

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤

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）

薬価基準収載

ハイイータン[®]錠 50mg
HAIYITAN[®] tablets
グマロンチニブ水和物錠

新発売

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 本剤の投与により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、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。
[8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

この適正使用ガイドは、ハイイータンを安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与にあたっての注意事項、副作用とその対策について解説しています。本ガイドをご熟読の上、ハイイータンの適正使用をお願いいたします。ハイイータン投与による特に注意を要する副作用として、以下の事象が報告されています。

●間質性肺疾患 ●肝機能障害 ●体液貯留 ●QT間隔延長 ●腎機能障害

適正使用に関するお願い

ハイイータン[®]錠50mg(一般名：グマロンチニブ水和物、以下、本剤)は、Haihe Biopharma Co., Ltd. により開発された、間葉上皮転換因子(MET)に対する阻害作用を有する低分子化合物です。

本剤は2017年より中国で第I相試験が開始され、2020年より国内第I相用量漸増試験を開始し、安全性が検討されました。第II相試験は2019年より、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患者を対象とした国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)の第II相パートとして実施され、本剤の有効性及び安全性が検討されました。以上の結果より「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て、2024年6月に製造販売承認を取得しました。

本剤は、特に注意を要する副作用として間質性肺疾患、肝機能障害、体液貯留、QT間隔延長、腎機能障害が報告されています。本ガイドでは、本剤を安全かつ適正に使用していただくために、投与患者の選択、投与にあたっての注意事項、副作用とその対策について解説しています。

本剤をご使用いただく際は、電子添文及び本ガイドをご熟読の上、適正使用をお願いいたします。

電子添文情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページの医療用医薬品 情報検索ページ(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)ならびに弊社ホームページの医療関係者様向けサイト(https://db.taiho.co.jp/taiho/hp/fileDownloadProductContent.do?_productSummaryGroupId=232&_categoryCode=01)でご確認いただけます。

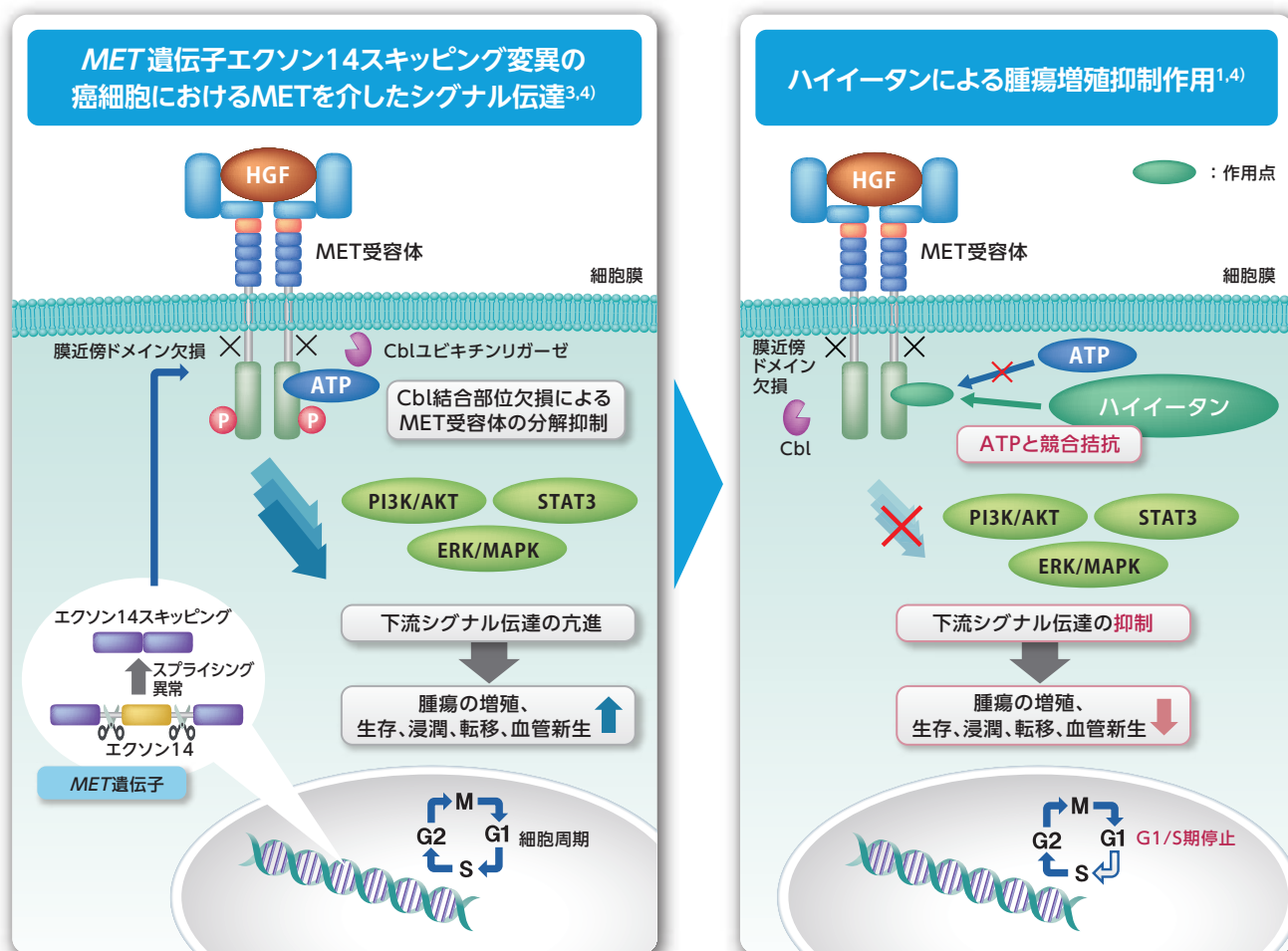
電子添文はこちらの二次元コード又はGS-1コードからもご確認いただけます。



(01)14987117616856

作用機序

本剤は、間葉上皮転換因子 (MET) に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられています^{1,2)}。



1) Ai J, et al.: Mol Cancer Ther., 2018. 17(4), 751-762.

本論文の著者は本剤を創製したShanghai Institute of Materia Medicaの社員である。

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

4) Wang C and Lu X.: J Med Chem., 2023. 66(12), 7670-7697.

Contents

● 治療の流れ	5
● 投与患者の選択	6
● 患者又はその家族への治療説明	10
● 投与にあたっての注意事項	11
● 副作用とその対策	
特に注意を要する副作用	15
間質性肺疾患	
肝機能障害	
体液貯留	
QT間隔延長	
腎機能障害	
● Q&A	25
● 臨床成績	29
国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート	
● 副作用発現状況一覧	36
国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート	
国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート：日本人	
● CTCAE v5.0によるGrade分類	46
● 主要文献	50

治療の流れ

投与開始前

▶ 投与患者の選択

P6参照

禁忌

効能又は効果

特定の背景を有する患者に関する注意

▶ 患者又はその家族への治療説明

P10参照

投与中

▶ 投与にあたっての注意事項

P11参照

用法及び用量

相互作用

患者状態の把握

▶ 副作用とその対策

P15参照

特に注意を要する副作用

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害
- 体液貯留
- QT間隔延長
- 腎機能障害

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

禁忌

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

■ 効能又は効果に関連する注意

- 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異が確認された患者に投与してください。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てください。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す：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>
- 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。

〈解説〉

日本人を含むMET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}において本剤は、前治療の有無を問わず、抗腫瘍効果が認められました。また、安全性については、十分な観察及び必要に応じて休薬や減量あるいは適切な処置を行うことによって管理可能と考えられました。

以上より、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」と設定しました。

「効能又は効果に関連する注意」については、本剤の治療対象となる患者を選択するため、また、術前・術後補助療法での検討をしておらず、本剤の有効性及び安全性が確立されていないため、設定しました。

特定の背景を有する患者に関する注意

■ 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。

特に注意を要する副作用「間質性肺疾患」はP15をご参照ください

■ QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがあります。

特に注意を要する副作用「QT間隔延長」はP22をご参照ください

■ 肝機能障害患者

本剤は主に代謝により体内から消失するため、血中濃度が上昇する可能性があります。なお、重度（総ビリルビンが基準値上限の3倍超）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。

本剤投与にあたっては、定期的に肝機能検査を行うとともに、副作用発現時の本剤の用量調節基準もご参照ください。

■ 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

ラットを用いた生殖発生毒性試験において、ラットに本剤を妊娠6日～15日で経口投与した結果、1mg/kg/日投与群では胎児の外観、内臓、骨格に顕著な異常や変異は認められませんでした。10mg/kg/日及び100mg/kg/日群で胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格成長遅延、奇形、又は変異の増加がみられました。本剤の妊娠ラットと胚の発生に対する無毒性量は100mg/kg/日で、胎児の発達に対して1mg/kg/日と推定されました⁷⁾。また、トキシコキネティクス試験の結果、妊娠ラットのグマロンチニブ曝露量は、1、10、100mg/kg/日のグマロンチニブ最終投与後に11,700、101,000、188,000ng・h/mL（それぞれ臨床推奨投与量300mg/日の0.3、2.5、4.7倍）、代謝物M199の曝露量はそれぞれ11.8、239、613ng・h/mLでした⁷⁾。

■ 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してください。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍で、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格の成長遅延、奇形又は変異の増加が報告されています。

■ 授乳婦

授乳しないことが望ましいです。乳汁移行に関するデータはありませんが、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ります。

■ 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}での主な選択・除外基準

主な選択基準

1. 18歳以上
2. 組織学的又は細胞学的に非小細胞肺癌(肺肉腫様癌を含む)と確定診断されている
3. 根治的な外科的切除又は同時化学放射線療法の適応とならないStage IIIb、IIIc又はIV (AJCC第8版)
4. 腫瘍又はctDNA検体にMET遺伝子エクソン14スキッピング変異が認められる(第II相パート)
5. 化学療法に不適、又は十分な説明を受けたが化学療法を拒否、又は進行非小細胞肺癌に対する全身療法の前治療(1-2ライン)に対し病勢進行又は不耐(第II相パート)
6. ECOGパフォーマンスステータス(PS)：0又は1 (ECOG：米国東海岸癌臨床試験グループ)
7. 十分な骨髄、腎、肝機能を有する

項目		基準
骨髄機能	好中球絶対数	$1.5 \times 10^9 / L$ 以上
	ヘモグロビン	9.0g/dL以上
	血小板数	$75 \times 10^9 / L$ 以上
	INR：国際標準比(抗凝固療法を受けている場合)	1.3 (3.0) 未満
肝機能	血清総ビリルビン(ジルベール症候群例)	ULN (ULNの3.0倍) 以下
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)・アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) (肝転移例)	ULNの2.5 (5.0) 倍以下
腎機能	クレアチニンクリアランス(計算値*又は測定値)	50mL/min以上

* Cockcroft-Gault推定式より

ULN：施設基準値上限

主な除外基準

1. 活性化EGFR変異、ALK再構成又はROS1再構成、BRAF変異又はNTRK融合が認められ、標準治療が存在する
2. 神経学的に不安定な症候性中枢神経系転移を有する、又はステロイドの増量を必要とする中枢神経系転移を有する
3. 臨床的に重大な心血管疾患を有する
4. ステロイド治療を必要とした間質性肺疾患、薬物誘発性間質性肺疾患、放射線肺炎の既往歴がある、又は臨床的に活動性の間質性肺疾患の徴候を有する
5. 妊娠中又は授乳中(授乳を中断した場合参加可能だが、治験治療中及び治験治療完了後も授乳を再開することはできない)
6. 治験期間中及び治験終了後6ヵ月以内の期間に有効な避妊をしない男性及び妊娠可能な女性

