.7
H441		2	0.63、0.7
H596		2	0.21、0.56
H1437		1	0.6
SNU-5	胃癌	28	1.1±0.4
786-O	腎癌	2	0.48、0.64

平均値±標準偏差、n=1 及び 2 の場合は個別値

ヒト MET（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬、M8、M16 及び M18（本薬の代謝物、4.3 参照）の阻害作用が、蛍光標識基質を用いた移動度シフト法により検討された。その結果、本薬及び本薬の各代謝物の IC₅₀ 値は、表 7 のとおりであった。

表 7 MET のリン酸化に対する本薬、M8、M16 及び M18 の阻害作用

	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
本薬	1.5、1.8
M8	32、41
M16	>10,000、>10,000
M18	13、13

n=2（個別値）

3.1.3 MET シグナル伝達に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

SNU-5 細胞株を用いて、MET 及び MET の下流シグナル分子（ERK1/2、AKT、FAK、GAB1 及び STAT3/5）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、MET 及び MET の下流シグナル分子のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vivo*（CTD 4.2.1.1-5）

METex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者由来 LU5381 腫瘍組織片を皮下移植した NOD/SCID マウス（5 例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が約 168 mm³ に達した時点（第 1 日）から本薬 20 mg/kg が BID で 6 日間経口投与された。その結果、第 6 日目において、対照（0.05%ポリソルベート 80 含有 0.25%メチルセルロース）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図 1）。

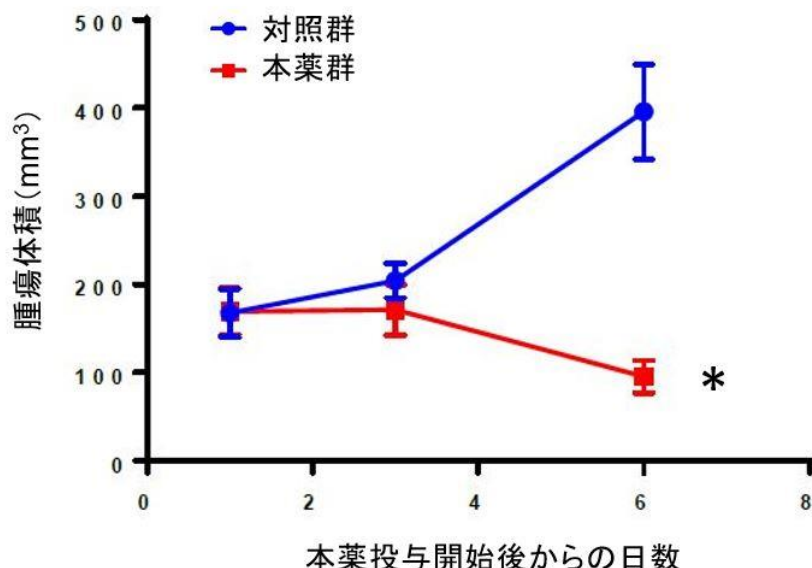


図1 LU5381細胞株を皮下移植したNOD/SCIDマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
各群 n=5、平均値±標準誤差、*：対照群に対して p<0.05 (multiple t-test)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-2、4.2.1.2-6)

156種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値が 10 µmol/L 未満であった受容体等は VMAT2、AT1 受容体、PDE3、PDE4D 及びアセチルコリンエステラーゼであり、それぞれ IC₅₀ 値は、表 8 のとおりであった。

表 8 受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する本薬の阻害作用

	n	IC ₅₀ 値 (µmol/L)
VMAT2	1	2.0
AT1 受容体	1	4.4
PDE3	3	4.7
PDE4D	1	5.1
アセチルコリンエステラーゼ	1	5.7

幾何平均値、n=1 の場合は個別値

127種類の受容体、トランスポーター、イオンチャネル及び酵素に対する M16 の阻害作用が検討された。その結果、M16 の IC₅₀ 値が 10 µmol/L 未満であった受容体等は、ドーパミントランスポーター、BSEP、ベンゾジアゼピン受容体、PDE3A、VMAT2、及びセロトニントランスポーターであり、M16 の IC₅₀ 値 (n=1、個別値) は、それぞれ 0.25、1.5、5.7、4.6、6.8 及び 7.5 µmol/L であった。

申請者は、上記の受容体等に対する本薬及び M16 の IC₅₀ 値が、臨床での推奨用量 (400 mg BID) における血漿中非結合形本薬及び M16 の C_{max} (それぞれ 0.464 及び 0.028 µmol/L)²⁾ を上回る濃度であったこと等を考慮すると、上記の受容体等に対する本薬又は M16 の作用が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

²⁾ 国際共同第Ⅱ相試験 (A2201 試験) において、本薬 400 mg を BID で経口投与した際の本薬及び M16 の C_{max,ss} (それぞれ 11.6 及び 2.80 µmol/L) (4.5.1 参照) に基づき算出された。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (10 例/群) に本薬 120 mg/kg が単回経口投与され、一般状態、行動等に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬3、10及び30 $\mu\text{mol/L}$ におけるhERGカリウム電流の阻害率は、それぞれ 13.7 ± 0.3 、 36.7 ± 0.9 及び $60.6 \pm 1.5\%$ (平均値 $\pm$ 標準誤差、 $n=3$) であり、 IC_{50} 値は $18.7 \mu\text{mol/L}$ であった。また、いずれの濃度においても、対照 (0.3%DMSO含有HEPES緩衝生理食塩液³⁾) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた ($p<0.05$ 、Dunnettの多重比較検定)。

3.3.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-4)

カンクイザル (3 例/群) に本薬 30、75 又は 150 mg/kg が単回経口投与され、血圧 (平均動脈圧、収縮期血圧、拡張期血圧等)、心拍数及び心電図 (PR 間隔、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc 間隔、QA 間隔等) に対する本薬の影響が検討された。その結果、いずれの用量においても本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

ラット (5 例/群) に本薬 120 mg/kg が単回経口投与され、呼吸機能 (1 回換気量、呼吸数及び分時換気量) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及び METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対する有効性について、以下のように説明している。

METex14 には、MET のユビキチン化に関わる重要な部位がコードされており (Cancer Res 2006; 66: 283-9)、METex14 スキッピング変異が生じると、ユビキチン化を介したタンパク分解が抑制され、MET の変異タンパクが細胞内に蓄積することにより、下流のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (Lung Cancer 2015; 90: 590-7)。また、下記の点等を考慮すると、METex14 スキッピング変異は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であることが示唆されている。

- METex14 スキッピング変異は、MET を介したシグナル伝達経路を亢進させることに加えて、当該変異と癌抑制遺伝子である p53 遺伝子の欠損によって肺腺癌を生じること等から、METex14 スキッ

³⁾ 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1.0 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES 及び 10 mmol/L グルコース。

ピング変異は腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与していること（Cancer Res 2017; 77: 4498-505 等）。

本薬は MET 及びその下流のシグナル伝達分子（ERK1/2、AKT 等）のリン酸化を阻害し（3.1.2 及び 3.1.3 参照）、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示した（3.1.4.1 参照）。

以上より、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット、サル等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

なお、本項では、特に記載のない限り、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雄性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与又は ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 9）。本薬を経口投与した際の BA は、100%超であった。

表 9 本薬の PK パラメータ（雄性ラット、単回静脈内又は経口投与）

投与量 (投与経路)	n	C _{max} (µg/mL)	t _{max} [*] (h)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (L/kg)
3 mg/kg (静脈内)	3	2.27±0.155	0.0830 (0.0830, 0.0830)	1.58±0.111	1.42±0.0929	1.97±0.128	1.73±0.203
10 mg/kg (経口)	3	0.850±0.173	0.250 (0.250, 0.500)	5.90±1.50	—	—	—

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄サルに、本薬 10、30 又は 75 mg/kg⁴⁾ を QD で 13 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された（表 10）。検討された用量範囲において、本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）は概ね用量に比例して増加した。反復投与に伴う本薬の曝露量の明確な増加は認められなかった。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。

4) 塩酸塩水和物換算量。

表 10 本薬の PK パラメータ（雌雄サル、13 週間反復経口投与）

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (μg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{24h} (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	10	4	1.94 ±0.422	2.43 ±1.90	0.750 ±0.500	1.63 ±1.65	8.77 ±3.00	5.51 ±2.06
	30	4	7.36 ±4.65	7.79 ±6.07	1.00 ±0.580	1.25 ±0.500	32.6 ±7.93	21.4 ±5.85
	75	6	19.0 ±4.87	14.5 ±4.30	1.33 ±0.410	1.42 ±1.36	107 ±26.6	74.3 ±24.6
87	10	4	1.56 ±0.405	2.21 ±0.597	1.63 ±1.65	0.500*	7.10 ±0.866	7.31 ±0.776
	30	4	7.20 ±4.22	5.43 ±2.46	2.88 ±3.45	0.750 ±0.500	42.3 ±10.2	23.4 ±4.97
	75	6	18.6 ±6.87	15.1 ±3.40	1.50*	1.17 ±0.520	119 ±17.5	79.3 ±14.9

平均値±標準偏差、*：標準偏差は算出せず

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 50 μmol/L の $P_{app\ A \rightarrow B}$ は 25.1×10^{-6} cm/秒であった。申請者は、低膜透過性のナドロール 50 μmol/L 及び高膜透過性のメトプロロール 50 μmol/L の $P_{app\ A \rightarrow B}$ は、それぞれ 0.61×10^{-6} 及び 14×10^{-6} cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雄性有色ラット及び雄性アルビノラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより、放射能の組織分布が検討された。その結果、有色ラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 1 時間後までに最高値を示した。有色ラットにおいて、胃粘膜（非胃底部）、脈絡膜、膵臓、胆管、ぶどう膜及び網膜、膀胱壁並びに肝臓における組織中放射能濃度の最大値（それぞれ 186、139、122、114、100、100 及び 59.2 nmol/g）は、血液中放射能濃度の最大値（7.66 nmol/g）と比較して特に高値を示した。アルビノラットにおける放射能の組織分布は、脈絡膜、ぶどう膜、有色毛、膵臓及び有色皮膚を除き、有色ラットと同様であった。脈絡膜における組織中放射能濃度の最高値は、アルビノラット（0.135 nmol/g 以下）と比較して有色ラット（139 nmol/g）で顕著に高かった。また、脈絡膜における組織中放射能濃度は、アルビノラットでは投与 168 時間後に定量下限未満となった一方、有色ラットでは投与 168 時間後に 31.8 nmol/g であった。以上より、申請者は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆された旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、イヌ及びサルの血漿と本薬又はヒトの血漿と ^{14}C 標識体をインキュベートすることにより、本薬の血漿タンパク結合が検討された⁵⁾。その結果、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ 3.3～5.3、3.8～5.2、14～20.4、2.6～3.4 及び 3.71～4.42% であった。

⁵⁾ マウス、ラット、イヌ及びサルの血漿と本薬（1～10 μmol/L）を 37℃で 2 時間インキュベートし、平衡透析法により検討された。ヒトの血漿と ^{14}C 標識体（100～10,000 ng/mL）を 37℃で 1 時間インキュベートし、限外濾過法により検討された。

ラット、サル及びヒトの血漿と M16（酸化体）（300～3,000 ng/mL）を 37℃で 1 時間インキュベートし、限外濾過法により、M16 の血漿タンパク結合が検討された。その結果、ラット、サル及びヒトにおける M16 の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲でそれぞれ 0.34～0.37、1.46～1.68 及び 0.42～0.51%であった。

ヒト血清アルブミン（40 g/L）、ヒト α 1-酸性糖タンパク（1 g/L）、 γ -グロブリン（12 g/L）又はリポタンパク⁶⁾ と本薬（10～10,000 ng/mL）を 37℃で 1 時間インキュベートし、限外濾過法により、本薬のヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖タンパク、 γ -グロブリン及びリポタンパクに対する結合が検討された。その結果、ヒト血清アルブミン、ヒト α 1-酸性糖タンパク、 γ -グロブリン及びリポタンパクとインキュベートした際の本薬の結合率は、それぞれ 91.8～93.7、44.1～55.7、58.7～65.3 及び 70.5～74.2%であった。以上より、申請者は、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミンに結合すると考える旨を説明している。

4.2.3 血球移行性

ラット、イヌ又はサルの血液と本薬、ヒトの血液と ¹⁴C 標識体を 37℃で 1 時間インキュベートすることにより、本薬の血球移行性が検討された⁷⁾。その結果、ラット、イヌ及びサルにおける本薬の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.1、7.9 及び 1.4 であった。一方、ヒトにおける血液/血漿中放射能濃度比は、¹⁴C 標識体 10～1,000 ng/mL で 1.44～1.62 であった。以上より、申請者は、いずれの動物種においても本薬は主に血球に分布すると考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児に対する催奇形性等が認められていること（5.5 参照）から、本薬は胎盤を通過し、胎児に移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と ¹⁴C 標識体（10 μ mol/L）を 37℃で 6 時間インキュベートすることにより、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても M4、M5、M8、M16 及び M21（いずれも酸化体）、M13（カルボン酸体）、並びに M14（C-水酸化体）及び M24（N-酸化及び C-水酸化体）が検出された。その他、ヒトにおいて M1（N-グルクロン酸抱合体）、M10（水素化及び C-水酸化体）、M17（C-水酸化体）、M18（N-脱メチル体）及び M26（水素化体）が検出された。

申請者は、下記の結果等から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A4 及び AO が関与すると考える旨を説明している。

⁶⁾ HDL（3.9 g/L）、LDL（3.6 g/L）及び VLDL（1.3 g/L）が用いられた。

⁷⁾ ラット、イヌ及びサルの検討では本薬（3 μ mol/L）、ヒトの検討では ¹⁴C 標識体（10～10,000 ng/mL）を用いて検討された。ヒトの検討において、¹⁴C 標識体 10,000 ng/mL をインキュベートした際の血液/血漿中放射能濃度比は 0.873 であった。

- 遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、1B1、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、2J2、3A4、3A5、4A11、4F2、4F3B 及び 4F12) 又は FMO 分子種 (1、3 及び 5) と ^{14}C 標識体 ($5\text{ }\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下、 37°C で 5 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率は、CYP1A1 及び 3A4 存在下でそれぞれ 76.9 及び 72.7%であった。なお、検討された他の CYP 及び FMO 分子種の存在下における本薬の残存率は 99~100%であった。
- NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソームと ^{14}C 標識体 ($10\text{ }\mu\text{mol/L}$) を CYP 分子種選択的阻害剤⁸⁾ 及び FMO 分子種非選択的阻害剤 (メチマゾール) の存在下又は非存在下において、 37°C で 5 分間インキュベートした。その結果、本薬の代謝物の生成は、CYP3A 阻害剤の存在下で、92%⁹⁾ 阻害された。なお、検討された他の分子種に対する阻害剤存在下における、本薬の代謝物生成阻害率は最大 9%であった。
- ヒト肝細胞質と ^{14}C 標識体 ($8\text{ }\mu\text{mol/L}$) を AO 阻害剤¹⁰⁾ 及び XO 阻害剤 (アロプリノール) の存在下又は非存在下において、 37°C で 120 分間インキュベートした。その結果、M16 の生成は、AO 阻害剤及び XO 阻害剤の存在下で、それぞれ 100%¹¹⁾ 及び 26%阻害された。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術の雄性ラットに① ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与又は② ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与、並びに胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットに ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された①投与 8 時間後及び②投与 24 時間後の血漿中には、主に未変化体、M8 及び M16 が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ① 50.6、8.54 及び 23.2%、並びに②33.4、8.09 及び 33.1%)。
- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された投与 48 時間後の尿中には、主に M8 及び M16 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ①0.78 及び 0.82%、並びに②0.93 及び 1.77%)。
- 胆管カニューレ未施術の雄性ラットから採取された投与 48 時間後の糞中には、主に M8、M13 及び M16 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ①11.4、16.8 及び 20.7%、並びに②11.3、15.5 及び 17.5%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 8 時間後の胆汁中には、主に M13、M16、M22、M24 及び M25 が認められた (投与放射能に対する割合は、それぞれ 15.8、6.58、4.07、3.71 及び 6.33%)。

雄性サルに① ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与又は② ^{14}C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- ①投与 7 時間後及び②投与 10 時間後までの血漿中には、主に未変化体、M8 及び M16 が認められた (血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①54.3、13.7 及び 13.4%、並びに②42.5、22.8 及び 13.5%)。

⁸⁾ CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害剤として、それぞれフラフィリン、モンテルカスト、サルファフェナゾール、チクロピジン、キニジン及びジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムが用いられた。CYP3A の阻害剤として、ケトコナゾール又はアザムリンが用いられた。

⁹⁾ CYP3A 阻害剤としてアザムリンを用いた際の値。

¹⁰⁾ AO 阻害剤としてラロキシフェン、メナジオン、イソバニリン又はヒドララジンが用いられた。

¹¹⁾ AO 阻害剤としてラロキシフェンを用いた際の値。

- 投与 72 時間後までの糞中には、主に未変化体、M8 及び M16 が認められた（投与放射能に対する割合は、それぞれ①5.28、6.21 及び 24.8%、並びに②6.59、12.6 及び 18.8%）。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未手術の雄性ラットに①¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①5.71 及び 88.6%、並びに②7.82 及び 86.4%であった。
- 胆管カニューレ挿入手術後の雄性ラットに ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与した際の投与 24 時間後までの放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 12.1、9.23 及び 66.3%であった。
- 雄性サルに①¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与又は②¹⁴C 標識体 30 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ①7.92 及び 77.4%、並びに②9.67 及び 72.0%であった。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量（遊離塩基）：412.43、膜透過性（4.1.3 参照））等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬及び M16 による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の①本薬及び M16 の $C_{max,ss}$ （それぞれ 11.6 及び 2.80 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾）及び②消化管における本薬濃度の推定値（3,879 $\mu\text{mol/L}$ ）に加えて、下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時に、本薬による CYP2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害、M16 による CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による CYP1A2、2C8 及び 3A の阻害、並びに M16 による CYP3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- NADPH 存在下、ヒト肝ミクロソームと本薬（0.39～100 $\mu\text{mol/L}$ ）又は M16（0.23～60 $\mu\text{mol/L}$ ）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A）の各基質¹³⁾とインキュベートした。その結果、本薬は CYP1A2、2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、

