2.5 臨床に関する概括評価

目次

目次 1
表目次 2
図目次 3
略語/略号一覧 4
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 背景 8
2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ 8
2.5.1.3 科学的背景 14
2.5.1.4 臨床開発プロジェクトの概要 15
2.5.1.5 GCP 及び規制ガイドラインへの準拠 21
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 22
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 Gumarontinib 薬理試験に関する概括評価 24
2.5.3.2 第 I 相試験の進行性固形癌患者における Gumarontinib の薬物動態 26
2.5.3.3 進行性固形癌患者における Gumarontinib の薬物動態（SCC244-108） 29
2.5.3.4 中国人患者と日本人患者の PK 比較 30
2.5.3.5 健康成人被験者における Gumarontinib の薬物動態 32
2.5.3.6 Gumarontinib の母集団薬物動態モデル 33
2.5.3.7 特別な患者集団 34
2.5.3.8 曝露量-反応関係 34
2.5.3.9 薬物相互作用 35
2.5.4 有効性の概括評価 37
2.5.4.1 臨床的有効性の概要 37
2.5.5 安全性の概括評価 55
2.5.5.1 安全性の概要 55
2.5.5.2 安全性データの収集と解析 56
2.5.5.3 全般的な曝露状況と人口統計学的特性 57
2.5.5.4 有害事象 57
2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 64
2.5.5.6 市販後データ 70
2.5.5.7 安全性の概要 71
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 73
2.5.6.1 治療の背景 73
2.5.6.2 ベネフィット 74
2.5.6.3 リスク 78
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 79
2.5.7 参考文献 81

表目次

表 2.5.1 Gumarontinib の臨床試験の概要 17
表 2.5.2 各試験の Gumarontinib 単回投与の包括的な PK パラメータ、平均値（CV%） 27
表 2.5.3 各試験の Gumarontinib 反復投与の包括的な PK パラメータ、平均値（CV%） 27
表 2.5.4 SCC244-108：Gumarontinib 反復投与後の最低血中濃度（C_{min}）と平均値（CV%） 30
表 2.5.5 単回投与後の中国人及び日本人患者における Gumarontinib の PK パラメータ、平均値（CV%） 31
表 2.5.6 反復投与後の中国人及び日本人患者における Gumarontinib の PK パラメータ、平均値（CV%） 32
表 2.5.7 中国人及び日本人の患者における Gumarontinib の最低血中濃度（SCC244-108 試験） . 32
表 2.5.8 単回投与後の Gumarontinib PK パラメータ、平均値（CV%） 33
表 2.5.9 単回投与後の Gumarontinib PK パラメータの食事の影響に関する統計学的比較 33
表 2.5.10 最良総合効果での有効性、ORR、DoR 中央値、PFS 中央値（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS） 44
表 2.5.11 日本人被験者における最良総合効果、ORR、DoR 中央値、PFS 中央値（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS） 50
表 2.5.12 試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要-第 II 相（SAS） 57
表 2.5.13 基本語別と CTCAE 最高分類別の発現率が 10%以上の TEAE の概要-第 II 相（SAS） . 59
表 2.5.14 グループ化基本語別の発現率が 10%以上の治験薬に関連した TEAE の概要-第 II 相（SAS） 60
表 2.5.15 日本人及び外国人患者における試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要-第 II 相（SAS） 65

図目次

図 2.5.1 種々の試験での Gumarontinib 単回投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）.....28
図 2.5.2 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）.....28
図 2.5.3 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の最低血中濃度の推移（Mean±SD）.....29
図 2.5.4 SCC244-108：Gumarontinib の平均最低血中濃度の推移（平均±SD）.....30
図 2.5.5 SCC244-108 臨床試験（GLORY）の治験デザイン.....38
図 2.5.6 ベースライン期間と比較した各被験者の最良の腫瘍サイズ変化（%）のウォーターフォール図（BIRC の判定）-第 II 相（EAS）.....44
図 2.5.7 ベースライン期間と比較した各被験者の腫瘍サイズ変化（%）のスパイダープロット（BIRC の判定）-第 II 相（EAS）.....45
図 2.5.8 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効の患者）..46
図 2.5.9 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（治験責任医師の評価）-第 II 相（EAS での奏効の患者）.....46
図 2.5.10 各被験者の有効性評価結果のスイムレーン図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）.....47
図 2.5.11 日本人被験者における奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC 評価）-第 II 相（EAS での奏効例）.....51
図 2.5.12 日本人被験者の有効性評価結果のスイムレーン図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）..52
図 2.5.13 ベースラインと比較した日本人被験者の最良の腫瘍サイズ変化（%）のウォーターフォール図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）.....53

略語/略号一覧

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AE	Adverse event	有害事象
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine Triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 から 24 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity	0 から無限大時間における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to time of last measurable concentration	0 から最終測定可能時間における血中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BED	Biologically effective dose	生物学的等価線量
BILI	Bilirubin	ビリルビン
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BOR	Best overall response	最良総合効果
BRAF	proto-oncogene B-Raf and v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B	プロトオンコジーン B-Raf 及び v-Raf マウス肉腫ウイルスオンコジーンホモログ B
C1D8	Day 8 of cycle 1	サイクル 1 の 8 日目
C5D1	Day 1 of cycle 5	サイクル 5 の 1 日目
CDE	Center for Drug Evaluation	医薬品評価センター
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CLss/F	Apparent clearance at steady state	定常状態下でのクリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
c-Met	Tyrosine-protein kinase Met or hepatocyte growth factor receptor (HGFR)	肝細胞増殖因子受容体
C_{min}	Minimum blood concentration	最低血中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
c-QTc	Relationship between drug concentration and heart rate-corrected QT interval	薬物濃度と心拍数補正された QT 間隔の関係
CR	Complete response	完全奏効
CRO	Contract research organization	開発業務受託機関
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology	中国臨床腫瘍学会
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CT	Computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DLT	Dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DoR	Duration of response	奏効期間
ΔQTcF	Change from baseline in heart rate corrected QT interval (Fridericia's corrected)	心拍数補正 QT 間隔（Fridericia 補正）のベースラインからの変化
ΔQTcP	Change from baseline in heart rate corrected QT interval (population corrected)	心拍数補正 QT 間隔（集団補正）のベースラインからの変化
EAS	Efficacy analysis set	有効性解析対象集団
EC	Ethics Committee	倫理委員会
ECG	Electrocardiogram	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
h	hour	時間
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	ヒト上皮成長因子受容体 2
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
HPMCP	Hydroxypropyl methylcellulose phthalate	ヒプロメロースフタル酸エステル
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
Ka	Absorption rate constant (first-order)	吸収速度定数
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene	カーステン・ラット肉腫ウイルスがん遺伝子
MATE	Multidrug and toxin compound extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
Mean	Arithmetic mean value	算術平均値
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
MRI	Magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
msec	Millisecond	ミリ秒
MTD	Maximum tolerable dose	最大耐量
N	Number of subjects analyzed	解析症例数
NA	Not applicable	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がんネットワーク
NCI	National Cancer Institute	（米国）国立がん研究所
NDA	New drug application	新薬承認申請
NE	Not evaluable	評価不能

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
NTRK	Neuro tyrosine receptor kinase	神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT2	Organic cation transporter 2	有機カチオントランスポーター2
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progressive disease	疾患進行
PD-1	Programmed cell death receptor1	プログラム細胞死受容体-1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
pH	Hydrogen ion concentration	水素イオン濃度指数
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PSC	Pulmonary sarcomatoid carcinoma	肺肉腫様癌
PT	Preferred Term	基本語
QD	Once-daily	1 日 1 回投与
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 式で補正した QT 間隔
R_{ac}	Accumulation ratio	定常状態下での蓄積率
R_{ac_AUC}	Accumulation ratio based on AUC	累積係数（AUC 計算）
R_{ac_Cmax}	Accumulation ratio based on C_{max}	累積係数（C_{max} 計算）
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors	固形がんの治療効果判定規準
RET	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor ret	RET 前がん遺伝子
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS1 がん遺伝子受容体チロシンキナーゼ
RP2D	Recommended phase II dose	第 II 相推奨投与量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SD	Stable disease	安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SOP	Standard operation procedure	標準作業手順書
SYK	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment-related adverse event	治験薬に関連 した有害事象
TTR	Time to response	奏効までの時間
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合

略語/略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
V2/F	Apparent volume of distribution in the central compartment	セントラルコンパートメント見かけの分布容積

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 背景

Gumarontinib（開発コード：SCC244）は、Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司）が全世界での権利を有し、経口投与が可能で高度に選択的かつ強力な間葉上皮移行因子（MET）阻害剤である。

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

推奨用量及び投与方法：

剤形：50 mg 錠剤

投与経路：経口投与

投与方法：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。

Gumarontinib 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の治療薬として、2021 年 9 月 3 日に中国における画期的治療薬リストに、2022 年 2 月 17 日に優先審査品目リストに追加され、2023 年 3 月 7 日に中国国家薬品監督管理局によって承認を取得した。

2.5.1.2 アンメットメディカルニーズ

2.5.1.2.1 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の NSCLC の臨床治療の現状

肺癌は、依然として世界で最も深刻な公衆衛生上の問題の 1 つである。2020 年には約 221 万人の新規症例が発症すると予測され、がん関連死の主な原因であり（すべての新規がん症例の 18%を占める）、180 万人以上が肺癌で死亡した（Sung H et al. 2021）。その中で、非小細胞肺癌（NSCLC）は肺癌全体の約 80～90%を占めている（Planchard D et al. 2018）。

最近の調査では、国内で新たに肺癌と診断された年間の患者数は 12 万 6548 人であり、総患者数は 16 万 9000 人と報告されている（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」）。

国内の肺癌患者において NSCLC の割合が 88%と報告されていること（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」）、また、NSCLC 患者における間葉上皮転換因子（MET）遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の頻度は日本人と外国人で同程度（2～4%）であることから（厚生労働省.令和 2 年（2020）患者調査の概況、澤端章好 et al. 2010, Schrock A B et al. 2016, Frampton G M et al. 2015, Cancer Genome Atlas Research N 2014, Saito M et al. 2016）、国内の MET 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は多くても約 6000 名と推定される。

MET は、上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異と未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）遺伝子の融合後の NSCLC のもう 1 つの重要な駆動遺伝子であると考えられている。MET 遺伝子変異は、イントロン 13 の分岐点及び/又は 3'スプライス部位、及びイントロン 14 の 5'スプライス部位を破壊し、異常なスプライシングとエクソン 14 のスキップを引き起こし、MET の安定性を増加して、腫瘍形成を促進する。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の総発生率は、NSCLC で 3%、肺肉腫様癌（PSC）で約 10～30%である（Onozato et al. 2009）。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が既知のドライバー遺伝子（EGFR、KRAS、HER2 変異、ALK、ROS1、RET 再配列等）と共存することはめったになく、従って、これらは NSCLC の主要な発がん性ドライバー遺伝子の 1 つであることを示唆している（Okuda et al. 2008）。EGFR、KRAS 変異、又は ALK 再構成を有する患者と比較して、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者は一般的に高齢で（年齢の中央値、72 歳）、MET の変化を有する腫瘍は、急速な成長、浸潤、再発、転移を特徴とし、予後不良を伴うことが多い。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する転移性 NSCLC 患者における、MET 阻害剤で治療しない場合の全生存期間の中央値はわずか 8.1 ヵ月である（Awad M M et al. 2019, Vuong H G et al. 2018, Pasquini G et al. 2018, Maneenil K et al. 2018）。

