

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	タブレクタ錠150mg：1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物176.55mg(無水物として) (カプマチニブとして150mg)を含有 タブレクタ錠200mg：1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物235.40mg(無水物として) (カプマチニブとして200mg)を含有
一般名	和名：カプマチニブ塩酸塩水和物 (JAN) 洋名：Capmatinib Hydrochloride Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年6月29日 薬価基準収載年月日：2020年8月26日 販売開始年月日：2020年8月26日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30(祝祭日及び当社休日を除く) 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	8
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	8
I-2. 製品の治療学的特性	1	IV-11. 別途提供される資材類	9
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-12. その他	9
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	10
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V-1. 効能又は効果	10
(1) 承認条件	2	V-2. 効能又は効果に関連する注意	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-3. 用法及び用量	10
I-6. RMP の概要	3	(1) 用法及び用量の解説	10
II. 名称に関する項目	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
II-1. 販売名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	11
(1) 和名	4	V-5. 臨床成績	13
(2) 洋名	4	(1) 臨床データパッケージ	13
(3) 名称の由来	4	(2) 臨床薬理試験	14
II-2. 一般名	4	(3) 用量反応探索試験	16
(1) 和名(命名法)	4	(4) 検証的試験	18
(2) 洋名(命名法)	4	1) 有効性検証試験	18
(3) ステム	4	2) 安全性試験	21
II-3. 構造式又は示性式	4	(5) 患者・病態別試験	21
II-4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	21
II-5. 化学名(命名法)又は本質	4	1) 使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	21
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	21
III. 有効成分に関する項目	5	(7) その他	21
III-1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	22
(1) 外観・性状	5	VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	22
(2) 溶解性	5	VI-2. 薬理作用	22
(3) 吸湿性	5	(1) 作用部位・作用機序	22
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	26
(6) 分配係数	5	VII. 薬物動態に関する項目	27
(7) その他の主な示性値	5	VII-1. 血中濃度の推移	27
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 治療上有効な血中濃度	27
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	27
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 中毒域	29
IV-1. 剤形	7	(4) 食事・併用薬の影響	29
(1) 剤形の区別	7	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	32
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 解析方法	32
(3) 識別コード	7	(2) 吸収速度定数	32
(4) 製剤の物性	7	(3) 消失速度定数	32
(5) その他	7	(4) クリアランス	32
IV-2. 製剤の組成	7	(5) 分布容積	32
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	7	(6) その他	32
(2) 電解質等の濃度	7	VII-3. 母集団(ポピュレーション)解析	33
(3) 熱量	7	(1) 解析方法	33
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) パラメータ変動要因	33
IV-4. 力価	8	VII-4. 吸収	33
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	8	VII-5. 分布	34
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	34
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	35
IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	(3) 乳汁への移行性	35
IV-9. 溶出性	8	(4) 髄液への移行性	35
IV-10. 容器・包装	8		
(1) 注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	8		
(2) 包装	8		

(5) その他の組織への移行性	36	X-2. 有効期間	62
(6) 血漿蛋白結合率	38	X-3. 包装状態での貯法	62
VII-6. 代謝	39	X-4. 取扱い上の注意	62
(1) 代謝部位及び代謝経路	39	X-5. 患者向け資材	62
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	39	X-6. 同一成分・同効薬	62
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39	X-7. 国際誕生年月日	62
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	40	X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	62
VII-7. 排泄	40	X-9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	62
VII-8. トランスポーターに関する情報	41	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62
VII-9. 透析等による除去率	41	X-11. 再審査期間	62
VII-10. 特定の背景を有する患者	41	X-12. 投薬期間制限に関する情報	62
VII-11. その他	42	X-13. 各種コード	62
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	46	X-14. 保険給付上の注意	63
VIII-1. 警告内容とその理由	46	X I. 文献	64
VIII-2. 禁忌内容とその理由	46	X I-1. 引用文献	64
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	46	X I-2. その他の参考文献	65
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	46	X II. 参考資料	66
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	47	X II-1. 主な外国での発売状況	66
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	47	X II-2. 海外における臨床支援情報	67
(1) 合併症・既往歴等のある患者	47	X III. 備考	69
(2) 腎機能障害患者	48	X III-1. 調剤・服薬支援に際して 臨床判断を行うにあたっての参考情報	69
(3) 肝機能障害患者	48	X III-2. その他の関連資料	69
(4) 生殖能を有する者	48	<別紙>	
(5) 妊婦	48	1) MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する 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 5b (MET 遺伝子 エクソン 14 スキッピング変異陽性患者) における 副作用の種類別発現状況一覧	70
(6) 授乳婦	49		
(7) 小児等	49		
(8) 高齢者	49		
VIII-7. 相互作用	49		
(1) 併用禁忌とその理由	49		
(2) 併用注意とその理由	49		
VIII-8. 副作用	53		
(1) 重大な副作用と初期症状	54		
(2) その他の副作用	55		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	55		
VIII-10. 過量投与	55		
VIII-11. 適用上の注意	55		
VIII-12. その他の注意	55		
(1) 臨床使用に基づく情報	55		
(2) 非臨床試験に基づく情報	56		
IX. 非臨床試験に関する項目	57		
IX-1. 薬理試験	57		
(1) 薬効薬理試験	57		
(2) 安全性薬理試験	57		
(3) その他の薬理試験	57		
IX-2. 毒性試験	57		
(1) 単回投与毒性試験	57		
(2) 反復投与毒性試験	58		
(3) 遺伝毒性試験	60		
(4) がん原性試験	60		
(5) 生殖発生毒性試験	60		
(6) 局所刺激性試験	61		
(7) その他の特殊毒性	61		
X. 管理的事項に関する項目	62		
X-1. 規制区分	62		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
Akt	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the drug concentration-time curve	薬物濃度曲線下面積
AUC _{0-12h}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 12h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～12時間）
AUC _{inf}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大時間）
AUC _{last}	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BID	bis in die	1日2回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検化された独立画像判定機関
BLQ	below limit of quantitation	定量限界未満
BLRM	Bayesian Logistic Regression Model	ベイズ流ロジスティック回帰モデル
Cave	average drug concentration	平均薬物濃度
CI	confidence interval	信頼区間
CL _{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C _{max}	maximal drug concentration	最高薬物濃度
CR	Complete Response	完全奏効
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
DDS	dose determining set	用量決定集団
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
DOR	duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮細胞増殖因子受容体
ERK	extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
EWOC	escalation with overdose control	過量投与制御を伴う用量漸増
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GAB1	growth factor receptor bound 2 (Grb2)-associated binder-1	増殖因子受容体結合蛋白質 2 (GRB2) 関連結合蛋白質 1
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	human ether-à-go-go-related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50% 阻害濃度

ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
K _D	dissociation constant	解離定数
LSC	Liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
LUC	large unstained cell	大型無染色細胞
MATE1	multidrug and toxin extrusion protein 1	—
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2	—
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MRP2	multidrug resistance protein 2	多剤耐性蛋白質 2
MTD	maximum tolerable dose	最大耐容量
NA	not applicable	該当なし
ND	not detected	検出されず
NE	not evaluated	—
NM	not measurable	測定されず
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporter polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ORR	overall response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PDX	patient-derived xenograft	患者由来腫瘍移植
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白
PR	Partial Response	部分奏効
PS	performance status	—
QD	quaque die	1日1回
QT _c	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QT _{cF}	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	—
QWBA	quantitative whole body autoradiography	定量的全身オートラジオグラフィー
Racc	accumuration ratio	累積率
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定規準
RP2D	Recommended phase two dose	第Ⅱ相での推奨用量
SAF	Safety analysis population	安全性解析対象集団
SCID	severe combined immunodeficiency	重度複合免疫不全
SD	Stable Disease	安定
STAT3/5	signal transducer and activator of transcription 3/5	—
T _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TID	ter in die	1日3回
T _{max}	time to reach the maximum drug concentration following drug administration	最高薬物濃度到達時間
TTR	time to response	奏効までの期間
ULN	Upper limit normal	基準値上限

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

カプマチニブ塩酸塩水和物（販売名：タブレクタ錠）は米国 Incyte 社で創製された、間葉上皮転換因子（MET：mesenchymal-epithelial transition factor）に対する選択的な経口阻害剤で、発癌性変異体である *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異の *MET* チロシンキナーゼ活性を選択的に阻害する。

MET は肝細胞増殖因子（HGF：hepatocyte growth factor）をリガンドとし、胚形成、器官形成、及び組織損傷修復に関与している受容体型チロシンキナーゼで、一部の腫瘍で、*MET* の過剰発現、*MET* 遺伝子変異や増幅により *MET* が異常に活性化されていることが報告されている。

MET 遺伝子変異は NSCLC を含む種々の癌で報告されており、NSCLC では膜近傍ドメインをコードする領域の変異によってエクソン14を欠失し *MET* シグナル経路が亢進する遺伝子異常（*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異）が報告されている。*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異は、非臨床又は臨床データにおいて形質転換能、発癌性、交互排他性、臨床効果が示唆されていることから、ドライバー因子であると考えられている。

MET 遺伝子変異を有する NSCLC 患者は予後不良であり、*MET* 増幅を伴った患者は伴わない患者と比べて、生存期間が短いことが報告されている。また、*MET* 遺伝子変異陰性の NSCLC と比べて高齢者の罹患が多いため、*MET* を分子標的とする治療効果の高い、新たな治療薬が臨床現場で切望されていた。カプマチニブの *MET* に対する *in vitro* 阻害活性及び選択性について検討した結果、*MET* 活性を ATP 競合的かつ可逆的に阻害し、野生型 *MET* に対する阻害活性（IC₅₀：0.13nM）を示し、また *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異及びそれ以外の変異型 *MET*（Y1003F）に対しても阻害活性を示したことから、*MET* に対する有効な治療薬として開発がすすめられた。

本剤は、2010年1月から海外で進行固形癌に対する第I相試験（X2101T試験）が、国内でも進行固形癌患者を対象とした第I相試験（X1101試験）が2012年2月から行われ、400mg1日2回投与の忍容性と有効性が確認されたことから、2015年6月から *MET* 制御異常（*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異）を有する NSCLC を対象とした国際共同第II相試験（A2201/GEOMETRY-mono 1試験）が実施され、これらのデータに基づき、*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する有効性及び安全性が認められ、本邦において、2020年6月に「*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」を効能又は効果、「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。」を用法及び用量として承認を取得した。なお、本剤は2019年5月に厚生労働大臣により、「*MET* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

I-2. 製品の治療学的特性

1 本剤は、HGF をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼである *MET* のチロシンキナーゼ活性を ATP 結合部位を競合的に阻害し、*MET* の活性化に基づく細胞増殖、生存、及び遊走に対して阻害作用を示す。

（「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照）

2 本剤は、*MET* に対する選択的な経口阻害剤である。*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する *MET* 及びそれ以外の変異型 *MET*（Y1003F）に対しても阻害活性を示している。*MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異株及び Y1003F 変異株における IC₅₀ 値は、いずれも 0.6nM であった（*in vitro*）。

（「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

- 3 本剤は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者において、化学療法歴のない一次治療の患者 28 例（日本人患者 2 例を含む）で 67.9%（95%CI：47.6-84.1）、化学療法歴のある二次又は三次治療の患者 69 例（日本人患者 11 例を含む）で 40.6%（95%CI：28.9-53.1）の奏効率を示した〔国際共同第Ⅱ相試験（A2201/GEOMETRY-mono 1 試験）〕。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- 4 重大な副作用として間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害が報告されている。（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
 【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。

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	「I-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド （「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資料：タブレクタ錠を服用される方へ （「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）
適正使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について（保医発 0825 第 1 号：令和 2 年 8 月 25 日） （「X-14. 保険給付上の注意」の項参照）

（2020年8月26日時点）

本剤は、2019年5月に厚生労働大臣により、「*MET* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品〔指定番号：（31薬）第 438 号〕の指定を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

21. 承認条件
 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
 21.2 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。

(理由)

- ・RMP に関しては「I-6. RMP の概要」の項参照
- ・全例調査に関しては「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施

(2) 流通・使用上の制限事項

I-6. RMPの概要

した調査・試験の概要」の項参照

「使用の制限あり」

本剤の適正使用情報についての説明を受け、承認条件に基づく全例調査が実施されている薬剤であることを確認した医師が在籍している施設に本剤の納品を行う。（「V-5. (6) 治療的使用」の項参照）

RMPの概要（2020年7月）

1.1 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 間質性肺疾患 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
1.2 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（A2201試験）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ・患者向け資材（タブレット錠を服用される方へ）の作成、提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

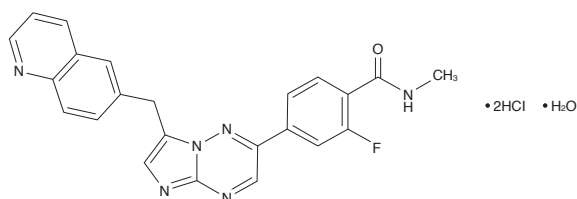
II-1. 販売名

- (1) 和名 タブレクタ錠 150mg、200mg
- (2) 洋名 TABRECTA_{TM} tablets 150mg、200mg
- (3) 名称の由来 不明

II-2. 一般名

- (1) 和名 (命名法) カプマチニブ塩酸塩水和物 (JAN)
- (2) 洋名 (命名法) Capmatinib Hydrochloride Hydrate (JAN)、Capmatinib (INN)
- (3) ステム Tyrosine kinase inhibitors: -tinib

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{23}H_{17}FN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$
分子量 : 503.36

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

慣用名 : カプマチニブ
記号番号 (開発コード) : INC280

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度 (25°C)

溶媒	溶解度* (mg/mL)
メタノール	47.5
無水エタノール	3.7
n-オクタノール	0.03
アセトニトリル / 水 / 85% リン酸 (50/50/0.1)	> 101.1

* : 二塩酸塩一水和物として測定

各種 pH 溶媒に対する溶解度 (37°C)

溶媒	溶解度* (mg/mL)
水	1.464
pH 1.0 (0.1mol/L 塩酸)	4.176
pH 4.0 (酢酸緩衝液)	定量限界未満
pH 6.8 (リン酸緩衝液)	定量限界未満

定量限界 : 13.6µg/mL

* : 二塩酸塩一水和物として測定

(3) 吸湿性

室温・相対湿度 80% での吸水率は 0.8% 未満で、わずかに吸湿性がある。

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点 : 明確に確認されない。[220°C 付近 (分解)]

(5) 酸塩基解離定数

pKa1 0.9 (計算)

pKa2 4.5

(6) 分配係数

n-オクタノール / pH4.0 酢酸緩衝液 : 1.2

(7) その他の主な示性
値

カプマチニブ塩酸塩一水和物 1.0% 水溶液の pH は 1.78 である。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

カプマチニブ塩酸塩水和物の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C /60%RH	二重のポリエチレン袋に入れ、金属ドラムに入れて保存	36ヵ月 (継続中)	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75%RH	同上	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験	50°C /75%RH	同上	1ヵ月	1ヵ月まで規格内であった
光安定性試験	—	無包装	240万 lux・h、 ≥ 400W・h/m ²	光照射による類縁物質の増加が認められ、規格外の結果が得られた

試験項目：性状、確認試験 (IR)、確認試験 (XRPD)、水分、類縁物質、含量等

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

有効成分の確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、粉末 X 線回折測定法
 定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目



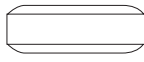
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別




錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

タブレクタ錠 150mg

性状	外形			大きさ（約）
	表	裏	側面	
微橙褐色の楕円形のフィルムコーティング錠				長径：18.3mm 短径：7.3mm 厚さ：6.4mm 質量：770.00mg

タブレクタ錠 200mg

性状	外形			大きさ（約）
	表	裏	側面	
黄色の楕円形のフィルムコーティング錠				長径：20.3mm 短径：8.1mm 厚さ：6.9mm 質量：1026.00mg

(3) 識別コード

錠剤本体

タブレクタ錠 150mg：片面に「NVR」、反対側に「DU」と刻印

タブレクタ錠 200mg：片面に「NVR」、反対側に「LO」と刻印

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
タブレクタ錠 150mg	1錠中カブマチニブ塩酸塩水和物 176.55mg (無水物として) (カブマチニブとして 150mg)	セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、酸化鉄、三二酸化鉄
タブレクタ錠 200mg	1錠中カブマチニブ塩酸塩水和物 235.40mg (無水物として) (カブマチニブとして 200mg)	セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物及び分解物である。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

タブレット錠 150mg の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C /60%RH	PTP 包装	30ヵ月 (継続中)	30ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75%RH	同上	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h、 ≥ 200W・h/m ²	性状及び水分に規格外の結果が得られた

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

タブレット錠 200mg の安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間 又は光照射量	結果
長期保存試験	25°C /60%RH	PTP 包装	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75%RH	同上	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
光安定性試験	—	無包装	120 万 lux・h、 ≥ 200W・h/m ²	水分に規格外の結果が得られた

試験項目：性状、類縁物質、水分、溶出性、含量等

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

IV-9. 溶出性

試験法：回転バスケット法
 試験液：0.01mol/L 塩酸 900mL
 回転数：75 回転/分
 測定法：紫外可視吸光度測定法

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

タブレット錠 150mg 28 錠 [14 錠 (PTP) × 2]
 タブレット錠 200mg 28 錠 [14 錠 (PTP) × 2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレン (PVC/PCTFE)、アルミニウム箔

IV-11. 別途提供される
資材類

該当資料なし

IV-12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 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

(解説)

MET 制御異常 (*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) の結果に基づき、効能又は効果を「*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」と設定した。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：

<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

5.2 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。

(解説)

5.1 本剤の作用機序及び国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) の結果に基づき、期待される効果を得るためには、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* 遺伝子変異陽性を確認する必要があると考え、設定した。(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)

「医薬品医療機器総合機構ホームページ」の「コンパニオン診断薬等の情報」(<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>) において、医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報が掲載されたことから、「コンパニオン診断薬等に関する情報」のホームページアドレスを明記した。

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は、現時点では確立していないことから設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

MET 制御異常の進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (X2102 試験) において、本剤の RP2D は錠剤で 400mg1 日 2 回と決定され、さらに、日本人固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (X1101 試験) において、本剤 1 回 200mg 又は 400mg を 1 日 2 回投与した結果、薬物動態、忍容性及び安全性プロファイルに国内外で大きな相違がないことが確認され、日本人患者における本剤単剤投与において錠剤 400mg1 日 2 回までの安全性が確認された。(「V-5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

これらの結果に基づき、*MET* 制御異常 (*MET* 遺伝子増幅及び *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) は、用法及び用量を 400mg1 日 2 回投与と設定して実

施され、本剤の 400mg1 日 2 回投与の有効性並びに安全性が確認された。また、試験全体と日本人で本剤の有効性並びに安全性に大きな違いはみられなかったことから、日本人と外国人で明らかな民族差はないと考えられ、用法及び用量を設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

さらに、健康被験者を対象に本剤の食事の影響を検討した海外第 I 相試験 (X2107 試験)、MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象に本剤の食後投与で耐受性及び薬物動態を検討した海外第 I 相試験 (A2108 試験)、並びに MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象に本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討した国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) の結果より、臨床的に意義のある食事の影響はないと考えられたことから、本剤の用法及び用量を「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。」と設定した。（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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。
- 7.2 副作用が発現した場合は、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。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]

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 400mg (1 日 2 回)
1 段階減量	1 回 300mg (1 日 2 回)
2 段階減量	1 回 200mg (1 日 2 回)
中止	1 回 200mg (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 ^{注1)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	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 ^{注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。

注1) Grade は NCI-CTCAE ver. 4.03 に準じる。

注2) 胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。

ULN：施設基準値上限

(解説)

7.2 非臨床試験及び臨床試験の成績に基づき、間質性肺疾患は重要な特定されたリスクとしており、重篤な事象でもあることから、当該事象が認められた場合、本剤の投与を中止することを設定した。また、肝毒性は重要な特定されたリスクとしており、当該事象が認められた場合、本剤の投与の中止、あるいは適切な投与量調整による管理が必要と考え、MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象にした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) での設定に基づき、休薬、減量及び中止基準を設定した。さらに、その他の副作用についても、国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) での設定に準じて、休薬、減量及び中止基準を設定した。(「V-5. (4) 検証的試験」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与*	資料区分
国内第 I 相試験	X1101	進行固形癌患者：44例	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	MTD 安全性 有効性 薬物動態	カプセル剤： 100～800mg QD /経口、 400mg、600mg BID /経口 錠剤： 200mg、400mg BID /経口	◎
海外第 I 相試験	A2101	健康被験者：20例	単施設 非盲検 2期 1順序 クロスオーバー	薬物相互作用 (ラベプラゾール併用の影響) 安全性 忍容性	錠剤： 600mg 単回/経口	○
	A2102	健康被験者： 27例 (イトラコナゾール併用群)、 26例 (リファンピシン併用群)	単施設 非盲検 2群 2期 1順序	薬物相互作用 (イトラコナゾール、リファンピシン併用の影響) 安全性 忍容性	錠剤： 200mg 単回/経口 (イトラコナゾール併用) 400mg 単回/経口 (リファンピシン併用)	○
	A2103	MET 制御異常を有する 進行固形癌患者：37例	多施設共同 非盲検 1順序	薬物相互作用 (ミダゾラム、 カフェインへの影響) 安全性 忍容性	錠剤： 400mg BID /経口	○
	A2105	MET 制御異常を有する 進行固形癌患者：32例	多施設共同 非盲検 1順序	薬物相互作用 (ジゴキシン、 ロスバスタチンへの影響) 安全性 忍容性	錠剤： 400mg BID /経口	○
	A2106	肝機能が正常な被験者、 肝機能障害を有する被験者：31例 (正常：10例、軽度障害：7例、 中等度障害：8例、 重度障害：6例)	多施設共同 非盲検 2ステージ 並行群間	肝機能障害の影響 安全性	錠剤： 200mg 単回/経口	◎
	A2108	MET 制御異常を有する 進行固形癌患者：35例	多施設共同 非盲検 用量漸増	耐容性 薬物動態 (食後投与) 安全性	錠剤： 300、400mg BID /経口	◎
	A2109	健康被験者：78例	単施設 非盲検 ランダム化 3期 6順序 クロスオーバー	生物学的同等性 (150mg 錠の2 パッチと100mg 錠) 安全性 忍容性	錠剤： 300mg 単回/経口	◎
	X2101T	進行固形癌又は血液悪性 腫瘍患者：45例	多施設共同 非盲検 用量漸増	DLT MTD	カプセル剤： 10～400mg QD /経口 50、200、300mg BID /経口	○

