

審議結果報告書

令和6年5月29日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] ハイイーター錠50mg
[一般名] グマロンチニブ水和物
[申請者名] 海和製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日

[審議結果]

令和6年5月24日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

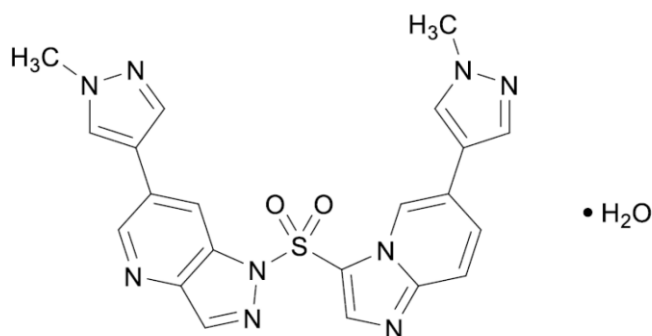
令和6年5月14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ハイイータン錠 50 mg
[一般名] グマロンチニブ水和物
[申請者] 海和製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日
[剤形・含量] 1錠中にグマロンチニブ水和物 51.95 mg (グマロンチニブとして 50 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₂₁H₁₇N₉O₂S · H₂O

分子量： 477.50

化学名：

(日本名) 6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)-1-[6-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-3-スルホニル]-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン 一水和物

(英名) 6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-sulfonyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine monohydrate

- [特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

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

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害について、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

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

[用法及び用量]

通常、成人にはグマロンチニブとして 1 回 300 mg 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。

[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。

審査報告(1)

令和6年3月29日

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

申請品目

[販売名] ハイイーター錠 50 mg
[一般名] グマロンチニブ水和物
[申請者] 海和製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日
[剤形・含量] 1錠中にグマロンチニブ水和物 51.95 mg (グマロンチニブとして 50 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

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

[申請時の用法・用量]

通常、成人にはグマロンチニブとして1回 300 mg 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	26
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	54
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	54

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

METは、受容体型チロシンキナーゼであり、胚形成、器官形成、組織損傷修復等に関与している (Nat Rev Drug Discov 2008; 7: 504-16 等)。MET 遺伝子に変異 (METex14 スキッピング変異) が生じると、スプライシング時にエクソン 14 が欠損した mRNA が産生される。当該 mRNA から翻訳される MET の変異タンパクは、タンパク分解が抑制され、細胞内に蓄積することにより、下流のシグナル伝達経路を活性化し、細胞増殖の亢進等を引き起こすと考えられている (J Natl Cancer Inst 2017; 109: 1-12 等)。また、当該変異タンパクは、発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Cancer Res 2017; 77: 4498-505 等)。

本薬は、中国 Haihe Biopharma 社により創製された MET のチロシンキナーゼを阻害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分子のリン酸化を阻害することにより、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、中国 Haihe Biopharma 社により、2017 年 9 月から切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験 (101 試験) が実施された。その後、同社により、2019 年 8 月から METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) が実施された。

なお、2024 年 2 月時点において、本薬は METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に関する効能・効果にて、中国のみで承認されている。

本邦においては、中国 Haihe Biopharma 社により、20●●年 ●●月から進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験 (102 試験) が実施された。また、20●●年 ●●月から GLORY 試験の第 II 相パートへの患者登録が開始された。

今般、GLORY 試験の第 II 相パートを主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬はほぼ白色～白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、酸解離定数及び比旋光度について検討された。原薬には、少なくとも2種類の結晶形 (A 型 (一水和物) 及び B 型 (●●●●)) が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 A 型のみが生成され、安定性試験において結晶形 A 型は変化しないことが確認された。

原薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸光度測定法、IR、NMR (¹H-及び ¹³C-NMR) 及び MS により確認された。

2.1.2 製造方法

原薬は¹⁾、²⁾ 及び³⁾ を出発物質として合成される。

重要工程として、⁴⁾ と⁵⁾ の⁶⁾ 及び⁷⁾ と⁸⁾ による⁹⁾ を行う工程、¹⁰⁾ の精製工程並びに原薬の乾燥工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR 及び HPLC）、粉末 X 線回折、純度試験（塩化物、硫酸塩、類縁物質（HPLC）、パラジウム（誘導結合プラズマ発光分光分析法）及び残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、粒子径分布、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ラミネート袋（ ¹¹⁾ ）	36 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40℃	75%RH	（ ¹²⁾ ）＋紙製ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋及びラミネート袋（¹³⁾）に入れ、これを紙製ファイバードラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は¹⁴⁾ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 51.95 mg（グマロンチニブとして 50 mg）含有する即放性の素錠である。製剤には、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、三二酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム及びラウリル硫酸ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は前処理、予備混合、¹⁵⁾、粉碎・篩過、最終混合、打錠、包装及び検査・保管からなる工程により製造される。なお、予備混合、¹⁶⁾、粉碎・篩過、最終混合、打錠及び包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 2）。

- CQA の特定

1)

2)

3)

4)

5)

- 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく CPP の特定

表 2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
外観	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
分解生成物*	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
██████████	製造方法、規格及び試験方法
微生物学的品質	製造方法、規格及び試験方法

* : ██████████

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定、HPLC）、██████████、純度試験（類縁物質（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、水分、溶出性（HPLC）、██████████（██████████）、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 3 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 3 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	ブリスター包装	36 カ月
加速試験	実生産スケール： 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ブリスター ██████████ ██████████ に包装して室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は ██████████ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

2.R.1 新添加剤について

製剤には、経口投与における使用前例量を超える新添加剤である添加剤A*が含有されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、製剤に使用する添加剤A*は日本薬局方適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

申請者は、添加剤A*について、以下の点を踏まえ、安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える、と説明している。

- 米国において承認されている[]製剤において、本薬における添加剤A*の一日最大使用量を超える[] mg までの使用実績があり、安全性が確認されていること
- イヌを用いた本薬の [] 反復投与毒性試験において、有効成分を含まないプラセボ製剤投与群で添加剤A*の1日最大使用量の2倍の用量まで異常所見が認められなかったこと（5.2 参照）

機構は、新添加剤の安全性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物のグマロンチニブ量として記載する。また、溶媒として、[]及び[]の混合液が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-3）

ヒト MET ファミリー（MET 及び RON）並びにヒト AXL、TYRO3 及び MER⁶⁾（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は表 4 のとおりであった。

表 4 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの阻害作用

キナーゼ	n	IC ₅₀ (nmol/L)		
		本薬	カプマチニブ	クリゾチニブ
MET	3	0.5±0.1	0.3、0.2*	1.4、1.8*
RON	2	>1,000、>1,000	>1,000、>1,000	4.5、7.4
AXL	2	>1,000、>1,000	>1,000、>1,000	61.8、57.2
TYRO3	2	>1,000、>1,000	>1,000、>1,000	>100、>100
MER	2	>1,000、>1,000	>1,000、>1,000	>100、>100

平均値±標準偏差（n=2 の場合は個別値）、*：n=2

323 種類のキナーゼ（組換えタンパク）のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量等を指標に検討された。その結果、本薬 1,000 nmol/L の阻害率⁷⁾が 50%以上であったキナーゼは MET、マウス ABL、ABL^{H396P}、ABL^{T315I}、DYRK1A、FAK、FMS^{Y969C}、PYK2、RON、ROS、TRKA、TRKB 及び TRKC であり、その阻害率は表 5 のとおりであった⁸⁾。

⁶⁾ MET と各種キナーゼ（AXL、TYRO3 及び MER）のキナーゼドメインのアミノ酸配列の相同性は、それぞれ 45.9、44.91 及び 47.17%であった。

⁷⁾ 阻害率 (%) = 100 - { (本薬群の平均値) - (無処置群の平均値) } / { (対照 (DMSO) 群の平均値) - (無処置群の平均値) } × 100

⁸⁾ 本薬 100 nmol/L の TRKA 及び TRKC のリン酸化に対する阻害率はそれぞれ 93 及び 51%、並びに本薬 10 nmol/L の MET のリン酸化に対する阻害率は 100%であった。

表5 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害率

キナーゼ	阻害率 (%)	キナーゼ	阻害率 (%)
MET	99	PYK2	78
マウス ABL	57	RON	51
ABL ^{H396P} *1	51	ROS	91
ABL ^{T315I} *2	79	TRKA	96
DYRK1A	53	TRKB	84
FAK	60	TRKC	88
FMS ^{Y969C} *3	70		

n=1、*1：396 番目のヒスチジンがプロリンに置換、*2：315 番目のスレオニンがイソロイシンに置換、*3：969 番目のチロシンがシステインに置換

ATP 1~625 $\mu\text{mol/L}$ 添加時における、ヒト MET (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、各 ATP 濃度下における本薬の IC₅₀ 値は表 6 のとおりであった。

表6 MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

ATP ($\mu\text{mol/L}$)	IC ₅₀ (nmol/L)
1	0.66, 0.34
5	0.84, 0.78
25	1.57, 3.61
125	4.06, 5.44
625	13.75, 33.33

n=2 (個別値)

ヒト MET (組換えタンパク) のリン酸化に対する M5 (本薬の代謝物である加水分解体) の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、IC₅₀ 値は 10,000 nmol/L 超であった。

3.1.2 MET シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

3.1.2.1 *in vitro*

ヒト NSCLC 由来 EBC-1 細胞株、ヒト胃癌由来 MKN-45 若しくは Hs746T 細胞株、ヒト神経膠腫由来 U87MG 細胞株、又は *TPR-MET*⁹⁾ 融合遺伝子を導入したマウス pro-B 細胞由来 Ba/F3 細胞株を用いて、MET 及び MET の下流シグナル分子 (ERK1/2 及び AKT) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、すべての細胞株において MET、ERK1/2 及び AKT のリン酸化に対する本薬の阻害作用が認められた。

3.1.2.2 *in vivo*

EBC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスに本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg が経口投与され、腫瘍組織における MET 及び MET の下流シグナル分子 (ERK1/2 及び AKT) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、MET、ERK1/2 及び AKT のリン酸化に対する本薬の用量依存的な阻害作用が認められた。

3.1.3 細胞周期停止作用 (CTD 4.2.1.1-1)

EBC-1 細胞株を用いて、本薬の細胞周期停止作用が、PI 染色を指標としてフローサイトメトリー法により検討された。その結果、本薬による G1/S 期での細胞周期停止作用が認められた。

⁹⁾ *TPR* 遺伝子のエクソン 4 と *MET* 遺伝子のエクソンとの融合

3.1.4 腫瘍細胞の遊走及び浸潤に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

ヒト NSCLC 由来 NCI-H441 細胞株を用いて、HGF 刺激による腫瘍細胞の遊走及び浸潤に対する本薬の阻害作用が、遊走又は浸潤した細胞を染色することにより検討された。その結果、本薬による腫瘍細胞の遊走及び浸潤に対する阻害作用が認められた。

イヌ腎臓由来 MDCK 細胞株を用いて、HGF 刺激による腫瘍細胞の分散¹⁰⁾に対する本薬の阻害作用が細胞を染色することにより検討された。その結果、本薬による腫瘍細胞の分散に対する阻害作用が認められた。

MDCK 細胞株を用いて、HGF 刺激による腫瘍細胞の分岐構造の形成に対する本薬の阻害作用が三次元培養することにより検討された。その結果、本薬による腫瘍細胞の分岐構造の形成に対する阻害作用が認められた。

3.1.5 血管新生阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1)

3.1.5.1 *in vitro*

HUVEC を用いて、HGF 刺激による血管新生に対する本薬の阻害作用が、生細胞由来の脱水素酵素活性を指標に検討された。その結果、本薬による血管新生阻害作用が認められ、IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 9.1 及び 8.5 nmol/L であった。

3.1.5.2 *in vivo*

EBC-1 細胞株、ヒト胃癌由来 SNU-5 細胞株又は U87MG 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 例/群) を用いて、MET シグナル経路下流の血管新生因子である IL-8 の血漿中濃度に対する本薬の作用が、ELISA 法により検討された。一定の腫瘍体積¹¹⁾に達した時点から、本薬 2.5、5 又は 10 mg/kg が QD 14 日間経口投与され、血漿中 IL-8 濃度が測定された。その結果、いずれの細胞株を皮下移植したヌードマウスにおいても、対照 (溶媒) 群と比較して、本薬群で統計学的に有意な血漿中 IL-8 濃度の低下が認められた (EBC-1 細胞株:すべての本薬群で p<0.001、SNU-5 細胞株:本薬 5 及び 10 mg/kg 群で p<0.01、U87MG 細胞株:すべての本薬群で p<0.001、いずれも t 検定)。

3.1.6 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.6.1 *in vitro* (CTD 4.2.1.1-1、4.2.1.1-2)

変異型 MET を発現する各種細胞株に対する本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの増殖抑制作用が、SRB 染色による吸光度を指標に検討された。その結果、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの IC₅₀ 値は表 7 のとおりであった。

¹⁰⁾ 原発巣で増殖した腫瘍細胞は細胞の分散性が亢進することにより、浸潤性や転移性を獲得することが報告されている (Nat Rev Drug Discov 2008; 7: 504-16)。

¹¹⁾ EBC-1 細胞株: 130~140 mm³、SNU-5 細胞株: 170~190 mm³、U87MG 細胞株: 約 140 mm³

表7 各種細胞株に対する本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの増殖抑制作用

細胞株	由来	MET	IC ₅₀ (nmol/L)		
			本薬	カプマチニブ	クリゾチニブ
EBC-1	ヒト NSCLC	MET 遺伝子増幅	0.6±0.1	0.3±0.0	35.6±1.1
MKN-45	ヒト胃癌		2.4±0.2	0.2±0.0	32.1±6.6
SNU-5			0.3±0.0	0.2±0.1	15.6±2.6
Hs746T		METex14 スキッピング変異及び MET 遺伝子増幅	0.5、0.7*	0.038、0.042*	—
NIH-3T3	マウス胚線維芽細胞	TPR-MET 融合遺伝子	7.6±0.3	2.3±0.5	115.2±14.2
Ba/F3	マウス pro-B 細胞		2.6±0.2	0.2±0.1	138.9±13.9

平均値±標準偏差 (n=2 の場合は個別値)、n=3、—: 該当なし、*: n=2

3.1.6.2 in vivo

3.1.6.2.1 NSCLC 由来腫瘍組織切片及び細胞株 (CTD 4.2.1.1-1、4.3-34; Mol Cancer Ther 2018; 17: 751-62)

METex14 スキッピング変異及び MET 遺伝子増幅を有する NSCLC 患者由来 LU2503 腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス (8 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 121 mm³ に達した時点から本薬 10 mg/kg が QD 21 日間経口投与され、腫瘍体積が検討された。その結果、TGI¹²⁾ は 107.3% であり、本薬を投与した 4/8 例に腫瘍の完全退縮¹³⁾、4/8 例に腫瘍の部分退縮¹³⁾ が認められた。

MET 遺伝子増幅を有する EBC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 又は 12 例/群) を用いて、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 130~140 mm³ に達した時点から、本薬 2.5、5 若しくは 10 mg/kg、カプマチニブ 15 mg/kg 又はクリゾチニブ 50 mg/kg がそれぞれ QD 14 日間経口投与され、腫瘍体積が検討された。その結果、相対的腫瘍体積¹⁴⁾ 及び T/C 値¹⁵⁾ は表 8 のとおりであった。