現在、NSCLC の治療は病状に基づいており、複数の遠隔転移を有する進行患者（主に IIIB～IV 期の患者）では、化学療法、標的療法、及び新しい免疫療法が主な治療法となっている。プログラム細胞死受容体 1（PD-1）阻害剤に代表される免疫療法も、ドライバー遺伝子を持たない、プログラム細胞死リガンド 1（PD-L1）が高発現（50%以上）で、手術不能な局所又は転移性進行した

NSCLC の患者に対する新しい標準的な一次治療の 1 つになっている。現在、ドライバー遺伝子に基づく標的療法の開発に伴い、進行した NSCLC 患者に対する治療モデルが変化している。

全米総合がんネットワーク（NCCN）ガイドライン（2020 年）によると、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を除く他のドライバー遺伝子変異がない NSCLC 患者の場合、一次治療は化学療法及び/又は免疫療法が推奨されている。進行した NSCLC の標準治療は、プラチナ製剤を含む 2 剤併用化学療法であるが、化学療法が奏効する期間は通常短く、明らかな毒性（血液毒性や胃腸毒性、等）があることから、進行した NSCLC のほとんどの高齢患者にとって化学療法の使用は困難である。さらに、研究によると、カルボプラチン＋パクリタキセル併用治療に比較して、カルボプラチン＋パクリタキセル＋ベバシズマブの併用治療は、高齢患者の生存率を改善しなかった。進行した NSCLC 患者の二次以上（フォローアップ）の治療において、化学療法剤は生存期間を改善する効果が非常に限られている。無増悪生存期間（PFS）の中央値はわずか 2.9 ヵ月、全生存期間（OS）の中央値は 7.9～8.3 ヵ月、客観的奏効率（ORR）は 8.8～9.1%である。ドライバー遺伝子に関しては、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者であるにもかかわらず、有効性評価の可能な患者（24 名）の ORR は 17%、PFS の中央値は 1.9 ヵ月、PD-L1 高度に発現するがん患者の中で反応率の上昇はみられず、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の NSCLC 患者は PD-1 モノクローナル抗体治療に反応しないことを示唆している。

NCCN のガイドライン（2021 年）では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者において、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の検査と治療に関する推奨事項が追加された。NCCN のガイドライン（2023 年）では、カプマチニブ（高度に選択的な MET 阻害剤）、クリゾチニブ（マルチターゲットチロシンキナーゼ阻害剤（TKI））、テポチニブ（高度に選択的な MET 阻害剤）は、同ガイドラインで推奨される第一選択の治療法であり、高レベルの MET 増幅（同ガイドラインで新たなバイオマーカーとして認識された）NSCLC 患者のための治療選択肢とされている。選択性の高い MET 阻害剤であるカプマチニブ、テポチニブ、Savolitinib（旧称 Volitinib）に関する新たなデータも優れた有効性を示している。*MET* 遺伝子エクソン 14 ス

キッピング変異を有する NSCLC 患者に対するカプマチニブの第 II 相治験 GEOMETRY mono-1 では、盲検下独立評価委員会（BIRC）により判定された治療歴のない患者と治療歴を有する患者の ORR は、それぞれ 68%（95%信頼区間（CI）：48%、84%）及び 41%（95%CI：29%、53%）であった。また、テポチニブの VISION 試験では、BIRC により判定された治療歴のない患者と治療歴を有する患者の ORR はいずれも 43%であった。中国における Savolitinib 単独投与の第 II 相治験では、計 70 名の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者が登録され、BIRC により判定された ORR は 42.9%（95%CI：31.1%、55.3%）であった。

日本国内の診断・治療ガイドライン（肺がん診断・治療ガイドライン：日本肺癌学会及び日本癌治療学会 2022 年版）では、ステージIIIの切除不能な進行性又は再発の NSCLC 患者に対しては、プラチナ製剤と第 3 世代以降の細胞障害性抗がん剤の併用が推奨されている。ステージIVの切除不能な進行性転移性ドライバー遺伝子変異/転座陽性の NSCLC 患者に対しては、キナーゼ阻害剤が推奨される。テポチニブとカプマチニブは、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する切除不能な進行性又は再発の NSCLC 患者の治療薬として、2020 年に日本での販売が承認された。また、*MET* 遺伝子変異陽性例に対しては，テポチニブとカプマチニブのいずれかの単剤療法について、エビデンスの強さは C（弱）で、総合的評価では強く推奨できると記載されている（肺癌診療ガイドライン）。

2.5.1.2.2 提案された適応症について、集団における未充足の医療ニーズ

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する患者の多くは、高齢者（年齢の中央値：72 歳）である（Awad M M et al. 2019）。通常、化学療法に対して反応する期間は短く、重大な毒性（血液学的及び胃腸毒性等）を伴うため、進行性 NSCLC のほとんどの高齢患者は化学療法を受けられない（Awad M M et al. 2019, Vuong H G et al. 2018, Davidoff A J et al. 2010）。さらに、カルボプラチン/パクリタキセルとベバシズマブの併用試験では、カルボプラチン/パクリタキセルと比較して高齢患者の生存率を改善しないことが示されている（Langer C J et al. 2016, Zhu J et al. 2012）。局所進行性又は転移性 NSCLC の一次治療におけるプラチナ 2 剤併用化学療法の PFS 中央値は 5～7 ヵ

月、OS は 10～16 ヵ月である（Scagliotti G V et al. 2008, Ciuleanu T et al. 2009, Ettinger D S et al. 2010, Paz-Ares L et al. 2012）。二次以降の（フォローアップ）治療では、化学療法剤は進行性 NSCLC 患者の生存率を改善する有効性が非常に限られている。PFS の中央値はわずか 2.9 ヵ月、mOS は 7.9～8.3 ヵ月、ORR は 8.8～9.1%である（Hanna N et al. 2004）。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する患者は、免疫療法に対する応答が限られており、ORR は 16～17%で、PFS の中央値は 1.9～3.4 ヵ月である。PD-L1 発現が高い患者の場合、奏効率の改善はみられなかったことから、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者は、免疫療法に感受性がない（Sabari J K et al. 2018, Mazieres J et al. 2019）。

ドライバー遺伝子に基づく標的療法の現在の開発は、進行 NSCLC 患者の治療パラダイムを変えた。*MET* 遺伝子は、EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子などの他、NSCLC の重要なドライバー遺伝子の 1 つであると考えられる。2020 年 3 月、国内では単群第II相 VISION 試験を主とするデータに基づいて、切除不能な進行・再発の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の治療薬として、標的薬のテポチニブが承認され、引き続き同年 6 月に単群第II相 GEOMETRY mono-1 試験を主とするデータに基づきカプマチニブが承認された。テポチニブとカプマチニブの重要な臨床試験における未治療集団の ORR は、それぞれ 39.5%と 67.9%であり、既治療集団では、テポチニブとカプマチニブの重要な臨床試験の ORR 結果は 44.6%と 40.6%であった。安全性に関しては、カプマチニブとテポチニブの両方に末梢性浮腫、食欲減退、悪心等 MET 阻害剤によくみられる副作用があり、カプマチニブは重度の肝機能障害（CTCAE Grade3 又は 4 の発現率が 9.6%）と膵機能障害（CTCAE Grade 3 又は 4 の発現率が 7.8%）が高い発現率で報告された（タブレクタ錠 150mg，同錠 200mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要、テプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要）。さらに、カプマチニブにはマウスを用いた皮膚光感作性試験の結果から、光感作性を有する可能性が示唆されている（タブレクタ錠インタビューフォーム 第 3 版）。また、薬物相互作用について、カプマチニブは、薬物濃度への影響により毒性を増加させたり有効性を低下させたりしないように、強力な CYP3A 阻害剤及び強力又は中等度の CYP3A 誘導剤と

の併用に注意する必要がある。同時に、カプマチニブは CYP1A2、P-gp、BCRP、MATE1、MATE2K の基質となる薬剤との併用でこれらの薬剤の血中濃度が増加する可能性があるため、併用に注意をする必要がある（タブレクタ錠添付文書 第 3 版）。また、テポチニブは、P-gp の基質となる薬剤との併用でこれらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため、併用に注意する必要があると記載されている（テプミトコ錠添付文書 第 4 版）。がん患者は併用薬が多く、高齢者は併発疾患や併用薬が多いことが多く、これらの薬物相互作用の特徴から、治療にあたっては医師、患者ともに慎重に使用する必要がある。上記に基づいて、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する切除不能な進行性又は再発 NSCLC 患者の治療のために、高い奏効率、安全性、より簡便な他の MET 阻害剤オプションが依然として必要であると考えられる。

Gumarontinib は、Haihe Biopharma Co., Ltd.が開発中の、経口投与が可能で選択性が高い強力な MET 阻害剤である。現在実施中の重要な第II相試験である GLORY 試験の有効性データでは、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者において、速やかな効果の発現（TTR の中央値 1.4 ヵ月）と高い有効性を示し、全体集団（ORR 65.8%）や未治療集団と既治療集団（ORR はそれぞれ 70.5%、60.0%）ともに優れた持続的有効性と、脳転移で高い有効性（[M2.7.3.3.2.1]）を示した。Gumarontinib は、長い半減期、*in vivo* での持続的な腫瘍抑制作用、1 日 1 回投与、併用薬の制限の少なさ等、優れた臨床薬理学的特性を備えている。また、カプマチニブ、テポチニブ、Savolitinib 等の MET 阻害剤と比較して、Gumarontinib で最も多くみられた副作用は、浮腫、食欲減退、悪心、嘔吐等であり、有害事象の全体的な発現率及びタイプは、類似薬と同様であり、安全性リスクは管理可能と考えた。Gumarontinib の試験では、アナフィラキシーショックや急性膵炎等の重篤な副作用は報告されなかった。静脈内化学療法と比較して、安全性と利便性に優れていると考えた。

重要な第II相試験である GLORY 試験における Gumarontinib の有効性及び安全性データ並びに Gumarontinib の各種臨床試験から得られた安全性要約解析データに基づき、Gumarontinib を切除

不能の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性又は再発性の NSCLC 患者集団のアンメットメディカルニーズを満たすことができると考える。

2.5.1.3 科学的背景

2.5.1.3.1 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異のメカニズム

MET シグナル伝達は、腫瘍の成長、血管新生、腫瘍の浸潤、転移に関与する重要な経路を阻害することができ、がん治療における効果的な標的として認識されている。MET とそのリガンドである肝細胞増殖因子（HGF）は、胚発生時の生理学的反応や、腫瘍の成長と拡散時の病理学的反応等、さまざまな細胞応答に不可欠である（Comoglio P M et al. 2008）。

