

ハイイータン錠 50mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
海和製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を
利用することはできません。

海和製薬株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については、「2.5 臨床に関する概括評価」に記載した。

1.5.1 開発の経緯図

開発の経緯図を表 1-1 に示す。

非臨床及び臨床の開発段階において、Gumarontinibの開発記号として、SCC244、SCC-244、MYC-244、KHSを使用した。

また、名称として、Glumetinib、グルメチニブを使用した。

表 1-1 開発の経緯図

試験項目		国内	外国	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
品質	物理的・化学的性質		√											
	規格及び試験方法 原薬		√											
	規格及び試験方法 製剤		√											
	安定性 原薬		√											
	安定性 製剤		√											
薬理	効力を裏付ける試験		√											
	副次的薬理試験													
	安全性薬理試験		√											
薬物動態	分析法及びバリデーション		√											
	吸収		√											
	分布		√											
	代謝		√											
	実験動物学的薬物相互作用 (非臨床)		√											
	その他の薬物動態試験													
毒性	単回投与毒性試験		√											
	反復投与毒性試験		√											
	遺伝毒性試験		√											
	生殖発生毒性試験		√											
	局所刺激性試験													
	その他の毒性試験		√											

表 1-1 開発の経緯図の続き

試験項目			国内	外国	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
臨床	生物薬剤学	バイオアベイラビリティ試験													
		生物学的及び理化学的分析法検討		√											
	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連試験	血漿蛋白結合試験		√											
		肝代謝及び薬物相互作用試験													
		他のヒト生体試料を用いた試験													
	臨床薬物動態試験	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験		√											
		患者におけるPK及び初期忍容性試験	√	√											
		内因性要因を検討したPK試験													
		外因性要因を検討したPK試験													
		ポピュレーションPK試験	√	√											
	有効性及び安全性試験 (非対照試験)	SCC244-101試験 第Ⅰa相		√											
		SCC244-101試験 第Ⅰb相		√											
		SCC244-102試験 第Ⅰ相	√												
		SCC244-104試験 第Ⅰ相		√											
		SCC244-106試験 第Ⅰ相		√								↔			
		SCC244-107試験 第Ⅰ相		√											
		SCC244-108試験 第Ⅰb相		√							←				
		SCC244-108試験 第Ⅱ相	√	√							←				
		SCC244-203試験 第Ⅰb相		√											
		SCC244-203試験 第Ⅱ相													

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1. 外国における使用状況等

2023 年 6 月現在、本剤（商品名：ハイイータン錠 50mg）は中国のみで承認されている。中国での承認状況を表 1.6.1-1 に示す。

表 1.6.1-1 中国での承認状況

販売名	承認年月日	剤型・含量	効能・効果
海益坦®	2023 年 3 月 7 日	錠剤・50 mg (C ₂₁ H ₁₇ N ₉ O ₂ S として)	間葉上皮転換因子 (MET) 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性を伴う局所進行又は転移性の非小細胞肺癌

1.6.2. 外国の添付文書等の概要

本剤の中国の添付文書（2023 年 3 月 7 日）を添付する。概要を下記に示す。

表 1.6.2-1 中国の添付文書の概要

1 効能・効果

間葉上皮転換因子 (MET) 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性を伴う局所進行又は転移性の非小細胞肺癌

2 用法・用量

2.1 推奨用量

本剤は、空腹時（投与 2 時間前から投与後 1 時間以内は禁食が必要である。但し、その間の飲水は可能）に、1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、症状が進行、又は忍容不能な副作用が起こるまで継続投与する。

毎日ほぼ同じ時間に投与し、錠剤を割らず、飲み込み、嚙んだり砕いたりしないことを推奨する。治療中に投与を忘れた用量分は補充できない。投与後、嘔吐により投与量が不足した場合は、再投与の必要はなく、翌日から処方された用量で投与すること。

2.2 副作用に対する用量調節

本剤の使用中には、副作用を注意深くモニタリングする必要がある、かつ必要に応じて患者が治療に耐えられるように調節する必要がある。副作用に応じて、医師が表1及び表2を参考に用量を調節する必要がある。すべての用量調節は、前回発現した最も重い副作用【有害事象共通用語規準 (CTCAE) version 5.0】に基づく必要がある。複数の副作用が発現した場合は、最上位Gradeの副作用により用量調節を行う必要がある。本剤の用量調節には休薬及び減量があり、推奨される減量方法を表1に示す。

表 1 推奨される Glumetinib の減量方法

開始用量	1 段階目の減量	2 段階目の減量	3 段階目の減量
Glumetinib 300 mg	250 mg	200 mg	150 mg

用量を調節しても治療再開の最低基準（表 2）を満たさない場合は、投与中止を検討する必要がある。

表 2 Glumetinib の副作用に基づいた推奨される用量調節方法

副作用	Grade	推奨する用量調節方法
肝機能検査異常	ビリルビン $\geq$ CTCAE Grade 2 又は ALT又はAST $\geq$ CTCAE Grade 3	ビリルビンがCTCAE Grade 2以上、又は、ALT又はASTがCTCAE Grade 3以上の場合は、CTCAE Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。これらのパラメータを少なくとも週2回検査する必要がある。回復期間が7日以下の場合は、元の投与量を維持し投与を再開する。回復期間が7日を超える場合は、1段階減量し投与を再開する。状態が安定するまで少なくとも1週間に1回検査する。
浮腫	Grade 2	総合的な治療を行っても症状が改善せず、休薬して3～5日経過しても Grade 1 に回復しない場合は、1 段階減量し投与を再開することを推奨する。3～5 日間の休薬後に、浮腫が Grade 1 に戻り、元の用量を継続した後に浮腫が再び Grade 2 にまで悪化した場合、医師は、総合的に 1 段階の減量を検討することができる。
	Grade 3	ベースライン又はGrade 1以下のレベルに回復するまで休薬し、その後1段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 1又は Grade 2 ^{a,b}	同一用量で投与する。
	Grade 3 ^{a,b}	ベースライン又はGrade 1以下のレベルに回復するまで休薬し、その後1段階減量して投与を再開する ^b 。
	Grade 4 ^{c,b}	投与を中止する。

a : Grade 2 又は Grade 3 の疼痛、悪心、嘔吐、下痢について、対症治療により緩和した場合、現在の用量レベルを維持することを推奨する。対症治療後も改善しないか、3～5 日間の休薬後も Grade 1 に回復しない場合、医師の判断で 1 段階減量ができる。症状緩和後、減量前の用量レベルで投与を再開することを認める。血液検査で Grade 3 の異常が認められた場合、Grade 1 以下又はベースラインレベルに緩和するまで休薬する。7 日以内に緩和した場合、休薬前の用量レベルを維持し、投与を再開する。緩和のための期間が 7 日を超えた場合は、1 段階減量して投与を再開する。

b : 推奨する減量方法は表 1 を参照。

c : 血液以外の検査で Grade 4 の異常がある場合、医師が、異常が発現した原因/条件を解決したと判断した場合、治療を中止しないことができる。血液検査で Grade 4 の異常がある場合、Grade 1 以下又はベースラインレベルに緩和するまで休薬する。緩和した場合、1 段階減量して投与を再開する。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

避孕

对于有生育能力的女性,建议在接受本品治疗前接受妊娠检查。对于有生育能力的女性或有生育能力女性的男性伴侣,建议在接受本品治疗期间和末次给药后1周内采取有效的避孕措施。

妊娠

目前尚无妊娠女性接受本品治疗的临床数据。

动物研究的结果显示,予以妊娠大鼠谷美替尼后,可导致胎值和胎仔重量减轻,胎仔个体小,骨骼发育迟滞,畸形或变异的产生增加,提示妊娠期间药物暴露可能导致胎儿损害。妊娠女性应充分获知本品可能致胎儿损害的风险,妊娠期不建议使用本品。

哺乳

尚不清楚本品或其代谢产物是否可在乳汁中分泌,尚无本品对母乳喂养婴儿或乳汁生成的影响的数据。由于本品有可能对母乳喂养婴儿产生潜在的严重不良反应,建议哺乳期女性在本品治疗期间和末次服用本品后1周内避免哺乳。

【儿童用药】

尚未确定本品在18岁以下儿童或青少年患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

基于群体药代动力学模型(n=370),年龄对谷美替尼的药代动力学无显著影响,不需根据年龄调整起始剂量。

在接受本品单药治疗的332例患者中,共有老年患者(≥65岁)169例,占暴露总人数的50.9%。与<65岁患者比较,老年患者用药的安全性特征无明显差异。

在研究SC244-108的79例可评估患者中,对年龄亚组(<65岁和≥65岁)进行了亚组分析,经显著独立影响评估委员会(BIRC)评估,在有限的亚组样本量内,各年龄亚组之间的总体差异无(Obs)和未观察到一致。

【药物相互作用】

本品目前尚未开展正式的药物相互作用临床研究:

其他药物对谷美替尼的影响

CYP抑制剂或诱导剂:体外研究表明,CYP3A、CYP2C8和CYP2C9均不同程度地参与了谷美替尼的代谢反应,CYP3A为谷美替尼的主要代谢酶,但其对谷美替尼的代谢贡献有限(<5%),提示CYP抑制剂的诱导剂不太可能与临床剂量的谷美替尼发生相互作用而对谷美替尼的暴露量产生临床显著影响。

转运体抑制剂或诱导剂:体外研究表明,谷美替尼不是P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、有机阴离子转运多肽(OATP1B1、OATP1B3)、多药及毒素外排转运蛋白(MATE1、MATE2-K)、有机阴离子转运蛋白(OAT1、OAT3)和有有机阳离子转运蛋白(OCT2)的底物。提示上述转运体抑制剂或诱导剂不会与临床剂量的谷美替尼发生相互作用而对谷美替尼的暴露量产生临床显著影响。

谷美替尼对其他药物的影响

CYP底物:体外研究表明,谷美替尼对多种CYP450酶(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)基本无抑制作用(IC₅₀>100μM),且在0.10-10μM浓度范围内,谷美替尼对CYP1A2、CYP2B6和CYP3A4无明显的诱导作用,提示临床相关浓度的谷美替尼不会与上述CYP底物发生药物相互作用。

转运体底物:

体外研究表明,谷美替尼对P-糖蛋白(P-gp)、乳腺癌耐药蛋白(BCRP)、有机阴离子转运蛋白(OAT1、OAT3)、有机阳离子转运蛋白(OCT2)的IC₅₀>10 μM,提示临床相关浓度的谷美替尼不太可能与上述转运体底物发生药物相互作用。

谷美替尼对多药及毒素外排转运蛋白(MATE1、MATE2-K)有一定抑制作用(IC₅₀分别为1.48μM和1.85μM),提示谷美替尼临床相关浓度可抑制MATE1与MATE2-K,合用可能会增加MATE1和MATE2-K底物的暴露量,从而可能增加这些底物的不良反应,避免谷美替尼与MATE1和MATE2-K底物类药物合用;如果合用无法避免,而底物较小的浓度变化可能会导致严重不良反应,请根据临床的方向考虑降低MATE1和MATE2-K底物类药物的剂量,并监测与谷美替尼合用可能导致此类药物暴露量的增加所带来的安全性风险。

【药物过量】

目前尚不清楚过量服用本品可能产生的危害。

处理本品药物过量的方法包括一般的支持性措施,尚无治疗本品过量的特效解毒剂。

【临床药理】

作用机制

谷美替尼是一种选择性MET受体酪氨酸激酶抑制剂,可以抑制MET驱动活性和MET信号通路。临床研究表明,谷美替尼在体内对具有MET变异(包括MET14外显子突变、MET基因扩增、MET过表达及肝细胞生长因子HGF/MET自身分泌)的肿瘤细胞增殖有抑制作用。

暴露量-效应关系

谷美替尼暴露量-效应关系以及药效学-时间关系尚未确定。

心电生理学

基于群体药代动力学和药效学模型(C-QTc),谷美替尼片在临床推荐剂量(300mg, QD)的C_∞浓度下,模型预测的ΔQTcF 平均值(90% CI)为4.86 ms(2.42, 7.30),而且90% CI上限小于10 ms,表明谷美替尼片 300 mg QD给药对QTc间隔不会产生临床显著影响。

药代动力学

吸收:

谷美替尼在晚期实体瘤患者中吸收较快,单剂量空腹口服给药后,谷美替尼达峰时间(T_{max})在1~3小时之内,无明显剂量依赖性。在25mg~400mg剂量范围内谷美替尼的暴露量(AUC_{0-∞}和C_∞)随剂量的增加而增加;而200mg以上剂量组暴露量增长低于剂量增加比例。每天一次连续给药后,谷美替尼的血浆浓度在连续给药后第5天达到稳态。稳态下给药量约为每天2~3倍(200~400mg),谷美替尼暴露量表现出较高的患者间差异,群体药代动力学模型显示,吸收(Ka)和平均表现清除率(CL/F)的变异率分别为70.3%和51.1%。

和空腹状态相比,中国男性健康受试者食用脂肪标准餐后用药显著增加谷美替尼的生物利用度,暴露量AUC_{0-∞}和C_∞分别增加了大约130%和25%,低脂标准餐和高脂标准餐对谷美替尼暴露量影响基本相当,餐后用药对吸收速度没有明显的影响。

分布:

谷美替尼的血浆蛋白结合率为97%,且无浓度依赖性。谷美替尼的全血/血浆分配比为0.7,根据群体药代动力学模型,谷美替尼表现分布量(V/F)为198L,显示可广泛分布到组织中。

代谢:

体外代谢研究表明,CYP3A、CYP2C8和CYP2C9均不同程度地参与了谷美替尼的代谢反应,CYP3A为谷美替尼的主要代谢酶,但其对谷美替尼的代谢贡献有限(<5%)。临床人体物质平衡研究中,健康受试者单次口服300mg剂量的放射性标记的谷美替尼片后,血浆中最大主要放射性成分为原形药(占比52.72%),主要循环代谢产物M199(磺胺水解产物)占血浆总放射性暴露量的27.23%,其他代谢产物为次要成分。暴露量小于原形药,且无MET激活抑制活性。谷美替尼体内主要代谢途径为磺胺水解。

排泄:

谷美替尼在空腹口服给药后从体内缓慢清除,根据群体药代动力学分析,平均清除半衰期(t_{1/2})为31小时,平均表现清除率(CL/F)为4.39 L/h,且无明显剂量依赖性。健康受试者单次口服300mg剂量的放射性标记的谷美替尼片后,从粪便和尿液中回收的总放射性分别占给药量的78.03%与20.34%,粪便和尿液中,原形药分别占给药量的74.16%和0.02%。

特殊人群:

尚未针对特殊人群如重度肾功能不全以及中度和重度肝功能不全患者等开展药代动力学研究。谷美替尼片群体药代动力学分析结果表明,轻度肾功能不全以及轻度和中度肾功能不全对谷美替尼的药代动力学无临床意义的影响。

肝肾功能不全:

入组的370例患者中,其中基线轻度肾功能不全(总胆红素在正常上限[ULN]内且AST或ALT大于ULN,或总胆红素在ULN的1.5倍之间且任意水平AST或ALT)的患者为39例(11%),中度肾功能不全(总胆红素在ULN的1.5至3.0倍之间且任意水平AST或ALT)患者为4例(1%),正常肝功能(总胆红素和AST或ALT在ULN内)患者为327例(88%)。根据群体药代动力学分析,肝功能(总胆红素、ALT、AST)不是影响谷美替尼药代动力学的显著变量。基线肝功能与谷美替尼表现清除率(CL/F)之间无显著相关性。提示轻度肾功能不全对谷美替尼片的药代动力学特征没有显著性影响,目前仅有少量中度肾功能不全患者的研究数据,尚无谷美替尼在重度肝功能不全患者的临床研究数据。

肾功能不全:

入组的370例患者中,其中基线轻度肾功能不全(肌肝清除率[crCL]为60至小于90mL/min)的患者为193例(52%),中度肾功能不全(CrCL为30至小于60mL/min)的患者为76例(21%),重度肾功能不全(CrCL为小于30mL/min)的患者为1例(0.3%),正常肾功能(CrCL为大于或等于90mL/min)的患者为100例(27%)。根据群体药代动力学分析,肾功能清除率不影响谷美替尼药代动力学的显著变量。基线肾功能与谷美替尼表现清除率(CL/F)之间无显著相关性。提示轻度和中度肾功能不全对谷美替尼片的药代动力学特征没有显著性影响,目前仅有极少重度肾功能不全患者的临床研究数据。

遗传药理

尚未开展本品药代动力学和药效动力学相关基因的遗传变异研究。

【临床试验】

研究SC244-108为一项在MET14外显子突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者中开展的单臂、开放临床研究。入组患者为具有MET14外显子突变,且不具有EGFR敏感突变、ALK重排、ROS1重排、BRAF突变或NTRK融合、经组织学或细胞学诊断的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(iIb、IIc或IV期),患者不适合进行化疗或充分知情后拒绝化疗或先前1-2线系统治疗失败,且入组前未曾使用MET抑制剂。

共79例为经中心实验室确认为MET14外显子突变阳性。服用剂量为300mg,口服,每日一次。研究的主要疗效终点为根据实体瘤疗效评价标准1.1版(OECST1.1)由盲态独立影像评估委员会(BIRC)评估的客观缓解率;次要疗效终点包括缓解持续时间、缓解时间、疾病控制率、无进展生存期和总生存率。