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与*	資料区分
海外第 I 相試験	X2102	MET 制御異常を有する進行固形癌患者：131例 (用量漸増期：38例) (拡大期：93例)	多施設共同 非盲検 非対照 用量漸増	MTD 安全性 有効性 薬物動態	用量漸増期 カプセル剤： 100～600mg BID / 経口 錠剤： 400mg BID / 経口 拡大期 カプセル剤： 600mg BID / 経口 錠剤： 400mg BID / 経口	◎
	X2106	健康被験者：6例	単施設 非盲検	放射性標識体を用いた ADME 試験 安全性 忍容性	カプセル剤： 600mg 単回 / 経口	◎
	X2107	健康被験者：24例	単施設 非盲検 ランダム化 3期 6順序 クロスオーバー	食事の影響	錠剤： 600mg 単回 / 経口	◎
国際共同第 II 相試験	A2201 (GEOMETRY-mono 1)	MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異) を有する進行 NSCLC 患者：334例 (日本人45例を含む)	多施設共同 非盲検 非対照	有効性 安全性 薬物動態	錠剤： 400mg BID / 経口	◎

◎：評価資料、○：参考資料

*：カプセル剤は国内外ともに未承認

(2) 臨床薬理試験

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

- 1) 海外第 I 相試験 [忍容性試験：単回投与 (X2106 試験)、外国人データ]¹⁾
 外国人健康被験者 6 例を対象とした非盲検試験において、10 時間以上の絶食後、¹⁴C]カプマチニブ 600mg (カプセル*) を単回経口投与し、その後 4 時間絶食とした。
- 〈結果〉
- 有害事象は 4 例 / 6 例 (66.7%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 1 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%) のみであり、Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。
 - 治験薬投与日から投与 30 日後までに死亡、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。
 - 臨床検査、バイタルサイン、心電図及び眼科検査で臨床的に重要な異常は認められなかった。

*：カプセル剤は国内外ともに未承認

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

2) 海外第 I 相試験 [忍容性試験 (A2108 試験)、外国人データ] ²⁾

MET 制御異常を有する外国人進行固形癌患者 35 例 [300mg 群 8 例、400mg 群 27 例 (うち、拡大期への追加組入れ 15 例)] を対象とした非盲検、用量漸増試験において、用量漸増期として本剤を 300mg BID コホートに食後に経口投与し、300mg の安全性が確認された後、400mg BID コホートに食後に経口投与した。用量漸増期終了後、400mg BID コホートの拡大期を設け、被験者を追加で組入れた。

〈結果〉

- ・曝露期間中央値 (範囲) は、300mg 群 11.8 (2 ~ 27) 週、400mg 群 6.0 (0 ~ 36) 週であった。
- ・有害事象は全被験者 35 例 (100%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 300mg 群で 6 例 (75.0%)、400mg 群で 22 例 (81.5%) に認められた。主な有害事象は、300mg 群では疲労 5 例 (62.5%)、末梢性浮腫 4 例 (50.0%)、悪心 3 例 (37.5%)、400mg 群では悪心、疲労各 11 例 (40.7%)、末梢性浮腫 6 例 (22.2%) であった。
- ・投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は 300mg 群で 2 例 (25.0%)、400mg 群で 3 例 (11.1%) に認められ、いずれも死因は疾患進行であった。
- ・重篤な有害事象は 300mg 群で 3 例 (37.5%)、400mg 群で 10 例 (37.0%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は 300mg BID 群ではなく、400mg 群で腹痛及び呼吸困難各 2 例 (7.4%) であった。
- ・投与中止に至った有害事象は、300mg 群で 1 例 (12.5%)、400mg 群で 3 例 (11.1%) に認められた。
- ・臨床検査、バイタルサイン、心電図に臨床的に重要な異常や所見は認められなかった。
- ・300mg 群及び 400mg 群のいずれでも DLT は認められず、400mg BID 経口投与が高い方の耐容量に決定された。
- ・FAS35 例における治験責任医師の評価に基づき RECIST ver. 1.1 に従って評価した ORR (95%CI) は 5.7% (0.7-19.2%) であり、DCR (95%CI) は 25.7% (12.5-43.3%) であった。PR は 300mg 群の 2 例 (25.0%) に、SD は 300mg 群の 1 例 (12.5%) 及び 400mg 群の 6 例 (22.2%) に認められた。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

3) QT 間隔延長に関する海外第 I 相試験 (A2108 試験、外国人データ) 及び国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) の併合解析 ³⁾

海外第 I 相試験 (A2108 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) のデータを併合し、カプマチニブの血漿中濃度と、血漿中濃度と同じタイミングで測定した QTc の関係を線形混合効果モデル解析を行い評価した。

〈結果〉

血漿中濃度に対する QTcF 延長の傾きは小さく、1000ng/mL の濃度上昇に対し 0.62ms の延長と考えられた。400mg BID 経口投与の定常状態での C_{max} (平均値 5447.9ng/mL) における延長は 1.333ms (90%CI の上限 2.575ms) と予測された。ICH E14 ガイドラインで陰性の基準とされる信頼区間の上限値 10ms を下回り、臨床的に意義のある QTc の延長は生じないと考えられた。

注) 海外第 I 相試験 (A2108 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) の対象者、試験方法は、「V-5. (2) 臨床薬理試験 2)」及び「V-5. (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

1) MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (X2102 試験、外国人データ)^{4,5)}

目的：MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象に、本剤の MTD、有効性、安全性、薬物動態、バイオマーカーなどを検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、用量漸増、第 I 相試験	
実施国	オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、香港、イスラエル、イタリア、オランダ、ノルウェー、シンガポール、韓国、スペイン、台湾、米国	
対象	<p>MET 制御異常を有する進行固形癌患者</p> <ul style="list-style-type: none"> 用量漸増期：38 例 カプセル剤*コホート：100mg BID 4 例、200mg BID 5 例、250mg BID 4 例、350mg BID 3 例、450mg BID 9 例、600mg BID 8 例 錠剤コホート：400mg BID 5 例 拡大期：93 例 NSCLC 患者：55 例 [うち、追加グループ 29 例]、胃癌患者：9 例、HCC 患者：11 例、その他の固形癌患者：18 例 	
主な登録基準	<p>[用量漸増期及び拡大期オリジナルグループ]</p> <ul style="list-style-type: none"> 分子学的解析により MET 経路の制御異常が認められる 18 歳以上の患者 既存治療に対して抵抗性である、又は有効な治療法のない進行固形癌であり、MET の制御異常が認められる患者 本試験の治験薬投与開始前に、癌に対する前治療又は前治験治療の中止から 28 日 (膠芽腫患者に対するニトロソウレア系薬剤の場合は 6 週間) 以上経過し、これらの副作用から完全に回復している患者 ECOG PS が 2 以下の患者 <p>[拡大期追加グループに対する追加の選択基準]</p> <ul style="list-style-type: none"> EGFR 遺伝子変異陰性の NSCLC であることが文書で記録されている患者 中央検査機関の検査で、腫瘍細胞の 50% 以上が MET 陽性と定義される MET IHC 強度スコア 3+である患者 NSCLC に対する抗悪性腫瘍薬による前治療ライン数が 3 以下である患者 抗悪性腫瘍薬による前治療ライン数が 4 以上の患者は、治験責任医師により臨床的ベネフィットがあると判断された場合に、治験依頼者と相談の上で登録可能とした。 RECIST ver. 1.1 に基づく測定可能病変を 1 つ以上有する患者 	
試験方法	<p>[用量漸増期]</p> <ul style="list-style-type: none"> 各コホートに応じた剤形、用量にて本剤を 28 日間 1 サイクルとして反復投与した。 最初のコホートはカプセル剤 100mg BID とし、MTD 又は RP2D が決定するまで漸増することとした。 <p>[拡大期]</p> <ul style="list-style-type: none"> オリジナルグループ、追加グループともに 28 日間 1 サイクルとして本剤を反復投与した。 用量漸増期で決定された MTD 又は RP2D の本剤を投与することとした結果、オリジナルグループにはカプセル剤 600mg BID を、追加グループには錠剤 400mg BID を用いた。 	
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> MTD 又は RP2D 	
副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 有効性 安全性 薬物動態 バイオマーカー 	
結果	MTD 又は RP2D	<ul style="list-style-type: none"> DDS30 例において、DLT はカプセル剤 200mg コホートで 1 例/4 例 (Grade 3 の疲労)、カプセル剤 450mg コホートで 1 例/6 例 (Grade 3 の疲労)、カプセル剤 250mg コホートで 1 例/4 例 (Grade 3 の血中ビリルビン増加) の計 3 例に認められた。 MTD は決定されず、RP2D はカプセル剤で 600mg BID、錠剤で 400mg BID とされた。
	有効性	<p>[用量漸増期]</p> <ul style="list-style-type: none"> FAS38 例における治験責任医師判定に基づく最良総合効果は、CR 又は PR は認められず、SD は 10 例 (26.3%) に認められた。 <p>[拡大期]</p> <ul style="list-style-type: none"> FAS93 例での疾患ごとの治験責任医師判定に基づく最良総合効果は、NSCLC 患者 (55 例) では CR は 1 例 (1.8%)、PR は 10 例 (18.2%)、SD は 17 例 (30.9%) に認められた。それ以外の疾患では、CR 又は PR は認められず、SD は胃癌患者 (9 例) で 2 例 (22.2%)、HCC 患者 (11 例) で 5 例 (45.5%)、その他の固形癌患者 (18 例) で 5 例 (27.8%) に認められた。 FAS の NSCLC 患者 55 例のうち、MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者であった 4 例における BIRC 判定に基づく最良総合効果は、CR が 1 例、PR が 2 例、SD が 1 例に認められた。

安全性	<p>[用量漸増期]</p> <ul style="list-style-type: none"> SAF38 例において、有害事象は 38 例 (100%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 33 例 (86.8%) に認められた。主な有害事象は、食欲減退 16 例 (42.1%)、嘔吐及び末梢性浮腫各 15 例 (39.5%)、悪心 14 例 (36.8%)、疲労 10 例 (26.3%) であった。 重篤な有害事象は、カプセル剤 100mg コホートで 3 例 (75.0%)、200mg コホートで 3 例 (60.0%)、250mg コホートで 2 例 (50.0%)、350mg コホートで 1 例 (33.3%)、450mg コホートで 4 例 (44.4%)、600mg コホートで 4 例 (50.0%)、錠剤 400mg コホートで 2 例 (40.0%) に認められた。発現した重篤な有害事象は、カプセル剤 100mg コホートで無力症、腹痛、血中ビリルビン増加、肝血腫及び過小食各 1 例 (25.0%)、200mg コホートで胆道感染、低血糖、黄疸、末梢性浮腫及び食道静脈瘤出血各 1 例 (20.0%)、250mg コホートで腹水、肺炎及び腫瘍疼痛各 1 例 (25.0%)、350mg コホートで蜂巣炎 1 例 (33.3%)、450mg コホートで腸閉塞 2 例 (22.2%)、無力症、肺炎、腫瘍疼痛、便秘及び発熱各 1 例 (11.1%)、600mg コホートで腹水、貧血、血中クレアチニン増加、咯血、肝腎症候群、筋力低下、非心臓性胸痛、直腸出血及び食道静脈瘤各 1 例 (12.5%)、錠剤 400mg コホートで心嚢液貯留及び嘔吐各 1 例 (20.0%) であった。 投与中止に至った有害事象は、カプセル剤 450mg コホートの AST 増加 1 例 (11.1%) であった。 投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は、カプセル剤 450mg コホートで 2 例 (22.2%)、錠剤 400mg コホートで 1 例 (20.0%) に認められた。主要死因はいずれも原疾患 (カプセル剤 450mg コホート：胃腺癌 1 例、結腸癌 1 例、錠剤 400mg コホート：直腸腺癌 1 例) であった。 <p>[拡大期]</p> <ul style="list-style-type: none"> SAF93 例において、有害事象は 92 例 (98.9%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 76 例 (81.7%) に認められた。主な有害事象は、悪心 44 例 (47.3%)、末梢性浮腫 41 例 (44.1%)、嘔吐 33 例 (35.5%)、疲労 28 例 (30.1%)、食欲減退 24 例 (25.8%) であった。 重篤な有害事象は 45 例 (48.4%) に認められ、3% 以上に認められた重篤な有害事象は腹痛及び肺炎各 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%) であった。 投与中止に至った有害事象は 17 例 (18.3%) に認められ、2 例以上に発現した事象は、悪心 4 例 (4.3%)、末梢性浮腫 3 例 (3.2%)、低アルブミン血症 2 例 (2.2%) であった。 投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 30 日後まで) の死亡は 12 例 (12.9%) に認められ、死因は原疾患 11 例 (NSCLC 7 例、肺腺癌、胃癌、胃腺癌、多形性神経膠芽細胞腫各 1 例) (11.8%)、肺炎 1 例 (1.1%) であった。
薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> サイクル 1 の 15 日目 (定常状態) における AUC_{0-12h} はカプセル剤 600mg BID と錠剤 400mg BID で同様であった。C_{max} はカプセル剤に比べて錠剤で 1.20 倍高かった。
バイオマーカー	<ul style="list-style-type: none"> 本剤投与後の p-MET 阻害による薬力学活性が認められた。

*：カプセル剤は国内外ともに未承認
データカットオフ：2017 年 7 月

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

2) 進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (X1101 試験)⁶⁾

目的：進行固形癌患者を対象に、本剤の MTD、有効性、安全性、薬物動態を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、用量漸増、第 I 相試験
対象	<p>進行固形癌患者 44 例</p> <p>カプセル剤*コホート：100mg QD 3 例、200mg QD 4 例、400mg QD 3 例、500mg QD 4 例、600mg QD 4 例、800mg QD 4 例、400mg BID 4 例、600mg BID 3 例</p> <p>錠剤コホート：200mg BID 3 例、400mg BID 12 例</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 標準治療が無効又は標準治療がない進行固形癌で 18 歳以上の患者 ECOG PS が 2 以下の患者
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 各コホートに応じた剤形、用量にて本剤を 28 日間 1 サイクルとして反復投与した。 最初のコホートはカプセル剤 100mg QD とし、MTD (又は安全性が確認された最高用量) が決定されるまで漸増することとした。 用量漸増には、過量投与制御を伴う用量漸増 (EWOC) に基づくベイズ流ロジスティック回帰モデル (BLRM) を用いた。

評価項目	主要目的 ・ MTD (又は安全性が確認された最高用量) 副次目的 ・ 有効性 ・ 安全性 ・ 薬物動態
結果	<p>MTD 又は安全性が確認された最高用量</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ DDS39 例において、サイクル 1 で認められた DLT は、カプセル剤 600mg BID コホートの 1 例/3 例 (33.3%) が Grade 2 の自殺念慮、錠剤 400mg BID コホートの 1 例/10 例 (10.0%) が Grade 3 のうつ病であった。 ・ MTD は決定されず、本剤単剤投与の安全性が確認された最高用量は、錠剤での 400mg BID に決定された。 <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS44 例において、治験責任医師判定による最良総合効果で CR 又は PR は認められず、SD は 8 例であった。 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ SAF44 例において、有害事象は 42 例 (95.5%) に認められ、治験薬との関連が否定できない有害事象は 37 例 (84.1%) に認められた。主な有害事象は、血中クレアチニン増加 23 例 (52.3%)、悪心 21 例 (47.7%)、食欲減退 18 例 (40.9%)、嘔吐 17 例 (38.6%)、下痢 11 例 (25.0%) であった。 ・ 重篤な有害事象は、カプセル剤 200mg QD コホートで 1 例 (25.0%)、500mg QD コホートで 1 例 (25.0%)、600mg QD コホートで 1 例 (25.0%)、800mg QD コホートで 1 例 (25.0%)、400mg BID コホートで 1 例 (25.0%)、錠剤 200mg BID コホートで 1 例 (33.3%)、400mg BID コホートで 1 例 (8.3%) に認められた。発現した重篤な有害事象は、カプセル剤 200mg QD コホートで食欲減退 1 例 (25.0%)、500mg QD コホートで胸水及び活動状態低下各 1 例 (25.0%) (同一被験者)、600mg QD コホートで肺感染 1 例 (25.0%)、800mg QD コホートで癌疼痛 1 例 (25.0%)、400mg BID コホートで心タンポナーデ 1 例 (25.0%)、錠剤 200mg BID コホートで潰瘍性大腸炎 1 例 (33.3%)、400mg BID コホートで腫瘍疼痛 1 例 (8.3%) であった。 ・ 投与中止に至った有害事象は、カプセル剤 800mg QD コホートの悪心 1 例 (25.0%)、600mg BID コホートの自殺念慮 1 例 (33.3%)、錠剤 200mg BID コホートの潰瘍性大腸炎 1 例 (33.3%)、400mg BID コホートのうつ病 1 例 (8.3%) であった。 ・ 投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 28 日後まで) の死亡は認められなかった。 <p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ カプセル剤 QD 又は BID 投与における 1 日目及び 15 日目の T_{max} 中央値は、概ね 1.0 ~ 4.0 時間で、両日における錠剤の T_{max} 中央値は約 1.0 時間であった。 ・ 各コホートでの T_{1/2} の平均値は概ね 2.0 ~ 6.4 時間であった。各レジメン及び剤形での最高用量を除き、15 日目の蓄積率の平均値は 2 以下であった。 ・ 15 日目以降の投与前の薬物濃度はほぼ安定しており、15 日目までに定常状態に達したことが示された。

* : カプセル剤は国内外ともに未承認
データカットオフ : 2016 年 1 月

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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400mg を1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① MET 制御異常を有する進行性 NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201/GEOMETRY-mono 1 試験)⁷⁾

目的 : EGFR 遺伝子野生型・ALK 遺伝子転座陰性の MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する進行性/転移性 (III B 期又はIV期) NSCLC 患者を対象に本剤を単剤投与したときの有効性、忍容性、安全性等を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、国際共同、第 II 相試験
実施国	日本、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、韓国、レバノン、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ロシア、シンガポール、スペイン、スウェーデン、スイス、台湾、トルコ、イギリス、米国
対象	1 又は 2 ラインの化学療法で疾患進行又は不耐容が確認された、あるいは化学療法歴がない EGFR 遺伝子野生型で ALK 遺伝子転座陰性の MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する III B 期又はIV期 NSCLC 患者 334 例 (日本人 45 例を含む)

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・登録時にⅢB期又はⅣ期のNSCLCで18歳以上の患者（組織型は問わない） ・EGFR 遺伝子変異陰性かつALK 遺伝子転座陰性のNSCLCであることが、組織学的又は細胞学的に確認された患者 ・RECIST ver. 1.1 の定義による測定可能病変を1つ以上有する患者 ・試験登録前に実施された抗腫瘍療法に関連するすべての毒性がGrade 1以下に軽快している患者 脱毛症を合併する患者は、そのGradeによらず組入れ可能 ・スクリーニング時に十分な臓器機能を有し、治験実施計画書に規定した臨床検査値の基準を満たす患者 ・ECOG PS が0又は1の患者 														
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・クリゾチニブ、その他のMET 阻害剤、又はHGF 阻害剤による治療歴を有する患者 ・神経学的に不安定又は症状管理のために試験登録前2週間以内にステロイドの増量を必要とした症候性中枢神経系転移を有する患者 ・癌性髄膜炎の既往又は合併がある患者 ・過去3年以内に診断又は治療を必要としたNSCLC以外の悪性腫瘍の既往又は合併がある患者 ・臨床的に重要なコントロール不良の心疾患を有する患者 ・CYP3A4 の強力な誘導剤の投与を受けていて、治験薬投与開始前の少なくとも1週間及び投与期間中にその薬剤の投与を中止できない患者 ・消化管の機能障害又は治験薬の吸収に著明な影響を及ぼす可能性がある消化管疾患を有する患者（例：潰瘍性疾患、コントロール不良な悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群） ・酵素誘導性の抗てんかん薬の投与を受けていて、治験薬投与開始前の少なくとも1週間及び投与期間中にその薬剤の投与を中止できない患者 														
<p>試験方法</p>	<p>・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異の有無[*]、MET 遺伝子コピー数及び化学療法歴の有無に基づき、各コホートに組入れた。MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の患者は、MET 遺伝子コピー数にかかわらずMET 遺伝子変異コホートに組入れた。</p> <p>・各コホートに組入れられた患者に対し、本剤1回400mg BID、21日間1サイクルとして連日経口投与した。投与期間は固定せず、疾患進行や毒性の発現等の理由による中止まで投与継続を可能とした。</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px;"> <p>EGFR遺伝子野生型・ ALK遺伝子転座陰性の MET制御異常を有する ⅢB期又はⅣ期NSCLC患者 [n=334(日本人45例を含む)]</p> </div> <div style="margin-right: 10px;">→</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px;"> <p>タブレクタ1回400mg 1日2回連日投与</p> </div> <div style="margin-right: 10px;">→</div> <table border="1" style="border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">コホート1</td> <td> <p>【コホート1a】n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート1b】n=42(日本人1例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数6以上10未満</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート2</td> <td> <p>n=54(日本人10例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4以上6未満</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート3</td> <td> <p>n=30(日本人6例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4未満</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート4</td> <td> <p>n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート5</td> <td> <p>【コホート5a】n=15(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート5b】n=28(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート6</td> <td> <p>n=27(日本人2例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり 又はMET 遺伝子コピー数10以上</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">コホート7</td> <td> <p>n=0 ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p> </td> </tr> </table> </div> <p style="margin-top: 20px;">2015年6月11日登録開始 データカットオフ日: 2019年4月15日</p> <p>※：MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異は、中央測定機関でRT-PCR法により検査された。当該検査との同等性が確認されたFoundationOne CDxがんゲノムプロファイルが医療機器として製造販売承認されている。</p> <p>†：「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」を効能又は効果とした製造販売承認申請時の有効性評価対象はコホート4及び5bである。</p>	コホート1	<p>【コホート1a】n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート1b】n=42(日本人1例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数6以上10未満</p>	コホート2	<p>n=54(日本人10例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4以上6未満</p>	コホート3	<p>n=30(日本人6例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4未満</p>	コホート4	<p>n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>	コホート5	<p>【コホート5a】n=15(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート5b】n=28(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>	コホート6	<p>n=27(日本人2例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり 又はMET 遺伝子コピー数10以上</p>	コホート7	<p>n=0 ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>
コホート1	<p>【コホート1a】n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート1b】n=42(日本人1例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数6以上10未満</p>														
コホート2	<p>n=54(日本人10例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4以上6未満</p>														
コホート3	<p>n=30(日本人6例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子コピー数4未満</p>														
コホート4	<p>n=69(日本人11例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>														
コホート5	<p>【コホート5a】n=15(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子コピー数10以上</p> <p>【コホート5b】n=28(日本人2例を含む) ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>														
コホート6	<p>n=27(日本人2例を含む) ・化学療法歴あり ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり 又はMET 遺伝子コピー数10以上</p>														
コホート7	<p>n=0 ・化学療法歴なし ・MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異あり</p>														
<p>主要評価項目*</p>	<p>BIRC 判定に基づく ORR</p>														