遺伝子の増幅、タンパク質の過剰発現・変異等の MET の変化は、さまざまな固形癌の発癌性ドライバーである。MET 変異は、イントロン 13 の分岐点及び/又は 3'スプライス部位、及びイントロン 14 の 5'スプライス部位を破壊し、異常なスプライシング及びエクソン 14 スキッピング変異を引き起こし、それが MET シグナル伝達経路の持続的活性化、腫瘍形成を導く（Frampton G M et al. 2015, Drilon A et al. 2016）。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の全体的な発生率は、NSCLC で 3%、肺肉腫様癌（PSC）で 10%～30%である（Vuong H G et al. 2018）。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピングの変異は、EGFR、KRAS、ALK 等の他の肺癌変異とは共存せず、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピングが一部の患者の主要な発癌ドライバーであることを示唆している（Frampton G M et al. 2015）。

Gumarontinib は、MET キナーゼの酵素活性を強力に阻害し（50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.5±0.1nM）、アデノシン三リン酸（ATP）の競合的阻害剤である。Gumarontinib は他の 310 種類キナーゼに対して 2000 倍以上の選択性を持ち、別の 10 種類のキナーゼに対して 200 倍以上の選択性を持っている。さらに、Gumarontinib は、MET 変異を有する腫瘍細胞又はツール細胞の増殖（IC_{50s}<10 nM）を効率的かつ選択的に阻害するが、MET の発現が低い又は発現しない細胞に対しては有意な増殖阻害作用はない。Gumarontinib は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異、*MET* 遺伝子増幅又は高発現の非小細胞肺癌モデル、*MET* 遺伝子増幅胃癌及び肝細胞癌において、*in vitro* 及び *in*

vivo で強力な抗腫瘍活性を示す。さらに、EGFR 阻害剤のオシメルチニブと組み合わせた Gumarontinib は、EGFR 変異 MET 増幅を有する患者由来の肺癌異種移植片の増殖を強力に阻害した。

2.5.1.4 臨床開発プロジェクトの概要

Haihe Biopharma 社は、Gumarontinib の臨床的有効性と安全性を検討するために、世界同時開発の臨床試験開発戦略を採用し、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の治療選択枝として、世界中のがん患者に安全で効果的な MET 阻害剤を提供することを目指している。Gumarontinib の臨床試験は全世界で 7 件実施されており、そのうち、4 つの試験は Gumarontinib の単剤試験（SCC244-101 試験、SCC244-102 試験、SCC244-104 試験、SCC244-108 試験（GLORY））で、1 つの試験が Gumarontinib とオシメルチニブの併用試験（SCC244-203）であった。また、健康被験者における、食事と薬物の相互作用試験（SCC244-106）及びマスバランス試験（SCC244-107）も実施した（詳細は表 2.5.1 参照）。

Gumarontinib は、2021 年 9 月 3 日に中国で画期的治療薬の品目リストに収載され、 Haihe Biopharma 社は 2022 年 1 月、本剤の重要な治験（試験番号：SCC244-108、適応症：間葉-上皮転換因子（*MET*）遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌の治療）を中国国家薬品監督管理局に申請し、2022 年 2 月 17 日に優先審査品目リストに収載され、2023 年 3 月 7 日に承認された。

国内では、日本人進行固形癌患者を対象とし、Gumarontinib 単剤投与時の日本人における用量制限毒性（DLT）を含む安全性及び薬物動態（PK）のプロファイル検討を主要目的とした国内第 I相試験（SCC244-102）を実施し、合計 7 名を登録した。SCC244-102 試験の結果、1 日 1 回 Gumarontinib 単剤投与時、2 つの用量（200 mg : 3 名、300 mg : 4 名）において DLT の報告はなく、忍容性があり、発現した有害事象はコントロール可能であった。また、PK においては、日本人患者の Gumarontinib 曝露量は中国人患者の曝露量と類似していることが確認された。SCC244-102 試

験の安全性・忍容性及び PK データに基づき、第II相試験での Gumarontinib の用法・用量として 300 mg1 日 1 回が日本人患者にも適用されると考えた。

MET 制御異常を有する NSCLC に対する承認申請に必要なデータを得るためには、国際共同試験である SCC244-108 第II相試験に日本も参加することが必要と判断し、人種的な要因に国内外で大きな相違がないことを検討の上、日本での被験者登録を開始した。

SCC244-108 第II相試験の主要解析結果（データカットオフ日：2022 年 4 月 28 日）から *MET* 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者における Gumarontinib の有効性及び安全性が示唆されたため、申請者は医薬品医療機器総合機構と 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に、2022 年 4 月 28 日をデータカットオフ日とした SCC244-108 第II相試験のデータ及び表 2.5.1 に示すその他の臨床データパッケージをもって医薬品承認申請を行うことについて、申請前相談を行った。

今回の申請は、重要な第II相試験である GLORY 試験の臨床的有効性と安全性に関するデータに基づいており、2021 年 4 月 28 日現在、合計 84 名（中国人患者 74 名、日本人患者 10 名を含む）を登録し、臨床推奨用量 300 mg の投与を行った。*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 の患者を対象として、2022 年 4 月 28 日のデータカットオフ日までに、すべての被験者は少なくとも 12 ヵ月の投与を受けているか、又は治験薬投与を早期に中止していた。Gumarontinib の安全性要約データについては、固形癌患者を対象とした 4 つの単剤試験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、SCC244-108（GLORY））と 1 つの併用薬（オシメルチニブ）との併用試験（SCC244-203）、健康な被験者を対象とした 2 つの試験（SCC244-106、SCC244-107）を合わせて、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、計 452 名（健康な被験者を含む）中の 402 名の固形癌患者のうち、単剤療法の 4 つの臨床試験で Gumarontinib の臨床推奨用量 300 mg 以上を投与された被験者 370 名を対象とした（M5.3.5.3 安全性要約解析報告書を参照）。データカットオフ日は 2022 年 4 月 28 日である。また、SCC244 の生物薬剤学及び臨床薬理学試験の結果と合わせて、*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 NSCLC の患者における本治験薬の有用性が示されたと考えている。

表 2.5.1 Gumarontinib の臨床試験の概要

治験実施計画書番号/ 地域	試験開始日 [a] 実施状況 登録/予定	対象	治験デザイン	目的	投与量、経路	CSR
単剤療法						
SCC244-102/ 日本 （評価資料）	20[redacted]-20[redacted] 終了 7/3-6 名	標準治療に難治性であるか、有効な標準治療がない進行性固形癌の患者	非盲検、標準的な 3+3 デザインの第 I 相用量漸増試験	主要な目的：日本人患者における安全性特性（DLTを含む）とPK特性 副次的な目的：日本人患者における予備的な有効性	Gumarontinib 経口 200 mg QD 又は 300 mg QD	M5.3.3.2-2 SCC244-102 CSR
SCC244-108（GLORY）/ **第 Ib 相：**中国 **第 II 相：**中国、日本、アメリカ（第II相試験：評価資料、重要な試験）	**第 Ib 相：** 2019.08.01-継続中 /~90 名予定 **第II相：** 2019.08.02 -2022.04.28 継続中 126/~78 名	**第 Ib 相：** MET 変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者 **第II相：** *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	多施設共同、非盲検、単群、第 Ib/II相試験	**第 Ib 相：** 主要な目的：忍容性、安全性 副次的な目的：予備的な有効性、母集団の PK 特性 **第II相：** 主要な目的：BIRC 評価に基づく ORR の確認 副次的な目的：治験責任医師による評価された ORR、BIRC と治験責任医師による評価された DoR、DCR、TTR、PFS と 6 ヵ月 PFS 率、OS、安全性と忍容性、母集団の PK	Gumarontinib 経口 200 mg QD 300 mg QD	**第 Ib 相：** CSR は未作成 **第 II 相：** M5.3.5.1-1 SCC244-108 CSR-84 名

治験実施計画書番号/ 地域	試験開始日 [a] 実施状況 登録/予定	対象	治験デザイン	目的	投与量、経路	CSR
				特性		
SCC244-101/ 中国	**第 Ia 相：** 2017.09.14-20[redacted]終了 19/15-30 名 **第 Ib 相：** 20[redacted]-継続中 /90 名予定	**第 Ia 相：** 標準治療が無効又は再発した局所進行性又は転移性の NSCLC 患者 **第 Ib 相：** 特定の c-MET 変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者	非盲検、非無作為化、PGDE 設計（加速滴定及び 3+3 用量漸増段階及び用量拡大段階を含む）	**第 Ia 相：** 主要な目的：MTD 又は BED、第 Ib 相試験の推奨用量 副次的な目的：安全性と忍容性、予備的な有効性、SCC244 とその代謝物の PK 特性 **第 Ib 相：** 主要な目的：ORR、SYK 蛋白質の発現と有効性の相関性 副次的な目的：DoR、DCR、TTR、PFS、1 年の OS 率、安全性と忍容性、SCC244 とその代謝物の PK 特性	Gumarontinib 経口 **第 Ia 相：** 100 mg QD 200 mg QD 300 mg QD 400 mg QD **第 Ib 相：** 300 mg QD	**第 Ia 相：** M5.3.3.2-1 SCC244-101 第 I 相 CSR **第 Ib 相：** CSR は未作成
SCC244-104 /中国	2017.12.16-継続中 **第 Ia 相：**24 名予定 **第 Ib 相：**2 つのコホートで~195 名及び~15-30 名を予定	標準治療を受けていない、又は標準治療が無効な MET 変化を有する進行性固形癌患者	多施設、非盲検、用量漸増及び用量拡大の第 I 相試験	**第 Ia 相：** 主要な目的：安全性、忍容性、MTD/BED 及び RP2D 副次的な目的：予備的な有効性、PK 特性 **第 Ib 相：**	Gumarontinib 経口 **第 Ia 相：** 25 mg QD 50 mg QD 100 mg QD 200 mg QD 250 mg QD 300 mg QD	CSR は未作成

治験実施計画書番号/ 地域	試験開始日 [a] 実施状況 登録/予定	対象	治験デザイン	目的	投与量、経路	CSR
				主要な目的：有効性 副次的な目的：その他の有効性結果、安全性と忍容性、PK 特性	**第 Ib 相：** 200 mg QD 300 mg QD	
SCC244-106/ 中国	2021.03.03-2021.04.29 終了 18/18 名	健康成人男性	単一施設、無作為化、非盲検、3 期間（絶食、摂食/高脂肪及び高カロリー食、摂食/標準食）クロスオーバーの試験	主要な目的：単回経口投与時の PK 特性に対する食物の影響 副次的な目的：単回経口投与時の安全性に対する食事の影響	Gumarontinib 経口 300 mg 単回	M5.3.3.1-1 SCC244-106 CSR
SCC244-107/ 中国	20[redacted]-20[redacted] 終了 6/6-8 名	健康成人男性	単一施設、単回投与、非無作為化、非盲検の第 I 相試験	主要な目的：1）放射能の排泄率と主な排泄経路に関するデータ取得 2）全血及び血漿中の［^{14}C］SCC244 の分布、及び単回経口投与後の血漿中の総放射能の PK　3）主な生体内変化経路と主な代謝物の特定 4）血漿中 SCC244 及びその代謝物（該当する場合）の PK パラメータの取得 副次的な目的：安全性	300 mg/100 µCi [^{14}C]SCC244 の単回経口投与	M5.3.3.1-2 SCC244-107 CSR