截至2022年4月28日,79例患者中位治疗时间为33.14周(范围:0.4-108.9),79例患者的基线特征为:中位年龄为68.0岁(范围:33-85);男性45例(57.0%);45例(57.0%)的患者从不吸烟,27例(40.5%)已戒烟,2例(2.5%)正在吸烟;疾病分期为IV期68例(86.1%),IIb和IIc期分别为7例(8.9%)和4例(5.1%);59例(74.7%)的患者为男性,6例(7.6%)为女性,5例(6.3%)为男性转移癌,3例(3.8%)为脑转移,5例(6.3%)为未完全说明的非小细胞肺癌,1例(1.3%)为其它非小细胞肺癌;美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状况评分5例(94.9%)为1分,4例(5.1%)为0分;13例(16.5%)的患者伴有脑转移。

79例患者具有安全性分析集,包括44例既往未接受过系统性抗肿瘤药物治疗(初治)的患者和35例既往接受过系统性抗肿瘤药物治疗(经治)的患者,在经治患者中,88.6%接受过既往含铂化疗,表4L总结了谷美替尼SC244-108 II期研究中有入有效性分析集病例由BIRC评估的整体有效性数据。

表4 SC244-108关键 II期有效性结果(BIRC评估)

	初治患者	经治患者	总体
疗效可评估病例数, (n)	44	35	79
客观缓解率 (95%置信区间) (%)	70.5 (54.8, 83.2)	60.0 (42.1, 76.1)	65.8 (54.3, 76.1)
疾病控制率 (95%置信区间) (%)	88.6 (75.4, 96.2)	77.1 (59.9, 89.6)	83.5 (73.5, 90.9)
缓解持续时间 (最小值, 最大值) (月)	1.4 (1.2, 7.6)	1.4 (1.2, 4.2)	1.4 (1.2, 7.6)
无进展生存期 (最小值, 最大值) (月)	1.4 (1.2, 7.6)	1.4 (1.2, 4.2)	1.4 (1.2, 7.6)
发生影像学疾病进展或死亡的患者数, 例 (%)	16 (51.6)	13 (61.9)	29 (55.8)
中位无进展生存期 (95% CI) (月)	11.7 (7.6, 21.9)	7.6 (4.1, 9.6)	8.5 (7.6, 9.7)
6个月无进展生存率 (95% 置信区间) (%)	70.8 (53.4, 92.7)	52.4 (33.8, 68.0)	62.6 (50.0, 72.8)
12个月无进展生存率 (95% 置信区间) (%)	45.0 (28.4, 60.3)	22.9(10.1, 38.7)	34.8(23.6, 46.3)
总生存期 死亡患者数, 例 (%)	17 (38.6)	20 (57.1)	37 (46.8)
中位总生存期 (95% 置信区间) (月)	NE (11.7, NE)	16.2 (8.7, 17.5)	17.3 (12.1, NE)
12个月总生存率 (95%置信区间) (%)	65.2 (49.0, 77.4)	59.5 (41.4, 73.8)	62.8 (51.1, 72.5)

注:NE=不可评估

说明:该表格呈现的数据是由BIRC根据RECIST v1.1评估的结果,其中疾病进展都是经过确认的缓解(PR),疾病稳定(SD)为达到疾病稳定标准且距离首次给药时间间隔至少5周。

脑转移患者的疗效数据

在研究治疗开始前具有无症状性、疾病稳定的脑转移患者可入组研究。II期研究有效性分析集中共13例脑转移患者,表1列明脑转移患者中11例为确认的PR(BIRC评估),其中5例在研究过程中脑转移病灶为明确灶并有治疗改善,这8例患者治疗后脑转移病灶均缩小30%以上。

上述有效性数据基于一项单臂临床试验的结果给予的条件性批准,本适应症是完全批准将取决于后续开展的确定性试验的临床证据。

【药物相互作用】

药理作用

谷美替尼可选择性抑制c-Met (cellular-Mesenchymal-epithelial transition factor, 细胞-间质表皮转化因子) 激酶的活性,对c-Met的基因型变异(包括MET扩增、MET14外显子突变和MET基因重排)等肿瘤细胞增殖有明显的抑制作用。在多种c-Met基因变异的人源肿瘤小鼠移植模型中,谷美替尼对肿瘤生长均具有抑制作用。

毒理研究

遗传毒性:

谷美替尼Ames试验、ChL细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:

大鼠胎前-胎仔发育毒性试验中,妊娠大鼠于器官发生期经口给予谷美替尼1、10、100 mg/kg/天(以AUC计,相当于临床最大推荐剂量(300mg)的0.3、2.5、4.7倍),>10mg/kg剂量下可见胎值和胎仔重量减轻,胎仔个体小,骨骼发育迟滞、畸形或变异的发生率增加。

致癌性:

谷美替尼尚未进行致癌性研究。

【贮藏】

密封,不超过30℃于干燥处保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚酰胺乙烷冲压制成型固体药用复合膜片和药用铝箔的泡罩包装,8片/板,3板/盒。

【有效期】

18个月。

【执行标准】YBH07J32023

【批准文号】国药准字H20230005 附件条件批准上市

【上市许可持有人】

企业名称:上海海和药物研发股份有限公司
企业地址:中国(上海)自由贸易试验区祖冲之路865号1号楼
1层102单元及2-6层整层
邮政编码:201203
电话号码:021-20568888
请购热线:400-026-8863
网 址:https://www.haihepharma.com/

【生产企业】

企业名称:江苏宜泰药业有限公司
生产地址:南通市濠门区滨江街道珠海路163号
邮政编码:226100
电话号码:0513-82112288
传真号码:0513-82213870
网 址:https://www.sinotherapeutics.com/

承認年月日：2023 年 3 月 7 日

Glumetinib 錠 添付文書

本剤は、条件付き承認制度での医薬品であり、説明書をよく読み、医師の指導の下で使用するこ
と。

【薬剤名】

一般名：Glumetinib 錠

販売名：海益坦[®]

英語名：Glumetinib Tablets

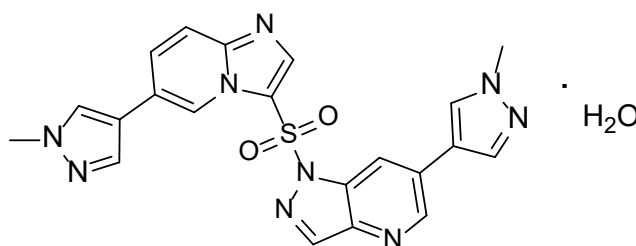
中国語ピンイン：Gumeitini Pian

【有効成分】

本剤の有効成分は Glumetinib である。

化学名：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-イル) スルホニル) -1*H*-ピラゾロ [4,3-*b*] ピリジン水和物

化学構造式：



分子式：C₂₁H₁₇N₉O₂S·H₂O

分子量：477.50

【添加剤】

ヒプロメロースフタル酸エステル (HPMCP)、ポリビニルピロリドン (VA64、又はコポビドン)、
ステアリン酸ポリオキシシル (40)、コロイド状二酸化ケイ素、クエン酸、クロスポビドン、ステア
リルフマル酸ナトリウム、ドデシル硫酸ナトリウム、赤色酸化鉄。

【性状】

本剤はやわらかい黄みの赤色の錠剤である。

【効能又は効果】

間葉上皮転換因子 (MET) 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性を伴う局所進行又は転移性の
非小細胞肺癌

上記の効能又は効果は、単群臨床試験結果に基づき、条件付きで承認されている。この効能又は
効果に関する完全な承認は、その後の確認試験の臨床的ベネフィットに依存する。

【規格】

50 mg ($C_{21}H_{17}N_9O_2S$ として)

【用法・用量】

本剤は、腫瘍治療の経験を有する医師の指導の下で使用する必要がある。本剤を治療に使用する前に、十分に検証された検査方法により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性が明確に確認される必要がある。

推奨用量・用法

本剤は、空腹時（投与 2 時間前から投与後 1 時間以内は禁食が必要である。但し、その間の飲水は可能）に、1 日 1 回、1 回 300 mg を経口投与し、症状が進行、又は忍容不能な副作用が発現するまで継続投与する。

毎日ほぼ同じ時間に投与し、錠剤を割らず、飲み込み、噛んだり砕いたりしないことを推奨する。治療中に投与を忘れた用量分は補充できない。投与後、嘔吐により投与量が不足した場合は、再投与の必要はなく、翌日から処方用量で投与すること。

用量調節

本剤の使用中には、副作用を注意深くモニタリングする必要がある、かつ必要に応じて患者が治療に耐えられるように調節する。副作用に応じて、医師は表1及び表2を参考に用量を調節する必要がある。すべての用量調節は、前回発現した最も重い副作用【有害事象共通用語規準 (CTCAE) version 5.0】に基づく必要がある。複数の副作用が発現した場合は、最上位Gradeの副作用により用量調節を行う必要がある。本剤の用量調節には休薬及び減量があり、推奨される減量方法を表1に示す。

表 1 推奨される Glumetinib の減量方法

開始用量	1 段階目の減量	2 段階目の減量	3 段階目の減量
Glumetinib 300 mg	250 mg	200 mg	150 mg

用量を調節しても治療再開の最低基準（表2）を満たさない場合は、投与中止を検討する必要がある。

表 2 Glumetinib の副作用による用量調節方法の推奨

副作用	Grade	推奨する用量調節方法
肝機能検査異常	ビリルビン $\geq$ CTCAE Grade 2 又は ALT又はAST $\geq$ CTCAE Grade 3	ビリルビンがCTCAE Grade 2以上、又は、ALT又はASTがCTCAE Grade 3以上の場合は、CTCAE Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。これらのパラメータを少なくとも週2回検査する必要がある。回復までの期間が7日以下の場合は、元の投与量を維持し投与を再開する。回復までの期間が7日を超える場合は、1段階減量し投与を再開する。状態が安定するまで少なくとも

副作用	Grade	推奨する用量調節方法
		も1週間に1回検査する。
浮腫	Grade 2	総合的な治療を行っても症状が改善せず、休薬して3–5日経過してもGrade 1に回復しない場合は、1段階減量し投与を再開することを推奨する。3–5日間の休薬後に、浮腫がGrade 1に戻り、元の用量を継続した後に浮腫が再びGrade 2にまで悪化した場合、医師は、総合的に1段階減量を検討することができる。
	Grade 3	ベースライン又はGrade 1以下のレベルに回復するまで休薬し、その後1段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
その他の副作用	Grade 1又はGrade 2 ^{a,b}	同一用量で投与する。
	Grade 3 ^{a,b}	ベースライン又はGrade 1以下のレベルに回復するまで休薬し、その後1段階減量して投与を再開する ^b 。
	Grade 4 ^{c,b}	投与を中止する。

a : Grade 2 又は Grade 3 の疼痛、悪心、嘔吐、下痢の場合、対症治療により緩和した場合、現在の用量レベルを維持することを推奨する。対症治療後も改善しないか、3–5 日間の休薬後も Grade 1 に回復しない場合は、医師の判断で1 段階減量ができる。症状緩和後、減量前の用量レベルで投与を再開することを認める。血液検査で Grade 3 の異常が認められた場合、Grade 1 以下又はベースラインレベルに緩和するまで休薬する。7 日以内に緩和した場合、休薬前の用量レベルを維持し、投与を再開する。緩和のための期間が7 日を超えた場合は、1 段階減量して投与を再開する。

b : 推奨する用量減量方法は表 1 を参照。

c : 血液以外の検査で Grade 4 の異常がある場合、医師が、異常が発現した原因/条件が解決したと判断した場合、治療を中止しないことができる。血液検査で Grade 4 の異常がある場合、Grade 1 以下又はベースラインレベルに緩和するまで休薬する。緩和した場合、1 段階減量して投与を再開する。

特定の背景を有する患者への投与

肝機能障害

軽度肝機能障害（総ビリルビン < 正常値上限 [ULN] 及び ALT 又は AST > ULN、又は ULN < 総ビリルビン < 1.5x ULN 及び任意レベルの AST 又は ALT）の患者は、開始用量を調節する必要はない。現在、中等度肝機能障害患者に対する臨床試験データは少なく、また重度肝機能障害患者に対する臨床試験データもないことから、中等度、重度の肝機能障害患者は、医師の指導のもとで慎重に投与し、注意深く観察すること（【薬効薬理】参照）。

腎機能障害

軽度及び中等度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式で推定されるクレアチニンクリアランス[CL_{Cr}]が >30, < 90 mL/min）の患者は、本剤の開始用量を調節する必要はない。現在、重度腎機能障害患

者に対する臨床試験データはないことから、重度腎機能障害患者は、医師の指導のもとで慎重に投与し、注意深く観察すること（【薬効薬理】参照）。

小児への投与

18歳未満の子供又は青年に対して本剤を使用した臨床試験データはない。

高齢者への投与

高齢患者の開始用量を調節する必要はない（【高齢者の投与】参照）。

【副作用】

臨床試験で観察した Glumetinib に関連する可能性のある副作用とその発現率について述べる。臨床試験はさまざまな条件下で実施するため、ある臨床試験で観察された副作用の発現率を、別の臨床試験の副作用の発現率と直接比較することは妥当でなく、また実臨床使用時の副作用発現率を反映していない可能性がある。

Glumetinib 錠の安全性データは 4 つの臨床試験から得られている。合計 332 例の固形癌患者が本剤の単剤療法を受け、そのうち 300 例の患者が推奨用量以上（ ≥ 300 mg 1 日 1 回）の用量レベルで治療を受けた。本剤 300 mg 以上の単剤療法を受けた患者において、最もよくみられた副作用（20%以上）は、浮腫、食欲低下、頭痛、低アルブミン血症、悪心、嘔吐、及び血中ビリルビン増加であった。患者の 29.7%が副作用のために投与を中止した。より一般的な（発現率 1%以上）投与中止に至った副作用は、浮腫、嘔吐、血中ビリルビン増加、頭痛、悪心、食欲低下、好中球減少症、疲労、低アルブミン血症、低カリウム血症、白血球減少症、呼吸困難、胸水であった。患者の 35.7%が副作用のために減量し、減量につながった一般的な（発現率 $\geq 1\%$ ）副作用は、浮腫、嘔吐、頭痛、不快感、発疹、疲労、食欲低下、悪心、めまい、及び腰痛であった。患者の 7.0%が副作用のために投与を中止し、最も一般的な（発現率 $\geq 1\%$ ）副作用は浮腫と食欲低下であった。

表 3 に、1 日 1 回 300 mg 以上の本剤の単剤療法を受けた癌患者において、5%以上に発現した副作用（NCI CTCAE 5.0 分類による）を示す。

表 3 MedDRA 基本語及び CTCAE の最上位 Grade による発現率 ≥ 5%の副作用のまとめ

臨床試験に関連する有害事象 (MedDRA 基本語)	Glumetinib ≥ 300 mg QD (N = 300)	
	すべての Grade n (%)	≥ Grade 3 n (%)
全身疾患と薬の投与部位の諸反応	219 (73.0)	51 (17.0)
浮腫 ^a	178 (59.3)	34 (11.3)
疲労 ^b	59 (19.7)	7 (2.3)
不快感	29 (9.7)	5 (1.7)
栄養及び代謝疾患	176 (58.7)	23 (7.7)
食欲低下	99 (33.0)	6 (2.0)
低蛋白血症 ^c	86 (28.7)	2 (0.7)
低ナトリウム血症	31 (10.3)	9 (3.0)
低カリウム血症	28 (9.3)	7 (2.3)
高血糖症	27 (9.0)	0
高尿酸血症	24 (8.0)	1 (0.3)
低カルシウム血症	17 (5.7)	0
各種検査	160 (53.3)	16 (5.3)
血中ビリルビン増加 ^d	61 (20.3)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	52 (17.3)	3 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (13.3)	4 (1.3)
血中クレアチニン増加	27 (9.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	24 (8.0)	1 (0.3)
体重減少	22 (7.3)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (7.3)	0
心電図 QT 延長	16 (5.3)	5 (1.7)
消化器疾患	151 (50.3)	13 (4.3)
悪心	86 (28.7)	3 (1.0)
嘔吐	76 (25.3)	9 (3.0)
便秘	21 (7.0)	0
腹痛	17 (5.7)	0
各種神経系疾患	132 (44.0)	14 (4.7)
頭痛	94 (31.3)	10 (3.3)
めまい	47 (15.7)	4 (1.3)
血液・リンパ系疾患	87 (29.0)	14 (4.7)
貧血	43 (14.3)	6 (2.0)
血小板減少症 ^e	33 (11.0)	1 (0.3)
白血球減少症 ^f	30 (10.0)	1 (0.3)
好中球減少症 ^g	26 (8.7)	7 (2.3)
皮膚及び皮下組織疾患	65 (21.7)	14 (4.7)
発疹	29 (9.7)	8 (2.7)
各種筋骨格系及び結合組織疾患	63 (21.0)	7 (2.3)
四肢痛	23 (7.7)	2 (0.7)
背部痛	20 (6.7)	3 (1.0)
筋肉痛	17 (5.7)	2 (0.7)
腎臓及び泌尿器系疾患	38 (12.7)	0
蛋白尿 ^h	26 (8.7)	0
精神疾患類	25 (8.3)	1 (0.3)
不眠症	21 (7.0)	1 (0.3)

注：表はNCI-CTCAE 5.0によるグレーディングである。リストした副作用は、治験担当医師が因果関係ありと判断、又は因果関係の判断が示されていない有害事象である。医学的同一概念の副作用については、MedDRAの基本