¹²⁾ 国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）において、本薬 400 mg を BID で経口投与した際の $C_{max,ss}$ の値。

¹³⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質として、それぞれフェナセチン、クマリン、ブプロピオン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、ブフラロール及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。CYP2C8 の基質として、本薬に関する検討ではパクリタキセル、M16 に関する検討ではアモジアキンが用いられた。

IC₅₀ 値はそれぞれ 20、1.7、7.6、11.3 及び 9.9¹⁴⁾ µmol/L であった。また、M16 は CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 48、3.6、9.7、57 及び 26¹⁵⁾ µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M16 は明確な阻害作用を示さなかった。

- ヒト肝ミクロソームと本薬 (1.56~100 µmol/L¹⁶⁾) 又は M16 (0.75~60 µmol/L¹⁷⁾) を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種 (1A2、2C9、2D6 及び 3A) の基質¹⁸⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬の時間依存的な阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 及び 3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、K_i 値はそれぞれ 18.5 及び 13.2 µmol/L であった。また、M16 は CYP3A の基質の代謝に対して時間依存的な阻害作用を示し、K_i 値は 104 µmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び M16 は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬及び M16 による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。

①下記の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬及び M16 の C_{max,ss} (それぞれ 11.6 及び 2.80 µmol/L¹²⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び M16 による CYP1A2、2B6、2C9 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (1~100 µmol/L) 又は M16 (1~12 µmol/L) 存在下で 2 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6、2C9 及び 3A4) の mRNA 発現量及び酵素活性が検討された。その結果、本薬は、CYP2B6、2C9 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、それぞれの陽性対照¹⁹⁾ の 53~111、15~59 及び 22~58%の誘導作用を示した。また、本薬における CYP2B6 及び 2C9 の酵素活性は、それぞれの陽性対照¹⁵⁾における誘導作用の 12~69 及び 35~75%であった。一方、本薬は CYP1A2 の mRNA 発現及び酵素活性、並びに CYP3A の酵素活性に対して明確な誘導作用を示さなかった。また、検討された CYP 分子種の mRNA 発現及び酵素活性に対して、M16 は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び M16 によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のよう

に説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、BCRP、MRP2、OATP、OAT 及び OCT の基質ではなく、P-gp の基質であることが示唆された。

¹⁴⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。

¹⁵⁾ CYP3A の基質としてミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。

¹⁶⁾ CYP1A2 及び 2D6 の検討は 3.13~100 µmol/L、2C9 及び 3A の検討は 1.56~50 µmol/L で行われた。

¹⁷⁾ CYP1A2、2C9 及び 2D6 の検討は 0.75~24 µmol/L、3A の検討は 1.88~60 µmol/L で行われた。

¹⁸⁾ CYP1A2、2C9、2D6 及び 3A の基質として、それぞれフェナセチン、ジクロフェナク、プフラロール及びミダゾラムが用いられた。

¹⁹⁾ CYP1A2 の陽性対照としてナフトフラボン (10 µmol/L)、CYP2B6、2C9 及び 3A の陽性対照としてフェノバルビタール (1,000 µmol/L) 及びリファンピシン (0.1~20 µmol/L) が用いられた。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した本薬 (0.4 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の PS_{app} は、検討された濃度範囲において、P-gp 阻害剤²⁰⁾ 非存在下及び存在下でそれぞれ 0.51 及び 1.18²¹⁾ $\mu\text{L/min/mg}$ であった。
- P-gp 及び MRP2 を欠損させた Caco-2 細胞株を用いて、BCRP を介した本薬 (0.58~56.0 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は、検討された濃度範囲において、BCRP 阻害剤 (Ko143、1 $\mu\text{mol/L}$) 非存在下及び存在下でそれぞれ 0.5~1.3 及び 1.3²²⁾ であった。
- ヒト MRP2 を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、MRP2 を介した本薬 (1~100 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の PS_{app} について、AMP 存在下と ATP 存在下との間で明確な差異は認められなかった。
- ヒト肝細胞を用いて、OATP、OAT 及び OCT を介した本薬 (1~25 $\mu\text{mol/L}$) の細胞内への取込みが検討された。その結果、本薬の細胞内への取込みは、検討された濃度範囲において、各トランスポーター阻害剤²³⁾ 非存在下及び存在下で明確な差異は認められなかった。

また、本薬を申請用法・用量で投与した際の①本薬及び M16 の $\text{C}_{\text{max,ss}}$ (それぞれ 11.6 及び 2.80 $\mu\text{mol/L}$ ¹²⁾) 及び②消化管における本薬濃度の推定値 (3,879 $\mu\text{mol/L}$) に加えて、③下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害、M16 による P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1 及び OAT3 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の阻害、並びに M16 による MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP 又は MRP2 を発現させた MDCK II 細胞株、ヒト BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を介した各トランスポーターの基質²⁴⁾ の輸送に対する本薬 (0.2~100 $\mu\text{mol/L}$ ²⁵⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OCT1、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 12.0、16.4、70.9、11.4、6.5、6.2、38.5、20.3、39.5、68.2、0.28 及び 0.29 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、本薬は OCT2 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

²⁰⁾ P-gp 阻害剤として、Cyclosporin A (10 $\mu\text{mol/L}$) 及び LY335979 (1 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²¹⁾ LY335979 を用いた際の値。

²²⁾ 本薬 0.74 $\mu\text{mol/L}$ を用いた際の値。

²³⁾ OATP 阻害剤としてリファンピシン (20 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 阻害剤としてアトルバスタチン (10 $\mu\text{mol/L}$)、OAT 阻害剤としてパラアミノ馬尿酸 (3000 $\mu\text{mol/L}$) 及び OCT 阻害剤としてテトラエチルアンモニウム (3000 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁴⁾ P-gp、BCRP、MRP2、BSEP 及び OAT1 の基質としてそれぞれ ³H 標識ジゴキシン (1 $\mu\text{mol/L}$)、¹⁴C 標識 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (1 $\mu\text{mol/L}$)、¹⁴C 標識バルサルタン (5 $\mu\text{mol/L}$)、³H 標識タウロコール酸 (0.25 $\mu\text{mol/L}$) 及び ³H 標識シドフォビル (1 $\mu\text{mol/L}$)、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識エストラジオール-17 β -グルクロニド (1 $\mu\text{mol/L}$)、OAT3 及び OATP2B1 の基質として ³H 標識エストロン硫酸塩 (1 及び 5 $\mu\text{mol/L}$)、並びに OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ³H 標識 N-methyl-4-phenylpyridinium iodide (0.025 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²⁵⁾ BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 の検討は 0.2~150 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP2B1 の検討は 0.2~125 $\mu\text{mol/L}$ 、MRP2、BSEP 及び MATE1 の検討はそれぞれ 5~160、0.5~300 及び 0.01~10.0 $\mu\text{mol/L}$ 、並びに OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 及び MATE2-K の検討は 0.1~100 $\mu\text{mol/L}$ で行われた。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP を発現させた MDCK II 細胞株、ヒト MRP2 又は BSEP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、P-gp、BCRP、MRP2、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 及び MATE2-K を介した各トランスポーターの基質²⁶⁾ の輸送に対する M16 (0.05~100 µmol/L²⁷⁾) の阻害作用が検討された。その結果、M16 は BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.3、3.3、14.6、94.7、28.0、0.38 及び 0.63 µmol/L であった。一方、M16 は P-gp、BCRP、MRP2、OCT2 及び OAT3 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと（4.2.1 参照）から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- サルを用いた 4 及び 13 週間反復投与毒性試験において、メラニン含有組織である眼及び皮膚の毒性所見は認められなかったこと（5.2 参照）。
- 国際共同第 II 相試験（A2201 試験）において、眼障害、並びに皮膚及び皮下組織障害に関連する有害事象として、流涙増加（1.2%、4/334 例）、そう痒症（9.0%、30/334 例）等が認められたものの、有害事象の多くは Grade 2 以下であり、臨床上的特段の懸念は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された。

- 本薬は P-gp の基質となること（4.5.3 参照）。
- 本薬は及び M16 は MATE1 及び MATE2-K を阻害すること（4.5.3 参照）。

申請者は、本薬及び M16 の上記の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、当該代謝酵素及びトランスポーターの基質又は阻害剤が併用投与された患者は限定的であること

²⁶⁾ P-gp、BCRP、BSEP、OAT1 及び OAT3 の基質としてそれぞれ ³H 標識ジゴキシン（1 µmol/L）、¹⁴C 標識 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine（2 µmol/L）、³H 標識タウロコール酸（0.25 µmol/L）、³H 標識シドフォビル（1 µmol/L）、³H 標識エストロン硫酸塩（1 µmol/L）、OATP1B1、OATP1B3 及び MRP2 の基質として ³H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド（0.1 及び 50 µmol/L）、並びに OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として ³H 標識 N-methyl-4-phenylpyridinium iodide（0.025 µmol/L）用いられた。

²⁷⁾ BSEP の検討は 0.05~200 µmol/L で行われた。

等から評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、海外第Ⅰ相試験（X2102 試験、A2103 試験、A2105 試験及び A2108 試験）及び国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）において、本薬と P-gp 阻害剤、又は MATE1 若しくは MATE2-K の基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、P-gp、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報を医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集する必要があると判断した。

なお、下記の内容については 6.2.3 及び 6.R.2 項に記載する。

- 本薬の代謝には主に CYP3A4 が関与すること（4.3.1 参照）。
- 本薬が CYP1A2 及び 2C8 を阻害し、本薬及び M16 が CYP3A を阻害すること（4.5.1 参照）。
- 本薬が CYP3A を誘導すること（4.5.2 参照）。
- 本薬が P-gp 及び BCRP を阻害すること（4.5.3 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、光安全性試験、皮膚感作性試験、毒性発現機序等に関する試験及び不純物の毒性試験の成績が提出された。

本項では、特に記載のない限り、本薬は *in vivo* 試験では 0.5%メチルセルロース水溶液、*in vitro* 試験では DMSO に溶解して用いられており、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基（無水物）換算量で記載する。

5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット及びカニクイザルを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施された（表 11）。その結果、本薬の概略の致死量はマウス及びカニクイザルで 600 mg/kg 超、雌性ラットで 50～300 mg/kg であった。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	0、100、300、600	≥300：一過性の活動性低下 600：摂餌量減少	>600	4.2.3.1.1 参考
雌 ラット (CrI:WI (Han))	経口	0 ^{a)} 、50、300、2,000	死亡又は瀕死：≥300 ≥50：円背位、立毛 ≥300：嗜眠、努力性呼吸、眼 瞼下垂等	50～300	4.2.3.1.2
雌雄 カニクイザル	経口	20、50、150、600	なし	>600	4.2.3.1.3 参考

a) プロピレングリコールのみを投与

5.2 反復投与毒性試験

マウス（8日間）、ラット（4及び13週間）及びカニクイザル（4及び13週間）を用いた本薬の反復投与毒性試験が実施された（表12）。その結果、中枢神経系（ラット）、肝臓（マウス、ラット及びカニクイザル）、脾臓（ラット及びカニクイザル）及び腎臓（カニクイザル）に本薬投与の影響が認められた。

ラット及びカニクイザルを用いた13週間反復投与毒性試験における無毒性量（①雄性ラット：40 mg/kg/日、②雌性ラット：20 mg/kg/日、③雄性カニクイザル：30 mg/kg/日、④雌性カニクイザル：30 mg/kg/日）における本薬の曝露量（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）は、それぞれ①23.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 118 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、②17.1 $\mu\text{mol/L}$ 及び 94.4 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、③17.5 $\mu\text{mol/L}$ 及び 102.6 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ 、④13.2 $\mu\text{mol/L}$ 及び 56.7 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であり、臨床曝露量²⁸⁾と比較して、それぞれ①1.6倍及び0.9倍、②1.2及び0.7倍、③1.2倍及び0.8倍、④0.9倍及び0.4倍であった。

表12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (CD-1)	経口	8日間 (QD)	0、100、300、600	死亡又は瀕死：600（雌10/15例） ≥100：摂餌量減少、白血球数・リンパ球数・好酸球数減少、AST・ALT・SDH・ALP・ビリルビン増加、胃腸管内黄色物質貯留、脾臓重量減少、脾臓腺房細胞空胞化・アポトーシス等 ≥300：下腹部被毛の湿潤・汚れ、嗜眠、体温低下、粗毛、身震い、体重増加抑制、網状赤血球数減少、クレアチニン増加、総蛋白減少、肝重量増加、リンパ系器官アポトーシス、肝臓小葉中心性肝細胞肥大等 600：顔面・眼・口周囲被毛の湿潤/汚れ、閉眼/半眼、糞量減少/無便等	<100	4.2.3.2.1 参考
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	4週間 (QD) ＋ 4週間休薬	雄：0、20、60、120 雌：0、10、30、60	死亡又は瀕死：120（雄：12/15例 ^{a)} 、60（雌：8/15例 ^{a)} ） ≥20/10 ^{b)} ：血清アルブミン・総タンパク減少、血清ALP・ALT増加等 ≥60/30 ^{b)} ：口腔周囲透明物質付着、血清ビリルビン・AST・コレステロール・トリグリセリド ^{c)} 増加、脾臓腺房細胞空胞化・アポトーシス等 120/60 ^{b)} ：黄色/赤色透明物質被毛付着、皮膚緊張低下、削瘦、持続性振戦、痙攣、赤色鼻汁、体重・摂餌量減少 ^{d)} 、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット増加 ^{d)} 、網状赤血球数減少 ^{d)} 、白血球数・単球数・好塩基球数増加 ^{e)} 、血清尿素窒素・クレアチニン増加 ^{e)} 、血清リン・アミラーゼ・グルコース増加、脳（視床）白質空胞化等 回復性：血清ビリルビンを除き ^{f)} 、回復性あり	雄：60 雌：30	4.2.3.2.5
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	13週間 (QD) ＋ 13週間休薬	雄：0、20、40、60、90 雌：0、10、20、30、45	死亡又は瀕死：雄：20（1/23例 ^{g)} 、60（2/23例）、90（8/23例 ^{h)} ；雌：30（2/23例 ⁱ⁾ 、45（8/23例 ^{h)} ） ≥40/20 ^{b)} ：流涎、白血球数・リンパ球数増加 ^{d)} 、血清カリウム減少等	雄：40 雌：20	4.2.3.2.6

²⁸⁾ A2201試験において、日本人患者に本薬400 mgをBIDで経口投与した際の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ14.4 $\mu\text{mol/L}$ 及び131 $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$ であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				$\geq 60/30^b$: 自発運動減少 ^{d)} 、単球数・大型無染色細胞増加 ^{j)} 、血清アミラーゼ増加 ^{d)} 、脳白質・線条体(尾状核/被殻)白質の空胞化、膵臓腺房細胞のアポトーシス・空胞化等 90/45 : 振戦(間歇性・持続性)、痙攣(持続性)、体重減少等 回復性 : 回復性あり		
雌雄 カニクイザ ル	経口	4 週間 (QD) + 4 週間休薬	0、30、75、150	死亡 : 150 (雌 1/6) ^{k)} ≥ 30 : 異常色調便、膵臓腺房細胞のアポトーシス増加等 ≥ 75 : 着色尿 ^{d)} 、腎間質・尿細管多核巨細胞を伴う両染性物質沈着、血清コレステロール減少 ^{d)} 、血清カルシウム減少 ^{c)} 等 150 : 血清アミラーゼ増加等 回復性 : 腎間質・尿細管多核巨細胞を伴う両染性物質沈着を除き、回復性あり	30	4.2.3.2.8
雌雄 カニクイザ ル	経口	13 週間 (QD) + 8 週間休薬	0、10、30、75	75 : 流涎、血清アルブミン・総タンパク ^{d)} 減少、血清アミラーゼ・リパーゼ増加 ^{d)} 、肝単細胞壊死を伴う好中球浸潤 ^{d)} 等	30	4.2.3.2.9

a) 死亡又は瀕死が多発したため、雄の 120 mg/kg/日群及び雌の 60 mg/kg/日群のすべての動物(休薬群を含む)について、投与期間終了時に剖検を実施、b) 雄の用量/雌の用量、c) 雌のみ、d) 雄のみ、e) 雄の 120 mg/kg/日群の変化については血液濃縮が関連する可能性があると考えられている、f) 休薬時に、雄の 20 及び 60 mg/kg/日群で血清ビリルビンの増加が認められたものの、明確な用量相関性は認められず、毒性学的意義は不明、g) 病理組織学的検査で死因は特定されていないものの、40 mg/kg/日群で死亡が認められていないことから、本薬投与との関連はないと判断された、h) 死亡又は瀕死が多発したため、雄の 90 mg/kg/日群及び雌の 45 mg/kg/日群について、それぞれ投与 4 週目及び投与 8 週目に本薬の投与を中止した上で、半数を剖検、残りの半数を 13 週間休薬、i) 投与過誤による死亡(1/23 例)を含む、j) 60 mg/kg/日群の雄のみ、k) 休薬後 7 日目に死亡したが、各種検査の結果、死因は細菌性敗血症であり、本薬投与との関連はないと判断された

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄を用いた小核試験が実施された(表 13)。いずれの試験においても結果は陰性であり、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類			試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 ^{a)} 又は用量 ^{b)}	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる 復帰突然変異 試験	プレート法 (実験 1)	ネズミチフス菌： TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA102 、 TA97a	S9－/＋	0、1.6、8、40、200、 1,000 ^{c)} 、5,000 ^{c)}	陰性	4.2.3.3.1-1
		プレート法 (実験 2)	ネズミチフス菌： TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA102 、 TA97a	S9－	0、78.13、156.3、 312.5 、 625 、 1,250、2,500 ^{c)} 、 5,000 ^{c)}	陰性	
		プレインキュ ベーション法 (実験 2)	ネズミチフス菌： TA98 、 TA100 、 TA1535 、 TA102 、 TA97a	S9＋	0、78.13、156.3、 312.5 、 625 、 1,250、2,500 ^{c)} 、 5,000 ^{c)}	陰性	
	ほ乳類細胞を用いる染色体異常 試験		ヒト末梢血リンパ球	S9＋ (3 時間)	0、50、75 ^{c)} 、100 ^{c)}	陰性	4.2.3.3.1-2
				S9－ (3 時間)	0、50、75、100 ^{c)}	陰性	
				S9－ (20 時間)	0、75、100 ^{c)} 、150 ^{c)}	陰性	
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験 ^{c)}		雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄		雄：0、50、100、 200 雌：0、17.5、35、 70	陰性	4.2.3.2.2-1

a) µg/plate 又は µg/mL、b) mg/kg/日、c) 沈殿物が観察された

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。

申請者は、①本薬は遺伝毒性を有しないこと (5.3 参照) 及び反復投与毒性試験で雌雄生殖器に影響が認められていないこと (5.2 参照) から、本薬が雌雄の受胎能及び初期胚発生に悪影響を及ぼす可能性は低い旨を説明している。