治験実施計画書番号/ 地域	試験開始日 [a] 実施状況 登録/予定	対象	治験デザイン	目的	投与量、経路	CSR
併用						
SCC244-203/ 中国	**第 Ib 相の用量漸増：** 20[redacted]-継続中 /6-12 名予定 **第 Ib 相用量拡大：** 20[redacted]-継続中 /20 名予定 **第II相：** 未実施	EGFR 変異を有する MET 増幅型の局所進行性又は転移性 NSCLC で、第 1、第 2、又は第 3 世代の EGFR TKI 治療に対して耐性を獲得した患者	多施設、非盲検、単群、用量設定、有効性評価試験	**第 Ib 相の用量漸増：** 主要な目的：安全性、忍容性、RP2D 副次的な目的：予備的な有効性 **第 Ib 相用量拡大：** 主要な目的：有効性 副次的な目的：その他の有効性結果、安全性、PK 特性 **第 II 相：** 主要な目的：有効性 副次的な目的：その他の有効性結果、安全性、忍容性	**第 Ib 相：** Gumarontinib 200 又は 300 mg QD とオシメルチニブメシル 80 mg QD、経口 **第 II 相：** Gumarontinib 300 mg QD とオシメルチニブ 80 mg QD の併用、経口	CSR は未作成

a. 最初の患者が同意書に署名した日付

PGDE=薬理学的に誘導された用量漸増

2.5.1.5 GCP 及び規制ガイドラインへの準拠

Gumarontinib の臨床試験は、Haihe Biopharma 社及び/又は治験受託機関（CRO）の標準業務手順書（SOP）に従って実施されており、SOP は医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の原則及び要件に準拠しており、すべての治験は、倫理委員会（EC）/治験審査委員会（IRB）の承認後に実施され、すべての被験者はスクリーニング前に同意書に署名した。

Haihe Biopharma 社は、ヘルシンキ宣言及び関連法規に厳密に従って関連業務を遂行し、さまざまな臨床試験の開始、申請、実施、費用提供を担当している。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本剤の剤形は、Gumarontinib を有効成分とする淡赤褐色～淡赤色のカプセル形の錠剤である。市販予定製剤は 50 mg（$C_{21}H_{17}N_9O_2S$ で計算）である。処方中の添加剤は、ヒプロメロースフタル酸エステル（HPMCP)、ステアリン酸ポリオキシル 40、コポビドン、クロスポビドン、クエン酸水和物、軽質無水ケイ酸、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、三二酸化鉄である。

Gumarontinib は不溶性化合物であり、溶解性とバイオアベイラビリティを改善するために、調製物は[redacted]によって[redacted]に調製されている。本剤は臨床試験期間中、剤型、処方及び仕様に変更はない。臨床試験の初期段階で、製剤の製造場所と錠剤形状が変更され、変更前後の製品が品質基準要件を満たしていることが試験結果で示された。主要な製造工程のパラメータは治験薬の製造の初期段階で確認され、現在も継続しているため、バイオアベイラビリティ（BA）及び生物学的同等性（BE）の試験は実施していない。

多国間申請の必要性に基づき、製剤は添加剤供給元の変更に関する試験を実施した（ステアリン酸ポリオキシル 40、ラウリル硫酸ナトリウム、クエン酸水和物、三二酸化鉄)。その結果、添加剤供給元の変更が、原材料と添加剤の材料の適合性、製造工程、中間体と最終製品の品質と安定性に大きな影響を与えないことが確認された。変更前後の異なる pH 媒体でのサンプルの溶解曲線を比較すると、f1<15、f2>50 の溶解曲線は類似しており、製品品質は良好であり、溶出率に有意差はみられなかった。ビーグルイヌにおける薬物動態試験の結果は、薬物動態パラメータの最高血漿中濃度到達時間（T_{max})、最高血中濃度（C_{max})、血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC)、平均滞留時間（MRT)、消失半減期（$t_{1/2}$）は、添加剤供給元の変更前後のロット間で有意的な差を示さなかった（P>0.05)。その結果、添加剤供給元の変更は、製品の溶解挙動とビーグルイヌにおける薬物動態に顕著な影響を与えておらず、添加剤供給元の変更が製品の品質に顕著な影響を与えていないことが示唆された。

以上のことから、本製品は工程及び分析方法によって最適化され、工程バリデーションは正常に終了した。異なる pH 媒体における工程バリデーション試料の溶解曲線を比較すると、f1<15 及

び f2>50 の溶解曲線は類似しており、工程の再現性が良く、製品の品質が安定していることを示している（M3.2.P.2.3 参照）。現在までに、すべての検証済みバッチの加速安定性及び長期安定性の結果は、品質基準の要件を満たしている（M3.2.P.8.3 参照）。

また、健康なボランティアを対象とした食事の影響を検討する試験を実施し、その結果、食事がGumarontinibのバイオアベイラビリティに大きな影響を与えることが示された（M2.5.3.5参照）。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 Gumarontinib 薬理試験に関する概括評価

Gumarontinib は、高度に選択的かつ強力な経口 MET 阻害剤であり、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性又は転移性 NSCLC への有効性が示されている。進行性固形癌患者を対象とした単回及び反復経口投与時の Gumarontinib の PK プロファイルを評価する複数の臨床試験は、完了又は進行中である。これらのデータは、臨床薬理学の観点から、予定される適応症において Gumarontinib 300 mg QD を継続投与することを支持している。

- **吸収：**進行性固形癌患者に Gumarontinib を空腹時に経口投与したとき、Gumarontinib は速やかに吸収され、T_{max} は 1～3 時間で、明らかな用量依存性は認められなかった。Gumarontinib の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max}）は 25～400 mg の範囲で用量依存的に増加した。1 日 1 回反復投与開始後、Gumarontinib の最低血中濃度は投与 8 日目までに定常状態に達し、定常状態における曝露量の蓄積は投与 1 日目の約 2～3 倍に達した（M5.3.3.2-1 SCC244-101 Phase I CSR）。中国人健康成人男性において、食後投与した際の Gumarontinib のバイオアベイラビリティは空腹時に比べて大きく増加し、高脂肪食後の曝露量（$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max}）は、それぞれ約 136%及び 95%増加した。Gumarontinib の曝露量は低脂肪食後と高脂肪食後で基本的に同程度であり、Gumarontinib の吸収は食事の内容による明らかな影響はみられなかった（M5.3.3.1-1 SCC244-106 CSR）。
- **分布：**平衡透析法による Gumarontinib のヒト血漿蛋白結合率は 97%であった。また、100～8000 ng/mL の範囲で濃度依存性は認められなかった（M4.2.2.3-1）。Gumarontinib の血液/血漿中濃度比は 0.7 であった（M5.3.3.1-2 SCC244-107 CSR）。母集団薬物動態モデルによる平均の見かけの分布容積（V/F）は 198 L であり、組織に広く分布することが示された（M5.3.3.2-1 SCC244-101 Phase I CSR）。
- **代謝：***In vitro* 代謝試験では、CYP3A、CYP2C8、CYP2C9 が Gumarontinib の代謝に関与し、CYP3A が Gumarontinib の主要な代謝酵素であることが示されたが、これらの酵素は Gumarontinib の代謝への寄与率は限られていた（5%未満）（M4.2.2.4-4、M5.3.2）。マスバラン

ス試験において、健康な被験者に 300 mg の放射性標識した Gumarontinib を 1 回経口投与したとき、血漿中の主な放射性成分は未変化体（52.72%）であり、主な代謝物 M199（スルホンアミド加水分解生成物）が血漿中の放射能の 27.23%を占めた。その極性は未変化体よりも高く、曝露量は低く、MET キナーゼの阻害活性はなかった。*In vivo* での Gumarontinib の主な代謝経路は、スルホンアミドの加水分解である（M5.3.3.1-2 SCC244-107 CSR）。

- **排泄：**Gumarontinib は経口投与後、緩やかに体外に排出された。母集団薬物動態解析では、単回経口投与（25～400 mg）後の平均消失半減期 $t_{1/2}$ は 31 時間で、1 日 1 回の投与に適している。平均の見かけの全身クリアランス（CL/F）は 4.39 L/h であり、明らかな用量依存性は認められなかった（M5.3.3.2-1 SCC244-101 Phase I CSR）。健康な被験者に 300 mg の放射性標識した Gumarontinib を 1 回経口投与した後、糞及び尿から回収された総放射能は、投与量のそれぞれ 78.03%及び 20.34%を占めた。糞と尿では、未変化体はそれぞれ投与量の 74.16%と 0.02%を占めた（M5.3.3.1-2 SCC244-107 CSR）。
- **薬物間相互作用：**Gumarontinib は、さまざまな CYP450 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）に対して阻害効果を示さず、IC_{50} は 100 μM を超え、0.10-10 μM の濃度範囲で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 に対して明らかな誘導は示さなかった（M4.2.2.6-1、M4.2.2.6-2、M4.2.2.6-3）。P-糖蛋白（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）、有機カチオントランスポーター（OCT2）に対する Gumarontinib の IC_{50} は>10 μM であり、臨床で Gumarontinib がこれらのトランスポーターの基質と相互作用する可能性は低い。Gumarontinib は、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM であった。CYP3A4 は Gumarontinib の主要な代謝酵素であるが、Gumarontinib の代謝への寄与は限られている（5%未満）（M4.2.2.6-4、M4.2.2.6-5、M4.2.2.6-6）。Gumarontinib は、取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 の基質ではない。また、Gumarontinib は排出トランスポーターである P-gp 及び BCRP の基質でもない。

従って、CYP3A4、P-gp 及び BCRP 阻害剤又は誘導剤との併用によって Gumarontinib の曝露量が変化する可能性は低いと考えられる（M4.2.2.6-4、M4.2.2.6-5、M4.2.2.6-6）。

- **母集団薬物動態：**母集団薬物動態モデルの解析（370 名）では、ベースラインの体重（35.4～116 kg）、年齢（32～92 歳）、性別（女性 41.1%、男性 58.9%）、人種（中国人 93.2%、日本人 6.8%）、軽度及び中等度の腎機能障害、軽度の肝機能障害などの要因は Gumarontinib の PK プロファイルに大きな影響を与えなかった。母集団薬物動態モデルにおいて、吸収速度定数（Ka）及び平均の見かけの全身クリアランス（CL/F）の個体間変動率はそれぞれ 70.3%及び 51.1%であり、Gumarontinib の薬物動態に大きな個人差がみられた（M5.3.3.5）。