語を用いてグループ化して集計した。グループ化した基本語の規則を以下に示す。

a：浮腫は顔面浮腫、顔腫れ、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼腫れ、眼窩周囲の腫れ、眼瞼腫れ、眼瞼浮腫、浮腫、腫れ、全身浮腫、四肢浮腫、四肢腫れ、体液量過剰、眼球浮腫、局所浮腫、性器浮腫、外陰浮腫を含む。

b：疲労は疲労及び倦怠感を含む。

c：低蛋白血症は低アルブミン血症及び低蛋白血症を含む。

d：血中ビリルビン増加は、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を含む。

e：血小板減少症は血小板減少症、血小板数減少を含む。

f：白血球減少症は白血球減少症、白血球数減少を含む。

g：好中球減少症は好中球減少症、好中球数減少を含む。

h：蛋白尿は蛋白尿、尿中蛋白陽性、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性を含む。

特定の副作用

浮腫

300 mg 以上の Glumetinib 単剤療法で 1 日 1 回投与した患者では、浮腫関連事象の全体的な発現率は 59.3%で、症状は浮腫、末梢性浮腫、及び顔面浮腫等であった。投与開始時から最初の浮腫発現までの相対的期間の中央値は 5.7 週で、ほとんどが Grade 1 又は 2 であり、浮腫で死亡した患者はいなかった。

頭痛

300 mg 以上の Glumetinib 単剤療法で 1 日 1 回投与した患者のうち、約 30%の腫瘍患者が頭痛を発症し、主に投薬後 1～2 日以内に発現し、ほとんどが Grade 1 又は 2 であった。頭痛による用量減量又は中止の発現率は低く、ほとんどの患者は完全に回復した。

肝障害

300 mg 以上の Glumetinib 単剤療法で 1 日 1 回投与した患者では、肝臓関連の副作用は、主にトランスアミナーゼ（アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）、血中ビリルビン、及び血中アルカリホスファターゼの上昇であった。投与開始から副作用発現までの期間の中央値は 4.1 週で、ほとんど Grade 1～2 であった。重度の薬物性肝障害（DILI）を発症した患者はいなかった。また、肝障害により死亡した患者もいなかった。

【禁忌】

本剤又は本剤の非活性成分に対し重度のアレルギーを有する患者に投与しないこと。

妊婦、授乳婦に投与しないこと。

【注意事項】

肝機能障害

臨床試験データでは、本剤がトランスアミナーゼ、総ビリルビンの上昇など、肝機能検査で異常を引き起こす可能性があることを示している。

詳しくは【副作用】における肝障害の説明を参照。

本剤治療中は、定期的に肝機能のモニタリングを行う必要がある。肝機能のモニタリング（ALT、AST、総ビリルビンを含む）は、Glumetinib 治療の開始前、治療の最初の 3 ヶ月間に 2 週間ごと、

その後月 1 回又は臨床的に必要な場合に行うことを推奨する。患者が Grade 2 以上のトランスアミナーゼ又はビリルビン上昇を発症した場合、検査の頻度を増やす必要がある。副作用の程度に応じて、休薬、用量減量、又は投与中止すること。【用法用量】を参照。

間質性肺疾患 (ILD)

MET 阻害剤の作用機序及び類似薬の安全性特性に基づき、本剤は間質性肺疾患を引き起こす潜在的なリスクがある。Glumetinib 単剤療法を受けたすべての患者において、合計 3 例の間質性肺疾患の報告があり、いずれも非小細胞肺癌患者であった。1 例の患者は、治療前に両側性肺線維症を罹病していた。1 例の患者は、主に腫瘍周囲の局所的な間質変化を示した。これら 2 例はベースラインの状態と基礎疾患の影響を排除することができない。また 1 例の患者は、オウム病クラミジア感染症の診断を受けており、当感染の影響を排除することができない。間質性肺疾患による死亡例はなかった。

本剤の治療中は、ILD 又は非感染性肺炎が示唆される症状の有無を観察し、ILD 又は非感染性肺炎が疑われる場合には、直ちに休薬する。重度の ILD が確認した場合には、本剤の投与を中止する必要がある。

QT 間隔延長

QTc 間隔の延長は、すべての小分子チロシンキナーゼ阻害剤に対する安全上の懸念事項である。Glumetinib 単剤療法を受けたすべての患者のうち、4 例の患者に QTcF > 500 ms が発現し、いずれも複雑な影響因子（低カリウム血症、不整脈、心筋虚血など）を有していた。重篤な不整脈、トルサード・ド・ポワント、心臓突然死の症例報告はなかった。

本剤の治療中に、連続して 2 回、単独の心電図で QTc 間隔が 500 ms を超えた場合は、休薬することを推奨する。QTc 間隔が 480 ms 以下又はベースラインレベルに戻った場合は、1 段階減量して投与を再開することができる。患者が、トルサード・ド・ポワント、多形性心室頻拍、及び重篤な不整脈の症状又は兆候を伴う QTc 間隔延長のいずれかを有した場合は、投与を中止し、速やかに循環器専門医の治療を受ける必要がある。

【妊婦及び授乳婦の投与】

避妊

妊娠可能な女性には、本剤投与前に妊娠検査を受けることを推奨する。妊娠可能な女性又は妊娠可能な女性の男性パートナーは、本剤投与中及び最終投与後 1 週間は効果的な避妊を行うことを推奨する。

妊娠

現在、本剤による妊婦の治療に関する臨床データはない。

動物試験の結果、妊娠ラットに Glumetinib を投与した場合、胎盤と胎児重量が減少し、胎児の小型化、骨格の発育遅延、奇形又は変異の発現率が増加する可能性があることを示した。妊娠中の薬物曝露が、胎児に損傷を与える可能性が示唆された。

妊娠中の女性は、本剤により引き起こされる胎児損傷のリスクを十分に理解する必要があり、妊娠中に本剤を使用することは推奨しない。

授乳

本剤又はその代謝物が母乳中に排泄されるかどうかは不明であり、母乳で育てられた乳児又は母

乳産生に対する本剤の影響についてのデータはない。母乳育児中の乳児に本剤による潜在的な重篤な副作用の可能性があることから、授乳中の女性は、本剤での治療中及び本剤の最終投与後 1 週間以内の授乳を避けることを推奨する。

【小児の投与】

18 歳未満の小児又は青少年に対する本剤の安全性と有効性は確立されていない。

【高齢者の投与】

母集団薬物動態モデル (n=370) に基づくと、年齢は Glumetinib の薬物動態に有意な影響を与えなかった。年齢によって開始量を調節する必要はない。

本剤の単剤療法を受けた患者 332 例のうち、高齢者 (65 歳以上) は 169 例であり、曝露患者の全体の 50.9% を占めている。65 歳未満の患者と比較して、高齢患者の安全性プロファイルに有意差はなかった。

SCC244-108 試験の評価対象患者 79 例について、年齢 (65 歳未満及び 65 歳以上) を層別因子としてサブグループ解析を実施した。限定されたサブグループのサンプルサイズ内で、盲検独立中央判定 (BIRC) の評価による全奏効率 (ORR) は、年齢別サブグループ間で不一致はなかった。

【薬物相互作用】

本剤の、薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。

Glumetinib に対する他剤の影響

CYP 阻害剤又は誘導剤: *in vitro* 試験では CYP3A、CYP2C8、CYP2C9 が、さまざまな程度で Glumetinib の代謝反応に関与していることが示された。CYP3A は Glumetinib の主要な代謝酵素であるが、Glumetinib の代謝への寄与は限定的である (5%未満)。CYP 阻害剤又は誘導剤は、臨床用量の Glumetinib との相互作用の可能性は低いため、Glumetinib 曝露量に対して、臨床的に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

トランスポーター阻害剤又は誘導剤: *in vitro* 試験では、Glumetinib は P-糖タンパク質 (P-gp)、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1、OATP1B3)、多剤・毒素化合物排出タンパク質 (MATE1、MATE2-K)、有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3) 及び有機カチオントランスポーター (OCT2) の基質ではないことを示した。上記のトランスポーター阻害剤又は誘導剤は、臨床用量の Glumetinib との相互作用の可能性は低いため、Glumetinib 曝露量に対して、臨床的に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。

他の薬剤に対する Glumetinib の影響

CYP 基質: *in vitro* 試験では Glumetinib は、基本的に各種 CYP450 酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4) に対して抑制せず ($IC_{50} > 100 \mu M$)、かつ $0.10 \sim 10 \mu M$ の濃度範囲では CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 には明らかな誘導効果がないことが示された。Glumetinib は、臨床的に適切な濃度では、上記の CYP 基質と相互作用する可能性が低いことが示唆された。

トランスポーター基質: *in vitro* 試験では P-糖タンパク質 (P-gp)、乳癌耐性タンパク質 (BCRP)、有機アニオントランスポーター (OAT1、OAT3)、及び有機カチオントランスポーター (OCT2) に対して、Glumetinib の IC_{50} は $10 \mu M$ を超えており、Glumetinib は、臨床的に適切な濃度で、上記のトランスポーター基質との相互作用の可能性が低いことが示唆された。

Glumetinib は、多剤・毒素化合物排出タンパク質 (MATE1、MATE2-K) に対して一定の阻害効果がある (IC₅₀ 値はそれぞれ 1.48 μM、1.85 μM である)。Glumetinib は、臨床的に適切な濃度で、MATE1、MATE2-K を阻害する可能性がある。併用する場合、MATE1、MATE2-K 基質の曝露量が増加し、これらの基質による副作用が増加する可能性があることが示唆された。従って、Glumetinib と MATE1 及び MATE2-K 基質の薬物との併用を避ける必要がある。併用が避けられない場合、基質のわずかな濃度変化で重篤な副作用を引き起こす可能性がある。承認された処方情報に従い、MATE1 又は MATE2-K 基質薬物の用量を減量し、かつ Glumetinib との併用で薬物曝露量の増加が引き起こす安全性リスクをモニタリングする必要がある。

【薬物の過量投与】

本剤の過量投与による被害の可能性は知られていない。

本剤の過量投与に対処する方法には、一般的な支持療法が含まれているが、本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。

【薬効薬理】

作用機序

Glumetinib は、MET キナーゼ活性と MET シグナル伝達経路を阻害する選択的 MET 受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。非臨床試験では、Glumetinib が *in vivo* 及び *in vitro* で MET 変異 (MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング、MET 遺伝子増幅、MET 過剰発現、及び肝細胞増殖因子 HGF/MET オートクリン活性化を含む) を持つ腫瘍細胞の増殖を抑制することを示した。

曝露-反応の関係

Glumetinib の曝露-反応の関係及び薬力学-時間の関係は確立されていない。

心臓電気生理学

母集団薬物動態及び薬力学モデル (c-QTc) に基づき、臨床的に推奨される用量 (300 mg、QD) の C_{max} 濃度で、モデルにより予測された Glumetinib の ΔQTcF 平均値 (90% CI) は、4.86 ms (2.42、7.30) であり、かつ 90% CI の上限は 10 ms 未満であった。これは、Glumetinib 錠剤 300 mg QD 投与が QT 間隔に臨床的に関連する影響を及ぼさないことを示している。

薬物動態

吸収：

Glumetinib は進行固形癌患者に速やかに吸収され、空腹時に単回経口投与した場合、Glumetinib のピーク時間 (T_{max}) は 1~3 時間であり、明らかな用量依存性はない。25~400 mg の用量範囲では、Glumetinib の曝露量 (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) は、用量増加とともに増加したが、200 mg を超える用量群の曝露量増加は、用量増加の比例よりも小さかった。1 日 1 回の連続投与後、Glumetinib のトラフ濃度は、連続投与後 8 日目までに定常状態に達した。定常状態での曝露量は、1 日目の曝露量の約 2~3 倍 (200~400 mg) であった。Glumetinib の曝露量は、患者間で高い変動性を示した。母集団薬物動態モデルは、吸収速度定数 (K_a) と見かけの全身クリアランス (CL/F) の変動率がそれぞれ 70.3%、51.1%であることを示している。

空腹時と比較して、中国人健康男性被験者における高脂肪標準食後の投与は、Glumetinib のバイオアベイラビリティを有意に増加させた。曝露量 AUC_{0-∞} 及び C_{max} は、それぞれ約 136%、95% 増加した。低脂肪標準食と高脂肪標準食は、基本的に Glumetinib の曝露量に同様の影響を及ぼした。

また、食後投与は吸収速度に有意な影響を与えなかった。

分布：

Glumetinib の血漿タンパク結合率は 97%で、濃度依存性はない。Glumetinib の全血/血漿分配比は 0.7 である。母集団薬物動態モデルは、Glumetinib の見かけの分布容積 (V/F) が 198 L であり、広く組織に分布できることを示している。

代謝：

In vitro での代謝酵素研究では、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9 がすべて Glumetinib の代謝反応にさまざまな程度で関与していることを示した。CYP3A は Glumetinib の主要な代謝酵素であったが、Glumetinib の代謝への寄与は限定的である (<5%)。臨床的なヒトマスバランス試験では、健康被験者に、放射性同位元素で標識された Glumetinib 錠 300 mg を 1 回経口投与した後、血漿中の主な放射性成分は原薬 (52.72%を占める) であり、主な循環中代謝物 M199 (スルホンアミド加水分解物) は血漿の総放射性曝露量の 27.23%を占め、その極性物質は原薬よりも多く、その曝露量は原薬よりも小さく、かつ MET キナーゼ阻害活性はなかった。Glumetinib の主な代謝経路は、スルホンアミドの加水分解である。

排泄：

Glumetinib は、空腹時経口投与後、体内から緩やかに排泄される。母集団薬物動態分析に基づき、平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は 31 時間であり、見かけの全身クリアランス (CL/F) は 4.39 L/h であった。明らかな用量依存性はなかった。

健康被験者に、放射性同位元素で標識された Glumetinib 錠 300 mg を 1 回経口投与した後、糞便と尿から回収された総放射性物質は、それぞれ、投与量の 78.03%、20.34%を占めた。糞便及び尿中の未変化体は、それぞれ、投与量の 74.16%、0.02%を占めた。

特定の集団：

重度腎機能障害患者、中等度及び重度肝機能障害患者などの、特定の集団に対する薬物動態試験は実施していない。Glumetinib 錠の母集団薬物動態解析結果は、軽度肝機能障害、軽度及び中等度腎機能障害が Glumetinib の薬物動態に臨床的に有意な影響を及ぼさないことを示している。

肝機能障害：

登録された 370 例の患者のうち、ベースラインで軽度肝機能障害 (総ビリルビンが正常 [ULN] の上限内にあり、AST 又は ALT が ULN より大きい、又は総ビリルビンが ULN の 1~1.5 倍で、かつ任意レベルの AST 又は ALT) 患者は 39 例 (11%) であった。中等度肝機能障害 (総ビリルビンが ULN の 1.5~3.0 倍で、かつ任意レベルの AST 又は ALT) 患者は、4 例 (1%) であった。正常な肝機能 (総ビリルビン及び ULN 内の AST 又は ALT) 患者は 327 例 (88%) であった。母集団薬物動態解析に基づき、肝機能 (総ビリルビン、ALT、AST) は、Glumetinib 錠の薬物動態に影響を与える有意な共変量ではなかった。ベースラインの肝機能と Glumetinib 錠の見かけの全身クリアランス (CL/F) との間に有意な相関はなかった。軽度肝機能障害は、Glumetinib 錠の薬物動態特性に有意な影響を及ぼさないことが示唆された。現在、中等度肝機能障害患者に対する臨床試験データは少なく、重度肝機能障害患者に対する Glumetinib の臨床試験データはない。

腎機能障害：

登録された 370 例の患者のうち、ベースラインで軽度腎機能障害（クレアチニンクリアランス [CrCL] 60～90 mL/min 未満）患者は 193 例（52%）、中等度腎機能障害（CrCL 30～60 mL/min 未満）患者は 76 例（21%）、重度腎機能障害（CrCL 30 mL/min 未満）患者は 1 例（0.3%）、正常な腎機能（CrCL 90 mL/min 以上）患者は 100 例（27%）であった。母集団薬物動態分析に基づき、クレアチニンクリアランスは、Glumetinib 錠の薬物動態に影響を与える有意な共変量ではなかった。ベースライン腎機能と、見かけの全身 Glumetinib クリアランス（CL/F）との間に有意な相関はなかった。軽度及び中等度の腎機能障害は、Glumetinib 錠の薬物動態特性に大きな影響を与えないことが示唆された。現在、重度腎機能障害患者を対象とした臨床試験データはごくわずかである。

薬理遺伝学

本剤の薬物動態及び薬力学に関連する遺伝子変異試験は実施していない。

【臨床試験】

SCC244-108 試験は、*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単群非盲検臨床試験である。登録された患者は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有し、かつ EGFR 感受性変異、ALK 再構成、ROS1 再構成、BRAF 遺伝子変異又は NTRK 融合遺伝子を持たず、組織診又は細胞診により局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（ステージ IIIb、IIIc、又は IV）であると確認された患者であった。また化学療法に適していない患者、インフォームドコンセントについて十分な説明後に化学療法を拒否した患者、又は 1 次治療、2 次治療が治療不成功の患者、組み入れ以前に *MET* 阻害剤を使用していない患者であった。

中央検査機関で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング陽性が確認された合計 79 例に、Glumetinib 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。臨床試験における主要な有効性評価項目は、固形腫瘍の反応評価基準 1.1（RECIST 1.1）に従い、盲検独立中央判定（BIRC）が評価した奏効率である。副次評価項目は奏効期間、奏効までの期間、病勢コントロール率、無増悪生存期間、及び全生存期間を含めた。