表 8 EBC-1 細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用

	n	相対的腫瘍体積	T/C (%)
対照 (溶媒)	12	9.98±4.36	—
本薬 2.5 mg/kg	6	4.27±1.37* ¹	42.78
本薬 5 mg/kg	6	2.21±1.78* ²	22.13
本薬 10 mg/kg	6	0.57±0.38* ²	5.69
カプマチニブ	6	1.64±1.19* ²	16.48
クリゾチニブ	6	0.09±0.14* ²	0.88

*1: 対照群に対して p<0.01 (Student's t 検定)、*2: 対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

3.1.6.2.2 NSCLC 以外の悪性腫瘍由来細胞株 (CTD 4.2.1.1-1)

MET 遺伝子増幅を有する MKN-45 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 又は 12 例/群) を用いて、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 110 mm³ に達した時点から、本薬 2.5、5 若しくは 10 mg/kg、カプマチニブ 15 mg/kg 又はクリゾチニブ 50 mg/kg がそれぞれ QD 21 日間経口投与され、腫瘍体積が検討された。その結果、相対的腫瘍体積¹⁴⁾ 及び T/C 値¹⁵⁾ は表 9 のとおりであった。

¹²⁾ 腫瘍増殖抑制率 (%) = 100 - { (本薬群の試験最終日の腫瘍体積) - (本薬群の試験初日の腫瘍体積) } / { (対照 (溶媒) 群の試験最終日の腫瘍体積) - (対照 (溶媒) 群の試験初日の腫瘍体積) } × 100

¹³⁾ RECIST ver1.1 に基づく判定

¹⁴⁾ 相対的腫瘍体積 = 投与終了時の平均腫瘍体積 / 投与開始時の平均腫瘍体積

¹⁵⁾ T/C (%) = (本薬、カプマチニブ又はクリゾチニブ群の相対的腫瘍体積) / (対照群の相対的腫瘍体積) × 100

表9 MKN-45細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用

	n	相対的腫瘍体積	T/C (%)
対照 (溶媒)	12	10.85±5.01	—
本薬 2.5 mg/kg	6	4.81±3.40*1	44.33
本薬 5 mg/kg	6	1.98±1.09*2	18.25
本薬 10 mg/kg	6	1.05±0.67*2	9.68
カプマチニブ	6	1.70±0.79*2	15.67
クリゾチニブ	6	1.16±0.18*2	10.69

*1: 対照群に対して p<0.05 (Student's t 検定)、*2: 対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

MET 遺伝子増幅を有する SNU-5 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 又は 12 例/群) を用いて、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が 170~190 mm³ に達した時点から本薬 2.5、5 若しくは 10 mg/kg、カプマチニブ 15 mg/kg 又はクリゾチニブ 50 mg/kg が QD 14 日間経口投与され、腫瘍体積が検討された。その結果、相対的腫瘍体積¹⁴⁾ 及び T/C 値¹⁵⁾ は表 10 のとおりであった。

表10 SNU-5細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用

	n	相対的腫瘍体積	T/C (%)
対照 (溶媒)	12	15.27±6.72	—
本薬 2.5 mg/kg	6	7.15±2.85*1	46.79
本薬 5 mg/kg	6	2.36±1.19*2	15.43
本薬 10 mg/kg	6	0.92±0.46*2	6.01
カプマチニブ	6	1.53±0.69*2	10.01
クリゾチニブ	6	0.96±0.55*2	6.30

*1: 対照群に対して p<0.05 (Student's t 検定)、*2: 対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

MET が恒常的に活性化している U87MG 細胞株を皮下移植したヌードマウス (6 又は 12 例/群) を用いて、本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が約 140 mm³ に達した時点から本薬 2.5、5 若しくは 10 mg/kg、カプマチニブ 15 mg/kg 又はクリゾチニブ 50 mg/kg が QD 14 日間経口投与され、腫瘍体積が検討された。その結果、相対的腫瘍体積¹⁴⁾ 及び T/C 値¹⁵⁾ は表 11 のとおりであった。

表11 U87MG細胞株を皮下移植したヌードマウスにおける本薬、カプマチニブ及びクリゾチニブの腫瘍増殖抑制作用

	n	相対的腫瘍体積	T/C (%)
対照 (溶媒)	12	13.27±6.08	—
本薬 2.5 mg/kg	6	1.14±0.81*	10.61
本薬 5 mg/kg	6	0.97±0.47*	7.34
本薬 10 mg/kg	6	0.54±0.20*	4.06
カプマチニブ	6	0.98±0.66*	7.36
クリゾチニブ	6	0.83±0.21*	6.22

*: 対照群に対して p<0.001 (Student's t 検定)

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-2)

ラット (16 例/群) に本薬 2.5、15 又は 100 mg/kg が単回経口投与され、一般状態、行動等に対する本薬の影響が、Irwin 変法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.2 心血管系に及ぼす影響

3.2.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-3)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬①0.06、②0.60、③1.70、④4.86及び⑤10.19 $\mu\text{mol/L}$ の影響が検討された。その結果、本薬によるhERGカリウム電流の阻害率(平均値 \pm 標準誤差、 $n=3$)は、それぞれ① 11.07 ± 4.21 、② 28.91 ± 7.28 、③ 37.94 ± 6.25 、④ 53.27 ± 7.71 及び⑤ $68.93\pm 3.64\%$ であり、 IC_{50} 値は3.30 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.2.2.2 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

イヌ(8例)に本薬2、8及び32 mg/kgが順次単回経口投与され、血圧(収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧)、心拍数及び心電図(PR、QRS、QT及びQTc間隔)に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.2.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3-1)

イヌ(8例)に本薬2、8及び32 mg/kgが順次単回経口投与され、呼吸機能(呼吸数、1回換気量及び分時換気量)に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3 薬力学的薬物相互作用試験 (CTD 4.2.1.4-1)

変異型EGFR(L858R¹⁶⁾)及びMET遺伝子増幅を有するヒトNSCLC患者由来LU0858腫瘍組織片を移植したヌードマウス(8例/群)を用いて、本薬又はオシメルチニブ単独投与及び本薬とオシメルチニブとの併用投与による腫瘍増殖抑制作用が検討された。平均腫瘍体積が138.78 mm^3 に達した時点から、本薬5又は10 mg/kg及びオシメルチニブ30 mg/kgがQD27日間経口投与され、腫瘍体積が算出された。その結果、オシメルチニブ単独群と比較して、すべての本薬単独群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた($p<0.001$ 、Conoverのノンパラメトリック検定)。また、オシメルチニブ単独群及び本薬単独群と比較して、本薬とオシメルチニブとの併用群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた($p<0.001$ 、Conoverのノンパラメトリック検定)。

3.R 機構における審査の概略

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

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

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

MET遺伝子のエクソン14には、METのユビキチン化に関わる重要な部位がコードされており(J Natl Cancer Inst 2017; 109: 1-12)、METex14スキッピング変異が生じると、ユビキチン化を介したタンパク分解が抑制され、METの変異タンパクが細胞内に蓄積することにより、下流のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる(J Natl Cancer Inst 2017; 109:

¹⁶⁾ 858番目のロイシンがアルギニンに置換

1-12 等)。また、下記の点等を考慮すると、METex14 スキッピング変異は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であることが示唆されている。

- METex14 スキッピング変異は、MET を介したシグナル伝達経路を亢進させることに加えて、当該変異と癌抑制遺伝子である *p53* 遺伝子の欠損によって肺腺癌を生じること等から、METex14 スキッピング変異は腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Cancer Res 2017; 77: 4498-505 等)。

MET の ATP 結合ドメインへの結合を競合的に阻害する低分子化合物である本薬 (3.1.1 参照) は、MET 等のリン酸化を阻害し (3.1.1 参照)、下流のシグナル伝達分子 (AKT 及び ERK1/2) のリン酸化を阻害すること (3.1.2 参照) により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

上記の MET ex14 スキッピング変異による発癌等の機序に加えて、本薬は METex14 スキッピング変異等を有する NSCLC 患者由来組織切片を皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示したこと (3.1.6.2.1 参照) 等を考慮すると、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、本薬と本邦において METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に係る効能・効果で承認されている MET 阻害剤であるテポチニブ及びカプマチニブとの薬理学的特性の差異について、現時点では見出されていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、本薬とテポチニブ及びカプマチニブとの間の薬理学的特性の異同を含め、本薬の薬理学的特性に関する知見については、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択の観点から重要となる可能性があることから、今後も検討を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物のグマロンチニブ量として記載する。

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

ラット及びイヌの血漿中の本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われた (定量下限: ラット 3.0 ng/mL、イヌ 5.0 ng/mL)。生体試料中の放射能の定量は、定量的全身オートラジオグラフィ法により行われた (定量下限: 1 nCi/g)。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄ラットに絶食下で本薬 1 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 2、6 若しくは 18 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 12)。本薬の曝露量は、検討された用量範囲において概ね用量に比例して増加した。本薬 2、6 及び 18 mg/kg を経口投与した際の BA は、それぞれ 83.6、76.7 及び 84.9% であった。

表 12 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与経路	投与量 (mg/kg)	性別	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)
静脈内	1	雄	—	—	6.47±0.43	2.38±0.12	2.58±0.18	0.470±0.011
		雌	—	—	8.18±1.43	3.53±0.80	2.08±0.35	0.497±0.040
経口	2	雄	0.925±0.212	2.7±1.2	9.98±0.92	3.40±0.44	—	—
		雌	1.17±0.26	4.0±0.0	14.5±1.7	4.18±0.51	—	—
	6	雄	3.10±1.36	2.0±0.0	26.5±5.8	3.25±0.19	—	—
		雌	3.57±1.20	3.7±2.9	41.0±8.6	4.76±1.16	—	—
	18	雄	6.06±1.87	2.0±0.0	75.1±25.8	5.05±1.56	—	—
		雌	9.24±2.03	4.0±0.0	149±24	5.95±0.69	—	—

平均値±標準偏差、n=3、—：算出せず

4.1.2 反復投与

雌雄イヌに非絶食下で本薬 50 mg/kg を QD 7 日間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 13)。本薬の曝露量に明確な性差は認められなかった。

表 13 本薬の PK パラメータ (雌雄イヌ、7 日間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC _{last} (µg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	50	0.311±0.048	0.407±0.220	2.8±2.0	4.0±2.0	2.73±0.25	4.27±2.51
7	50	0.504±0.287	0.496±0.080	2.3±1.5	4.0±3.5	4.77±2.85	3.93±1.70

平均値±標準偏差、n=3

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、本薬 2、10 及び 50 µmol/L の P_{app A→B} は、それぞれ 16.8×10⁻⁶、4.81×10⁻⁶ 及び 3.07×10⁻⁶ cm/秒であった。申請者は、高膜透過性のプロプラノロール 10 µmol/L の P_{app A→B} は 13.7×10⁻⁶ cm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は高いと考える旨を説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄アルビノラットに本薬 6 mg/kg を単回経口投与し、組織分布が検討された。その結果、本薬は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中濃度は投与 2 時間後までに最高値を示した。①肝臓、②副腎、③胃、④小腸及び⑤腎臓における組織中濃度の最大値 (①雌雄でそれぞれ 9.96 及び 13.1 (以下同順)、②7.71 及び 6.58、③6.00 及び 6.44、④8.31 及び 5.33、並びに⑤3.93 及び 4.00 µg/g) は、血漿中濃度の最大値 (雌雄でそれぞれ 3.56 及び 3.09 ng/mL) と比較して特に高値を示した。

雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 6 mg/100 µCi/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。その結果、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織での組織中放射能濃度は投与 10 時間後までに最高値を示した。①ぶどう膜、②肝臓、③食道、④眼球、⑤副腎髄質、⑥副腎皮質、⑦副腎及び⑧有色皮膚における組織中放射能濃度の最大値 (それぞれ①45.7、②11.7、③11.5、④10.5、⑤9.13、⑥7.85、⑦7.84 及び⑧7.53 µg equiv/g) は、血漿中放射能濃度の最大値 (3.76 µg equiv/g) と比較して特に高値を示した。大部分の組織における放射能濃度は投与 168 時間までに定量下限未満となった一方で、眼球、ぶどう膜及び有色皮膚では投与 504 時間後においても放射能が検出された。申請者は、当該結果から、本薬又は本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆されたものの、*in vitro* の光毒性試験において光毒性を示唆する所見は認められなかったこと (5.6.1 参照)、臨床試験において眼及び皮膚に安全性上の特段の懸

念は認められなかったこと等から、本薬の臨床使用時に、本薬又は本薬の代謝物のメラニン含有組織への分布に起因する安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合

ラット、イヌ及びヒトの血漿と本薬（100～10,000 ng/mL）を 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、いずれの動物種においても濃度によらず概ね一定であり、①ラット、②イヌ及び③ヒトにおいて、それぞれ① 99.6～99.7、②92.0～93.3 及び③96.7～97.3%であった。

4.2.3 血球移行性

雌雄アルビノラットに本薬 6 mg/kg を単回経口投与し、本薬の血球移行性が検討された。その結果、本薬の血液/血漿中濃度比は 0.7 であったことから、申請者は、本薬は主に血漿に分布すると考える旨を説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

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

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro*

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームと本薬（3 μmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、ヒト特異的な代謝物は検出されず、主な代謝物として、M1-1 及び M1-2（いずれも *N*-脱メチル化体）が検出された。

イヌ、サル及びヒトの肝 S9 画分と本薬（3 μmol/L）を NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、主な代謝物として、いずれの動物種においても M1-1 及び M1-2 が検出され、その他に、サルでは M2（ジ脱メチル化体）、M3（脱メチル化加水分解体）及び M4（加水分解体）、イヌでは M2 が検出された。

ヒト肝ミクロソームと本薬（3 μmol/L）を、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A）の阻害剤¹⁷⁾ 及び NADPH 存在下において 37℃で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する代謝酵素が検討された。その結果、CYP3A の阻害剤存在下では M1-1 及び M1-2 の生成が 65%以上減少した。CYP2C8 又は 2C9 の阻害剤存在下では M1-1 及び M1-2 の生成が有意に減少した。申請者は、当該結果から、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP3A、2C8 及び 2C9 が関与するが、*in vitro* 代謝試験及び臨床試験において検出された代謝物のプロファイルを踏まえると、本薬の代謝に対する CYP3A の寄与は 5%未満であり、CYP2C8 及び 2C9 の寄与も極めて限られると考える旨を説明している。

¹⁷⁾ CYP1A、2C8、2C9、2D6、2E1 及び 3A の阻害剤として、それぞれ α -ナフトフラボン、ケルセチン、スルファフェナゾール、キニジン、クロルメチアゾール及びケトコナゾールが用いられた。また、CYP2B6 及び 2C19 の阻害剤として、チクロピジンが用いられた。