2.5.3.2 第 I 相試験の進行性固形癌患者における Gumarontinib の薬物動態

進行性固形癌患者を対象とする Gumarontinib の 3 つの第 I 相試験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104）について、Gumarontinib 25～400 mg の用量範囲における PK プロファイルを評価した。患者 123 名の PK サンプルを用いて、単回投与時の PK 解析を実施した。また、患者 97 名の PK サンプルを用いて、反復投与時の PK 解析を実施した。空腹時に単回及び反復投与した場合の Gumarontinib の PK パラメータを表 2.5.2 及び表 2.5.3 に示す。

単回投与した時、Gumarontinib の T_{max} 中央値は 2～3.1 時間で、速やかに吸収され、明らかな用量依存性はなかった。また、Gumarontinib の曝露量は 25～400 mg の範囲で用量増加に伴って増加し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 132～1433 ng/mL 及び 4762～39017 ng･h/mL であった。Gumarontinib は穏やかに体内から排出され、平均 $t_{1/2}$ は 20.9～34.6 時間、平均 CL/F は 3.8～10.3 L/h で、明らかな用量依存性はなかった。

Gumarontinib は反復投与開始後 8 日目までに定常状態に達した（図 2.5.1、図 2.5.2、図 2.5.3）。定常状態の R_{ac_AUC} は 2.4～5.9、R_{ac_Cmax} は 2.0～5.4 であった。Gumarontinib の CLss/F は 1.6～8.2 L/h であり、単回投与したときと類似し、PK プロファイルに明らかな時間依存性は認められなかった。Gumarontinib の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 428～3545 ng/mL 及び 7000～56573 ng･h /mL であった。

表 2.5.2 各試験の Gumarontinib 単回投与の包括的な PK パラメータ、平均値（CV%）

パラメータ	**25 mg (n=2)**	**50 mg (n=1)**	**100 mg (n=4)**	**200 mg (n=9)**	**250 mg (n=2)**	**300 mg (n=99)**	**400 mg (n=6)**
$t_{1/2}$ (h)	20.9	29.1	30.8 (28.9)	34.6	NA	NA	24.2
T_{max} (h)	2.5 (2-3)	3.1 (3.1-3.1)	3 (0.5-3.1)	2 (1-3)	2.4 (1.9-2.9)	3 (1-8.1)	3 (2-8)
C_{max} (ng/mL)	132	315	574 (29.1)	1433 (45.7)	1007	1360 (47.0)	1206 (34.1)
AUC_{0-24h} (ng·h /mL)	1824	5160	13202 (64.9)	19879 (37.8)	12834	19752 (47.2)	19846 (50)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h /mL)	4762	13066	20913 (52.7)	29730	NA	NA	39017
CL/F (L/h)	5.3	3.8	6.2 (48.4)	6.7	NA	NA	10.3
V/F (L)	150	160	250 (36.5)	336	NA	NA	358

注）NA：Not available（該当なし）、T_{max} は中央値（最小値－最大値）である、n<3 の場合は CV%を計算していない、300 mg 投与群の AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V/F は 15 名の患者のデータに基づいた。

Source: M2.7.2.3.1 Table 2.7.2.13

表 2.5.3 各試験の Gumarontinib 反復投与の包括的な PK パラメータ、平均値（CV%）

パラメータ	**25 mg (n=2)**	**50 mg (n=1)**	**100 mg (n=4)**	**200 mg (n=9)**	**250 mg (n=2)**	**300 mg (n=73)**	**400 mg (n=6)**
T_{max} (h)	1.5 (1-2)	4 (4-4)	0.8 (0.5-1)	2 (0.5-4.1)	2 (1-3)	2 (1-6)	3 (1-3.1)
C_{max} (ng/mL)	428	1700	1152	3299 (41.1)	1905	3545 (46.5)	3418 (38.4)
C_{min} (ng/mL)	239	1010	449	1646 (57.9)	736	2229 (59.6)	1866 (60.1)
AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	7000	30587	15867	52688 (46)	30365	40088 (68.5)	56573 (51.2)
CLss/F (L/h)	3.6	1.6	6.3	3.8 (40)	8.2	9.3 (38.7)	9.4 (69.1)
R_{ac_Cmax}	4.3	5.4	2.2	2.5 (36)	2	2.2 (31.8)	2.9 (34.5)
R_{ac_AUC}	4.5	5.9	2.6	2.9 (31)	2.4	2.4 (37.5)	3.4 (50)

注）Tmax は中央値（最小値－最大値）である、n<3 の場合に CV%を計算していない、300 mg 投与群の AUC、CLss/F、R_{ac_AUC} は 15 名の患者のデータに基づいた。

Source: M2.7.2.3.1 Table 2.7.2.14

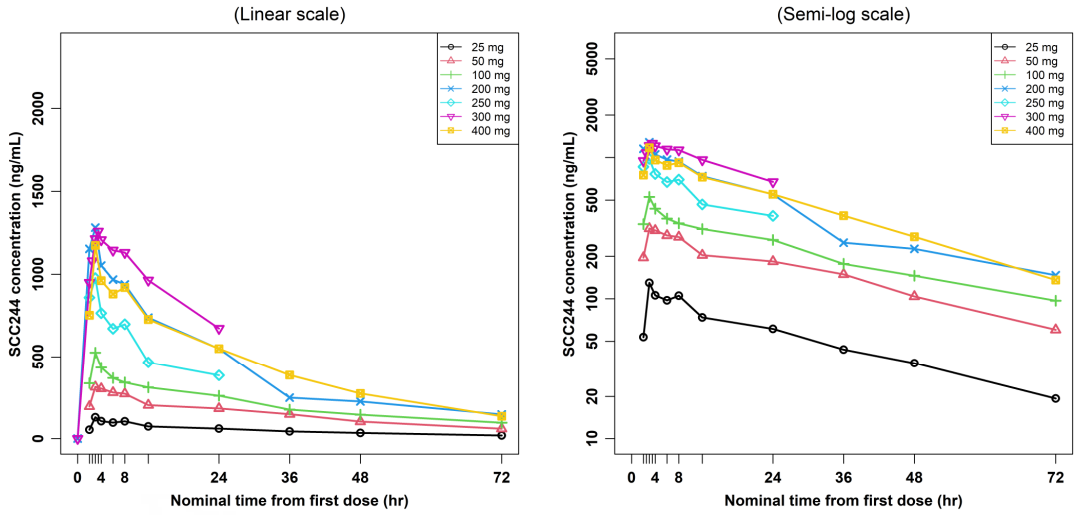


図 2.5.1 種々の試験での Gumarontinib 単回投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）

Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-2

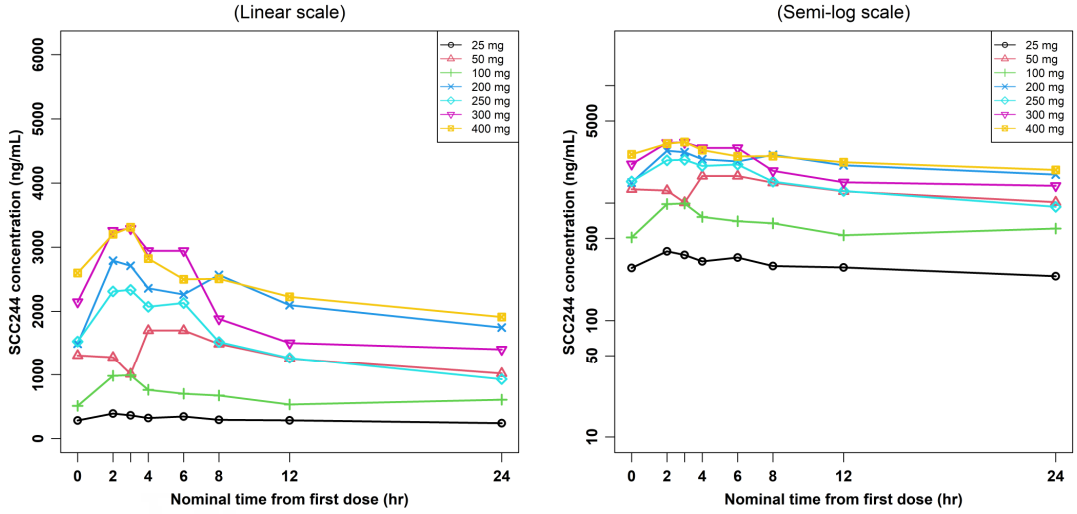


図 2.5.2 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）

Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-3

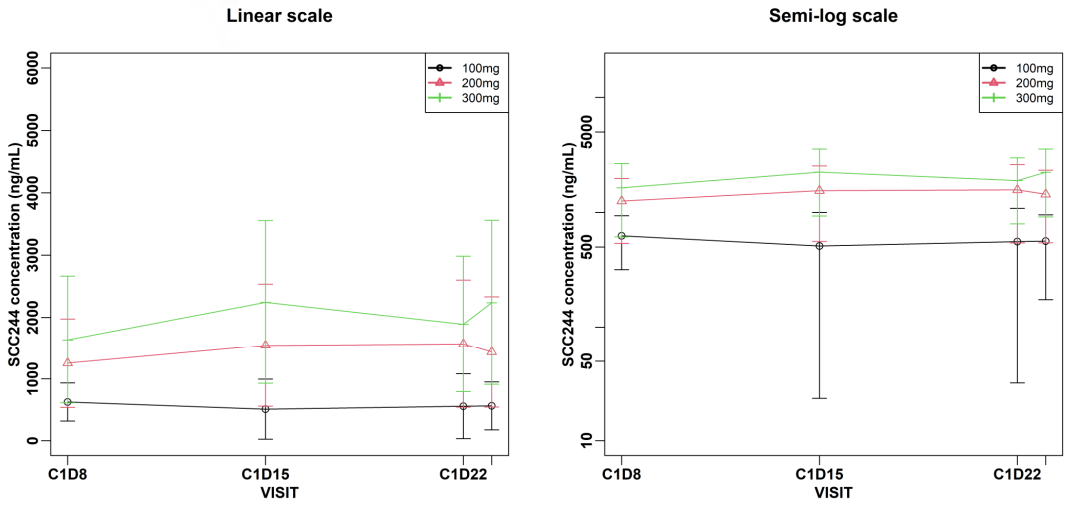


図 2.5.3 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の最低血中濃度の推移（Mean±SD）

Source: M2.7.2.3.1 Figure 2.7.2.15

2.5.3.3 進行性固形癌患者における Gumarontinib の薬物動態（SCC244-108）

SCC244-108（GLORY 試験）では、非小細胞肺癌患者の PK 用サンプルをスパースサンプリングにより採取した。Gumarontinib を空腹時に反復投与したとき、最低血中濃度（C_{min}）はばらつきが大きく、200 mg 及び 300 mg の平均 C_{min} の範囲はそれぞれ 1021～2066 ng/mL 及び 1918～2766 ng/mL であった（表 2.5.4 及び図 2.5.4）。全体として、300 mg 投与時の平均 C_{min} は、200 mg 投与時よりも約 51%高かった。各採血ポイント（C1D8～C5D1）における C_{min} の平均値比率は 118%～188%であり、一定の用量相関性を示し、300 mg QD のより優れた臨床効果が期待された。