患者又はその家族への治療説明

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

- 非小細胞肺癌における本剤の治療上の有効性と危険性、予想される副作用とその対策を十分に説明し、同意を得てください。
- 服用方法について説明してください。
- 本剤の投与により、間質性肺疾患、肝機能障害、体液貯留、QT間隔延長、腎機能障害等の副作用が発現することがあります。必ず医師の指示に従い定期的に診察や検査を受けるよう指導してください。また、異常が認められた場合は、速やかに医療機関を受診するよう指導してください。
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間は適切な避妊を行うよう指導してください。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与する場合は、治療上の有益性と危険性を十分に説明してください。

投与にあたっての注意事項

用法及び用量

通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

■ 用法及び用量に関連する注意

- ・他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。
- ・食後に本剤を投与した場合、本剤の C_{max} 及びAUCが上昇するとの報告があります。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けてください。
- ・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、減量又は中止してください。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mg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	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2の血中ビリルビン増加	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できる。 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できる。
	Grade 3の血中ビリルビン増加、AST又はALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
浮腫	Grade 2かつ対症療法により回復しない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3～5日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開できる。同一用量で再開後に再度Grade 2に悪化した場合は、1段階減量する。 3～5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できる。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3又は4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

CTCAE v5.0に準じたGrade分類

主要文献

相互作用

本剤は、多剤及び毒素排出タンパク質1 (MATE1) 並びにMATE2-Kに対する阻害作用があります。

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
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン等	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

CTCAE v5.0J
4.0 Grade分類

主要文献

患者状態の把握

- ・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、観察を十分に行ってください。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してください。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ってください。
- ・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してください。
- ・体液貯留があらわれることがあるので、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ってください。
- ・QT間隔延長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心電図及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。また、必要に応じて電解質を補正してください。
- ・間質性肺疾患、肝機能障害、体液貯留、QT間隔延長以外の症状に関しても、必要に応じて臨床検査や専門医への受診等を検討してください。なお、国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}では、21日を1サイクルとして症状の確認を実施しました。

間質性肺疾患はP15、肝機能障害はP16、体液貯留はP19、QT間隔延長はP22をご参照ください

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

参考資料

国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート^{5,6)}での検査及び確認項目

国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート^{5,6)}では、21日を1サイクルとして実施しました。

項目	スクリーニング 期間 (投与開始前)	投与期間				追跡期間
		サイクル1			サイクル2 以降	最終投与から 14日以内
		1日目	8日目	15日目	1日目	
身体所見 ^{#1}	○	○			○	○
バイタルサイン ^{#2}	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○
ECOG PS	○	○			○	○
胸部X線検査	○	4サイクル(12週間)毎又は臨床的に適応となる場合 ^{#5}				
血液学的検査 ^{#3}	○	○	○	○	○	○
血液生化学的検査 (心筋酵素を含む) ^{#3}	○	○	○	○	○	○
尿検査 ^{#3}	○ ^{#4}	○	○	○	○	○
凝固検査 ^{#3}	○	○	○			○
(12誘導)心電図	○	○		○	○	○
心臓画像検査 (心エコー図又はMUGA)	○ ^{#6}	4サイクル(12週間)毎				○ ^{#7}

#1：頭部、眼、耳、鼻、咽喉、頸部、心臓、胸部(肺を含む)、腹部、四肢、皮膚、リンパ節、神経系及び患者の全身状態

#2：血圧、脈拍、呼吸数、体温等

#3：臨床検査には、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び凝固検査が含まれ、サイクル1の1日目の血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び凝固検査は、サイクル1投与開始前7日以内に得られた結果が治験責任医師の判断で臨床的に重要でない場合は免除される。

#4：スクリーニング期間中、尿蛋白が定性的検査で認められた場合

#5：間質性肺疾患について、疑いがある場合や治療開始後早期に認めた場合

#6：スクリーニング期間中に実施された心エコー図又はMUGAがサイクル1投与開始前28日以内であった場合は、検査が免除される場合がある。

#7：最終投与から14日以内の測定時点より前(28日以内)に実施していなかった場合

特に注意を要する副作用

間質性肺疾患

- ・本剤投与により、間質性肺疾患(1.2%)があらわれることがあります。
- ・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、観察を十分に行ってください。
- ・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してください。

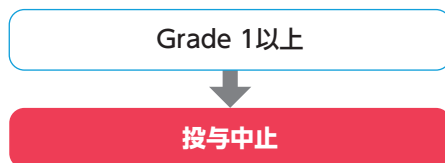
間質性肺疾患による主な症状

- 自覚症状：咳(特に乾性咳嗽)、息切れ、発熱 等。また、発疹を伴うこともある。
- 身体所見：胸部でfine crackles(捻髪音)を聴取することが多い。呼吸不全が高度の場合は、チアノーゼ、頻呼吸、補助呼吸筋の使用がみられる。

参考：厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)、平成18年11月(令和元年9月改定)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf) 2024年2月時点

対処法

副作用が発現し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など、以下の基準を参考に投与を中止してください。



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}の84例における間質性肺疾患に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現頻度

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート			
	全体 (N=84) n(%)		日本人 (N=10) n(%)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
間質性肺疾患	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

発現までの期間

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(N=84)			
	初回発現までの期間中央値(範囲)*			
	n	全Grade	n	≥Grade 3
間質性肺疾患	1	28.0日	1	28.0日

* n=2以下は個別の値を示す

肝機能障害

- ・本剤投与により、血中ビリルビン増加(27.4%)、ALT増加(26.2%)、AST増加(21.4%)、ALP増加(8.3%)、 γ -GTP増加(8.3%)、肝機能異常(4.8%)、肝損傷(1.2%)等の肝機能障害があらわれることがあります。
- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行ってください。
- ・患者が下記の「肝機能障害による主な症状」を自覚した場合は、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。

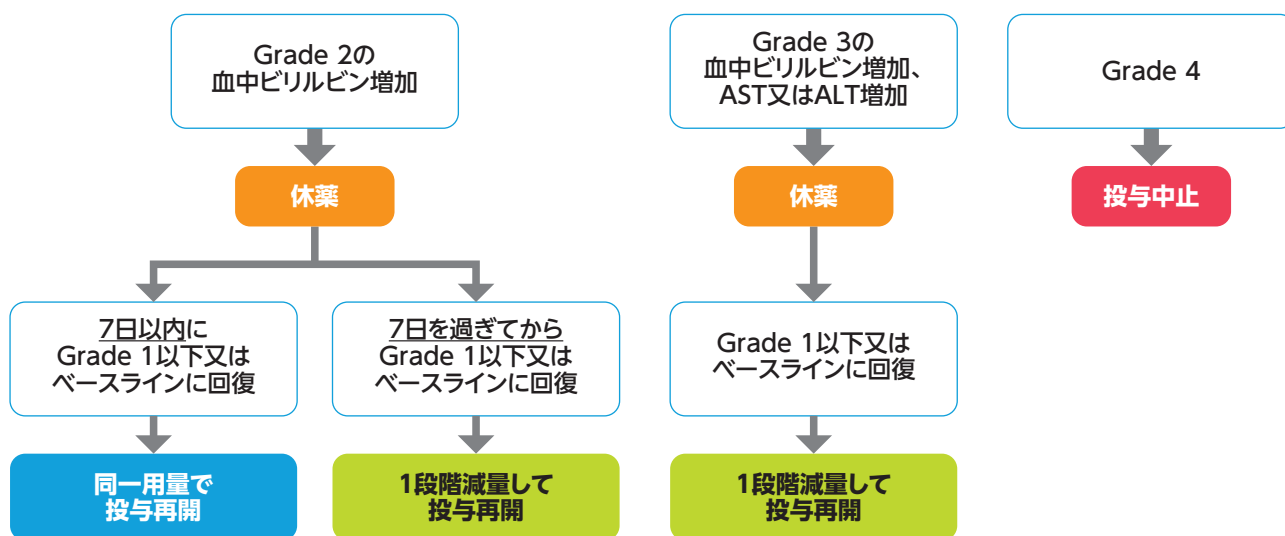
肝機能障害による主な症状

- 全身症状：倦怠感、発熱、黄疸 等
- 消化器症状：食欲不振、悪心、嘔吐、腹痛 等
- 皮膚症状：発疹、蕁麻疹、痒み 等

参考：厚生労働省、重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害（肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患），平成20年4月（令和元年9月改定）
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf) 2024年2月時点

対処法

副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は中止してください。



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mgで忍容不能な場合、投与を中止する。

国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート^{5,6)}の84例における肝機能障害に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

■ 発現頻度

	国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート			
	全体 (N=84) n (%)		日本人 (N=10) n (%)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
肝機能障害	42 (50.0)	4 (4.8)	2 (20.0)	1 (10.0)
血中ビリルビン増加 [§]	23 (27.4)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (26.2)	1 (1.2)	1 (10.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (21.4)	1 (1.2)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (8.3)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.3)	1 (1.2)	1 (10.0)	1 (10.0)
肝機能異常	4 (4.8)	1 (1.2)	0	0
尿中ビリルビン陽性	1 (1.2)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2)	0	0	0
肝損傷	1 (1.2)	0	0	0
総胆汁酸増加	1 (1.2)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2)	1 (1.2)	0	0

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

§ 血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0に
よるGrade分類

主要文献

発現及び回復までの期間

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(N=84)							
	初回発現までの期間中央値(範囲)*				回復するまでの期間中央値(範囲)*、#			
	n	全Grade	n	≥Grade 3	n	全Grade	n	≥Grade 3
肝機能障害	42	44.0日 (6.0-274.0)	4	44.0日 (8.0-148.0)	39	30.7日 (3.0-129.3)	4	49.0日 (33.0-157.5)
血中ビリルビン増加 [§]	23	65.0日 (6.0-232.0)	—	—	22	23.2日 (9.0-97.2)	—	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22	51.0日 (7.0-421.0)	1	148.0日	22	22.7日 (7.0-210.0)	1	210.0日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18	90.0日 (7.0-421.0)	1	253.0日	18	22.5日 (3.0-167.5)	1	105.0日
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	129.0日 (46.0-421.0)	—	—	6	22.5日 (22.0-72.0)	—	—
血中アルカリホスファターゼ増加	7	110.0日 (8.0-255.0)	1	8.0日	6	47.0日 (22.7-129.3)	1	56.0日
肝機能異常	4	43.0日 (7.0-62.0)	1	44.0日	2	42.0日、 43.0日	1	42.0日
尿中ビリルビン陽性	1	8.0日	—	—	—	—	—	—
尿中ウロビリノーゲン増加	1	127.0日	—	—	1	50.3日	—	—
肝損傷	1	15.0日	—	—	1	48.0日	—	—
総胆汁酸増加	1	590.0日	—	—	1	20.0日	—	—
トランスアミナーゼ上昇	1	44.0日	1	44.0日	1	33.0日	1	33.0日