4.3.2 *in vivo*

胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 6 mg/100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ を単回経口投与し、本薬の血漿、尿、糞及び胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未施術の雌雄ラットから採取された投与 24 時間後までの血漿中には、主に①未変化体、②M5 (加水分解体)、③M3 及び④M13 (脱メチル化体) が認められた (血漿中総放射能に対する割合は、①雌雄でそれぞれ 72.29 及び 70.26 (以下同順)、②24.59 及び 25.48、③0.74 及び 2.17、並びに④1.89 及び 1.77%)。
- 胆管カニューレ未施術の雌雄ラットから採取された投与 48 時間後までの尿中には、主に①未変化体、②M1 (M5 のグルクロン酸化体)、③M3 及び④M5 が認められた (投与総放射能に対する割合は、①雌雄でそれぞれ 0.06 及び 0.02 (以下同順)、②1.23 及び 1.47、③2.23 及び 8.49、並びに④0.16 及び 0.26%)。
- 胆管カニューレ未施術の雌雄ラットから採取された投与 72 時間後までの糞中には、主に①未変化体、②M13 及び③M12 (M13 の脱メチル化体) が認められた (投与総放射能に対する割合は、①雌雄でそれぞれ 53.61 及び 32.55 (以下同順)、②31.17 及び 30.63、並びに③3.29 及び 7.67%)。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には、雌性ラットでは主に未変化体、M9 (脱メチルグルクロン酸化体)、M12、M13 及び M5 が認められた (投与総放射能に対する割合は、それぞれ 5.28、4.24、9.57、21.12 及び 1.83%)。また、雄性ラットでは主に M5、M7 (構造未同定)、M9 及び M3 が認められた (投与総放射能に対する割合は、それぞれ 17.90、5.66、7.93 及び 3.15%)。

胆管カニューレ未施術の雌雄ラットに本薬 6 mg/kg を単回経口投与し、採取された投与 96 時間後までの尿及び糞中には、未変化体、M1-1、M1-2 及び M2 が認められた。

申請者は、以上の検討結果等から、本薬の代謝経路について、①加水分解により血漿中の主要代謝物である M5 及び M2 が生成される¹⁸⁾、また、②脱メチル化により M1-1 が形成された後にグルクロン酸抱合されて M9 が生成される、又は M1-1 がさらに脱メチル化されて M12 が生成されると説明している。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果から、本薬及び本薬の代謝物は主に糞中に排泄されるものの、一部は胆汁を介して排泄されると考える旨を説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与した際の投与 168 時間後までの放射能の①尿及び②糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、①雌雄でそれぞれ 5.13 及び 15.88 (以下同順) 並びに②94.73 及び 79.59%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与した際の投与 72 時間後までの放射能の①尿、②糞及び③胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、①雌雄でそれぞれ 12.43 及び 21.03 (以下同順)、②45.43 及び 42.63、並びに③42.09 及び 35.15%であった。

¹⁸⁾ 胆管カニューレ未施術又は挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 6 mg/100 $\mu\text{Ci}/\text{kg}$ を単回経口投与した結果、未変化体から脱メチル化により M2 が生成する過程で標識部位が外れたことから、HPLC を用いた放射能検出の際に M2 は認められなかった。なお、HPLC を用いた質量分析では、血漿、尿、糞及び胆汁中において M2 が認められた。

4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量（無水物）：459.50、極性表面積：108.9 Å²、pH 7.4 における logD 値：2.91）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～100 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質¹⁹⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.1～50 μmol/L）を NADPH 存在下でプレインキュベートした後に、CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）の基質²⁰⁾ とインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の時間依存的阻害作用が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果に加えて、本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬の C_{max}（3,545 ng/mL²¹⁾）及び非結合形本薬の C_{max}（0.231 μmol/L）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2B6 及び 3A の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬（0.1～10 μmol/L）存在下で 72 時間インキュベートし、CYP 分子種（1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、検討されたいずれの CYP 分子種の mRNA の発現に対しても、本薬は明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

¹⁹⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、トルブタミド、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²⁰⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質として、それぞれ、フェナセチン、ブプロピオン、パクリタキセル、S-ワルファリン、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファンが用いられた。また、CYP3A の基質としてミダゾラム及びテストステロンが用いられた。

²¹⁾ 国内外の第 I 相試験（101 試験、102 試験及び 104 試験）において、本薬 300 mg を QD 経口投与した際の本薬の C_{max} の平均値

下記の検討結果から、本薬は、OAT1、OAT3、OCT2、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 及び MATE-2K の基質ではないことが示された。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、P-gp 及び BCRP を介した本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、本薬の efflux ratio は①P-gp 阻害剤 (GF120918、10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下及び非存在下、又は②BCRP 阻害剤 (Ko143、10 $\mu\text{mol/L}$) の存在下及び非存在下で、それぞれ① 1.03 及び 1.13 並びに②1.04 及び 1.18 であった。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬 (1~10 $\mu\text{mol/L}$) の輸送が検討された。その結果、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE-2K 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は、いずれも 2 未満であった。また、OCT2 非発現細胞株に対する発現細胞株における本薬の取込み量の比は 2.13 であった。なお、OCT を介した本薬の輸送については、以下の結果も得られている。
 - ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OCT2 阻害剤 (塩化テトラメチルアンモニウム、200 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で本薬 (1 $\mu\text{mol/L}$) の輸送を検討した結果、OCT2 阻害剤非存在下に対する OCT2 阻害剤存在下における本薬の取込み量の比は 0.813 であった。
 - ヒト OCT2 を発現させた HEK293 細胞株における本薬 (10 $\mu\text{mol/L}$) の残存活性は、OCT2 非発現細胞株の 2 倍未満であった。

また、下記の検討結果から、P-gp、BCRP、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対する本薬の阻害作用が認められた。しかしながら、本薬による P-gp 及び BCRP の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、本薬を申請用法・用量で投与した際の消化管における溶解度が極めて低いこと等を考慮すると、本薬の臨床使用時に P-gp 及び BCRP 基質との併用投与が問題となる可能性は低いと考える。なお、本薬による MATE1 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用については、「4.R.1 MATE 基質との薬物動態学的相互作用について」の項に記載する。

- ヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²²⁾ の輸送に対する本薬 (10~40 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、P-gp 及び BCRP の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 10~40 $\mu\text{mol/L}$ の範囲内にあると推定された。
- ヒト OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターの基質²³⁾ の輸送に対する本薬 (0.3~40 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.48 及び 1.85 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質の輸送に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

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

²²⁾ P-gp 及び BCRP の基質として、それぞれジゴキシン (10 $\mu\text{mol/L}$) 及びイマチニブ (0.3 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

²³⁾ ①OAT1、②OAT3、③OATP1B1 及び OATP1B3、並びに④OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質として、それぞれ① *p*-アミノ馬尿酸ナトリウム塩 (10 $\mu\text{mol/L}$)、②3-硫酸エストロン ナトリウム塩 (2 $\mu\text{mol/L}$)、③アトルバスタチン (0.2 $\mu\text{mol/L}$) 及び④メトホルミン (5 $\mu\text{mol/L}$) が用いられた。

4.R.1 MATEの基質との薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とMATEの基質との薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

臨床試験において、本薬とMATE1及びMATE2-Kの基質であるメトホルミンとの併用投与による安全性上の懸念は認められなかったものの、臨床試験において当該併用投与が行われた患者は6例と限られていたこと、*in vitro*試験の結果から、本薬によるMATE1及びMATE2-Kの阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が否定できないこと(4.5.3参照)を考慮し、本薬とMATE1及びMATE2-Kの基質との併用については、添付文書を用いて適切に注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、MATE1及びMATE2-Kを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物のグマロンチニブ量として記載する。また、溶媒として、*in vivo*試験では[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]の混合液、*in vitro*試験ではDMSOが用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた本薬の単回経口投与毒性試験が実施され、急性毒性が評価された(表14)。その結果、本薬の概略の致死量はラット及びイヌでそれぞれ300 mg/kg及び100 mg/kg超と判断された。単回投与後の急性症状として、ラットでは活動性低下、糞便異常、胃内容物蓄積等、イヌでは嘔吐、活動性低下、横臥及び糞便異常が認められた。

表14 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg/日)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	0、100、300	<u>死亡例</u> ： 300：1/4例(雌) 涙目、活動性低下、粗毛、肺局所変色(灰色)、副腎肥大、胃内容物蓄積、腸液状内容物、肺泡マクロファージ増加 <u>生存例</u> ： ≥100：涙目、活動性低下、粗毛、水様便、軟便、摂餌量低値	300	4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	50、100	≥50：嘔吐、活動性低下、横臥、水様便、軟便	>100	4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験(28日間、並びに26及び39週間)が実施された(表15)。その結果、ラット及びイヌに共通した主な毒性所見として、白血球系パラメータ高値が認められ、イヌでは臨床曝露量²⁴⁾未満において、骨髄の顆粒球・巨核球増加、消化管に対する影響を示唆する所見(流

²⁴⁾ 申請用法・用量である本薬300 mgをQD経口投与した際の定常状態におけるAUC₀₋₂₄(40,088 ng・h/mL)

涎、嘔吐、軟便等）、及び心機能に対する影響を示唆する所見（心拍数増加、QT 間隔延長等）が認められた。

申請者は、イヌへの反復投与において認められた肝臓の重量高値については、関連する所見が認められなかったことから毒性学的意義は低く、副腎重量高値及び胸腺小型化については、毒性発現に起因する慢性的なストレスによる二次的変化（J Steroid Biochem Mol Biol. 2019; 190: 198-206、Toxicol Pathol 2006; 34: 515-47）と考える旨を説明している。また、ラット又はイヌへの反復投与において認められた白血球系パラメータ、骨髄顆粒球及び巨核球並びに消化管に対する影響について、臨床試験において当該毒性所見に関連した有害事象が一定の割合で認められたものの、大部分は Grade 2 以下であり、転帰は回復又は軽快であったことを踏まえると、本薬の臨床使用時において忍容可能かつ管理可能と考える旨を説明している。

表 15 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Sprague Dawley)	経口	26 週間 + 回復 6 週間	0、10、30、100	≥ 10 : 好中球数高値 (雌雄)、白血球数・リンパ球数・単球数高値 (雌) ≥ 30 : 白血球数・リンパ球数・単球数高値 (雄) 回復性あり	—*6	4.2.3.2.3
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	28 日間 + 回復 28 日間	0*1、5、20、60	≥ 20 : 心拍数高値*3、PR 間隔短縮、白血球数・好中球数・血小板数*4・赤血球容積分布幅高値 (雌雄)、軟便・液状便 (雄) 60 : 流涎、嘔吐、横臥、自発運動低下、体温低値、胸腺小型化・リンパ節萎縮、胸骨骨髄顆粒球・好中球形成熟顆粒球増加、巨核球数高値 (雌雄)、摂餌量・体重低値、軟便・液状便、QT 間隔・QTcV 延長、血中トリグリセリド高値、血中アルブミン低値、活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、胸腺重量低値、副腎重量高値 (雌) 回復性あり	5	4.2.3.2.2
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 + 回復 6 週間	0*1、2、6、20/60*2	$20/60$: 嘔吐、軟便、液状便、流涎、体温・摂餌量・体重低値*5、心拍数高値、PR 間隔短縮、QTcV 延長、血小板数・白血球数・好中球数・リンパ球数高値、血中アルブミン・A/G 比低値 (雌雄)、自発運動低下 (雄)、血中トリグリセリド高値 (雌) 回復性あり	6	4.2.3.2.4

*1 : 本薬 0 mg 錠、*2 : 投与 1~231 日目は 20 mg/kg/日、232~273 日目は 60 mg/kg/日を投与、*3 : 60 mg/kg 雌を除く、*4 : 20 mg/kg 雌を除く、*5 : 投与 232 日目の用量増量以降、低値傾向、*6 : 無毒性量は評価されていない

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、CHL 細胞を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された (表 16)。いずれの試験結果も陰性であり、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

表 16 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA97、 TA98、TA100、TA102、TA1535	S9-/+	0、50、150、500、1,000、2,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	染色体異 常試験	CHL 細胞	S9 - (4 時間)	0、25、50、100、200 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1-2
			S9 + (4 時間)	0、50、100、200、300 µg/mL		
			S9 - (24 時間)	0、12.5、25、50、100 µg/mL		
in vivo	小核試験	雄マウス (ICR)、 骨髄、QD で 2 日間投与、経 口		0、50、100、200 mg/kg (最終投与 20.5~22 時間後に安楽 死させ骨髄標本作成)	陰性	4.2.3.3.2

5.4 がん原性試験

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

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄生殖器への影響がラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験 (表 15) で評価され、異常所見は認められなかった。

妊娠ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 17)。胚・胎児に対する主な毒性所見として、本薬 10 mg/kg/日以上での投与群で胎児体重減少、骨格奇形及び骨格変異が認められた。

申請者は、上記の試験成績に基づき、本薬は胚・胎児発生に影響を及ぼす可能性があることから、当該試験成績について添付文書等を用いて医療現場に情報提供するとともに、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旨、及び妊娠可能な女性には、本薬投与中及び投与終了後 7 日間²⁵⁾ は適切な避妊を行うよう指導する旨の注意喚起を行う旨を説明している。

表 17 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児の発生に関する試験	雌性ラット (Sprague Dawley)	経口	妊娠 6~15 日 (QD)	0、1、10、100	母動物： ≥10：淡色便、軟便 胚・胎児： ≥10：胎盤重量・胎児体重低値、胎児小型化、胸骨・胸椎ダンベル型 ^{*1} 、恥骨骨化遅延 ^{*2} 、上後頭骨骨化遅延 ^{*2} 、仙椎・尾椎・胸骨・中足骨骨化数減少 ^{*2}	母動物：100 胚・胎児：1	4.2.3.5.2-1

*1：奇形、*2：変異

²⁵⁾ 「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ついて」 (令和 5 年 2 月 16 日付け薬生薬審発 0216 第 1 号、薬生安発 0216 第 1 号) 及び本薬の生殖発生毒性を踏まえ、本薬のヒトでの t_{1/2} (34.6 時間) (6.2.2.2 参照) を考慮して 7 日間と設定された。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 光安全性試験

マウス線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取込み光毒性試験が実施された（表 18）。申請者は、光毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本薬の光毒性の懸念は低いと説明している。

表 18 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	マウス線維芽細胞（Balb/c 3T3）	0, 0.24, 0.51, 1.09, 2.34, 5.03, 10.82, 23.26, 50 µg/mL UVA (5 J/cm ²) を照射	PIF : -*、MPE : 0.020 光毒性なし	4.2.3.7

* : 細胞毒性が認められないことから算出されず

5.6.2 不純物の安全性評価

原薬に含まれる不純物について、(Q)SAR及び変異原性試験で陽性結果を示した不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*が潜在的な変異原性不純物と判断されている。これらの不純物は9ロットの原薬からは検出されず残留リスクは非常に低いと判断された。また、原薬の合成工程でニトロソアミン不純物である NDMA が生じる可能性があることが示されたが、6 ロットの原薬から NDMA は検出されなかったことから残留リスクは低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

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

5.R.1 心機能に対する影響について

申請者は、イヌを用いた反復投与毒性試験（5.2 参照）で認められた心血管系の異常所見について、以下のように説明している。

本薬の安全性薬理試験においてhERGカリウム電流に対する本薬の阻害作用が認められたこと（3.2.2.1 参照）から、イヌを用いた反復投与毒性試験で認められた QT 間隔延長はカリウムチャネル阻害に起因する可能性があるものの、下記の点を考慮すると、本薬の臨床使用時に安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