ラット及びウサギを用いた本薬の胚・胎児発生に関する試験が実施され、ラットでは 10 mg/kg 以上、ウサギでは 5 mg/kg 以上で催奇形性が認められた (表 14)。①ラット及び②ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット及びマウスともに 1 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) は① 0.4 µmol/L 及び 4.4 µmol・h/L、② 0.1 µmol/L 及び 0.1 µmol・h/L であり、それぞれ臨床曝露量²⁸⁾ の① 0.03 及び 0.03 倍、② 0.001 及び 0.007 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6 日～17 日 (QD)	0、1、10、30	母動物： 30：体重増加抑制、摂餌量減少 胎児： ≥10：体重減少、異常胎児発現率増加、外表異常（内反手・足、異常屈曲手・足、全長にわたり細い前肢・後肢、上腕骨・尺骨関節屈曲欠如・低下）、骨格変異（舌骨・頭頂間骨不完全骨化、第 1～4 胸骨分節・第 5 胸骨分節・剣状突起変異（未骨化、不完全・異常骨化、半二分骨化・二分骨化）） 30：外表異常（小舌・舌の狭小）、骨格異常（腓骨異常骨化）	母動物：10 胎児：1	4.2.3.5.2-1
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日～20 日 (QD)	0、1、5、60	母動物：なし 胎児： 5：内臓異常（肺分葉小型・癒合） 60：体重減少、異常胎児発現率増加、外表異常（小舌・舌の狭小、異常屈曲足、内反手・足、外反手、全長にわたり細い前肢・後肢、上腕骨・尺骨関節屈曲欠如・低下）、内臓異常（肺分葉小型）、骨格異常（尺骨異常骨化、尺骨配列異常、腓骨異常骨化）、外表変異（異常屈曲手）、骨格変異（舌骨不完全骨化、第 1～6 胸骨分節変異（未骨化、不完全骨化、半二分骨化、二分骨化）、頸肋）	母動物：60 胎児：1	4.2.3.5.2-3

5.6 局所刺激性試験

経口投与製剤であることから実施されていない。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験及びマウスを用いた光感作性試験が実施され、本薬は光毒性及び光感作性を有するものと判断された（表 15）。本薬の光感作性に対する無毒性量（30 mg/kg/日）での本薬の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC_{0-24h} ）は 33.9 $\mu\text{mol/L}$ 及び 85.3 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{h}$ であり、臨床曝露量²⁸⁾の 2.4 及び 0.7 倍であった。

申請者は、臨床使用時に本薬が光過敏症を発現する可能性が否定できないことから、上記内容について添付文書等で注意喚起する旨を説明している。

表 15 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞株 Balb/c 3T3	0.10～6.4 µg/mL (紫外線照射 ^{a)} あり) 5～150 µg/mL (紫外線照射 ^{a)} なし)	光毒性あり (光刺激係数 48.2)	4.2.3.7.7-1
光感作性試験	雌性マウス (BALB/cByJ)	0、10、30、100 及び 300 mg/kg/日を 3 日間反復経口投与 ^{b)} 。投与 30 分後 に紫外線照射 ^{c)} 。4 日目に両耳介及 びリンパ節を採取し、重量測定後、リン パ節細胞数を測定。また、左眼の病 理組織学的検査を実施。	100：耳介・尾の紅斑の 頻度・程度の増加、耳 介・リンパ節重量増 加、リンパ節細胞数増 加	4.2.3.7.7-2

a) UV-A (5 J/cm²) を 1 時間照射、b) 300 mg/kg/日群の紫外線照射及び非照射群は状態悪化のため早期終了し、別途、10 mg/kg/日群を追加して評価した、c) UV-A (10 J/cm²) を 45～75 分間照射

5.7.2 皮膚感作性試験

マウスを用いた皮膚感作性試験が実施され、3%濃度以上の本薬投与により、耳介重量の増加が認められたものの、リンパ節重量及び細胞数に変化が認められなかったことから、本薬に皮膚感作性はないと判断された (表 16)。

表 16 皮膚感作性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
局所リンパ節 試験	雌性マウス (BALB/cByJ)	両耳介背部に 0 ^{a)} 、0.3、3 及び 30%濃度 の本薬を 3 日間反復塗布。4 日目に両耳 介及びリンパ節を採取し、重量測定後、 リンパ節細胞数を測定。	≥3%: 耳介重量増加が 認められたが、リンパ 節重量及び細胞数に 変化なし。	4.2.3.7.7-1

a) プロピレングリコール及び水 (7:3) のみを投与

5.7.3 毒性発現機序等に関する試験

5.7.3.1 中枢神経系に対する毒性発現機序検討試験

ラットを用いた反復投与毒性試験において、痙攣、振戦等の一般状態変化、脳又は線条体白質空胞化等の重篤な毒性が認められたこと (5.2 参照) を踏まえ、中枢神経系に対する毒性発現機序検討試験が実施された (表 17)。その結果、血漿ビタミン B6 濃度及び脳波異常は認められず、透過型電子顕微鏡学的検査において、脳空胞化が髄鞘層板の分離を特徴とする髄鞘の膨化に起因するものであることが確認されたものの、発現機序の特定には至らなかった。なお、当該試験で用いたラット (Wistar Hannover 系) 及び反復投与毒性試験で用いたラット (Sprague Dawley 系) (5.2 参照) で毒性発現に系統差が認められたものの、両系統で MET のアミノ酸配列に差が認められないことから、中枢神経系に対する影響の発現に MET は関連しないと判断されている。

表 17 中枢神経系に対する毒性発現機序検討試験

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄 ラット (Wistar Hannover)	経口	主試験：4 週間 (QD) サテライト 1： 1、3、7、14、28 日間 (QD) サテライト 2： 単回 (QD)	主試験： 0、60、90 サテライト 1： 0、90 サテライト 2： 0、30、90	≥60：体重増加量・摂取餌量減少 90：透過型電子顕微鏡検査の結果、脳の空胞化は髄鞘層板の分離を特徴とする髄鞘の膨化であることを確認。一方で、脳 Nrg1/Zeb2 遺伝子発現の減少が一過性にみられたものの、投与 24 時間後には回復。ミエリンの髄鞘形成に関与する Nrg1 type I、II 及び III 遺伝子発現、並びに NRG1 Type III タンパクの発現に影響なし。	4.2.3.7.3-1 参考

5.7.3.2 聴覚器に対する毒性発現機序検討試験

臨床試験で認められた聴力低下と本薬との関連性を検討するため、本薬の聴覚器への影響に対する毒性発現機序検討試験が実施された結果、聴覚器毒性は認められなかった（表 18）。

申請者は、本試験結果を踏まえ、臨床使用時に本薬が聴覚器に影響を及ぼす可能性は低いと判断している。

表 18 聴覚器に対する毒性発現機序検討試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雄 ラット (Sprague Dawley)	経口	6 週間 (QD) ＋ 8 週間休薬	0、60、90	死亡又は瀕死：60（5/15 例）、90（9/26 例） ≥60：脳白質の空胞化が認められた。なお、聴性脳幹反応検査、脳波、並びに中耳及び内耳の病理組織学的検査に変化なし。	4.2.3.7.3-2

5.7.3.3 腎臓で認められた結晶様物質に関する検討試験

カンクイザルを用いた 4 週間反復経口投与試験（5.2 参照）の腎臓で認められた結晶様物質に関する検討試験が実施され、当該物質はカルシウム及びリン酸塩を含む無機物からなることが確認された（表 19）。

表 19 腎臓で認められた結晶様物質に関する検討試験

試験の種類	試験方法	結果	添付資料 CTD
赤外顕微鏡を用いた検査	本薬 75 mg/kg を投与したカンクイザルの腎臓標本を用いて、赤外顕微鏡学的検査を実施	結晶様物質は有機物ではなく、リン酸塩と考えられる無機成分であることが示唆された。	4.2.3.7.3-3 参考
走査型電子顕微鏡エネルギー分散型 X 線分析装置を用いた検査	本薬 75 mg/kg を投与したカンクイザルの腎臓標本を用いて、走査型電子顕微鏡エネルギー分散型 X 線分析装置を用いて、結晶様物質の分析を実施。	結晶様物質はカルシウム及びリン酸からなる物質であり、本薬又は本薬の代謝物との関連はなし。なお、その物質の性状及び構造は不明。	4.2.3.7.3-4 参考

5.7.4 不純物の毒性試験

原薬に含まれる不純物について、ICH Q3A 及び Q3B ガイドラインの安全性確認の閾値を超える量の類縁物質A*、類縁物質B* 及び 類縁物質C* のうち、類縁物質A* 及び 類縁物質B* が添加された原薬を用いた復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験及びコメットアッセイ並びに 4 週間反復投与毒性試験が実施された（表 20 及び表 21）。その結果、染色体異常試験において構造異常等が認められたものの、小核試験及びコメットアッセイにおいて、それぞれ小核誘発性及び DNA 損傷性は認められなかったことから、類縁物質A* 及び 類縁物質B*

に遺伝毒性はないと判断され、本薬の原薬及び製剤の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。また、類縁物質C* はイヌを除く動物及びヒトで認められる代謝物（M16）と同一であり、既存の毒性試験において安全性評価が行われていることから、原薬及び製剤の規格値上限において安全性上の懸念はないと判断された。

表 20 不純物（類縁物質A*及び類縁物質B*）が添加された原薬を用いた遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> ^{a)}	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌: TA98、TA100、 TA1535、TA97a、 TA102	S9-/+	0、5、16、50、160、 500、1,600、5,000	陰性	4.2.3.7.6-1
<i>in vitro</i> ^{a)}	ほ乳類細胞を用いる 染色体異常試験	ヒト末梢血リン パ球	S9-/+ (3 時間)	0、50、70、80	陰性	4.2.3.7.6-2
			S9- (20 時間)	0、5、10、15	陽性 (15)	
			S9- (20 時間)	0、5、10、20	陽性 (20)	
<i>in vivo</i> ^{b)}	げっ歯類を用いる小 核試験及びコメット アッセイ	雌雄ラット (Sprague Dawley) 骨髄及び肝臓		0、17.5、35、70	陰性	4.2.3.7.6-3

a) 類縁物質A* ()% 及び類縁物質B* ()% を含む原薬が用いられた、b) 類縁物質A* ()% 及び類縁物質B* ()% を含む原薬が用いられた

表 21 不純物（類縁物質A*及び類縁物質B*）が添加された原薬を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与 経路	投与 期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Sprague Dawley)	静脈内	4 週間 (QD)	雄: 0、20 ^{a)} 、60 ^{a)} 、 60 ^{b)} 雌: 0、10 ^{a)} 、30 ^{a)} 、 30 ^{b)}	≥20: 前立腺重量減少、前立腺内腔分泌物の低下 ^{c)} 60/30 ^{d)} : 流涎、下顎部被毛湿潤	4.2.3.7.6.1

a) 類縁物質A* ()% 及び類縁物質B* ()% が添加された原薬が用いられた、b) 比較対照として不純物を添加していない原薬が用いられた、c) 軽度かつ明確な用量相関性がない変化であること、前立腺上皮細胞及び他の雄性生殖器に変化が認められないこと等から、毒性学的意義は低いと判断されている、d) 雄の用量/雌の用量を示す

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 本薬の中樞神経系に対する影響について

申請者は、本薬投与による中樞神経系に対する影響について、以下のように説明している。

ラットを用いた4週間及び13週間反復投与毒性試験で認められた中樞神経系に対する影響について、発現機序は明らかになっていない(5.7.3.1 参照)ものの、下記の点等を踏まえると、本薬の中樞神経系に対する影響が臨床使用時に問題となる可能性は低く、添付文書等における注意喚起は不要と考える。

- ラットにおいて認められた振戦及び痙攣は、致死用量で発現する変化であり、回復性は評価できなかったものの、病理組織学的変化として認められた脳又は線条体白質の空胞化は、①生存動物における休薬後の評価において認められなかったこと、及び②透過型電子顕微鏡検査の結果、髄鞘層板の分離を特徴とする髄鞘の膨化に起因するものと考えられたことから、脳又は線条体白質の空胞化については回復性が推察されること。
- 本薬の臨床試験において関連する有害事象の発現はいずれも管理可能であったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の中樞神経系に対する影響について明確に結論付けることは困難であるものの、以下の点等を考慮すると、本薬の中樞神経系に対する影響が臨床使用時に問題となる可能性は否定できないことから、本薬の毒性試験において中樞神経系に影響が認められた旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

- ラットを用いた反復投与毒性試験における当該変化の非発現用量（雄性ラット：40 mg/kg/日、雌性ラット：20 mg/kg/日）における本薬の血中曝露量を踏まえると、十分な安全域が存在しないこと（5.2 参照）
- カニクイザルを用いた反復投与毒性試験における中樞神経系に対する毒性の非発現用量（75 mg/kg/日）における血中曝露量は、臨床曝露量の 2 倍程度であること
- 本薬は血液脳関門を通過する可能性が示唆されていること

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において本薬の MET 阻害に関連すると考えられる催奇形性が認められ（BioMed. Rep; 7: 495-503）、催奇形性の非発現用量における本薬の曝露量が臨床曝露量を下回ったこと（5.5 参照）等を考慮すると、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与した場合には胎児に影響を及ぼす可能性があることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与は推奨されない。しかしながら、NSCLC は予後不良な疾患であること等を考慮すると、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、本薬を慎重に投与することは許容されたと考える。なお、添付文書においては、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の成績を情報提供するとともに、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬の投与について

申請者は、パートナーが妊娠する可能性のある男性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

本薬について、遺伝毒性及び雄性生殖器毒性は認められなかったものの、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生試験において本薬の薬理作用に関連する催奇形性が認められたこと、及び催奇形性の非発現用量における曝露量が臨床曝露量を下回ったこと（5.5 及び 5.R.2 参照）を考慮し、妊娠する可能性のあるパートナーにおける精液を介した曝露量について検討した。精液中の本薬濃度を臨床曝露量（ C_{max} ）とし、本薬が腔壁からすべて血中に吸収されると仮定した場合、当該パートナーにおける推定曝露量は、催奇形性の非発現用量における曝露量（5.5 参照）の 3.9 倍であり、精液を介した催奇形性を否定することは困難と考えられることから、添付文書等を用いて、本薬の投与中及び最終投与後の一定期間、パートナーが妊娠する可能性のある男性は避妊を行う必要がある旨を医療現場に適切に注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の精液を介した催奇形性リスクに関する上記の申請者の説明を了承した。なお、パートナーが妊娠する可能性のある男性は、精液を介した本薬の経膣吸収を防ぐために、避妊法としてバリア法（コンドーム）を選択する必要があると判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、カプセル剤及び錠剤があり、両製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 22）。なお、市販予定製剤は 150 及び 200 mg の錠剤である。市販予定製剤の 150 mg 錠と A2201 試験で使用了 150 mg 錠は [REDACTED] が異なるものの、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 12 年 2 月 14 日付け医薬審第 67 号、平成 24 年 2 月 29 日付け薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正）に従って実施された溶出試験により、両製剤間の生物学的同等性が確認されている。また、市販予定製剤の 200 mg 錠と X2107 試験の 200 mg 錠は [REDACTED] が異なるものの、設定された溶出試験²⁹⁾において両製剤間の溶出挙動に明確な差異は認められなかった。

表 22 各臨床試験で使用された経口製剤

製剤	試験名
カプセル剤 (10及び50 mg)	国内第 I 相試験 (X1101試験)、海外第 I 相試験 (X2101T 試験、X2102試験、X2103試験 ^{*1} 、X2106試験 ^{*2})
錠剤 (50、100、150及び200 mg)	国内第 I 相試験 (X1101試験 ^{*3})、国際共同第 II 相試験 (A2201試験 ^{*4})、海外第 I 相試験 (A2101試験 ^{*5} 、A2102試験 ^{*5} 、A2103試験 ^{*6} 、A2105試験 ^{*6} 、A2106試験 ^{*7} 、A2108試験 ^{*6} 、A2109試験 ^{*8} 、X2102試験 ^{*9} 、X2103試験 ^{*5} 、X2107試験 ^{*5})

*1：50 mg カプセルが用いられた、*2：¹⁴C 標識体を含む 50 mg カプセルが用いられた、*3：50 及び 200 mg 錠が用いられた、*4：100、150 及び 200 mg 錠が用いられた、*5：200 mg 錠が用いられた、*6：100 及び 200 mg 錠が用いられた、*7：100 mg 錠が用いられた、*8：100 及び 150 mg 錠が用いられた、*9：50、100 及び 200 mg 錠が用いられた

6.1.1 分析法

A2201 試験のコホート 4 及び 5b における METex14 スキッピング変異の検査法として、Novartis 社 Precision Medicine 部門の RT-PCR 法である「MET Exon14 Deletion Test」が用いられた。なお、中外製薬株式会社が製造販売する「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする CDx として、令和元年 11 月 29 日に製造販売承認事項一部変更承認申請された。

6.1.2 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 1.00 ng/mL³⁰⁾ であった。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-5：X2107 試験<20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月>)

健康成人 24 例 (PK 解析対象は 24 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 600 mg を空腹時³¹⁾、又は低

²⁹⁾ 4 種類の試験液 (pH [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]) を用いて、[REDACTED] 法 ([REDACTED] rpm) により本薬の溶出挙動が検討された。

³⁰⁾ A2108 試験、A2109 試験及び A2201 試験の血漿検体の測定に用いられた分析法の定量下限値は 1.04 ng/mL であった。

³¹⁾ 10 時間以上（一晚）絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食することとされた。

脂肪食³²⁾ 若しくは高脂肪食³³⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する①低脂肪食後及び②高脂肪食後投与における本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.11 [1.01, 1.23] 及び 1.20 [1.09, 1.31]、並びに②1.15 [1.04, 1.27] 及び 1.46 [1.33, 1.60] であった。