副次的評価項目*	<ul style="list-style-type: none"> ・ BIRC 判定に基づく DOR ・ 治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR ・ BIRC 及び治験責任医師判定に基づく TTR ・ BIRC 及び治験責任医師判定に基づく DCR ・ BIRC 及び治験責任医師判定に基づく PFS ・ OS
結果	<p>有効性</p> <p>「<i>MET</i> 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」を効能又は効果とした製造販売承認申請時の有効性評価対象はコホート 4 及び 5b である。</p> <p>〈主要評価〉</p> <p>[BIRC 判定に基づく ORR]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS [コホート 4 (化学療法歴あり群、69 例)、コホート 5b (化学療法歴なし群、28 例)] における BIRC 判定に基づく ORR (95%CI) は、コホート 4 では 40.6% (28.9-53.1)、コホート 5b では 67.9% (47.6-84.1) であった。 <p>なお、臨床的な意義があると考えられた奏効率及びその 95%CI の下限値は、コホート 4 では $\geq 35\%$ 及び $> 25\%$、コホート 5b では $\geq 55\%$ 及び $> 35\%$ であり、コホート 4、コホート 5b 共に基準の閾値を上回った。</p> <p>〈副次評価〉</p> <p>[BIRC 判定に基づく DOR]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIRC 判定に基づく CR 又は PR が確定された症例 [コホート 4 (28 例)、コホート 5b (19 例)] における Kaplan-Meier 法で推定した DOR 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では 9.72 ヵ月 (5.55-12.98)、コホート 5b では 11.14 ヵ月 (5.55-NE) であった。 <p>[治験責任医師判定に基づく ORR 及び DOR]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS [コホート 4 (69 例)、コホート 5b (28 例)] における治験責任医師判定に基づく ORR (95%CI) は、コホート 4 では 42.0% (30.2-54.5)、コホート 5b では 60.7% (40.6-78.5) であった。 ・ 治験責任医師判定に基づく CR 又は PR が確定された症例 [コホート 4 (29 例)、コホート 5b (17 例)] における Kaplan-Meier 法で推定した DOR 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では 8.31 ヵ月 (4.34-12.06)、コホート 5b では 13.96 ヵ月 (4.27-NE) であった。 <p>[BIRC 及び治験責任医師判定に基づく TTR]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ BIRC 判定に基づく CR 又は PR が確定された症例 [コホート 4 (28 例)、コホート 5b (19 例)] における Kaplan-Meier 法で推定した TTR 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では未到達 (2.76 ヵ月-NE)、コホート 5b では 2.69 ヵ月 (1.38-6.90) であった。 ・ 治験責任医師判定に基づく CR 又は PR が確定された症例 [コホート 4 (29 例)、コホート 5b (17 例)] における Kaplan-Meier 法で推定した TTR 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では未到達 (1.41 ヵ月-NE)、コホート 5b では 2.69 ヵ月 (1.38-NE) であった。 <p>[BIRC 及び治験責任医師判定に基づく DCR]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS [コホート 4 (69 例)、コホート 5b (28 例)] における BIRC 判定に基づく DCR (95%CI) は、コホート 4 では 78.3% (66.7-87.3)、コホート 5b では 96.4% (81.7-99.9) であった。 ・ 治験責任医師判定に基づく DCR (95%CI) は、コホート 4 では 76.8% (65.1-86.1)、コホート 5b では 96.4% (81.7-99.9) であった。 <p>[BIRC 及び治験責任医師判定に基づく PFS]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS [コホート 4 (69 例)、コホート 5b (28 例)] における BIRC 判定に基づく Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では 5.42 ヵ月 (4.17-6.97)、コホート 5b では 9.69 ヵ月 (5.52-13.86) であった。 ・ 治験責任医師判定に基づく Kaplan-Meier 法で推定した PFS 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では 4.80 ヵ月 (4.11-7.75)、コホート 5b では 11.14 ヵ月 (5.52-15.24) であった。 <p>[OS]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ FAS [コホート 4 (69 例)、コホート 5b (28 例)] における Kaplan-Meier 法で推定した OS 中央値 (95%CI) は、コホート 4 では 13.57 ヵ月 (8.61-21.19)、コホート 5b では 15.24 ヵ月 (12.22-NE) であった。

安全性	<p>今回のデータカットオフ時点におけるコホート4及び5bのSAF計97例において、副作用は87例(89.7%)に認められた。主な副作用は、末梢性浮腫50例(51.5%)、悪心36例(37.1%)、血中クレアチニン増加25例(25.8%)、嘔吐18例(18.6%)、食欲減退15例(15.5%)、疲労12例(12.4%)、下痢、リパーゼ増加各11例(11.3%)及びALT増加10例(10.3%)であった。</p> <p>[コホート4(化学療法歴あり)]</p> <ul style="list-style-type: none"> コホート4のSAF69例において、有害事象は68例(98.6%)に認められ、副作用は60例(87.0%)に認められた。15%以上に発現した副作用は、末梢性浮腫31例(44.9%)、悪心25例(36.2%)、血中クレアチニン増加18例(26.1%)、嘔吐13例(18.8%)であった。 重篤な有害事象は35例(50.7%)に認められた。3%以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸困難5例(7.2%)、蜂巣炎4例(5.8%)、肺炎、肺臓炎各3例(4.3%)であった。 投与中止に至った有害事象は14例(20.3%)に認められた。2%以上に発現し投与中止に至った有害事象は、肺臓炎3例(4.3%)であった。 投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与30日後まで)の死亡は13例(18.8%)に認められ、死因は病勢進行11例(15.9%)、敗血症性ショック、肺臓炎各1例(1.4%)であった。 <p>[コホート5b(化学療法歴なし)]</p> <ul style="list-style-type: none"> コホート5bのSAF28例において、有害事象は28例(100%)に認められ、副作用は27例(96.4%)に認められた。15%以上に認められた副作用は、末梢性浮腫19例(67.9%)、悪心11例(39.3%)、血中クレアチニン増加7例(25.0%)、嘔吐、食欲減退各5例(17.9%)であった。 重篤な有害事象は13例(46.4%)に認められた。2例以上に発現した重篤な有害事象は、呼吸困難2例(7.1%)であった。 投与中止に至った有害事象は6例(21.4%)に認められた。2%以上に発現し投与中止に至った有害事象は、末梢性浮腫、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、間質性肺疾患、アミラーゼ増加、心不全、呼吸窮迫、呼吸不全各1例(3.6%)であった。 投与期間中又は追跡期間中(治験薬最終投与30日後まで)の死亡は5例(17.9%)に認められ、死因は病勢進行3例(10.7%)、心房細動、呼吸窮迫各1例(3.6%)であった。
-----	---

*：抗腫瘍効果判定はRECIST ver. 1.1に従った。
コホート4及び5bの副作用一覧については、別紙を参照。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

2) 安全性試験	該当資料なし
(5) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	<p>EGFR 野生型の進行性非小細胞肺癌(NSCLC) 成人患者を対象としたc-MET 阻害剤カプマチニブ経口投与による多施設共同第II相試験(A2201試験からの継続試験): 実施中</p> <p>試験の概要は、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照</p> <p>「V-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照</p>
2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した調査・試験の概要	<p><i>MET</i> 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患者を対象とした特定使用成績調査: 実施中</p> <p>(「I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項」の項参照)</p>
(7) その他	該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

MET 阻害剤：テボチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

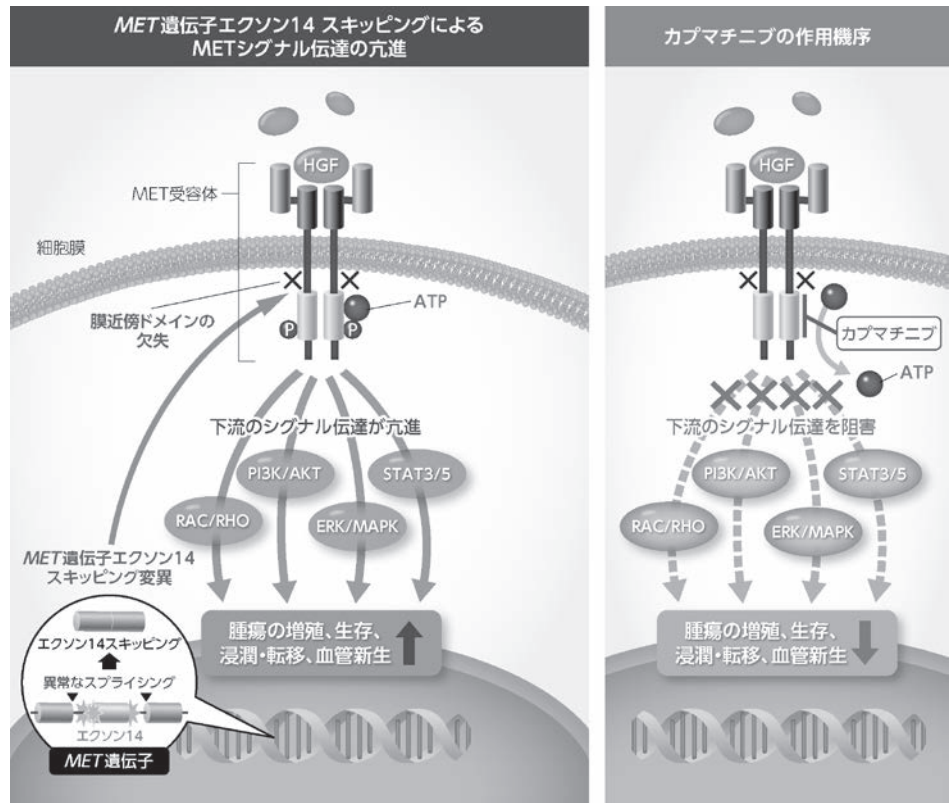
NSCLC 患者では、MET シグナル伝達経路が亢進し腫瘍が増殖する *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が認められており⁸⁾、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異はドライバー因子であると考えられている。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC では、膜近傍ドメインの欠失により MET シグナル伝達経路の制御異常が生じ、下流のシグナル伝達経路 (RAC/RHO、PI3K/AKT、ERK/MAPK、STAT3/5 等) が亢進することで、腫瘍の増殖、生存、浸潤・転移、及び血管新生が促されると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。

カプマチニブは、MET に対する選択的な阻害剤で、チロシンキナーゼの ATP 結合部位を競合的に阻害し、MET の活性化に基づく細胞増殖、生存、及び遊走に対して阻害作用を示す。

カプマチニブは、*in vitro* において、野生型及び変異型 MET に対し選択的な阻害作用を示し、その下流のシグナル因子 (AKT、ERK/MAPK、STAT3 等) のリン酸化を阻害する⁹⁾。また、種々の腫瘍細胞株においても MET リン酸化阻害作用を示す⁹⁾。*In vivo* においても、MET 制御異常を示す肺癌モデルマウスにおいて抗腫瘍効果を示す¹¹⁾。(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

カプマチニブの作用機序



9) Liu, X. et al.: Clin. Cancer Res. 2011; 17 (22) : 7127-7138

12) Vansteenkiste, JF. et al.: Expert Rev. Anticancer Ther. 2019; 19 (8) : 659-671

13) Drilon, A.: Clin. Cancer Res. 2016; 22 (12) : 2832-2834

より作図

(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 標的分子に対する阻害作用と選択性 (*in vitro*)

① MET に対する阻害作用^{9, 14)}

カプマチニブはヒト野生型 MET に対して阻害作用を示し、その IC50 値は 0.13nM であった。また、ヒト変異型 MET では、H1094Y 及び Y1235D に対する IC50 値はそれぞれ 0.3 及び 14nM であった。

ヒト野生型及びヒト変異型 MET に対するカプマチニブの阻害作用

キナーゼ	変異型	IC50 値 (nM)
野生型 MET	—	0.13 ± 0.05
変異型 MET	H1094Y	0.3
	L1195V	736
	Y1230C	1077
	Y1235D	14

野生型 MET : 平均値 ± 標準偏差 (n=17)

変異型 MET : 平均値 (n=2)

方法 : 組換え MET 及びビオチン標識した基質を用いた酵素アッセイにより、ヒト野生型 MET 及び変異型 MET に対するカプマチニブの IC50 値を算出した。

② キナーゼに対する選択性^{11, 15)}

カプマチニブの野生型 MET に対する K_D は 0.31nM、変異型 MET (M1250T 及び Y1235D) に対する K_D はそれぞれ 0.69nM、0.53nM であった。一方、MET 以外の 6 種類のキナーゼに対する K_D は 500nM 以上で、野生型 MET に対する K_D の約 1000 倍以上であった。

組換え蛋白質キナーゼパネル試験 (442 種類) において見出された 9 種類のキナーゼに対するカプマチニブの解離定数 (K_D)

キナーゼ	カプマチニブ 10 μ M における リガンド結合率 (%) ^{a)}	K_D (nM) ^{b)}
ABL1 (H396P 変異) 非リン酸化型	13	3200
AXL	12	1100
CDK11	23	5700
IRAK1	1.6	500
MET	3.6	0.31
MET (M1250T)	1.2	0.69
MET (Y1235D)	2.4	0.53
PIP5K2C	24	> 10000
YSK4	17	2100

a) 溶媒対照 (ジメチルスルホキシド) 及び陽性対照化合物を添加し反応させたときのキナーゼに対するリガンド結合率 (%) をそれぞれ 100 及び 0 としたときのカプマチニブ濃度 10 μ M における各キナーゼに対するリガンドの結合率 (%) (n=1)

b) カプマチニブの段階希釈 11 濃度 (0.17 ~ 10000nM) におけるリガンド結合量を測定し、得られた濃度-反応曲線から K_D を算出 (n=2)

方法 : カプマチニブの濃度を 10 μ M として、442 種類のキナーゼとリガンドを用いた競合結合法によりスクリーニングを実施し、65% 以上のリガンド結合阻害率 (35% 未満のリガンド結合率) が認められた 9 種類のキナーゼについて K_D を算出した。

2) 種々の細胞株に対する作用 (*in vitro*)

① MET リン酸化及び MET 下流シグナル因子に対する作用⁹⁾

カプマチニブは MET 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来細胞株 SNU-5 の MET リン酸化を阻害し、その IC50 値は 1.1nM であった。また、HGF 及び MET の安定的高発現細胞株である S114 の MET リン酸化に対しても阻害作用 (IC50 : 0.9nM) を示した。さらに、カプマチニブはヒト肺癌由来細胞株 A549 (MET 過剰発現)、ヒト腎細胞癌由来細胞株 786-O (MET 過剰発現)、及びヒト肺癌由来細胞株である NCI-H441 (MET 過剰発現) や、NCI-H596 (MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) 並びに NCI-H1437 (MET 変異 R988C)

においても HGF 刺激による MET リン酸化を阻害し、その IC50 値は 0.3 ~ 1nM であった。

種々の細胞株における MET リン酸化及び MET 下流シグナル因子に対するカプマチニブの作用

アッセイの種類	細胞株 (由来)	IC50 値 (nM)
細胞 MET リン酸化		
恒常的 MET 活性	SNU-5 (胃)	1.1 ± 0.4
	S114 (遺伝子導入マウス線維芽細胞) ^{a)}	0.9
HGF 刺激	A549 (肺)	0.7
	786-O (腎臓)	0.6
	NCI-H441 (肺)	0.7
	NCI-H596 (肺) ^{b)}	0.4
	NCI-H1437 (肺) ^{b)}	0.3

SNU-5 : 平均値 ± 標準偏差 (n=28)

SNU-5 以外 : 算術平均値 (n=2)

a) MET 及び HGF の両方を過剰発現する組換えマウス線維芽細胞株

b) NCI-H596 及び NCI-H1437 は、それぞれ *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異及び R988C 変異を有している。いずれの変異も受容体の膜近傍ドメインに位置する。

方法 : 種々の細胞株における MET リン酸化に対するカプマチニブの IC50 値を、ELISA 法により算出した。

②細胞増殖及び生存等に対する作用⁹⁾

カプマチニブは、*MET* 遺伝子増幅を有するヒト胃癌由来細胞株 SNU-5 の細胞増殖を阻害し、その IC50 値は 1.2nM であった。

軟寒天コロニー形成試験では、NCI-H441 及びヒト神経膠芽腫由来細胞株 U-87MG に対するカプマチニブの強力なコロニー形成阻害作用が認められており、それぞれの IC50 値はおよそ 0.5 及び 2nM であった。また、カプマチニブは NCI-H441 の遊走活性に対しても強い阻害作用を示し、その IC50 値はおよそ 2nM であった。さらに、カプマチニブは SNU-5 のアポトーシス (DNA 断片化) を誘発し、その作用はおよそ 1nM で検出された。

種々の細胞株における細胞増殖及び生存等に対するカプマチニブの作用

アッセイの種類	細胞株 (由来)	IC50 値 (nM)
細胞増殖	SNU-5 (胃)	1.2 ± 0.4
	S114 (遺伝子導入マウス線維芽細胞)	12.4
	SNU-1 (胃)	> 10000
	HEK293 (腎臓)	> 20000
軟寒天コロニー形成	NCI-H441 (肺)	約 0.5
	U-87MG (神経膠芽細胞腫)	約 2
遊走/創傷治癒	NCI-H441 (肺)	約 2
アポトーシス/DNA 断片化	SNU-5 (胃)	1nM で検出可能

SNU-5 : 平均値 ± 標準偏差 (細胞増殖 : n=28、アポトーシス/DNA 断片化 : n=3)

SNU-5 以外 : 算術平均値又は推定値 (n=2)

方法 : 種々の細胞株における細胞増殖、コロニー形成、遊走活性、アポトーシスに対するカプマチニブの IC50 値を、それぞれ細胞生存率、寒天培地でのコロニー形成数、スクラッチアッセイ法、アポトーシス検出キットにより算出した。

③ *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を遺伝子導入した細胞株に対する作用¹⁶⁾

カプマチニブは *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異（遺伝子欠損又は点突然変異）を遺伝子導入したマウス Pro-B 細胞株 Ba/F3 における細胞増殖を阻害し、その IC50 値は 0.6nM であった。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を遺伝子導入した細胞株に対するカプマチニブの作用

由来	変異	IC50 値 (nM)							
		クリゾチニブ ^{a)}	カプマチニブ	tepo-tinib ^{b)}	savoli-tinib ^{b)}	カボザンチニブ ^{a)}	meres-tinib ^{b)}	glesa-tinib ^{b)}	tivan-tinib ^{b)}
マウス Pro-B 細胞株 Ba/F3	野生型 + IL3	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000	408	842	715
	エクソン 14 スキッピング	22	0.6	3.0	2.1	7.8	8.1	21	206
	Y1003F	19	0.6	2.4	2.5	8.6	6.9	26	633
	D1010Y	20	0.4	1.3	2.0	7.5	6.4	18	609
	TPR-MET	68	2.2	24	8.8	86	28	189	736
ヒト胃癌	Hs746t (エクソン 14 スキッピング)	47	1.6	2.2	119	46	191	331	92
Cmax (nM)		1123	9068	2621	10150	2810	539	906	7465
Ctrough (nM)		540	N/A	N/A	135	N/A	N/A	N/A	N/A

N/A : Not Available

a) 「*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」に対して適応外

b) 未承認

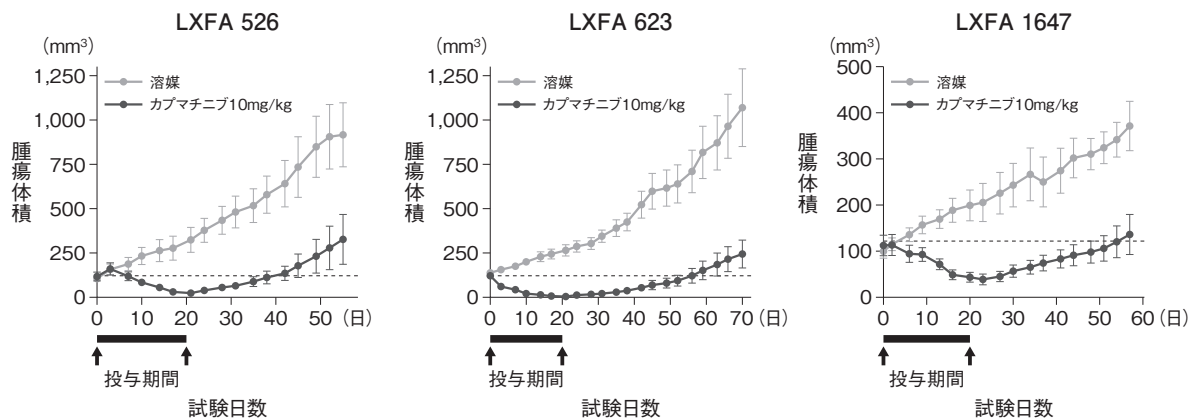
方法：マウス Pro-B 細胞株 Ba/F3 及びヒト胃癌由来細胞株における細胞増殖に対するカプマチニブの IC50 値を、生存細胞数より算出した。

3) ヒト由来細胞株を用いた異種移植腫瘍モデルでの抗腫瘍作用（マウス）

① *MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子高発現を示す肺癌患者由来 PDX モデルマウスにおける抗腫瘍効果¹¹⁾

MET 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子高発現を示す肺癌患者由来腫瘍組織を異種移植した 3 種類の PDX モデルマウス (LXFA526、LXFA623、LXFA1647) にカプマチニブを 10mg/kg の用量で 1 日 2 回、3 週間経口投与したとき、すべての PDX モデルで腫瘍退縮が認められた。

肺癌患者由来 PDX モデルマウスにおけるカプマチニブの抗腫瘍効果



平均値 ± 標準誤差 (n=6 ~ 10)

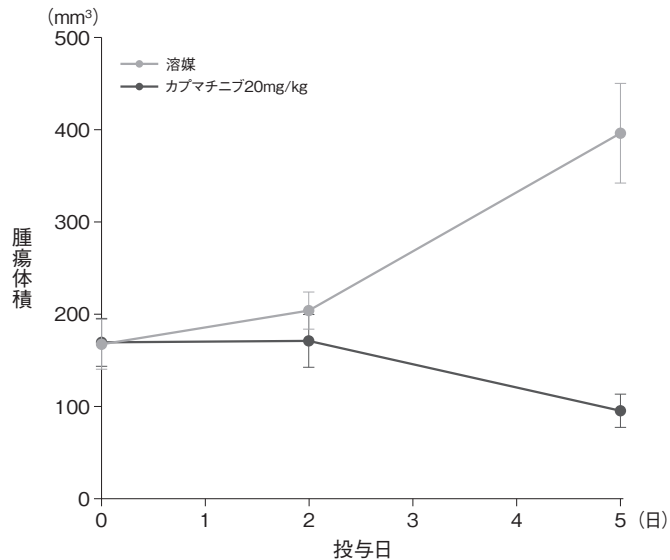
11) Baltshukat, S. et al.: Clin. Cancer Res. 2019; 25 (10) : 3164-3175 より一部改変