- 海外第 I 相試験及び国際共同第 I / II 相試験のデータに基づき曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連を解析した結果、本薬 300 mg QD 投与では、QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考えられたこと（6.2.4 参照）
- GLORY 試験の第 II 相パートにおいて本薬 300 mg で投与開始された患者における心電図を解析した結果、QT 間隔延長が認められたものの、当該試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、トルサード ド ポアントを含む重篤な QT/QTc 間隔延長に関連する症状は認められなかったこと（7.R.3.6 参照）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬は、カリウムチャネル阻害作用に起因した QT 間隔延長リスクを有する薬剤であると考えられる。反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る曝露量で QT 間隔延長が認められていることから、本

薬のヒトにおける催不整脈リスクについては、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえて、「7.R.3.6 QT 間隔延長」の項において議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略
本項では、本薬の投与量及び濃度は無水物のグマロンチニブ量として記載する。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口固形製剤として 50 mg 錠があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 19）。なお、市販予定製剤と 50 mg 錠は同一処方である。

表 19 各臨床試験で使用された製剤

製剤	試験名
¹⁴ C 標識体を含有する経口固形製剤 (50 mg)	海外第 I 相試験 (107 試験)
錠剤 (50 mg)	国内第 I 相試験 (102 試験 ^{*1})、海外第 I 相試験 (101 試験 ^{*2} 、106 試験 ^{*1})、国際共同第 I / II 相試験の第 II 相パート (GLORY 試験 ^{*1})

*1：市販予定製剤と同一の、17.2×7.2 mm の楕円形の割線なし錠剤が用いられた、*2：18×8 mm の楕円形の割線入り錠剤が用いられた。

ヒト血漿中の本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われた（定量下限：5 ng/mL）。

6.1.1 海外試験

6.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1：106 試験<2021 年 3 月～4 月>)

健康成人 18 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 300 mg を空腹時²⁶⁾、高脂肪食²⁷⁾ 又は低脂肪食²⁸⁾ の摂取後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 7 日間とされた。

空腹時投与に対する低脂肪食後投与及び高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比 [90%CI] は、表 20 のとおりであった。

表 20 本薬の PK に及ぼす食事の影響

	空腹時投与に対する幾何平均値の比 [90%CI]	
	低脂肪食後投与 (17 例)	高脂肪食後投与 (17 例)
C _{max}	1.95 [1.74, 2.18]	1.95 [1.74, 2.18]
AUC _{last}	2.19 [1.93, 2.49]	2.37 [2.09, 2.70]

6.1.2 本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響

本薬の水溶性は極めて低いことから、経口バイオアベイラビリティを向上させるために、固体分散技術を使用して経口固形製剤が開発された。申請者は、本薬の固体分散体の飽和溶解度について、生理的 pH の範囲では pH 依存的な溶解度の変化は認められていないことから、プロトンポンプ阻害剤等の胃内 pH に影響を及ぼす薬剤との併用が、本薬の PK に著しい影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

²⁶⁾ 10 時間以上絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

²⁷⁾ 総カロリー 800～1,000 kcal のうち、脂質を約 50%含む。

²⁸⁾ 総カロリー 400～500 kcal のうち、脂質を約 25%含む。

6.2 臨床薬理試験

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。

6.2.1 国内試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 102 試験<20●●年●●月~20●●年●●月

>進行固形癌患者 7 例 (PK 解析対象は 7 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 200 又は 300 mg を空腹時に QD 経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の PK パラメータは表 21 のとおりであった。本薬 300 mg を QD 経口投与した際の本薬の蓄積率²⁹⁾ は、1.89 であった。

表 21 本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	測定日 (日)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{*1} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{min} (ng/mL)
200	3	1	2,146 (28)	2.97 (1.9, 3.0)	26,936 (26)	—
		15	3,905 (46)	2.08 (2.0, 3.0)	59,726 (34)	1,610 (40)
300	4	1	2,199 (23)	1.95 (1.0, 3.0)	30,969 (20)	—
		15	3,838 (55) *2	1.93 (1.0, 2.0) *2	61,874 (75) *2	1,843 (72) *2

平均値 (変動係数%)、— : 算出せず、*1 : 中央値 (最小値, 最大値)、*2 : 3 例

6.2.2 海外試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : 107 試験<20●●年●●月~●●月

>健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランスを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬の ¹⁴C 標識体約 300 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、血漿、尿及び糞中放射能濃度等が検討された。

投与 240 時間後までの血漿中において、主に未変化体及びスルホンアミドの加水分解物 (M5) が検出された (総放射能の AUC に対する割合はそれぞれ 52.72 及び 27.23%)。

投与 240 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合、以下、同様) はそれぞれ 20.34 及び 78.03% であり、未変化体としての尿及び糞中排泄率はそれぞれ 0.02 及び 74.16% であった。投与 240 時間後までの尿中には、主に M5 の脱メチル酸化体が検出された (10.62%)。

6.2.2.2 海外第 I 相試験の第 I a 相パート (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験<2017 年 9 月~実施中 [データカットオフ日 : 20●●年●●月●●日]>)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 19 例 (PK 解析対象は 19 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 100、200、300 又は 400 mg を空腹時に単回経口投与し、7 日後より QD 反復経口投与することとされた。

単回投与時及び反復投与 15 日目における本薬の PK パラメータは、それぞれ表 22 及び表 23 のとおりであった。

²⁹⁾ 第 1 日目の AUC₀₋₂₄ に対する第 8 日目の AUC₀₋₂₄ の比

表 22 単回投与時における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * ¹ (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
100	3	603 (32)	3.00 (0.5, 3.1)	8,300 (40)	20,610 (66)	30.81 (29)
200	3	1,003 (29)	2.93 (1.0, 3.0)	15,807 (39)	29,730* ²	34.60* ²
300	7	877 (40)	2.97 (2.0, 8.1)	12,807 (39)	—	—
400	6	1,206 (34)	2.93 (2.0, 8.0)	17,561 (41)	39,017* ²	24.20* ²

平均値 (変動係数%) (1 例の場合は個別値)、—: 算出せず、*1: 中央値 (最小値, 最大値)、*2: 1 例

表 23 反復投与 15 日目における本薬の PK パラメータ

用量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} * (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{min} (ng/mL)
100	1	763	0.47	9,779	166
200	3	3,267 (39)	1.97 (0.5, 4.1)	56,023 (65)	1,997 (73)
300	6	1,862 (24)	2.46 (2.0, 4.0)	28,986 (28)	937 (39)
400	6	3,418 (38)	2.98 (1.0, 3.1)	56,573 (51)	1,866 (60)

平均値 (変動係数%) (1 例の場合は個別値)、*: 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与

腎機能障害を有する患者を対象に、腎機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施されていない。

申請者は、以下の点を考慮すると、腎機能障害は本薬のクリアランスに影響を及ぼさず、血漿中本薬濃度の上昇を引き起こす可能性は低いと考えることから、腎機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える旨を説明している。

- CrCL が 29.6 mL/min から 180 mL/min までの患者³⁰⁾ のデータに基づき実施された PPK 解析 (6.2.5 参照) において、CrCL は本薬の CL/F に対する共変量として選択されなかったこと
- マスバランス試験 (6.2.2.1 参照) において、放射能の尿中排泄率 (投与放射能に対する割合) は 20.34% であり、かつ未変化体としての尿中排泄率は 0.02% であったこと

6.2.4 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

海外第 I 相試験 (101 試験及び 104 試験³¹⁾) 並びに国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) のデータ (308 例) に基づき、血漿中本薬濃度と ΔQTcF 及び ΔQTcP との関連について、線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と ΔQTcF 及び ΔQTcP との間に明確な関連は認められなかった。なお、定常状態における C_{max} (3,565 ng/mL)³²⁾ での ΔQTcF 及び ΔQTcP の両側 90%CI の上限はそれぞれ 7.30 及び 4.65 ms であり、10 ms 未満と予測された。

以上より、申請者は、本薬の臨床使用時に QT/QTc 間隔の延長が生じる可能性は低いと考える旨を説明している。

なお、臨床試験における本薬投与による QT 間隔延長の発現状況等については、「7.R.3.6 QT 間隔延長」の項に記載する。

³⁰⁾ 腎機能 (CrCL (mL/min)) が、①正常 (90 以上) な患者、並びに②軽度 (60 以上 90 未満)、③中等度 (30 以上 60 未満) 及び④重度 (15 以上 30 未満) の腎機能障害を有する患者は、それぞれ①100 例、②193 例、③76 例及び④1 例であった。

³¹⁾ MET 遺伝子変異等を有する進行固形癌患者を対象に、本薬の安全性、忍容性、PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験

³²⁾ 本薬 300 mg QD 投与時における C_{max} の幾何平均値の 90%CI の上限

6.2.5 PPK 解析

国内第 I 相試験（102 試験）、海外第 I 相試験（101 試験及び 104 試験）、海外第 I / II 相試験（203 試験³³⁾）並びに国際共同第 I / II 相試験（GLORY 試験）で得られた本薬の PK データ（370 例、2,034 測定時点³⁴⁾）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア:NONMEM Version 7.4.4）。なお、本薬の PK は、1 次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の①F、②ka、③V2/F 及び④CL/F に対する共変量として、それぞれ①投与量、②オシメルチニブとの併用及び人種、③年齢、性別、体重及びアルブミン、並びに④年齢、性別、CrCL、肝機能（ALT、AST、総ビリルビン）、オシメルチニブとの併用、人種、体重及びアルブミンが検討された。その結果、統計学的に有意な共変量として、①F に対する投与量及び③V2/F に対する体重が選択された。上記の共変量の影響について、200 mg 投与と比較して 300 mg 投与では本薬の F が 15%減少し、体重 74.0 kg の患者と比較して体重 48.0 kg の患者では本薬の V2/F が 28%減少すると予測された。

申請者は、上記の共変量により PK パラメータの個体間変動及び比例残差の大幅な減少は認められなかったこと等から、当該共変量が本薬の PK に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える旨を説明している。

6.2.6 PK の国内外差

申請者は、以下の点等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

- 日本人患者（102 試験）及び外国人患者（101 試験及び 104 試験）における本薬 200 及び 300 mg QD 投与時の曝露量は表 24 のとおりであった。本薬 200 mg を反復投与した際の曝露量について、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかった。本薬 300 mg を反復投与した際の日本人患者の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は外国人患者と比較して高い傾向が認められたが、C_{min} は両患者で同程度であった。

表 24 本薬反復投与時における日本人患者と外国人患者との間の曝露量の比較

用量 (mg)	人種	試験名	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{min} (ng/mL)
200	日本人	102 試験	3	3,905 (46)	59,726 (34)	1,610 (40)
	外国人	101 試験	3	3,267 (39)	56,023 (65)	1,997 (73)
		104 試験	3	2,727 (45)	42,316 (44)	1,331 (66)
300	日本人	102 試験	3	3,838 (55)	61,874 (75)	1,843 (72)
	外国人	101 試験	6	1,862 (24)	28,986 (28)	937 (39)
		104 試験	63	3,594 (46)	41,344 (—)	2,350 (57)

平均値（変動係数%）、—：算出せず

- GLORY 試験のデータ及び PPK モデル（6.2.5 参照）を用いて、本薬 300 mg で投与開始された、日本人患者と外国人患者の本薬初回投与後及び定常状態における曝露量を比較した。PPK モデルによる曝露量の事後推定値は表 25 のとおりであり、日本人患者と外国人患者における本薬の曝露量は同程度であった。

³³⁾ EGFR 阻害剤による治療歴を有し、かつ MET 過剰発現を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬とオシメルチニブとの併用投与の安全性、忍容性、PK 等を検討する非盲検非対照試験

³⁴⁾ 解析対象とされた患者の各背景項目（平均値（最小値，最大値））又は各カテゴリの例数は以下のとおりであった。年齢：64.1 (32, 92) 歳、体重：61.1 (35.4, 116) kg、CrCL：79.9 (29.6, 180) mL/min、アルブミン：40.2 (21.0, 51.4) g/L、ALT：20.5 (4.0, 119) IU/L、AST：23.5 (8.0, 118) IU/L、総ビリルビン：11.1 (1.9, 35.9) μmol/L、性別：男性 218 例、女性 152 例、人種：中国人 345 例、日本人 25 例、オシメルチニブ併用の有無：あり 25 例、なし 345 例

表 25 本薬 QD 投与後における曝露量の事後推定値

	人種	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	C _{min} (ng/mL)
初回投与後	日本人	18	1,350 (36)	23,800 (30)	786 (23)
	外国人	138	1,240 (33)	22,700 (27)	784 (25)
定常状態時*	日本人	10	3,340 (25)	62,100 (27)	1,940 (36)
	外国人	108	3,550 (32)	70,100 (37)	2,360 (50)

幾何平均値 (変動係数%)、* : 過去 6 日間に 5 回以上の投与を受けた患者における 21 日目の PK の事後推定値

6.R 機構における審査の概略

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

6.R.1 食事の影響について

申請者は、食事と本薬投与とのタイミングについて、以下のように説明している。

海外第 I 相試験 (106 試験) の結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆された (6.1.1.1 参照)。また、本薬投与の 2 時間前から 1 時間後までは絶食する旨が規定された国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) の第 II 相パートにおいて、本薬の臨床的有用性が示された。以上より、本薬を空腹時に投与する旨を用法・用量で明確にした上で、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する (7.R.5.1 参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

6.R.2 肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

肝機能障害を有する患者を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施されていない。

申請者は、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

下記の点を考慮すると、肝機能障害を有する患者のデータは限られているものの、検討した範囲では肝機能障害は本薬の PK に影響を及ぼさないと考えることから、軽度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要と考える。

- 肝機能³⁵⁾ が正常な患者 (327 例)、軽度の肝機能障害を有する患者 (39 例)、中等度の肝機能障害を有する患者 (4 例) のデータに基づき実施された PPK 解析 (6.2.5 参照) において、肝機能 (ALT、AST 及び総ビリルビン) は本薬の CL/F に対する共変量として選択されなかったこと
- 101 試験、102 試験及び 104 試験において本薬 300 mg を単回経口投与したとき、肝機能³⁶⁾ が正常な被験者 (76 例) に対する軽度の肝機能障害を有する患者 (20 例) における本薬の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄

³⁵⁾ ALT、AST 及び総ビリルビンが基準値上限以下の場合に正常、総ビリルビンは基準値上限以下で ALT 及び AST は基準値上限を超える場合又は総ビリルビンが基準値上限の 1 倍超から 1.5 倍以下の場合 (ALT 及び AST の値は問わない) に軽度、総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超から 3 倍以下の場合 (ALT 及び AST の値は問わない) に中等度と分類された。

³⁶⁾ NCI-ODWG 基準に基づき分類された。

の幾何平均値の比はそれぞれ 1.04 及び 1.01、中等度の肝機能障害を有する患者（3 例）における本薬の $C_{max}^{37)}$ の幾何平均値の比は 0.896 であったこと

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。ただし、肝機能障害を有する患者における本薬の PK に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、引き続き当該情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 26 に示す試験が提出された。