表 2.5.4 SCC244-108：Gumarontinib 反復投与後の最低血中濃度（C_{min}）と平均値（CV%）

	200 mg, QD			300 mg, QD		
サイクル	N	平均値 (ng/mL)	CV (%)	n	平均値 (ng/mL)	CV (%)
C1D1	14	0	NA	166	0	NA
C1D8	13	2066	60.9	11	2441	37.6
C1D15	13	1954	61.1	126	2766	54.2
C2D1	12	1503	75.0	127	2699	53.5
C3D1	11	1670	75.4	94	2495	58.8
C4D1	7	1512	51.7	6	1971	46.6
C5D1	5	1021	55.2	6	1918	44.3

注）NA： 該当なし、QD：1 日 1 回

Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Table 7-5

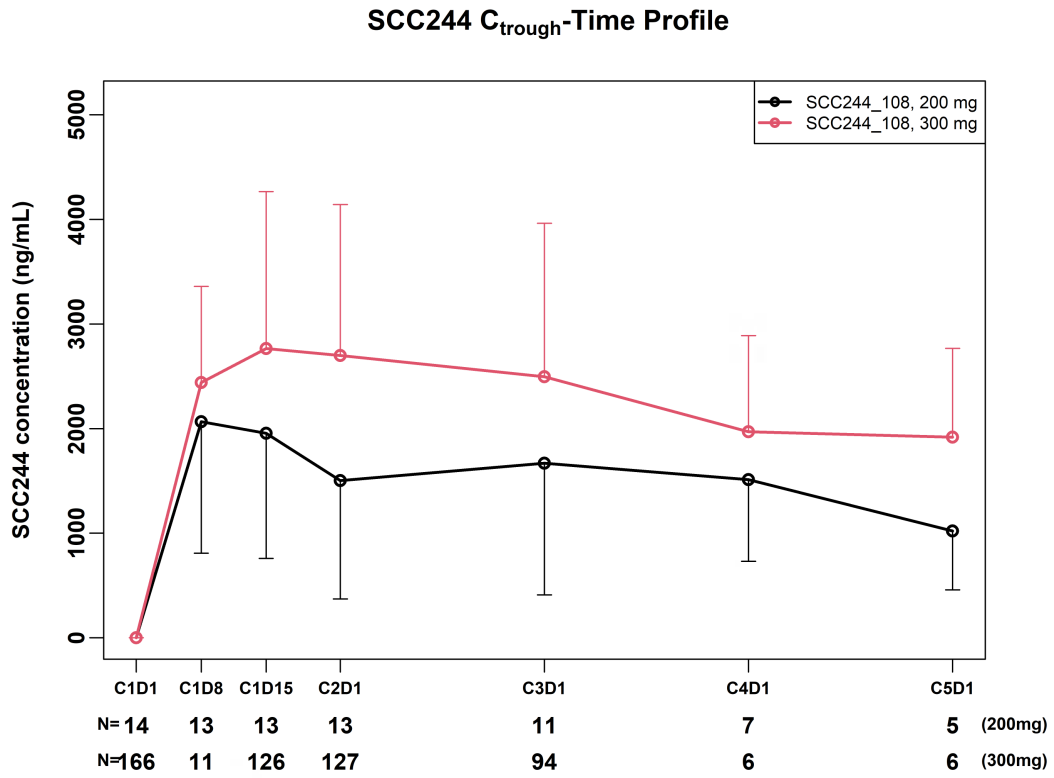


図 2.5.4 SCC244-108：Gumarontinib の平均最低血中濃度の推移（平均±SD）

Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-4

2.5.3.4 中国人患者と日本人患者の PK 比較

Gumarontinib の PK プロファイルを評価するために、第 I 相試験 SCC244-102（日本）及び SCC244-

104（中国）で集中的な PK サンプルが収集された（表 2.5.5、表 2.5.6、及び表 2.5.7）。3 名の日本人患者のデータに基づくと、定常状態の平均 C_{max}（3838 vs. 3594 ng/mL）及び C_{min}（1843 vs. 2350 ng/mL）は中国人患者と同程度であったが（表 2.5.6）、サンプルサイズが小さく、個人差が比較的大きかった。

SCC244-108 試験（GLORY 試験）においても、最低血中濃度（C_{min}）用サンプルをスパースサンプリングした。300 mg の用量が投与された被験者において、C1D15 から C3D1 までの平均 C_{min} は、中国人が 2465–2832 ng/mL、日本人は 2140–2876 ng/mL であり、両集団の曝露量は同程度であることが示された（表 2.5.7）。

さらに、中国人と日本人の潜在的な人種差についても、母集団薬物動態モデル（370 名：中国人 345 名、日本人 25 名）を用いて評価した。その結果、人種性は吸収速度定数（Ka）や見かけの全身クリアランス（CL/F）等の Gumarontinib の PK 特性に大きな影響を及ぼさないことが示された。年齢、体重、性別、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、ビリルビン（BILI）等の他のベースライン共変量も、CL/F に大きな影響を与えなかった。

表 2.5.5 単回投与後の中国人及び日本人患者における Gumarontinib の PK パラメータ、平均値（CV%）

試験	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
SCC244-104 (中国人、300 mg)	88*	3.0 (2.0 - 6.0)	1364 (46.8)	20687 (28.4)
SCC244-102 (日本人、300 mg)	4	1.95 (1.0 - 3.0)	2199 (23.0)	30969 (20.0)

max：中央値 (最小値－最大値)、*：AUC については n=4

表 2.5.6 反復投与後の中国人及び日本人患者における Gumarontinib の PK パラメータ、平均値（CV%）

試験	N	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
SCC244-104 (中国人、300 mg)	63*	2.0 (2.0–6.0)	3594 (46.0)	2350 (56.5)	41344
SCC244-102 (日本人、300 mg)	3	1.93 (1.0–2.0)	3838 (55.0)	1843 (72.0)	61874 (75.0)

T_{max}：中央値 (最小値－最大値) 、 *：AUC については n=1

表 2.5.7 中国人及び日本人の患者における Gumarontinib の最低血中濃度（SCC244-108 試験）

	中国人(300mg, QD)			日本人(300mg, QD)		
サイクル	n	平均値 (ng/mL)	CV (%)	n	平均値 (ng/mL)	CV (%)
C1D15	114	2832	54.1	12	2140	45.7
C2D1	117	2729	53.5	10	2353	52.6
C3D1	87	2465	60.9	7	2876	33.2

2.5.3.5 健康成人被験者における Gumarontinib の薬物動態

SCC244-106 試験では、中国人の健康成人男性を対象に、食事が Gumarontinib 単回投与後の PK プロファイル及び安全性に及ぼす影響を検討した。本試験のデザインは、単施設、無作為化、非盲検、3 サイクル（空腹時、高脂肪・高カロリー食及び低脂肪食）クロスオーバー法、単回投与、第 I 相臨床試験であり、合計 18 名の中国人の健康成人男性被験者を組み入れた。Gumarontinib の PK パラメータを表 2.5.8 及び表 2.5.9 に示す。

中国人の健康成人男性において、Gumarontinib を食後に投与したときのバイオアベイラビリティは空腹時投与と比較して大幅に増加し、高脂肪食後の曝露量 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均比（90% 信頼区間）は、空腹時のそれぞれ 195%（174%～218%）及び 236%（207%～268%）であった。低脂肪食後と高脂肪食後の Gumarontinib の曝露量は、基本的に同程度であった。食後の投薬は、食事の内容に関わらず、Gumarontinib の吸収率に大きな影響を与えなかった。

表 2.5.8 単回投与後の Gumarontinib PK パラメータ、平均値（CV%）

食事	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h /mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
空腹（18 名）	4 (2.5-8)	869 (34)	27724 (44)	26.1 (24)	462 (38)	12.75 (43)
低脂肪食（18 名）	4 (2-8)	1749 (30)	60508 (32)	25.6 (21)	218 (68)	6.32 (92)
高脂肪食（17 名）	4 (2-12)	1730 (31)	65090 (35)	24.7 (20)	193 (58)	5.71 (74)

注）T_{max} は中央値（最小値－最大値）である。

Source: M2.7.2.2.4 Table 2.7.2.8

表 2.5.9 単回投与後の Gumarontinib PK パラメータの食事の影響に関する統計学的比較

	幾何平均比（90% 信頼区間）	
	低脂肪食 vs.空腹状態 (17 名)	高脂肪食 vs.空腹状態 (17 名)
C_{max} (ng/mL)	195% (174% – 218%)	195% (174% – 218%)
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	219% (193% - 249%)	237% (209% – 270%)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	218% (192% – 248%)	236% (207% - 268%)

Source: M2.7.2.2.4 Table 2.7.2.9

2.5.3.6 Gumarontinib の母集団薬物動態モデル

5 つの臨床試験の被験者 370 名から得られたデータに基づき、母集団薬物動態モデルを構築した。体重、性別、人種、肝機能、腎機能、その他の生理学・病理学に関連する臨床検査値などのベースライン共変量が Gumarontinib の薬物動態パラメータ（Ka、CL/F 及び V2/F）に及ぼす影響を評価した。母集団薬物動態モデルにおいて、吸収速度定数（Ka）及び平均の見かけの全身クリアランス（CL/F）の個体変動率はそれぞれ 70.3%及び 51.1%であり、Gumarontinib の薬物動態に大きな個人差が示された。母集団薬物動態解析の概要は、［M2.7.2.4.1］に記載した。

- **人種：**人種は Gumarontinib の PK に影響を与える共変量ではなかった。人種（中国人及び日本人）と、Gumarontinib の見かけの全身クリアランス（CL/F）または吸収速度定数（Ka）は有意な相関はなかった。
- **年齢：**年齢（32 歳～92 歳、平均年齢 64.1 歳）は Gumarontinib の PK に影響を与える共変量ではなかった。

- **性別：**性別（男性 58.9%、女性 41.1%）は Gumarontinib の PK に影響を与える共変量ではなかった。
- **クレアチニンクリアランス：**クレアチニンクリアランスは、Gumarontinib の PK に影響を与える共変量ではなかった（ベースラインで腎機能が正常、及び軽度並びに中等度、高度の腎機能障害の患者の割合は、それぞれ 27%、52%、21%、0.3%であった）。ベースライン時の腎機能と Gumarontinib の CL/F の間に相関はなかった。
- **肝機能障害：**肝機能（ALT、AST、BILI）は、Gumarontinib の PK に影響を与える共変量ではなかった（ベースラインが正常、軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者の割合はそれぞれ 88%、11%及び 1%であった）。ベースライン時の肝機能と Gumarontinib の CL/F の間に相関はなかった。
- **体重：**ベースライン時の体重（35.4～116 kg）は、CL/F 及びセントラルコンパートメントの見かけの分布容積（V2/F）に影響を与える共変量ではなかった。

2.5.3.7 特別な患者集団

肝不全や腎不全の患者を含む特別な集団における薬物動態試験は実施していない。母集団薬物動態モデル（370 名）では、年齢、性別、人種（中国人及び日本人）、軽度及び中等度の腎・肝機能障害などの要因は Gumarontinib の薬物動態に有意な影響を与えなかった。