方法：マイクロアレイ解析により遺伝子コピー数並びに遺伝子発現レベルが確認されている肺癌患者由来腫瘍検体 39 例より、*MET* の mRNA 発現が比較的高い 3 検体 (LXFA526、LXFA623、LXFA1647) の腫瘍切片を雌性 NMRI nu/nu マウス (5 ~ 7 週齢) の皮下に移植し、腫瘍サイズが一定の大きさ (平均腫瘍体積：LXFA526 溶媒群 73.8mm³、カプマチニブ投与群 88.8mm³、LXFA623 溶媒群 130.1mm³、カプマチニブ投与群 110.7mm³、LXFA1647 溶媒群 99.9mm³、カプマチニブ投与群 100mm³) に達した時点で本モデルマウスを溶媒群又はカプマチニブ投与群へランダムに割り付けた。溶媒 (0.25% methylcellulose/0.05% Tween 80) 又はカプマチニブ 10mg/kg を 1 日 2 回、3 週間投与し、腫瘍体積を測定した。

② *MET* 遺伝子増幅陰性かつ *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性ヒト NSCLC 患者由来 PDX モデルマウスにおける抗腫瘍効果¹¹⁾

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者から採取した腫瘍組織を異種移植した PDX モデルマウスにカプマチニブを 10mg/kg の用量で 1 日 2 回、6 日間経口投与したとき、カプマチニブは腫瘍増殖抑制作用を示した。

肺癌患者由来 PDX モデルマウスにおけるカプマチニブの抗腫瘍効果



平均値±標準誤差 (各 n=5)

方法：NSCLC 患者由来腫瘍 (LU5381) を重度複合免疫不全 NOD-SCID マウス (7 週齢) に皮下移植し、腫瘍サイズが一定の大きさ (平均腫瘍体積：溶媒群 167.79mm³、カプマチニブ投与群 169.56mm³) に達したマウスを溶媒群又はカプマチニブ投与群へランダムに割り付けた。溶媒 (0.25% methylcellulose/0.05% Tween 80) 又はカプマチニブ 10mg/kg を 1 日に 2 回、6 日間投与し、腫瘍体積を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

In vivo におけるカプマチニブの血漿中薬物濃度及び腫瘍中 *MET* リン酸化阻害活性⁹⁾ (マウス)

S114 異種移植モデルマウスにカプマチニブ (0.03 ~ 10mg/kg) を単回経口投与し、カプマチニブの血漿中薬物濃度及び腫瘍中 *MET* リン酸化阻害活性を経時的に測定した。その結果、カプマチニブの用量依存的な *MET* リン酸化に対する阻害作用が認められた。また、カプマチニブの用量 3mg/kg における投与 7 時間後の *MET* リン酸化阻害率は 90% 超であり、そのときの曝露量は細胞株を用いた *in vitro* 試験におけるカプマチニブの 90% 阻害濃度 (IC90) である 71nM (蛋白質結合率による補正值) を上回っていた。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人進行固形癌患者を対象とした反復投与試験 (X1101 試験)⁶⁾

日本人進行固形癌患者 15 例に本剤を空腹時に 200mg 及び 400mg BID 反復経口投与したとき、1 日目及び 15 日目における血漿中未変化体濃度は 0.950 ~ 1.00 時間 (T_{max} 中央値) で C_{max} に達し、半減期 2.47 ~ 2.91 時間 (T_{1/2} 幾何平均) で消失した。

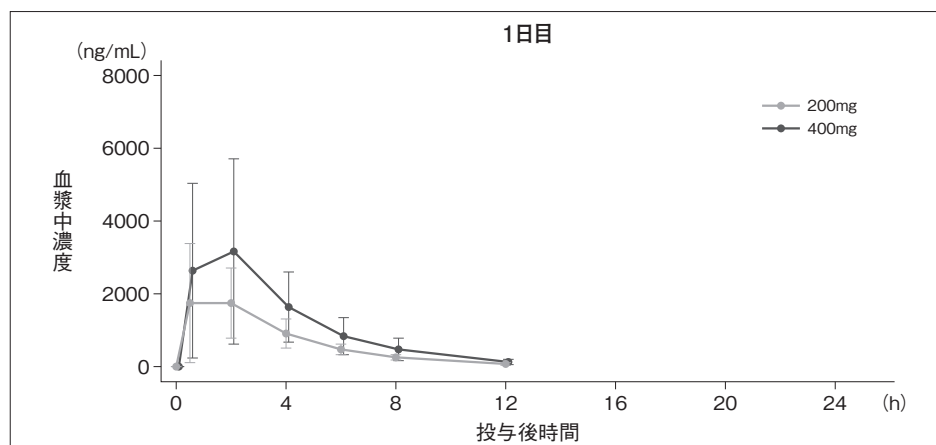
15 日目における AUC の累積比 (幾何平均) は、200mg 及び 400mg でそれぞれ 1.34 及び 1.99 であった。

日本人進行固形癌患者に本剤を 200mg 及び 400mg BID 反復経口投与した場合の 1 日目及び 15 日目の薬物動態パラメータ

投与量	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	Racc
200mg	1日目 (n=3)	2190 (118.0)	0.950 (0.917-0.967)	2.47 (19.1)	8200 (61.0)	8170 (61.3)	—
	15日目 (n=3)	2850 (59.6)	0.967 (0.967-2.00)	2.91 (3.5)	11000 (56.2)	11000 (56.2)	1.34 (17.2)
400mg	1日目 (n=12)	3230 (80.8)	1.00 (0.467-3.95)	2.73 (26.5)	12500 (74.0)	12500 (73.8)	—
	15日目 (n=9)	6450 (67.0)	1.00 (0.500-2.00)	2.69 (24.0)	26400 (70.4)	26300 (70.2)	1.99 (80.8)

幾何平均 (幾何平均 CV%)、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

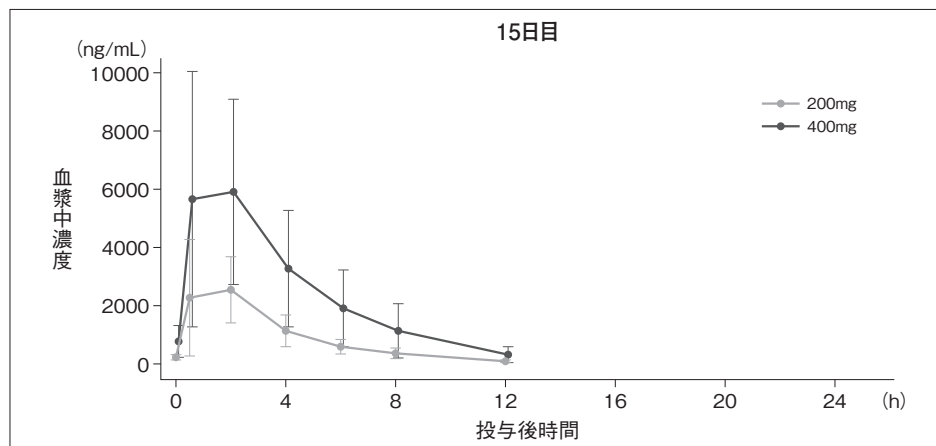
日本人進行固形癌患者に本剤を 200mg 及び 400mg BID 反復経口投与した場合の 1 日目及び 15 日目の血漿中濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)



注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。



2) 日本人及び外国人のMET 制御異常 (*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした反復投与試験 (A2201/GEOMETRY-mono 1 試験、日本人及び外国人データ)⁷⁾

MET 制御異常 (*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者 55 例 (日本人 10 例を含む) に本剤を空腹時に 400mg BID 反復経口投与したとき、1 日目及び 15 日目における血漿中未変化体濃度はそれぞれ 1.87 時間及び 1.09 時間 (いずれも T_{max} 中央値) で C_{max} に達し、半減期 2.29 時間及び 2.32 時間 (いずれも $T_{1/2}$ 幾何平均) で消失した。反復投与における AUC の累積比 (幾何平均) は 1.39 であり、有効半減期は 6.54 時間と推定された。この結果から、反復投与後 3 日までに定常状態に達すると考えられる。

また、薬物動態パラメータに日本人と外国人で明らかな違いは認められなかった。

NSCLC 患者に本剤を 400mg BID 反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

評価日	被験者	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC _{0-12h} (ng · h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	Racc (AUC _{0-12h})
1日目	全体	3600 (67.4) n=55	1.87 (0.583-4.03) n=55	14400 (66.2) n=47	2.29 (30.7) n=47	—
	日本人	4020 (45.8) n=10	1.93 (0.950-3.98) n=10	18200 (39.8) n=8	2.57 (45.8) n=8	—
	外国人	3510 (72.0) n=45	1.17 (0.583-4.03) n=45	13700 (70.0) n=39	2.24 (27.0) n=39	—
15日目	全体	4780 (61.3) n=44	1.09 (0.5-6.07) n=44	20200 (60.5) n=37	2.32 (26.4) n=37	1.39 (42.9) n=34
	日本人	5920 (60.5) n=7	1.07 (0.967-6.07) n=7	27000 (64.7) n=6	2.51 (22.5) n=6	1.41 (36.0) n=6
	外国人	4590 (61.2) n=37	1.10 (0.5-6.03) n=37	19100 (58.7) n=31	2.29 (27.1) n=31	1.38 (44.9) n=28

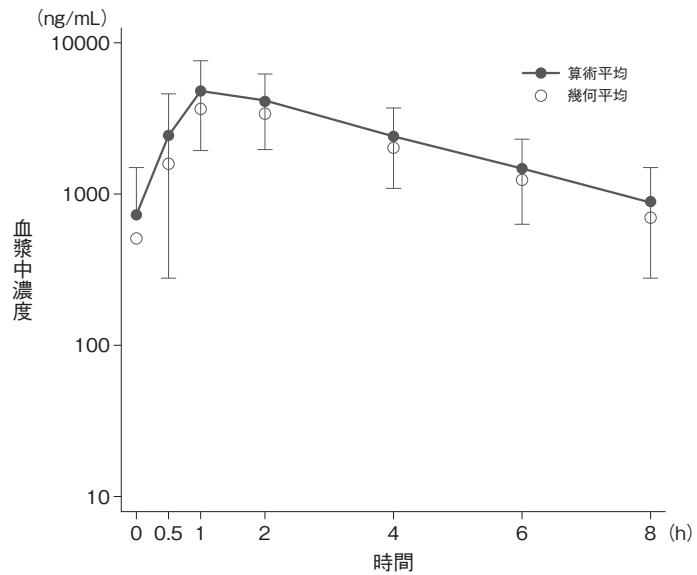
幾何平均 (幾何平均 CV%)、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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、成人にはカブマチニブとして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。

NSCLC 患者に本剤を 400mg BID 反復経口投与したときの血漿中濃度推移(15日目)



平均値±標準偏差及び幾何平均

(3) 中毒域

該当資料なし

〈参考〉

血漿中濃度と安全性の関係については、「VII-11. その他」の項参照

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

①健康被験者における食事の影響 (X2107 試験、低脂肪食・高脂肪食、単回投与、外国人データ)¹⁷⁾

外国人健康被験者 24 例に本剤 600mg を 3 期 6 順序のクロスオーバーデザインにて、空腹時^{*1}、低脂肪食^{*2} 後及び高脂肪食^{*3} 後に単回経口投与した。空腹時に対する低脂肪食後投与での C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%CI) は、それぞれ 1.11 (1.01-1.23)、1.21 (1.10-1.33) 及び 1.20 (1.09-1.31) であり、空腹時に対する低脂肪食後での T_{max} の差の中央値は 0.75 時間であった。空腹時に対する高脂肪食後投与での C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%CI) は、1.15 (1.04-1.27)、1.47 (1.34-1.62) 及び 1.46 (1.33-1.60) であり、空腹時に対する高脂肪食後での T_{max} の差の中央値は 2.02 時間であった。空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後投与における T_{1/2} (幾何平均) はそれぞれ 11.8 時間、8.56 時間及び 7.76 時間であった。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

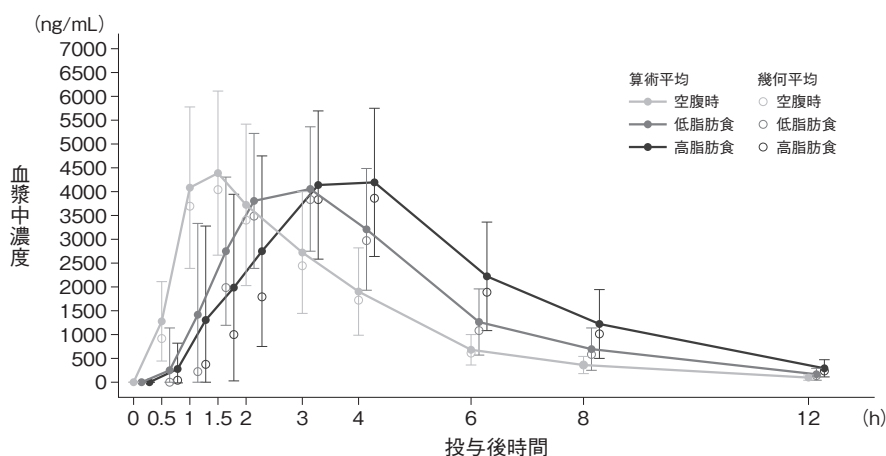
外国人健康被験者に本剤 600mg を空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータ

投与条件	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
空腹時 (n=24)	4330 (40.3)	1.50 (0.983-2.00)	11.8 (79.5)	14800 (42.4)	16200 (38.8)	16300 (38.4)
低脂肪食 (n=22)	4740 (23.9)	2.00 (1.00-4.00)	8.56 (66.8)	18100 (30.8)	19500 (31.9)	19500 (31.9)
高脂肪食 (n=22)	4930 (29.1)	3.02 (1.00-4.02)	7.76 (80.1)	21900 (33.9)	24000 (34.7)	24000 (34.6)
低脂肪食/ 空腹時 (90%CI) *	1.11 (1.01-1.23)	0.75 (-0.50-2.52)	—	—	1.21 (1.10-1.33)	1.20 (1.09-1.31)
高脂肪食/ 空腹時 (90%CI) *	1.15 (1.04-1.27)	2.02 (-0.50-3.02)	—	—	1.47 (1.34-1.62)	1.46 (1.33-1.60)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、Tmax は差の中央値（最小値-最大値）、—：算出せず

外国人健康被験者に本剤 600mg を空腹時、低脂肪食後及び高脂肪食後に単回経口投与した場合の血漿中濃度推移



平均値±標準偏差及び幾何平均

※ 1 10 時間以上絶食

※ 2 約 315kcal、脂肪量約 20%

※ 3 約 1000kcal、脂肪量約 50%

② MET 制御異常を有する進行固形癌患者における食事の影響（A2108 試験、高脂肪食、反復投与、外国人データ）^{2,18)}

MET 制御異常を有する外国人進行固形癌患者 24 例に本剤を食後に 400mg BID 反復経口投与した試験において、サイクル 1 の 7 日目に高脂肪食後に投与したときの Cmax 及び AUC を、国際共同第 II 相試験（A2201 試験）で MET 制御異常（MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異）を有する NSCLC 患者に 400mg を空腹時に投与した結果と比較したところ、食後投与のパラメータの個別値は空腹時投与の個別値の範囲内であった。

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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、成人にはカブマチニブとして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。

MET 制御異常を有する進行固形癌患者に本剤を 400mg BID 反復経口投与した場合の 1 日目及び 7 日目の薬物動態パラメータ

評価日	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)	Racc
1日目	2580 (49.8) n=24	4.01 (0.5-8.17) n=24	12500 (42.7) n=20	13500 (28.0) n=14	—
7日目	3050 (39.5) n=23	4.00 (1.07-8.28) n=23	16800 (33.4) n=20	16800 (26.7) n=15	1.29 (26.0) n=19

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

本剤を 400mg BID 反復経口投与した場合の定常状態における Cmax 及び AUC

	Cmax (ng/mL)		AUC _{0-12h} (ng・h/mL) *	
	幾何平均 (幾何平均 CV%)	最小値-最大値	幾何平均 (幾何平均 CV%)	最小値-最大値
A2201試験 (空腹時) †	4780 (61.3)	978-13000	20200 (60.5)	3600-65500
	n=44		n=37	
A2108試験 (食後) ‡	3050 (39.5)	1570-4890	16800 (33.4)	9790-30500
	n=23		n=20	

*：両試験での最終採血時間の違いを考慮し試験間比較では A2108 試験の AUC は AUC_{last} を使用。

†：A2201 試験：サイクル 1、15 日目

‡：A2108 試験：サイクル 1、7 日目

2) 併用薬の影響

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照

① エリスロマイシン及びフルコナゾール（中等度の CYP3A 阻害剤）¹⁹⁾

生理学的薬物動態モデルに基づきシミュレーションを行った結果、本剤 400mg を中等度の CYP3A 阻害剤であるエリスロマイシン（500mg TID）又はフルコナゾール（200mg QD）と併用投与した場合、本剤の反復投与時の Cmax は 14～16%、AUC_{inf} は 22～25% 増加すると予測された。

本剤の単回及び反復投与時の薬物動態に対するエリスロマイシン及びフルコナゾールの影響（シミュレーション）

	本剤	Cmax の幾何平均比 (90%CI)	AUC _{inf} (単回) 又は AUC _{0-12h} (反復) の 幾何平均比 (90%CI)
エリスロマイシン (500mg TID)	単回	1.15 (1.13-1.16)	1.27 (1.24-1.29)
	反復	1.14 (1.13-1.15)	1.22 (1.20-1.24)
フルコナゾール (200mg QD)	単回	1.17 (1.16-1.18)	1.30 (1.28-1.32)
	反復	1.16 (1.15-1.18)	1.25 (1.23-1.27)

n=100 (10 例の試験を 10 回実施)

本剤は 400mg の単回及び BID 反復投与

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

② CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、及び CYP2C19 の基質薬剤に対するカプマチニブの影響

カプマチニブは *in vitro* 試験で CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 の阻害作用、及び CYP2C9 の弱い誘導作用を示したが、生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションでは、400mg BID 投与によって臨床的に重要な阻害又は誘導は生じないと考えられた。*In vitro* 試験で CYP2B6 の誘導が示唆されたが、シミュレーションから臨床使用では誘導は生じないと考えられた。

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

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

n=100 (10 例の試験を 10 回実施)

本剤 400mg BID 投与期間中に基質薬剤を単回投与 (ブプロピオン 100mg、レバグリニド 0.25mg、ワーファリン 10mg、オメプラゾール 20mg)

a) AUC_{last}

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験¹⁾における、各健康被験者での薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

〈参考〉

消失半減期については「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(4) クリアランス

外国人健康被験者 6 例に、¹⁴C]カプマチニブ 600mg を単回経口投与したときの見かけの血漿クリアランスは 45.5L/h であった¹⁾。

(5) 分布容積

外国人健康被験者 6 例に、¹⁴C]カプマチニブ 600mg を単回経口投与したときの見かけの分布容積は 473L であった¹⁾。

(6) その他

特になし

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験（X1101 試験）、MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験（X2102、A2108 試験）及び MET 制御異常（MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異）を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（A2201 試験）の結果を併合し、非線形混合効果モデル NONMEM（ver. 7.3, SAEM with interaction 推定法）で解析を行い、ラグタイムのある 0 次吸収過程を組み入れた線形の 2-コンパートメントモデルを用いて薬物動態パラメータを算出した。またパラメータの個体間変動には指数誤差モデル（対数正規分布）を、残差変動には混合型モデル（比例誤差と絶対誤差の和）を用いた²⁰⁾。

(2) パラメータ変動要因

MET 制御異常を有する NSCLC 患者及び固形癌患者における母集団薬物動態解析（日本人及び外国人データ）²⁰⁾

上記 4 試験で得られたデータ 501 例を用いて、母集団薬物動態解析により本剤の薬物動態に影響を及ぼす要因（共変量）を検討した。被験者は、男性 307 例、女性 194 例で、年齢の中央値（範囲）は 63 歳（26～90 歳）、体重は 67.2kg（35～131kg）、日本人 88 例（非日本人 413 例）で、人種に関してアジア人と非アジア人を見た場合、アジア人 167 例（非アジア人 334 例）であった。

その結果、食事はバイオアベイラビリティ、ラグタイム及び吸収時間の共変量であった。空腹時投与に対して、食後投与で吸収の遅れと吸収に要する時間の延長が生じると考えられた。食後でバイオアベイラビリティが 13% 低下すると算出されたが、臨床的に意義のある影響ではないと考えられた。人種（アジア人と非アジア人）はクリアランスの共変量であったが、非アジア人に比べアジア人で 7% 小さい程度で、臨床的に意義のある影響ではないと考えられた。体重はクリアランス及び中央コンパートメントの分布容積の共変量であったが、定常状態での Cmax 及び AUC は、体重が 60～80kg の被験者に比べ、60kg 未満の被験者でそれぞれ 1.21 倍及び 1.13 倍、80kg 超の被験者で 0.83 倍及び 0.89 倍で、概ね平均で 20% 未満の影響であり、臨床的に意義のある影響ではないと考えられた。年齢、性別、肝機能検査値、投与開始前のアルブミン及び CLcr、人種（日本人と非日本人の比較）は共変量ではなかった。肝機能障害については、肝機能が正常な被験者（425 例）と比べ、軽度（72 例）及び中等度障害被験者（4 例）でクリアランス及び分布容積に違いは認められなかった。腎機能障害については、薬物動態パラメータと CLcr の間に関連は認められなかった。

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

〈参考〉動物データ

ラット、イヌ及びサルにカプマチニブを単回静脈内（ラット、サルのみ）又は単回及び反復経口投与したときの経口バイオアベイラビリティは、ラットで 66.2%～114%、イヌで 28%、サルで 24%～108% であった。

2) 吸収部位

該当資料なし

3) 吸収率

健康被験者 (X2106 試験、外国人データ) ¹⁾

外国人健康被験者 6 例を対象に、^[14C]カプマチニブ 600mg を用いて実施した単回経口投与試験において、投与後 168 時間までの経時的な尿と糞の回収を行った結果、42.1% (範囲：9.3% ~ 72.6%) が未変化体として糞中より検出され、尿中からはごく微量の未変化体が検出された。カプマチニブが腸内細菌の酵素に対し安定であると仮定すると、経口吸収率 (尿中放射能と糞中代謝物の合計) は平均で 49.6% (範囲：21.0% ~ 81.7%) と推定された。

4) 腸肝循環

該当資料なし

VII-5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉動物データ ²⁾

ラット及びサルでの 28 日間反復投与毒性試験における脳脊髄液 (CSF) 中カプマチニブ濃度は、いずれの投与量、性別及び採血ポイント (28 日目の投与後 4 及び 24 時間後) でも、ラットで非結合型血漿中カプマチニブ濃度の約 33.5% 及びサルで 89.8% であった。

また、ラットに ^[14C]カプマチニブを投与したとき、脳/血液の放射能濃度比は、血管コンタミネーションの限界値に比べてわずかに高く、放射性標識成分は脳組織の領域によらず、血液-脳関門をわずかに通過した。