表 26 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	102 試験	I	進行固形癌患者	①3 ②4	①本薬 200 mg を空腹時に QD 経口投与 ②本薬 300 mg を空腹時に QD 経口投与	安全性 忍容性 PK
	国際共同	GLORY 試験	I / II *1	METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<第 II 相パート> 126 ①8 ②118	①本薬 200 mg を空腹時に QD 経口投与 ②本薬 300 mg を空腹時に QD 経口投与	有効性 安全性
参考	海外	101 試験	I *2	切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	<第 I a 相パート> 19	本薬 100、200、300 又は 400 mg を空腹時に単回投与し、7 日後より空腹時に QD 反復経口投与	安全性 忍容性 PK
		106 試験	I	健康成人	18	本薬 300 mg を空腹時、高脂肪食後及び低脂肪食後にクロスオーバーで単回経口投与	PK
		107 試験	I	健康成人	6	^{14}C 標識した本薬 300 mg を空腹時に単回経口投与	PK

*1: 本申請においては第 II 相パートの結果のみが提出されたため、当該パートのみを記載、*2: 第 I a 相及び第 I b 相パートから構成される。本申請においては第 I a 相パートの結果のみが提出されたため、当該パートのみを記載

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.3 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法」及び「6.2 臨床薬理試験」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国内試験

7.1.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-2 : 102 試験 <20●●年 ●●月~20●●年 ●●月

> 進行固形癌患者（目標症例数：各群 3~6 例）を対象に、本薬の忍容性、安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 又は 300 mg を空腹時に QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 7 例（200 mg 群 3 例、300 mg 群 4 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。安全性解析対象のうち、疾患進行のために DLT 評価期間中の総投与量が予定投与量の 75%未滿となった 1 例（300 mg 群）を除く 6 例（200 mg 群 3 例、300 mg 群 3 例）が DLT 評価対象とされた。

³⁷⁾ AUC_{0-24} は算出されなかった。

本薬投与開始後 28 日間は DLT 評価期間とされた。DLT 評価対象において DLT は認められず、日本人患者において 300 mg QD 投与は忍容可能と判断された。

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

7.1.2 国際共同試験

7.1.2.1 国際共同第 I / II 相試験の第 II 相パート (CTD 5.3.5.1-1~5.3.5.1-2: GLORY 試験<2019 年 8 月～実施中 [データカットオフ日: 2022 年 4 月 28 日] >)

METex14 スキッピング変異陽性³⁸⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者³⁹⁾ (目標症例数: 78 例⁴⁰⁾) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、本邦を含む 2 カ国、42 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 又は 300 mg⁴¹⁾ を QD 経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

目標症例数について、試験開始時点では 53 例と設定されていたものの、有効性解析対象とされた最初の 300 mg 開始例の投与開始時点⁴²⁾ の治験実施計画書では 90 例に変更され、68 例の患者の観察期間が 6 カ月以上経過した時点で有効性評価を目的とした中間解析を 1 回実施することとされていた (治験実施計画書第 2.2 版 (20●●年●●月●●日付け))。しかしながら、患者登録に時間を要したことから、検出力が 85% から 80%、目標症例数が 90 例から 78 例に変更され、中間解析は実施せず、すべての患者が 6 カ月以上の観察、同意撤回又は死亡のいずれかを満たした時点で主要解析を実施することとされた (治験実施計画書第 3.0 版 (20●●年●●月●●日付け))。なお、当該計画変更は、海外規制当局との協議のための予備的なデータ作成を目的とした有効性解析 (20●●年●●月●●日データカットオフ) の実施以降に行われた。さらに、目標症例数到達以降も患者登録が継続され、日本人患者数が 20 例⁴³⁾ を超えた時点 (20●●年●●月●●日) で登録を終了することが決定され、当該時点でスクリーニング中であった患者が 20●●年●●月●●日までに登録された。

登録された 126 例 (200 mg 開始例 8 例⁴⁴⁾、300 mg 開始例 118 例) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた (うち、日本人患者は 200 mg 開始例 0 例、300 mg 開始例 21 例)。また、安全性解析対象のうち、以下のすべての基準を満たす 111 例が有効性解析対象とされた (うち、日本人患者は 17 例)。

- 本薬 300 mg で投与開始された。

³⁸⁾ 中央検査機関又は各治験実施医療機関において腫瘍組織検体又は血液検体中の循環腫瘍由来 DNA を用いた検査により METex14 スキッピング変異陽性と判定された患者が対象とされた。

³⁹⁾ 細胞傷害性抗悪性腫瘍剤が不適応、細胞傷害性抗悪性腫瘍剤を拒否した、又は 1 若しくは 2 つの全身化学療法後に増悪した患者が対象とされた。ただし、MET 阻害剤による治療歴のある患者は除外された。

⁴⁰⁾ 主要評価項目である奏効率の閾値を 30% (脚注 46 参照)、期待値を 45% と仮定し、有意水準両側 5%、検出力を 80% と設定したとき、第 II 相パートの有効性解析対象として必要な症例数は 78 例と算出された (治験実施計画書第 3.1 版 (20●●年●●月●●日付け))。

⁴¹⁾ 第 II 相パート開始時点では海外第 I 相試験 (101 試験等) の 14 例のデータに基づき本薬 200 mg を QD 経口投与することとされていたものの、海外第 I 相試験 (101 試験等) の 36 例のデータを含む最新のデータに基づく安全性モニタリング委員会の判断により本薬の RP2D が 300 mg を QD 経口投与に変更され (治験実施計画書第 1.1 版 (20●●年●●月●●日付け))、当該変更以降に登録された患者は本薬 300 mg を QD 経口投与することとされた。

⁴²⁾ 最初の 200 mg 開始例及び 300 mg 開始例の初回投与日はそれぞれ 20●●年●●月●●日及び 20●●年●●月●●日であった。

⁴³⁾ METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対して本邦において承認されているテポチニブ及びカプマチニブの臨床試験に参加した日本人患者数が 17 例及び 13 例であったことを参考に決定された。

⁴⁴⁾ 本薬の RP2D 変更前に登録された 8 例中 1 例では、6 週間の本薬 200 mg 投与の結果、最良総合効果が SD であり、本薬との因果関係が否定できない Grade 2 以上の有害事象が認められなかったため、本薬の RP2D 変更後に 300 mg に増量された。

- 中央検査機関での腫瘍組織を用いた検査において METex14 スキッピング変異陽性が確認された。
- ベースライン時の腫瘍評価において、治験担当医判定により測定可能病変ありと判定された。

主要評価項目は、RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率と設定された。

有効性について、有効性解析対象のうち、目標症例数（78 例）に相当する 2021 年 4 月 28 日までに登録された有効性解析対象 79 例⁴⁵⁾（うち、日本人患者は 8 例）の BIRC 判定による奏効率の最終解析（2022 年 4 月 28 日データカットオフ）の結果は表 27 のとおりであり、95%CI の下限値は、設定された閾値奏効率（30%⁴⁶⁾）を上回った。

表 27 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、BIRC 判定、2021 年 4 月 28 日までに登録された患者、2022 年 4 月 28 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)
	全体集団 79 例
CR	0
PR	52 (65.8)
SD	14 (17.7)
PD	8 (10.1)
NE	5 (6.3)
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	52 (65.8 [54.3, 76.1])

* : Clopper-Pearson 法

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、200 mg 開始例では認められず、300 mg 開始例では 10/118 例 (8.5%) に認められた。疾患進行による死亡例 (3 例) を除く患者の死因は、不明 4 例、肺炎、心不全及び急性呼吸不全各 1 例であった。このうち、不明 3 例は本薬との因果関係が否定されなかった⁴⁷⁾。日本人患者における死亡は 1 例に認められ、死因は疾患進行であった。

7.2 参考資料

7.2.1 臨床薬理試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験 2 試験 (106 試験及び 107 試験) が提出され (表 26)、当該試験において治験薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

⁴⁵⁾ 2021 年 4 月 28 日までに登録され本薬 300 mg で投与開始された 84 例のうち、中央検査機関での検査において METex14 スキッピング変異陰性と判定された 3 例、中央検査機関での検査のための適切な検体が得られなかった 1 例、及び検査結果が評価不能と判定された 1 例が、有効性解析対象から除外された。

⁴⁶⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、ニボルマブ (遺伝子組換え) の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2015; 373: 1627-39, N Engl J Med 2015; 373: 123-35) 等における奏効率が 30%以下であったことを参考に設定された。

⁴⁷⁾ 1 例は死亡前の画像検査で腫瘍増大が認められ、疾患進行による死亡と考えられたものの、死亡前の情報が得られなかったため、死因は不明と判断された。1 例は嘔吐及び栄養状態の悪化が認められた後に自宅で死亡したため、死因は特定されなかった。1 例は死亡前の画像検査で腫瘍増大が認められ、疾患進行による死亡と考えられたものの、塞栓症等による死亡の可能性が否定できなかったため、死因は不明と判断された。

7.2.2 海外試験

7.2.2.1 海外第 I 相試験の第 I a 相パート (CTD 5.3.3.2-1 : 101 試験<2017 年 9 月～実施中 [データカットオフ日 : 20●●年●●月●●日] >)

切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 約 15~30 例) を対象に、本薬の忍容性、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100、200、300 又は 400 mg を空腹時に単回投与し、7 日後より QD 反復経口投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

登録された 19 例 (100 mg 群 3 例、200 mg 群 3 例、300 mg 群 7 例、400 mg 群 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性解析対象とされた。安全性解析対象のうち、DLT 評価期間中の総投与量が予定投与量の 80%未満となった 4 例⁴⁸⁾ (100 mg 群及び 300 mg 群各 2 例) を除く 15 例 (100 mg 群 1 例、200 mg 群 3 例、300 mg 群 5 例、400 mg 群 6 例) が DLT 評価対象とされた。

本薬単回投与日から本薬反復投与開始後 28 日目までが DLT 評価期間とされた。その結果、400 mg 群の 1/6 例 (Grade 3 の嘔吐) に DLT が認められ、有効性、安全性等が評価された結果、本薬の RP2D は 300 mg QD 投与と決定された (7.R.5.1 参照)。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、100 mg 群で 1/3 例 (33.3%)、400 mg 群で 1/6 例 (16.7%) に認められた。疾患進行による死亡例 (400 mg 群の 1 例) を除く患者の死因は、100 mg 群の呼吸不全 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) の第 II 相パートであると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。なお、日本人患者における有効性については、「国際共同治験に関する基本的考え方について」 (平成 19 年 9 月 28 日付け薬食審査発第 0928010 号)、「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」の一部改正について (令和 3 年 12 月 10 日付け事務連絡)、「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドラインについて」 (平成 30 年 6 月 12 日付け薬生薬審発 0612 第 1 号) 等を踏まえ、GLORY 試験の第 II 相パート等に基づき体系的に検討する方針とした。

7.R.2 有効性について

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

7.R.2.1 有効性の評価項目及び有効性の評価結果について

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

GLORY 試験の対象とされた切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、奏効が得られることにより、呼吸困難、精神症状等の疾患に伴う症状の改善が期待できることが報告されており (J Clin Oncol

⁴⁸⁾ 総投与量が予定投与量の 80%未満となった理由は、疾患進行 (100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例) 及び患者の希望による投与中止 (100 mg 群及び 300 mg 群各 1 例) であった。

2006; 24: 3831-7、Jpn J Clin Oncol 2022; 52: 1423-9 等)、当該患者において奏効が得られることは臨床的に意義があると考えることから、GLORY 試験における主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、治験実施計画書第 3.1 版で規定された目標症例数に相当する有効性解析対象 (79 例) における BIRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 65.8 [54.3, 76.1] であり、95%CI の下限値が閾値奏効率である 30%を上回った (7.1.2.1 参照)。加えて、下記の点を考慮すると、本薬の一定の有効性は示されたと考える。

- GLORY 試験の第Ⅱ相パート⁴⁹⁾ (20●●年●●月●●日までに登録された有効性解析対象 (111 例)) において、化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者における BIRC 判定による奏効率はそれぞれ 69.1% (38/55 例) 及び 53.6% (30/56 例) であったこと
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 剤併用療法の奏効率は 17~33.1%と報告されていること (N Engl J Med 2002; 346: 92-8、Ann Oncol 2007; 18: 317-23 等)
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対するペバシズマブ (遺伝子組換え) 及び白金系抗悪性腫瘍剤を含む 3 剤併用療法の奏効率は 30.4~35%と報告されていること (J Clin Oncol 2009; 27: 1227-34、J Clin Oncol 2013; 31: 4349-57 等)
- 化学療法歴のない METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する PD-1/PD-L1 阻害剤と化学療法との併用投与の奏効率は 49%と報告されていること (Eur J Cancer 2024; 199: 113556)

なお、上記の 79 例における RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による腫瘍径 (標的病変) の最良変化率は、図 1 のとおりであった。また、奏効 (CR 又は PR) が確定した 52 例における奏効持続期間⁵⁰⁾ の中央値 [95%CI] (カ月) は、8.3 [6.3, NE] であった。

⁴⁹⁾ MET 阻害剤による治療歴のある患者は除外されていたものの、その他の抗悪性腫瘍剤については、当該薬剤による治療歴の有無にかかわらず組入れ可能とされた。

⁵⁰⁾ 奏効 (CR 又は PR) が確定した患者において、最初に奏効が認められた時点から PD 又は死亡までのいずれか早い時点と定義された。PD 又は死亡のイベントが認められなかった場合及び後治療を開始した場合は、最終の画像評価時点を打ち切りとされた。

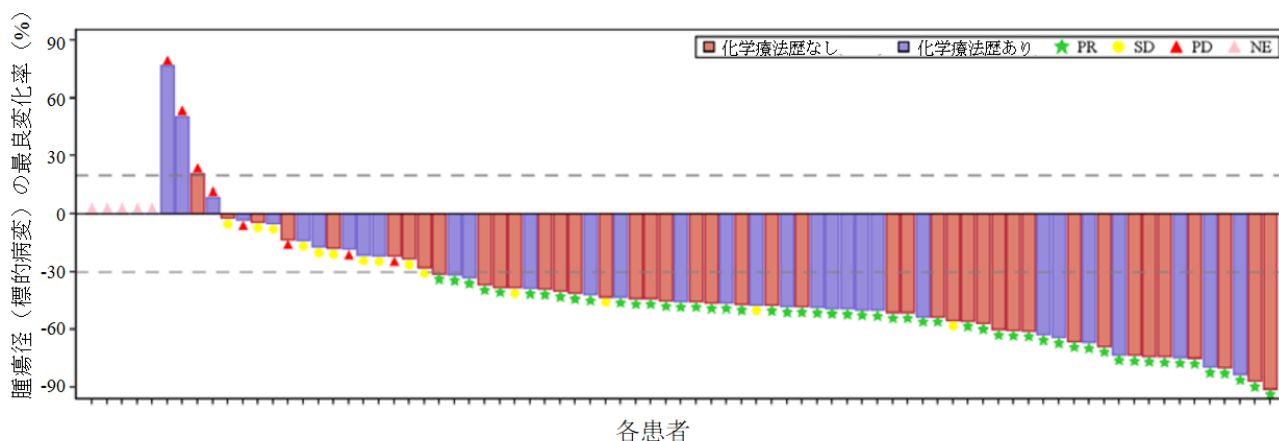


図1 腫瘍径（標的病変）の最良変化率
 (GLORY 試験の第II相パート、RECIST ver.1.1、BIRC 判定、2021年4月28日までに登録された患者、
 2022年4月28日データカットオフ)