2.5.3.8 曝露量-反応関係

曝露量－反応（E-R）解析の主要目的は、Gumarontinib の曝露量と有効性（例：ORR、DCR）又は安全性（C-QTc 及びその他の関連する有害事象）との定量的な関係を明らかにすることである。（曝露量－反応データについては［M2.7.2］に記載した）。

SCC244-108（GLORY 試験）に登録された *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者 86 名に対して、探索的な曝露量－有効性解析を実施した。ロジスティック回帰分析の結果より、定常状態における Gumarontinib の曝露量（AUC）と ORR（BIRC による評価）の間に有意な相関は認められなかった（$p = 0.719$）。曝露量－反応曲線は比較的平坦であり、臨床効果

が 300 mg の用量レベルで飽和した可能性があることを示唆している。DCR のロジスティック回帰分析でも同様の傾向が認められ、四分位数 Q2～Q4 群の DCR は 90%であった。

SCC244-101 試験、SCC244-104 試験、GLORY 試験における進行性固形癌患者 308 名に対して、C-QTc 解析を行った。C-QTc 解析には、同時刻の血漿中濃度-ECG 値（15 分以内に採取されたサンプル）を含めた。線形混合効果モデルに基づくと、25～400 mg の用量範囲では Gumarontinib の血漿中濃度が QTc 間隔のわずかな延長を引き起こした。300 mg QD の C_{max} の時点で、モデルにより予測された ΔQTcF 及び ΔQTcP は、それぞれ 4.86 msec 及び 2.38 msec であり、かつ 90% CI 上限は 10 msec 未満であった。したがって、臨床用量レベル（300 mg QD）において、Gumarontinib は QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示唆された。

4 つの単剤臨床試験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、SCC244-108（GLORY 試験））における固形癌患者 342 名に対して、曝露量－安全性解析を行った。Gumarontinib に関連する末梢性浮腫、頭痛、悪心などの一般的な有害事象（TEAE）に対して、探索的な曝露量－安全性解析を行った。ロジスティック回帰分析の結果、25～400 mg 用量範囲において、定常状態における Gumarontinib の C_{max} と末梢性浮腫の発現率との間には、統計的に有意な相関が認められた（p=0.025）。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して、Gumarontinib 300 mg QD の忍容性が良好であることが示された。

2.5.3.9 薬物相互作用

2.5.3.9.1 臨床試験

Gumarontinib の薬物相互作用試験については実施しなかった。前臨床試験において、Gumarontinib は、主要な CYP450 酵素及びトランスポーターの有意な阻害又は誘導は示さなかった。したがって、Gumarontinib との薬物間相互作用の可能性は、臨床現場ではほとんどないものと考える。

2.5.3.9.2 前臨床試験

2.5.3.9.2.1 Gumarontinib が他剤に及ぼす影響

Gumarontinib は、CYP450 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）に対する IC_{50} が 100 μM を超え、阻害活性がほとんどなく、0.10～10 μM の濃度範囲で CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 に対し明らかな誘導を示さなかった。P-糖蛋白（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）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対する Gumarontinib の IC_{50} は>10 μM であり、Gumarontinib が臨床的に用いられる濃度がこれらのトランスポーターの基質と相互作用する可能性は低いと考える。Gumarontinib は、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE）1 及び MATE2-K を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM および 1.85 μM であった。Gumarontinib が MATE1 又は MATE 2-K の基質、特に治療域の狭い基質と同時投与された場合は注意が必要である。

2.5.3.9.2.2 他剤が Gumarontinib に及ぼす影響

CYP3A4 は Gumarontinib の主要な代謝酵素であるが、Gumarontinib の代謝への関与は 5%未満である。Gumarontinib は、取り込みトランスポーターである OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 の基質とはならなかった。また、Gumarontinib は排出トランスポーター P-gp 及び BCRP の基質でもないため、CYP3A4、P-gp、BCRP の阻害剤又は誘導剤と併用投与した場合、薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

2.5.4 有効性の概括評価

申請する効能・効果を裏付ける有効性データはすべて、主要な試験である SCC244-108（GLORY）第II相から得られたものである。

2.5.4.1 臨床的有効性の概要

2.5.4.1.1 主要な治験：主要な国際共同第 II 相臨床試験（GLORY）

2.5.4.1.1.1 治験デザイン、有効性評価項目、有効性評価

GLORY 試験は、非盲検、多国籍、多施設、単剤、非無作為化、単群試験であり、第 Ib 相と第II相の 2 つの部分に分かれ、試験デザインを図 2.5.5 に示す。第 Ib 相（中国のみで実施）は、MET 変異を有する患者における Gumarontinib の忍容性、安全性及び予備的有効性データの収集を目的として現在進行中である。第II相は、*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 NSCLC 患者を対象とした主要な治験であり、そのうち米国での安全性導入部分はまだ患者が登録されていないため、本申請第II相試験データには米国の安全性導入部分が含まれていない。詳細な試験デザイン情報については、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.1.3］に記載した。

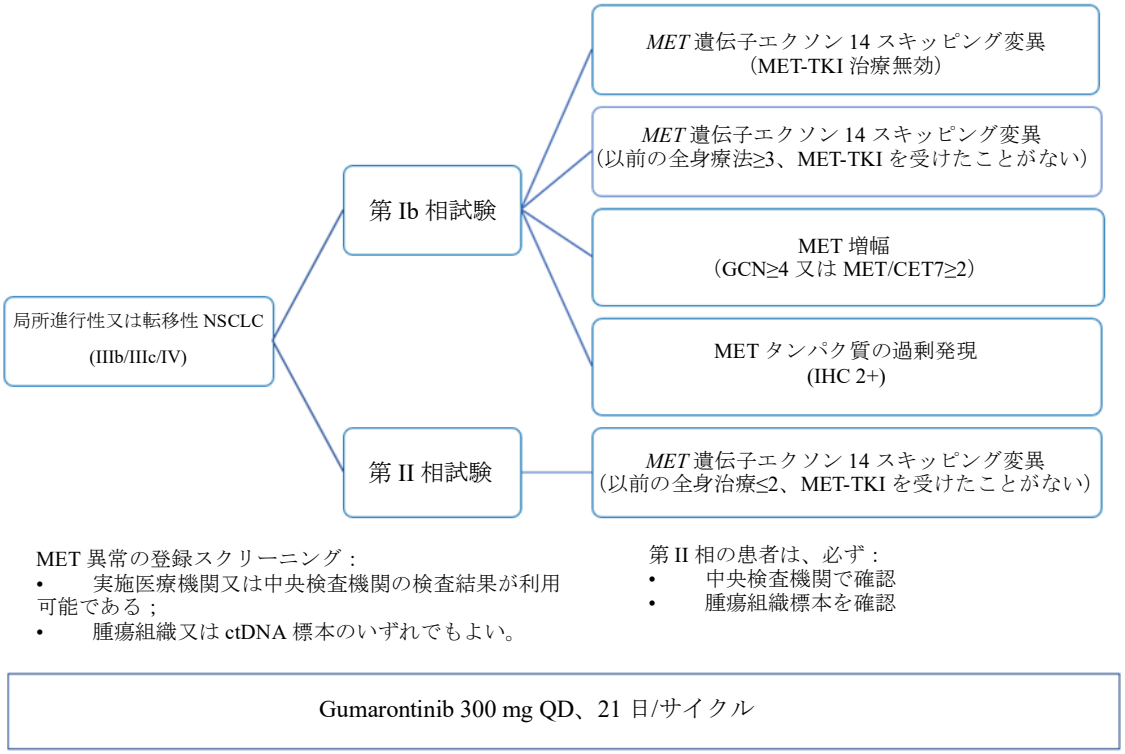


図 2.5.5 SCC244-108 臨床試験（GLORY）の治験デザイン

主要目的（第 II 相）：*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 の集団における Gumarontinib の有効性を評価する（ORR、BIRC 評価を確認する）。

副次的目的（第 II 相）：ORR（治験責任医師の評価）、DoR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月 PFS 率、OS を評価し、Gumarontinib の安全性及び忍容性を評価し、Gumarontinib の PK プロファイルを評価することである。

試験対象母集団：

主な選択基準は次のとおり：

- 組織学的又は細胞学的に確定診断された NSCLC（肺肉腫様癌を含む）、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異（各治験実施医療機関又は中央検査機関での事前スクリーニングによって決定）を有して、根治的な外科的切除または同時化学放射線療法の適応とならないステージ IIIb または IIIc の NSCLC 患者、あるいはステージ IV の NSCLC 患者

- 化学療法に不適格である患者、十分な説明を受けたが化学療法を拒否した患者、または進行性 NSCLC に対する過去 1～2 回の全身療法が治療不成功に終わった患者。（治療不成功は疾患進行が確認されることまたは治療不耐容が認められることと定義される。一次化学療法後の維持療法は、維持療法の開始前に患者に奏効または安定が確認されている場合には一次治療の一部とみなす。術前、術後の補助療法終了後 12 ヵ月以内に疾患再発が認められた場合は、術前、術後の全身補助療法を 1 つの治療歴とみなしてカウントする。）
- MET 阻害剤による治療歴がない
- 患者には、ベースラインで少なくとも 1 つの測定可能な標的病変がある（RECIST バージョン 1.1 による）
- ECOG PS スコア 0 または 1

主な除外基準は次のとおり：

- 標的薬物に感受性のある EGFR 変異、ALK 再構成、ROS1 再構成、B-Raf 前癌遺伝子（BRAF）変異、又は神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体（NTRK）融合を有する
- 脳転移に関連する症状があり、神経学的に不安定な中枢神経系（CNS）転移を有する者、又は CNS 疾患のコントロールにステロイドの増量が必要な者
- 臨床的に重要な心血管疾患がある者
- 間質性肺疾患の既往歴がある者

投与方法：300 mg を 1 日 1 回経口投与し、21 日のサイクルで、疾患進行、忍容できない毒性、患者による同意の撤回、その他投与中止の基準を満たすまで継続投与する。被験者は、投与期間中は、主治医の指示に従って治験薬を服用することとし、Gumarontinib を服用する前に少なくとも 2 時間、服用してから 1 時間は絶食する必要がある。

IDMC：この試験では、第 II 相で独立データモニタリング委員会（IDMC）を設置した。被験者の 25%、50%、75%が登録され、少なくとも 1 サイクルの投与を受けた時点で、IDMC によって審査される中間解析（安全性解析）が行われることとした。

BIRC：本試験では、BIRC が第II相に設定され、盲検下で、すべての患者の腫瘍画像評価データ

（CT 又は MRI）が RECIST1.1 基準に従って評価された。

腫瘍の評価：腫瘍に対する有効性は、RECIST バージョン 1.1 の基準に従って、治験責任医師と BIRC によって評価された。治験実施計画書に規定された来院に従って、最初の 8 サイクル（登録後の最初の 24 週間の治療）では 6 週間 ± 7 日ごとに腫瘍を評価し、その後 9 週間 ± 7 日ごとに（又は臨床上の必要性に応じて）評価した。