カプマチニブの脳脊髄液及び脳への分布 (ラット、サル)

動物種	投与量 (mg/kg)	採取ポイント	脳脊髄液/血漿		脳/血漿	
			非結合型	総濃度	非結合型	総濃度
ラット	20, 60, 120 (経口)	Day28 投与後4, 24時間	0.335 ±0.19	0.0188 ±0.0109	NA	NA
	0.25 (静脈内)	4時間注入後	0.362 ±0.060	0.204 ±0.0320	0.173 ±0.042	0.157 ±0.038 ^{a)}
	90 (経口)	Day1, 3, 7, 14, 28 投与後3時間	NA	NA	0.0940 ±0.00337	0.0855 ±0.00306 ^{a)}
サル	30, 75, 150 (経口)	Day28 投与後23時間	0.898 ±0.53	0.0305 ±0.0180	NA	NA

NA : 該当なし

a) 血液/血漿比 1.1 を用いて算出

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

放射能の脳組織での分布（ラット）

投与量 (mg/kg)	組織	薬物動態パラメータ			
		C _{max} (nmol/g)	C _{max} 比 (組織/血液)	AUC _{last} (nmol/g・h)	AUC _{last} 比 (組織/血液)
10 (単回経口)	脳	0.922 (0.0922) ^{a)}	0.120	2.24 (0.224) ^{a)}	0.114
10 (単回経口)	脳	0.812 (0.0812) ^{a)}	0.159	2.32 (0.232) ^{a)}	0.154
40 (単回経口)	脳	1.73 (0.0433) ^{a)}	0.107	10.5 (0.263) ^{a)}	0.110
	小脳	1.87	0.115	11.3	0.118
	脈絡叢	10.8	0.667	40.4	0.422
	皮質	1.56	0.0963	9.80	0.102
	延髄	2.27	1.140	12.9	0.135
	嗅球	1.75	0.108	10.5	0.110
	視床	1.82	0.112	9.20	0.0962
40 (反復経口)	脳	1.48 (0.037) ^{a)}	0.107	8.27 (0.206) ^{a)}	0.111
	小脳	1.56	0.113	8.52	0.115
	脈絡叢	10.3	0.746	44.2	0.596
	皮質	1.76	0.128	8.27	0.111
	延髄	1.52	0.110	8.27	0.111
	嗅球	1.92	0.139	10.0	0.135
	視床	1.37	0.0993	7.83	0.105

a) 投与量 (mg/kg) で標準化した値

(2) 血液-胎盤関門
通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物データ

(1) 血液-脳関門通過性の項 参照

(5) その他の組織への移行性

血液／血漿濃度比は、濃度範囲 10 ～ 1000ng/mL で 1.5、高濃度 10000ng/mL では 0.9 であった²²⁾。

〈参考〉動物データ

雄のアルビノ及び有色ラットに [¹⁴C]カプマチニブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、総放射性標識成分は、血管外の全身に速やかに分布した。多くの組織で、Cmax は投与後 0.25 ～ 4 時間であった。検討した組織の半分で、血液よりも高い濃度の総放射性標識成分が検出された。総放射性標識成分の Cmax 及び AUC_{last} が最も高かったのは、眼（脈絡膜及び毛様体）等のメラニン含有組織であった。多くの組織では、総放射性標識成分の濃度は、投与後 4 時間で低下したが、眼（脈絡膜及び毛様体）のようにメラニン含有組織を含むいくつかの組織では、雄の Long Evans 系ラット及び有色ラットに [¹⁴C]カプマチニブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間以降においても定量可能であった。これらの組織への総放射性標識成分の分布は、少なくとも部分的に可逆的であった。

薬物動態試験：分布（アルビノラット／有色ラット）

組織 / 器官	濃度 (nmol/g)							
	アルビノラット		有色ラット					
	24時間	168時間	0.125時間	1時間	4時間	24時間	72時間	168時間
血液 (LSC)	ND	ND	6.34	7.66	1.41	ND	ND	ND
血液 (QWBA)	BLQ	BLQ	6.08	7.92	1.74	BLQ	BLQ	BLQ
副腎皮質	BLQ	BLQ	15.8	12.9	6.37	0.126	BLQ	BLQ
副腎髄質	0.428	0.22	12.1	14.5	4.55	0.416	0.259	0.400
大動脈壁	BLQ	BLQ	9.97	13.8	4.37	BLQ	BLQ	BLQ
胆管	BLQ	BLQ	107	114	30.7	BLQ	BLQ	BLQ
骨髄	BLQ	BLQ	6.22	8.26	1.46	BLQ	BLQ	BLQ
骨表面	BLQ	BLQ	3.40	0.916	1.00	BLQ	BLQ	BLQ
脳	BLQ	BLQ	0.599	0.922	0.143	BLQ	BLQ	BLQ
褐色脂肪	BLQ	BLQ	5.15	6.67	1.49	BLQ	BLQ	BLQ
尿道球腺	BLQ	BLQ	7.36	11.4	3.45	BLQ	BLQ	BLQ
盲腸粘膜	0.525	BLQ	9.00	10.5	4.66	1.62	1.06	BLQ
屠殺体 (消化管以外)	0.154	BLQ	7.94	10.3	3.04	0.448	0.346	0.224
屠殺体	1.04	BLQ	12.3	13.7	28.5	1.19	0.489	0.217
軟骨	BLQ	BLQ	BLQ	7.07	2.97	1.65	0.264	0.415
脈絡叢	BLQ	BLQ	1.39	3.31	1.06	BLQ	BLQ	BLQ
凝固腺	BLQ	BLQ	5.33	9.10	2.42	BLQ	BLQ	BLQ
精巣上部	0.147	BLQ	0.981	2.79	2.05	0.227	BLQ	BLQ
舌上皮	0.230	BLQ	3.13	23.3	3.37	0.426	BLQ	BLQ
眼窩外涙腺	0.234	BLQ	9.19	17.3	6.14	0.254	BLQ	BLQ
眼 (脈絡膜)	BLQ	BLQ	20.5	62.5	139	64.4	25.6	31.8
眼 (水晶体)	BLQ	BLQ	BLQ	0.237	0.581	0.241	BLQ	BLQ
毛皮 (有色素)	—	—	0.282	0.912	0.352	BLQ	0.545	1.02
ハーダー腺	BLQ	BLQ	8.07	11.1	3.05	BLQ	BLQ	BLQ
眼窩内涙腺	0.293	BLQ	10.3	18.2	6.82	0.233	BLQ	BLQ
腎皮質髄質接合部	0.180	BLQ	14.0	17.0	7.76	0.360	0.142	BLQ
腎皮質内部	0.881	BLQ	23.3	28.3	12.8	0.782	0.572	BLQ
腎皮質外部	0.264	BLQ	27.2	25.3	9.31	0.531	0.511	BLQ
腎髄質	BLQ	BLQ	8.42	12.0	3.47	BLQ	BLQ	BLQ
大腸粘膜	0.645	BLQ	3.55	6.86	31.4	3.34	0.196	BLQ
肝臓	1.39	0.277	59.2	52.3	20.7	2.48	1.67	0.590
肺	BLQ	BLQ	7.62	9.18	1.88	BLQ	BLQ	BLQ
下顎リンパ節	BLQ	BLQ	4.99	7.64	1.68	BLQ	BLQ	BLQ
マイボーム腺	BLQ	BLQ	20.5	122	NS	20.0	11.4	13.2
髄膜	BLQ	BLQ	2.48	2.00	0.598	BLQ	BLQ	BLQ
粘液腺	BLQ	BLQ	6.40	9.95	1.93	BLQ	BLQ	BLQ
筋肉	BLQ	BLQ	4.16	4.49	1.01	BLQ	BLQ	BLQ
心筋	BLQ	BLQ	8.26	8.73	2.02	BLQ	BLQ	BLQ
鼻粘膜	0.172	BLQ	8.00	5.07	3.31	0.272	BLQ	BLQ

組織 / 器官	濃度 (nmol/g)							
	アルビノラット		有色ラット					
	24時間	168時間	0.125時間	1時間	4時間	24時間	72時間	168時間
食道壁	0.135	BLQ	42.7	6.32	4.28	0.348	BLQ	BLQ
膵臓	BLQ	BLQ	12.0	11.7	3.18	BLQ	BLQ	BLQ
陰茎	0.125	BLQ	3.37	8.46	NS	0.410	BLQ	BLQ
歯根膜	BLQ	BLQ	1.56	5.03	2.01	0.290	BLQ	BLQ
松果体	BLQ	BLQ	6.37	6.08	1.75	BLQ	BLQ	BLQ
下垂体	BLQ	BLQ	4.77	10.0	3.00	BLQ	BLQ	BLQ
包皮腺	4.49	BLQ	9.45	22.6	21.9	2.79	3.83	BLQ
前立腺	BLQ	BLQ	5.86	7.58	1.73	BLQ	BLQ	BLQ
直腸粘膜	0.473	BLQ	3.55	6.02	1.93	2.22	BLQ	0.158
唾液腺	BLQ	BLQ	10.7	11.4	2.88	BLQ	BLQ	BLQ
精囊	BLQ	BLQ	2.50	3.21	3.81	BLQ	BLQ	BLQ
皮膚 (非色素)	BLQ	BLQ	3.21	9.89	2.81	0.189	BLQ	BLQ
皮膚 (有色素)	—	—	4.45	10.5	2.92	0.602	0.177	BLQ
皮膚 (皮下組織)	BLQ	BLQ	3.79	5.10	1.08	BLQ	BLQ	BLQ
小腸粘膜	0.159	BLQ	8.17	55.1	9.57	1.04	0.376	BLQ
脊髄	BLQ	BLQ	0.777	0.801	0.194	BLQ	BLQ	BLQ
脾臓	BLQ	BLQ	8.10	8.89	2.27	BLQ	BLQ	BLQ
胃粘膜 (胃底部)	0.216	BLQ	5.19	46.8	14.6	0.153	BLQ	BLQ
胃粘膜 (胃底部以外)	0.767	BLQ	186	57.1	12.2	2.41	0.134	BLQ
精巣	BLQ	BLQ	1.03	2.95	0.999	BLQ	BLQ	BLQ
胸腺	BLQ	BLQ	5.49	7.16	1.72	BLQ	BLQ	BLQ
甲状腺	BLQ	BLQ	11.6	13.2	3.74	0.157	BLQ	BLQ
舌	BLQ	BLQ	3.94	7.60	1.65	BLQ	BLQ	BLQ
歯髄	BLQ	BLQ	2.15	6.90	1.56	BLQ	BLQ	BLQ
気管	BLQ	BLQ	6.28	7.69	2.22	BLQ	BLQ	BLQ
膀胱壁	0.150	BLQ	6.61	30.5	100	0.161	0.313	BLQ
尿	0.280	BLQ	3.51	17.9	109	0.166	0.646	BLQ
ぶどう膜 / 網膜	0.135	BLQ	11.5	39.4	100	33.9	21.4	31.1
硝子体液	BLQ	BLQ	0.297	0.746	3.16	0.718	0.150	0.374
白色脂肪	BLQ	BLQ	0.365	0.849	0.226	BLQ	BLQ	BLQ

BLQ : 定量限界未満、LSC : 液体シンチレーションカウンター、ND : 検出されず
 QWBA : 定量的全身オートラジオグラフィ、— : データなし

薬物動態試験 : 分布 (Long Evans 系ラット、一部有色ラットを含む)

組織 / 器官	濃度 (nmol/g)								
	0.25時間	1時間	4時間	24時間	72時間	168時間	336時間	504時間	840時間
血液 (QWBA)	3.81	5.12	2.37	0	0	0	0	0	0
血液 (LSC)	3.78	5.10	2.20	0	0	0	0	0	0
血漿 (LSC)	3.46	4.98	2.03	0	0	0	0	0	0
副腎 (皮質)	14.4	17.6	8.80	0	0	0	0	0	0
副腎 (髄質)	9.10	10.2	5.23	0.503	0.442	0.414	0.389	0	0
血管壁	10.8	15.4	10.1	T	0	0	0	0	0
骨髄	4.09	5.61	2.45	T	0	0	0	0	0
骨塩	0.492	0.446	0.405	T	0	0	0	0	0
骨表面	2.67	3.29	1.34	0	0	0	0	0	0
脳	0.660	0.812	0.314	0	0	0	0	0	0
盲腸壁	3.24	6.00	8.10	T	0	0	0	0	0
軟骨	0.190	0.569	1.61	0	0	0	0	0	0
脈絡叢	3.55	4.80	2.38	0	0	0	0	0	0
精巣上体	1.66	4.89	3.84	0.188	0	0	0	0	0
食道	43.9	12.5	7.18	0	0	0	0	0	0
眼 (脈絡膜)	32.9	179	288	130	94.0	71.4	63.3	42.5	26.9
眼 (毛様体)	38.9	185	282	204	65.4	56.2	44.3	28.1	24.4
眼 (水晶体)	T	0.285	0.682	T	0.104	T	T	T	0
眼 (硝子体)	0.243	1.26	2.82	0.534	0.372	0.350	0.371	0.355	0
脂肪 (褐色)	4.38	6.03	2.73	0	0	0	0	0	0
脂肪 (白色)	1.09	1.82	0.625	0	0	0	0	0	0

組織 / 器官	濃度 (nmol/g)								
	0.25時間	1時間	4時間	24時間	72時間	168時間	336時間	504時間	840時間
毛包	2.05	20.6	53.8	32.6	22.2	17.1	0	0	0
触毛	10.1	47.1	70.0	35.7	9.29	3.65	0	0	0
ハーダー腺	6.45	10.3	5.00	0	0	0	0	0	0
心臓	4.39	6.22	2.48	0	0	0	0	0	0
腸管壁 (大腸)	4.22	5.14	2.88	0	0	0	0	0	0
腸管壁 (小腸)	47.8	56.9	19.3	0	0	0	0	0	0
腎 (皮質髄質接合部)	13.3	18.7	10.8	0.474	0.194	0.282	0	0	0
腎 (皮質)	12.6	17.5	9.92	0.350	0.166	0.201	0	0	0
腎 (髄質)	4.68	6.62	3.09	T	0	T	0	0	0
涙腺	8.84	17.7	9.71	T	0	0	0	0	0
肝臓	38.0	38.6	21.0	3.65	1.99	0.796	0.280	T	0
肺	4.40	6.02	2.50	0	0	0	0	0	0
リンパ節 (顎下)	3.50	5.32	2.34	0	0	0	0	0	0
マイボーム腺	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM
髄膜	3.26	4.87	25.9	14.0	3.67	3.26	2.29	1.49	0.450
筋肉	2.13	3.85	1.45	0	0	0	0	0	0
鼻粘膜	2.46	3.09	3.72	0.238	0	0	0	0	0
膵臓	6.88	8.45	3.73	0	0	0	0	0	0
陰茎	2.72	5.14	2.91	0	0	0	0	0	0
松果体	3.27	4.67	2.18	0	0	0	0	0	0
下垂体	5.16	7.58	4.30	T	0	0	0	0	0
包皮腺	8.73	42.0	57.0	7.97	0.736	0.233	0	0	0
前立腺	2.57	4.04	2.22	0	0	0	0	0	0
唾液腺 (顎下)	6.06	8.97	4.03	0	0	0	0	0	0
精囊壁	3.60	5.03	2.75	0	0	0	0	0	0
精囊液	1.08	4.39	2.78	0	0	0	0	0	0
皮膚 (非色素)	2.23	5.29	3.25	0	0	0	0	0	0
皮膚 (有色素)	2.43	7.05	9.92	3.15	2.66	1.63	0	0	0
皮膚 (皮下組織)	2.00	5.10	2.76	0	0.100	T	0	0	0
脊髄	0.679	0.845	0.351	0	0	0	0	0	0
脾臓	5.10	6.21	2.74	0	0	0	0	0	0
胃 (胃腺)	27.5	29.9	12.9	1.19	0	0	0	0	0
胃 (胃腺以外)	10.1	8.76	5.28	T	0	0	0	0	0
精巣	0.833	2.40	1.64	0	0	0	0	0	0
胸腺	2.95	4.75	2.34	0	0	0	0	0	0
甲状腺	6.79	8.72	4.24	0.215	0	0	0	0	0
舌	3.55	4.83	2.40	0	0	0	0	0	0
舌 (粘液腺)	4.21	5.69	2.47	0	0	0	0	0	0
歯髄	3.33	4.68	2.11	0	0	0	0	0	0

LSC : 液体シンチレーションカウンター、NM : 測定されず

QWBA : 定量的全身オートラジオグラフィー、T : 検出限界と定量限界の間

(6) 血漿蛋白結合率

カプマチニブのヒト血漿タンパク結合率は96%であった。主な結合蛋白はアルブミンと考えられた (*in vitro*)²²⁾。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位：主として肝臓と考えられる。

2) 代謝経路

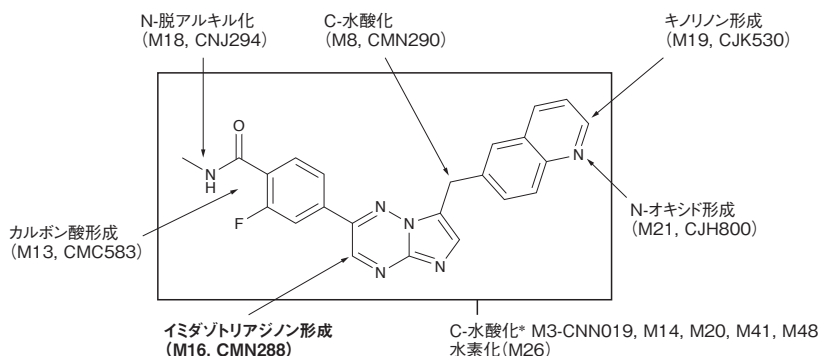
カプマチニブは主に CYP3A4 及びアルデヒドオキシダーゼによって代謝される (*in vitro*)。

健康被験者 (X2106 試験、外国人データ) ²³⁾

外国人健康被験者 (6 例) に [¹⁴C]カプマチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与 12 時間後までの血漿中に、主な未変化体及び薬理活性を示さない代謝物 M16 (酸化体：CMN288) が検出された (血漿中総放射能の AUC_{0-12h} に対する割合は、それぞれ 42.9 及び 21.5%)。

カプマチニブの推定代謝経路 (ヒト)

本剤は、第 I 相反応として C-水酸化、ラクタム形成、N-酸素化、N-脱アルキル化、カルボン酸形成やそれらの組合せによる代謝を受け、続いて第 II 相反応としてグルクロン酸抱合を受けると考えられる。



代謝反応の組み合わせ：

- 水素化との組み合わせ
 - ・C-水酸化* (M10, M37, M46)
 - ・カルボン酸形成 (M27)
 - ・カルボン酸形成及び酸素化 (M44)
 - ・グルクロン酸抱合 (M33)
- N-脱アルキル化との組み合わせ
 - ・C-水酸化* (M2, M4, M28, M47, M51)
 - ・N-酸素化 (M40)
- カルボン酸形成
 - ・C-水素化 (M50, M52)
- 酸素化及びグルクロン酸抱合 (M22)
- N-酸素化及びC-水酸化* (M38, M43, M49)

*：炭素原子への水酸化又はラクタム部分への更なる異性化

太字：主な代謝物

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

カプマチニブの肝臓の代謝における CYP3A4 の寄与率は 40 ~ 50%、アルデヒドオキシダーゼの寄与率は 40% と考えられる ²⁴⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
 【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400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

In vitro のデータ²⁵⁾

カプマチニブの主要代謝物である M8 (CMN290)、M16 及び M18 (CNJ294) の MET に対する *in vitro* 阻害作用を酵素アッセイ及び細胞増殖阻害アッセイで評価し、カプマチニブの阻害活性と比較した。

酵素アッセイにおける MET 阻害作用の IC₅₀ は、カプマチニブが 1.7nM、M18 が 13nM (カプマチニブとの比 8)、M8 が 36.5nM (カプマチニブとの比 22) であったが、M16 は 10µM まで阻害作用を示さなかった。

MET 遺伝子増幅レベルが高い胃癌細胞株 MKN-45 を用いた各代謝物の細胞増殖阻害作用の IC₅₀ は、M18 が 8.6nM (カプマチニブとの比 2.5)、M8 が 181nM (カプマチニブとの比 52) であったが、M16 は 10µM まで阻害作用を示さなかった。さらに、これら代謝物の MET 以外のキナーゼパネル 29 種に対する酵素阻害作用を検討したところ、10µM まで作用を示さなかった。

本剤及び代謝物の MET に対する阻害作用及び細胞増殖阻害作用

化合物	酵素アッセイ		細胞増殖阻害アッセイ	
	IC ₅₀ (nM)	カプマチニブとの比	IC ₅₀ (nM)	カプマチニブとの比
カプマチニブ	1.7	1	3.5	1
M8	36.5	22	181	52
M16	> 10000	NA	> 10000	NA
M18	13	8	8.6	2.5

データは 2 回の実験の平均値
NA：該当せず

1) 排泄部位及び経路

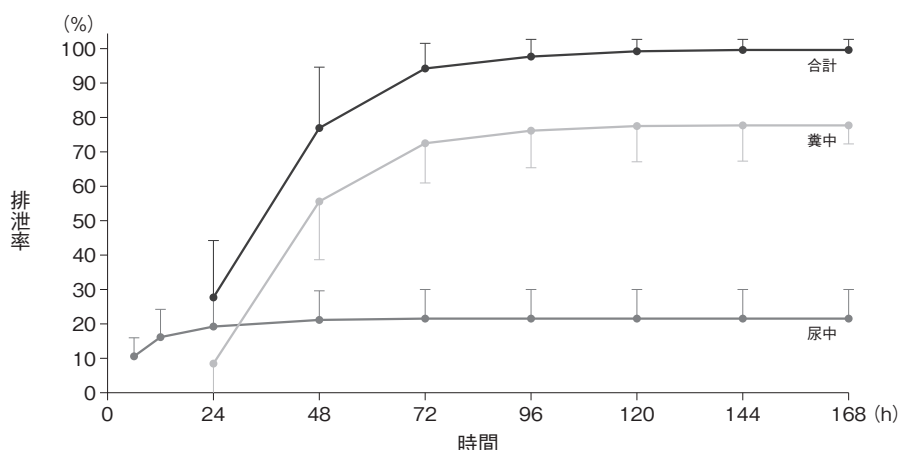
尿中及び糞中に排泄される。

2) 排泄率

健康被験者 (X2106 試験、外国人データ)^{1, 23)}

外国人健康被験者 6 例に [¹⁴C]カプマチニブ 600mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間後 (7 日) までに投与量の 66.6% ~ 92.7% (平均 77.9%) が糞中に、8.9% ~ 31.5% (平均 21.8%) が尿中に排泄された。また、投与 96 時間までの尿中及び糞中において、主に M16 及び未変化体が検出された (放射能のうち未変化体として糞中に 42.1%、尿中にごく微量、M16 は糞中に 5.1% 及び尿中に 2.9% 検出された)。