* n=2以下は個別の値を示す

1症例に複数回発現している場合は、平均値をとってから中央値を算出した

§ 血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加

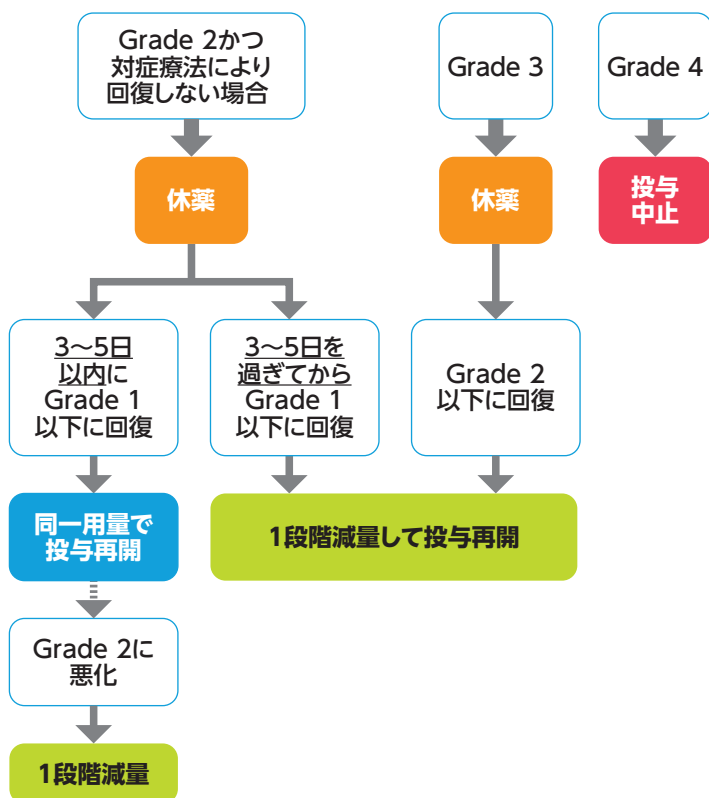
体液貯留

- ・本剤投与により、浮腫(79.8%)、低アルブミン血症(38.1%)、胸水(9.5%)、心嚢液貯留(2.4%)等の体液貯留があらわれることがあります。
- ・MET阻害効果を有する薬剤(選択的・非選択的阻害剤)の多くでみられることから、発現機序は明確でないもののクラスエフェクトの一つと考えられています。

対処法

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、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。

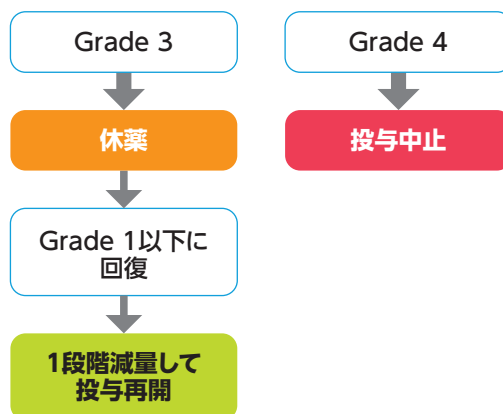
浮腫の場合



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

浮腫以外の体液貯留の場合

低アルブミン血症、胸水、又は心嚢液貯留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、以下の基準を参考に休薬、減量又は中止してください。



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mgで忍容不能な場合、投与を中止する。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}の84例における体液貯留に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現頻度

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート			
	全体 (N=84) n(%)		日本人 (N=10) n(%)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
体液貯留	69(82.1)	19(22.6)	9(90.0)	2(20.0)
浮腫 [†]	67(79.8)	18(21.4)	9(90.0)	2(20.0)
低アルブミン血症 [‡]	32(38.1)	0	2(20.0)	0
胸水	8(9.5)	3(3.6)	3(30.0)	0
心嚢液貯留	2(2.4)	1(1.2)	1(10.0)	1(10.0)
腹水	1(1.2)	1(1.2)	0	0

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

† 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

‡ 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

発現及び回復までの期間

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(N=84)							
	初回発現までの期間中央値(範囲)*				回復するまでの期間中央値(範囲)*、#			
	n	全Grade	n	≥Grade 3	n	全Grade	n	≥Grade 3
体液貯留	69	41.0日 (1.0-211.0)	19	80.0日 (23.0-236.0)	40	57.4日 (8.0-443.3)	5	59.0日 (10.0-157.0)
浮腫 [†]	67	42.0日 (1.0-211.0)	18	75.0日 (23.0-236.0)	29	60.8日 (5.0-443.3)	5	59.0日 (10.0-157.0)
低アルブミン血症 [‡]	32	75.0日 (15.0-463.0)	—	—	19	49.0日 (14.0-253.0)	—	—
胸水	8	88.0日 (20.0-357.0)	3	46.0日 (40.0-188.0)	1	8.0日	—	—
心嚢液貯留	2	24.0日、 86.0日	1	24.0日	1	20.0日	1	20.0日
腹水	1	85.0日	1	85.0日	—	—	—	—

* n=2以下は個別の値を示す

1症例に複数回発現している場合は、平均値をとってから中央値を算出した

† 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

‡ 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

■ 症例概要 (浮腫)

1 患者背景

性別・年齢 : 中国人女性、70代
 原疾患 : MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性非小細胞肺癌
 合併症 : なし
 本剤1日投与量 (投与期間^{*1}) : 300mg (107日間)、250mg (77日間)、200mg (65日間)、150mg (継続中)

2 治療経過

経過日数 ^{*2}	治療経過、処置
投与開始1日目	本剤投与開始 (300mg/日)
投与開始37日目	Grade 2の末梢性浮腫が発現
投与開始43日目	末梢性浮腫に対し、スピロラクトン錠、ヒドロクロチアジド錠投与開始 (本剤投与開始65日目 : 投与終了)
投与開始64日目	末梢性浮腫に対し、フロセミド錠投与開始 (本剤投与開始254日目 : 投与終了)
投与開始108日目	末梢性浮腫のため休薬
投与開始114日目	本剤を250mg/日に減量して投与再開
投与開始191日目	本剤を200mg/日に減量
投与開始256日目	末梢性浮腫の悪化 (Grade 3) のため休薬、治療と観察のため入院
投与開始257日目	末梢性浮腫に対し、20%人血清アルブミン注 (3日間投与)、トラセミド注 ^{*3} (4日間投与) を投与
投与開始260日目	上肢動静脈カラードップラー超音波検査の再検査では、両側の上肢動脈と静脈に重大な異常は見られず、また末梢性浮腫はGrade 1に改善 本剤を150mg/日に減量して投与再開 末梢性浮腫悪化時にはフロセミド錠及びスピロラクトン錠を服用するよう指導し、退院

*1 休薬期間を含む

*2 投与開始日を「投与開始1日目」とした

*3 注射剤は国内未承認

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

QT間隔延長

- ・本剤投与により、QT間隔延長(9.5%)があらわれることがあります。
- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。また、必要に応じて電解質を補正してください。

■ 対処法

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、減量又は中止してください。



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mgで忍容不能な場合、投与を中止する。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}の84例におけるQT間隔延長に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

■ 発現頻度

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート			
	全体 (N=84) n(%)		日本人 (N=10) n(%)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
心電図QT延長	8(9.5)	3(3.6)	1(10.0)	0

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

■ 発現及び回復までの期間

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(N=84)							
	初回発現までの期間中央値(範囲)				回復するまでの期間中央値(範囲)*、#			
	n	全Grade	n	≥Grade 3	n	全Grade	n	≥Grade 3
心電図QT延長	8	128.5日 (21.0-231.0)	3	46.0日 (21.0-231.0)	5	43.0日 (13.0-106.0)	1	106.0日

* n=2以下は個別の値を示す

1症例に複数回発現している場合は、平均値をとってから中央値を算出した

腎機能障害

- ・本剤投与により、血中クレアチニン増加(13.1%)、血中尿素増加(6.0%)、蛋白尿(7.1%)、腎機能障害(1.2%)、腎不全(1.2%)等の腎機能障害があらわれることがあります。
- ・本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行ってください。
- ・患者が下記の「腎機能障害による主な症状」を自覚した場合は、速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。

腎機能障害による主な症状

- 全身症状：乏尿・無尿、発疹、浮腫、倦怠感 等
- 血液検査：クレアチニン、尿素窒素(BUN)の上昇で示される高窒素血症 等

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎不全, 平成19年6月
(<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1e01.pdf>) 2024年4月時点

対処法

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、減量又は中止してください。



注) GradeはCTCAE v5.0に準じる。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mgで忍容不能な場合、投与を中止する。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}の84例における腎機能障害に関連する副作用の発現状況は、以下の通りでした。

発現頻度

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート			
	全体 (N=84) n(%)		日本人 (N=10) n(%)	
	全Grade	≥Grade 3	全Grade	≥Grade 3
腎機能障害	16 (19.0)	0	0	0
血中クレアチニン増加	11 (13.1)	0	0	0
血中尿素増加	5 (6.0)	0	0	0
蛋白尿	6 (7.1)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.2)	0	0	0
腎不全	1 (1.2)	0	0	0

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

発現及び回復までの期間

	国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(N=84)							
	初回発現までの期間中央値(範囲)*				回復するまでの期間中央値(範囲)*、#			
	n	全Grade	n	≥Grade 3	n	全Grade	n	≥Grade 3
腎機能障害	16	71.0日 (7.0-442.0)	—	—	12	30.4日 (8.0-69.5)	—	—
血中クレアチニン増加	11	86.0日 (17.0-442.0)	—	—	8	34.8日 (20.0-94.0)	—	—
血中尿素増加	5	86.0日 (7.0-186.0)	—	—	5	45.0日 (14.5-53.5)	—	—
蛋白尿	6	144.0日 (16.0-275.0)	—	—	3	22.0日 (20.0-26.0)	—	—
腎機能障害	1	105.0日	—	—	1	8.0日	—	—
腎不全	1	22.0日	—	—	1	23.0日	—	—

* n=2以下は個別の値を示す

1症例に複数回発現している場合は、平均値をとってから中央値を算出した

用法及び用量

Q1 飲み忘れた場合又は服用直後に嘔吐した場合はどうしたらよいですか？

A1

飲み忘れた場合は、服用予定時刻から12時間以内であれば服用し、12時間以上経過している場合には服用せず翌日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。服用直後に嘔吐した場合は、その日は服用せず、翌日から1回分の錠数を服用するよう指導してください。いずれの場合も、絶対に2回分を1度に服用することがないように説明してください。また、次回診察時に担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう指導してください。

Q2 間違えて多く飲んでしまった場合はどうすればよいですか？

A2

体調の変化を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに担当の医師や看護師、薬剤師に報告するよう患者に指導してください。

臨床試験において、本剤の過量投与が5例報告されており⁶⁾、全例が予定より高用量を1日服用しました。このうち有害事象を認めたのは3例で、1例は本剤350mg/日を服用し、血中クレアチニン増加(Grade 2)とALT増加(Grade 1)が認められましたが、無治療で血中クレアチニン増加は改善(Grade 1)しました。また、その他の2例のうちの1例は本剤600mg/日(300mg/回、1日2回)を服用し錯乱状態(Grade 1)を、1例は本剤400mg/日を服用し、悪心、疲労、食欲減退(いずれもGrade 2)を認めましたが、無治療で回復又は改善しました。