6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4-1 : A2101 試験<20 年 月~20 年 月>)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、プロトンポンプ阻害剤 (ラベプラゾール) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 10 日目に本薬 600 mg を空腹時に単回経口投与するとともに、第 7~10 日目にラベプラゾール 20 mg を QD で経口投与³⁴⁾ することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時の本薬の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.625 [0.533, 0.734] 及び 0.748 [0.637, 0.878] であった。以上より、申請者は、プロトンポンプ阻害剤との併用投与により本薬の曝露量が低下する可能性があることから、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びイトラコナゾール又はリファンピシンの併用投与時について検討された。また、カフェイン、ミダゾラム、ジゴキシン及びロスバスタチンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : X1101 試験<2012 年 2 月~2016 年 1 月>)

進行固形癌患者 44 例 (PK 解析対象は 44 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 (錠剤) 200 又は 400 mg を空腹時に BID で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された³⁵⁾。

本薬 (錠剤) の PK パラメータは表 23 のとおりであった。本薬 (錠剤) 400 mg を BID で経口投与した際の本薬の蓄積率³⁶⁾ は 1.99 であった。

表 23 本薬 (錠剤) の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^*$ (h)	AUC_{12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
200	1	3	2.19 (118)	0.950 (0.917, 0.967)	8.17 (61.3)	8.20 (61.0)	2.47 (19.1)
	15	3	2.85 (59.6)	0.967 (0.967, 2.00)	11.0 (56.2)	11.0 (56.2)	2.91 (3.50)

³²⁾ 総カロリー約 315 kcal のうち約 20%が脂質。

³³⁾ 総カロリー約 1,000 kcal のうち約 50%が脂質。

³⁴⁾ 第 1~3 日目は食後、第 4 日目は空腹時に投与することとされた。

³⁵⁾ 本薬 (カプセル剤) 100、200、400、500、600 若しくは 800 mg を QD、又は 400 若しくは 600 mg を BID で空腹時に経口投与した際の血漿中本薬濃度等が併せて検討された。

³⁶⁾ 初回投与後の AUC_{12h} に対する第 15 日目の AUC_{12h} の比。

400	1	12	3.23 (80.8)	1.00 (0.467, 3.95)	12.5 (73.8)	12.5 (74.0)	2.73 (26.5)
	15	9	6.45 (67.0)	1.00 (0.500, 2.00)	26.3 (70.2)	26.4 (70.4)	2.69 (24.0)

幾何平均値（変動係数％）、*：中央値（範囲）

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-2：X2102 試験＜2012 年 2 月～2017 年 7 月＞）

MET 遺伝子変異等³⁷⁾を有する進行固形癌患者 131 例（PK 解析対象は 80 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬（カプセル剤）100、200、250、350、450 若しくは 600 mg、又は本薬（錠剤）400 mg をいずれも空腹時に BID で経口投与する。血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであった。検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{12h} は概ね用量に比例して増加した。本薬（錠剤）400 mg を BID で経口投与した際の本薬の蓄積率³⁶⁾は 1.05 であった。

表 24 本薬の PK パラメータ

製剤	投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{12h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
カプセル剤	100	1	4	0.375 (108)	3.02 (1.92, 4.33)	2.51, 3.73
		15	4	0.503 (105)	2.86 (1.88, 4.00)	3.28 (70.3)
	200	1	5	2.32 (41.7)	2.10 (0.500, 4.00)	7.67 ^{*2} (50.4)
		15	5	2.37 (39.2)	1.92 (1.85, 8.00)	12.2 (52.4)
	250	1	4	0.902 (99.0)	3.19 (1.00, 5.88)	3.87, 8.10
		15	3	1.27 (114)	1.00 (0.450, 2.02)	6.25 (70.0)
	350	1	3	2.28 (173)	2.05 (0.833, 3.97)	8.75, 26.9
		15	3	3.50 (94.4)	3.93 (1.00, 4.02)	18.9 (26.5)
	450	1	8	2.10 (45.4)	2.25 (1.13, 7.17)	8.15 ^{*2} (71.6)
		15	7	2.97 (46.3)	2.00 (1.83, 7.87)	17.9 (32.6)
	600	1	8	3.26 (145)	2.04 (1.00, 7.17)	18.1 ^{*2} (135)
		15	45	3.63 (103)	2.00 (0.517, 8.42)	21.2 ^{*3} (74.4)
錠剤	400	1	4	4.97 (50.0)	1.88 (0.500, 2.17)	19.0 (33.3)
		15	8	4.35 (57.9)	2.02 (0.500, 4.33)	20.6 (41.9)

幾何平均値（変動係数％）（n=2 の場合は個別値）、*1：中央値（範囲）、*2：n=4、*3：n=43

6.2.2.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：X2106 試験＜2012 年 1 月～2012 年 12 月＞）

健康成人 6 例（PK 解析対象は 6 例）を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、¹⁴C 標識体 600 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 12 時間後までの血漿中において、主に未変化体及び M16 が検出された（血漿中総放射能の AUC_{12h} に対する割合は、それぞれ 42.9 及び 21.5%）。

投与 168 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合）は、それぞれ 21.8 及び 77.9%であった。投与 96 時間後までの尿中において、主に M16 が認められた（投与放射能に対する割合は 2.9%）。投与 96 時間後までの糞中において、主に未変化体が認められ（投与放射能に対する割合は

³⁷⁾ ①NSCLC、上咽頭癌、ホルモン受容体陰性かつ HER2 陰性の乳癌、胃癌等、②肝細胞癌及び膠芽腫、並びに③乳頭状 RCC において、それぞれ①MET H スコア ≥ 150 、MET/centromere 比 ≥ 2.0 、MET GCN ≥ 5 又は腫瘍細胞の 50%以上において IHC 法 2+若しくは 3+、②MET H スコア ≥ 50 、MET/centromere 比 ≥ 2.0 又は MET GCN ≥ 5 、並びに③MET H スコア ≥ 150 、MET/centromere 比 ≥ 2.0 、MET GCN ≥ 5 、腫瘍細胞の 50%以上において IHC 法 2+若しくは 3+又は治験実施施設における検査で生殖細胞系列の MET 遺伝子変異を有すると判定された場合と定義された。

42.1%)、主な代謝物として M16、M26 及び M20 (酸化体) が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 5.1、3.3 及び 2.3%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 イトラコナゾール又はリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-2 : A2102 試験<2016 年 10 月～2017 年 1 月>)

健康成人 53 例 (PK 解析対象は 51 例)³⁸⁾ を対象に、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は以下のとおりとされた。

阻害コホート：第 1 及び 10 日目に本薬 200 mg を単回経口投与するとともに、第 5～14 日目にイトラコナゾール 200 mg を QD で経口投与。

誘導コホート：第 1 及び 10 日目に本薬 400 mg を単回経口投与するとともに、第 5～13 日目にリファンピシン 600 mg を QD で経口投与。

その結果、本薬単独投与時に対する①イトラコナゾール又は②リファンピシン併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.03 [0.866, 1.22] 及び 1.42 [1.33, 1.52]、並びに②0.441 [0.387, 0.502] 及び 0.335 [0.300, 0.374] であった。

6.2.3.2 カフェイン又はミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-3 : A2103 試験<2015 年 12 月～2017 年 9 月>)

MET 遺伝子変異等³⁹⁾ を有する進行固形癌患者 37 例 (PK 解析対象は 31 例)⁴⁰⁾ を対象に、本薬がカフェイン (CYP1A2 基質) 及びミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 9 日目にカフェイン 100 mg 及びミダゾラム 2.5 mg を単回経口投与するとともに、第 4～12 日目に本薬 400 mg を BID で経口投与することとされた。

その結果、カフェイン及びミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時の①カフェイン及び②ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.04 [0.964, 1.13] 及び 2.34 [2.08, 2.63]、並びに②1.22 [1.07, 1.38] 及び 1.09 [0.976, 1.22] であった。

申請者は、上記の結果に基づき、CYP1A2 基質及び CYP3A 基質との併用投与について、以下のように説明している。

本薬との併用投与によるミダゾラムの曝露量の増加は限定的であったことから、CYP3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要であると考え。一方、カフェインについては本薬との併用投与により曝露量の増加が認められていることから、CYP1A2 基質となる薬剤との併用投与に注意が必要であり、当該内容を注意喚起する。

6.2.3.3 ジゴキシン又はロスバスタチンとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-4 : A2105 試験<2015 年 12 月～2017 年 4 月>)

³⁸⁾ 阻害コホート及び誘導コホートでそれぞれ 27 及び 26 例 (PK 解析対象は、それぞれ 26 及び 25 例) が対象とされた。

³⁹⁾ MET GCN $\geq$ 4、腫瘍細胞の 50%以上において IHC 法 3+、又は METex14 スキッピング変異陽性の場合と定義された。

⁴⁰⁾ カフェイン及びミダゾラムの PK 解析対象は、それぞれ 30 及び 31 例であった。

MET 遺伝子変異等³⁹⁾を有する進行固形癌患者 32 例⁴¹⁾を対象に、本薬がジゴキシン (P-gp 基質) 及びロสบスタチン (BCRP 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、第 1 及び 22 日目にジゴキシン 0.25 mg 及びロสบスタチン 10 mg を単回経口投与するとともに、第 11～32 日目に本薬 400 mg を BID で経口投与することとされた。

その結果、ジゴキシン及びロสบスタチン単独投与時に対する本薬併用投与時における①ジゴキシン及び②ロสบスタチンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.74 [1.43, 2.13] 及び 1.47 [1.28, 1.68]、並びに②3.04 [2.36, 3.92] 及び 2.08 [1.56, 2.76] であった。

以上より、申請者は、本薬との併用投与により P-gp 及び BCRP 基質の曝露量が増加する可能性があることから、当該内容を注意喚起する旨を説明している。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : A2106 試験<2015 年 6 月～2017 年 9 月>)

軽度 (Child-Pugh 分類 A)、中等度 (Child-Pugh 分類 B) 又は重度 (Child-Pugh 分類 C) の肝機能障害を有する患者 21 例 (PK 解析対象は 20 例)⁴²⁾、及び軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、体重及び性別) を対応させた健康成人 10 例 (PK 解析対象は 9 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者と被験者背景を対応させた健康成人に対する①軽度、②中等度及び③重度の肝機能障害を有する患者の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①0.724 [0.476, 1.10] 及び 0.767 [0.532, 1.11]、②0.828 [0.563, 1.22] 及び 0.914 [0.652, 1.28] 並びに③1.02 [0.669, 1.55] 及び 1.24 [0.858, 1.78] であった。

以上より、申請者は、軽度、中等度及び重度の肝機能障害は、本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えることから、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (X2106 試験) の結果から、本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.2.2 参照)。
- 国内第 I 相試験 (X1101 試験)、国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) 及び海外第 I 相試験 (A2103 試験、A2105 試験、A2108 試験及び X2102 試験) の統合解析の結果、腎機能⁴³⁾が正常の患者 (152 例) 並びに軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 177 及び 90 例) における①Grade 3 以上の有害事象、②重篤な有害事象、③休薬又は減量に至った有害事象及び④中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①72.4、62.7 及び 64.4%、②55.3、49.7 及び 43.3%、③58.6、54.2 及び 70.0%、

⁴¹⁾ ジゴキシン及びロสบスタチンの PK 解析対象は、それぞれ 25 及び 24 例であった。

⁴²⁾ 軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する患者は、それぞれ 7、8 及び 6 例 (PK 解析対象は、それぞれ 6、8 及び 6 例) であった。

⁴³⁾ CrCL (mL/分) が 90 以上は正常、60 以上 90 未満は軽度、30 以上 60 未満は中等度、30 未満は重度と分類された。なお、国内第 I 相試験 (X1101 試験)、海外第 I 相試験 (A2103 試験、A2105 試験、A2108 試験及び X2102 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) において、重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

並びに④15.1、16.4 及び 18.9%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）及び海外第Ⅰ相試験（A2108 試験）において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 273 例を対象に、血漿中本薬濃度と Δ QTcF との関連について線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、本薬 400 mg を BID で経口投与した際の定常状態の平均 C_{max} における Δ QTcF の 90%CI の上限値は、2.575 ms と推定された。

以上より、申請者は、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.7 PPK 解析

国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）、国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）及び海外第Ⅰ相試験（A2108 試験及び X2102 試験）で得られた本薬の PK データ（501 例、3,882 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3）。本薬の PK はラグタイムのある 0 次吸収過程及び V1 からの 1 次消失過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、full モデル⁴⁴⁾を用いて、本薬の①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①人種（日本人又は非日本人、並びにアジア人又は非アジア人）、性別、年齢、体重、肝機能⁴⁵⁾、CrCL 及び血清アルブミン値、並びに②体重及び血清アルブミン値が検討された。その結果、①CL 及び②V1 に対する共変量として、それぞれ①人種（アジア人又は非アジア人）及び体重、並びに②体重が選択された。申請者は、各共変量が本薬の曝露量（定常状態における C_{max} 及び AUC）に及ぼす影響は限定的であったこと等から、各共変量が本薬の PK に臨床問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験のコホート 4 及び 5b）から得られたデータに基づき、METex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者における本薬の曝露量（ C_{max} 及び C_{ave} ⁴⁶⁾）⁴⁷⁾ と最良総合効果、奏効期間、PFS 及び腫瘍サイズのベースラインからの変化率との関連について検討された。その結果、曝露量と上記の有効性に関する指標との間に明確な関連は認められなかった。

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

44) 本薬の ALAG1、D1、及び F1 に対する共変量として、食事の有無及び製剤（カプセル剤又は錠剤）の影響が組み込まれた PPK モデル。

45) NCI-Organ Dysfunction Working Group (ODWG) 基準に基づき分類された。

46) ①最良総合効果、②奏効期間、③PFS 及び④腫瘍径のベースラインからの変化率との関連の検討における曝露量（ C_{max} 及び C_{ave} ）として、それぞれ①初回投与から奏効の確定日又は投与中止日まで、②初回投与から病勢進行、死亡又は投与中止日まで、③初回投与からイベント発現日又は投与中止日まで、並びに④初回投与から腫瘍サイズの最大減少率を計測した日までの 1 日あたりの平均値が用いられた。

47) PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

国内第 I 相試験（X1101 試験）、国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及び海外第 I 相試験（A2108 試験及び X2102 試験）から得られたデータに基づき、本薬の曝露量（ $C_{\max}$ 及び C_{ave} ⁴⁸⁾）⁴⁷⁾ と有害事象（末梢性浮腫、悪心又は嘔吐、肝機能障害（ALT、AST 及びビリルビンの検査値異常）、脾機能障害（アミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼの検査値異常）、Grade 3 以上の有害事象、並びに重篤な有害事象）との関連について検討された。その結果、曝露量と末梢性浮腫、肝機能障害（ALT、AST 及びビリルビンの検査値異常）、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかった。一方、曝露量の増加に伴い、悪心又は嘔吐、並びに脾機能障害（アミラーゼ及びトリアシルグリセロールリパーゼの検査値異常）の発現率が上昇することが示唆された。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験（X1101 試験、6.2.1.1 参照）及び海外第 I 相試験（X2102 試験、6.2.2.1 参照）において、本薬 400 mg を BID で経口投与した際の本薬の曝露量（ $C_{\max}$ 及び AUC_{12h} ）に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬の PK に及ぼす食事の影響について、以下の理由等から、用法・用量において、食事の条件を規定する必要はない旨を説明している。

- 海外第 I 相試験（X2107 試験）の結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与時の $C_{\max}$ の増加は限定的であったこと（6.1.3.1 参照）。
- 海外第 I 相試験（X2107 試験）における食後投与時の曝露量（ AUC_{inf} ）の変動は、忍容可能な安全性プロファイルが示された国内第 I 相試験（X1101 試験）における本薬の曝露量⁴⁹⁾ の範囲内であったこと。
- 本薬の曝露量と安全性との関連について、本薬の曝露量の増加に伴い、悪心等、一部の有害事象の発現率が上昇する傾向は認められたものの、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等と曝露量との間で関連は認められなかったこと（6.2.8.2 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の用法・用量については、本薬の有効性及び安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

6.R.2 CYP3A 及び 2C8 を介した薬物動態学的相互作用について

⁴⁸⁾ 初回投与からイベント発現日又は投与中止までの 1 日あたりの平均値。

⁴⁹⁾ 本薬（カプセル剤）600 mg を BID で空腹時に経口投与した際の①1 日目（ $n=3$ ）及び②15 日目（ $n=2$ ）の AUC_{last} の幾何平均値（変動係数%）（ $n=2$ の場合は個別値）は、それぞれ①27.6（56.1）、並びに②62.2 及び 63.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

①CYP3A

申請者は、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (A2102 試験) において、イトラコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) 及びリファンピシン (強い CYP3A 誘導剤) との併用投与が本薬の曝露量に影響を及ぼしたこと (6.2.3.1 参照) から、PBPK モデルを用いて、中程度の CYP3A 阻害剤及び誘導剤が本薬の PK に及ぼす影響を検討した。

PBPK モデル解析には、Simcyp version 18 を使用した。吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには Minimal PBPK モデルが選択された。また、代謝における CYP3A の寄与率は、海外第 I 相試験 (A2102 試験) の結果等から 35% と設定された。なお、下記の点等から、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用の推定に使用した PBPK モデルは適切であると考ええる。

- 本薬 (錠剤) 400 mg を BID で反復経口投与した際の本薬の曝露量について、国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) で得られた実測値と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値は概ね一致し、血漿中濃度推移も実測値と推定値で同様であることが確認されたこと。
- 本薬の単独投与時に対する、①イトラコナゾール又は②リファンピシンとの併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験 (A2102 試験) において確認された実測値 (①1.03 及び 1.42、並びに②0.441 及び 0.335) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (①1.26 及び 1.57、並びに②0.604 及び 0.449) は概ね一致したこと。
- ミダゾラムの単独投与時に対する、本薬との併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比について、海外第 I 相試験 (A2103 試験) において確認された実測値 (1.22 及び 1.09) と上記の PBPK モデル解析により得られた推定値 (1.09 及び 1.22) は概ね一致したこと。