また、GLORY 試験の第II相パートにおいて、予備的な有効性解析の実施後に統計解析計画が変更されていること（7.1.2.1 参照）を踏まえ、20●●年●●月●●日までに登録された有効性解析対象111例のうち（i）当該変更前の治験実施計画書第 2.2 版で設定されていた目標症例数 90 例に相当する最初の 90 例及び（ii）全症例の成績を確認した⁵¹⁾。BIRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ（i）63.3 [52.5, 73.2] 及び（ii）61.3 [51.5, 70.4] であり（2022年4月28日データカットオフ）、2021年4月28日までに登録された有効性解析対象79例の奏効率 [95%CI] (%) (65.8 [54.3, 76.1]) と同様であった（7.1.2.1 参照）。

なお、GLORY 試験の第II相パートにおける判定者別の奏効率の結果は表 28 のとおりであった。判定者間で異なる標的病変を選択したことが原因と考えられる治験責任医師判定と BIRC 判定との間での奏効率の差異が認められたものの、治験責任医師判定の結果を含めても臨床的に意義のある結果と考える。

表 28 最良総合効果及び奏効率
 (GLORY 試験の第II相パート、RECIST ver.1.1、2022年4月28日データカットオフ)

	奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI]* (%))	
	BIRC 判定	治験責任医師判定
2021年4月28日までに登録された患者 (79例)	52 (65.8 [54.3, 76.1])	41 (51.9 [40.4, 63.3])
20●●年●●月●●日までに登録された患者 (111例)	68 (61.3 [51.5, 70.4])	52 (46.8 [37.3, 56.6])

* : Clopper-Pearson 法

日本人集団における有効性の結果は表 29 のとおりであり、全体集団と同様の結果が得られた。

⁵¹⁾ いずれの患者においても、観察期間は6カ月以上経過していた。

表 29 日本人集団における最良総合効果及び奏効率
(GLORY 試験の第 II 相パート、RECIST ver.1.1、BIRC 判定、2022 年 4 月 28 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)	
	2021 年 4 月 28 日までに 登録された患者 8 例	2022 年 4 月 28 日までに 登録された患者 17 例
CR	0	0
PR	6 (75.0)	10 (58.8)
SD	2 (25.0)	5 (29.4)
PD	0	2 (11.8)
NE	0	0
奏効 (CR+PR) (奏効率 [95%CI*] (%))	6 (75.0 [34.9, 96.8])	10 (58.8 [32.9, 81.6])

* : Clopper-Pearson 法

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

- METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC においては、METex14 スキッピング変異は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) であると考えられていること (3.R.1 参照)
- GLORY 試験の第 II 相パートで得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果と考えること

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GLORY 試験の第 II 相パートは本申請における主要な臨床試験であることから、統計解析計画を含めた試験計画の変更には結果解釈に及ぼす影響を慎重に検討すべきであり、特に予備的な有効性解析が実施された後の目標症例数の変更 (7.1.2.1 参照) については、適切ではなかったと考える。しかしながら、患者登録以前に設定された目標症例数である 90 例の結果等を考慮すると、本申請において提出された GLORY 試験の第 II 相パートの成績をもって、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

GLORY 試験の第 II 相パートの成績に基づく、本薬の有効性については、以下のよう考える。

METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、GLORY 試験の第 II 相パートの主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。

しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明に加え、本薬が腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であることを考慮すると、GLORY 試験の第 II 相パートの試験成績に基づき、日本人患者を含め、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

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

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害であると判断した。

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

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

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

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬 300 mg で投与開始された患者集団における安全性の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 安全性の概要 (GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例)

	例数 (%)
	118 例
全有害事象	118 (100)
Grade 3 以上の有害事象	75 (63.6)
死亡に至った有害事象	9 (7.6)
重篤な有害事象	45 (38.1)
投与中止に至った有害事象	14 (11.9)
休薬に至った有害事象	46 (39.0)
減量に至った有害事象	46 (39.0)

GLORY 試験の第Ⅱ相パートで本薬 300 mg で投与開始された患者において、発現率の高かった有害事象は表 31 のとおりであった。

表 31 発現率が高かった有害事象
(GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)
118 例	
全 Grade の有害事象*1	
浮腫	94 (79.7)
低アルブミン血症	56 (47.5)
食欲減退	40 (33.9)
頭痛	37 (31.4)
悪心	35 (29.7)
高血糖	34 (28.8)
血中ビリルビン増加	34 (28.8)
低カリウム血症	33 (28.0)
低ナトリウム血症	31 (26.3)
ALT 増加	30 (25.4)
貧血	29 (24.6)
嘔吐	28 (23.7)
Grade 3 以上の有害事象*2	
浮腫	23 (19.5)
低カリウム血症	10 (8.5)
肺炎	6 (5.1)
疲労	5 (4.2)
低ナトリウム血症	5 (4.2)
心電図 QT 延長	5 (4.2)
好中球減少症	5 (4.2)
胸水	5 (4.2)
死亡	4 (3.4)
貧血	4 (3.4)
死亡に至った有害事象*3	
死亡	4 (3.4)
重篤な有害事象*3	
胸水	8 (6.8)
浮腫	6 (5.1)
死亡	4 (3.4)
肺炎	4 (3.4)
間質性肺疾患	3 (2.5)
投与中止に至った有害事象*2	
浮腫	5 (4.2)
休薬に至った有害事象*2	
浮腫	14 (11.9)
頭痛	5 (4.2)
胸水	5 (4.2)
好中球減少症	4 (3.4)
嘔吐	4 (3.4)
減量に至った有害事象*2	
浮腫	27 (22.9)
疲労	5 (4.2)

*1：発現率が 20%以上であった事象、*2：発現率が 3%以上であった事象、*3：発現率が 2%以上であった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、発現率が高かった有害事象、Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象等については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、多くは本薬の休薬、減量等により対処可能であったことから、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬、減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

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

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬 300 mg で投与開始された日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は、表 32 のとおりであった。

表 32 国内外の安全性の概要
(GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例)

	例数 (%)	
	日本人患者 21 例	外国人患者 97 例
全有害事象	21 (100)	97 (100)
Grade 3 以上の有害事象	13 (61.9)	62 (63.9)
死亡に至った有害事象	1 (4.8)	8 (8.2)
重篤な有害事象	8 (38.1)	37 (38.1)
投与中止に至った有害事象	5 (23.8)	9 (9.3)
休薬に至った有害事象	6 (28.6)	40 (41.2)
減量に至った有害事象	12 (57.1)	34 (35.1)

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、表 33 のとおりであった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 33 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象
(GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例)

	例数 (%)	
	日本人患者 21 例	外国人患者 97 例
全 Grade の有害事象*1		
悪心	13 (61.9)	22 (22.7)
頭痛	9 (42.9)	28 (28.9)
倦怠感	7 (33.3)	4 (4.1)
便秘	6 (28.6)	15 (15.5)
発疹	6 (28.6)	8 (8.2)
味覚不全	6 (28.6)	0
胸水	5 (23.8)	8 (8.2)
発熱	4 (19.0)	5 (5.2)
Grade 3 以上の有害事象*2		
食欲減退	2 (9.5)	1 (1.0)
重篤な有害事象*2		
間質性肺疾患	2 (9.5)	1 (1.0)
投与中止に至った有害事象*2		
浮腫	2 (9.5)	3 (3.1)
間質性肺疾患	2 (9.5)	0
休薬に至った有害事象*2		
悪心	2 (9.5)	1 (1.0)
減量に至った有害事象*2		
浮腫	6 (28.6)	21 (21.6)

*1：日本人患者で発現率が 10%以上高かった事象、*2：日本人患者で発現率が 5%以上高かった事象

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、GLORY 試験の第Ⅱ相パートで本薬 300 mg で投与開始された患者において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象として間質性肺疾患等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。しかしながら、日本人患者で死亡に至った間質性肺疾患の発現は認められていないことに加え、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける安全性の結果を基に、本薬投与時に発現率の高かった有害事象、本薬の作用機序から推測される有害事象、本薬と同様に MET を標的とするテポチニブ及びカプマチニブにおいて注意が必要とされている有害事象等に着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「間質性肺疾患（広域）」に該当する事象を集計した。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける ILD の発現状況は、表 34 及び表 35 のとおりであった。GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける ILD の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、41（8、62）であった。

表 34 ILD の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD*	5 (4.2)	2 (1.7)
間質性肺疾患	3 (2.5)	2 (1.7)
肺臓炎	2 (1.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 35 重篤な ILD 等の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った ILD	0
重篤な ILD	3 (2.5)
間質性肺疾患	3 (2.5)
本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD	3 (2.5)
間質性肺疾患	3 (2.5)
投与中止に至った ILD	2 (1.7)
間質性肺疾患	2 (1.7)
休薬に至った ILD	0
減量に至った ILD	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD の発現が認められた患者の詳細は、表 36 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な ILD は認められなかった。

表 36 本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	原疾患	人種	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
GLORY	7	男	NSCLC	外国人	ILD	3	214	116	中止	軽快
	7	男	NSCLC	外国人	ILD	3	28	247	非該当*2	未回復
	8	女	NSCLC	日本人	ILD	3	62	96	中止	軽快
	8	男	NSCLC	日本人	ILD	2	8	225	中止	軽快

*1 : MedDRA ver.24.0、*2 : ILD 以外の理由による休薬

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な ILD が複数例認められていること、他の MET 阻害剤において ILD は既知のリスクであることから、本薬の投与に際しては ILD の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における ILD の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 体液貯留

申請者は、本薬投与による体液貯留について、以下のように説明している。

体液貯留として、MedDRA PT の「腹水」、「胸水」、「胸水症」、「心嚢液貯留」、「末梢性浮腫」、「浮腫」、「腫脹」、「全身性浮腫」、「末梢腫脹」、「過剰体液」、「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」、「眼球浮腫」、「限局性浮腫」、「性器浮腫」、「外陰浮腫」、「体液貯留」、「低アルブミン血症」、「低蛋白血症」及び「血中アルブミン減少」に該当する事象を集計した。

GLORY 試験の第 II 相パートにおける体液貯留の発現状況は、表 37 及び表 38 のとおりであった。GLORY 試験の第 II 相パートにおける体液貯留の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、82.0（1、713）であった。

表 37 体液貯留の発現状況（GLORY 試験の第 II 相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)	
	118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留*	101 (85.6)	25 (21.2)
浮腫	94 (79.7)	23 (19.5)
低アルブミン血症	56 (47.5)	0
胸水	13 (11.0)	5 (4.2)
心嚢液貯留	3 (2.5)	1 (0.8)
腹水	1 (0.8)	1 (0.8)
血中アルブミン減少	1 (0.8)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 38 重篤な体液貯留等の発現状況 (GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った体液貯留	0
重篤な体液貯留	11 (9.3)
胸水	8 (6.8)
浮腫	6 (5.1)
腹水	1 (0.8)
低アルブミン血症	1 (0.8)
心嚢液貯留	1 (0.8)
本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留	9 (7.6)
浮腫	6 (5.1)
胸水	5 (4.2)
腹水	1 (0.8)
低アルブミン血症	1 (0.8)
心嚢液貯留	1 (0.8)
投与中止に至った体液貯留	5 (4.2)
浮腫	5 (4.2)
休薬に至った体液貯留	17 (14.4)
浮腫	14 (11.9)
胸水	5 (4.2)
低アルブミン血症	2 (1.7)
腹水	1 (0.8)
減量に至った体液貯留	29 (24.6)
浮腫	27 (22.9)
低アルブミン血症	1 (0.8)
心嚢液貯留	1 (0.8)
胸水	1 (0.8)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留の発現が認められた患者の詳細は、表 39 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な体液貯留は認められなかった。

表 39 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の重篤な体液貯留を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	6	男	浮腫	3	31	709	休薬	軽快
	6	女	浮腫	3	38	232	減量	軽快
104	7	男	浮腫	3	21	55	中止	未回復
	7	女	浮腫	3	60	281	減量	軽快
GLORY	5	男	浮腫	3	26	44	休薬	未回復
			胸水	3	46	24	休薬	未回復
	6	男	浮腫	3	11	231	休薬	軽快
	8	男	胸水	3	188	850	減量	軽快
			胸水	3	40	284	休薬	軽快
	6	女	浮腫	3	65	259	減量	未回復
			腹水	3	85	239	休薬	軽快
	6	男	浮腫	3	254	357	休薬	軽快
	7	男	浮腫	3	50	499	中止	軽快
	7	女	浮腫	3	37	826	減量	軽快
5	男	心嚢液貯留	3	24	20	減量	回復	
		浮腫	3	57	49	減量	回復	

* : MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が複数例認められていること、他の MET 阻害剤において体液貯留は既知のリスクであること等から、本薬の投与に際しては体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における体液貯留の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬物関連肝障害」に該当する事象 (MedDRA PT の「低アルブミン血症」及び「腹水」を除く) を集計した。

GLORY 試験の第 II 相パートにおける肝機能障害の発現状況は、表 40 及び表 41 のとおりであった。GLORY 試験の第 II 相パートにおける肝機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、110 (1, 590) であった。

表 40 肝機能障害の発現状況 (GLORY 試験の第 II 相パート、本薬 300 mg 開始例)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害*	66 (55.9)	7 (5.9)
血中ビリルビン増加	34 (28.8)	1 (0.8)
ALT 増加	30 (25.4)	2 (1.7)
AST 増加	23 (19.5)	2 (1.7)
GGT 増加	18 (15.3)	1 (0.8)
血中 ALP 増加	16 (13.6)	1 (0.8)
肝機能異常	5 (4.2)	1 (0.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	3 (2.5)	0
尿中ビリルビン陽性	2 (1.7)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)	1 (0.8)
総胆汁酸増加	1 (0.8)	0
肝損傷	1 (0.8)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 41 重篤な肝機能障害等の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)
	118 例
死亡に至った肝機能障害	0
重篤な肝機能障害	2 (1.7)
肝機能異常	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
本薬との因果関係の否定できない重篤な肝機能障害	2 (1.7)
肝機能異常	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
投与中止に至った肝機能障害	0
休薬に至った肝機能障害	4 (3.4)
ALT 増加	2 (1.7)
AST 増加	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	1 (0.8)
GGT 増加	1 (0.8)
減量に至った肝機能障害	4 (3.4)
ALT 増加	1 (0.8)
AST 増加	1 (0.8)
肝機能異常	1 (0.8)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.8)
血中 ALP 増加	1 (0.8)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 42 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な肝機能障害は認められなかった。

表 42 本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
104	7	女	ALT 増加	4	57	394	中止	未回復
			AST 増加	3	57	394	休薬	未回復
GLORY	6	女	肝機能異常	3	44	42	減量	回復
			トランスアミナーゼ上昇	3	44	33	減量	回復