2022 年 4 月 28 日時点における、79 例の患者の治療期間の中央値は 33.14 週間（範囲：0.4～108.9 週間）であった。79 例の患者のベースラインの特徴は、年齢の中央値 68.0 歳（範囲：33～85）、男性 45 例（57.0%）、喫煙歴のない患者 45 例（57.0%）、元喫煙者 32 例（40.5%）、喫煙者 2 例（2.5%）であった。ステージ別では、ステージ IV 68 例（86.1%）、ステージ IIIb 7 例（8.9%）、及び IIIc 4 例（5.1%）であった。また腺癌は 59 例（74.7%）、扁平上皮癌は 6 例（7.6%）、紡錘細胞癌は 5 例（6.3%）、腺扁平上皮癌は 3 例（3.8%）、細胞診で特定されていない非小細胞肺癌は 5 例（6.3%）、その他の非小細胞肺癌は 1 例（1.3%）であった。米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）スコア 1 は 75 例（94.9%）、スコア 0 は 4 例（5.1%）であった。脳転移は 13 例（16.5%）であった。

全身療法（初回治療）を受けたことのない 44 例の患者と、以前に全身療法を受けたことがある（治療経験あり）35 例の患者を含む 79 例の患者が、有効性解析対象集団に含まれた。また、以前に全身療法を受けたことがある（治療経験あり）患者の 88.6%が、プラチナベースの化学療法を受けていた。表 4 は、Glumetinib SCC244-108 第 II 相試験の有効性解析対象集団に対して、BIRC が評価した全体的な有効性データのまとめである。

表 4 SCC244-108 主要な第II相有効性結果（BIRC 評価）

	初回治療患者	治療歴のある患者	全体
治療効果評価可能症例数（例）	44	35	79
奏効率（95%信頼区間）（%）	70.5 (54.8, 83.2)	60.0 (42.1, 76.1)	65.8 (54.3, 76.1)
病勢コントロール率 （95%信頼区間）（%）	88.6 (75.4, 96.2)	77.1 (59.9, 89.6)	83.5 (73.5, 90.9)
奏効期間			
寛解後、画像診断による進行又は死亡患者数（%）	16 (51.6)	13 (61.9)	29 (55.8)
中央値（95%信頼区間）（月）	15.0 (6.3, NE)	8.2 (5.1, NE)	8.3 (6.3, NE)
奏効までの期間 （最小値、最大値）（月）	1.4 (1.2, 7.6)	1.4 (1.2, 4.2)	1.4 (1.2, 7.6)
無増悪生存期間			
画像診断による進行又は死亡患者数（%）	22 (50.0)	24 (68.6)	46 (58.2)
無増悪生存期間中央値 （95%信頼区間）（月）	11.7 (7.6, 21.9)	7.6 (4.1, 9.6)	8.5 (7.6, 9.7)
6 ヶ月無増悪生存率 （95%信頼区間）（%）	70.8 (53.4, 82.7)	52.4 (33.8, 68.0)	62.6 (50.0, 72.8)
12 ヶ月無増悪生存率 （95%信頼区間）（%）	45.0 (28.4, 60.3)	22.9 (10.1, 38.7)	34.8 (23.6, 46.3)
全生存期間			
死亡患者数（%）	17 (38.6)	20 (57.1)	37 (46.8)
生存期間中央値 （95%信頼区間）（月）	NE (11.7, NE)	16.2 (8.7, 17.5)	17.3 (12.1, NE)
12 ヶ月全生存率 （95%信頼区間）（%）	65.2 (49.0, 77.4)	59.5 (41.4, 73.8)	62.8 (51.1, 72.5)

注：NE = 評価不能

説明：この表のデータは、RECIST v 1.1 に基づく BIRC の評価結果であり、その中の、疾患寛解とは、部分奏効（PR）及び安定（SD）が確認され、疾患安定の基準を満たし、且つ初回投与から少なくとも 5 週間以上経過していることを指す。

脳転移患者に関する治療効果データ

臨床試験開始前に無症候性で、症状が安定した脳転移を有する患者の組み入れは可とした。第II相試験の有効性解析対象集団では、ベースライン時に脳転移を有する患者は 13 例であった。この 13 例の脳転移患者のうち、11 例は PR（BIRC 評価）であることを確認した。そのうち、5 例が治験担当医師により脳転移の標的病変として選択され、治療後に測定を行った。測定した結果、5 例の脳転移病変はすべて、30%以上縮小した。

上記の効能又は効果は、単群の臨床試験成績に基づき、条件付きで承認されている。この適応症が完全に承認されるのは、その後の確認試験の臨床的ベネフィットに依存する。

【薬理学・毒性学】

薬理作用

Glumetinib は、c-Met (cellular-Mesenchymal-epithelial transition factor、細胞間葉上皮転換因子) キナーゼの活性を選択的に阻害し、c-Met の遺伝子変異体 (MET 増幅、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング及び MET 遺伝子再編成などを含む) 腫瘍細胞に対して明らかな増殖抑制効果を有する。Glumetinib は、さまざまな c-Met 遺伝子変異を持つヒト腫瘍移植ヌードマウスモデルにおいて、腫瘍増殖抑制効果を有する。

毒性学研究

遺伝毒性

Glumetinib の Ames 試験、CHL 細胞染色体異常試験及びマウス *in vivo* 小核試験の結果はすべて陰性であった。

生殖毒性

ラット胚-胎児生殖発現毒性試験において、器官形成期における妊娠ラットに、AUC で算出した最大推奨臨床用量 (300 mg) の 0.3、2.5、4.7 倍に相当する Glumetinib 1、10、100 mg/kg/日を経口投与した結果、10 mg/kg 以上の用量で、胎盤と胎児の体重の減少、胎児の小型化、骨格の発育遅延、奇形又は変異の発現率増加が認められた。

発癌性

Glumetinib の発癌性試験は実施していない。

【貯法】

密封し、30℃ 以下の乾燥した場所に保存すること。

【包装】

PTP 包装：ポリアミド、アルミニウム、ポリ塩化ビニル、アルミホイル
8 錠／シート、3 シート／箱

【有効期間】

18 ヶ月

【承認規格】 YBH02732023

【承認番号】 国薬准字 H20230005 条件付き承認

【製造販売業者】

会社名：上海海和薬物研究開発股份有限公司 Haihe biopharma.Co., Ltd.,

住所：中国（上海）自由貿易試験区祖冲之路 865 号 1 号ビル 1F102、2-6F、2 号ビル 4F

郵便番号：201203

電話：021-20568888

問い合わせ電話：400-028-8863

ホームページ：<http://www.haihepharma.com/>

【製造業者】

会社名：江蘇宣泰薬業株式会社 Haimen Pharma Inc.

住所：南通市海門区濱江街道珠海路 163 号

郵便番号：226100

電話：0513-81221988

FAX 番号：0513-82213870

ホームページ：<http://www.sinotherapeutics.com/>

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、*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効能・効果を有する承認薬剤には、タブレクタ錠とテプミトコ錠がある。
これらの薬剤情報を以下に示す。

表1 本剤と同効品の対比

販売名	ハイイータン錠 50 mg	タブレクタ錠 150 mg タブレクタ錠 200 mg	テプミトコ錠 250 mg
一般的名称	グマロンチニブ水和物	カプマチニブ塩酸塩水和物	テポチニブ塩酸塩水和物
会社名	海和製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	メルクバイオフーマ株式会社
効能又は効果	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
作成改訂年月		2023 年 10 月改訂（第 4 版）	2022 年 7 月改訂（第 4 版）

貯法：室温保存
有効期間：36ヵ月

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤
カプマチニブ塩酸塩水和物錠

タブレクタ錠150mg
タブレクタ錠200mg
TABRECTA™ tablets

劇薬、処方箋医薬品^(注)
注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

NOVARTIS

1. 警告

- 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

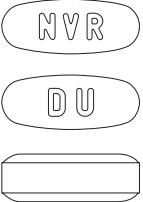
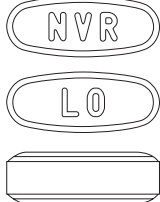
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

* 3.1 組成

販売名	タブレクタ錠150mg	タブレクタ錠200mg
有効成分	1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物183.00mg（カプマチニブとして150mg）	1錠中カプマチニブ塩酸塩水和物244.00mg（カプマチニブとして200mg）
添加剤	セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、酸化鉄、三酸化鉄	セルロース、D-マンニトール、クロスポビドン、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タブレクタ錠150mg	タブレクタ錠200mg
性状	微橙褐色の楕円形のフィルムコーティング錠	黄色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
識別コード	NVR DU	NVR LO
大きさ（約）	長径：18.3mm 短径：7.3mm 厚さ：6.4mm 質量：770.00mg	長径：20.3mm 短径：8.1mm 厚さ：6.9mm 質量：1026.00mg

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 7.2 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[1.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.1-11.1.4 参照]

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	基準 ^(注1)	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与を中止する。
AST又はALT増加かつ総ビリルビン増加 ^(注2)	AST又はALT増加 $>3.0\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビン増加 $>2.0\times\text{ULN}$	投与を中止する。
AST又はALT増加	Grade 3	Grade1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。7日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
総ビリルビン増加	Grade 2	Grade1以下に回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。7日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade1以下に回復するまで休薬する。7日以内に回復した場合は、1段階減量して投与を再開する。7日以内に回復しない場合は、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2	管理困難で忍容不能な場合は、Grade1以下に回復するまで休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量して投与を再開する。
	Grade 3	Grade2以下に回復するまで休薬する。休薬後に投与を再開する際には、1段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。

注1) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。
注2) 胆汁うっ滞又は溶血を認めない場合。
ULN：施設基準値上限

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2** 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.3 参照]
- 8.3** 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること [11.1.4 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン アトルバスタチン メトトレキサート等 [16.7.6 参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がBCRPを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が増加する可能性がある。
胃内pHを上昇させる薬剤 プロトンポンプ阻害剤 ラベプラゾール ランソプラゾール オメプラゾール等 [16.7.7 参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるため、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	これらの薬剤が胃内pHを上昇させるため、本剤の吸収が低下し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。

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（2.1%）、肺臓炎（4.1%）があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 体液貯留（54.6%）

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

11.1.3 肝機能障害（10.3%）

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

11.1.4 腎機能障害（25.8%）

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

11.2 その他の副作用

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

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

16. 薬物動態

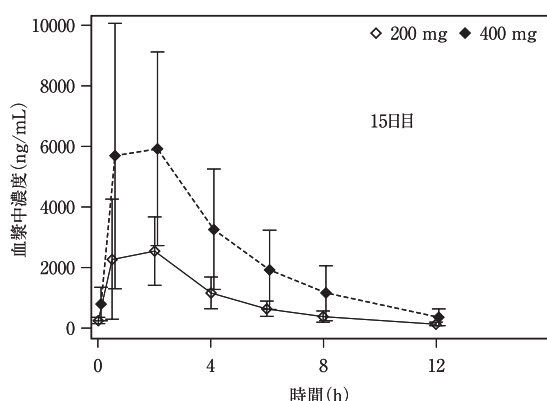
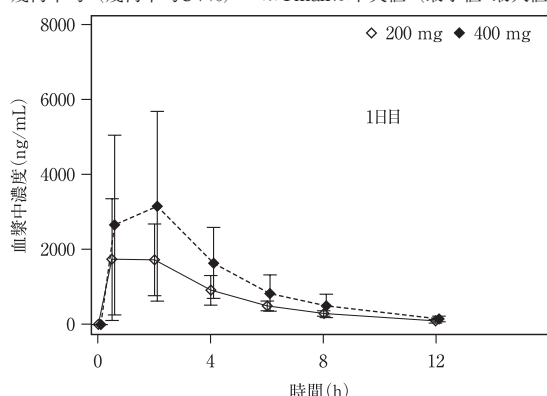
16.1 血中濃度

日本人の進行固形癌患者にカブマチニブ200mg^(注3)又は400mgを空腹時に1日2回反復経口投与したときのカブマチニブのPKパラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。カブマチニブ400mgを空腹時に1日2回反復経口投与したときの投与15日目におけるカブマチニブの蓄積率は1.99であった^(注1)。

日本人患者にカブマチニブ200mg及び400mgを1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	投与	Cmax (ng/mL)	Tmax* (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	AUC _{0-12h} (ng・h/mL)
200	1日目 (n=3)	2190 (118.0)	0.950 (0.917-0.967)	8200 (61.0)	8170 (61.3)
	15日目 (n=3)	2850 (59.6)	0.967 (0.967-2.00)	11000 (56.2)	11000 (56.2)
400	1日目 (n=12)	3230 (80.8)	1.00 (0.467-3.95)	12500 (74.0)	12500 (73.8)
	15日目 (n=9)	6450 (67.0)	1.00 (0.500-2.00)	26400 (70.4)	26300 (70.2)

幾何平均（幾何平均CV%） ※Tmaxは中央値（最小値-最大値）



日本人患者にカブマチニブ200mg及び400mgを1日2回反復経口投与したときの1日目（上図）と15日目（下図）の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

また、国際共同第Ⅱ相試験で非小細胞肺癌患者に400mgを空腹時に1日2回反復経口投与してカブマチニブの薬物動態を評価した結果、累積率（1.39）から算出した有効半減期は6.54時間と推定され、反復投与後3日までに定常状態に達すると考えられる^(注2)。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（24例）に本剤600mg^(注3)を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する低脂肪食投与におけるカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.11及び1.20であった。また、空腹時投与に対する高脂肪食投与におけるカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.15及び1.46であった^(注3)（外国人データ）。

16.3 分布

カブマチニブのヒト血漿タンパク結合率は96%であった。血液/血漿濃度比は、濃度範囲10～1,000ng/mLで1.5、高濃度10,000ng/mLでは0.9であった^(注4)（*in vitro*）。

16.4 代謝

カブマチニブは主にCYP3A4及びアルデヒドオキシダーゼによって代謝される（*in vitro*）。健康成人（6例）に^[14C]カブマチニブ600mg^(注3)を単回経口投与したとき、投与12時間後までの血漿中に、主に未変化体及び薬理活性を示さない代謝物M16（酸化体）が検出された（血漿中総放射能のAUC_{12h}に対する割合は、それぞれ42.9及び21.5%）^(注5)（外国人データ）。[10. 参照]

16.5 排泄

健康成人（6例）に^[14C]カブマチニブ600mg^(注3)を単回経口投与したとき、投与168時間後までの尿及び糞中において、それぞれ投与放射能の21.8及び77.9%が排泄された。また、投与96時間までの尿中及び糞中において、それぞれ主にM16及び未変化体が検出された（投与放射能に対する割合は、それぞれ2.9及び42.1%）^(注5)（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

カブマチニブ200mg^(注3)を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（9例）に対する軽度（Child-Pugh分類A）の肝機能障害患者（6例）のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.724及び0.767であった。また、肝機能正常被験者（9例）に対する中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害患者（8例）のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.828及び0.914であった。肝機能正常被験者（9例）に対する重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害患者（6例）のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.02及び1.24であった^(注6)（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人（25例）にリファンピシン（強力なCYP3A誘導剤）600mgを1日1回9日間反復経口投与し、カブマチニブ400mgを単回経口投与したとき、カブマチニブ単独投与時に対するリファンピシン併用投与時のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.441及び0.335であった^(注7)（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 エファビレンツ

生理学的薬物動態モデルに基づいたシミュレーションにおいて、カブマチニブ（400mgを単回投与）単独投与時に対するエファビレンツ（中等度のCYP3A誘導剤）（600mgを1日1回投与）併用投与時のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.683及び0.554であった^(注8)。[10.2 参照]

16.7.3 イトラコナゾール

健康成人（26例）にイトラコナゾール（強力なCYP3A阻害剤）200mgを1日1回10日間反復経口投与し、カブマチニブ200mg^(注3)を単回経口投与したとき、カブマチニブ単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のカブマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.03及び1.42であった^(注7)（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 カフェイン

MET遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（30例）にカブマチニブ400mgを1日2回9日間反復経口投与し、カフェイン（CYP1A2の基質）100mgを単回経口投与したとき、カフェイン単独投与時に対するカブマチニブ併用投与時のカフェインのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.04及び2.34であった^(注9)（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシン

MET遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（25例）にカブマチニブ400mgを1日2回22日間反復経口投与し、ジゴキシン（P-gpの基質）0.25mgを単回経口投与したとき、ジゴキシン単独投与時に対するカブマチニブ併用投与時のジゴキシンのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.74及び1.47であった^(注10)（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 ロスバスタチン

MET遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（24例）にカプマチニブ400mgを1日2回22日間反復経口投与し、ロスバスタチン（BCRPの基質）10mgを単回経口投与したとき、ロスバスタチン単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のロスバスタチンのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ3.04及び2.08であった¹⁰⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.7 ラベプラゾール

健康成人（20例）にラベプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）20mgを1日1回4日間反復経口投与し、カプマチニブ600mg¹²⁾を単回経口投与したとき、カプマチニブ単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のカプマチニブのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ0.625及び0.748であった¹¹⁾（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.8 その他

(1) MET遺伝子変異等を有する進行固形癌患者（31例）にカプマチニブ400mgを1日2回9日間反復経口投与し、ミダゾラム（CYP3Aの基質）2.5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対するカプマチニブ併用投与時のミダゾラムのCmax及びAUCinfの幾何平均値の比は、それぞれ1.22及び1.09であった⁹⁾（外国人データ）。

(2) カプマチニブはP-gpの基質であり、CYP2C8、MATE1及びMATE2-Kを阻害した（IC50値は、それぞれ1.7、0.28及び0.29μmol/L）。また、M16（酸化体）はMATE1及びMATE2-Kを阻害した（IC50値は、それぞれ0.38及び0.63μmol/L）¹²⁾（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「カプマチニブとして1回400mgを1日2回経口投与」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験（A2201/GEOMETRY-mono 1試験）