上記のモデルを用いて、①エリスロマイシン (中程度の CYP3A 阻害剤) 500 mg を TID、②フルコナゾール (中程度の CYP3A 阻害剤) 200 mg を QD 及び③エファビレンツ (中程度の CYP3A 誘導剤) 600 mg を QD 投与との併用で本薬 400 mg を単回投与した際の本薬の曝露量を推定した。その結果、本薬の単独投与時に対する上記薬剤の併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.15 [1.13, 1.16] 及び 1.27 [1.24, 1.29]、②1.17 [1.16, 1.18] 及び 1.30 [1.28, 1.32] 並びに③0.683 [0.661, 0.705] 及び 0.554 [0.529, 0.579] であった。

海外第 I 相試験 (A2102 試験)、上記の PBPK モデル解析により得られた推定値等を踏まえ、本薬と CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、以下のように考える。

- 強い CYP3A 阻害剤及び誘導剤との併用投与について、より本薬の曝露量がそれぞれ増加及び低下する可能性があることから、注意喚起する。
- 中程度の CYP3A 阻害剤との併用投与について、本薬の曝露量の増加は限定的であると考えことから、注意喚起は不要と考える。
- 中程度の CYP3A 誘導剤との併用投与について、本薬の曝露量が低下する可能性があることから、注意喚起する。

②CYP2C8

申請者は、本薬と CYP2C8 の基質との併用投与について、以下のように説明している。

本薬は CYP2C8 を阻害すること（4.5.1 参照）から、PBPK モデル⁵⁰⁾ を用いて、本薬がレパグリニド（CYP2C8 の基質）の PK に及ぼす影響を検討した。その結果、本薬 400 mg を BID 投与との併用でレパグリニド 0.25 mg を単回投与した際のレパグリニドの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.23 [1.20, 1.25] 及び 1.39 [1.35, 1.43] であった。また、当該結果に加え、下記の点を考慮すると、CYP2C8 基質との併用投与に関する注意喚起は不要であると考える。

- 国内第 I 相試験（X1101 試験）、国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及び海外第 I 相試験（X2102 試験、A2103 試験、A2105 試験及び A2108 試験）において、本薬と CYP2C8 の基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

CYP3A を介した薬物動態学的相互作用について、海外第 I 相試験（A2102 試験）、上記の PBPK モデル解析により得られた推定値等に基づく申請者の説明を概ね了承した。ただし、CYP3A を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は、上記の説明に基づく注意喚起の適切性を確認するために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

本薬と CYP2C8 を介した薬物動態学的相互作用について、臨床試験において CYP2C8 の基質との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかった旨の現時点での申請者の説明については了承する一方で、本薬が CYP2C8 の基質の PK に及ぼす影響を検討するための臨床試験は実施されておらず、PBPK モデル等の解析による CYP2C8 の基質の曝露量に関する推定値等を踏まえると、本薬が CYP2C8 を阻害する旨を添付文書で情報提供するとともに、引き続き CYP2C8 を介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 25 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 6 試験の計 8 試験が提出された。また、参考資料として、表 25 に示す海外第 I 相試験 6 試験が提出された。

表 25 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	X1101	I	進行固形癌患者	44 ①29 ②15	①本薬（カプセル剤）100、200、400、500、600 若しくは 800 mg を空腹時に QD 又は 400 若しくは 600 mg を空腹時に BID 経口投与 ②本薬（錠剤）200 又は 400 mg を空腹時に BID 経口投与	安全性 忍容性

⁵⁰⁾ PBPK モデル解析には、Simcyp version 17 が使用された。吸収モデルには 1st order absorption モデル、分布モデルには Full PBPK モデルが選択された。レパグリニドの代謝における CYP2C8 の寄与率は 0.73 と設定された。また、PBPK モデルの適切性については、公表論文（Clin Pharmacol Ther 2005; 78: 388-99 等）に基づき検討された。

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
	国際 共同	A2201	II	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者*1 ①コホート 1a : MET GCN ≥ 10 ②コホート 1b : $6 \leq \text{MET GCN} < 10$ ③コホート 2 : $4 \leq \text{MET GCN} < 6$ ④コホート 3 : MET GCN < 4 ⑤コホート 4 : METex14 スキッピング変異陽性 ⑥コホート 5a : MET GCN ≥ 10 ⑦コホート 5b : METex14 スキッピング変異陽性 ⑧コホート 6 : MET GCN ≥ 10 又は METex14 スキッピング変異陽性 ⑨コホート 7 : METex14 スキッピング変異陽性	334 ①69 ②42 ③54 ④30 ⑤69 ⑥15 ⑦28 ⑧27 ⑨ 0	コホート 1a~5b : 本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与 コホート 6 及び 7 : 本薬（錠剤）400 mg を BID 経口投与	有効性 安全性
	海外	A2106	I	健康成人又は肝機能障害を有する患者	31	本薬（錠剤）200 mg を空腹時に単回経口投与	PK
		A2108	I	MET 遺伝子変異等*2 を有する進行固形癌患者	35 ①20 ②15	用量漸増パート : ①本薬（錠剤）300 又は 400 mg を食後に BID 経口投与 用量拡大パート : ②本薬（錠剤）400 mg を食後に BID 経口投与	PK 安全性 忍容性
		A2109	I	健康成人	78	本薬 300 mg（異なる 3 つの錠剤のいずれか）を空腹時にクロスオーバーで経口投与。	PK
		X2102	I	MET 遺伝子変異等*3 を有する進行固形癌患者	131 ①38 ②64 ③29	用量漸増パート : ①本薬（カプセル剤）100、200、250、350、450 若しくは 600 mg 又は本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与 拡大パート : ②本薬（カプセル剤）600 mg を空腹時に BID 経口投与 ③本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与	安全性 忍容性
		X2106	I	健康成人	6	¹⁴ C 標識体 600 mg（カプセル剤）を空腹時に単回経口投与	PK
		X2107	I	健康成人	24	本薬（錠剤）600 mg を空腹時、低脂肪食摂取後又は高脂肪食摂取後にクロスオーバーで経口投与	PK
参考	海外	A2101	I	健康成人	20	第 1 及び 10 日目に本薬（錠剤）600 mg を空腹時に単回経口投与するとともに、第 7~10 日目にラベプラゾール 20 mg を QD 経口投与	PK
		A2102	I	健康成人	53 ①27 ②26	阻害コホート : ①第 1 及び 10 日目に本薬（錠剤）200 mg を空腹時に単回経口投与するとともに、第 5~14 日目にイトラコナゾール 200 mg を空腹時に QD 経口投与 誘導コホート : ②第 1 及び 10 日目に本薬（錠剤）400 mg を第 1 及び 10 日目に空腹時に単回経口投与するとともに、第 5~13 日目にリファンピシン 600 mg を空腹時に QD 経口投与	PK
		A2103	I	MET 遺伝子変異等*2 を有する進行固形癌患者	37	第 1 及び 9 日目にミダゾラム 2.5 mg 及びカフェイン 100 mg を空腹時に単回経口投与するとともに、第 4 日目から本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		A2105	I	<i>MET</i> 遺伝子変異等 ^{*2} を有する進行固形癌患者	32	第1及び22日目にジゴキシン 0.25 mg 及びロスバスタチン 10 mg を空腹時に単回経口投与するとともに、第11日目から本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与	PK
		X2101T	I	進行固形癌又は造血器悪性腫瘍患者	45	本薬（カプセル剤）10、20、50、70、150、200、300 若しくは 400 mg を空腹時に QD 又は 50、200 若しくは 300 mg を空腹時に BID 経口投与	安全性 忍容性
		X2103	I	健康成人	24	本薬（錠剤）又は本薬（カプセル剤）600 mg をクロスオーバーで空腹時に単回経口投与	PK

*1：①～⑤は1又は2つの化学療法歴のある患者、⑥、⑦及び⑨は化学療法歴のない患者、⑧は1つの化学療法歴のある患者が対象とされた、*2：MET GCN $\geq$ 4、腫瘍細胞の50%以上においてIHC法3+又はMETex14スキッピング変異陽性の場合と定義された、*3：①NSCLC、上咽頭癌、ホルモン受容体陰性かつHER2陰性の乳癌、胃癌等、②肝細胞癌及び膠芽腫、並びに③乳頭状RCCにおいて、それぞれ①MET Hスコア $\geq$ 150、MET/centromere比 $\geq$ 2.0、MET GCN $\geq$ 5又は腫瘍細胞の50%以上においてIHC法2+若しくは3+、②MET Hスコア $\geq$ 50、MET/centromere比 $\geq$ 2.0又はMET GCN $\geq$ 5、並びに③MET Hスコア $\geq$ 150、MET/centromere比 $\geq$ 2.0、MET GCN $\geq$ 5、腫瘍細胞の50%以上においてIHC法2+若しくは3+又は治験実施施設における検査により生殖細胞系列の*MET*遺伝子変異を有すると判定された場合と定義された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PKに関する試験成績は、「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人、肝機能障害を有する患者又は*MET*遺伝子変異等³⁹⁾を有する進行固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験5試験が提出された（6.1及び6.2参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は5例に認められ（A2108試験5/35例（14.3%））、死因はいずれも疾患進行であった。

7.1.1.1 海外第I相試験（CTD 5.3.3.3-1：A2106試験＜2015年6月～2017年9月＞）

7.1.1.2 海外第I相試験（CTD 5.3.3.2-1：A2108試験＜2016年12月～2018年5月＞）

7.1.1.3 海外第I相試験（CTD 5.3.1.2-2：A2109試験＜2016年12月～2017年12月＞）

7.1.1.4 海外第I相試験（CTD 5.3.3.1-1：X2106試験＜2016年12月～2017年12月＞）

7.1.1.5 海外第I相試験（CTD 5.3.3.4-5：X2107試験＜2016年12月～2017年12月＞）

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第I相試験（CTD 5.3.5.2-3：X1101試験＜2012年2月～2016年1月＞）

進行固形癌患者（目標症例数：各コホート3例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内2施設で実施された。

用法・用量は、28日間を1サイクルとして、本薬（カプセル剤）は、100、200、400、500、600 若しくは 800 mg を空腹時に QD 又は 400 若しくは 600 mg を空腹時に BID で、本薬（錠剤）は、200 又は 400 mg を空腹時に BID で経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された44例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第1サイクル28日間がDLT評価期間とされた。その結果、本薬（カプセル剤）については、600 mg BID コホートの1/3例（Grade 2の自殺念慮）、本薬（錠剤）については、400 mg BID コホートの1/10⁵¹⁾例（Grade 3のうつ病）にDLTが認められ、本薬（錠剤）のRP2Dは400 mg BIDに決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後28日以内の死亡は認められなかった。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2-1：A2201 試験＜2015年6月～実施中〔データカットオフ日：2019年4月15日〕＞）

METex14 スキッピング変異陽性⁵²⁾の切除不能な進行・再発のNSCLC患者等⁵³⁾（目標症例数は、コホート1a～4：各69例、コホート5a及び5b：各27例、コホート6：30例、コホート7：27例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験（以下、A2201試験の有効性の結果についてはコホート4及び5bについて記載する）が本邦を含む25の国又は地域、152施設で実施された。

用法・用量は、本薬400 mg（錠剤）をコホート1～5bでは空腹時に、コホート6及び7では食事に関する条件を設定せずにBIDで経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験のコホート4及び5bに登録された97例（コホート4：69例、コホート5b：28例）全例が有効性の解析対象とされた（うち、日本人患者はコホート4：11例、コホート5b：2例）。また、本試験に登録された334例（うち、日本人患者は45例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、RECIST ver.1.1に基づくBIRC判定による奏効率とされ、コホート4及び5bの閾値奏効率はそれぞれ25%⁵⁴⁾及び35%⁵⁵⁾と設定された。また、コホート4では無益性評価を目的とした中間解析が計画され、中間解析は28例の患者が本薬を18週以上投与又は18週未満で投与を中止した時点、コホート4及び5bの主要解析は各コホートに登録された患者全例が本薬を18週以上投与された又は18週未満で投与を中止した時点で実施することとされた。しかしながら、[REDACTED]⁵⁶⁾[REDACTED]

⁵¹⁾ 安全性の解析対象12例のうち、DLT評価期間において、本薬が21日以上投与された10例がDLTの評価対象とされた。

⁵²⁾ 中央検査機関において、RT-PCR法を測定原理とするNovartis社Precision Medicine部門の組織検査により判定された。

⁵³⁾ A2201試験ではコホートごとにそれぞれ以下の患者が組み入れられた。なお、EGFR遺伝子変異陽性の患者及びALK融合遺伝子陽性の患者は除外された。

コホート1a：1又は2つの化学療法歴のあるMET GCN $\geq$ 10の患者。

コホート1b：1又は2つの化学療法歴のある6 $\leq$ MET GCN $<$ 10の患者。

コホート2：1又は2つの化学療法歴のある4 $\leq$ MET GCN $<$ 6の患者。

コホート3：1又は2つの化学療法歴のあるMET GCN $<$ 4の患者。

コホート4：1又は2つの化学療法歴のあるMETex14 スキッピング変異陽性の患者。

コホート5a：化学療法歴のないMET GCN $\geq$ 10の患者。

コホート5b：化学療法歴のないMETex14 スキッピング変異陽性の患者。

コホート6：1つの化学療法歴のあるMET GCN $\geq$ 10又はMETex14 スキッピング変異陽性の患者。

コホート7：化学療法歴のないMETex14 スキッピング変異陽性の患者。

⁵⁴⁾ 化学療法歴のある切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象とした複数の海外第Ⅲ相試験におけるDOC等の奏効率（Oncologist 2008; 13: 14-20）等を参考として設定された。

⁵⁵⁾ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発のNSCLC患者を対象として、CDDP/PEM投与とCDDP/GEM投与の有効性及び安全性を比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験におけるCDDP/PEM群及びCDDP/GEM群の奏効率（J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51）等を参考として設定された。

⁵⁶⁾ [REDACTED]

ことから、コホート 4 及び 5b の主要解析について、①各コホートに登録された患者全例が本薬を（i）18 週以上投与された又は（ii）18 週未満で投与を中止され、かつ②コホート 5b に登録され、奏効が認められた患者の大半が 12 カ月観察された時点で実施することとされた（統計解析計画書改訂第 3 版（2019 年 4 月 15 日付け））。

有効性について、コホート 5b において奏効が認められた患者 19 例のうち、17 例が 12 カ月観察された時点でコホート 4 及び 5b の主要解析が実施された（2019 年 4 月 15 日データカットオフ）。主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率（2019 年 4 月 15 日データカットオフ）の結果は、表 26 のとおりであった。

表 26 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、BIRC 判定、2019 年 4 月 15 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	コホート 4 69 例	コホート 5b 28 例	コホート 4 11 例	コホート 5b 2 例
CR	0	1 (3.6)	0	0
PR	28 (40.6)	18 (64.3)	4 (36.4)	1 (50.0)
SD	25 (36.2)	8 (28.6)	5 (45.5)	1 (50.0)
PD	6 (8.7)	1 (3.6)	1 (9.1)	0
Non CR/PD	1 (1.4) *	0	0	0
NE	9 (13.0)	0	1 (9.1)	0
奏効 (CR+PR)	28	19	4	1
(奏効率 [95%CI*1] (%))	(40.6 [28.9, 53.1])	(67.9 [47.6, 84.1])	(36.4 [10.9, 69.2])	(50.0 [1.3, 98.7])

*1 : Clopper-Pearson 法、*2 : 治験責任医師判定では、ベースラインにおいて測定可能病変ありと判断されたものの、BIRC 判定では測定可能病変なしと判断された

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、53/334 例（15.9%）（コホート 1a : 10/69 例（14.5%）、コホート 1b : 7/42 例（16.7%）、コホート 2 : 12/54 例（22.2%）、コホート 3 : 4/30 例（13.3%）、コホート 4 : 13/69 例（18.8%）、コホート 5b : 5/28 例（17.9%）、コホート 6 : 2/27 例（7.4%））（うち、日本人患者における死亡はコホート 4 : 1 例）に認められた。疾患進行による死亡（コホート 1a : 8 例、コホート 1b : 6 例、コホート 2 : 11 例、コホート 3 : 3 例、コホート 4 : 11 例、コホート 5b : 3 例、コホート 6 : 1 例）を除く患者の死因は、コホート 1a で肝炎及び細菌性肺炎各 1 例、コホート 1b で敗血症 1 例、コホート 2 で心停止 1 例、コホート 3 で心停止 1 例、コホート 4 で敗血症性ショック及び肺臓炎各 1 例、コホート 5b で心房細動及び呼吸窮迫各 1 例、コホート 6 で器質化肺炎 1 例であり、うち、コホート 1a の肝炎 1 例、コホート 2 の心停止 1 例、コホート 4 の肺臓炎 1 例、コホート 6 の器質化肺炎 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった（日本人患者における死亡は疾患進行 1 例であった）。

7.1.4 海外試験

7.1.4.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : X2102 試験<2012 年 2 月~2017 年 7 月>)

⁵⁷⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定された患者において、最初に奏効 (CR 又は PR) が認められた時点から PD 又は死亡までの期間。

MET 遺伝子変異等³⁷⁾を有する進行固形癌患者（目標症例数：用量漸増パート 15～21 例、用量拡大パート（オリジナルコホート）：30～90 例、用量拡大パート（追加コホート⁵⁸⁾）：20 例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 33 施設で実施された。

用法・用量は、用量漸増パートでは本薬（カプセル剤）100、200、250、350、450 若しくは 600 mg 又は本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与、用量拡大パート（オリジナルコホート）では本薬（カプセル剤）600 mg を空腹時に BID 経口投与、用量拡大パート（追加コホート）では本薬（錠剤）400 mg を空腹時に BID 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 131 例（用量漸増パート：38 例、用量拡大パート（オリジナルコホート）：64 例、用量拡大パート（追加コホート）29 例）全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