本剤の過量投与に対する解毒剤はありません。

治療の流れ

投与と患者の選択

患者又はその
家族への治療説明投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q
&
A

臨床成績

副作用発現
状況一覧CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

薬物動態

Q3 本剤を「1回300mgを1日1回投与」よりも少ない用量で投与した場合の薬物動態はどうなっていますか？

A3

母集団薬物動態解析において、共変量相関の主要データである200mgと300mgの両投与群では、300mg投与時のバイオアベイラビリティは200mg投与時よりも約15%低いことが示唆されました。国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート^{5,6)}において、本剤200mg及び300mgの反復投与後の平均トラフ濃度(C_{min})は、200mg及び300mgでそれぞれ1,021～2,066ng/mL及び1,918～2,766ng/mLの範囲でした。全体として、300mg投与群の平均 C_{min} は、200mg投与群よりも約51%高く、各来院時(1サイクル8日目～5サイクル1日目)の平均 C_{min} の割合は118%～188%の範囲でした。SCC244-102試験でも300mg投与群は200mg投与群よりも C_{min} が増加しました⁹⁾。

Q4

本剤の投与は、食事の影響を受けますか？

A4

食事の中の脂肪の高含量が本剤の吸収及びバイオアベイラビリティを高める可能性を示したため¹⁰⁾、本剤は空腹時に投与してください。健康成人(18例)に本剤300mgを単回経口投与したとき、高脂肪食を摂取した場合の空腹時に対する C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値(90%信頼区間)の比は、それぞれ1.95(1.74～2.18)及び2.36(2.07～2.68)であり、高脂肪食を摂取した場合に曝露量が増加することが示唆されました。

相互作用

Q5 薬物相互作用はありますか？

A5

本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇し、その薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分留意するようにしてください。

本剤は、多剤及び毒素排出タンパク質(MATE1、MATE2-K)に対する阻害作用を示し、 IC_{50} はそれぞれ $1.48\mu M$ 及び $1.85\mu M$ でした。計算された定常状態における被験者の血漿中 $C_{max, free}$ ($0.231\mu M$) / IC_{50} MATE1とMATE2-Kは、0.156及び0.125であり、臨床用量(300mg1日1回投与)の本剤はMATE1及びMATE2-Kを阻害する可能性が高いことが示されました¹¹⁾。臨床試験で本剤とMATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤の併用に関する安全性の懸念は報告されていませんが、MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤としてメトホルミンと本剤が併用された症例は6例(本剤300mg1日1回投与)のみであるため、注意が必要です。

特定の背景を有する患者に関する注意

Q6 腎機能障害患者には投与可能ですか？

A6

臨床試験で薬物動態を測定した患者計370例(腎機能正常(a)：100例、軽度障害(b)：193例、中等度障害(c)：76例、及び重度障害(d)：1例)を対象とした母集団薬物動態解析において、腎機能障害と見かけの全身クリアランス(CL/F)との間に有意な相関関係はありませんでした。また $[^{14}C]$ で標識した本剤を投与するマスバランス試験において尿中排泄量は排泄された総放射能の20.34%であり、多くは糞便中排泄でした。しかし、臨床試験における重度腎機能障害患者の数が限られていたため、重度の腎機能障害を有する患者に本剤を投与する場合は、患者の状態を十分に観察してください。

- a. クレアチンクリアランス $\geq 90\text{mL/min}$
- b. クレアチンクリアランス ≥ 60 、 $< 90\text{mL/min}$
- c. クレアチンクリアランス ≥ 30 、 $< 60\text{mL/min}$
- d. クレアチンクリアランス $< 30\text{mL/min}$

その他

Q7 妊娠可能な女性の避妊期間を投与終了後1週間としている理由は何ですか？**A7**

医薬品の投与に関連する避妊の必要性等に関するガイダンスに従って消失半減期(本剤の $t_{1/2}$: 34.6時間*)の5倍の時間として、最終投与後1週間の避妊期間を設けることが望ましいと考えられます。

* 3つの第I相試験(SCC244-101試験、SCC244-102試験、SCC244-104試験)において、標準的なノンコンパートメント解析法を用い、血漿中薬物動態パラメータを算出しました。進行固形癌患者(n=123)に本剤25~400mgを単回経口投与したときの本剤の $t_{1/2}$ 平均値は、20.9~34.6時間でした¹²⁾。

Q8 MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を検出するには、どのような検査がありますか？**A8**

本剤の投与に際してMET遺伝子エクソン14スキッピング変異を確認する検査は、AmoyDx[®]肺癌マルチ遺伝子PCRパネルが承認されています。

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

一部承認内容と異なる用法及び用量を含んだ解析成績が含まれていますが、承認時評価資料であるため掲載しました。

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート^{5,6)}

5) 国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(承認年月日: 2024年6月24日、CTD 2.7.3.3.2、2.7.4、2.7.6.5.2) [承認時評価資料]

6) Yu Y, et al.: eClinicalMedicine., 2023. 59, 101952.

本試験は中国のHaihe Biopharma Co., Ltd.がICH-GCPを遵守して実施した臨床試験です。

試験概要

目的: *MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する。

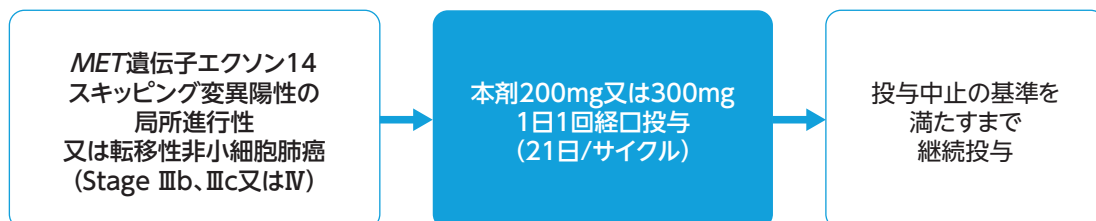
対象: *MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌(Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ)の患者84例(日本人患者10例を含む)

試験デザイン: 非盲検、多国籍、多施設、単剤、非無作為化単群試験

本試験は*MET*変異陽性非小細胞肺癌患者における第Ib相試験と、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性局所進行性又は転移性非小細胞肺癌(Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ)患者における第II相試験の2段階とした。

第Ib相試験では、本剤の他の治験データを統合して最大耐量(MTD)又は第II相推奨投与量を確認し、300mgを投与量として選択した。

第Ib相試験は*MET*変異を有する患者における本剤の忍容性、安全性、予備的有效性データの収集を目的として現在進行中である。



*MET*変異の登録スクリーニング: 中央検査機関で確認、腫瘍組織標本を確認
全身治療歴のレジメンが2以下、*MET*チロシンキナーゼ阻害剤未治療例

<主な選択基準>

- ・18歳以上
- ・組織診又は細胞診により確定診断された進行(Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ)非小細胞肺癌患者(肺肉腫様癌を含む)
- ・根治的な外科的切除又は同時化学放射線療法の適応とならず、*MET*阻害剤による治療歴がない患者
- ・未治療(一次治療として治験治療を受ける)又は前治療歴が二次治療以下の患者
- ・腫瘍組織検体を用いて*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性と判定された患者
- ・RECIST Ver1.1基準に基づく測定可能病変がある患者
- ・ECOG PSが0又は1の患者(ECOG: 米国東海岸癌臨床試験グループ)

<主な除外基準>

- ・標的薬物に感受性のある*EGFR*変異、*ALK*再構成、*ROS1*再構成、*B-Raf*前癌遺伝子(*BRAF*)変異又は神経栄養因子トロポニン受容体キナーゼ(*NTRK*)融合を有する患者
- ・神経学的に不安定な症候性中枢神経系転移を有する、又は中枢神経系疾患のコントロールにステロイドの増量が必要な患者
- ・臨床的に重大な心血管疾患を有する患者
- ・間質性肺疾患の既往歴を有する患者

6. 用法及び用量

通常、成人にはグマロンチブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

投与方法：1サイクル21日間として、本剤200mg又は300mgを空腹時に1日1回経口投与

主要評価項目：盲検下独立評価委員会(BIRC)評価による奏効率(ORR)【検証的な解析項目】

副次評価項目：[有効性]BIRC評価による病勢コントロール率(DCR)等
[安全性]有害事象の発現率等

解析計画：**解析対象集団**

安全性解析対象集団(SAS)には、本剤が少なくとも1回投与されたすべての症例が含まれ、最大の解析対象集団(FAS)には、本剤が投与されたすべての症例が含まれる(SASと同じ)。有効性解析対象集団(EAS)には、ベースラインの腫瘍評価に適格であり、第Ⅱ相推奨投与量(300mg)が投与され、治験依頼者によって指定された中央検査機関によってMET遺伝子エクソン14スキッピング変異が確認されたすべての非小細胞肺癌患者が含まれた。有効性解析はEASを対象とし、安全性解析はSASを対象として行われた。

サンプルサイズの決定

閾値ORRを30%とし、現在の治験データ及び他のMET阻害剤の臨床データから期待ORRを45%として必要症例数を算出した。

有効性解析

【最良総合効果】ORR又はDCRを有する患者の割合について統計解析を実施し、Clopper-Pearsonの方法を用いて95%信頼区間(CI)を算出した。

安全性解析

投与中に発生した有害事象、CTCAE Grade 3以上の有害事象、重篤な有害事象の頻度、発現率、期間、重症度、治験薬との関連等について記述統計を行った。

サブグループ解析

ORR、DCRについて治療未経験の患者(未治療例)及び治療経験のある患者(既治療例)におけるサブグループ解析を行った。

なお、承認審査過程での評価のため、日本人集団における安全性評価を実施した。

評価基準：ORR RECIST Ver1.1基準に従った。

安全性 CTCAE v5.0を用いて評価した。

200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除しています。

6. 用法及び用量

通常、成人にはグラロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

■ 患者背景 (解析対象集団 : FAS)

		未治療例 (n=46)	既治療例 (n=38)	合計 (n=84)
性別	男性	24 (52.2%)	24 (63.2%)	48 (57.1%)
	女性	22 (47.8%)	14 (36.8%)	36 (42.9%)
年齢(歳)	中央値(範囲)	70.0(44-85)	65.0(33-78)	68.5(33-85)
人種	アジア人	46(100.0%)	38(100.0%)	84(100.0%)
民族	非ヒスパニック又はラテン系	46(100.0%)	38(100.0%)	84(100.0%)
国	中国	38 (82.6%)	36 (94.7%)	74 (88.1%)
	日本	8 (17.4%)	2 (5.3%)	10 (11.9%)
喫煙歴	非喫煙者	28 (60.9%)	18 (47.4%)	46 (54.8%)
	現在喫煙者	2 (4.3%)	0	2 (2.4%)
	過去喫煙者	16 (34.8%)	20 (52.6%)	36 (42.9%)
ECOG PS	0	3 (6.5%)	1 (2.6%)	4 (4.8%)
	1	43 (93.5%)	37 (97.4%)	80 (95.2%)
前診断又は 前治療歴	あり	44 (95.7%)	38 (100.0%)	82 (97.6%)
	診断のみ	38 (82.6%)	28 (73.7%)	66 (78.6%)
	治療のみ	4 (8.7%)	4 (10.5%)	8 (9.5%)
	診断及び治療	5 (10.9%)	9 (23.7%)	14 (16.7%)
	その他	1 (2.2%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)
	なし	2 (4.3%)	0	2 (2.4%)
放射線療法歴	あり	3 (6.5%)	8 (21.1%)	11 (13.1%)
	なし	43 (93.5%)	30 (78.9%)	73 (86.9%)
抗癌剤による 全身療法歴	あり	3 (6.5%)	38 (100.0%)	41 (48.8%)
	なし	43 (93.5%)	0	43 (51.2%)
前治療のライン数 [#]	未治療*	3 (6.5%)	0	3 (3.6%)
	1	0	35 (92.1%)	35 (41.7%)
	2	0	2 (5.3%)	2 (2.4%)
	≥3	0	1 (2.6%)	1 (1.2%)
ネオアジュバント/ アジュバント歴	あり	0	0	0
	なし	3 (6.5%)	38 (100.0%)	41 (48.8%)
前治療レジメン数	1	3 (6.5%)	29 (76.3%)	32 (38.1%)
	2	0	5 (13.2%)	5 (6.0%)
	≥3	0	4 (10.5%)	4 (4.8%)
前治療の種類	化学療法	0	36 (94.7%)	36 (42.9%)
	プラチナ含有化学療法	0	34 (89.5%)	34 (40.5%)
	その他	0	2 (5.3%)	2 (2.4%)
	免疫療法	0	5 (13.2%)	5 (6.0%)
	分子標的治療	0	9 (23.7%)	9 (10.7%)
	非MET-TKI	0	9 (23.7%)	9 (10.7%)
	その他	3 (6.5%)	2 (5.3%)	5 (6.0%)