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コホートにおいて、①化学療法歴のない患者28例（日本人患者2例を含む）及び②化学療法歴のある患者69例（日本人患者11例を含む）に本剤1回400mgを1日2回経口投与した。主要評価項目である独立画像判定機関の評価による奏効率（RECIST ver 1.1基準に基づく）は、それぞれ①67.9%（95%信頼区間：47.6-84.1）及び②40.6%（95%信頼区間：28.9-53.1）であった²⁾。

副作用は、97例中87例（89.7%）に認められ、主な副作用は、末梢性浮腫52.6%（51/97例）、悪心37.1%（36/97例）、血中クレアチニン増加25.8%（25/97例）、嘔吐18.6%（18/97例）、疲労16.5%（16/97例）、食欲減退15.5%（15/97例）、下痢11.3%（11/97例）、リパーゼ増加11.3%（11/97例）及びALT増加10.3%（10/97例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カプマチニブは、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る。

18.2 抗腫瘍効果

カプマチニブは、MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植した非肥満型糖尿病/重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹³⁾（*in vivo*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称

カプマチニブ塩酸塩水和物（Capmatinib Hydrochloride Hydrate）

化学名

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

分子式

C₂₃H₁₇FN₆O・2HCl・H₂O

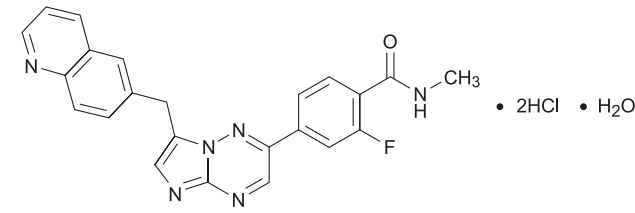
分子量

503.36

性状

黄色の粉末である。

化学構造式



21. 承認条件

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

22. 包装

〈タブレクタ錠150mg〉

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

〈タブレクタ錠200mg〉

28錠 [14錠 (PTP) ×2]

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（X1101試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.1） [20200169]
- 2) 社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A2201試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.6-4.2.1） [20200170]
- 3) 社内資料：健康被験者での食事の影響に関する検討（X2107試験）（2020年6月29日承認、CTD2.7.1-2.1.2） [20200175]
- 4) 社内資料：血球分布と血漿タンパク結合率（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1.1） [20200178]
- 5) 社内資料：放射性標識体を用いたADME試験（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.1） [20200179]
- 6) 社内資料：肝機能障害の影響（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.8） [20200182]
- 7) 社内資料：リファンピシン及びイトラコナゾールとの薬物相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.3） [20200184]
- 8) 社内資料：CYP3Aを介した薬物相互作用に関するシミュレーション（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-3.3.1） [20200185]
- 9) 社内資料：ミダゾラム及びカフェインとの薬物相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.6） [20200186]
- 10) 社内資料：ジゴキシシン及びロスバスタチンとの薬物相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.3.7） [20200187]
- 11) 社内資料：ラベプラゾールとの薬物相互作用（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.2.2） [20200188]
- 12) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに関する検討（2020年6月29日承認、CTD2.7.2-2.1） [20200181]
- 13) Baltschukat, S. et al. : Clin. Cancer Res. 2019; 25 (10) : 3164-3175 [20200191]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門 1-23-1

(04)

貯 法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
874291

承認番号 30200AMX00435000
販売開始 2020年6月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害薬

テボチニブ塩酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

テプミトコ[®]錠 250mg

TEPMETKO[®] Tablets 250mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

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	テプミトコ錠250mg
有効成分	1錠剤中 テボチニブ塩酸塩水和物250mg
添加剤	内容物：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスボビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸 コーティング：ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール4000、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	テプミトコ錠250mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	白みのやわらかい赤色
外形表面	
外形裏面	
外形側面	
直径	長径：18mm 短径：9mm
厚さ	6.9mm
質量	854.16mg
識別コード	 テプミトコ250

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 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

※5.2 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>

6. 用法及び用量

通常、成人にはテボチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与する。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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1、11.1.1参照]

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	500mg 1日1回
1段階減量	250mg 1日1回
2段階減量	投与中止

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	投与中止
間質性肺疾患以外	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬又は1段階減量して投与すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。
	Grade 4	Grade 2以下に回復するまで休薬すること。また、21日を超える休薬を要する場合には中止すること。

注) GradeはCTCAE version4.0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、7.2、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4参照]

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]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）

本剤は胆汁を介して排泄される。これらの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

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている¹⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤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P糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。

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
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、 フェキシソフェナジン等 [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ので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。

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（3.8%）

間質性肺疾患、肺臓炎、急性呼吸不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 体液貯留（61.5%）

末梢性浮腫（53.8%）、低アルブミン血症（10.8%）、胸水（4.6%）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（13.1%）

AST、ALT、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

11.1.4 腎機能障害（20.0%）

血中クレアチニン増加（13.8%）、腎不全（2.3%）、急性腎障害（1.5%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	粘膜炎症
* 胃腸障害	悪心、下痢、上腹部痛	便秘、嘔吐、腹痛、胃食道逆流性疾患
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症
臨床検査	アミラーゼ増加、リパーゼ増加	総蛋白減少、体重増加、心電図QT延長、体重減少
皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹、そう痒症、ご瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、斑状丘疹状皮疹
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、鼻漏
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚
眼障害		流涙増加
感染症および寄生虫		毛包炎
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
中毒および処置合併症		過量投与

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

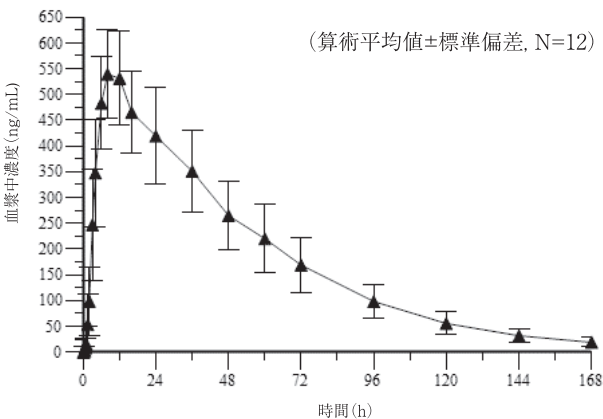
イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39週の時点では回復性あり）が報告されている²⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤500mgを食後に単回経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった³⁾（外国人データ）。



本剤500mgを食後単回経口投与したときのテボチニブの血漿中濃度推移

本剤500mgを食後単回経口投与したときのテボチニブの薬物動態パラメータ

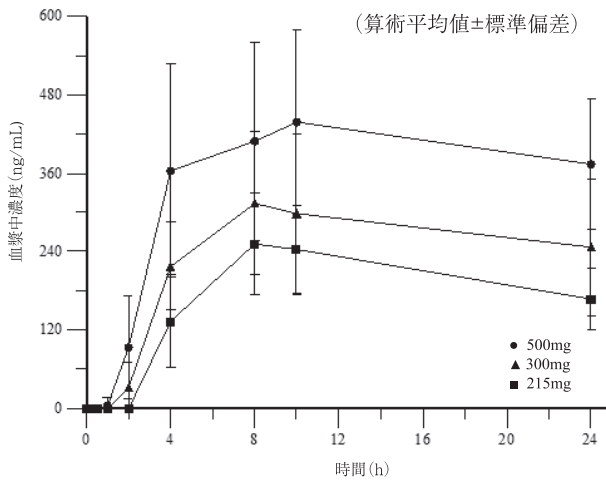
パラメータ	幾何平均値（幾何CV%）
N	12
C _{max} (ng/mL)	559 (17.0)
AUC _{0-∞} (h×ng/mL)	30118 (25.5)
t _{max} (h) ^a	8.0 (6.00-12.0)
t _{1/2} (h)	29.9 (14.5)
CL/f (L/h)	14.9 (25.5)
V _z /f (L)	644 (26.3)

^a中央値（範囲）

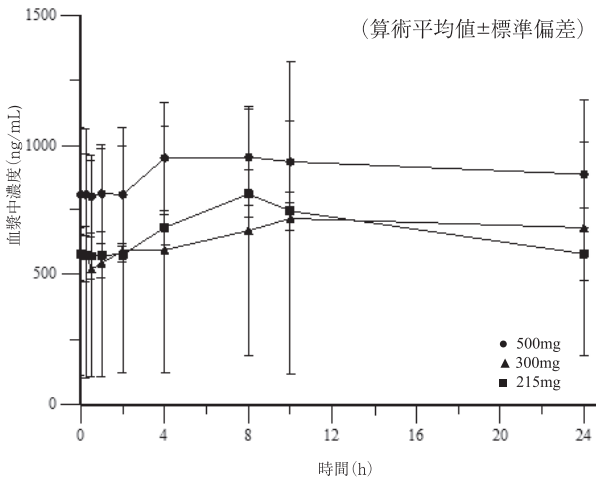
16.1.2 反復投与

日本人の進行固形癌患者に本剤215^{注)}、300^{注)}又は500mgを食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及びPKパラメータは以下のとおりであった。本剤500mgを食後に1日1回反復経口投与したときの投与14日目におけるテポチニブの蓄積率は2.45であった⁴⁾。

1日目



14日目



癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移

癌患者に本剤を食後に1日1回反復経口投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	N	幾何平均値 (幾何CV%)		
			C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (h×ng/mL)
215 ^{注)}	1	3	244.4 (29.9)	8.000 (7.92-8.03)	4060.8 (30.7)
	14	3	807.5 (11.5)	8.000 (7.98-8.02)	16088.6 (12.2)
300 ^{注)}	1	3	301.3 (42.6)	8.017 (8.00-10.02)	5412.7 (45.0)
	14	3	610.1 (84.8)	9.917 (1.95-10.23)	13313.4 (82.5)
500	1	6	442.4 (27.5)	10.000 (3.97-23.85)	8235.0 (30.9)
	14	5	996.8 (17.5)	4.133 (3.87-9.87)	21509.0 (16.7)

^a中央値 (範囲)

注) 本剤の承認用法・用量は「テポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与」である。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人 (12例) に本剤500mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるテポチニブのC_{max}

及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ2.00及び1.63であった³⁾ (外国人データ)。

16.3 分布

テポチニブのヒト血漿タンパク結合率は98%であった⁵⁾ (*in vitro*)。

16.4 代謝

テポチニブはチトクロムP450 (CYP) 3A4及び2C8によって代謝される (*in vitro*)。健康成人 (6例) に [¹⁴C] テポチニブ500mgを単回経口投与したとき、投与240時間後までの血漿中の主な代謝物としてMSC2571109A (ケトン体 (R体)) が検出された (血漿中総放射能及び未変化体のAUC_{240h}に対する割合は、それぞれ40.4%及び74.9%)⁶⁾ (外国人データ)。

16.5 排泄

健康成人 (6例) に [¹⁴C] テポチニブ500mgを単回経口投与したとき、投与360時間後までに糞中及び尿中において、それぞれ投与放射能の77.9% (未変化体として45%) 及び13.6% (未変化体として7%) が排泄された⁶⁾ (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者 (6例) に対する軽度 (Child-Pugh分類A) の肝機能障害患者 (6例) のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.02及び0.95であった。また、肝機能正常被験者 (6例) に対する中等度 (Child-Pugh分類B) の肝機能障害患者 (6例) のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ0.710及び0.879であった⁷⁾ (外国人データ)。[9.3.1参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ダビガトランエテキシラート

健康成人 (20例) に本剤500mgを1日1回8日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート (P-gpの基質) 75mgを単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単回投与時に対する本剤併用投与時におけるダビガトランエテキシラートのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.38及び1.45であった⁸⁾ (外国人データ)。[10.2参照]

16.7.2 その他

(1) 健康成人 (12例) にオメプラゾール (プロトンポンプ阻害剤) 40mgを1日1回5日間反復経口投与した後、本剤500mgを食後に単回経口投与したとき、本剤単回投与時に対するオメプラゾール併用投与時のテポチニブのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.10であった⁹⁾ (外国人データ)。

(2) 健康成人 (12例) に本剤500mgを11日間反復経口投与した後、ミダゾラム (CYP3Aの基質) 7.5mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単回投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-∞}の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ1.04及び1.01であった¹⁰⁾ (外国人データ)。

(3) テポチニブはP-gpの基質であり、乳癌抵抗性蛋白質 (BCRP)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、多剤毒物排出蛋白質 (MATE) 1及びMATE2-Kを阻害した (IC₅₀値は、それぞれ1.9、2.3、3.6及び1.1μmol/L)。また、MSC2571109A (ケトン体 (R体)) はUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OCT1、OCT2及びMATE2-Kを阻害した (IC₅₀値は、それぞれ1.1、0.79、0.60、0.04及び0.36μmol/L)¹¹⁾ (*in vitro*)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

* 17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (MS200095-0022、VISION試験)

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コホートにおいて、被験者130例 (日本人患者17例を含む) に本剤500mgを1日1回経口投与した。主要評価項目であるRECIST 1.1に基づく独立評価判定による奏効率、有効性評価対象^{注1)}99例 (日

本人患者15例を含む)で42.4%(95%信頼区間:32.5-52.8)であった。安全性評価対象130例中、副作用の発現頻度は、84.6%(110/130例)であった。主な副作用は、末梢性浮腫53.8%(70/130例)、悪心23.8%(31/130例)、及び下痢20.8%(27/130例)であった¹²⁾。

注1) 安全性評価対象のうちデータカットオフ時点で追跡期間が3.5ヵ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった1例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

テボチニブは、受容体型チロシンキナーゼである間葉上皮転換因子(MET)に対する阻害作用を有する低分子化合物である。テボチニブは、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る¹³⁾。

18.2 抗腫瘍作用

テボチニブは、MET遺伝子のエクソン14のスキッピング変異を有するヒト非小細胞肺癌由来H596細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: テボチニブ塩酸塩水和物 (Tepotinib Hydrochloride Hydrate)

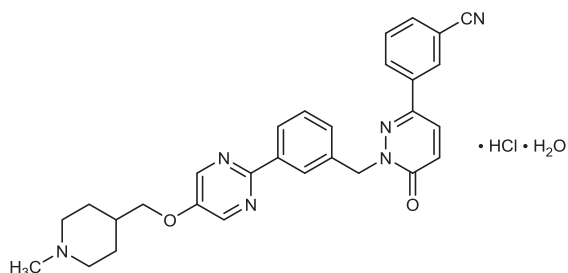
化学名: 3-{1-[(3-{5-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl}phenyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile monohydrochloride monohydrate

分子式: $C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量: 547.05

性状: 本品は白色の粉末である。

化学構造式:



融点: 約150-200℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

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

22. 包装

10錠 [10錠(PTP)×1]

23. 主要文献

- 1) 社内資料: RF0480試験及びRF5400試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.6)
- 2) 社内資料: 13-DA009-N0試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.9)
- 3) 社内資料: MS200095-0044試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 4) 社内資料: EMR200095-003試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.6)

- 5) 社内資料: DMPK 94-11試験及びDMPK 55-12試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 6) 社内資料: EMR200095-007試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.7)
- 7) 社内資料: MS200095-0028試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.9)
- 8) 社内資料: MS200095-0032試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.11)
- 9) 社内資料: MS200095-0039試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.12)
- 10) 社内資料: MS200095-0030試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.10)
- 11) 社内資料: XT185024試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 12) 社内資料: MS200095-0022試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 13) 社内資料: PSR-ONC-EMD1214063-001試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 14) 社内資料: ONC207-1-83MFH試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオフーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK **メルクバイオフーマ株式会社**
東京都目黒区下目黒1丁目8番1号 アルコタワー

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

ハイイータン錠 50mg の添付文書（案）を 1～10 ページに示した。

※最新の添付文書を参照すること。

2024 年●月作成（第 1 版）

貯 法：室温保存

有効期間：36 ヲ月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXXXXXX
販売開始	-

抗悪性腫瘍剤/MET 阻害剤
グマロンチニブ水和物錠

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）

ハイイータン錠 50mg
HAIYITAN® tablets

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）

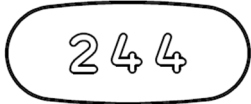
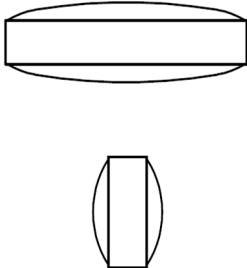
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ハイイータン錠 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、コポリドン、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、クロスポリドン、三二酸化鉄、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	ハイイータン錠 50 mg				
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	短径	6.3		620.0
	17.2	7.2			
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	Grade1以上	投与を中止する。
肝機能障害	Grade2の血中ビリルビン増加	Grade1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。
	Grade3の血中ビリルビン増加、AST又はALT増加	Grade1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。
	Grade4	投与を中止する。
浮腫	Grade2かつ対症療法により回復しない場合	Grade1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Grade2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。
	Grade3	Grade2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。
	Grade4	投与を中止する。
血液障害	Grade3又は4	Grade1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	Grade3	Grade1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。
	Grade4	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 メトホルミン等 [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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

日本人の進行固形癌患者にグマロンチニブ 200^{注)}mg 又は 300mg を空腹時に単回経口投与及び 1 日 1 回反復経口投与したときのグマロンチニブの PK パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった¹⁾。グマロンチニブ 300mg を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 15 日目におけるグマロンチニブの蓄積率は AUC_{0-24h} が 1.89、C_{max} が 1.69 であった。