用量漸増パートの第 1 サイクル 28 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、本薬（カプセル剤）については、200 mg BID コホートの 1/4 例（Grade 3 の疲労）、250 mg BID コホートの 1/4 例（Grade 3 の血中ビリルビン増加）及び 450 mg BID コホートの 1/6 例（Grade 3 の疲労）に DLT が認められ、RP2D は 600 mg BID 投与とされた。本薬（錠剤）については、DLT の発現は認められず、RP2D は 400 mg BID 投与とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、用量漸増パートのカプセル剤 450 mg コホートで 2/9 例（22.2%）、錠剤 400 mg コホートで 1/5 例（20.0%）、用量拡大パートのオリジナルコホートで 9/64 例（14.1%）、用量拡大パートの追加コホートで 3/29 例（10.3%）に認められた。疾患進行による死亡例（用量漸増パートの 450 mg コホート 2 例及び錠剤 400 mg コホート 1 例、用量拡大パートのオリジナルコホート 8 例及び追加コホート 3 例）を除く患者の死因は用量拡大パートのオリジナルコホートで肺炎 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人、MET 遺伝子変異等³⁹⁾を有する進行固形癌患者等を対象とした以下の臨床薬理試験 5 試験が提出された（6.1 及び 6.2 参照）。治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は 18 例に認められ（A2103 試験 12/37 例（32.4%）、A2105 試験 6/32 例（18.8%））、死因は全身健康状態低下 5 例、疾患進行 4 例、気道感染 2 例、胸水、腺癌、陰茎癌、神経学的代償不全、心肺停止、膵腺癌及び意識レベル低下各 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.1.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-1：A2101 試験＜20●年●月～●月＞）

7.2.1.2 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-2：A2102 試験＜20●年●月～●月＞）

7.2.1.3 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-3：A2103 試験＜2015 年 12 月～2017 年 9 月＞）

7.2.1.4 海外第 I 相試験（CTD 5.3.3.4-4：A2105 試験＜2015 年 12 月～2017 年 4 月＞）

7.2.1.5 海外第 I 相試験（CTD 5.3.1.2-1：X2103 試験＜20●年●月～20●年●月＞）

7.2.2 海外臨床試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験（CTD 5.3.5.2-4：X2101T 試験＜2010 年 1 月～2013 年 1 月＞）

⁵⁸⁾ EGFR 遺伝子変異陰性かつ腫瘍細胞の 50%以上において MET IHC 法 3+ の NSCLC 患者が組み入れられた。

進行固形癌又は造血器悪性腫瘍患者（目標症例数：40 例）を対象に、本薬の安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 2 施設で実施された。

本試験に登録された 45 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、2/45 例（4.4%）に認められた。死因は肝性脳症及びブドウ球菌性敗血症各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性を評価する上で重要な臨床試験は、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）のコホート 4 及び 5b であると判断し、当該コホートを中心に評価する方針とした。また、本薬の安全性については、A2201 試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、A2201 試験のコホート 4 及び 5b における主要評価項目及び METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

A2201 試験のコホート 4 及び 5b の対象患者とされた METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（JAMA 2003; 290: 2149-58 等）、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えること等から、A2201 試験のコホート 4 及び 5b の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、A2201 試験のコホート 4 及び 5b の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 40.6 [28.9, 53.1] 及び 67.9 [47.6, 84.1] であり、閾値奏効率である 25%及び 35%を上回った（7.1.3.1 参照）。

また、A2201 試験の治験実施計画書において予め設定されたコホート 4 及び 5b の主要解析時点（コホート 4：2018 年 8 月 9 日データカットオフ、コホート 5b：2018 年 11 月 8 日データカットオフ）（7.1.3.1 参照）での RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率の結果は、表 27 のとおりであり、変更後の解析時点における奏効率と同様であったことから、当該試験計画の変更は本薬の有効性に関する結論に影響を与えるものではないと考える。

表 27 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象、BIRC 判定、2018 年 8 月 9 日*1 及び 11 月 8 日*2 データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)			
	全体集団		日本人集団	
	コホート 4 69 例	コホート 5b 28 例	コホート 4 11 例	コホート 5b 2 例
CR	0	0	0	0
PR	27 (39.1) *4	20 (71.4)	4 (36.4)	1 (50.0)
SD	26 (37.7)	7 (25.0)	5 (45.5)	1 (50.0)
PD	6 (8.7)	1 (3.6)	1 (9.1)	0
Non CR/PD	1 (1.4) *5	0	0	0
NE	9 (13.0)	0	1 (9.1)	0
奏効 (CR+PR)	27	20	4	1
(奏効率 [95%CI*3] (%))	(39.1 [27.6, 51.6])	(71.4 [51.3, 86.8])	(36.4 [10.9, 69.2])	(50.0 [1.3, 98.7])

*1：コホート 4 のデータカットオフ日、*2：コホート 5b のデータカットオフ日、*3：Clopper-Pearson 法、*4：PR と判定された 1 例について、主要解析（2019 年 4 月 15 日データカットオフ）において SD と判定された、*5：治験責任医師判定では、ベースラインにおいて測定可能病変ありと判断されたものの、BIRC 判定では測定可能病変なしと判断された

上記に加え、下記の点等を考慮すると、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC において、METex14 スキッピング変異が発癌に重要な原因遺伝子（oncogene driver）であると考えられていること（3.R.1 参照）。
- A2201 試験のコホート 4 及び 5b で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、A2201 試験のコホート 4 及び 5b の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難であると考ええる。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、本薬が癌のドライバーである METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、A2201 試験のコホート 4 及びコホート 5b の試験成績に基づき、日本人患者を含め、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留（低アルブミン血症を含む）、急性膵炎及び光線過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、A2201 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

A2201 試験における安全性の概要は、表 28 のとおりであった。

表 28 安全性の概要 (A2201 試験)

	例数 (%)
	334 例
全有害事象	328 (98.2)
Grade 3 以上の有害事象	219 (65.6)
死亡に至った有害事象	10 (3.0)
重篤な有害事象	169 (50.6)
投与中止に至った有害事象	54 (16.2)
休薬に至った有害事象	181 (54.2)
減量に至った有害事象	76 (22.8)

A2201 試験において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫 166 例 (49.7%)、悪心 147 例 (44.0%)、嘔吐 94 例 (28.1%)、血中クレアチニン増加 85 例 (25.4%)、呼吸困難 81 例 (24.3%)、疲労 72 例 (21.6%)、食欲減退 69 例 (20.7%)、下痢 61 例 (18.3%)、便秘 60 例 (18.0%)、咳嗽 54 例 (16.2%)、発熱及び背部痛各 47 例 (14.1%)、ALT 増加 42 例 (12.6%)、無力症 41 例 (12.3%)、非心臓性胸痛及び体重減少各 34 例 (10.2%) であった。同様に、発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、末梢性浮腫 28 例 (8.4%)、呼吸困難 23 例 (6.9%)、ALT 増加 19 例 (5.7%)、リパーゼ増加 18 例 (5.4%)、疲労 16 例 (4.8%)、無力症、アミラーゼ増加及び全身健康状態悪化各 12 例 (3.6%)、肺炎及び肺塞栓症各 11 例 (3.3%)、AST 増加及び低ナトリウム血症各 10 例 (3.0%)、悪心、貧血及び GGT 増加各 9 例 (2.7%)、嘔吐、胸水及び低リン酸血症各 8 例 (2.4%)、発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、呼吸困難 23 例 (6.9%)、肺炎 16 例 (4.8%)、胸水 12 例 (3.6%)、全身健康状態悪化 10 例 (3.0%)、嘔吐 8 例 (2.4%)、悪心 7 例 (2.1%)、発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、末梢性浮腫 29 例 (8.7%)、血中クレアチニン増加 24 例 (7.2%)、悪心及び嘔吐各 18 例 (5.4%)、リパーゼ増加 15 例 (4.5%)、ALT 増加及び呼吸困難各 13 例 (3.9%)、アミラーゼ増加 11 例 (3.3%)、AST 増加 10 例 (3.0%)、疲労、肺炎及び血中ビリルビン増加各 7 例 (2.1%)、発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、末梢性浮腫 24 例 (7.2%)、ALT 増加 10 例 (3.0%)、悪心及び血中クレアチニン増加各 7 例 (2.1%) であり、発現率が 2%以上の死亡に至った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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、A2201 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

A2201 試験における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 29 のとおりであった。

表 29 国内外の安全性の概要 (A2201 試験)

	例数 (%)	
	日本人患者 45 例	外国人患者 289 例
全有害事象	44 (97.8)	284 (98.3)
Grade 3 以上の有害事象	32 (71.1)	187 (64.7)
死亡に至った有害事象	0	10 (3.5)
重篤な有害事象	21 (46.7)	148 (51.2)
投与中止に至った有害事象	8 (17.8)	46 (15.9)
休薬に至った有害事象	29 (64.4)	152 (52.6)
減量に至った有害事象	13 (28.9)	63 (21.8)

A2201 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中クレアチニン増加（日本人患者：25 例（55.6%）、外国人患者：60 例（20.8%）、以下、同順）、嘔吐（17 例（37.8%）、77 例（26.6%））、食欲減退（14 例（31.1%）、55 例（19.0%））、発熱（11 例（24.4%）、36 例（12.5%））、ALT 増加（10 例（22.2%）、32 例（11.1%））、アミラーゼ増加（9 例（20.0%）、20 例（6.9%））、AST 増加（9 例（20.0%）、20 例（6.9%））、血小板数減少（8 例（17.8%）、6 例（2.1%））、皮膚乾燥（7 例（15.6%）、8 例（2.8%））であった。同様に、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（3 例（6.7%）、1 例（0.3%））、リンパ球数減少（3 例（6.7%）、0 例）、発現率が 5%以上高かった休薬に至った有害事象は、食欲減退（4 例（8.9%）、1 例（0.3%））、下痢（3 例（6.7%）、3 例（1.0%））及び発熱（3 例（6.7%）、2 例（0.7%））であり、発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、減量に至った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。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、A2201 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められておらず、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、A2201 試験における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象、日本人患者で注意が必要な有害事象、本薬と同様に MET 阻害作用を有するテボチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（広域）」、「肝不全、肝線維症、肝硬変およびその他の肝細胞障害（広域）」、「非感染性肝炎（広域）」、「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」及び「肝臓に関連する凝固および出血障害（広域）」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における肝機能障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 肝機能障害の発現状況 (A2201 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	94 (28.1)	32 (9.6)
ALT 増加	42 (12.6)	19 (5.7)
AST 増加	29 (8.7)	10 (3.0)
低アルブミン血症	29 (8.7)	2 (0.6)
GGT 増加	24 (7.2)	9 (2.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (5.7)	0
血中ビリルビン増加	10 (3.0)	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	3 (0.9)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.9)	1 (0.3)
抱合ビリルビン増加	2 (0.6)	0
肝機能異常	2 (0.6)	1 (0.3)
肝機能検査異常	2 (0.6)	1 (0.3)
腹水	1 (0.3)	0
胆汁うっ滞	1 (0.3)	0
薬物性肝障害	1 (0.3)	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.3)	0
脂肪肝	1 (0.3)	0
肝炎	1 (0.3)	1 (0.3)
肝毒性	1 (0.3)	1 (0.3)
国際基準比増加	1 (0.3)	0

A2201 試験において、死亡に至った肝機能障害は 1/334 例 (0.3% : 肝炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な肝機能障害は 5/334 例 (1.5% : 肝毒性、肝炎、肝機能検査異常、肝機能異常及び薬物性肝障害各 1 例) に認められ、うち、4 例 (肝毒性、肝炎、肝機能検査異常及び肝機能異常各 1 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った肝機能障害は 6/334 例 (1.8% : ALT 増加及び AST 増加各 3 例、血中ビリルビン増加 2 例、肝機能異常、肝毒性及び肝機能検査異常各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の休薬に至った肝機能障害は 23/334 例 (6.9% : ALT 増加 13 例、AST 増加 10 例、血中ビリルビン増加 7 例、GGT 増加 4 例、低アルブミン血症 2 例、血中アルカリホスファターゼ増加、肝酵素上昇、脂肪肝、肝機能検査異常及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の減量に至った肝機能障害は 12/334 例 (3.6% : ALT 増加 10 例、AST 増加 2 例、肝機能検査異常及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複あり)) に認められた。

A2201 試験における、肝機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、36.0 (1~694) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な肝機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤な肝機能障害（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
A2201	57	男	外国人	NSCLC	肝毒性	3	22	6	中止	未回復
	62	男	外国人	NSCLC	肝炎	5	52	12	非該当	死亡
	62	男	日本人	NSCLC	肝機能検査異常	4	29	5	中止	軽快
	72	女	日本人	NSCLC	肝機能異常	4	43	6	中止	軽快
	69*	女	外国人	NSCLC	高ビリルビン血症	3	43	7	休薬	後遺症あり
					薬物性肝障害	3	46	82	中止	回復

*：本申請における解析（2019 年 4 月 15 日データカットオフ）後に新たに報告された（20 年 月 日データカットオフ）。

なお、提出されたすべての臨床試験において、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は 1 例に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。当該事象が認められた患者について、本薬投与開始後 43 日目に肝機能障害（AST：基準値上限の 7 倍超、ALT：基準値上限の 15 倍超、総ビリルビン：基準値上限内）が認められたことから本薬の投与は一旦中止された。本薬投与開始後 62 日目に ALT の臨床検査値の基準値までの回復を認められたことから、本薬の投与が減量の上で再開されたものの、71 日目に Hy's law の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害（AST:基準値上限の 2 倍超、ALT：基準値上限の 6 倍超、総ビリルビン：基準値上限の 2 倍超）が認められたことから、本薬の投与が中止された。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること等から、本薬投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA PT の「急性間質性肺臓炎」、「肺胞疾患」、「肺胞蛋白症」、「胞隔炎」、「壊死性胞隔炎」、「自己免疫性肺疾患」、「細気管支炎」、「気腫合併肺線維症」、「びまん性肺胞障害」、「好酸球増加・筋痛症候群」、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」、「好酸球性肺炎」、「急性好酸球性肺炎」、「慢性好酸球性肺炎」、「過敏性肺臓炎」、「特発性間質性肺炎」、「特発性肺炎症候群」、「特発性肺線維症」、「免疫性肺臓炎」、「ILD」、「肺浸潤」、「壊死性細気管支炎」、「閉塞性細気管支炎」、「肺臓炎」、「進行性塊状線維症」、「肺線維症」、「肺壊死」、「放射線による肺損傷」、「肺毒性」、「肺血管炎」、「放射線胞隔炎」、「放射線肺線維症」、「放射線肺臓炎」、「末梢気道病変」及び「輸血関連急性肺障害」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における ILD の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 ILD の発現状況 (A2201 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	15 (4.5)	6 (1.8)
肺臓炎	12 (3.6)	4 (1.2)
ILD	3 (0.9)	2 (0.6)

A2201 試験において、死亡に至った ILD は 1/334 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は 7/334 例 (2.1% : 肺臓炎 5 例、ILD2 例) に認められ、うち、5 例 (肺臓炎 3 例、ILD2 例) は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った ILD は 8/334 例 (2.4% : 肺臓炎 6 例、ILD2 例) に認められた。本薬の休薬に至った ILD は 3/334 例 (0.9% : 肺臓炎 3 例) に認められた。本薬の減量に至った ILD は 1/334 例 (0.3% : 肺臓炎 1 例) に認められた。

A2201 試験における、ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、43.0 (5~451) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 33 のとおりであった。

表 33 重篤な ILD (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
A2201	70	女	外国人	NSCLC	ILD	3	55	22	中止	軽快
	69	男	日本人	NSCLC	肺臓炎	3	102	11	非該当	軽快
	65	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	5	29	中止	死亡
	68	男	日本人	NSCLC	ILD	3	29	14	中止	軽快
					ILD	2	43	47	非該当	回復
	80	男	外国人	NSCLC	肺臓炎	3	451	6	非該当	軽快

機構は、本薬投与による ILD の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与による ILD の発現機序は不明である。また、A2201 試験において ILD が認められた 15 例のうち、7 例が抗 PD-1 抗体の投与歴又は肺への放射線照射歴を有する患者であった (それぞれ 3 例及び 5 例 (重複あり)) もの、本薬投与による ILD のリスク因子については明確ではない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至った ILD が認められていること、日本人患者において本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が認められたこと等から、本薬投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全 (広域)」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における腎機能障害の発現状況は表 34 のとおりであった。

表 34 腎機能障害の発現状況 (A2201 試験)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	89 (26.6)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	85 (25.4)	0
腎不全	4 (1.2)	0
血中尿素増加	2 (0.6)	0
急性腎障害	1 (0.3)	1 (0.3)
高窒素血症	1 (0.3)	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.3)	0
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0
乏尿	1 (0.3)	0
腎機能障害	1 (0.3)	0

A2201 試験において、重篤な腎機能障害は 3/334 例 (0.9% : 腎不全 2 例、急性腎障害 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った腎機能障害は 2/334 例 (0.6% : 血中クレアチニン増加 2 例) に認められた。本薬の休薬に至った腎機能障害は 28/334 例 (8.4% : 血中クレアチニン増加 24 例、腎不全 3 例、急性腎障害、高窒素血症、腎クレアチニン・クリアランス減少及び腎機能障害各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の減量に至った腎機能障害は 8/334 例 (2.4% : 血中クレアチニン増加 7 例、急性腎障害 1 例) に認められた。死亡に至った腎機能障害は認められなかった。

A2201 試験における、腎機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、20.0 (1~1040) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な腎機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 35 のとおりであった。

表 35 重篤な腎機能障害 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
A2201	70	男	外国人	NSCLC	腎不全	2	15	2	休薬	軽快
					腎不全	1	16	2	休薬	回復
	41	男	日本人	NSCLC	急性腎障害	3	5	1	休薬	軽快
	74	男	外国人	NSCLC	腎不全	1	15	2	休薬	回復
X2102	51	男	外国人	肝細胞癌	血中クレアチニン増加	3	5	15	減量	回復
	58	男	外国人	NSCLC	血中クレアチニン増加	2	8	2	休薬	回復
					血中クレアチニン増加	2	22	2	休薬	回復

機構は、本薬投与による腎機能障害の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

本薬投与による腎機能障害の発現機序及びリスク因子については明確ではないものの、本薬による MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用 (4.5.3 参照) によりクレアチニンの排泄が阻害され、クレアチニンの増加が惹起される可能性が示唆されている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において、本薬投与により本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められていること、日本人患者において血中クレアチニン増加の発現が多いこと (7.R.3.2 参照) 等を考慮すると、本薬投与に際しては腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における腎機能障害の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 体液貯留（低アルブミン血症を含む）