注：パーセンテージは、FASの被験者数に基づいて計算した。

* 漢方薬を服用している3例は未治療とした。

ライン数：以前の抗癌療法のレジメンの数

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

本試験において、評価・解釈可能な本剤の全生存期間 (OS) 等の生存期間に関する試験成績は得られておりません。

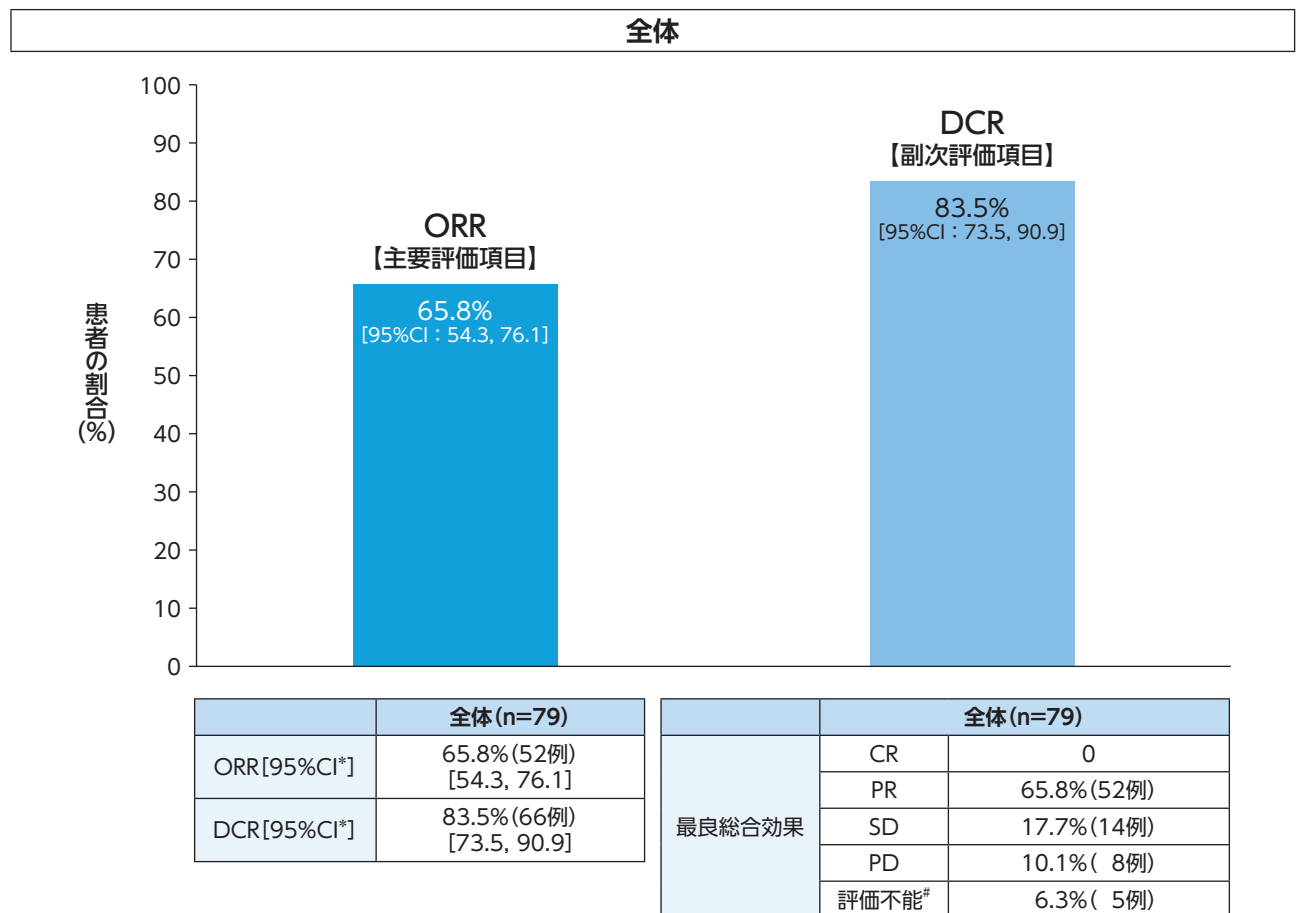
■ 有効性 (解析対象集団 : EAS)

盲検下独立評価委員会 (BIRC) 評価による奏効率 (ORR) 【主要評価項目】 【サブグループ解析】 病勢コントロール率 (DCR) 【副次評価項目】 【サブグループ解析】

BIRC評価による、EAS79例における本剤のORRは65.8% [95%CI : 54.3, 76.1]でした。95%CIの下限値は閾値ORRの30%を上回りました。【主解析 (検証的な解析結果)】

未治療例44例及び既治療例35例のORRは70.5% [95%CI : 54.8, 83.2] 及び60.0% [95%CI : 42.1, 76.1] でした。【サブグループ解析】

ORR【主要評価項目】及びDCR【副次評価項目】

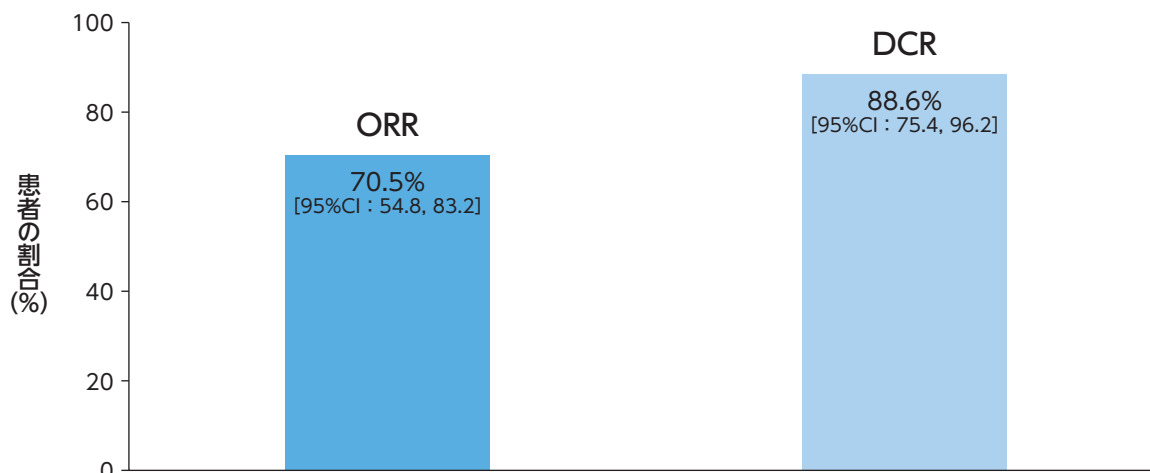


RECIST Ver1.1基準に従い評価した。

* Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。

該当なしを含める。

未治療例【サブグループ解析】



	未治療例 (n=44)
ORR [95%CI*]	70.5% (31例) [54.8, 83.2]
DCR [95%CI*]	88.6% (39例) [75.4, 96.2]

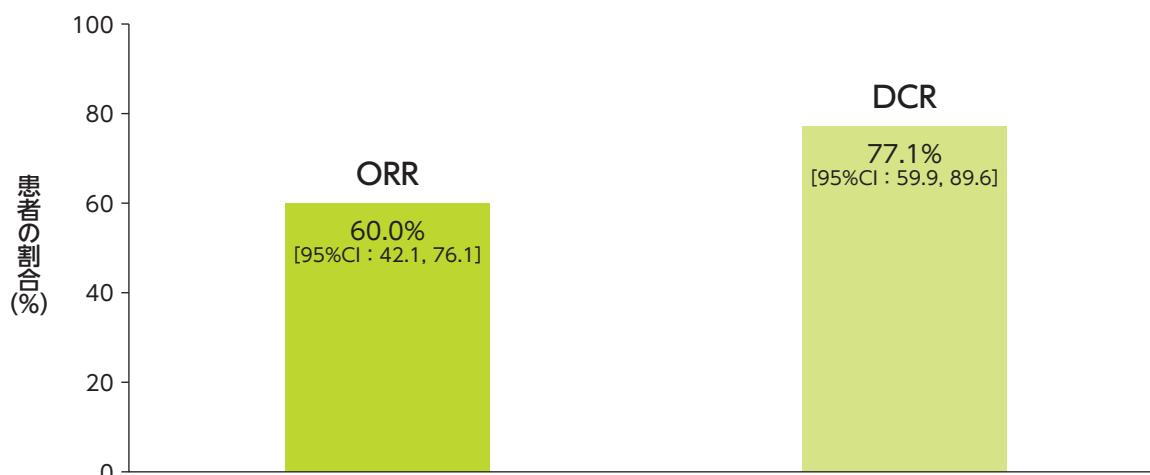
	未治療例 (n=44)	
最良総合効果	CR	0
	PR	70.5% (31例)
	SD	18.2% (8例)
	PD	6.8% (3例)
	評価不能*	4.5% (2例)

RECIST Ver1.1基準に従い評価した。

* Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。

該当なしを含める。

既治療例【サブグループ解析】



	既治療例 (n=35)
ORR [95%CI*]	60.0% (21例) [42.1, 76.1]
DCR [95%CI*]	77.1% (27例) [59.9, 89.6]

	既治療例 (n=35)	
最良総合効果	CR	0
	PR	60.0% (21例)
	SD	17.1% (6例)
	PD	14.3% (5例)
	評価不能*	8.6% (3例)

RECIST Ver1.1基準に従い評価した。

* Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。

該当なしを含める。

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

■ 安全性(解析対象集団：SAS)【副次評価項目】

安全性解析対象集団(SAS)84例における本剤に関連した有害事象(以下、副作用)発現率は97.6%(82例)でした。主な副作用(発現率20%以上)は浮腫^{*1)}79.8%(67例)、低アルブミン血症^{*2)}38.1%(32例)、食欲減退、頭痛各32.1%(27例)、悪心28.6%(24例)、血中ビリルビン増加^{*3)}27.4%(23例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加26.2%(22例)、嘔吐23.8%(20例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加21.4%(18例)でした。