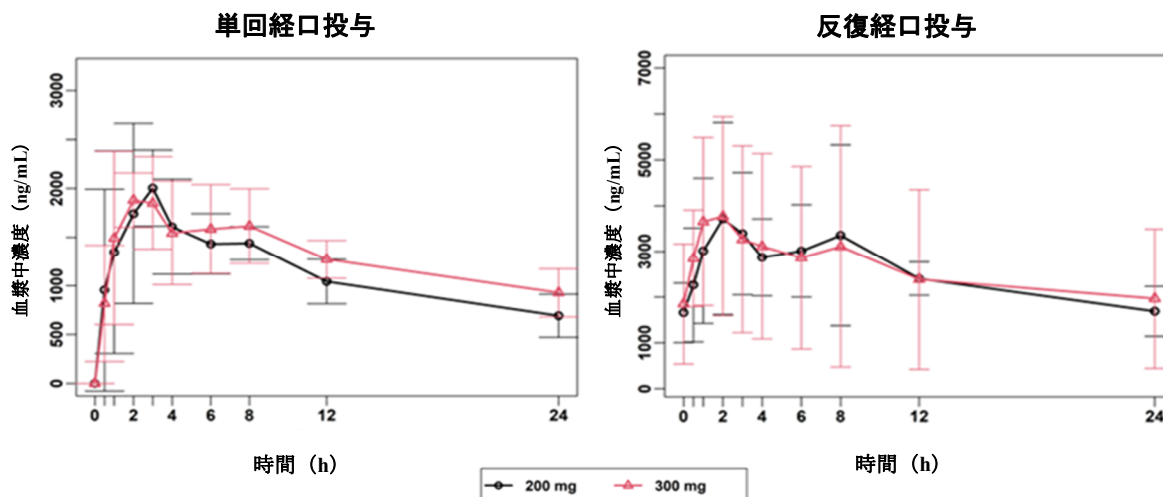
注) 本剤の承認用法・用量は「グマロンチニブとして 1 回 300mg を 1 日 1 回空腹時に経口投与」である。

日本人患者にグマロンチニブ 200mg 又は 300mg を単回経口投与
及び 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (mg)	測定日 (日)	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} [*] (h)	AUC _{0-24h} (ng・h/mL)
200	1	3	2146 (28)	2.97 (1.9-3.0)	26936 (26)
	15	3	3905 (46)	2.08 (2.0-3.0)	59726 (34)
300	1	4	2199 (23)	1.95 (1.0-3.0)	30969 (20)
	15	3	3838 (55)	1.93 (1.0-2.0)	61874 (75)

平均値（変動係数%）

* T_{max} は中央値（最小値-最大値）



日本人患者にグマロンチニブ 200mg 又は 300mg を単回経口投与（左図）及び
1 日 1 回反復経口投与（右図）したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（18 例）にグマロンチニブ 300mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後又は低脂肪食後投与におけるグマロンチニブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の幾何平均値の比は、高脂肪食後投与ではそれぞれ約 2.36 及び 1.95、低脂肪食後投与ではそれぞれ 2.18 及び 1.95 であった²⁾（外国人データ）。[7.2 参照]

16.3 分布

グマロンチニブのヒト血漿タンパク結合率は 97%であった（*in vitro*）。ラットにおける血液/血漿中濃度比は 0.7 であった^{3,4)}。

16.4 代謝

グマロンチニブは主に CYP3A、CYP2C8、及び CYP2C9 によって代謝される（*in vitro*）。CYP3A はグマロンチニブの代謝に寄与する主な CYP 分子種ではあるが、グマロンチニブの代謝に対する CYP3A の寄与は限定的である（5%未満）⁵⁾。健康成人（6 例）に ^{14}C で標識されたグマロンチニブ 300mg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの血漿中に、主に未変化体及び薬理活性を示さない代謝物（スルホンアミド加水分解物）が検出された（血漿中総放射能の AUC_{168h} に対する割合は、それぞれ 52.72%及び 27.23%）⁶⁾（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人（6 例）に ^{14}C で標識されたグマロンチニブ 300mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの糞中及び尿中に、それぞれ投与放射能の 78.03%（未変化体として 74.16%）及び 20.34%（未変化体として 0.02%）が排泄された⁶⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

ゲマロンチニブ 300mg を単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（76 例）に対する軽度（20 例）及び中等度（3 例）の肝機能障害患者^注におけるゲマロンチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比は、軽度の患者でそれぞれ 1.04 及び 1.01、中等度の患者でそれぞれ 0.896 及び NC（算出せず）であった。[9.3 参照]

注）NCI-ODWG（National Cancer Institute–Organ Dysfunction Working Group）基準による分類

16.7 薬物相互作用

16.7.1 トランスポーター

ゲマロンチニブは MATE1 及び MATE2-K を阻害した（ IC_{50} 値はそれぞれ 1.48 μ M 及び 1.85 μ M）（*in vitro*）⁷⁾。[10.2 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（SCC244-108/GLORY 試験）

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 84 例（日本人患者 10 例を含む）を対象に、本剤 300mg を 1 日 1 回経口投与した⁸⁾。主要評価項目である独立評価判定機関の評価による奏効率（RECIST Ver1.1 基準に基づく）は、有効性評価対象^注 79 例（日本人患者 8 例を含む）で 65.8%（95%信頼区間：54.3–76.1）であった。安全性評価対象 84 例中、副作用は 97.6%（82/84 例）に認められた。主な副作用は、浮腫 79.8%（67/84 例）、低アルブミン血症 38.1%（32/84 例）、頭痛 32.1%（27/84 例）、食欲減退 32.1%（27/84 例）、悪心 28.6%（24/84 例）、血中ビリルビン増加 27.4%（23/84 例）、ALT 増加 26.2%（22/84 例）、嘔吐 23.8%（20/84 例）、AST 増加 21.4%（18/84 例）であった。

注）安全性評価対象のうち中央検査機関により *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性が確認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ゲマロンチニブは、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る^{9,10)}。

18.2 抗腫瘍作用

ゲマロンチニブは、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異等を有する非小細胞肺癌患者由来腫瘍組織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¹¹⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般の名称：グマロンチニブ水和物（Gumarontinib Hydrate）

化学名：

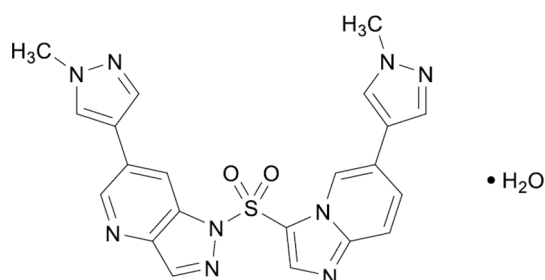
6-(1-Methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-1-[6-(1-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-*a*]pyridine-3-sulfonyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*b*]pyridine monohydrate

分子式：C₂₁H₁₇N₉O₂S・H₂O

分子量：477.50

性 状：本品はほぼ白色～白色の粉末である。

化学構造式：



22. 包装

PTP 包装：24 錠（8 錠×3）

23. 主要文献

- 社内資料：SCC244-102 試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.7.2.2.3）
- 社内資料：SCC244-106 試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.7.2.2.4）
- 社内資料：薬物動態試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.4.4.1）
- 社内資料：薬物動態試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.4.4.2）
- 社内資料：薬物動態試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.4.9）
- 社内資料：SCC244-107 試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.7.2.2.5）
- 社内資料：薬物相互作用（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.4.7.4）
- 社内資料：SCC244-108 国際共同第 II 相試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.7.6.5.2）
- 社内資料：薬効薬理試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2）
- Ai J, et al.: Mol Cancer Ther. 2018 ; 17(4): 751-762
- 社内資料：薬効薬理試験（2024 年●月●日承認、CTD 2.6.2.2.2.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町 1-27
TEL 0120-20-4527

26. 製造販売業者等**26.1 製造販売元**

海和製薬株式会社
東京都港区赤坂 2-14-11

26.2 販売元

大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町 1-27

1.8.2 効能又は効果及び設定根拠

1.8.2.1 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

1.8.2.2 設定根拠

グマロンチニブは、*MET*に対する強力で選択的な経口阻害剤である。グマロンチニブの*MET*に対する*in vitro*阻害活性及び選択性について検討した結果、グマロンチニブは*MET*活性をアデノシン三リン酸競合的かつ可逆的に阻害し、*MET*に対する阻害活性は非常に強力であった。また、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を含む異なるタイプの*MET*変異を有する非小細胞肺癌（NSCLC）細胞の*MET*シグナル伝達及び細胞生存率に対しても阻害活性を示した。*in vivo*試験では、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異及び*MET*遺伝子増幅を有するNSCLC患者由来異種移植片モデルを用いて検討したところ、グマロンチニブによる腫瘍の退縮が認められた（CTD 2.4非臨床試験の概括評価）。

グマロンチニブの臨床的有用性は主に、*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NSCLC患者を対象とした国際共同第II相試験（SCC244-108）に基づいて評価された。SCC244-108試験結果より、グマロンチニブは、前治療の有無を問わず、*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NSCLC患者に対して速やかに高い抗腫瘍効果を示し、その効果は長期にわたることが確認された。また、安全性については概して良好で、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た（CTD 2.5臨床に関する概括評価）。

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（NSCLC）」と設定した。

1.8.2.3 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 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>（仮）

5.2 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.1 については、本剤の治療対象となる患者を選択するために設定した。

5.2 については、術前・術後補助化学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、設定した。

審査過程の中で、下記のように修正した。

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。

1.8.3 用法及び用量及びその設定根拠

1.8.3.1 用法及び用量

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。

1.8.3.2 設定根拠

中国では、*MET* 変異を有する進行固形癌患者を対象とし、グマロンチニブ単剤投与の最大耐量（MTD）及び第 II 相試験推奨用量（RP2D）の検討を行った。なお、グマロンチニブの RP2D は、非臨床、臨床薬理、有効性、及び安全性データに基づいて 300 mg 1 日 1 回と決定した。グマロンチニブ単剤投与は MTD に達しなかった。

日本では、日本人固形癌を対象とし、グマロンチニブ単剤投与の MTD/RP2D の決定を主要目的とする国内第 I 相試験（SCC244-102 試験）を実施し、グマロンチニブ錠剤が 200 mg と 300 mg の用量で 1 日 1 回投与された。薬物動態（PK）、忍容性、及び安全性プロファイルに中国と日本で大きな相違がないことが確認され、日本人患者におけるグマロンチニブ単剤投与において錠剤 300 mg 1 日 1 回までの安全性が確認された。なお、グマロンチニブ単剤投与は MTD には達しなかった。

上記の検討を踏まえ、SCC244-108 試験の第 II 相パートにおける RP2D は 300 mg 1 日 1 回と決定された。本試験の結果、グマロンチニブの 300 mg 1 日 1 回投与における、*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 NSCLC 患者に対する高い抗腫瘍効果が確認された。また、安全性についても、本試験結果より、グマロンチニブの 300 mg 1 日 1 回投与における忍容性、かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが示された。有効性及び安全性において、試験全体と日本人で大きな違いは見られなかったことから、日本人と日本人以外で明らかな民族差はないと考えられた。

また、健康被験者を対象に食事の影響を検討した中国第 I 相試験（SCC244-106 試験）の結果によると、食事によるグマロンチニブ曝露量（AUC 及び C_{max} ）への影響は大きく、約 2 倍に増加した。以上より、用法及び用量を「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。」と設定した。

1.8.3.3 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	基準 ^{注)}	本剤の投与量調節
間質性肺疾患	Grade 1 又は 2	休薬し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
	Grade 3 以上	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。
肝機能検査異常	血中ビリルビン増加 Grade 2 以上又は AST 又は ALT 増加 Grade 3 以上	週 2 回以上肝機能検査値を確認し、Grade 1 以下又はベースラインに回復するまで休薬する。7 日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。7 日を過ぎてから回復した場合は、一段階減量して投与を再開する。安定するまで週 1 回肝機能検査値を確認する。
浮腫	Grade 2	対症療法により回復しない場合は、Grade 1 に回復するまで休薬する。休薬 3～5 日後に Grade 1 に回復しなかった場合は、一段階減量して投与を再開する。休薬 3～5 日後に Grade 1 に回復した場合は、同一用量で投与を再開する。同一用量を投与後に再び Grade 2 に悪化した場合は、1 段階減量する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、一段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 1 又は 2	同一用量で投与を継続する。
	Grade 3	Grade 2 以下に回復するまで休薬し、一段階減量して投与を再開する。
	Grade 4	投与を中止する。Grade 4 の血液学的検査値異常

		は、Grade 2 以下に回復するまで休薬し、一段階減量して投与を再開する。
注) Grade は NCI-CTCAE version 5.0 に準じる。		

これまでに実施した非臨床及び臨床試験の成績によると、最も多く報告された副作用は浮腫であり、また、休薬、減量、中止に至った副作用として最も多く報告されたのも浮腫であった。重要な特定されたリスクは肝毒性であった。SCC244-108 試験の第 II 相パートでの設定に基づき、休薬、減量、及び中止基準を設定した。

審査過程の中で、下記のように修正した。

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。

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	Grade1以上	投与を中止する。
肝機能障害	Grade2の血中ビリルビン増加	Grade1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。
	Grade3の血中ビリルビン増加、AST又はALT増加	Grade1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。
	Grade4	投与を中止する。
浮腫	Grade2かつ対症療	Grade1以下に回復するまで休薬する。

	法により回復しない場合	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Grade2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。
	Grade3	Grade2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。
	Grade4	投与を中止する。
血液障害	Grade3又は4	Grade1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	Grade3	Grade1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。
	Grade4	投与を中止する。

注）：Grade は NCI-CTCAE ver.5.0 に準じる。

1.8.4使用上の注意（案）及び設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要がある。 1.2 本剤投与後に間質性肺疾患が報告されているが、死亡に至った症例は報告されていない。初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行うことで、早期に間質性肺疾患を診断し、投与の中止及び適切な処置が行われるように設定した。本剤の投与期間と間質性肺疾患の発症時期についての関連性は特定されていないこ

	とから、異常所見が認められた場合は、本剤の投与を速やかに中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を実施することとした。
2 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2 本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられることから、禁忌として記載した。
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。 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。 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。	8.1 本剤を使用した患者に間質性肺疾患が発現しているが、死亡に至った症例の報告はない。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、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が重要であることから設定した。 8.2 本剤を使用した患者に ALT、AST 増加、血中ビリルビン増加、ALP 増加等の肝機能障害が発現することがある。TTO（発症までの時間）の中央値は 4.1 週間であった。重度の DILI（薬物性肝障害）及び肝機能障害による死亡は発現していない。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、患者の状態を注意深く観察する必要があることから設定した。 8.3 本剤を使用した患者に QT 間隔延長が発現しているが、死亡に至った症例の報告はない。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必要があることから設定した。
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。 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。 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。 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 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。 9.6 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。 9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。	9.1.1 臨床試験において間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際しては間質性肺疾患のある患者では十分注意する必要があることから設定した。 9.1.2 臨床試験において QT 間隔延長が認められており、本剤の投与に際しては QT 間隔延長のある患者では十分注意する必要があることから設定した。 9.3. 本剤の治験には重度の肝機能障害患者を登録しなかったため、重度の肝機能障害患者における本剤の安全性は確立されていないため。 9.4 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10 mg/kg 以上の用量で、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。 固形癌患者における平均消失半減期は 20.9～34.6 時間であったことから、半減期を考慮して体内から消失するのに十分な期間（34.6 時間の 5 倍＝約 7 日間）を避妊期間とする必要がある。 9.5 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、胎盤及び胎児への影響が報告されているため。 9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。 9.7 小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。
--	--

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） <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>MATE1 及び MATE2-K の基質となる薬剤 メトホルミン等</td><td>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。</td><td>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。</td></tr></table>	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。	10. <i>in vitro</i> 代謝試験及び薬物相互作用試験の結果に基づいて設定した。
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。					
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。 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。 11.1.4 QT 間隔延長（9.5%） 11.2 その他の副作用 <table><tr><td></td><td>10%以上</td><td>5%～10%未満</td></tr><tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労</td><td>倦怠感</td></tr></table>		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	11.1.1 MET 阻害剤、EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤を含むチロシンキナーゼ阻害剤は、間質性肺疾患を引き起こすことが知られており、臨床試験で間質性肺疾患が報告されているため。 11.1.2 臨床試験において末梢性浮腫、低アルブミン血症、心嚢液貯留等が報告されているが、多くの事象は、休薬、減量、薬物療法、非薬物療法、又は治療なしで管理可能であった。投与期間中に体液貯留の発症を注意深く観察する必要があるため。 11.1.3 チロシンキナーゼ阻害剤は肝毒性関連事象を引き起こすことが知られている。臨床試験で Grade 3 以上の肝機能障害が報告されているため。 11.1.4 臨床試験で Grade 3 以上の QT 間隔延長が報告されているため。 11.2 副作用の発現率は、SCC244-108 試験の第Ⅱ相パートにおいて 1 日 1 回 300 mg を経口投与した計 84 例の患者（日本人患者 10 例を含む）の結果に基づいて設定し
	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		た。
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。			14.1 PTPの誤飲対策の自主申し合わせ通知（PTPの誤飲対策について、日薬連発第240号、平成8年3月27日付）に基づいて設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 医薬品一般的名称（JAN）

医薬品一般的名称（JAN）は、令和 5 年 9 月 15 日付医薬薬審発 0915 第 1 号により以下のとおり通知された。

登録番号：305-1-B1

JAN（日本名）：グマロンチニブ水和物

JAN（英名）：Gumarontinib Hydrate

1.9.2 International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

gumarontinib：WHO Drug Information Vol.37, No.1, 2023, Recommended INN List 89 の 121 頁に r-INN として収載された。