申請者は、本薬投与による体液貯留（低アルブミン血症を含む、以下、同様）について、以下のよう
に説明している。

体液貯留として、MedDRA PT の「水分過負荷」、「体液貯留」、「末梢性浮腫」、「新生児末梢性浮
腫」、「末梢腫脹」、「血中アルブミン減少」、「低アルブミン血症」、「胸水」、「心嚢液貯留」及
び「腹水」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における体液貯留の発現状況は表 36 のとおりであった。

表 36 体液貯留の発現状況（A2201 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留	190 (56.9)	39 (11.7)
末梢性浮腫	166 (49.7)	28 (8.4)
低アルブミン血症	29 (8.7)	2 (0.6)
胸水	22 (6.6)	8 (2.4)
血中アルブミン減少	11 (3.3)	2 (0.6)
末梢腫脹	10 (3.0)	1 (0.3)
心嚢液貯留	2 (0.6)	0
腹水	1 (0.3)	0
水分過負荷	1 (0.3)	0

A2201 試験において、重篤な体液貯留は 17/334 例（5.1%：胸水 12 例、末梢性浮腫 4 例、末梢腫脹 3
例（重複あり））に認められ、うち、6 例（胸水及び末梢性浮腫各 3 例、末梢浮腫 2 例（重複あり））は
本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った体液貯留は 7/334 例（2.1%：末梢性浮
腫 6 例、胸水 1 例）に認められた。本薬の休薬に至った体液貯留は 35/334 例（10.5%：末梢性浮腫 29 例、
胸水 3 例、低アルブミン血症及び末梢腫脹各 2 例、血中アルブミン減少 1 例（重複あり））に認められ
た。本薬の減量に至った体液貯留は 25/334 例（7.5%：末梢性浮腫 24 例、末梢腫脹 1 例）に認められた。
死亡に至った体液貯留は認められなかった。

A2201 試験における、体液貯留の初回発現時期の中央値（範囲）は、43.0（1～756）日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な体液貯留（本薬との因果関係
あり）を発現した患者の詳細は表 37 のとおりであった。

表 37 重篤な体液貯留（本薬との因果関係あり）を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
A2201	69	男	外国人	NSCLC	末梢性浮腫	3	203	14	休薬	軽快
	57	男	外国人	NSCLC	末梢性浮腫	3	5	5	休薬	軽快
	76	男	外国人	NSCLC	末梢腫脹	2	62	2	継続	軽快
	63	男	外国人	NSCLC	胸水	2	37	5	継続	軽快
					胸水	2	50	2	継続	軽快
	56	男	外国人	NSCLC	胸水	2	7	10	非該当	回復
	70	男	外国人	NSCLC	末梢性浮腫	2	31	4	休薬	回復
末梢腫脹					2	65	2	非該当	回復	
X2102	74	男	外国人	肝細胞癌	末梢性浮腫	2	85	2	継続	回復
	59	男	外国人	NSCLC	心嚢液貯留	3	245	16	非該当	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が認められていること等から、本薬投与に際しては体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における体液貯留の発現状況等については、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 急性膵炎

申請者は、本薬投与による急性膵炎について、以下のように説明している。

急性膵炎として、MedDRA PT の「アミラーゼ異常」、「アミラーゼクレアチニンクリアランス比異常」、「アミラーゼ増加」、「血中トリプシン増加」、「カレン徴候」、「グレイ・ターナー徴候」、「出血性壊死性膵炎」、「遺伝性膵炎」、「高アミラーゼ血症」、「高リパーゼ血症」、「虚血性膵炎」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「尿中リパーゼ増加」、「閉塞性膵炎」、「浮腫性膵炎」、「膵膿瘍」、「膵管破裂」、「膵酵素異常」、「膵酵素検査異常」、「膵酵素増加」、「膵臓出血」、「膵壊死」、「膵フレグモーネ」、「膵仮性動脈瘤」、「膵仮性嚢胞」、「膵仮性嚢胞ドレナージ」、「膵炎」、「急性膵炎」、「出血性膵炎」、「壊死性膵炎」、「再発性膵炎」、「膵腎症候群」及び「膵周囲液貯留」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における急性膵炎の発現状況は表 38 のとおりであった。

表 38 急性膵炎の発現状況 (A2201 試験)		
PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
急性膵炎	41 (12.3)	26 (7.8)
アミラーゼ増加	29 (8.7)	12 (3.6)
リパーゼ増加	26 (7.8)	18 (5.4)
急性膵炎	1 (0.3)	1 (0.3)

A2201 試験において、重篤な急性膵炎は 2/334 例 (0.6% : アミラーゼ増加及び急性膵炎各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った急性膵炎は 2/334 例 (0.6% : アミラーゼ増加及び急性膵炎各 1 例) に認められた。本薬の休薬に至った急性膵炎は 21/334 例 (6.3% : リパーゼ増加 15 例、アミラーゼ増加 11 例 (重複あり)) に認められた。本薬の減量に至った急性膵炎は 3/334 例 (0.9% : アミラーゼ増加 2 例、リパーゼ増加 1 例) に認められた。死亡に至った急性膵炎は認められなかった。

A2201 試験における、急性膵炎の初回発現時期の中央値 (範囲) は、32.0 (1~945) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な急性膵炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者の詳細は表 39 のとおりであった。

表 39 重篤な急性膵炎 (本薬との因果関係あり) を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
A2201	62	男	外国人	NSCLC	急性膵炎	3	43	20	中止	未回復
	74	女	外国人	NSCLC	アミラーゼ増加	4	43	8	中止	回復
X2102	54	男	外国人	肝細胞癌	リパーゼ増加	3	10	6	休薬	回復
	84	男	外国人	NSCLC	アミラーゼ増加	4	58	12	継続	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、臨床検査値異常としてのアミラーゼ又はリパーゼ増加、及び急性膵炎が認められたものの、重篤な急性膵炎を発現した患者は極めて限定的であったことから、本薬投与と急性膵炎との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、本薬との因果関係が否定できない重篤な急性膵炎が報告されていること等を考慮すると、本薬の投与により急性膵炎の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における急性膵炎の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.8 光線過敏症

申請者は、本薬投与による光線過敏症について、以下のように説明している。

光線過敏症として、MedDRA PT の「適用部位光線過敏反応」、「慢性光線性皮膚炎」、「埋込み部位光線過敏」、「注入部位光線過敏反応」、「注射部位光線過敏反応」、「若年性春期丘疹」、「光線性皮膚症」、「光線性爪甲剥離症」、「光線過敏性反応」、「多形日光疹」、「偽性ポルフィリン症」、「網膜光毒性」、「日光皮膚炎」、「日光蕁麻疹」及び「サンバーン」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における光線過敏症の発現状況は表 40 のとおりであった。

表 40 光線過敏症の発現状況 (A2201 試験)		
PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
光線過敏症	1 (0.3)	0
光線過敏性反応	1 (0.3)	0

A2201 試験において、死亡に至った光線過敏症、重篤な光線過敏症、本薬の投与中止に至った光線過敏症、本薬の休薬に至った光線過敏症及び本薬の減量に至った光線過敏症は認められなかった。

A2201 試験における、光線過敏症の初回発現時期は、65.0 日（1 例）であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤な光線過敏症を発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、光線過敏症を発現した患者は極めて限定的であったことから、本薬投与と光線過敏症との関連について明確に結論付けることは困難である。しかしながら、マウス線維芽細胞株を用いた *in vitro* 光毒性試験及びマウスを用いた光感作性試験において本薬は光毒性を有する可能性が示唆されていること（5.7.1 参照）、紫外線曝露に対する予防措置が推奨された上で臨床試験が実施されていたこと等を考慮すると、本薬の投与により光線過敏症の発現が想定されることから、本薬の投与に際して注意が必要である。したがって、臨床試験における光線過敏症の発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.9 その他

機構は、ラットを用いた反復投与毒性試験において中枢神経毒性を示唆する一般状態の変化及び病理組織学的変化が認められたこと（5.7.3.1 参照）から、本薬投与による中枢神経毒性の発現状況について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

中枢神経毒性：

中枢神経毒性として、MedDRA SMQ の「痙攣（広域）」、「パーキンソン様事象（広域）」及び「前庭障害（広域）」、MedDRA SOC の「精神障害」並びに MedDRA HLGT の「精神的機能障害」に該当する事象を集計した。

A2201 試験における中枢神経毒性の発現状況は表 41 のとおりであった。

表 41 2 例以上に認められた中枢神経毒性の発現状況（A2201 試験）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経毒性	108 (32.3)	7 (2.1)
浮動性めまい	29 (8.7)	1 (0.3)
不眠症	27 (8.1)	0
回転性めまい	15 (4.5)	1 (0.3)
不安	13 (3.9)	0
うつ病	9 (2.7)	0
発声障害	7 (2.1)	0
錯乱状態	5 (1.5)	0
痙攣発作	5 (1.5)	1 (0.3)
睡眠障害	5 (1.5)	0
振戦	4 (1.2)	0
激越	3 (0.9)	0
抑うつ気分	3 (0.9)	0
平衡障害	2 (0.6)	0
譫妄	2 (0.6)	1 (0.3)
てんかん	2 (0.6)	0
歩行障害	2 (0.6)	0
精神状態変化	2 (0.6)	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	2 (0.6)	0

A2201 試験において、重篤な中枢神経毒性は 10/334 例（3.0%：痙攣発作 3 例、てんかん及び精神状態変化各 2 例、激越、錯乱状態、失見当識及び回転性めまい各 1 例（重複あり））に認められ、うち、激越 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の休薬に至った中枢神経毒性は 9/334 例（2.7%：てんかん及び痙攣発作各 2 例、激越、行動障害、錯乱状態、失見当識、浮動性めまい、部分発作及び振戦各 1 例（重複あり））に認められた。本薬の減量に至った中枢神経毒性は 2/334 例（0.6%：激越及び浮動性めまい各 1 例）に認められた。死亡に至った中枢神経毒性及び本薬の投与中止に至った中枢神経毒性は認められなかった。

A2201 試験における、中枢神経毒性の初回発現時期の中央値（範囲）は、34.5（1～589）日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤又は死亡に至った中枢神経毒性を発現した患者の詳細は表 42 のとおりであった。

表 42 重篤な中枢神経毒性を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	人種	原疾患	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
A2201	59	男	外国人	NSCLC	てんかん	2	16	39	なし	休薬	回復
	53	男	外国人	NSCLC	痙攣発作	3	54	3	なし	休薬	回復
	65	男	外国人	NSCLC	痙攣発作	2	123	2	なし	継続	回復
	53	男	外国人	NSCLC	錯乱状態	2	54	6	なし	非該当	軽快
	76	男	外国人	NSCLC	回転性めまい	3	294	18	なし	継続	軽快
	68	男	外国人	NSCLC	てんかん	2	1	1	なし	休薬	回復
	70	男	外国人	NSCLC	痙攣発作	2	373	12	なし	休薬	回復
	64	男	外国人	NSCLC	失見当識	3	5	12	なし	休薬	未回復
	73	男	日本人	NSCLC	激越	2	7	18	あり	休薬	軽快
	70	男	外国人	NSCLC	精神状態変化	2	65	5	なし	非該当	回復
	71	女	外国人	NSCLC	精神状態変化	3	131	17	なし	非該当	軽快

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

A2201 試験において、本薬投与により発現した中枢神経毒性の大部分は Grade 2 以下であること、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経毒性を発現した患者は極めて限られること等から、中枢神経毒性について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、A2201 試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経毒性が認められたことを考慮すると、臨床試験における中枢神経毒性の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、中枢神経毒性の発現に関しては製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*MET* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子変異陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

A2201 試験のコホート 4 及び 5b の結果等から、本薬は METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、A2201 試験のコホート 4 では 1 又は 2 つの化学療法歴のある患者、コホート 5b では化学療法歴のない患者が組み入れられ、いずれのコホートにおいても一定の奏効率が得られていること（7.1.3.1 参照）等から、前治療歴数によらず METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。なお、術後補助療法としての本薬の有効性及び安全性を検討した臨床成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に A2201 試験のコホート 4 及び 5b の対象とされた患者の MET 遺伝子変異の種類を記載し、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、A2201 試験のコホート 4 及び 5b の対象患者とされた METex14 スキッピング変異陽性の患者において本薬の一定の有効性及び安全性が示されたこと等を考慮すると、当該内容については、効能・効果において明確にする必要があると判断した。また、A2201 試験の対象患者について、MET 遺伝子変異の種類に加えて特記して注意喚起すべき内容はないことから、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う必要がある旨の注意喚起については、設定する必要はないと判断した。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.4.2 METex14 スキッピング変異の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する METex14 スキッピング変異の検査について、以下のように説明している。

A2201 試験のコホート 4 及び 5b では、中央検査機関において Novartis 社 Precision Medicine 部門の RT-PCR 法である「MET Exon14 Deletion Test」を用いて実施された組織検査により、METex14 スキッピング変異陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた（7.1.3.1 参照）。一方、本薬の適応判定の補助を使用目的とする CDx として一部変更承認申請された「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」については、組織検体を用いた同等性試験の結果、「MET Exon14 Deletion Test」との良好な

判定一致率が確認されており、本薬の有効性及び安全性が期待される患者を適切に特定可能であると考えられる。

以上より、本薬の使用にあたっては「FoundationOne CDx がんゲノムプロファイル」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項において、本薬の投与対象が METex14 スキッピング変異陽性の患者である旨が明確になるよう、下記のように整備した内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**MET** 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用発現時における本薬の休薬・減量・中止の目安について。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で A2201 試験のコホート 4 及び 5b が実施され、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与の一定の有効性及び安全性が示されたことから、A2201 試験のコホート 4 及び 5b における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験 (X2102 試験) の用量漸増パートにおいて、本薬 (錠剤) 400 mg を空腹時に BID で経口投与した結果、DLT の発現は認められず、忍容性も良好であったこと (7.1.4.1 参照)。
- 国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、本薬 (錠剤) 200 又は 400 mg を空腹時に BID で経口投与した結果、400 mg BID コホートの 1/10 例に DLT が認められたものの、MTD には達せず、日本人患者における本薬 (錠剤) 400 mg BID の忍容性及び安全性が確認されたこと (7.1.2.1 参照)。

また、A2201 試験のコホート 4 及び 5b において、本薬の投与時期は食事の 1 時間以上前又は食事の 2 時間以上後と規定することにより、本薬の一定の有効性及び安全性が示されたものの、下記の点等を考慮すると、用法・用量に食事条件を設定しないことは適切であると考ええる。

- 海外第 I 相試験（X2107 試験）において、本薬（錠剤）の C_{max} 及び AUC は空腹時投与と比較して食後投与で増加したものの、本薬（錠剤）600 mg 食後投与時の曝露量（AUC_{inf}）の変動は、忍容可能な安全性プロファイルが示された国内第 I 相試験（X1101 試験）における本薬（錠剤）の曝露量の範囲内であったこと（6.1.3.1 及び 6.2.1.1 参照）。
- 国内第 I 相試験（X1101 試験）、国際共同第 II 相試験（A2201 試験）及び海外第 I 相試験（A2108 試験及び X2102 試験）の結果に基づき、本薬（錠剤）の曝露量と安全性との関連を検討した結果、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等との間で曝露量との関連は認められなかったこと（6.2.8.2 参照）。

なお、現時点において、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨できないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、NSCLC 患者に対して、本薬を他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことを考慮すると、用法・用量に関連する注意の項において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはカプマチニブとして 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

A2201 試験のコホート 4 及び 5b では、用量調節基準に従い用量調節が行われ、当該コホートの対象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、A2201 試験のコホート 4 及び 5b の設定に準じた本薬の用量調節基準を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項の用量調節に関する記載内容については、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

表 43 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 400 mg (1 日 2 回)
1 段階減量	1 回 300 mg (1 日 2 回)
2 段階減量	1 回 200 mg (1 日 2 回)
中止	1 回 200 mg (1 日 2 回) で忍容不能な場合、投与を中止する。

表 44 副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	基準*1	本薬の投与量調節
ILD	Grade 1 以上	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加かつ 総ビリルビン増加*2	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。 7 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4 の場合	投与を中止する。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。*2：胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、本薬投与時に特に注意が必要と考える事象である、肝毒性、ILD・肺臓炎、腎機能障害、膵炎及び光線過敏症を設定した。

調査予定症例数については、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC が極めて稀な疾患であり、本邦における対象患者数等を踏まえた実施可能性を考慮し、20～30 例と設定した。

観察期間については、上記の安全性検討事項に設定した事象の A2201 試験における初回発現時期等を考慮し、本薬投与開始日より 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含め本薬投与時の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を考慮し、肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎及び光線過敏症を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。なお、本調査に長期間を要することが想定される場合には、最終結果を待たずに、一定の安全性情報が蓄積された時点において中間解析を実施し、当該解析結果を基に、安全性監視活動の変更、医療現場への情報提供等の適切な対応を検討する必要があると考える。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」及び「7.2 参考資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.3.1 国内第Ⅰ相試験（X1101 試験）

有害事象は①本薬（カプセル剤）100 mg QDコホートで3/3例（100%）、②本薬（カプセル剤）200 mg QDコホートで3/4例（75.0%）、③本薬（カプセル剤）400 mg QDコホートで2/3例（66.7%）、④本薬（カプセル剤）500 mg QDコホートで4/4例（100%）、⑤本薬（カプセル剤）600 mg QDコホートで4/4例（100%）、⑥本薬（カプセル剤）800 mg QDコホートで4/4例（100%）、⑦本薬（カプセル剤）400 mg BIDコホートで4/4例（100%）、⑧本薬（カプセル剤）600 mg BIDコホートで3/3例（100%）、⑨本薬（錠剤）200 mg BIDコホートで3/3例（100%）、⑩本薬（錠剤）400 mg BIDコホートで12/12例（100%）に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で2/3例（66.7%）、②で2/4例（50.0%）、③で2/3例（66.7%）、④で3/4例（75.0%）、⑤で4/4例（100%）、⑥で3/4例（75.0%）、⑦で4/4例（100%）、⑧で2/3例（66.7%）、⑨で3/3例（100%）、⑩で12/12例（100%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が70%以上の有害事象は、②で嘔吐3例（75.0%）④で下痢4例（100%）、血中クレアチニン増加3例（75.0%）⑤で悪心、嘔吐、血中クレアチニン増加及び食欲減退各3例（75.0%）⑦で血中クレアチニン増加4例（100%）であった。