* : MedDRA ver.24.0

なお、提出されたすべての臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与により、Hy's law (Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義) の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められていること、他の MET 阻害剤において肝機能障害は既知のリスクであることを考慮すると、本薬の投与に際して肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況及び対処法について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 QT 間隔延長

申請者は、本薬投与による QT 間隔延長について、以下のように説明している。

QT 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（広域）」に該当する事象を集計した。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける QT 間隔延長の発現状況は、表 43 及び表 44 のとおりであった。GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける QT 間隔延長の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、107.5（1、275）であった。

表 43 QT 間隔延長の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
QT 間隔延長	13 (11.0)	5 (4.2)
心電図 QT 延長	13 (11.0)	5 (4.2)

表 44 重篤な QT 間隔延長等の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った QT 間隔延長	0
重篤な QT 間隔延長	0
投与中止に至った QT 間隔延長	0
休薬に至った QT 間隔延長	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)
減量に至った QT 間隔延長	1 (0.8)
心電図 QT 延長	1 (0.8)

また、申請者は、本薬投与時における QT 間隔延長に関する注意喚起の必要性等について、以下のよう

に説明している。GLORY 試験の第Ⅱ相パートでは、スクリーニング時に QTcF 値が 460 ms を超える患者、先天性 QT 延長症候群と診断された患者、トルサード ド ポアントの既往歴のある患者、原因不明の突然死の家族歴のある患者は組入れから除外され、QT 間隔延長又はトルサード ド ポアントを引き起こす可能性のある薬剤の併用は禁止された。また、定期的に十二誘導心電図検査が実施され、QT 間隔延長発現時における本薬の休薬・減量基準⁵²⁾ が設定されていた。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて本薬 300 mg で投与開始された患者における QTcF の変化は、表 45 のとおりであった。なお、QTcF 値の変化が認められた患者において、重篤な QT/QTc 間隔延長に関連する症状は認められなかった。

⁵²⁾ Grade 3 の QT 間隔延長 (QTcF 値が 500 ms 超) が認められた場合、QTcF 値が 500 ms 以下に回復するまで本薬を休薬する。Grade 4 の QT 間隔延長が認められた場合、本薬を中止する。

表 45 QTcF 値の変化 (GLORY 試験の第 II 相パート、本薬 300 mg 開始例)

		例数 (%)
		118 例
最大値		
>480 ms		7 (5.9)
>500 ms		5 (4.2)
>550 ms		2 (1.7)
ベースラインからの増加 (最大値)		
>30 ms		45 (38.1)
>60 ms		11 (9.3)
>100 ms		3 (2.5)
ベースラインからの増加 (最大値) の平均値 [90%CI] (ms)		
		30.0 [26.4, 33.7]

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の QT 間隔延長が認められた患者の詳細は、表 46 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による Grade 3 以上の QT 間隔延長は認められなかった。

表 46 本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の QT 間隔延長を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	最大 QTcF 値 (ms)	QTcF 値ベースラインからの増加 (ms)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の処置	転帰
GLORY	70	女	500	115	3	21	106	不変	回復
	70	男	552	106	3	109	13	不変	回復
	70	男	529	87	3	231	449	減量	軽快
	70	男	520	72	3	338	2	休薬	回復
	70	男	491	123	3	1	2	不変	回復
	60	男	518	71	3	46	29	休薬	軽快

以上より、臨床試験において本薬投与により Grade 3 以上の QT 間隔延長が認められているものの、いずれも臨床症状を伴わず、不整脈、トルサード ドポアント等の重篤な QT 間隔延長は認められていないことを考慮すると、添付文書において QT 間隔延長に関する注意喚起を行う必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において重篤な QT 間隔延長は認められなかったものの、QT 間隔延長に関する選択・除外基準等が設定された上で実施された GLORY 試験において、本薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の QT 間隔延長が認められたこと等を考慮すると、本薬の投与に際しては QT 間隔延長の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における QT 間隔延長の発現状況、対処法等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

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

GLORY 試験の第 II 相パートにおける腎機能障害の発現状況は、表 47 及び表 48 のとおりであった。GLORY 試験の第 II 相パートにおける腎機能障害の初回発現時期の中央値 (最小値、最大値) (日) は、105.5 (1、505) であった。

表 47 腎機能障害の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害*	39 (33.1)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	18 (15.3)	0
蛋白尿	17 (14.4)	0
血中尿素増加	9 (7.6)	0
腎機能障害	4 (3.4)	0
急性腎障害	1 (0.8)	1 (0.8)
腎不全	1 (0.8)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 48 重篤な腎機能障害等の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300 mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った腎機能障害	0
重篤な腎機能障害	0
投与中止に至った腎機能障害	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)
休薬に至った腎機能障害	3 (2.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)
蛋白尿	1 (0.8)
腎機能障害	1 (0.8)
減量に至った腎機能障害	0

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害の発現が認められた患者の詳細は、表 49 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な腎機能障害は認められなかった。

表 49 本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*1	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
104	6	女	腎不全	2	20	6	非該当*2	不明
	7	男	急性腎障害	5	82	4	中止	死亡

*1：MedDRA ver.24.0、*2：腎不全発現前に他の有害事象により本薬は投与中止された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害が認められているものの、本薬以外の寄与（原疾患、合併症等）も疑われること等を踏まえると、臨床試験における腎機能障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.3.8 その他

①膵炎

申請者は、本薬投与による膵炎について、以下のように説明している。

膵炎として、MedDRA SMQ の「急性膵炎」、並びに MedDRA PT の「アミラーゼ異常」、「アミラーゼ増加」、「血中トリプシン増加」、「膵コンピュータ断層撮影異常」、「高アミラーゼ血症」、「高

リパーゼ血症」、「リパーゼ異常」、「リパーゼ増加」、「腓酵素異常」、「腓酵素検査異常」、「腓酵素増加」及び「腓超音波検査異常」に該当する事象を集計した。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける腓炎の発現状況は、表 50 及び表 51 のとおりであった。GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける腓炎の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、145（84、237）であった。

表 50 腓炎の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腓炎*	4 (3.4)	0
リパーゼ増加	4 (3.4)	0
アミラーゼ増加	2 (1.7)	0

*：集計対象とされた事象の合計

表 51 重篤な腓炎等の発現状況（GLORY 試験の第Ⅱ相パート、本薬 300mg 開始例）

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った腓炎	0
重篤な腓炎	0
投与中止に至った腓炎	0
休薬に至った腓炎	1 (0.8)
リパーゼ増加	1 (0.8)
減量に至った腓炎	0

なお、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験及び海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な腓炎は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において重篤な腓炎は認められていないことから、現時点において腓炎に関する特段の注意喚起は必要ないと判断した。

②中枢神経障害

申請者は、本薬投与による中枢神経障害について、以下のように説明している。

中枢神経障害として、MedDRA SOC の「神経系障害」及び「精神障害」に該当する事象（MedDRA HLGT の「末梢性ニューロパチー」、「神経筋障害」及び「先天性及び周産期性神経学的異常」に該当する事象を除く）を集計した。

GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける中枢神経障害の発現状況は、表 52 及び表 53 のとおりであった。GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおける中枢神経障害の初回発現時期の中央値（最小値、最大値）（日）は、11.5（1、488）であった。

表 52 1%以上に認められた中枢神経障害の発現状況 (GLORY 試験の第II相パート、本薬 300mg 開始例)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
中枢神経障害*	63 (53.4)	4 (3.4)
頭痛	37 (31.4)	3 (2.5)
不眠症	18 (15.3)	0
浮動性めまい	12 (10.2)	0
味覚不全	6 (5.1)	0
感覚鈍麻	4 (3.4)	0
傾眠	3 (2.5)	0
不安	2 (1.7)	0
脳梗塞	2 (1.7)	0
睡眠障害	2 (1.7)	0
振戦	2 (1.7)	0

* : 集計対象とされた事象の合計

表 53 重篤な中枢神経障害等の発現状況 (GLORY 試験の第II相パート、本薬 300mg 開始例)

PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%) 118 例
死亡に至った中枢神経障害	0
重篤な中枢神経障害	0
投与中止に至った中枢神経障害	0
休薬に至った中枢神経障害	5 (4.2)
頭痛	5 (4.2)
減量に至った中枢神経障害	3 (2.5)
頭痛	2 (1.7)
会話障害	1 (0.8)

また、上記以外の臨床試験も含めた本薬の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害の発現が認められた患者の詳細は、表 54 のとおりであった。なお、海外の製造販売後の使用経験において、本薬投与による重篤な中枢神経障害は認められなかった。

表 54 本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害を発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	PT*	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
101	6	女	浮動性めまい	3	12	448	減量	軽快
104	4	女	頭痛	2	2	4	不変	回復
GLORY	6	男	頭痛	3	2	95	減量	回復

* : MedDRA ver.24.0

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

提出された臨床試験において、中枢神経障害が一定の発現率で認められているものの、本薬との因果関係が否定できない重篤な中枢神経障害の発現例数は限られており、重篤例についても減量等により短時間で軽快し、本薬を継続可能であったことを踏まえると、臨床試験における中枢神経障害の発現状況について添付文書等を用いて情報提供することを前提として、現時点において特段の注意喚起は必要ないと判断した。ただし、製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた安全性情報を医療現場に情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は「*MET* 遺伝子エクソン 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」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では、以下の内容が設定されていた。

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

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*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」と設定することが適切と判断した。

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

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

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

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

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

また、GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、前治療歴の有無にかかわらず一定の奏効率が得られた(7.R.2.1 参照)ことから、前治療歴の有無にかかわらず METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

なお、術後補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術後補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

- 本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

なお、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における本薬とテポチニブ及びカプマチニブとの使い分けについては、有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから現時点で不明であり、各薬剤の臨床薬理学的特徴等を考慮して選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、国内外の診療ガイドラインにおいて NSCLC に対する術前補助療法が推奨されている一方、本薬の術前補助療法としての有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、術前補助療法における本薬の投与は推奨されないと考える。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において下記の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切と判断した。

- 本薬の術前・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。

7.R.4.2 METex14 スキッピング変異の検査について

本薬の適応判定の補助を使用目的とするコンパニオン診断薬等として、株式会社理研ジェネシスより、「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」が一変申請されている。申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する METex14 スキッピング変異の検査について、以下のように説明している。

GLORY 試験の第 II 相パートでは、XXXXXXXXXX社の「XXXXXXXXXX」又は「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」により METex14 スキッピング変異陽性と判定された患者が有効性及び安全性解析対象とされた (7.1.2.1 参照)。その上で、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX」を用いて試験に組み入れられたすべての患者について、「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」を用いて METex14 スキッピング変異陽性であることが確認されている。

以上より、本薬の使用にあたっては「AmoyDx 肺癌マルチ遺伝子 PCR パネル」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはグマロンチニブとして 1 回 300 mg 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では、他の抗悪性腫瘍剤との併用について有効性及び安全性は確立していない旨及び副作用発現時における本薬の用量調節基準が設定されていた。しかしながら、用法・用量に関連する注意の項について、本申請後に申請者より、以下のように食事と本薬投与のタイミングに係る注意喚起を追加する旨が説明された。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後の 2 時間までの間の服用は避けること。
- 副作用発現時における本薬の用量調節基準について

機構は、「6.R.1 食事の影響について」、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはグマロンチニブとして 1 回 300 mg 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。」と設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

- 食後に本薬を投与した場合、本薬の 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。
- 副作用発現時における本薬の用量調節基準について（7.R.5.2 参照）

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で GLORY 試験の第 II 相パートが実施され、当該試験の対象患者に対する本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、GLORY 試験の第 II 相パートにおける設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。なお、GLORY 試験の第 II 相パート開始時点では本薬 200 mg を QD 経口投与することとされていたものの、最新のデータに基づく安全性モニタリング委員会の判断により本薬の RP2D が 300 mg を QD 経口投与に変更された結果、200 mg 開始例及び 300 mg 開始例の奏効率はそれぞれ 37.5%（3/8 例⁵³⁾）及び 65.8%（52/79 例）であった。

- 海外第 I 相試験（101 試験）において、DLT は 400 mg 群の 6 例中 1 例のみで認められ、検討された 100～400 mg のいずれの用量も忍容可能と判断されたものの、300 mg 群と比較して 400 mg 群で有害事象の発現率が高い傾向が認められた⁵⁴⁾。また、200～400 mg 群において PR 又は SD が得られたことから、当該用量において有効性が期待できると考えた。以上より、300 mg QD 投与を RP2D と決定した。
- 国内第 I 相試験（102 試験）において DLT は認められず、日本人患者においても 300 mg QD 投与は忍容可能であった。

また、現時点において、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないことから、本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。

加えて、本薬の PK 等に及ぼす食事の影響を検討した海外第 I 相試験（106 試験）において、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示唆されたこと（6.1.1.1 参照）、本薬投与の 2 時間前から 1 時間後までは絶食する旨が規定された国際共同第 I / II 相試験（GLORY 試験）の第 II 相パートにおいて本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬を空腹時に投与する旨を用法・用量で明確にした上で、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間は本薬の投与を避ける旨を注意喚起する。

以上より、用法・用量に関連する注意の項において、下記の内容を注意喚起する。

- 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。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇する。食事の影響を避けるため、食事の 1 時間前から食後の 2 時間までの間の服用は避けること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を了承し、用法・用量に関連する注意の項を下記のように整備した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはグマロンチニブとして 1 回 300 mg 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。」と設定することが適切と判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

⁵³⁾ 奏効例のうち 1 例は 300 mg 増量後に奏効が確認された。

⁵⁴⁾ Grade 3 以上の有害事象は、300 mg 群で 28.6%（2/7 例）、400 mg 群で 50.0%（3/6 例）に認められた。

- 食後に本薬を投与した場合、本薬の 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。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

GLORY 試験の第II相パートでは、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の一定の有効性及び安全性が示されたことから、用法・用量に関連する注意の項において、GLORY 試験の第II相パートの設定に下記の変更を加えた用量調節基準を設定した。

- GLORY 試験の第II相パートでは、Grade 3 の血中ビリルビン増加、AST 増加又は ALT 増加が認められた場合には再開時に本薬を減量することとしていたものの、上記の基準に該当した3例のうち Grade 3 の AST 増加及び ALT 増加が認められた1例について、本薬休薬後同一用量で再開し10日間肝障害の再発は認められなかったことから、Grade 3 の場合においても Grade 2 の場合と同様に有害事象の回復までの期間に応じて減量の要否を判断することとした。
- GLORY 試験の第II相パートにおいて、Grade 3 の浮腫が認められた場合には、Grade 1 以下に回復するまで休薬することとしていたものの、Grade 3 の浮腫が認められた23例において Grade 2 に回復した段階で本薬が再開され、そのうち Grade 3 の浮腫の再発が認められた患者は5例 (21.7%) であったことから、Grade 2 以下に回復した段階で再開可能とした。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

浮腫に関する申請者の説明を了承した。一方、肝機能障害については、Grade 3 の血中ビリルビン増加、AST 増加又は ALT 増加が認められ、本薬休薬後に同一用量で本薬を再開した患者は1例のみであることを踏まえると、同一用量で再開することの適切性は不明であることから、GLORY 試験の設定どおり、減量して再開することが適切と判断した。