主な副作用一覧(発現率10%以上)

基本語	全体(n=84) 全Grade	n(%)
浮腫 ^{*1)}	67(79.8%)	
低アルブミン血症 ^{*2)}	32(38.1%)	
食欲減退	27(32.1%)	
頭痛	27(32.1%)	
悪心	24(28.6%)	
血中ビリルビン増加 ^{*3)}	23(27.4%)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22(26.2%)	
嘔吐	20(23.8%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18(21.4%)	
高血糖	15(17.9%)	
貧血	14(16.7%)	
疲労 ^{*4)}	14(16.7%)	
低カリウム血症	13(15.5%)	
白血球減少症 ^{*5)}	13(15.5%)	
高尿酸血症	12(14.3%)	
低ナトリウム血症	12(14.3%)	
好中球減少症 ^{*6)}	12(14.3%)	
血小板減少症 ^{*7)}	12(14.3%)	
血中クレアチニン増加	11(13.1%)	
便秘	11(13.1%)	
低カルシウム血症	10(11.9%)	
四肢痛	10(11.9%)	
発疹	10(11.9%)	
蛋白尿 ^{*8)}	9(10.7%)	

MedDRA ver. 24.0、GradeはCTCAE v5.0に準じる。

重篤な副作用

21.4% (18例)に認められ、2例以上に認められた重篤な副作用は胸水6.0% (5例)、死亡、浮腫^{*1)}各3.6% (3例)、低ナトリウム血症2.4% (2例)でした。

投与中止に至った副作用

8.3% (7例)に認められ、その内訳は浮腫^{*1)}4.8% (4例)、肺炎、急性左室不全、血中クレアチニン増加、食欲減退が各1.2% (1例)でした。

死亡に至った副作用

3例に認められました。事象名は3例とも死亡でした。

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2)低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

*3)血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加

*4)疲労：疲労、無力症

*5)白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少

*6)好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

*7)血小板減少症：血小板減少症、血小板数減少

*8)蛋白尿：蛋白尿、尿中蛋白陽性、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性

■ 日本人集団における安全性(解析対象集団：SAS)【サブグループ解析】

日本人の安全性解析対象集団(SAS) 10例における副作用発現率は100.0% (10例)でした。主な副作用(発現例数2例以上)は浮腫^{*1)}90.0% (9例)、悪心60.0% (6例)、倦怠感、頭痛、発疹が各50.0% (5例)、食欲減退40.0% (4例)、味覚不全、胸水が各30.0% (3例)、低アルブミン血症^{*2)}、好中球減少症^{*3)}が各20.0% (2例)でした。

重篤な副作用

20.0% (2例)に認められ、その内訳は食欲減退、浮腫^{*1)}、心嚢液貯留が各10.0% (1例)でした。

投与中止に至った副作用

30.0% (3例)に認められ、その内訳は浮腫^{*1)}が20.0% (2例)、食欲減退が10.0% (1例)でした。

死亡に至った副作用

本試験において認められませんでした。

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2)低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

*3)好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

国際共同第Ib/II相試験 (SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート^{5,6)}

■ 副作用

安全性解析対象集団 (SAS) 84例における本剤に関連した有害事象 (以下、副作用) 発現率は97.6% (82例) でした。主な副作用 (発現率20%以上) は浮腫^{*1)} 79.8% (67例)、低アルブミン血症^{*2)} 38.1% (32例)、食欲減退、頭痛各32.1% (27例)、悪心28.6% (24例)、血中ビリルビン増加^{*3)} 27.4% (23例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加26.2% (22例)、嘔吐23.8% (20例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加21.4% (18例) でした。

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
全副作用	82 (97.6%)	45 (53.6%)
血液およびリンパ系障害	31 (36.9%)	7 (8.3%)
貧血	14 (16.7%)	3 (3.6%)
白血球減少症 ^{*4)}	13 (15.5%)	1 (1.2%)
好中球減少症 ^{*5)}	12 (14.3%)	4 (4.8%)
血小板減少症 ^{*6)}	12 (14.3%)	0
心臓障害	23 (27.4%)	2 (2.4%)
洞性頻脈	7 (8.3%)	0
不整脈	6 (7.1%)	0
動悸	3 (3.6%)	0
上室性期外収縮	3 (3.6%)	0
心筋虚血	2 (2.4%)	0
心嚢液貯留	2 (2.4%)	1 (1.2%)
頻脈	2 (2.4%)	0
急性左室不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)
冠動脈硬化症	1 (1.2%)	0
上室性頻脈	1 (1.2%)	0
心室性期外収縮	1 (1.2%)	0
耳および迷路障害	4 (4.8%)	1 (1.2%)
耳鳴	2 (2.4%)	0
聴力低下	1 (1.2%)	0
回転性めまい	1 (1.2%)	1 (1.2%)
眼障害	1 (1.2%)	0
白内障	1 (1.2%)	0
胃腸障害	48 (57.1%)	3 (3.6%)
悪心	24 (28.6%)	1 (1.2%)

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
嘔吐	20 (23.8%)	1 (1.2%)
便秘	11 (13.1%)	0
上腹部痛	7 (8.3%)	0
腹部膨満	5 (6.0%)	0
腹部不快感	2 (2.4%)	0
下痢	2 (2.4%)	0
胃腸障害	2 (2.4%)	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.4%)	0
腹痛	1 (1.2%)	0
腹壁浮腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)
腹水	1 (1.2%)	1 (1.2%)
口内乾燥	1 (1.2%)	0
消化不良	1 (1.2%)	0
心窩部不快感	1 (1.2%)	0
歯肉痛	1 (1.2%)	0
免疫性腸炎	1 (1.2%)	0
口内炎	1 (1.2%)	0
歯痛	1 (1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	71 (84.5%)	25 (29.8%)
浮腫 ^{*1)}	67 (79.8%)	18 (21.4%)
疲労 ^{*7)}	14 (16.7%)	3 (3.6%)
倦怠感	7 (8.3%)	1 (1.2%)
死亡	3 (3.6%)	3 (3.6%)
疼痛	1 (1.2%)	0
発熱	1 (1.2%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
温度変化不耐症	1 (1.2%)	0
肝胆道系障害	5 (6.0%)	1 (1.2%)
肝機能異常	4 (4.8%)	1 (1.2%)
肝損傷	1 (1.2%)	0
感染症および寄生虫症	11 (13.1%)	4 (4.8%)
尿路感染	4 (4.8%)	0
肺炎	3 (3.6%)	2 (2.4%)
結膜炎	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	1 (1.2%)
皮膚真菌感染	1 (1.2%)	0
帯状疱疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)
臨床検査	52 (61.9%)	8 (9.5%)
血中ビリルビン増加 ^{*3)}	23 (27.4%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (26.2%)	1 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (21.4%)	1 (1.2%)
血中クレアチニン増加	11 (13.1%)	0
心電図QT延長	8 (9.5%)	3 (3.6%)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.3%)	1 (1.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (8.3%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (8.3%)	0
体重減少	7 (8.3%)	1 (1.2%)
血中尿素増加	5 (6.0%)	0
体重増加	4 (4.8%)	0
血中リン減少	3 (3.6%)	0
リパーゼ増加	3 (3.6%)	0
リンパ球数減少	3 (3.6%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	2 (2.4%)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.4%)	0
心電図T波異常	2 (2.4%)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1 (1.2%)	0
アミラーゼ増加	1 (1.2%)	0
尿中ビリルビン陽性	1 (1.2%)	0
血中ブドウ糖増加	1 (1.2%)	0
血中尿酸増加	1 (1.2%)	0
心電図ST部分異常	1 (1.2%)	0
ヘモグロビン減少	1 (1.2%)	0
ヘモグロビン増加	1 (1.2%)	0
リポ蛋白増加	1 (1.2%)	0
リンパ球百分率減少	1 (1.2%)	0
磁気共鳴画像異常	1 (1.2%)	0
頭部磁気共鳴画像異常	1 (1.2%)	0
総胆汁酸増加	1 (1.2%)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (1.2%)	1 (1.2%)
トロポニンT増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)
尿潜血陽性	1 (1.2%)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1 (1.2%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害	56 (66.7%)	7 (8.3%)
低アルブミン血症 ^{*2)}	32 (38.1%)	0
食欲減退	27 (32.1%)	1 (1.2%)
高血糖	15 (17.9%)	0
低カリウム血症	13 (15.5%)	3 (3.6%)
高尿酸血症	12 (14.3%)	0

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧CTCAE v5.0.3
のGrade分類

主要文献

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
低ナトリウム血症	12(14.3%)	3(3.6%)
低カルシウム血症	10(11.9%)	0
低クロール血症	4(4.8%)	0
脂質代謝障害	4(4.8%)	0
高カリウム血症	2(2.4%)	0
高脂血症	2(2.4%)	0
低リン血症	2(2.4%)	0
低マグネシウム血症	1(1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	22(26.2%)	3(3.6%)
四肢痛	10(11.9%)	0
背部痛	8(9.5%)	2(2.4%)
筋肉痛	4(4.8%)	1(1.2%)
筋力低下	2(2.4%)	0
関節痛	1(1.2%)	0
筋膜炎	1(1.2%)	0
筋痙縮	1(1.2%)	0
頸部痛	1(1.2%)	0
神経系障害	35(41.7%)	3(3.6%)
頭痛	27(32.1%)	2(2.4%)
浮動性めまい	8(9.5%)	0
味覚不全	3(3.6%)	0
傾眠	3(3.6%)	0
感覚鈍麻	2(2.4%)	0
脳梗塞	1(1.2%)	0
嗅覚錯誤	1(1.2%)	0
可逆性後白質脳症症候群	1(1.2%)	0
会話障害	1(1.2%)	1(1.2%)
振戦	1(1.2%)	0
精神障害	9(10.7%)	0
不眠症	7(8.3%)	0
不安	1(1.2%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
睡眠の質低下	1(1.2%)	0
睡眠障害	1(1.2%)	0
腎および尿路障害	11(13.1%)	0
蛋白尿 ^{*8)}	9(10.7%)	0
糖尿	1(1.2%)	0
腎不全	1(1.2%)	0
腎機能障害	1(1.2%)	0
尿失禁	1(1.2%)	0
生殖系および乳房障害	5(6.0%)	0
女性化乳房	2(2.4%)	0
乳房過形成	1(1.2%)	0
乳頭痛	1(1.2%)	0
陰出血	1(1.2%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18(21.4%)	5(6.0%)
胸水	8(9.5%)	3(3.6%)
呼吸困難	5(6.0%)	1(1.2%)
咳嗽	3(3.6%)	0
咯血	3(3.6%)	0
しゃっくり	1(1.2%)	0
間質性肺疾患	1(1.2%)	1(1.2%)
口腔咽頭痛	1(1.2%)	0
湿性咳嗽	1(1.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	24(28.6%)	4(4.8%)
発疹	10(11.9%)	2(2.4%)
脱毛症	4(4.8%)	0
皮膚乾燥	2(2.4%)	0
多汗症	2(2.4%)	0
寝汗	2(2.4%)	0
アレルギー性皮膚炎	1(1.2%)	0
紅斑	1(1.2%)	0
毛質異常	1(1.2%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)
蕁麻疹	1 (1.2%)	0

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1) 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2) 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