尿及び糞中への放射能排泄率



平均値及び標準偏差

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
 【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。

VII-8. トランスポーターに関する情報

In vitro のデータ ²⁴⁾

カプマチニブは P-gp の基質であり、CYP2C8、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用がみられた (IC₅₀ は、それぞれ 1.7µM、0.28µM 及び 0.29µM)。また、M16 (酸化体) は MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した (IC₅₀ は、それぞれ 0.38µM 及び 0.63µM)。

VII-9. 透析等による除去率

該当資料なし

VII-10. 特定の背景を有する患者

1) 腎機能障害患者 ²⁰⁾

腎機能が正常な患者 207 例 (CL_{cr} ≥ 90mL/min)、軽度腎機能障害患者 200 例 (CL_{cr} 60 ~ 89mL/min) 及び中等度腎機能障害患者 94 例 (CL_{cr} 30 ~ 59mL/min) の血漿中濃度を母集団薬物動態解析した結果、本剤の血漿中濃度に軽度及び中等度の腎機能障害の影響はみられなかった。

2) 肝機能障害患者 (外国人データ) ²⁶⁾

Child-Pugh 分類で外国人の肝機能が正常な被験者 9 例、軽度肝機能障害被験者 6 例、中等度肝機能障害被験者 8 例及び重度肝機能障害被験者 6 例に本剤 200mg を単回経口投与した場合、肝機能が正常な被験者に比べ、C_{max} の幾何平均比 (90%CI) は、軽度、中等度及び重度肝機能障害被験者でそれぞれ 0.724 (0.476-1.10)、0.828 (0.563-1.22) 及び 1.02 (0.669-1.55)、AUC_{inf} (90%CI) は、0.767 (0.532-1.11)、0.914 (0.652-1.28) 及び 1.24 (0.858-1.78) であった。

外国人の肝機能正常グループ、軽度肝機能障害グループ、中等度肝機能障害グループ及び重度肝機能障害グループに本剤 200mg を単回投与した場合の本剤の薬物動態パラメータ

肝機能グループ	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng · h/mL)	AUC _{inf} (ng · h/mL)
正常 (n=9)	1740 (44.1)	1.00 (0.50-2.00)	10.4 (60.3)	6190 (55.2)	6240 (54.6)
軽度障害 (n=6)	1260 (51.5)	1.25 (0.50-2.00)	5.37 (64.2)	4730 (20.7)	4790 (21.4)
中等度障害 (n=8)	1440 (47.3)	1.25 (0.50-3.00)	5.77 (77.0)	5660 (32.5)	5700 (32.5)
重度障害 (n=6)	1770 (56.6)	1.50 (1.00-3.00)	6.08 (50.1)	7710 (50.1)	7720 (50.1)
軽度障害/正常 (90%CI) *	0.724 (0.476-1.10)	0.25	—	0.764 (0.529-1.10)	0.767 (0.532-1.11)
中等度障害/正常 (90%CI) *	0.828 (0.563-1.22)	0.25	—	0.915 (0.652-1.28)	0.914 (0.652-1.28)
重度障害/正常 (90%CI) *	1.02 (0.669-1.55)	0.50	—	1.24 (0.862-1.80)	1.24 (0.858-1.78)

幾何平均 (幾何平均 CV%)、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

* : 幾何平均比、T_{max} は差の中央値、— : 算出せず

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

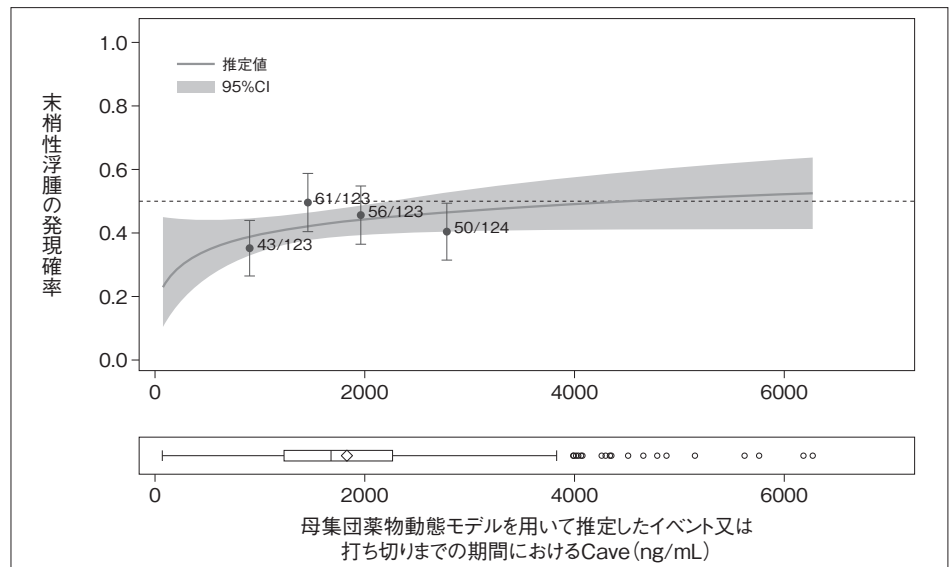
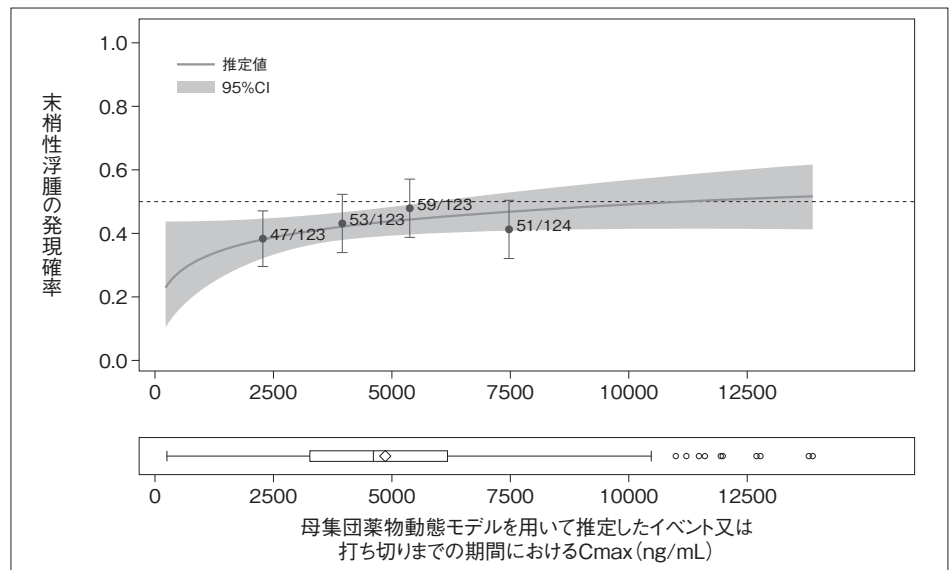
血漿中濃度と安全性の関係²⁷⁾

1) 末梢性浮腫

本剤の Cmax 及び Cave と高頻度でみられた有害事象である末梢性浮腫との関係を、日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (X1101 試験)、MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (X2102、A2108 試験) 及び MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) のデータを併合し、ロジスティック回帰分析により検討した。

その結果、Cmax 及び Cave の 50% 増加に対するオッズ比 (95%CI) は、それぞれ 1.133 (0.997-1.286) 及び 1.125 (0.989-1.280) と弱い関連が認められた。また、初回発現時までの期間と Cmax 及び Cave の関係を拡張 Cox 回帰モデルで検討を行ったが、関連は認められなかった。

曝露量と末梢性浮腫に関するロジスティック回帰分析
(X 軸の下は Cmax 及び Cave の箱ひげ図)



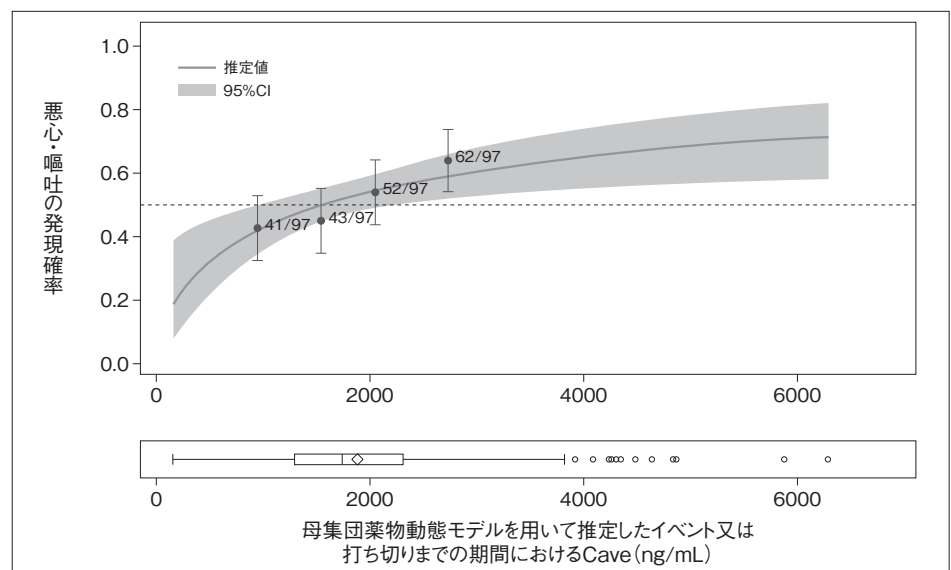
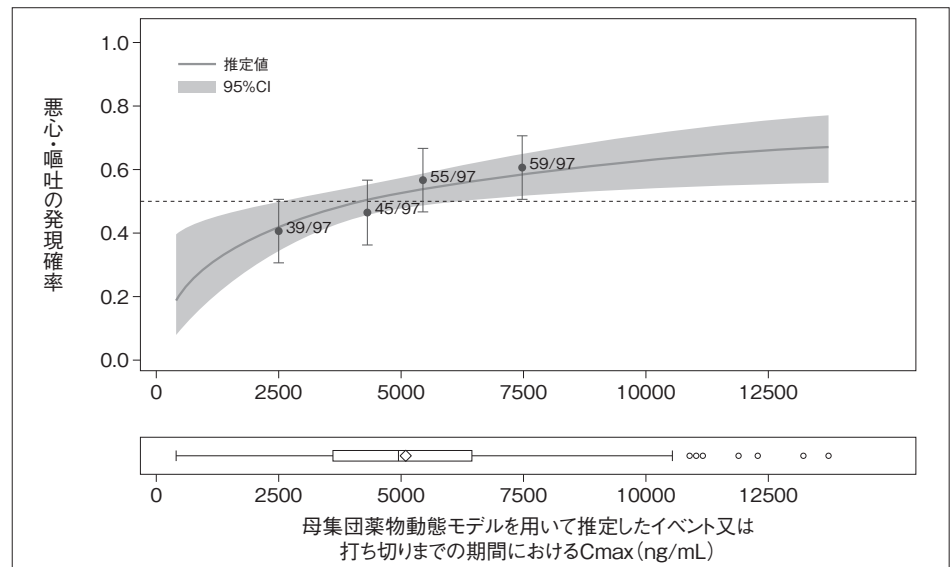
2) 悪心、嘔吐

本剤の C_{max} 及び C_{ave} と高頻度でみられた有害事象である悪心、嘔吐との関係を、日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (X1101 試験)、MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (X2102、A2108 試験) 及び MET 制御異常 (*MET* 遺伝子増幅又は *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) のデータを併合し、ロジスティック回帰分析により検討した。本解析において、カプセル剤の大きさによる影響を除くため、カプセル剤でのデータは削除した。

その結果、 C_{max} 及び C_{ave} の 50% 増加に対するオッズ比 (95%CI) は、それぞれ 1.283 (1.085-1.519) 及び 1.305 (1.097-1.552) であり、曝露量との関連が認められた。

また、初回発現時までの期間と C_{max} 及び C_{ave} の関係を拡張 Cox 回帰モデルで検討を行った結果、曝露量の増加に伴い、ハザード比増大の傾向がみられた。

曝露量と悪心、嘔吐に関するロジスティック回帰分析 (X 軸の下は C_{max} 及び C_{ave} の箱ひげ図)



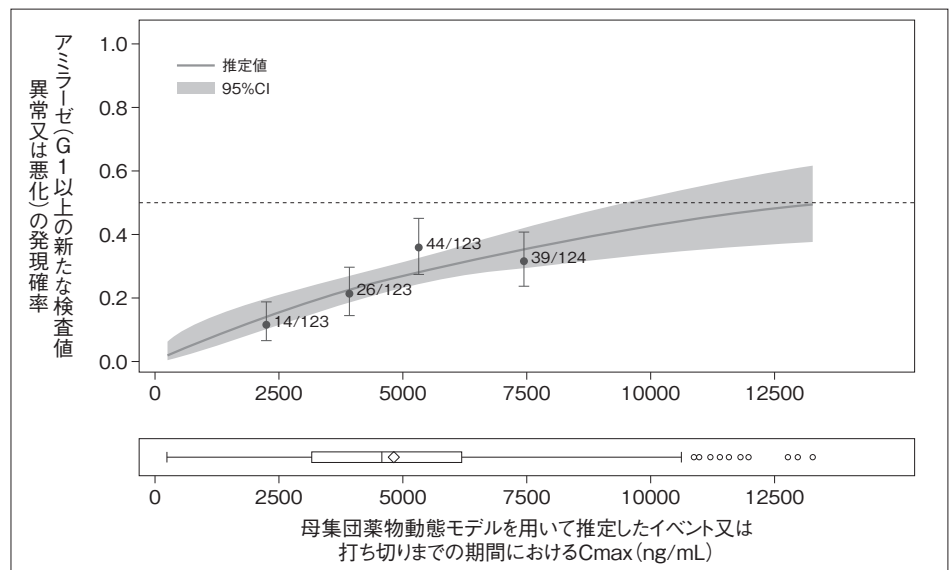
3) 肝臓及び膵臓機能に関する検査値異常

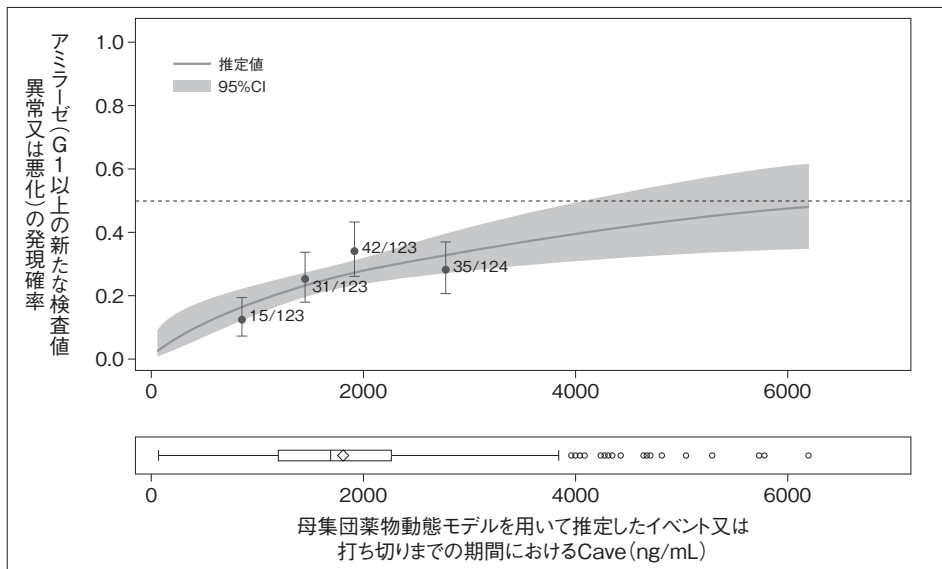
本剤の Cmax 及び Cave と臨床的に注目すべき有害事象である肝臓及び膵臓機能に関する検査値異常の関係を、日本人進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (X1101 試験)、MET 制御異常を有する進行固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (X2102、A2108 試験) 及び MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) のデータを併合し、肝機能検査値 (ALT、AST、ビリルビン) 及び膵臓機能検査値 (アミラーゼ、トリアシルグリセロールリパーゼ) について、ロジスティック回帰分析 (発現率) 及び拡張 Cox 回帰モデル (初回発現時までの期間) により検討した。検査値に関しては、Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化を指標とした。

膵臓機能検査値 (アミラーゼ、トリアシルグリセロールリパーゼ) については、Cmax 及び Cave の 50% 増加に対するオッズ比 (95%CI) は、アミラーゼで 1.503 (1.257-1.796) 及び 1.374 (1.163-1.622)、トリアシルグリセロールリパーゼで 1.342 (1.123-1.604) 及び 1.273 (1.073-1.510) と曝露量との関連が認められた。Cmax 及び Cave の 50% 増加に対するハザード比は、アミラーゼで 1.241 (1.072-1.437) 及び 1.198 (1.039-1.383)、トリアシルグリセロールリパーゼで 1.150 (0.981-1.349) 及び 1.142 (0.973-1.341) と、共にハザードの増大がみられた。

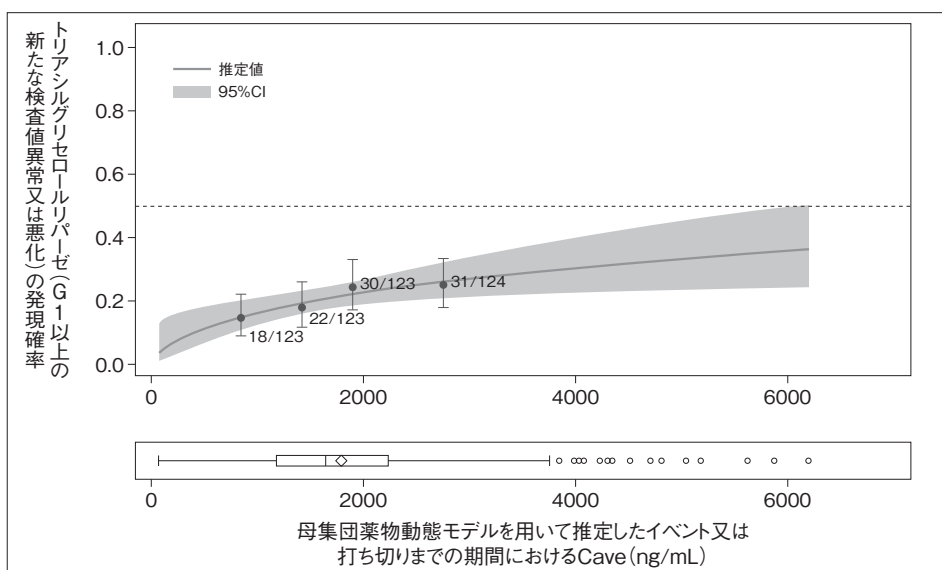
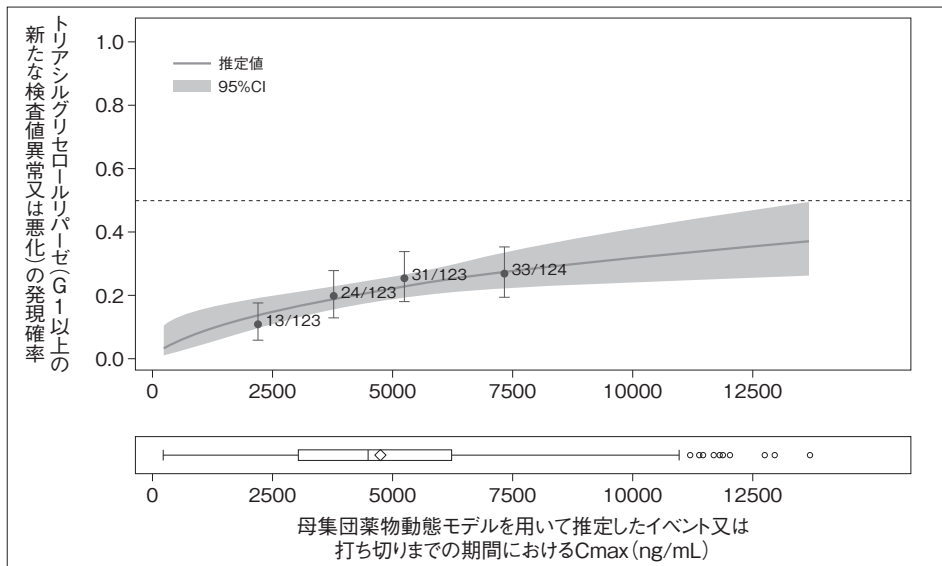
曝露量とアミラーゼ (Grade 1 以上の新たな検査値異常又は悪化) に関するロジスティック回帰分析

(X 軸の下は Cmax 及び Cave の箱ひげ図)





曝露量とトリアシルグリセロールリパーゼ (Grade 1以上の新たな検査値異常又は悪化)に関するロジスティック回帰分析 (X軸の下はCmax及びCaveの箱ひげ図)



VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 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。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

（解説）

- 1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要がある。
- 1.2 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。そのため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行うことで、早期に間質性肺疾患を診断し、投与中止等の適切な処置が行われるように設定した。本剤の投与期間と間質性肺疾患の発現時期についての関連性は特定されていないことから、投与中は継続して十分な経過観察を行うこと。異常が認められた場合には、本剤の投与を速やかに中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を実施すること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII-2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性が考えられることから、一般的な注意として記載した。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、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、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.3 参照]
- 8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること [11.1.4 参照]

(解説)

- 8.1 本剤の投与後に重篤な間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。多くの事象は本剤の減量や休薬等によって回復又は軽快した。重篤な転帰を防ぐためには、本剤投与中は、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行い、早期の診断及び対処が重要であることから設定した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.2 本剤の投与後に AST、ALT、総ビリルビン等の増加を伴う肝機能障害が発現することがある。主に投与開始後約3ヵ月以内に発現するが、多くの事象は本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、あるいは無処置で管理可能であった。投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど、早期診断及び対処が重要であることから設定した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 8.3 本剤は MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を示し、本剤投与でみられるクレアチニン上昇は、これらの阻害による可能性が考えられる。本剤の臨床試験では、本剤投与後に血中クレアチニン上昇が報告されているが、多くの事象は本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、あるいは無処置で管理可能であった。腎機能障害及びその重篤化を適切に管理するために、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分観察する必要があることから設定した。（「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1 参照]

(解説)

- 9.1.1 臨床試験において重篤な間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際しては間質性肺疾患のある患者では十分注意する必要があることから設定した。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(3) 肝機能障害患者

設定されていない。

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

(解説)

9.4 臨床試験（A2201 試験）では、妊娠可能な女性及びパートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性は、投与中及び投与終了後 7 日間まで避妊効果の高い避妊法を使用するよう規定していた。（「X II-2. 海外における臨床支援情報 1）妊娠に関する海外情報」の項参照）

9.4.1 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、催奇形性が認められたことから設定した。（「VIII-6. (5) 妊婦」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