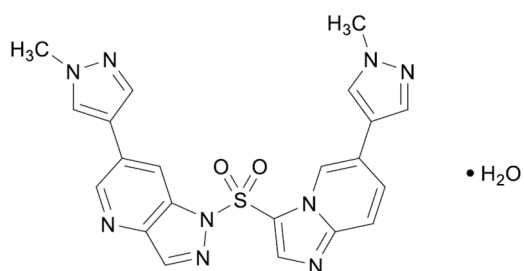
1.9.3 構造式等

1.9.3.1 分子式、分子量

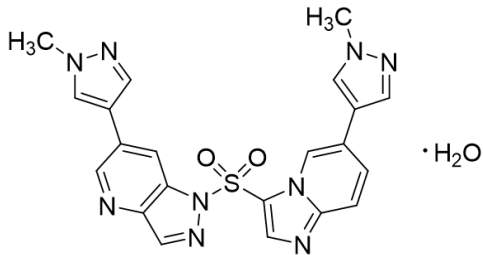
分子式： $C_{21}H_{17}N_9O_2S \cdot H_2O$

分子量：477.50

1.9.3.2 化学構造式



1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[日本名] 6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル) -1- [6-(1-メチル-1<i>H</i>-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1,2-<i>a</i>] ピリジン-3-スルホニル] -1<i>H</i>-ピラゾロ [4,3-<i>b</i>] ピリジン ー水和物 [英 名] 6-(1-Methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)-1-[6-(1-methyl-1<i>H</i>-pyrazol-4-yl)imidazo[1,2-<i>a</i>]pyridine-3-sulfonyl]-1<i>H</i>-pyrazolo[4,3-<i>b</i>]pyridine monohydrate
構 造 式	
効能・効果	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
用法・用量	通常、成人には Gumarontinib 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。
劇薬等の指定	
市 販 名 及 び 有効成分・分量	原体：グマロンチニブ水和物 製剤：ハイイータン錠 50 mg (1 錠中グマロンチニブ 50 mg 含有)

毒性

急性毒性試験						
動物種	投与経路	性	投与期間	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	
ラット	経口	♂,♀	1日2回 24時間以内	100 (50を2回) 300 (150を2回)	300	
イヌ	経口	♂,♀	1日2回 24時間以内	50 (25を2回) 100 (50を2回)	>100	

反復投与毒性試験						
動物種	投与経路	性	投与期間	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口	♂,♀	1日1回 28日	10、30、 100	10	30 mg/kg 以上で WBC の微増（主として LYMP 及び NEUT）
イヌ	経口	♂,♀	28日	5、20、 60	5	最大用量 60 mg/kg/日の忍容性が認められた。 60 mg/kg/日：消化管への影響、流涎、活動低下、体重減少、体温低下、摂餌量減少、HR 増加、PR 短縮、QTcV 延長、WBC 増加、NEUT 増加、RDW 増加、PLT 増加、APTT 延長、TG 増加、ALB 減少、副腎及び肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、リンパ球萎縮を伴う胸腺重量減少、骨髄内の骨髓性細胞及び巨核球の増加 20 mg/kg/日：消化管への影響、HR 増加、PR 短縮、WBC 増加、NEUT 増加、RDW 増加、PLT 増加
ラット	経口	♂,♀	26週	10、30、 100	HNSTD=100	各用量群で WBC、NEUT、LYMP、MONO の微増
イヌ	経口	♂,♀	39週	2、6、 20/60	NOAEL=6 HNSTD=20/ 60	20/60 mg/kg/日：消化管への影響、流涎、投与量変更後（Day 232 から 20→60 mg/kg/日）、摂餌量減少、体重減少、低体温、及び雄 1 匹にてわずかな運動量の低下 HR 増加、PR 短縮、QTcV 延長、WBC 増加、NEUT 増加、LYMP 増加、PLT 増加、TG 増加、ALB 減少、A/G 比低下 6 及び 2 mg/kg/日群では明らかな異常なし

副作用	第Ⅱ相ピボタル試験（SCC244-108）で 84 例中 82 例（97.6％）に副作用が認められ、内訳は浮腫（79.8％、67/84）、低 ALB 血症（38.1％、32/84）、食欲減退（32.1％、27/84）、頭痛（32.1％、27/84）、血中ビリルビン増加（27.4％、23/84）、ALT 増加（26.2％、22/84）、嘔吐（23.8％、20/84）、AST 増加（21.4％、18/84）であった。
会社名	海和製薬株式会社 製剤：輸入

MTD：最大耐量、NOEL：無影響量、NOAEL：無毒性量、WBC：白血球、LYMP：リンパ球、NEUT：好中球、MONO：単球、PLT：血小板、RDW：赤血球分布幅、APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間、ALB：アルブミン、A/G：アルブミン/グロブリン、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、HR：心拍数、PR：脈拍数間隔、QTcV：van de Water 式で補正した QT 間隔、TG：トリグリセリド、HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別
3.2	データ又は報告書			
3.2.S	原薬			
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P	製剤			
3.2.P.1	製剤及び処方			

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2	Batch Formula	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1	Specification(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2	Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusion	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別
3.2.P.8.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A	その他			
3.2.A.1	Facilities and Equipment			
	該当資料なし			
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation			
	該当資料なし			
3.2.A.3	Excipients			
3.2.A.3.1	Outline of novel excipient	海外	-	-
3.2.A.3.2	Data on novel excipient	海外	-	-
3.2.R	各極の要求資料			
	該当資料なし			
3.3	参考文献			
	該当資料なし			

4.2 試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
4.2	試験報告書				
4.2.1	薬理試験				
4.2.1.1	効力を裏付ける試験				
4.2.1.1-1	Anti-tumor pharmacology study of Glumetinib	海外	社外報告書	評価資料	
4.2.1.1-2	Effects of SCC244 on c-Met signaling and cell proliferation in Hs746T cell line	海外	社外報告書	評価資料	SCC244-Hs746T
4.2.1.1-3	Study report of IC ₅₀ evaluation for compounds on c-Met kinase activity inhibition	海外	社外報告書	評価資料	■■■■-SCC244-20220817-EN
4.2.1.2	副次的薬理試験				
	該当資料なし				
4.2.1.3	安全性薬理試験				
4.2.1.3-1	SCC244: Cardiovascular and Respiratory Effects in Conscious, Jacketed Beagle Dogs Following Oral Administration	海外	社外報告書	評価資料	■■150D
4.2.1.3-2	SCC244: Safety Pharmacology Study (Modified Irwin's Test) on Central Nervous System after Single Dose Oral (Gavage) in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	■■167R
4.2.1.3-3	Effect of SCC244 on the hERG Currents	海外	社外報告書	評価資料	19■■101-SP
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験				
4.2.1.4-1	<i>In Vivo</i> Efficacy Study of Shanghai HaiHe Test Article in the Treatment of Subcutaneous HuPrime LU0858 Lung Cancer Xenograft Model in Female BALB/c Nude Mice	海外	社外報告書	参考資料	■■5232■■2001
4.2.2	薬物動態試験				
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書				
4.2.2.1-1	Validation of an LC-MS/MS method for the quantitation of SCC244 in extracellular fluid	海外	社外報告書	参考資料	19■■101-MV
4.2.2.1-2	The SCC-244 Analysis Report of Biological Samples Determined by LC-MS/MS Method	海外	社外報告書	参考資料	■■-SCC-244-ADME-1-Bioanalysis
4.2.2.1-3	HPLC Method Validation to Determinate SCC244 and Evaluate Its Stability in the Formulations-1	海外	社外報告書	参考資料	SCC244-V001
4.2.2.1-4	HPLC Method Validation to Determinate SCC244 and Evaluate its Stability in the Formulations-2	海外	社外報告書	参考資料	amendment report of SCC244-V001
4.2.2.1-5	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Rat Plasma by HPLC-MS/MS	海外	社外報告書	参考資料	14■■016
4.2.2.1-6	Validation Report of Bioanalytical Method for Determination of SCC244 in Beagle Dog Plasma by HPLC-MS/MS	海外	社外報告書	参考資料	14■■018
4.2.2.1-7	Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of SCC244 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	海外	社外報告書	参考資料	20■■02VP
4.2.2.1-8	Partial Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Determination of SCC244 in Beagle Dog Plasma (Heparin Sodium)	海外	社外報告書	参考資料	20■■01VP
4.2.2.1-9	Validation of a HPLC-MS/MS Method for the Determination of M278 and M199 in SD Rat Plasma (Heparin Sodium as Anticoagulant)	海外	社外報告書	参考資料	22■■01VP
4.2.2.2	吸収				
4.2.2.2-1	Pharmacokinetics of SCC-244 in Sprague Dawley Rats Following Intravenous and intragastric Administration at Different Dose Levels	海外	社外報告書	評価資料	■■-SCC-244-ADME-1 RPK
4.2.2.2-2	Pharmacokinetics of SCC-244 in Beagle dogs Following Intravenous and intragastric Administration at Different Dose Levels	海外	社外報告書	評価資料	■■-SCC-244-ADME-1 DPK
4.2.2.2-3	Permeability Evaluation of SCC-244 in Caco-2 cells	海外	社外報告書	評価資料	■■-SCC-244-ADME-1 PB

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
4.2.2.2-4	Pharmacokinetics of SCC244 [¹⁴ C] Following a Single Oral Administrations of 6 mg/100 µCi/kg in Male and Female Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	404152-20200324- ■■■■■
4.2.2.2-5	Multiple-Dose Pharmacokinetic Study of SCC244 by Gavage in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■01666
4.2.2.3	分布				
4.2.2.3-1	Determination of the <i>In Vitro</i> Binding of SCC-244 to Plasma Proteins in the Rat, Dog, and Human Species	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC-244-ADME- 1 PPB
4.2.2.3-2	Tissue Distribution Evaluation of SCC-244 in Sprague Dawley Rats Following Intragastric Administration	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC-244-ADME- 1 RTD
4.2.2.3-3	Tissue Distribution of Radioactivity Following a Single Oral Dose of 6 mg/100 µCi/kg SCC244[¹⁴ C] in Male LE Rats Using Quantitative Whole-Body Autoradiography (QWBA)	海外	社外報告書	評価資料	400152-20201110- QWBA-■■■■■
4.2.2.4	代謝				
4.2.2.4-1	Metabolic Stability Evaluation of SCC244 in Liver Microsomes	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- 1 MS
4.2.2.4-2	Metabolite Radioprofiling and Identification of SCC244[¹⁴ C] in Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Administration of 6 mg/100 µCi/kg	海外	社外報告書	評価資料	404152-20200324- ■■■■■
4.2.2.4-3	Metabolic Profiles of SCC-244 in Liver microsome and S9_Species Differences in SCC-244 Metabolism	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC-244-ADME- 1 In Vitro MID
4.2.2.4-4	<i>In Vitro</i> Metabolic Profiles in Human Liver Microsomes and CYP450 Phenotyping of SCC-244	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- 1 Phenotyping
4.2.2.4-5	Study on Hydrolysis Pathway of [¹⁴ C] SCC244 <i>in Vitro</i>	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■01717
4.2.2.5	排泄				
4.2.2.5-1	Metabolism and Excretion of SCC-244 in Sprague-Dawley Rats and Dogs Following Oral Administration	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC-244-ADME- 1 ME
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）				
4.2.2.6-1	Evaluation of SCC244 for In vitro Induction Potential of CYPs in Human Hepatocytes	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- DDI-EID
4.2.2.6-2	Evaluation of SCC-244 for CYP450 In vitro Inhibition Potential	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC-244-ADME- 1 Inhib
4.2.2.6-3	Evaluation of SCC244 for CYP450 <i>In-vitro</i> Time-dependent Inhibition Potential	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■- SCC244-2019- ADME-DDI-EI
4.2.2.6-4	The Potential Effects of SCC244 on Efflux Transporters of P-gp and BCRP	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- DDI-ETP
4.2.2.6-5	The Potential Effects of SCC244 on Uptake Transporters of OAT1, OAT3 and OCT2	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- DDI-UTP
4.2.2.6-6	The Potential Effects of SCC244 on Uptake Transporters of OATP1B1, OATP1B3, MATE1 and MATE2-K	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■-SCC244-ADME- DDI-UTP II
4.2.2.7	その他の薬物動態試験				
	該当資料なし				
4.2.3	毒性試験				
4.2.3.1	単回投与毒性試験				
4.2.3.1-1	SCC244: An Oral (Gavage) Acute Toxicity Study in SD Rats	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■118R
4.2.3.1-2	SCC244: An Oral (Gavage) Acute Toxicity Study in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	■■■■■117D
4.2.3.2	反復投与毒性試験				

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
4.2.3.2-1	SCC244: A 28-Day Oral (Gavage) Repeated Dose Toxicity Study with 28-Day Assessment of Recovery in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	119R
4.2.3.2-2	SCC244: 28-day Oral Repeated Dose Toxicity Study with 28-day Assessment of Recovery in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	154D
4.2.3.2-3	SCC244: A 26-Week Oral (Gavage) Repeated Dose Toxicity Study with 6-Week Assessment of Recovery in Sprague-Dawley Rats	海外	社外報告書	評価資料	099R
4.2.3.2-4	SCC244: A 39-Week Oral (Tablets) Repeated Dose Toxicity Study with 6-Week Assessment of Recovery in Beagle Dogs	海外	社外報告書	評価資料	100D
4.2.3.3	遺伝毒性試験				
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験				
4.2.3.3.1-1	SCC244: Bacterial Reverse Mutation Test	海外	社外報告書	評価資料	165B
4.2.3.3.1-2	SCC244: <i>In vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Lung Cells	海外	社外報告書	評価資料	169C
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験				
4.2.3.3.2-1	SCC244: ICR Mouse Bone Marrow Erythrocyte Micronucleus Test	海外	社外報告書	評価資料	166M
4.2.3.4	がん原性試験				
4.2.3.4.1	長期がん原性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.4.3	その他の試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5	生殖発生毒性試験				
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験				
4.2.3.5.2-1	SCC244: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study in Sprague-Dawley Rat	海外	社外報告書	評価資料	153R
4.2.3.5.2-2	SCC244: An Embryo-Fetal Developmental Toxicity Toxicokinetic Study Following Oral Gavage Administration in SD Rats	海外	社外報告書	評価資料	106R
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験				
	該当資料なし				
4.2.3.6	局所刺激性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7	その他の毒性試験				
4.2.3.7.1	抗原性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.2	免疫毒性試験				
	該当資料なし				

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.4	依存性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験				
	該当資料なし				
4.2.3.7.7	その他の試験				
4.2.3.7.7-1	<i>In Vitro</i> 3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Test with SCC244	海外	社外報告書	評価資料	20003-01