*3) 血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加

*4) 白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少

*5) 好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

*6) 血小板減少症：血小板減少症、血小板数減少

*7) 疲労：疲労、無力症

*8) 蛋白尿：蛋白尿、尿中蛋白陽性、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性

MedDRA ver. 24.0	発現例数 (%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
血管障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)
高血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0に
よるGrade分類

主要文献

■ 減量に至った副作用

減量に至った副作用は84例中31例(36.9%)に認められ、そのうちGrade 3以上は28例(33.3%)でした。

主な副作用(2例以上に発現)として、浮腫^{*1)}19例(22.6%)、疲労^{*2)}3例(3.6%)、発疹及び背部痛が各2例(2.4%)認められました。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
減量に至った副作用	31(36.9%)	28(33.3%)
血液およびリンパ系障害	1(1.2%)	1(1.2%)
好中球減少症 ^{*3)}	1(1.2%)	1(1.2%)
心臓障害	1(1.2%)	1(1.2%)
心嚢液貯留	1(1.2%)	1(1.2%)
胃腸障害	4(4.8%)	1(1.2%)
腹部膨満	1(1.2%)	0
上腹部痛	1(1.2%)	0
腹壁浮腫	1(1.2%)	1(1.2%)
口内炎	1(1.2%)	0
嘔吐	1(1.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20(23.8%)	17(20.2%)
浮腫 ^{*1)}	19(22.6%)	13(15.5%)
疲労 ^{*2)}	3(3.6%)	3(3.6%)
倦怠感	1(1.2%)	1(1.2%)
肝胆道系障害	1(1.2%)	1(1.2%)
肝機能異常	1(1.2%)	1(1.2%)
感染症および寄生虫症	1(1.2%)	1(1.2%)
丹毒	1(1.2%)	1(1.2%)
臨床検査	4(4.8%)	4(4.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2%)	1(1.2%)

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2%)	1(1.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2%)	1(1.2%)
心電図QT延長	1(1.2%)	1(1.2%)
トランスアミナーゼ上昇	1(1.2%)	1(1.2%)
代謝および栄養障害	1(1.2%)	1(1.2%)
低ナトリウム血症	1(1.2%)	1(1.2%)
筋骨格系および結合組織障害	2(2.4%)	2(2.4%)
背部痛	2(2.4%)	2(2.4%)
神経系障害	2(2.4%)	2(2.4%)
頭痛	1(1.2%)	1(1.2%)
会話障害	1(1.2%)	1(1.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(1.2%)	1(1.2%)
胸水	1(1.2%)	1(1.2%)
皮膚および皮下組織障害	4(4.8%)	4(4.8%)
発疹	2(2.4%)	2(2.4%)
そう痒症	1(1.2%)	1(1.2%)
斑状丘疹状皮疹	1(1.2%)	1(1.2%)
血管障害	1(1.2%)	1(1.2%)
高血圧	1(1.2%)	1(1.2%)

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2)疲労：疲労、無力症

*3)好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

■ 休薬に至った副作用

休薬に至った副作用は84例中29例(34.5%)に認められ、そのうちGrade 3以上は12例(14.3%)でした。
主な副作用(3%以上)として、浮腫^{*1)}10例(11.9%)、好中球減少症^{*2)}4例(4.8%)、嘔吐、頭痛及び胸水が各3例(3.6%)認められました。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
休薬に至った副作用	29(34.5%)	12(14.3%)
血液およびリンパ系障害	4(4.8%)	4(4.8%)
好中球減少症 ^{*2)}	4(4.8%)	4(4.8%)
白血球減少症 ^{*3)}	2(2.4%)	1(1.2%)
胃腸障害	8(9.5%)	3(3.6%)
嘔吐	3(3.6%)	1(1.2%)
悪心	2(2.4%)	1(1.2%)
腹水	1(1.2%)	1(1.2%)
下痢	1(1.2%)	0
胃腸障害	1(1.2%)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	11(13.1%)	4(4.8%)
浮腫 ^{*1)}	10(11.9%)	4(4.8%)
疼痛	1(1.2%)	0
臨床検査	6(7.1%)	2(2.4%)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1(1.2%)	0
血中ビリルビン増加 ^{*4)}	1(1.2%)	0
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	1(1.2%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
心電図QT延長	1(1.2%)	1(1.2%)
リパーゼ増加	1(1.2%)	0
トロポニンT増加	1(1.2%)	1(1.2%)
代謝および栄養障害	5(6.0%)	2(2.4%)
低アルブミン血症 ^{*5)}	2(2.4%)	0
食欲減退	1(1.2%)	0
低カリウム血症	1(1.2%)	1(1.2%)
低ナトリウム血症	1(1.2%)	1(1.2%)
筋骨格系および 結合組織障害	1(1.2%)	0
背部痛	1(1.2%)	0
神経系障害	3(3.6%)	0
頭痛	3(3.6%)	0
腎および尿路障害	1(1.2%)	0
蛋白尿 ^{*6)}	1(1.2%)	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	4(4.8%)	2(2.4%)
胸水	3(3.6%)	2(2.4%)
呼吸困難	1(1.2%)	0

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1) 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2) 好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

*3) 白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少

*4) 血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加

*5) 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

*6) 蛋白尿：蛋白尿、尿中蛋白陽性、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性

■ 投与中止に至った副作用

投与中止に至った副作用は84例中7例(8.3%)に認められ、そのうちGrade 3以上は5例(6.0%)でした。
主な副作用(2例以上)として、浮腫^{*1)}4例(4.8%)が認められました。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
投与中止に至った副作用	7 (8.3%)	5 (6.0%)
心臓障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)
急性左室不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.8%)	3 (3.6%)
浮腫 ^{*1)}	4 (4.8%)	3 (3.6%)
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	1 (1.2%)
肺炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)
臨床検査	1 (1.2%)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)
食欲減退	1 (1.2%)	1 (1.2%)

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1) 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験) 第II相パート：日本人^{5,6)}

■ 副作用(日本人)

副作用は10例中10例(100.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は7例(70.0%)でした。

主な副作用(発現例数2例以上)は浮腫^{*1)} 90.0%(9例)、悪心60.0%(6例)、倦怠感、頭痛、発疹が各50.0%(5例)、食欲減退40.0%(4例)、味覚不全、胸水が各30.0%(3例)、低アルブミン血症^{*2)}、好中球減少症^{*3)}が各20.0%(2例)でした。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
全副作用	10(100.0%)	7(70.0%)
血液およびリンパ系障害	2(20.0%)	0
好中球減少症 ^{*3)}	2(20.0%)	0
白血球減少症 ^{*4)}	1(10.0%)	0
心臓障害	1(10.0%)	1(10.0%)
心嚢液貯留	1(10.0%)	1(10.0%)
胃腸障害	7(70.0%)	1(10.0%)
悪心	6(60.0%)	1(10.0%)
腹部膨満	1(10.0%)	0
腹痛	1(10.0%)	0
上部腹痛	1(10.0%)	0
便秘	1(10.0%)	0
心窩部不快感	1(10.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1(10.0%)	0
免疫性腸炎	1(10.0%)	0
口内炎	1(10.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9(90.0%)	3(30.0%)
浮腫 ^{*1)}	9(90.0%)	2(20.0%)
倦怠感	5(50.0%)	1(10.0%)
発熱	1(10.0%)	0
臨床検査	3(30.0%)	1(10.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(10.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(10.0%)	1(10.0%)
心電図QT延長	1(10.0%)	0

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
代謝および栄養障害	5(50.0%)	1(10.0%)
食欲減退	4(40.0%)	1(10.0%)
低アルブミン血症 ^{*2)}	2(20.0%)	0
高尿酸血症	1(10.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	2(20.0%)	0
筋肉痛	1(10.0%)	0
頸部痛	1(10.0%)	0
神経系障害	5(50.0%)	0
頭痛	5(50.0%)	0
味覚不全	3(30.0%)	0
嗅覚錯誤	1(10.0%)	0
生殖系および乳房障害	2(20.0%)	0
女性化乳房	1(10.0%)	0
乳頭痛	1(10.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(40.0%)	0
胸水	3(30.0%)	0
呼吸困難	1(10.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	7(70.0%)	2(20.0%)
発疹	5(50.0%)	1(10.0%)
皮膚乾燥	1(10.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1(10.0%)	1(10.0%)
蕁麻疹	1(10.0%)	0

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1) 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

*2) 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

*3) 好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少

*4) 白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少

■ 減量に至った副作用(日本人)

減量に至った副作用は10例中6例(60.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は5例(50.0%)でした。
主な副作用(2例以上)として、浮腫^{*1)}4例(40.0%)が認められました。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
減量に至った副作用	6(60.0%)	5(50.0%)
心臓障害	1(10.0%)	1(10.0%)
心嚢液貯留	1(10.0%)	1(10.0%)
胃腸障害	1(10.0%)	0
口内炎	1(10.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4(40.0%)	2(20.0%)
浮腫 ^{*1)}	4(40.0%)	1(10.0%)
倦怠感	1(10.0%)	1(10.0%)
臨床検査	1(10.0%)	1(10.0%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(10.0%)	1(10.0%)
皮膚および皮下組織障害	2(20.0%)	2(20.0%)
発疹	1(10.0%)	1(10.0%)
斑状丘疹状皮疹	1(10.0%)	1(10.0%)

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

■ 休薬に至った副作用(日本人)

休薬に至った副作用は10例中2例(20.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は2例(20.0%)でした。内訳は以下の通りでした。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
休薬に至った副作用	2(20.0%)	2(20.0%)
胃腸障害	1(10.0%)	1(10.0%)
悪心	1(10.0%)	1(10.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(10.0%)	1(10.0%)
浮腫 ^{*1)}	1(10.0%)	1(10.0%)

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

■ 投与中止に至った副作用(日本人)

投与中止に至った副作用は10例中3例(30.0%)に認められ、そのうちGrade 3以上は3例(30.0%)でした。内訳は以下の通りでした。

MedDRA ver. 24.0	発現例数(%)	
器官別大分類/基本語	全Grade	≥Grade 3
投与中止に至った副作用	3(30.0%)	3(30.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2(20.0%)	2(20.0%)
浮腫 ^{*1)}	2(20.0%)	2(20.0%)
代謝および栄養障害	1(10.0%)	1(10.0%)
食欲減退	1(10.0%)	1(10.0%)

GradeはCTCAE v5.0に準じる

*1)浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0に
よるGrade分類

主要文献

CTCAE v5.0によるGrade分類

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版抜粋

心臓障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心嚢液貯留/ Pericardial effusion	-	症状がない少量 から中等量の心 嚢液貯留	生理機能に影響 する心嚢液貯留	生命を脅かす； 緊急処置を要す る	死亡
【定義】心嚢内の液体貯留。多くは炎症による					

眼障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
眼窩周囲浮腫/ Periorbital edema	軟らかいまたは非 圧痕性浮腫	硬結があるまた は圧痕性の浮 腫；局所的治療 を要する	視覚障害を伴う 浮腫；眼圧の上 昇、緑内障または 網膜の出血；視 神経炎；利尿薬 を要する；外科 的処置を要する	-	-
【定義】過剰な水分貯留による眼窩周囲の浮腫					

胃腸障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
腹水/Ascites	症状がない；臨 床所見または検 査所見のみ；治 療を要さない	症状がある；内 科的治療を要す る	高度の症状；侵 襲的治療を要す る	生命を脅かす； 緊急の外科的処 置を要する	死亡
【定義】腹腔内の漿液性または血性の液体貯留					