また、健康被験者での消失半減期は約 10 時間（4-36 時間）であったことから、半減期を考慮して体内から消失するのに十分な期間（36 時間の 5 倍＝約 7 日間）を避妊期間とする必要がある。

9.4.2 精液中のカプマチニブ濃度を臨床曝露量とし、本剤が膈壁からすべて血中に吸収されると仮定した場合、女性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できないことから設定した。（「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の 0.01 倍及び 0.42 倍で催奇形性が報告されている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

(解説)

9.5 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、ラットでは 10mg/kg/ 日以上群で胎児体重の低下がみられ、胎児検査では、10mg/kg/ 日以上群で異常胎児の発現率の増加が認められた。ウサギでは 60mg/kg/ 日群で胎児体重の低下がみられ、胎児検査では 60mg/kg/ 日群で異常胎児の発現頻度の増加が認められた。（「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、「VIII-6. (6) 授乳婦」、「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

また、「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）」（平成 31 年 1 月 17 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）No.36 を踏まえて設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

(解説)

9.6 本剤のヒト母乳中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。〔VIII-6. (5) 妊婦〕の項参照)

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、客観的な事実が確認できるよう設定した。

(8) 高齢者

設定されていない。

VIII-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主に CYP3A によって代謝される。また、本剤は CYP1A2、P-gp 及び BCRP の阻害作用を示す。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強力な又は中等度の CYP3A 誘導剤 リファンピシン カルバマゼピン エファビレンツ等 [16.7.1、16.7.2 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A 誘導作用のない又は CYP3A 誘導作用の弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤が CYP3A を誘導することにより、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強力な CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール リトナビル クラリスロマイシン等 [16.7.3 参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	これらの薬剤が CYP3A を阻害することにより、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
CYP1A2 の基質となる薬剤 テオフィリン チザニジン ピルフェニドン等 [16.7.4 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が CYP1A2 を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
P-gp の基質となる薬剤 ジゴキシン フェンタニル タクロリムス等 [16.7.5 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 [16.7.6 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤が BCRP を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。

胃内 pH を上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール ランソプラゾール オメプラゾール等 [16.7.7 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内 pH を上昇させるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
--	--	---

(解説)

本剤の代謝には CYP3A4 が関与していると考えられること、本剤は臨床用量において CYP1A2、P-gp 及び BCRP 阻害作用を有すると考えられること、また胃内 pH 上昇の影響を受けると考えられることから、関連する薬剤を例示した。「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」、「VII-6. 代謝」の項参照)

・強力な CYP3A 誘導剤 (外国人データ)²⁸⁾

外国人健康被験者 (25 例) を対象とした CYP3A 誘導剤との併用による薬物相互作用試験 (A2102 試験) において、リファンピシン (強力な CYP3A4 誘導剤) を反復投与時 (600mg QD 9 日間投与) に本剤 400mg を単回併用投与したところ、本剤単独投与時と比較して、カプマチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比 (90%CI) はそれぞれ 0.441 (0.387-0.502) 及び 0.335 (0.300-0.374) であり、リファンピシン併用により C_{max} は 56%、AUC_{inf} は 67% 低下したことから設定した。

外国人健康被験者に本剤 400mg をリファンピシンと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ

投与条件	n	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
単独	25	3070 (43.0)	0.994 (0.461-3.00)	9.71 (55.9) ^{a)}	11600 (30.3)	11300 (24.3) ^{a)}
リファンピシン併用	23	1350 (41.8)	0.994 (0.478-2.00)	10.3 (40.8) ^{b)}	3720 (27.0)	3890 (29.4) ^{b)}
併用/単独 (90%CI) [*]		0.441 (0.387-0.502)	-0.0317 (-1.05-1.01)	—	0.322 (0.294-0.353)	0.335 (0.300-0.374)

幾何平均 (幾何平均 CV%)、T_{max} は中央値 (最小値-最大値)

* : 幾何平均比、T_{max} は差の中央値 (最小値-最大値)、— : 算出せず

a) n=24

b) n=18

・中等度の CYP3A 誘導剤¹⁹⁾

生理学的薬物動態モデルに基づきシミュレーションを行った結果、本剤 400mg をエファビレンツ (中等度の CYP3A 誘導剤) (600mg QD 投与) と併用投与した場合、本剤単独投与時と比較して、本剤単回投与時のカプマチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値 (90%CI) はそれぞれ 0.683 (0.661-0.705) 及び 0.554 (0.529-0.579) であり、エファビレンツ併用により C_{max} は 32%、AUC_{inf} は 45% 低下すると推定されたことから設定した。

本剤単回及び反復投与時の薬物動態に対するエファビレンツの影響 (シミュレーション)

	本剤	C _{max} の幾何平均比 (90%CI)	AUC _{inf} (単回) 又は AUC _{0-12h} (反復) の幾何平均比 (90%CI)
エファビレンツ (600mg QD)	単回	0.683 (0.661-0.705)	0.554 (0.529-0.579)
	反復	0.663 (0.640-0.686)	0.557 (0.531-0.584)

n=100 (10 例の試験を 10 回実施)

カプマチニブは 400mg の単回及び BID 反復投与

・強力な CYP3A 阻害剤（外国人データ）²⁸⁾

外国人健康被験者（26 例）を対象とした CYP3A 阻害剤との併用による薬物相互作用試験（A2102 試験）において、イトラコナゾール（強力な CYP3A4 阻害剤）反復投与時（200mg QD 10 日間投与）に本剤 200mg を単回併用投与したところ、本剤単独投与時と比較して、カプマチニブの Cmax 及び AUCinf の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 1.03（0.866-1.22）及び 1.42（1.33-1.52）であり、イトラコナゾール併用により Cmax に影響はみられなかったが、AUCinf は 42% 増加したことから設定した。

外国人健康被験者に本剤 200mg をイトラコナゾールと併用した場合のカプマチニブの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	26	1260 (46.9)	1.00 (0.505-4.00)	8.29 (53.7) ^{a)}	5220 (30.6)	5280 (30.6) ^{a)}
イトラコナゾール併用	22	1290 (48.6)	2.00 (0.495-4.01)	6.05 (31.3)	7430 (26.5)	7450 (26.4)
併用/単独 (90%CI) [*]		1.03 (0.866-1.22)	0.489 (-3.02-3.00)	—	1.41 (1.29-1.53)	1.42 (1.33-1.52)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、Tmax は差の中央値（最小値-最大値）、—：算出せず

a) n=25

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。

【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。

・CYP3A 基質及び CYP1A2 基質（外国人データ）²⁹⁾

MET 遺伝子変異等を有する外国人進行固形癌患者（31 例）を対象とした CYP3A4 基質と CYP1A2 基質の 2 剤（混合カクテル）との併用による相互作用試験（A2103 試験）において、本剤反復投与時（400mg BID 9 日間投与）に、ミダゾラム（CYP3A4 基質、国内未承認の経口剤）2.5mg とカフェイン（CYP1A2 基質）100mg を混合カクテルで単回併用投与したところ、ミダゾラム単独投与時と比較して、本剤併用時のミダゾラムの Cmax 及び AUCinf の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 1.22（1.07-1.38）及び 1.09（0.976-1.22）であり、本剤併用により Cmax は 22% 増加したが、AUCinf に影響はみられなかった。また、カフェイン単独投与時と比較して、本剤併用時のカフェインの Cmax 及び AUCinf の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 1.04（0.964-1.13）及び 2.34（2.08-2.63）であり、本剤併用により Cmax に影響はみられなかったが、AUCinf は 134% 増加したことから設定した。

外国人進行固形癌患者にミダゾラム 2.5mg を本剤と併用した場合のミダゾラムの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUCinf (ng·h/mL)
単独	31	17.7 (47.5)	0.533 (0.350-2.00)	5.14 (46.1) ^{a)}	51.4 (55.0)	53.5 (54.6) ^{a)}
本剤併用	31	21.6 (45.5)	0.500 (0.483-1.00)	5.72 (48.6)	56.5 (45.4)	58.3 (44.8)
併用/単独 (90%CI) [*]		1.22 (1.07-1.38)	—	—	1.10 (0.981-1.23)	1.09 (0.976-1.22)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、—：算出せず

a) n=30

外国人進行固形癌患者にカフェイン 100mg を本剤と併用した場合のカフェインの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
単独	30	2950 (26.5)	0.525 (0.350-5.73)	6.85 (64.1)	26900 (69.2)	28200 (70.0)
本剤併用	30	3070 (30.9)	0.700 (0.483-11.8)	15.8 (44.9) ^{a)}	59700 (45.6)	61100 (44.3) ^{a)}
併用/単独 (90%CI) [*]		1.04 (0.964-1.13)	—	—	2.22 (1.95-2.53)	2.34 (2.08-2.63)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、—：算出せず

a) n=26

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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。

・ P-gp 基質及び BCRP 基質（外国人データ）³⁰⁾

MET 遺伝子変異等を有する外国人進行固形癌患者を対象とした P-gp 基質と BCRP 基質の 2 剤（混合カクテル）との併用による相互作用試験（A2105 試験）において、本剤反復投与時（400mg BID 22 日間投与）に、ジゴキシリン（P-gp 基質）0.25mg 及びロスバスタチン（BCRP 基質）10mg を混合カクテルで単回併用投与したところ、ジゴキシリン単独投与時と比較して、本剤併用時のジゴキシリンの Cmax 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 1.74（1.43-2.13）及び 1.47（1.28-1.68）であり、本剤併用によりジゴキシリンの Cmax は 74%、AUC_{inf} は 47% 増加した。また、ロスバスタチン単独投与時と比較して、本剤併用時のロスバスタチンの Cmax 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 3.04（2.36-3.92）及び 2.08（1.56-2.76）であり、本剤併用によりロスバスタチンの Cmax は 204%、AUC_{inf} は 108% 増加したことから設定した。

外国人進行固形癌患者にジゴキシリン 0.25mg を本剤と併用した場合のジゴキシリンの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)
単独	25	1.12 (57.9)	1.07 (0.500-6.00)	47.0 (29.8) ^{a)}	14.6 (58.0)	25.3 (36.3) ^{a)}
本剤併用	25	1.95 (56.8)	1.00 (0.417-4.08)	61.4 (25.7) ^{b)}	23.8 (50.5)	34.1 (37.9) ^{b)}
併用/単独 (90%CI) [*]		1.74 (1.43-2.13)	—	—	1.63 (1.42-1.89)	1.47 (1.28-1.68)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、—：算出せず

a) n=9

b) n=12

外国人進行固形癌患者にロスバスタチン 10mg を本剤と併用した場合のロスバスタチンの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
単独	24	7.72 (73.4)	2.04 (0.500-6.00)	22.0 (73.8) ^{a)}	71.0 (71.3)	78.2 (73.4) ^{a)}
本剤併用	24	23.5 (85.5)	1.55 (0.500-9.93)	21.4 (56.6) ^{b)}	144 (102.6)	159 (99.8) ^{b)}
併用/単独 (90%CI) [*]		3.04 (2.36-3.92)	—	—	2.03 (1.61-2.56)	2.08 (1.56-2.76)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、—：算出せず

a) n=21

b) n=22

・胃内 pH を上昇させる薬剤（外国人データ）³¹⁾

外国人健康被験者（20 例）を対象としたプロトンポンプ阻害剤との併用による相互作用試験（A2101 試験）において、ラベプラゾール反復投与時（20mg QD 4 日間投与）に本剤 600mg を単回併用投与したところ、単独投与時と比較して、本剤の Cmax 及び AUC_{inf} の幾何平均比（90%CI）はそれぞれ 0.625（0.533-0.734）及び 0.748（0.637-0.878）であり、ラベプラゾール併用により Cmax は 38%、AUC_{inf} は 25% 低下したことから設定した。

外国人健康被験者に本剤 600mg をラベプラゾールと併用した場合のカブマチニブの薬物動態パラメータ

投与条件	n	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
単独	20	4530 (39.9)	1.00 (0.967-2.00)	12.8 (95.3) ^{a)}	16100 (38.4)	16400 (38.8) ^{a)}
ラベプラゾール 併用	20	2830 (51.2)	1.48 (1.00-3.00)	13.3 (55.8) ^{b)}	12000 (48.5)	12000 (50.7) ^{b)}
併用/単独 (90%CI) [*]		0.625 (0.533-0.734)	0.01 (-0.50-2.00)	—	0.746 (0.660-0.844)	0.748 (0.637-0.878)

幾何平均（幾何平均 CV%）、Tmax は中央値（最小値-最大値）

*：幾何平均比、Tmax は差の中央値（最小値-最大値）、—：算出せず

a) n=19

b) n=15

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下の通りである。
【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、成人にはカブマチニブとして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。

VIII-8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と
初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

間質性肺疾患 (2.1%)、肺臓炎 (4.1%) があらわれることがある。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。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

(解説)

11.1.1 MET 阻害剤、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤を含むチロシンキナーゼ阻害剤は、間質性肺疾患及び肺臓炎を引き起こすことが知られており、本剤の臨床試験において Grade 3 以上の事象が報告されていることから設定した。本剤の投与中は観察を十分に行い、咳嗽や呼吸困難及び発熱などの異常や、間質性肺疾患、肺臓炎が発現した場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。他の要因が特定されない場合は投与を再開しないこと。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照)

11.1.2 体液貯留 (54.6%)

末梢性浮腫 (52.6%)、低アルブミン血症 (7.2%)、胸水 (頻度不明)、心嚢液貯留 (1.0%) 等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[7.2 参照]

(解説)

11.1.2 本剤の臨床試験において、末梢性浮腫、低アルブミン血症、胸水、心嚢液貯留等が報告されている。多くの事象は本剤の休薬又は減量、薬物療法又は非薬物療法、あるいは無処置で管理可能であった。本剤の投与に際しては体液貯留の発現に注意する必要があることから設定した。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

11.1.3 肝機能障害 (10.3%)

AST 増加 (7.2%)、ALT 増加 (10.3%) 等の肝機能障害があらわれることがある。[7.2、8.2 参照]

(解説)

11.1.3 チロシンキナーゼ阻害剤は肝毒性関連事象を引き起こすことが知られており、また、進行した NSCLC では肝転移によって悪化する可能性がある。本剤の臨床試験において、Grade 3 以上の肝機能障害が報告されていることから設定した。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.4 腎機能障害 (25.8%)

血中クレアチニン増加 (25.8%)、腎不全 (頻度不明)、急性腎障害 (頻度不明) 等の腎機能障害があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

(解説)

11.1.4 本剤の臨床試験において、血中クレアチニン上昇が報告されており、腎不全、急性腎障害等の腎機能障害の発現する可能性が否定できないことから設定した。本剤の投与に際しては腎機能障害の発現に注意する必要がある。(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-10. 特定の背景を有する患者」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	10%未満	頻度不明
感染症および寄生虫症	—	蜂巣炎	—
代謝および栄養障害	食欲減退	低リン酸血症	低ナトリウム血症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	呼吸困難、咳嗽	—
胃腸障害	悪心 (37.1%)、嘔吐、下痢、リパーゼ増加	便秘、アミラーゼ増加	急性膵炎
肝胆道系障害	—	血中ビリルビン増加	—
皮膚および皮下組織障害	—	そう痒症、蕁麻疹	—
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	発熱、体重減少	背部痛、非心臓性胸痛

(解説)

本剤の企業中核データシート (CCDS*) に記載の副作用及び臨床試験結果に基づき設定した。発現頻度は国際共同第II相試験 (A2201 試験) のコホート4及び5b (MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性患者) における副作用集計結果に基づき設定した。また、A2201 試験のコホート4及び5bで認められていない副作用は頻度不明とした。

* CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) :

スイス ノバルティス ファーマ社が作成している各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されている。

- 1) MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異) を有する 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5b (MET 遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性患者) における副作用の種類別発現状況一覽
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成8年3月27日 日薬連発第240号) に則り、設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に
基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットにおいて、臨床曝露量の1.2～1.9倍に相当する用量で中枢神経系への影響（振戦、痙攣、脳（視床又は線条体）の空胞化等）が認められた。

（解説）

本剤の臨床試験において、本剤の投与中止に至った中枢神経毒性が認められたことを考慮して、非臨床試験における中枢神経毒性の発現状況を記載した。（「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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

試験項目	試験系	投与経路	投与量等
		試験結果	
<心血管系に及ぼす影響>			
hERG ⁺ チャンネルに対する影響	hERG 導入 HEK293細胞、パッチクランプ法	<i>in vitro</i>	3、10、30 μ M
		hERG 阻害率：3 μ M = 13.7%、 10 μ M = 36.7%、 30 μ M = 60.6% IC50値：18.7 μ M	
一般状態、動脈血圧、心拍数、心電図	雄性サル (n=3/群)、テレメトリー試験	経口	0、30、75、150mg/kg 単回
		心血管系機能に対する影響は認められなかった。	
<中枢神経系に及ぼす影響>			
機能観察 総合評価項目	雄性ラット (n=10/群)	経口	0、120mg/kg 単回
		中枢神経系に対する影響は認められなかった。	
<呼吸系に及ぼす影響>			
呼吸パラメータ	雄性ラット (n=5/群)	経口	0、120mg/kg 単回 呼吸系に対する影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウスを用いた試験において、300mg/kg 以上の群で一過性の活動性低下がみられ、600mg/kg 群で摂餌量の低下が認められた。600mg/kg までの用量での死亡は認められず、概略の致死量は 600mg/kg 超と考えられた。

雌ラットを用いた試験において、300mg/kg 群の全例に瀕死又は死亡がみられ、2000mg/kg 群の全例が死亡した。雌ラットにおける概略の致死量は 50～300mg/kg と考えられた。

カニクイザルを用いた試験において、600mg/kg までのいずれの用量においても死亡及び明らかな毒性徴候は認められず、概略の致死量は 600mg/kg 超と考えられた。

動物種	n 数/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	雌雄各 10	経口	0、100、300、600	> 600
ラット	雌 3 ^{a)}	経口	50、300、2000	50～300
サル	雌雄各 2	経口	20→150 又は 150→600	> 600

a) 50mg/kg 群のみ雌 6 例

(2) 反復投与毒性試験

動物種 (n数/群)	投与経路 投与/回復期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
ラット (投与期間：雌雄各10) (回復期間：雌雄各5)	経口 4週間/4週間 雄：0、20、60、120 雌：0、10、30、60	雄：60 雌：30	<p>死亡/瀕死： 120mg/kg/日群で雄12例が死亡 60mg/kg/日群で雌8例が死亡</p> <p>≥10mg/kg/日群： ALTの上昇(雌)</p> <p>20mg/kg/日群： アルブミン、総蛋白及びグロブリンの低下(雄)</p> <p>≥20mg/kg/日群： ALP及びALTの上昇(雄)</p> <p>≥30mg/kg/日群： 口腔周囲に透明物質付着(雌)、アルブミン及び総蛋白の低下(雌)、ビリルビンの増加(雌)、ALPの上昇(雌)、ASTの上昇(雌)、コレステロール及びトリグリセリドの増加(雌)、膵臓の腺房細胞の空胞化及びアポトーシス(雌)</p> <p>60mg/kg/日群： [死亡例] 黄色/赤色透明物質の被毛への付着及び赤色鼻汁(雌) [生存例] 体重及び摂餌量の低下(雌)、白血球数の増加(雌)、単球数及び好塩基球数の増加(雌)、アルブミン、総蛋白及びグロブリンの低下(雄)、アミラーゼ、グルコース及びビリンの増加(雌)、脳(視床)白質の空胞化(雌)</p> <p>≥60mg/kg/日群： 口腔周囲に透明物質付着(雄)、ビリルビンの増加(雄)、ASTの上昇(雄)、膵臓の腺房細胞の空胞化及びアポトーシス(雄)</p> <p>120mg/kg/日群： [死亡例] 黄色/赤色透明物質の被毛への付着(雄)、皮膚緊張低下(雄)、消瘦(雄)、持続性振戦及び痙攣(雄) [生存例] 体重及び摂餌量の低下(雄)、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加及び網状赤血球数の減少(雄)、アミラーゼ、グルコース及びビリンの増加(雄)、コレステロールの増加(雄)、アルブミン、尿素窒素及びクレアチニンの増加(雄)、脳(視床)白質の空胞化(雄)</p> <p>回復性： 雄のビリルビン増加を除き、上記の変化は、休薬による回復又は回復傾向が認められた (120mg/kg/日群の雄及び60mg/kg/日群の雌の回復性試験は中止)</p>

動物種 (n 数/群)	投与経路 投与/回復期間 投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
ラット (投与期間：雌雄 各15) (回復期間：雌雄 各8)	経口 13週間/13週間 雄：0、20、40、60、90 雌：0、10、20、30、45	雄：40 雌：20	死亡/瀕死： 30mg/kg/ 日群で雌1例が死亡 45mg/kg/ 日群で雌8例が死亡 60mg/kg/ 日群で雄2例が死亡 90mg/kg/ 日群で雄8例が死亡 20mg/kg/ 日群： カリウムの低下 (雌) ≥20mg/kg/ 日群： 用量依存的な口腔周囲の透明物質付着 (雌)、軽度又は高度の流涎 (雌) 30mg/kg/ 日群： 白血球数の増加 (雌)、カリウムの低下 (雌) ≥30mg/kg/ 日群： 膵腺房細胞の空胞化 (雌死亡例) ≥40mg/kg/ 日群： 用量依存的な口腔周囲の透明物質付着 (雄)、軽度又は高度の流涎 (雄)、白血球数及びリンパ球数の増加 (雄) 45mg/kg/ 日群： [死亡例] 間歇性又は持続性の振戦又は痙攣 (雌)、脳白質又は線条体 (尾状核、被殻) 白質の空胞化 (雌)、膵腺房細胞のアポトーシス (雌)、膵腺房細胞の空胞化 (雌) [生存例] 体重増加量の低下及び体重の低値 (雌) 60mg/kg/ 日群： 死亡 (雄2例)、単球数及び大型無染色細胞 (LUC) 数の増加 (雄)、アミラーゼの増加 (雄)、脳 (視床) の変性及び白質空胞化 (雄)、線条体 (尾状核、被殻) 白質空胞化 (雄)、膵臓の腺房細胞アポトーシス (雄) ≥60mg/kg/ 日群： [死亡例] 脳白質又は線条体 (尾状核、被殻) 白質の空胞化 (雄)、膵腺房細胞のアポトーシス (雄)、膵腺房細胞の空胞化 (雄) [生存例] 自発運動の軽度の低下 (雄)、カリウムの低下 (雄) 90mg/kg/ 日群： [死亡例] 間歇性又は持続性の振戦又は痙攣 (雄) [生存例] 体重増加量の低下及び体重の低値 (雄) 回復性： 上記の変化は、いずれも休薬による回復性が認められた (90mg/kg/ 日群の雄及び45mg/kg/ 日群の雌の回復性試験は未実施)
サル (投与期間：雌雄 各4) (回復期間：雌雄 各2/ 0、150mg/kg 群)	経口 4週間/4週間 0、30、75、150	30	≥30mg/kg/ 日群： 着色尿又は異常色調便 ≥75mg/kg/ 日群： カルシウムの低下、膵臓腺房細胞のアポトーシス増加、腎臓の間質又は尿管管に多核巨細胞に囲まれた両染色物質の沈着 150mg/kg/ 日群： コレステロールの低下、アミラーゼの増加 回復性： 腎臓の両染色物質沈着を除き、上記の変化は、いずれも休薬による回復性が認められた