以上より、用法・用量に関連する注意の項の用量調節基準について、下記のように設定することが適切と判断した。

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

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	300 mg
1段階減量	250 mg
2段階減量	200 mg
3段階減量	150 mg
中止	150 mg で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度*	処置
ILD	—	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。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

本調査の安全性検討事項については、GLORY 試験の第 II 相パートにおける有害事象の発現状況を踏まえ、使用実態下における発現状況及び発現に影響を及ぼす因子の検討が必要と考える事象である ILD、体液貯留、肝機能障害及び QT 間隔延長を設定した。

目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する各事象の GLORY 試験の第 II 相パートにおける発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

下記の理由から、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

- 有効性及び安全性に関する評価資料として提出された臨床試験において、本薬が投与された日本人患者を含む症例数は、テポチニブ及びカプマチニブと比較して少なく、また、本薬の海外の製造販売後の使用経験及び安全性情報も極めて限られていること⁵⁵⁾等を考慮すると、重大な副作用である ILD を含めた本薬の安全性プロファイルについてさらに明らかにする必要があると考えること

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害を設定することが適切と判断した。

本調査の目標症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記の事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

⁵⁵⁾ 化学療法歴のある MET 過剰発現を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした製造販売後臨床試験が実施されており、2024 年 1 月時点で安全性情報が得られている登録例数は 1 例である。

7.3 臨床試験において認められた有害事象等

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

7.3.1 国内第 I 相試験 (102 試験)

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、200 mg 群で 2/3 例 (66.7%)、300 mg 群で 4/4 例 (100%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、200 mg 群で便秘 3 例 (100%)、悪心、嘔吐及び浮腫各 2 例 (66.7%)、300 mg 群で悪心 3 例 (75.0%)、浮腫、血小板減少症、貧血、腫瘍疼痛及び不眠症各 2 例 (50.0%) であった。

重篤な有害事象は、200 mg 群で 0 例、300 mg 群で 3/4 例 (75.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は 300 mg 群で蜂巣炎、憩室炎、発熱性好中球減少症、低酸素症及び肺炎各 1 例 (25.0%) であった。このうち、蜂巣炎 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3.2 国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) の第 II 相パート

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、200 mg 開始例で 8/8 例 (100%)、300 mg 開始例で 116/118 例 (98.3%) に認められた。いずれかの用量で発現率が 15%以上の有害事象は表 55 のとおりであった。

表 55 いずれかの用量で発現率が 15%以上の有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	200 mg 開始例 8 例		300 mg 開始例 118 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	8 (100)	3 (37.5)	118 (100)	75 (63.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
浮腫	4 (50.0)	1 (12.5)	94 (79.7)	23 (19.5)
疲労	2 (25.0)	0	19 (16.1)	5 (4.2)
代謝および栄養障害				
低アルブミン血症	2 (25.0)	0	56 (47.5)	0
食欲減退	2 (25.0)	0	40 (33.9)	3 (2.5)
高血糖	1 (12.5)	0	34 (28.8)	0
低カリウム血症	1 (12.5)	0	33 (28.0)	10 (8.5)
低ナトリウム血症	1 (12.5)	0	31 (26.3)	5 (4.2)
低カルシウム血症	0	0	19 (16.1)	0
臨床検査				
血中ビリルビン増加	1 (12.5)	0	34 (28.8)	1 (0.8)
ALT 増加	0	0	30 (25.4)	2 (1.7)
AST 増加	0	0	23 (19.5)	2 (1.7)
GGT 増加	0	0	18 (15.3)	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	0	18 (15.3)	0
胃腸障害				
悪心	0	0	35 (29.7)	1 (0.8)
嘔吐	2 (25.0)	0	28 (23.7)	1 (0.8)
便秘	1 (12.5)	0	21 (17.8)	0
神経系障害				
頭痛	2 (25.0)	0	37 (31.4)	3 (2.5)
血液およびリンパ系障害				
貧血	2 (25.0)	0	29 (24.6)	4 (3.4)
血小板減少症	0	0	20 (16.9)	0
白血球減少症	0	0	18 (15.3)	2 (1.7)
感染症および寄生虫症				
尿路感染	0	0	19 (16.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (7.6)	0
腎および尿路障害				
蛋白尿	2 (25.0)	0	20 (16.9)	0
精神障害				
不眠症	1 (12.5)	0	18 (15.3)	0

重篤な有害事象は、200 mg 開始例で 1/8 例 (12.5%)、300 mg 開始例で 45/118 例 (38.1%) に認められた。いずれかの用量で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は表 56 のとおりであった。

表 56 いずれかの用量で 2 例以上に認められた重篤な有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	200 mg 開始例 8 例		300 mg 開始例 118 例	
	全有害事象	本薬との因果関係 が否定されなかつ た有害事象	全有害事象	本薬との因果関係 が否定されなかつ た有害事象
全有害事象	1 (12.5)	0	45 (38.1)	25 (21.2)
胸水	0	0	8 (6.8)	5 (4.2)
浮腫	0	0	6 (5.1)	6 (5.1)
死亡	0	0	4 (3.4)	3 (2.5)
肺炎	0	0	4 (3.4)	1 (0.8)
間質性肺疾患	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)
低ナトリウム血症	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
嘔吐	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
胸痛	0	0	2 (1.7)	0
低カリウム血症	0	0	2 (1.7)	0

投与中止に至った有害事象は、200 mg 開始例で 1/8 例 (12.5%)、300 mg 開始例で 14/118 例 (11.9%) に認められた。いずれかの用量で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は表 57 のとおりであった。

表 57 いずれかの用量で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象

SOC PT (MedDRA ver.24.0)	例数 (%)			
	200 mg 開始例 8 例		300 mg 開始例 118 例	
	全有害事象	本薬との因果関係 が否定されなかつ た有害事象	全有害事象	本薬との因果関係 が否定されなかつ た有害事象
全有害事象	1 (12.5)	0	14 (11.9)	10 (8.5)
浮腫	0	0	5 (4.2)	5 (4.2)
間質性肺疾患	0	0	2 (1.7)	2 (1.7)
肺炎	0	0	2 (1.7)	1 (0.8)

7.3.3 海外第 I 相試験 (101 試験) の第 I a 相パート

有害事象は、全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、①100 mg 群で 3/3 例 (100%)、②200 mg 群で 3/3 例 (100%)、③300 mg 群で 6/7 例 (85.7%)、④400 mg 群で 6/6 例 (100%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、①疲労及び嘔吐各 3 例 (100%)、頭痛、悪心及び貧血各 2 例 (33.3%)、②低アルブミン血症、血中ビリルビン増加及び貧血各 3 例 (100%)、浮腫、発熱、低ナトリウム血症、血中ブドウ糖増加、ALT 増加、筋肉痛及び蛋白尿各 2 例 (66.7%)、③浮腫 4 例 (57.1%)、浮動性めまい及び低アルブミン血症各 3 例 (42.9%)、血中ビリルビン増加、体重増加、頭痛、感覚鈍麻、食欲減退、呼吸困難及び白血球減少症各 2 例 (28.6 例)、④低アルブミン血症 6 例 (100%)、食欲減退、血中ビリルビン増加、嘔吐及び悪心各 4 例 (66.7%)、浮腫、疲労、低ナトリウム血症、体重減少、血中 ALP 増加、頭痛、浮動性めまい及び不眠症各 3 例 (50.0%)、低カリウム血症、血中ブドウ糖増加、リパーゼ増加、振戦、便秘、呼吸困難、喀血、鼻漏及び貧血各 2 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象は、①2/3 例 (66.7%)、②1/3 例 (33.3%)、③1/7 例 (14.3%)、④1/6 例 (16.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、①意識レベルの低下、疲労、呼吸不全及び食欲減退各 1 例

(33.3%)、②浮腫1例(33.3%)、③呼吸困難1例(14.3%)、④呼吸困難1例(16.7%)であった。このうち、②浮腫1例は本薬との因果関係が否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、①0/3例、②1/3例(33.3%)、③0/7例、④0/6例に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、②血中ALP増加1例であり、本薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.1-1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、全体としては治験がGCPに従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者(治験国内管理人)において以下の事項が認められたため、治験依頼者(治験国内管理人)に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者(治験国内管理人)

- 治験の依頼及び管理に係る業務の一部委託に関する契約の不備

9. 審査報告(1)作成時における総合評価

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

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

以上

審査報告 (2)

令和6年5月14日

申請品目

[販売名] ハイイータン錠 50 mg
[一般名] グマロンチニブ水和物
[申請者] 海和製薬株式会社
[申請年月日] 令和5年9月8日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 I / II 相試験 (GLORY 試験) の第 II 相パートにおける以下の結果に加え、本薬は腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogenic driver) である METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であることを考慮すると、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく BIRC 判定による奏効率 [95%CI] (%) は 65.8 [54.3, 76.1] (52/79 例) であり、95%CI の下限値が閾値奏効率 (30%) を上回ったこと
- 20●●年●●月●●日までに登録された有効性解析対象 (111 例) のうち、化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者における BIRC判定による奏効率はそれぞれ 69.1% (38/55 例) 及び 53.6% (30/56 例) であったこと
- 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を含む併用療法の奏効率は 17~49%と報告されていること

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- GLORY 試験の第 II 相パートにおいて、化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者を一つの集団として纏めて有効性を評価することは適切ではない。したがって、化学療法歴の有無別に有効性を評価した上で、前治療歴別の有効性の結果を資料等で情報提供すべきと考える。
- 本申請においては、主に GLORY 試験の第 II 相パートの奏効率の結果に基づき有効性が評価され、当該パートにおける OS の結果は限られている旨を、審査報告書等で明確に記載すべきと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

一般に、標準的治療の異なる化学療法歴のない患者と化学療法歴のある患者を纏めて評価することは、比較対照となる治療が異なることから適切ではない。しかしながら、探索的試験として実施された GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、仮説検定に基づき事前に規定された基準を満たしたこと等に加えて、異なる試験結果の比較の限界を踏まえつつ下記の点を考慮すると、化学療法歴の有無に関わらず本薬の有効性は期待できると考える。また、専門委員の意見を踏まえ、化学療法歴の有無別の有効性及び適切に評価・解釈可能な本薬の OS 等の生存期間に関する試験成績は得られていない旨について、資料等を用いて情報提供する必要があると判断した。

- 化学療法歴のない患者に対する既存治療である白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の成績と比較して、化学療法歴のない患者よりも奏効が得られにくいと一般的に考えられる化学療法歴のある患者も組み入れられた GLORY 試験の第Ⅱ相パートにおいて、高い奏効率が認められたこと
- 化学療法歴の有無別の有効性について、GLORY 試験の第Ⅱ相パートの結果と既存治療の成績を比較すると、GLORY 試験の第Ⅱ相パートの化学療法歴のない患者及び化学療法歴のある患者において得られた奏効率の結果はいずれも臨床的意義があると考えられること

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に特に注意を要する有害事象は、ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害であると判断した。

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「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」と設定することが適切と判断した。

<効能・効果に関連する注意>

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

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の内容を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはグマロンチニブとして1回300 mg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。」と設定することが適切と判断した。

<用法・用量に関連する注意>

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

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	300 mg
1段階減量	250 mg
2段階減量	200 mg
3段階減量	150 mg
中止	150 mg で忍容不能な場合、投与を中止する。

副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度*	処置
ILD	—	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。

* : Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

1.5 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、安全性検討事項を ILD、体液

貯留、肝機能障害及び QT 間隔延長、調査予定症例数を 100 例、観察期間を 1 年間とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下での本薬の安全性情報を収集することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害を設定することが適切である。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長及び腎機能障害を設定する。
- 本調査の調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間と設定する。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論等を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 58 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 59 及び表 60 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 58 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • ILD • 体液貯留 • 肝機能障害 • QT 間隔延長 	<ul style="list-style-type: none"> • 腎機能障害 • 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 59 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした使用成績調査 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 60 使用成績調査計画の骨子 (案)

目的	使用実態下における安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
観察期間	1 年間
調査予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、体液貯留、肝機能障害、QT 間隔延長、腎機能障害 上記以外の主な調査項目：患者背景（年齢、性別、前治療歴、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはグマロンチニブとして 1 回 300 mg 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。

[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。

[警告]

1. 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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

2. 本剤の術前・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。

[用法・用量に関連する注意]

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 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。
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	300 mg
1段階減量	250 mg
2段階減量	200 mg
3段階減量	150 mg
中止	150 mg 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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ABL	abelson murine leukemia viral oncogene homolog	
A/G	albumin-globulin ratio	アルブミン/グロブリン
AKT	protein kinase B	
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
AXL	<u>AXL receptor tyrosine kinase</u>	
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BIRC	blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したグマロンチニブ
CHL 細胞	Chinese hamster lung cell	チャイニーズハムスター肺由来細胞
μCi	Microcurie	マイクロキュリー
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CrCL	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
DYRK1A	dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A	
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1 and 2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
FAK	focal adhesion kinase	
FMS	CSF1R; colony stimulating factor 1 receptor	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	γ-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEK	Human embryonic kidney cells	ヒト胎児由来腎細胞
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

略語	英語	日本語
添加剤A*		
HUVEC	human umbilical vein endothelial cell	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition	50%阻害濃度
ICH Q1E ガイドライン		「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成15年6月3日付け医薬審発第0603004号）
IL-8	Interleukin-8	インターロイキン-8
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ka	absorption rate constant	吸収速度定数
LC-MS/MS	liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MER	MERTK; MER proto-oncogene, tyrosine kinase	
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
METex14		MET 遺伝子のエクソン 14
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MPE	mean photo effect	光平均作用
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI-ODWG	National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group	NCI 臓器機能障害ワーキンググループ
NDMA	N-Nitrosodimethylamine	N-ニトロソジメチルアミン
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
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 transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PD	progressive disease	進行
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PI	propidium iodide	ヨウ化プロピジウム
PIF	photo irritation factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PPK	population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PYK2	PTK2B; protein tyrosine kinase 2 beta	
QD	quaque die	1日1回
QT	QT interval	QT 間隔

略語	英語	日本語
QTc	QT interval corrected	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia's heart rate correction for QT	Fridericia 法により補正した QT 間隔
QTcP	Population-specific heart rate correction for QT	母集団データに基づき心拍数補正した QT 間隔
(Q)SAR	(quantitative) structure-activity relationship	(定量的) 構造活性相関
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RON	MST1R; macrophage stimulating 1 receptor	
ROS	c-ros oncogene	
RP2D	recommended Phase 2 dose	第 II 相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SRB	sulforhodamine B	スルホローダミン B
t _{1/2}	elimination half life	消失半減期
TGI	tumor growth inhibition rate	腫瘍増殖抑制率
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
TYRO3	TYRO3 protein tyrosine kinase 3	
V2/F	apparent central compartment volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
オシメルチニブ		オシメルチニブメシル酸塩
カプマチニブ		カプマチニブ塩酸塩水和物
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
101 試験		SCC244-101 試験
102 試験		SCC244-102 試験
104 試験		SCC244-104 試験
106 試験		SCC244-106 試験
107 試験		SCC244-107 試験
GLORY 試験		SCC244-108 試験
申請		製造販売承認申請
テポチニブ		テポチニブ塩酸塩水和物
本薬		グマロンチニブ水和物