一般・全身障害および投与部位の状態

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
顔面浮腫/ Edema face	顔面に限局する 浮腫	顔面に限局する 中等度の浮腫； 身の回り以外の 日常生活動作の 制限	高度の腫脹；身 の回りの日常生 活動作の制限	-	-
【定義】顔面組織への過剰な水分貯留による腫脹					
全身性浮腫/ Generalized edema	診察で明らか； 1+の圧痕浮腫	身の回り以外の 日常生活動作に 支障がある；内 服治療を要する	身の回りの日常 生活動作に支障 がある；静脈内 投与による治療 を要する；皮膚 の離開	生命を脅かす	-
【定義】皮膚を含む体組織に水分が貯留している状態					
限局性浮腫/ Localized edema	限局性で障害や 機能低下を伴わ ない	中等度の限局性 浮腫で治療を要 する；身の回り 以外の日常生活 動作の制限	高度の限局性浮 腫で治療を要す る；身の回りの 日常生活動作の 制限	-	-
【定義】特定の解剖学的部位における過剰な水分貯留による腫脹					

臨床検査

CTCAE v5.0 Term		Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ Alanine aminotransferase increased	ベースラインが基準範囲内の場合	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
	ベースラインが異常値の場合	1.5-3.0×ベースライン	>3.0-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン	
	【定義】臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALTまたはsGPT)レベルが上昇					
アルカリホスファターゼ増加/ Alkaline phosphatase increased	ベースラインが基準範囲内の場合	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
	ベースラインが異常値の場合	2.0-2.5×ベースライン	>2.5-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン	
	【定義】臨床検査にて血中アルカリホスファターゼレベルが上昇					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ Aspartate aminotransferase increased	ベースラインが基準範囲内の場合	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
	ベースラインが異常値の場合	1.5-3.0×ベースライン	>3.0-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン	
	【定義】臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはsGOT)レベルが上昇					
血中ビリルビン増加/ Blood bilirubin increased	ベースラインが基準範囲内の場合	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	-
	ベースラインが異常値の場合	>1.0-1.5×ベースライン	>1.5-3.0×ベースライン	>3.0-10.0×ベースライン	>10.0×ベースライン	
	【定義】臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連					
クレアチニン増加/ Creatinine increased		>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	-
		【定義】臨床検査にて生体試料のクレアチニンレベルが上昇				
心電図QT補正間隔延長/ Electrocardiogram QT corrected interval prolonged		平均QTc 450-480ms	平均QTc 481-500ms	平均QTc ≥501ms ; ベースラインから>60msの変化	Torsade de pointes ; 多型性心室頻拍 ; 重篤な不整脈の徴候/症状	-
		【定義】QT補正間隔延長を特徴とする心臓のリズム障害				
GGT増加/ GGT increased	ベースラインが基準範囲内の場合	>ULN-2.5×ULN	>2.5-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	-
	ベースラインが異常値の場合	2.0-2.5×ベースライン	>2.5-5.0×ベースライン	>5.0-20.0×ベースライン	>20.0×ベースライン	
	【定義】臨床検査にて血中γ-グルタミルトランスフェラーゼレベルが上昇。GGT(γ-グルタミルトランスフェラーゼ)はγ-グルタミンペプチドを他のペプチドやアミノ酸、水に変換するγ-グルタミルグループに対する酵素					

ULN, 施設基準値上限

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

CTCAE v5.0 4th Grade分類

主要文献

代謝および栄養障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低アルブミン血症/ Hypoalbuminemia	<LLN-3g/dL ; <LLN-30g/L	<3-2g/dL ; <30-20g/L	<2g/dL ; <20g/L	生命を脅かす ; 緊急処置を要する	死亡
【定義】臨床検査にて血中アルブミン濃度が低下					

神経系障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
頭痛/Headache	軽度の疼痛	中等度の疼痛 ; 身の回り以外の 日常生活動作の 制限	高度の疼痛 ; 身 の回りの日常生 活動作の制限	-	-
【定義】神経の支配領域に限局しない頭部の様々な部位の著しい不快感					

腎および尿路障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
急性腎障害/ Acute kidney injury	-	-	入院を要する	生命を脅かす ; 人工透析を要する	死亡
【定義】急性(2週間以内)の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される					
慢性腎臓病/ Chronic kidney disease	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<LLN-60mL/min/1.73m ² または尿蛋白/クレアチニン比>0.5	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが59-30mL/min/1.73m ²	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<30-15mL/min/1.73m ²	GFR推定値またはクレアチニンクリアランスが<15mL/min/1.73m ² ; 人工透析/腎移植を要する	死亡
【定義】腎機能の段階的かつ通常は永久的な低下により腎不全に至る病態					
蛋白尿/Proteinuria	蛋白尿1+ ; 尿蛋白≥ULN-<1.0g/24時間	成人 : 蛋白尿2+ ~ 3+ ; 尿蛋白1.0-<3.5g/24時間 ; 小児 : 尿蛋白/クレアチニン比0.5-1.9	成人 : 尿蛋白≥3.5g/24時間 ; 蛋白尿4+ 小児 : 尿蛋白/クレアチニン比>1.9	-	-
【定義】臨床検査で尿中に過剰に蛋白が認められる状態。主にアルブミンであるが、グロブリンも含まれる					
腎および尿路障害、 その他(具体的に記載)/ Renal and urinary disorders-Other, specify	症状がない, または軽度の症状 ; 臨床所見または検査所見のみ ; 治療を要さない	中等症 ; 最小限 / 局所的 / 非侵襲的治療を要する ; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない ; 入院または入院期間の延長を要する ; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす ; 緊急処置を要する	死亡

生殖系および乳房障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
性器浮腫/ Genital edema	軽度の腫脹または解剖学的構造が不明瞭になっていることが注意深い診察でわかる	解剖学的構造が不明瞭になっていることが診察で容易にわかる；皮膚の皺の消失；解剖学的な輪郭の異常が容易にわかる	リンパ漏；解剖学的な輪郭の異常が著明である；身の回りの日常生活動作の制限	-	-
【定義】生殖器の過剰な水分貯留による腫脹					

呼吸器、胸郭および縦隔障害

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
胸水/ Pleural effusion	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；治療を要する（例：利尿薬/胸腔穿刺を要する）	症状があり呼吸障害と低酸素症を伴う；外科的処置を要する（胸腔ドレナージ/胸膜癒着術）	生命を脅かす呼吸障害/循環動態の悪化；気管内挿管や緊急処置を要する	死亡
【定義】胸腔内滲出液の増加。息切れ、咳、著しい胸部の不快感を伴う					

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその家族への治療説明

投与にあたっての注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現状況一覧

CTCAE v5.0 主要Grade分類

主要文献

主要文献

- 1) Ai J, et al.: Mol Cancer Ther., 2018. 17(4), 751-762.
- 2) 薬効薬理試験(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.6.2.2)
- 3) Drilon A.: Clin Cancer Res., 2016. 22(12), 2832-2834.
- 4) Wang C and Lu X.: J Med Chem., 2023. 66(12), 7670-7697.
- 5) 国際共同第Ib/II相試験(SCC244-108/GLORY試験)第II相パート(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.3.3.2、2.7.4、2.7.6.5.2) [承認時評価資料]
- 6) Yu Y, et al.: eClinicalMedicine., 2023. 59, 101952.
- 7) 生殖発生毒性試験(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.4.4.3)
- 8) 過量投与(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.4.5.5)
- 9) SCC244-102試験(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.2.2.3) [承認時評価資料]
- 10) SCC244-106試験(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.2.2.4) [承認時評価資料]
- 11) 外的要因(承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.2.4.3)
- 12) 臨床薬理試験(SCC244-PPK試験) (承認年月日：2024年6月24日、CTD 2.7.2.3.1)

治療の流れ

投与患者の選択

患者又はその
家族への治療説明

投与にあたっての
注意事項

副作用とその対策

Q & A

臨床成績

副作用発現
状況一覧

CTCAE v5.0.3
40% Grade分類

主要文献

*2024年9月改訂(第2版)
2024年6月作成(第1版)

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤

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)

ハイイタン錠 50mg
HAIYITAN® tablets
グマロンチニブ水和物錠

薬価基準収載

日本標準商品分類番号	874291
	ハイイタン錠50mg
承認番号	30600AMX00158000
販売開始年月	2024年10月
貯法: 室温保存 有効期間: 36ヵ月	

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 本剤の投与により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、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。[8.1、9.1.1、11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイイタン錠50mg
有効成分	1錠中グマロンチニブ水和物51.95mg(グマロンチニブとして50mg)
添加剤	ヒプロメロースフタル酸エステル、コポビドン、ステアリン酸ポリオキシル40、軽質無水ケイ酸、クエン酸水和物、クロスポビドン、三酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	ハイイタン錠50mg		
性状	淡赤褐色～淡赤色のカプセル形の錠剤		
外形	表面	裏面	側面
大きさ・質量	直径(mm)	厚さ(mm)	質量(mg)
	長径 17.2 短径 7.2	6.3	620.0
識別コード	244		

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

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 本剤の術前・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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。[16.2.1参照]
- 7.3 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。

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	1回投与量
通常投与量	300mg
1段階減量	250mg
2段階減量	200mg
3段階減量	150mg
中止	150mg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	程度 ^{注)}	処置
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2の血中ビリルビン増加	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できる。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できる。
	Grade 3の血中ビリルビン増加、AST又はALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
浮腫	Grade 2かつ対症療法により回復しない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。3～5日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開できる。同一用量で再開後に再度Grade 2に悪化した場合は、1段階減量する。3～5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できる。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3又は4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注) GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

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、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。[11.1.3参照]
- 8.3 QT間隔延長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

に心電図及び電解質検査(カリウム、マグネシウム、カルシウム等)を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正すること。[9.1.2、11.1.4参照]

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又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。[8.3、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に代謝により体内から消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度(総ビリルビンが基準値上限の3倍超)の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

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。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍で、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格の成長遅延、奇形、又は変異の増加が報告されている。[9.4、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]

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。

10. 相互作用

本剤は、多剤及び毒素排出タンパク質1(MATE1)並びにMATE2-Kに対する阻害作用を示す。

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
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メホルミン等 [16.7.1参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

間質性肺疾患(1.2%)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、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留

浮腫(79.8%)、低アルブミン血症(38.1%)、胸水(9.5%)、心嚢液貯留(2.4%)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。

11.1.3 肝機能障害

血中ビリルビン増加(27.4%)、ALT増加(26.2%)、AST増加(21.4%)、ALP増加(8.3%)、γ-GTP増加(8.3%)、肝機能異常(4.8%)、肝損傷(1.2%)等の肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 QT間隔延長(9.5%)

[8.3、9.1.2参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	倦怠感
代謝及び栄養障害	食欲減退(32.1%)、高血糖、低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症	
臨床検査		洞性頻脈、体重減少、不整脈、血中尿素増加
胃腸障害	悪心(28.6%)、嘔吐(23.8%)、便秘	上腹部痛、腹部膨満
血液及びリンパ系障害	貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加、蛋白尿	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	背部痛、筋肉痛
精神障害		不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
神経系障害	頭痛(32.1%)	浮動性めまい

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

PTP包装:24錠(8錠×3)

* 25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2025年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。

詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。