動物種 (n数/群)	投与経路 投与/回復期間 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	毒性所見
サル (投与期間：雌雄各4) (回復期間：雌雄各2/ 0、75mg/kg群)	経口 13週間/8週間 0、10、30、75	30	75mg/kg/日群： 流涎、アルブミン及び総蛋白の低下、アミラーゼ及びリパーゼの増加、肝臓の単細胞壊死を伴う軽微から軽度の好中球浸潤（雄） 回復性： 上記の変化は、いずれも休薬による回復性が認められた

(3) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験 (*in vitro*、ラット)

・復帰突然変異試験 (*in vitro*)

復帰突然変異コロニー数の増加は認められず、カプマチニブは遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

・染色体異常試験 (*in vitro*)

染色体異常細胞数の増加は認められず、カプマチニブは染色体異常誘発性を示さなかった。

・小核試験 (ラット)

高用量群においても統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球数の増加はみられず、カプマチニブは小核誘発性を示さなかった。

	試験の種類	試験系	処理濃度又は投与量
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌株 (TA98、TA100、 TA1535、TA102、 TA97a)	-S9：1.6～5000µg/plate +S9：78.13～5000µg/plate
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	実験1 ±S9：50～100µg/mL (3時間処理+17時間回復) 実験2 -S9：75～150µg/mL (20時間処理) +S9：60～100µg/mL (3時間処理+17時間回復)
<i>in vivo</i>	小核試験	ラット	雄：50、100、200mg/kg 1日1回経口 (2日間) 雌：17.5、35、70mg/kg 1日1回経口 (2日間)

-S9：代謝活性化系非存在下、+S9：代謝活性化系存在下

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

胚・胎児発生に関する試験 (ラット、ウサギ)

・ラット

投薬に関連した母動物の死亡はみられず、一般状態の変化も認められなかった。30mg/kg/日群では体重増加量の有意な低下、10mg/kg/日以上の群で摂餌量の有意な低下が認められた。母動物の剖検で異常は認められなかった。10mg/kg/日以上の群で胎児体重の低下がみられ、胎児検査では、10mg/kg/日以上の群で異常胎児の発現率の増加が認められた。ラットにおける催奇形性が認められた。

・ウサギ

投薬に関連した母動物の死亡はみられず、一般状態、体重、摂餌量の変化、並びに剖検及び生殖パラメータの異常は認められなかった。60mg/kg/日群で胎児体重の低下がみられ、胎児検査では60mg/kg/日群で異常胎児の発現頻度の増加が認められた。ウサギにおける催奇形性が認められた。

試験の種類	投与期間 動物種 (n数/群)	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
胚・胎児発生	妊娠6～17日 ラット (雌24)	経口	0、1、10、30	母動物：10 胎児：1
胚・胎児発生 用量設定	妊娠7～20日 ウサギ (雌6)	経口	0、5、20、60、120	母動物：120 胎児：<5
胚・胎児発生	妊娠7～20日 ウサギ (雌20)	経口	0、1、5、60	母動物：60 胎児：1

(6) 局所刺激性試験

1% カプマチニブ水溶液はpH1.9～1.8であり、構造活性相関による皮膚刺激性評価では、カプマチニブの警告構造が認められている。したがって、カプマチニブは皮膚腐食性を有するものと考えられることから、*in vivo* 試験は実施しなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験 (*in vitro*、マウス)

カプマチニブの、*in vitro* 光毒性試験における推定 photoirritation factor (PIF) 値は、用量設定試験では17.6、本試験では48.2であった。

マウスを用いた皮膚光感作性試験では、100mg/kg群の紫外線照射群で、耳介/尾の紅斑の頻度及び程度、耳介重量、リンパ節重量及びリンパ節細胞数の増加が認められ、無毒性量は30mg/kg (Cmax：14000ng/mL) と考えられた。以上の結果、カプマチニブは光感作性を有する可能性が示唆された。

試験の種類	試験系	用量 (µg/mL) 又は 投与量 (mg/kg/日)	投与経路 投与期間	紫外線照射量 照射時間
<i>in vitro</i> 光毒性試験	BALB/c 3T3 線維芽細胞	用量設定試験： 最高濃度446 本試験： 5～150 (紫外線非照射下) 0.1～6.4 (紫外線照射下)	—	5 J/cm ² (UV-A) 1時間
皮膚光感作性 試験	マウス	0、30、100、300	経口 3日間	10 J/cm ² (UV-A/Vis) 45～75分間

2) 皮膚感作性試験 (マウス)

カプマチニブは、3%以上の濃度で耳介重量の増加がみられたが、リンパ節重量及び細胞数に変化は認められなかった。以上の結果、カプマチニブは弱い皮膚刺激性を有するが、皮膚感作性はないものと考えられた。

試験の種類	試験系	投与量/投与方法
皮膚感作性試験	マウス	0、0.3、3又は30%濃度のカプマチニブを25µL/siteの投与容量で、マウスの両耳介背面皮膚に3日間反復塗布

X. 管理的事項に関する項目

- X-1. 規制区分 製剤：タブレクタ錠 150mg、200mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
- X-2. 有効期間 36ヵ月
- X-3. 包装状態での貯法 室温保存
- X-4. 取扱い上の注意 設定されていない
- X-5. 患者向け資材 患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
患者用資材：「タブレクタ錠を服用される方へ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）
「I. 概要に関する項目」、「X III-2. その他の関連資料」の項参照
- X-6. 同一成分・同効薬 同一成分薬：該当なし
同 効 薬：テボチニブ
- X-7. 国際誕生年月日 国際誕生：2020年5月6日（米国）
- X-8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、
販売開始年月日
- | 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載年月日 | 販売開始年月日 |
|--------------|------------|------------------|------------|------------|
| タブレクタ錠 150mg | 2020年6月29日 | 30200AMX00494000 | 2020年8月26日 | 2020年8月26日 |
| タブレクタ錠 200mg | 2020年6月29日 | 30200AMX00495000 | 2020年8月26日 | 2020年8月26日 |
- X-9. 効能又は効果追加、
用法及び用量変更
追加等の年月日及び
その内容 該当しない
- X-10. 再審査結果、再評価
結果公表年月日及び
その内容 該当しない
- X-11. 再審査期間 10年 2020年6月29日～2030年6月28日（希少疾病用医薬品）
- X-12. 投薬期間制限に
関する情報 本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2021年8月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

- X-13. 各種コード
- | 販売名 | 厚生労働省
薬価基準収載
医薬品コード | 個別医薬品
コード
(YJコード) | HOT (9桁)
番号 | レセプト
電算処理
コード |
|--------------|---------------------------|-------------------------|----------------|---------------------|
| タブレクタ錠 150mg | 4291067F1023 | 4291067F1023 | 128212201 | 622821201 |
| タブレクタ錠 200mg | 4291067F2020 | 4291067F2020 | 128213901 | 622821301 |

X-14. 保険給付上の注意

3 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について

(2) タブレクタ錠 150mg 及び同錠 200mg

本製剤の効能又は効果に関連する注意において、「十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。」とされているので、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性を確認した検査の実施年月日を診療報酬明細書に記載すること。

なお、当該検査を実施した月のみ実施年月日を記載すること。ただし、本剤の初回投与に当たっては、必ず実施年月日を記載すること。

(保医発 0825 第 1 号：令和 2 年 8 月 25 日)

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|--|------------|
| 1) 社内資料：海外第 I 相試験 (X2106試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.1.1) | [20200166] |
| 2) 社内資料：海外第 I 相試験 (A2108試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6-2.2.1) | [20200167] |
| 3) 社内資料：QT 間隔延長 [海外第 I 相試験 (A2108試験) 及び国際共同第 II 相試験 (A2201試験) の併合解析] (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.4.2) | [20200180] |
| 4) 社内資料：海外第 I 相試験 (X2102試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.2.2) | [20200168] |
| 5) Schuler, M. et al.: Ann. Oncol. 2020; 31 (6): 789-797 (PMID : 32240796) | [20200306] |
| 6) 社内資料：国内第 I 相試験 (X1101試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.1) | [20200169] |
| 7) 社内資料：国際共同第 II 相試験 (A2201試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.2.1) | [20200170] |
| 8) Kong-Beltran, M. et al.: Cancer Res. 2006; 66 (1) : 283-289 (PMID : 16397241) | [20200344] |
| 9) Liu, X. et al.: Clin. Cancer Res. 2011; 17 (22) : 7127-7138 (PMID : 21918175) | [20200189] |
| 10) Christensen, JG. et al.: Cancer Lett. 2005; 225 (1) : 1-26 (PMID : 15922853) | [20200352] |
| 11) Baltschukat, S. et al.: Clin. Cancer Res. 2019; 25 (10) : 3164-3175 (PMID : 30674502) | [20200191] |
| 12) Vansteenkiste, JF. et al.: Expert Rev. Anticancer Ther. 2019; 19 (8) : 659-671 (PMID : 31368815) | [20200192] |
| 13) Drilon, A.: Clin. Cancer Res. 2016; 22 (12) : 2832-2834 (PMID : 27009743) | [20200353] |
| 14) 社内資料：MET に対するカプマチニブの阻害作用 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.1.1) | [20200171] |
| 15) 社内資料：組換え蛋白質キナーゼに対するカプマチニブの選択性 (2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.1.2) | [20200172] |
| 16) Fujino, T. et al.: J. Thorac. Oncol. 2019; 14 (10) : 1753-1765 (PMID : 31279006) | [20200190] |
| 17) 社内資料：健康被験者での食事の影響に関する検討 (X2107試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.1-2.3.4) | [20200175] |
| 18) 社内資料：患者での食事の影響に関する検討 (A2108試験及び A2201試験) (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.1.1) | [20200176] |
| 19) 社内資料：CYP3A を介した薬物相互作用に関するシミュレーション (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.3.1) | [20200185] |
| 20) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.2.3) | [20200177] |
| 21) 社内資料：動物での中枢移行 (2020年6月29日承認、CTD2.6.4-4.2) | [20200251] |
| 22) 社内資料：血球分布と血漿タンパク結合率 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1.1) | [20200178] |
| 23) 社内資料：放射性標識体を用いた ADME 試験 (2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.1) | [20200179] |

- | | |
|---|------------|
| 24) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに関する検討(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1) | [20200181] |
| 25) 社内資料：代謝物の阻害活性(2020年6月29日承認、CTD2.6.2-2.2.4) | [20200174] |
| 26) 社内資料：肝機能障害の影響(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.8) | [20200182] |
| 27) 社内資料：血漿中濃度と有効性及び安全性の関係(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.4) | [20200183] |
| 28) 社内資料：リファンピシン及びイトラコナゾールとの薬物相互作用(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.3) | [20200184] |
| 29) 社内資料：ミダゾラム及びカフェインとの薬物相互作用(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.6) | [20200186] |
| 30) 社内資料：ジゴキシン及びロスバスタチンとの薬物相互作用(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.7) | [20200187] |
| 31) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用(2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.2) | [20200188] |

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

X II -1. 主な外国での発売状況

2020年8月現在、本剤（商品名：タブレクタ）は米国でのみ承認されている。なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、米国での承認状況とは異なる。

<p>4. 効能又は効果 <i>MET</i> 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</p> <p>6. 用法及び用量 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。</p>
--

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2020年8月時点）

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	TABRECTA™ (capmatinib) tablets, for oral use
剤型・規格	錠剤：150mg、200mg
承認年月	2020年5月
効能又は効果 (抜粋)	<p>TABRECTA は、FDA に承認された検査法で検出された、間葉上皮転換因子 (<i>MET</i>) エクソン14スキッピング変異を有する転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者の治療に適応される。</p> <p>本適応は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度の下、承認されている [臨床試験 (14) 参照]。</p> <p>本適応での承認取得は条件付きであり、検証的試験において臨床的ベネフィットが検証され、説明されることが条件となる。</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p>患者の選択 腫瘍検体で <i>MET</i> 遺伝子エクソン14スキッピングをもたらす変異の存在に基づいて、TABRECTA による治療を行う患者を選択すること [臨床試験 (14) 参照]。</p> <p>FDA に承認されている検査に関する情報は以下から入手可能である：http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics。</p> <p>推奨用量 TABRECTA の推奨用量は、食事の有無にかかわらず400 mg を1日2回経口投与することである。</p> <p>TABRECTA 錠はそのまま飲み込むこと。 錠剤を割ったり、砕いたり、噛んだりしないこと。 服用を忘れていたり、嘔吐したりした場合は、その分の埋め合わせはせず、次回の服用を予定時刻に行うよう患者に指示すること。</p>

(2020年5月改訂)

ⅩⅡ -2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊娠に関する海外情報

本邦における本剤の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導すること。精液を介して胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

9.5 妊婦

婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。ウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の0.01倍及び0.42倍で催奇形性が報告されている。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Based on findings from animal studies and its mechanism of action [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>], TABRECTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on TABRECTA use in pregnant women. Oral administration of capmatinib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in malformations at maternal exposures less than the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose (see <i>Data</i>). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p>In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>In rats, maternal toxicity (reduced body weight gain and food consumption) occurred at 30 mg/kg/day (approximately 1.4 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose). Fetal effects included reduced fetal weights, irregular/incomplete ossification, and increased incidences of fetal malformations (e.g., abnormal flexure/inward malrotation of hindpaws/forepaws, thinness of forelimbs, lack of/reduced flexion at the humerus/ulna joints, and narrowed or small tongue) at doses of ≥ 10 mg/kg/day (approximately 0.6 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose).</p>

	<p>In rabbits, no maternal effects were detected at doses up to 60 mg/kg/day (approximately 1.5 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose). Fetal effects included small lung lobe at ≥ 5 mg/kg/day (approximately 0.016 times the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose), and reduced fetal weights, irregular/incomplete ossification and increased incidences of fetal malformations (e.g., abnormal flexure/malrotation of hindpaws/forepaws, thinness of forelimbs/hindlimbs, lack of/reduced flexion at the humerus/ulna joints, small lung lobes, narrowed or small tongue) at the dose of 60 mg/kg/day.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of capmatinib or its metabolites in either human or animal milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.</p> <p>8.3 Females and Males of Reproductive Potential</p> <p>Based on animal data, TABRECTA can cause malformations at doses less than the human exposure based on AUC at the 400 mg twice daily clinical dose [see <i>Use in Specific Populations (8.1)</i>].</p> <p><u>Pregnancy Testing</u></p> <p>Verify pregnancy status for females of reproductive potential prior to starting treatment with TABRECTA.</p> <p><u>Contraception</u></p> <p><i>Females</i></p> <p>Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.</p> <p><i>Males</i></p> <p>Advise males with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TABRECTA and for 1 week after the last dose.</p>
--	--

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年5月改訂)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of TABRECTA in pediatric patients have not been established.

XⅢ. 備考

XⅢ-1. 調剤・服薬支援に
際して臨床判断を
行うにあたっての
参考情報

該当資料なし

XⅢ-2. その他の関連資料

1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

①医療従事者向け資料

・「タブレクタ錠適正使用ガイド」

URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tabrecta/document/#TG>

②患者向け資料

・「タブレクタ錠を服用される方へ」

URL : <https://drs-net.novartis.co.jp/dr/products/product/tabrecta/document/#MT>

2) その他の関連資料

該当資料なし

別紙

1) MET 制御異常 (MET 遺伝子増幅又は MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異) を有する 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 5b (MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性患者) における副作用の種類別発現状況一覧

対象例数	コホート 4 及び 5b			
	全体 (N=97)		日本人 (N=13)	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
発現例数 (全体)	87 (89.7)	48 (49.5)	13 (100)	11 (84.6)
血液およびリンパ系障害	4 (4.1)	1 (1.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
貧血	3 (3.1)	1 (1.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0
血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0
心臓障害	4 (4.1)	0	0	0
洞性徐脈	2 (2.1)	0	0	0
動悸	1 (1.0)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (1.0)	0	0	0
耳および迷路障害	5 (5.2)	1 (1.0)	0	0
聴力低下	3 (3.1)	1 (1.0)	0	0
難聴	1 (1.0)	0	0	0
耳不快感	1 (1.0)	0	0	0
耳鳴	1 (1.0)	0	0	0
眼障害	5 (5.2)	0	0	0
流涙増加	3 (3.1)	0	0	0
ドライアイ	1 (1.0)	0	0	0
眼痛	1 (1.0)	0	0	0
霧視	1 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	51 (52.6)	1 (1.0)	6 (46.2)	0
悪心	36 (37.1)	0	4 (30.8)	0
嘔吐	18 (18.6)	0	4 (30.8)	0
下痢	11 (11.3)	0	1 (7.7)	0
便秘	8 (8.2)	1 (1.0)	1 (7.7)	0
消化不良	7 (7.2)	0	1 (7.7)	0
腹痛	2 (2.1)	0	0	0
上腹部痛	2 (2.1)	0	0	0
腹部膨満	1 (1.0)	0	0	0
鼓腸	1 (1.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	0	0
嚥下痛	1 (1.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	61 (62.9)	18 (18.6)	6 (46.2)	1 (7.7)
末梢性浮腫	50 (51.5)	12 (12.4)	3 (23.1)	1 (7.7)
疲労	12 (12.4)	5 (5.2)	0	0
発熱	5 (5.2)	0	3 (23.1)	0
無力症	4 (4.1)	0	0	0
顔面浮腫	4 (4.1)	0	0	0
倦怠感	4 (4.1)	0	2 (15.4)	0
浮腫	3 (3.1)	1 (1.0)	0	0
限局性浮腫	2 (2.1)	0	0	0
悪寒	1 (1.0)	0	0	0
全身性浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
末梢腫脹	1 (1.0)	0	0	0
乾燥症	1 (1.0)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
肝機能異常	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
感染症および寄生虫症	6 (6.2)	3 (3.1)	3 (23.1)	2 (15.4)
蜂巣炎	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
尿路感染	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
角膜感染	1 (1.0)	0	0	0

対象例数	コホート 4 及び 5b			
	全体 (N=97)		日本人 (N=13)	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
肺感染	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.1)	0	0	0
四肢損傷	1 (1.0)	0	0	0
引っかき傷	1 (1.0)	0	0	0
臨床検査	40 (41.2)	20 (20.6)	10 (76.9)	7 (53.8)
血中クレアチニン増加	25 (25.8)	0	8 (61.5)	0
リパーゼ増加	11 (11.3)	8 (8.2)	5 (38.5)	3 (23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (10.3)	7 (7.2)	3 (23.1)	1 (7.7)
アマラーゼ増加	8 (8.2)	5 (5.2)	3 (23.1)	1 (7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (7.2)	3 (3.1)	3 (23.1)	1 (7.7)
血小板数減少	5 (5.2)	1 (1.0)	4 (30.8)	1 (7.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (4.1)	3 (3.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
体重増加	4 (4.1)	0	1 (7.7)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (3.1)	0	2 (15.4)	0
血中ビリルビン増加	3 (3.1)	0	1 (7.7)	0
好中球数減少	3 (3.1)	2 (2.1)	3 (23.1)	2 (15.4)
体重減少	3 (3.1)	0	1 (7.7)	0
血中アルブミン減少	2 (2.1)	0	0	0
リンパ球数減少	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
白血球数減少	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (15.4)	1 (7.7)
血中コレステロール増加	1 (1.0)	0	0	0
血中尿素増加	1 (1.0)	0	0	0
糸球体濾過率減少	1 (1.0)	0	0	0
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0	0	0
単球数減少	1 (1.0)	0	1 (7.7)	0
代謝および栄養障害	23 (23.7)	4 (4.1)	6 (46.2)	1 (7.7)
食欲減退	15 (15.5)	1 (1.0)	5 (38.5)	1 (7.7)
低アルブミン血症	5 (5.2)	0	2 (15.4)	0
低カルシウム血症	5 (5.2)	0	1 (7.7)	0
低リン酸血症	5 (5.2)	3 (3.1)	0	0
高カルシウム血症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
高血糖	1 (1.0)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (8.2)	0	1 (7.7)	0
筋肉痛	2 (2.1)	0	1 (7.7)	0
四肢痛	2 (2.1)	0	0	0
関節痛	1 (1.0)	0	0	0
側腹部痛	1 (1.0)	0	0	0
関節腫脹	1 (1.0)	0	0	0
筋力低下	1 (1.0)	0	0	0
神経系障害	12 (12.4)	0	1 (7.7)	0
浮動性めまい	3 (3.1)	0	1 (7.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (3.1)	0	0	0
アカシジア	2 (2.1)	0	0	0
手根管症候群	1 (1.0)	0	0	0
頭痛	1 (1.0)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1 (1.0)	0	0	0
傾眠	1 (1.0)	0	0	0
味覚障害	1 (1.0)	0	0	0
精神障害	3 (3.1)	0	1 (7.7)	0
不眠症	2 (2.1)	0	0	0
激越	1 (1.0)	0	1 (7.7)	0
リビドー減退	1 (1.0)	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (5.2)	0	0	0
性器浮腫	2 (2.1)	0	0	0
勃起不全	1 (1.0)	0	0	0

対象例数	コホート4及び5b			
	全体 (N=97)		日本人 (N=13)	
Grade	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3/4 n (%)
陰茎浮腫	1 (1.0)	0	0	0
陰嚢浮腫	1 (1.0)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (14.4)	6 (6.2)	3 (23.1)	2 (15.4)
呼吸困難	5 (5.2)	1 (1.0)	0	0
肺臓炎	4 (4.1)	3 (3.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
咳嗽	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0
間質性肺疾患	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (7.7)	1 (7.7)
鼻出血	1 (1.0)	0	0	0
咯血	1 (1.0)	0	1 (7.7)	0
湿性咳嗽	1 (1.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	18 (18.6)	1 (1.0)	5 (38.5)	1 (7.7)
そう痒症	7 (7.2)	0	1 (7.7)	0
発疹	4 (4.1)	0	2 (15.4)	0
蕁麻疹	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (7.7)	1 (7.7)
脱毛症	1 (1.0)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	0	1 (7.7)	0
湿疹	1 (1.0)	0	0	0
爪変色	1 (1.0)	0	0	0
寝汗	1 (1.0)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (7.7)	0
皮膚亀裂	1 (1.0)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (1.0)	0	0	0
血管障害	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0
毛細血管漏出症候群	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0
血管破裂	1 (1.0)	0	0	0

MedDRA ver. 22.0

データカットオフ：2019年4月

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333