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	評価/参考の別
4.3-1	Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993; 10:1093-5.	-	-
4.3-2	Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. Pharm Res. 2000;17:1278-83.	-	-
4.3-3	Yee S. In vitro permeability across Caco-2 cells (colonic) can predict in vivo (small intestinal) absorption in man--fact or myth. Pharm Res. 1997; 14(6):763-6.	-	-
4.3-4	Hilgers AR, Conradi RA, Burton PS. Caco-2 cell monolayers as a model for drug transport across the intestinal mucosa. Pharm Res. 1990;7(9):902-10	-	-
4.3-5	Hidalgo IJ, Raub TJ, Borchardt RT. Characterization of the human colon carcinoma cell line (Caco-2) as a model system for intestinal epithelial permeability. Gastroenterology. 1989;96(3):736-49.	-	-
4.3-6	Miret S, Abrahamse L, de Groene EM. Comparison of in vitro models for the prediction of compound absorption across the human intestinal mucosa. J Biomol Screen. 2004;9(7):598-606	-	-
4.3-7	Kocarek TA, Schuetz EG, Strom SC, Fisher RA, Guzelian PS. Comparative analysis of cytochrome P4503A induction in primary cultures of rat, rabbit, and human hepatocytes. Drug Metab Dispos. 1995;23:415-421.	-	-
4.3-8	Greuet J, Pichard L, Ourlin JC, Bonfils C, Domergue J, Le Treut P, et al. Effect of cell density and epidermal growth factor on the inducible expression of CYP3A and CYP1A genes in human hepatocytes in primary culture. Hepatology. 1997;25:1166-1175.	-	-
4.3-9	Li AP, Maurel P, Gomez-Lechon MJ, Cheng LC, Jurima-Romet M. Preclinical evaluation of drug-drug interaction potential: present status of the application of primary human hepatocytes in the evaluation of cytochrome P450 induction. Chem Biol Interact. 1997;107:5-16.	-	-
4.3-10	Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. [j]. Clinical pharmacology and therapeutics, 2007, 81: 298-304.	-	-
4.3-11	Yan Z, Caldwell GW. Metabolism profiling, and cytochrome P450 inhibition & induction in drug discovery. Curr Top Med Chem, 2001; 1: 403-425.	-	-
4.3-12	Hickman D, Wang JP, Wang Y, Unadkat JD. Evaluation of the selectivity of in vitro probes and suitability of organic solvents for the measurement of human cytochrome P450 monooxygenase activities. Drug Metab Dispos, 1998, 26: 207-215.	-	-
4.3-13	Yuan R, Madani S, Wei XX, Reynolds K, Huang SM. Evaluation of cytochrome P450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. Drug Metab Dispos, 2002, 30: 1311-1319.	-	-
4.3-14	FDA. In Vitro Metabolism- and Transporter- Mediated Drug-Drug Interaction Studies Guidance for Industry, October 2017. Internet at http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm	-	-
4.3-15	CFDA. Guidance on Embryo-fetal Development Toxicity Studies. China Food and Drug Administration (CFDA), November 2006	-	-
4.3-16	ICH S5(R2). Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility. Nov 2005	-	-
4.3-17	CFDA. Guideline on Repeated Dose Toxicity Studies for Pharmaceuticals, May 2014	-	-
4.3-18	ICH M3(R2). Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals. CPMP/ICH/286/95. June 2009	-	-
4.3-19	EMA. Guideline on Repeated Dose Toxicity. CPMP/SWP/1042/99 Rev. 1 Corr.March, 2010	-	-
4.3-20	ICH S9. Guideline on Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals. October 2009.	-	-
4.3-21	CFDA. Guideline on Single Dose Toxicity Studies for Pharmaceuticals. May 2014	-	-
4.3-22	CFDA. Guidance on Genotoxicity Testing for Pharmaceuticals (CFDA), March 2018	-	-
4.3-23	ICH S2(R1). Guidance on Genotoxicity Testing and Data Interpretation for Pharmaceuticals Intended for Human Use. Nov 2011	-	-
4.3-24	OECD. GUIDELINE FOR THE TESTING OF CHEMICALS IN VITRO MAMMALIAN CHROMOSOMAL ABERRATION TEST. Sep 2014	-	-
4.3-25	Keith A. S, et al. Replicate flasks are not necessary for in vitro chromosome-aberration assays in CHO cells. Mutation research. 312 (1994): 139-149	-	-
4.3-26	CFDA. Guideline on Safety Pharmacology Studies for Pharmaceuticals, CFDA, May 2014	-	-
4.3-27	ICH S7A. SAFETY PHARMACOLOGY STUDIES FOR HUMAN PHARMACEUTICALS. Nov 2000	-	-
4.3-28	E. J. Williams. Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. Australian Journal of Scientific Research. Dec 2, 1948: 149-168.	-	-
4.3-29	Ollerstam A, Persson AH, Visser SA, et al. A novel approach to data processing of the QT interval response in the conscious telemetered beagle dog. Journal of pharmacological and toxicological methods. 2007, 55 (1): 35-48.	-	-
4.3-30	Samuel Irwin. Comprehensive Observational Assessment: Ia. A Systematic, Quantitative Procedure for Assessing the Behavioral and Physiologic State of the Mouse Psychopharmacologia, 1968, 13: 222-257	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	評価/参考の別
4.3-31	ICH S7B. The Non-Clinical Evaluation of the Potential for Delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals. May 2005	-	-
4.3-32	CFDA. Guidance on nonclinical Evaluation of Pharmaceutical-induced QT Interval Prolongation Potential, China Food and Drug Administration (CFDA). May 2014	-	-
4.3-33	Zhuoka L, Xuehua L, Lei L, et al. Characteristics of the effects of E-4031, terfenadine, cisapride and verapamil on cardiac electrophysiology [J] Chinese Journal of New Drugs 2014, 23(2):196-202	-	-
4.3-34	Ai J, Chen Y, Peng X, et al. Preclinical evaluation of SCC244 (Glumetinib), a novel, potent and highly selective inhibitor of c-Met in MET-dependent cancer models[J]. Mol Cancer Ther, 2018, 17(4) 751-762	-	-
4.3-35	国家薬品监督管理局薬品審査センター 薬物相互作用試験技術指針（試行）2021	-	-
4.3-36	Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, Wislez M, Baldacci S, Furlan A, Tulasne D. Exon 14 deleted MET receptor as a new biomarker and target in cancers. JNCI: Journal of the National Cancer Institute.2017 May 1;109(5).	-	-
4.3-37	Lu X, Peled N, Greer J, Wu W, Choi P, Berger AH, Wong S, Jen KY, Seo Y, Hann B, Brooks A. MET exon 14 mutation encodes an actionable therapeutic target in lung adenocarcinoma. Cancer research. 2017 Aug 15;77(16):4498–505.	-	-
4.3-38	Bahcall M, Sim T, Paweletz CP, et al. Acquired MET D1228V mutation and resistance to MET inhibition in lung cancer. Cancer discovery. 2016; 6(12):1334-1341.	-	-
4.3-39	Heist RS, Sequist LV, Borger D, et al. Acquired resistance to crizotinib in NSCLC with MET exon 14 skipping. Journal of Thoracic Oncology. 2016; 11(8):1242-1245.	-	-
4.3-40	Ma Y, Sun G, Chen D, et al. Design and optimization of a series of 1-sulfonylpyrazolo [4, 3-b] pyridines as selective c-Met inhibitors. Journal of medicinal chemistry. 2015; 58(5):2513-2529.	-	-
4.3-41	To KK-W, Leung K-S, Cho WC-S. MET-Targeting Anticancer Drugs—De Novo Design and Identification by Drug Repurposing. Drugs and Drug Candidates. 2023; 2(3):591-623.	-	-

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
5.2	臨床試験一覧表				
5.3	薬理試験報告書				
5.3.1	生物薬剤学試験報告書				
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.1.3	<i>In Vitro -In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書				
5.3.1.4-1	SCC244-101 Ia_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	■-SHHH-SCC244-2017-HPK-SA-101
5.3.1.4-2	SCC244-101 Ib_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-20044
5.3.1.4-3	SCC244-102_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-20013
5.3.1.4-4	SCC244-104 Ia_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	■-SHHH-SCC244-2017-HPK-SA-104
5.3.1.4-5	SCC244-104 Ib_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-20045
5.3.1.4-6	SCC244-106_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-20019
5.3.1.4-7	SCC244-107_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	VPS21159/RPT01275
5.3.1.4-8	SCC244-108_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-20020
5.3.1.4-9	SCC244-203 Ib_Report of Biological Sample Analysis and appendixes	海外	社外報告書	評価資料	DL-19061
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書				
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書				
5.3.2.3-1	Metabolic Profiles of SCC244 in Human Plasma	海外	社外報告書	評価資料	■-SCC244-2020-MetID-H
5.3.3	臨床薬物動態 (PK) 試験報告書				
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				
5.3.3.1-1	SCC244-106 CSR: A Clinical Study to Evaluate Food Effect on Pharmacokinetics and Safety after Single Dose Gumarontinib in Healthy Chinese Male Subjects	海外	社内報告書	参考資料	SCC244-106
5.3.3.1-2	SCC244-107 CSR: The Clinical Trial of Absorption, Metabolism and Excretion of [14C]SCC244 in Chinese Healthy Male Adult Volunteers - [14C]SCC244 Human Mass Balance and Biotransformation	海外	社内報告書	参考資料	SCC244-107
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書				

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	掲載誌 (社内報告書/社外)	評価/参考の別	報告書番号
5.3.3.2-1	SCC244-101 CSR: A Phase I Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Anti-tumor Activity of SCC244, a Highly Selective c-Met Inhibitor, in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer	海外	社内報告書	参考資料	SCC244-101
5.3.3.2-2	SCC244-102 CSR: A Phase I Study to Evaluate Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of SCC244 in Japanese Patients with Advanced Solid Tumors	国内	社内報告書	評価資料	SCC244-102
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書				
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetics of Glumetinib Tablets in Patients with Advanced Solid Tumors	海外	社内報告書	参考資料	SCC244-PMX101
5.3.4	臨床薬力学 (PD) 試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書				
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書				
5.3.5.1-1	GLORY, SCC244-108 Phase II CSR (84例) : A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gumarontinib(SCC244), a Selective MET Inhibitor in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET-alterations	国際共同	社内報告書	評価資料	SCC244-108
5.3.5.1-2	GLORY, SCC244-108 Phase II CSR (118例) : A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Gumarontinib(SCC244), a Selective MET Inhibitor in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring MET-alterations	国際共同	社内報告書	参考資料	SCC244-108
5.3.5.2	非対照試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書				
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Safety	海外	社内報告書	参考資料	
5.3.5.3-2	グルメチニブの進行性固形がん患者におけるQTc間隔に対する影響に関する母集団薬物動態及び薬力学モデル・報告書	海外	社内報告書	参考資料	SCC244-PMX102
5.3.5.4	その他の試験報告書				
	該当資料なし				
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書				
	該当資料なし				
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録				
5.3.7-1	患者データ一覧表及び症例記録	海外	社内報告書	-	

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	評価/参考の別
5.4-1	Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.	-	-
5.4-2	Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010[J]. CA Cancer J Clin, 2010,60(5):277-300.	-	-
5.4-3	Schiller J H, Harrington D, Belani C P, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2002,346(2):92-98	-	-
5.4-4	Hirsch F R, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Lancet,2016,388(10048):1012-1024.	-	-
5.4-5	Sadiq A A, Salgia R. MET as a possible target for non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol,2013,31(8):1089-1096	-	-
5.4-6	Smyth E C, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors[J]. Onco Targets Ther,2014,7:1001-1014	-	-
5.4-7	Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale[J]. Mol Cancer Ther,2017,16(4):555-565	-	-
5.4-8	Nishimuta H, Nakagawa T, Nomura N, et al. Species differences in hepatic and intestinal metabolic activities for 43 human cytochrome P450 substrates between humans and rats or dogs[J]. Xenobiotica,2013,43(11):948-955	-	-
5.4-9	Martignoni M, Groothuis G M, de Kanter R. Species differences between mouse, rat, dog, monkey and human CYP-mediated drug metabolism, inhibition and induction[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol,2006,2(6):875-894	-	-
5.4-10	Yamazaki S, Skaptason J, Romero D, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of biomarker response and tumor growth inhibition to an orally available cmet kinase inhibitor in human tumor xenograft mouse models.[J]. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals,2008,36(7).	-	-
5.4-11	Kwak E L, Bang Y J, Camidge D R, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med,2010,363(18):1693-1703.	-	-
5.4-12	Mathijssen R H, de Jong F A, Loos W J, et al. Flat-fixed dosing versus body surface area based dosing of anticancer drugs in adults: does it make a difference?[J]. Oncologist,2007,12(8):913-923	-	-
5.4-13	Benson A R, Ajani J A, Catalano R B, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea[J]. J Clin Oncol,2004,22(14):2918-2926.	-	-
5.4-14	Basch E, Prestrud A A, Hesketh P J, et al. Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book,2012:532-540	-	-
5.4-15	Vuong h g, ho a t n, alti b a m a, et al. Clinicopathological implications of met exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - a systematic review and meta-analysis [j]. Lung cancer, 2018, 123: 76-82	-	-
5.4-16	Liu s y, gou l y, li a n, et al. The unique characteristics of MET exon 14 mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients [j]. J thorac oncol, 2016, 11(9): 1503-10.	-	-
5.4-17	Frampton g m, ali s m, rosenzweig m, et al. Activation of met via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to met inhibitors [j]. Cancer discov, 2015, 5(8): 850-9	-	-
5.4-18	Cagle p t, raparia k, portier b p. Emerging biomarkers in personalized therapy of lung cancer [j]. Adv exp med biol, 2016, 890: 25-36	-	-
5.4-19	Oberndorfer f, müllauer l. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives [j]. Current opinion in oncology, 2018, 30(2): 69-76	-	-
5.4-20	Remon j, hendriks l e, cabrera c, et al. Immunotherapy for oncogenic-driven advanced non-small cell lung cancers: is the time ripe for a change? [j]. Cancer treat rev, 2018, 71: 47-58	-	-
5.4-21	Wu y l, soo r a, locatelli g, et al. Does c-met remain a rational target for therapy in patients with egfr tki-resistant non-small cell lung cancer? [j]. Cancer treat rev, 2017, 61: 70-81.	-	-
5.4-22	Awad m m, leonardi g c, kravets s, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with nonsmall cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis [j]. Lung Cancer. 2019 July ; 133: 96–102	-	-
5.4-23	Bouattour m, raymond e, qin s, et al. Recent developments of c-met as a therapeutic target in hepatocellular carcinoma [j]. Hepatology, 2018, 67(3): 1132-49.	-	-
5.4-24	Ma b, bang y j, lim w t, et al. Phase I dose escalation and expansion study to evaluate safety and efficacy of inc280 in patients with advanced met-dependent solid tumors [j]. Annals of oncology, 2015, 26: ii16.	-	-
5.4-25	Myrand s, sekiguchi k, man m, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome p450 enzymes in native and first- and third-generation japanese populations: comparison with korean, chinese, and caucasian populations [j]. Clinical pharmacology and therapeutics, 2008, 84: 347-61	-	-
5.4-26	Esaki t, hirai f, makiyama a, et al. Phase i dose-escalation study of capmatinib (inc280) in japanese patients with advanced solid tumors [j]. Cancer sci, 2019, 110(4): 1340-51	-	-
5.4-27	Comoglio p m, giordano s, trusolino l. Drug development of met inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience [j]. Nat rev drug discov, 2008, 7(6): 504-516.	-	-
5.4-28	Drilon a. Met exon 14 alterations in lung cancer: exon skipping extends half-life [j]. Clin cancer res, 2016, 22(12): 2832-2834	-	-
5.4-29	Lu s, fang j, li x, et al. Once-daily savolitinib in chinese patients with pulmonary sarcomatoid carcinomas and other non-small-cell lung cancers harbouring met exon 14 skipping alterations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 2 study [j]. The lancet respiratory medicine, 2021,9(10): 1154-1164	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	評価/参考の別
5.4-30	Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2018, 29 Suppl 4: iv192-iv237	-	-
5.4-31	Davidoff A J, Tang M, Seal B, et al. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(13): 2191-2197.	-	-
5.4-32	Langer C J, Socinski M A, Patel J D, et al. Isolating the Role of Bevacizumab in Elderly Patients With Previously Untreated Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer: Secondary Analyses of the ECOG 4599 and PointBreak Trials[J]. Am J Clin Oncol, 2016, 39(5): 441-447.	-	-
5.4-33	Zhu J, Sharma D B, Gray S W, et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. JAMA, 2012, 307(15): 1593-1601.	-	-
5.4-34	Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(9): 1589-1597.	-	-
5.4-35	Sabari J K, Leonardi G C, Shu C A, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(10): 2085-2091.	-	-
5.4-36	TABRECTATM (capmatinib) prescribing information.	-	-
5.4-37	TEPMETKO® (tepotinib) prescribing information.	-	-
5.4-38	Zheng D, Wang R, Ye T, et al. MET exon 14 skipping defines a unique molecular class of non-small cell lung cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(27): 41691-41702.	-	-
5.4-39	Tong J H, Yeung S F, Chan A W, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 3048-3056.	-	-
5.4-40	NDA/BLA Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 213591) (TABRECTA, Capmatinib).	-	-
5.4-41	NDA/BLA Multi-disciplinary review and evaluation (NDA 214096) (TEPMETKO, Tepotinib).	-	-
5.4-42	Paik P K, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations[J]. N Engl J Med, 2020, 383(10): 931-943.	-	-
5.4-43	Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.	-	-
5.4-44	鄭榮寿, 孫可欣, 張思維, et al. 2015年の中国における悪性腫瘍の有病率に関する分析.Chinese Journal of Oncology, 2019, 1(41).	-	-
5.4-45	Cao W, Chen H D, Yu Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.	-	-
5.4-46	澤端章好, 浅村尚生, 吳屋朝幸, 他. 2002年の肺癌治療例の全国集計に関する報告.[J]. 日本呼吸器外科学会雑誌, 2010, 24(1): 110-124.	-	-
5.4-47	Schrock A B, Frampton G M, Suh J, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9): 1493-150	-	-
5.4-48	Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 511(7511): 543-550.	-	-
5.4-49	Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, et al. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(6): 713-720.	-	-
5.4-50	Maneenil K, Xue Z, Liu M, et al. Sarcomatoid Carcinoma of the Lung: The Mayo Clinic Experience in 127 Patients[J]. Clin Lung Cancer, 2018, 19(3): e323-e333.	-	-
5.4-51	Pasquini G, Giaccone G. C-MET inhibitors for advanced non-small cell lung cancer[J]. Expert Opinion on Investigational Drugs, 2018, 27(4): 363-375.	-	-
5.4-52	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry[J]. Ann Oncol, 2019, 30(8): 1321-1328.	-	-
5.4-53	国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」 (全国がん登録) < https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/12_lung.html > [M]	-	-
5.4-54	厚生労働省. 令和2年 (2020) 患者調査の概況.< https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/dl/kanja.pdf > [M]	-	-
5.4-55	中国臨床腫瘍学会(CSCO).非小細胞肺癌の診断と治療のためのガイドライン2021.	-	-
5.4-56	Onozato R, Kosaka T, Kurano H, et al. (2009) Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. J Thorac Oncol, 2009, 4(1): 5-11.	-	-
5.4-57	Okuda K, Sasaki H, Yukiue H, et al. Met gene copy number predicts the prognosis for completely resected non-small cell lung cancer. Cancer Sci, 2008, 99(11): 2280-5.	-	-
5.4-58	肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む https://www.haigan.gr.jp/guideline/2022/[M]	-	-
5.4-59	Scagliotti G V, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.	-	-

添付資料番号	タイトル	報種類 (国内、海外)	評価/参考の別
5.4-60	Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2009, 374(9699): 1432-1440.	-	-
5.4-61	Ettinger D S, Akerley W, Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2010, 8(7): 740-801.	-	-
5.4-62	Paz-Ares L, De Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(3): 247-255.	-	-
5.4-63	Kris M G, Natale R B, Herbst R S, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial[J]. JAMA, 2003, 290(16): 2149-2158.	-	-
5.4-64	Bezzak A, Tu D, Seymour L, et al. Symptom improvement in lung cancer patients treated with erlotinib: quality of life analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24): 3831-3837.	-	-
5.4-65	厚生労働省. 平成29年（2017）患者調査の概況.< https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/gaiyou.pdf > [M]	-	-
5.4-66	Ito Y, Awano N, Takahashi N, et al. Association between tumor response to systemic therapy and patient-reported disease symptoms[J]. Jpn J Clin Oncol, 2022, 52(12): 1423-1429.	-	-