重篤な有害事象は、②で1/4例（25.0%）、④で1/4例（25.0%）、⑤で1/4例（25.0%）、⑥で1/4例（25.0%）、⑦で1/4例（25.0%）、⑨で1/3例（33.3%）、⑩で1/12例（8.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、②で食欲減退1例（25.0%）、④で胸水及び活動状態低下各1例（25.0%）（重複あり）、⑤で肺感染1例（25.0%）、⑥で癌疼痛1例（25.0%）、⑦で心タンポナーデ1例（25.0%）、⑨で潰瘍性大腸炎1例（33.3%）、⑩で腫瘍疼痛1例（8.3%）であり、うち、⑤の肺感染1例、⑨の潰瘍性大腸炎1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、⑥で1/4例（25.0%）、⑧で1/3例（33.3%）、⑨で1/3例（33.3%）、⑩で1/12例（8.3%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑥で悪心1例（25.0%）、⑧で自殺念慮1例（33.3%）、⑨で潰瘍性大腸炎1例（33.3%）、⑩でうつ病1例（8.3%）であり、いずれも本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）

有害事象は328/334例（98.2%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は282/334例（84.4%）に認められた。いずれかのコホートで発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

表 45 発現率が 10%以上の有害事象 (A2201 試験)

SOC PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%)	
	334 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	328 (98.2)	219 (65.6)
胃腸障害		
悪心	147 (44.0)	9 (2.7)
嘔吐	94 (28.1)	8 (2.4)
下痢	61 (18.3)	1 (0.3)
便秘	60 (18.0)	3 (0.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	166 (49.7)	28 (8.4)
疲労	72 (21.6)	16 (4.8)
発熱	47 (14.1)	2 (0.6)
無力症	41 (12.3)	12 (3.6)
非心臓性胸痛	34 (10.2)	4 (1.2)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	85 (25.4)	0
ALT 増加	42 (12.6)	19 (5.7)
体重減少	34 (10.2)	2 (0.6)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	69 (20.7)	3 (0.9)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	47 (14.1)	3 (0.9)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	81 (24.3)	23 (6.9)
咳嗽	54 (16.2)	2 (0.6)

重篤な有害事象は、169/334 例 (50.6%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は呼吸困難 23 例 (6.9%)、肺炎 16 例 (4.8%)、胸水 12 例 (3.6%)、全身健康状態悪化 10 例 (3.0%)、嘔吐 8 例 (2.4%)、悪心 7 例 (2.1%)、腹痛及び肺塞栓症各 6 例 (1.8%)、呼吸不全、蜂巣炎、肺臓炎、気道感染及び低ナトリウム血症各 5 例 (1.5%) であり、うち、嘔吐及び悪心各 5 例、肺臓炎 3 例、胸水及び蜂巣炎各 2 例、腹痛、呼吸困難及び低ナトリウム血症各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 54/334 例 (16.2%) に認められた。4 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は肺臓炎及び末梢性浮腫各 6 例 (1.8%)、疲労 5 例 (1.5%) であり、うち、末梢性浮腫 6 例、肺臓炎及び疲労 5 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.3 海外第 I 相試験 (A2106 試験)

有害事象は軽度肝機能障害グループで 3/7 例 (42.9%)、中等度肝機能障害グループ 2/8 例 (25.0%)、重度肝機能障害グループで 1/6 例 (16.7%) に認められた。本薬との因果関係が否定できない有害事象は中等度肝機能障害グループ 2/8 例 (25.0%)、重度肝機能障害グループで 1/6 例 (16.7%) に認められた。いずれかのグループで 2 例以上に認められた有害事象は中等度肝機能障害グループで悪心 2 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.4 海外第 I 相試験 (A2108 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①300 mg BID コホートで 6/8 例 (75.0%)、②400 mg BID コホートで 22/27 例 (81.5%) 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、①で疲労 5 例（62.5%）、末梢性浮腫 4 例（50.0%）、②で悪心及び疲労各 11 例（40.7%）であった。

重篤な有害事象は①で 3/8 例（37.5%）、②で 10/27 例（37.0%）に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は②で腹痛及び呼吸困難各 2 例（7.4%）であり、うち、呼吸困難 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、①で 1/8 例（12.5%）、②で 3/27 例（11.1%）に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.5 海外第 I 相試験（A2109 試験）

有害事象は 39/77 例（50.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 33/77 例（42.9%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は頭痛 24 例（31.2%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.6 海外第 I 相試験（X2102 試験）

有害事象は用量漸増パートで全例、拡大パートで 92/93 例（98.9%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、用量漸増パートの①本薬（カプセル剤）100 mg BID コホートで 3/4 例（75.0%）、②本薬（カプセル剤）200 mg BID コホートで 5/5 例（100%）、③本薬（カプセル剤）250 mg BID コホートで 3/4 例（75.0%）、④本薬（カプセル剤）350 mg BID コホートで 2/3 例（66.7%）、⑤本薬（カプセル剤）450 mg BID コホートで 8/9 例（88.9%）、⑥本薬（カプセル剤）600 mg BID コホートで 8/8 例（100%）、⑦本薬（錠剤）400 mg BID コホートで 4/5 例（80.0%）、⑧拡大パートで 76/93 例（81.7%）に認められた。いずれかのコホート又はパートで発現率が 60%以上の有害事象は①で腹痛及び無力症各 3 例（75.0%）、③で食欲減退及び咳嗽各 3 例（75.0%）、④で末梢性浮腫 3 例（66.7%）、⑦で悪心 3 例（60.0%）であった。

重篤な有害事象は、①で 3/4 例（75.0%）、②で 3/5 例（60.0%）、③で 2/4 例（50.0%）、④で 1/3 例（33.3%）、⑤で 4/9 例（44.4%）、⑥で 4/8 例（50.0%）、⑦で 2/5 例（40.0%）、⑧で 45/93 例（48.4%）に認められ、いずれかのコホート又はパートで 3 例以上に認められた重篤な有害事象は、⑧の腹痛及び肺炎各 5 例（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 例（4.3%）、錯乱状態、脱水、肺塞栓症及び嘔吐各 3 例（3.2%）であり、うち、血中クレアチニン増加、悪心及び嘔吐各 2 例、脱水 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は⑤で 1/9 例（11.1%）、⑧で 17/93 例（18.3%）に認められた。いずれかのコホート又はパートで 3 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、⑧の悪心 4 例（4.3%）、末梢性浮腫 3 例（3.2%）であり、うち、悪心 4 例、末梢性浮腫 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.7 海外第 I 相試験（X2106 試験）

有害事象は 4/6 例（66.7%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 1/6 例（16.7%）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は頭痛 2 例（33.3%）であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.8 海外第 I 相試験（X2107 試験）

有害事象は13/24例(54.2%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は11/24例(45.8%)に認められた。発現率が10%以上の有害事象は頭痛9例(37.5%)及び下痢3例(12.5%)であった。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.9 海外第Ⅰ相試験 (A2101 試験)

有害事象は9/20例(45.0%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は7/20例(35.0%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は、頭痛7例(35.0%)であった。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.10 海外第Ⅰ相試験 (A2102 試験)

有害事象は阻害コホートで19/27例(70.4%)、誘導コホートで11/26例(42.3%)に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ13/27例(48.1%)、10/26例(38.5%)に認められた。いずれかのコホートで発現率が20%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は阻害コホートで3/27例(11.1%)、誘導コホートで1/26例(3.8%)に認められ、認められた本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例(7.4%)、アミラーゼ増加1例(3.7%)、誘導コホートで高血圧1例(3.8%)であり、うち、阻害コホート及び誘導コホートの高血圧各1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.3.11 海外第Ⅰ相試験 (A2103 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、30/37例(81.1%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は末梢性浮腫15例(40.5%)、悪心14例(37.8%)、下痢及び呼吸困難各10例(27.0%)、腹痛及び嘔吐各9例(24.3%)、消化不良、無力症、全身健康状態低下、食欲減退及び頭痛各8例(21.6%)であった。

重篤な有害事象は21/37例(56.8%)に認められ、2例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例(18.9%)、腹痛、腹水、便秘、胸水及び気道感染各2例(5.4%)であり、うち、腹痛2例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は5/37例(13.5%)に認められ、2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は全身健康状態低下2例(5.4%)であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.3.12 海外第Ⅰ相試験 (A2105 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は25/32例(78.1%)に認められた。発現率が40%以上の有害事象は悪心18例(56.3%)、無力症14例(43.8%)、便秘及び嘔吐各13例(40.6%)であった。

重篤な有害事象は17/32例(53.1%)に認められ、2例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例(9.4%)、呼吸困難2例(6.3%)であり、うち、嘔吐3例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は3/32例(9.4%)に認められた。2例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.3.13 海外第 I 相試験 (X2101T 試験)

有害事象は①10 mg QD コホートで 3/3 例 (100%)、②20 mg QD コホートで 4/4 例 (100%)、③50 mg QD コホートで 6/6 例 (100%)、④70 mg QD コホートで 4/4 例 (100%)、⑤150 mg QD コホートで 3/3 例 (100%)、⑥200 mg QD コホートで 4/4 例 (100%)、⑦300 mg QD コホートで 4/4 例 (100%)、⑧400 mg QD コホートで 5/6 例 (83.3%)、⑨50 mg BID コホートで 3/3 例 (100%)、⑩200 mg BID コホートで 4/4 例 (100%)、⑪300 mg BID コホートで 4/4 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は①で 1/3 例 (33.3%)、②で 3/4 例 (75.0%)、③で 5/6 例 (83.3%)、④で 4/4 例 (100%)、⑤で 3/3 例 (100%)、⑥で 3/4 例 (75.0%)、⑦で 4/4 例 (100%)、⑧で 5/6 例 (83.3%)、⑨で 2/3 例 (66.7%)、⑩で 4/4 例 (100%)、⑪で 3/4 例 (75.0%) に認められた。いずれかのコホートで発現率が 70%以上の有害事象は、②で筋骨格痛 3 例 (75.0%)、④で疲労 3 例 (75.0%)、⑩で悪心、末梢性浮腫、味覚異常及び不安各 3 例 (75.0%)、⑪末梢性浮腫 3 例 (75.0%) であった。

重篤な有害事象は、①で 2/3 例 (66.7%)、②で 1/4 例 (25.0%)、⑥で 1/4 例 (25.0%)、⑧で 3/6 例 (50.0%)、⑨で 1/3 例 (33.3%)、⑩で 1/4 例 (25.0%) に認められた。いずれかのコホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は②で 1/4 例 (25.0%)、③で 1/6 例 (16.7%)、⑥で 1/4 例 (25.0%)、⑧で 1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、②で鎖骨骨折 1 例 (25.0%)、③で ALT 増加 1 例 (16.7%)、⑥で腹水 1 例 (25.0%)、⑧で肝性脳症 1 例 (16.7%) であり、うち、③の ALT 増加 1 例は本薬との因果関係を否定されなかった。

7.3.14 海外第 I 相試験 (X2103 試験)

有害事象は本薬 (カプセル剤) 投与で 7/24 例 (29.2%)、本薬 (錠剤) 投与で 10/24 例 (41.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 7/24 例 (29.2%)、8/24 例 (33.3%) に認められた。発現率が 40%以上の有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、MET のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

令和2年5月18日

申請品目

[販 売 名] タブレクタ錠 150 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] カプマチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年 12 月 12 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（A2201 試験）のコホート 4 及びコホート 5b⁵⁹⁾ において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率 [95%CI]（%）はそれぞれ 40.6 [28.9, 53.1]（28/69 例）及び 67.9 [47.6, 84.1]（19/28 例）であった。

機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、本薬は発癌に重要な原因遺伝子（oncogene driver）である METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、上記の奏効率の結果等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告（1）の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留（低アルブミン血症を含む）、急性膵炎及び光線過敏症であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

⁵⁹⁾ それぞれ 1 又は 2 つの化学療法歴のある METex14 スキッピング変異陽性の患者を対象としたコホート及び化学療法歴のない METex14 スキッピング変異陽性の患者を対象としたコホート。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「**MET**遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

＜効能・効果に関連する注意＞

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**MET** 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「通常、成人にはカプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量に関連する注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して、本薬を休薬、減量又は中止すること。

表 46 減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回 400 mg (1日2回)
1段階減量	1回 300 mg (1日2回)
2段階減量	1回 200 mg (1日2回)
中止	1回 200 mg (1日2回) で忍容不能な場合、投与を中止する。

表 47 副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	基準*1	本薬の投与量調節
ILD	Grade 1 以上	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加かつ 総ビリルビン増加*2	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。 7 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。*2：胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 20～30 例、観察期間を本薬投与開始日より 1 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 安全性検討事項については、肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎及び光線過敏症を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。
- 調査予定症例数及び観察期間の検討の結果、本調査に長期間を要することが想定される場合には、最終結果を待たずに、一定の安全性情報が蓄積された時点において中間解析を実施し、当該解析結果を基に、安全性監視活動の変更、医療現場への情報提供等の適切な対応を検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討等を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎及び光線過敏症を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び本薬投与開始日より 1 年間と設定する。
- 本調査に予定より長期間を要することが想定された場合には、その時点で中間解析の実施、当該解析結果に基づく安全性監視活動の変更、医療現場への情報提供等の適切な対応を行うことを検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 48 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 49 及び 50 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 48 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝機能障害 - ILD - 腎機能障害 - 体液貯留	- 急性膵炎 - 光線過敏症 - 胚・胎児毒性	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 49 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験（A2201 試験の継続試験）	該当なし	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び提供 - 患者向け資材の作成及び提供

表 50 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	1 年間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：肝機能障害、ILD、腎機能障害、体液貯留、急性膵炎及び光線過敏症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、 本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- 一部の被験者が選択基準（血清リパーゼが正常値上限以下の患者）を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられ、治験薬が投与されていた。
- 一部の被験者において、改訂された説明文書を用いて同意を得ていなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適

正使用に必要な措置を講じること。

[警 告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[禁 忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、**MET** 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。
2. 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して本剤を休薬、減量又は中止すること。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1 回 400 mg（1 日 2 回）
1 段階減量	1 回 300 mg（1 日 2 回）
2 段階減量	1 回 200 mg（1 日 2 回）
中止	1 回 200 mg（1 日 2 回）で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	基準*1	本剤の投与量調節
ILD	Grade 1 以上	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加かつ 総ビリルビン増加*2	AST 又は ALT 増加 >3.0×ULN かつ 総ビリルビン増加 >2.0×ULN	投与を中止する。
AST 又は ALT 増加	Grade 3	Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。 7 日を過ぎてから回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 7 日以内に回復した場合は、1 段階減量して投与を再開する。 7 日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬する。 休薬後に投与を再開する際には、1 段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

*1：Grade は NCI-CTCAE ver.4.03 に準じる。*2：胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL1	abelson murine leukemia virus oncogene 1	
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AMP	adenosine monophosphate	アデノシン一リン酸
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
AT ₁	angiotensin II type 1	アンジオテンシンⅡタイプ 1
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BIRC	blinded independent review committee	盲検化独立判定機関
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CDDP/GEM		CDDP と GEM との併用
CDDP/PEM		CDDP と PEM との併用
CDK11	cyclin-dependent kinase 11	サイクリン依存性キナーゼ 11
CDx	companion diagnostics	コンパニオン診断薬等
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したカプマチニブ
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DOC	docetaxel hydrate	ドセタキセル水和物
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1 and 2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
FAK	focal adhesion kinase	
FMO	flavin-containing monooxygenase	フラビン含有モノオキシゲナーゼ
GAB1	growth factor receptor bound protein 2-associated protein 1	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GCN	gene copy number	遺伝子コピー数
GEM	gemcitabine hydrochloride	ゲムシタビン塩酸塩
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HDL	high density lipoprotein	高比重リポタンパク
HER	human epidermal growth factor receptor	ヒト上皮増殖因子受容体

hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
HLGT	high level group term	高位グループ語
HTRF	homogeneous time-resolved fluorescence	均一系時間分解蛍光
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q3A ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 14 年 12 月 16 日付け医薬審発第 1216001 号)
ICH Q3B ガイドライン		「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」 (平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号)
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRAK1	interleukin-1 receptor-associated kinase 1	インターロイキン 1 受容体関連キナーゼ 1
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
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
LDL	low density lipoprotein	低比重リポタンパク
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
METex14		MET 遺伝子のエクソン 14
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	not evaluable	評価不能
NIR	near infrared absorption spectrum	近赤外吸収スペクトル
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NOD/SCID マウス	non-obese diabetic/severe combined immunodeficiency mouse	非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウス
NRG1	neuronal growth factor 1	
Nrg1	neuregulin 1	
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NSQ-NSCLC	non-squamous non-small cell lung cancer	扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app} A→B	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数

PBPK	physiologically based pharmacokinetic	生理学的薬物速度論
PD	progressive disease	進行
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PIP5K2C	phosphatidylinositol-5-phosphate kinase, type II, gamma	4-
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PS _{app}	apparent membrane permeability	見かけの透過クリアランス
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	ー
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1 日 1 回
QT	QT interval	QT 間隔
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
ΔQTcF		Fridericia 法により補正した QT 間隔のベースラインからの変化量
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定
RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
RT-PCR	reverse transcription polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法
RTRT	real time release testing	リアルタイムリリース試験
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトール脱水素酵素
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT3/5	signal transducer and activator of transcription 3 and 5	
TID	ter in die	1 日 3 回
ULN	upper limit of normal	正常上限
VLDL	very low density lipoprotein	超低比重リポタンパク
VMAT2	vesicular monoamine transporter 2	小胞モノアミントランスポーター2
XO	xanthine oxidase	キサンチンオキシダーゼ
YSK4	yeast Sps1/Ste20-related kinase 4	
Zeb2	zinc finger E-box binding homeobox transcriptional repressor	
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
A2101 試験		CINC280A2101 試験
A2102 試験		CINC280A2102 試験
A2103 試験		CINC280A2103 試験
A2105 試験		CINC280A2105 試験
A2106 試験		CINC280A2106 試験
A2108 試験		CINC280A2108 試験
A2109 試験		CINC280A2109 試験