PR 又は CR の場合、有効性を確認するために画像評価を繰り返す必要があり、最初の判定から 4 週間以上経過した時点、又は次回予定されている検査（臨床所見による）で有効性を確認するための画像診断を行うこととした。

画像診断による疾患進行以外の理由で Gumarontinib を中止した被験者には、画像診断により疾患進行が確認されるか、新たな抗腫瘍療法が開始されるかのどちらか先に起こるまで、9 週間（ ± 7 日）ごとに RECIST 1.1 基準に従って腫瘍を評価した。

2.5.4.1.1.2 統計学の要件

有効性解析対象集団：

最大の解析対象集団（FAS）：少なくとも 1 回の Gumarontinib の投与を受けたすべての被験者を含む（安全性解析対象集団と同じ）。

有効性解析対象集団（EAS）：ベースラインの腫瘍評価が適格であり、第II相推奨投与量（RP2D）が投与され、中央検査機関によって *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認されたすべての NSCLC 患者を含む。

統計解析方法：

<u>最良の全体的な有効性</u>

ORR又はDCRを有する患者の割合について統計解析を実施し、正確な二項分布に基づいて95%CIを算出した。

<u>無増悪生存期間と全生存期間</u>

イベント発生までの時間の評価項目（PFS及びOS）については、その生存曲線をKaplan-Meierで推定し、イベント（及びイベントの種類）又は打ち切られた被験者の割合は、生存時間の中央値（PFSの中央値及びOSの中央値）、25と75パーセンタイル及びその95%CIで統計解析し、また、3、6、9、12ヵ月での無イベント率を推定した。

奏効期間（DoR）及び奏効までの時間（TTR）

DoR は PFS と同じ Kaplan-Meier 法を用いて解析し、その Kaplan-Meier 曲線と DoR の中央値を推定し、TTR には記述統計を使用する。

サンプルサイズ：

サンプルサイズは、ヒストリカルコントロールにおける ORR を 30%以下とし、現在の試験の被験者データ及び他の MET 阻害剤の臨床試験データに基づき、本試験の目標とする ORR を 45%として算出した。真の ORR が 45%であると仮定し、両側アルファが 5%とすると、真の ORR が 30%以下であるとの帰無仮説は、約 80%の検出力で棄却されよう、RP2D が投与された評価可能な *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者として、約 78 名の登録を計画した。

2.5.4.1.1.3 臨床的に推奨される用量の選択

今回の申請効能・効果に対する用法・用量は、疾患の進行又は忍容できない毒性等が発現するまで、Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回を連日投与することが適切であると考えた。前臨床、臨床薬理、臨床有効性、臨床安全性データの包括的な解析に基づいて、Gumarontinib 300 mg の 1 日 1 回投与は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者においてより優れた臨床有効性を示した。腫瘍内の MET リン酸化の阻害は 24 時間で 90%以上に達する可能性があることが示されており、臨床上の有効性は 200 mg の投与量からみられたが、300 mg と比較して限られていた。GLORY 試験の被験者の PK データから、300 mg が投与された被験者の平均最低血中濃度は 200 mg よりも約 50%高く、300 mg の投与量は臨床的に有効であると考えられる。また、300 mg の投与で有害事象が発現したなどの場合に、200 mg に減量して忍容性を維持しても一定の有

効性が得られる余地があると考えた。したがって、総合的に検討した結果、臨床的に推奨される投与量として 300 mg の 1 日 1 回投与が、投薬レジメンを簡素化し、患者の服薬コンプライアンスを向上させることを考えた。

臨床推奨用量の確認の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.5］に記載した。

2.5.4.1.1.4 試験対象母集団と解析

2.5.4.1.1.4.1 被験者の内訳

2021 年 4 月 28 日時点で、*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 患者の 84 名が、GLORY の第II相試験に登録され、Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回を投与されており、データカットオフ日 2022 年 4 月 28 日の時点で、すべての患者は、少なくとも 12 ヵ月間治験薬の投与を受けたか、又は治験薬の投与が早期に終了された。このうち、23.8%（20/84）が治験薬投与を継続しており、76.2%（64/84）が投与を中止していた。投与の中止の主な理由は疾患進行であった（RECIST1.1 基準）（37/84、44.0%）。患者の内訳の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.3.1.4］に記載した。

84 名全員が FAS に含まれ、そのうち 79 名が中央検査機関での *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性結果が得られ、有効性解析対象集団（EAS）に含まれたが、5 名は中央検査機関での *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性結果が得られなかったため、EAS から除外された。詳細については 2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.3.1.3］に記載した。

2.5.4.1.1.4.2 人口統計学、ベースラインの疾患特性及び過去の病歴

人口統計、ベースライン疾患の特徴、及び過去の病歴は、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.3.1.1］及び［M2.7.3.3.1.2］に記載した。

84 名の被験者のうち、74 名が中国人、10 名が日本人で、男性の割合がやや高く（48/84 名、57.1%）、半数以上の被験者は喫煙歴がなかった（46/84 名、54.8%）。被験者の多くは高齢で、年齢の中央値は 68.5 歳（範囲：33 歳、85 歳）、65 歳以上の被験者の割合は 63.1%（53/84）であり、

95.2%（80/84 名）の被験者がスクリーニング時の ECOG PS スコアが 1 であった。

ほとんどの被験者は、ベースライン時のステージがIV（73/84、86.9%）で、IIIb 及びIIIc はそれぞれ 7 名（8.3%）及び 4 名（4.8%）であった。また、多くの被験者の病理組織型は、腺癌であった（63/84 名、75.0%）。被験者の 65.5%（55/84 名）はベースラインで 2 つ以上の転移部位を有し、被検者集団の腫瘍量は大きかった。転移部位は、主に骨（43/84、51.2%）、肺（29/84、34.5%）、リンパ節（23/84、27.4%）であり、14 名の被験者（16.7%）がベースライン時に脳転移を有していた。

84 名のうち、46 名は未治療であり、38 名は既治療であった。既治療被験者の 92.1%（35/38）が、一次の全身療法を受け、1 名（2.6%）が三次以降の全身療法を受け、2 名（5.3%）が二次の全身療法を受けていた。すべての既治療被験者は MET 阻害剤療法を受けていなかった。

2.5.4.1.1.5 有効性結果

主要な有効性解析は EAS に基づき、詳細な有効性結果は 2.7.3 臨床有効性の概要の［M2.7.3.3.2］に記載した。BIRC と治験責任医師の EAS による有効性評価結果を表 2.5.10 に示す。

主要評価項目 BIRC によって評価された ORR

有効性の評価が可能な EAS 79 名の被験者において、BIRC の評価で PR は 52 名、ORR は 65.8%（95%CI : 54.3, 76.1）であり、治験実施計画書で設定された統計的な仮説（ORR の 95%CI の下限 : 30%以上）に達していた。本試験の開始前に治療歴のない（以下、未治療）被験者及び治療歴のある（以下、既治療）被験者の ORR は、それぞれ 70.5%（95%CI：54.8, 83.2）及び 60.0%（95%CI : 42.1, 76.1）で、BIRC によって評価された ORR の 95%CI の下限も 30%を超えた。

治験責任医師によって評価された ORR

治験責任医師によって評価され、41 名が PR として確認され、ORR は 51.9%（95%CI : 40.4, 63.3）であり、未治療群と既治療群の ORR は 61.4%（95%CI：45.5, 75.6%）及び 40.0%（95%CI：23.9, 57.9）であった。治験責任医師と BIRC によって評価された ORR は、EAS 患者において同程度であった。

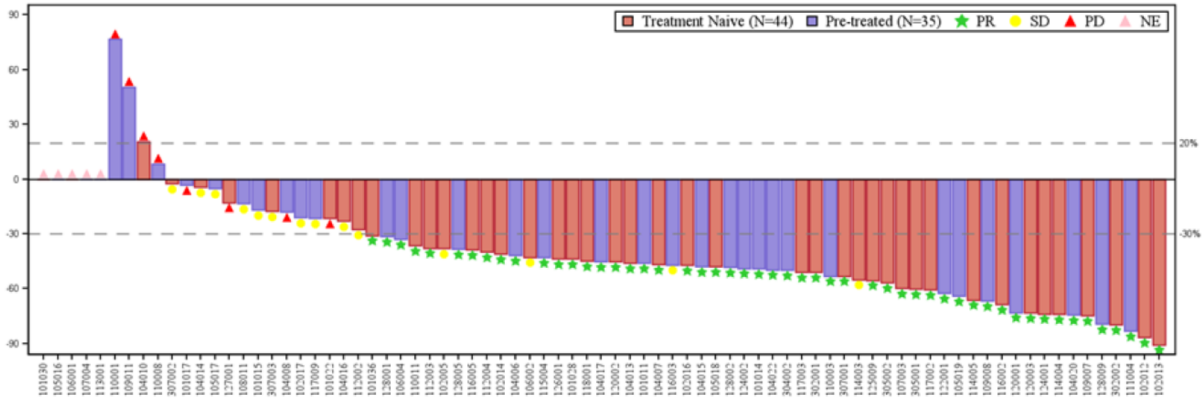
表 2.5.10 最良総合効果での有効性、ORR、DoR 中央値、PFS 中央値（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

	治験責任医師の評価 SCC244 300 mg QD			BIRC の評価 SCC244 300 mg QD		
	未治療（N=44）	既治療（N=35）	合計（N=79）	未治療（N=44）	既治療（N=35）	合計（N=79）
最良の総合的な奏効、n（%）						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	27 (61.4%)	14 (40.0%)	41 (51.9%)	31 (70.5%)	21 (60.0%)	52 (65.8%)
SD	11 (25.0%)	14 (40.0%)	25 (31.6%)	8 (18.2%)	6 (17.1%)	14 (17.7%)
PD	3 (6.8%)	4 (11.4%)	7 (8.9%)	3 (6.8%)	5 (14.3%)	8 (10.1%)
NE	3 (6.8%)	3 (8.6%)	6 (7.6%)	2 (4.5%)	3 (8.6%)	5 (6.3%)
ORR (CR+PR)	27 (61.4%)	14 (40.0%)	41 (51.9%)	31 (70.5%)	21 (60.0%)	52 (65.8%)
95% CI[a]	(45.5, 75.6)	(23.9, 57.9)	(40.4, 63.3)	(54.8, 83.2)	(42.1, 76.1)	(54.3, 76.1)
DCR（CR+PR+SD）	38 (86.4%)	28 (80.0%)	66 (83.5%)	39 (88.6%)	27 (77.1%)	66 (83.5%)
95% CI[a]	(72.6, 94.8)	(63.1, 91.6)	(73.5, 90.9)	(75.4, 96.2)	(59.9, 89.6)	(73.5, 90.9)
DoR の中央値 [b*]	13.2	8.3	12.4	15.0	8.2	8.3
95% CI	(6.5, NE)	(4.6, NE)	(8.2, 20.6)	(6.3, NE)	(5.1, NE)	(6.3, NE)
PFS の中央値 [b]	14.5	7.6	9.6	11.7	7.6	8.5
95% CI	(8.5, 21.9)	(4.1, 9.6)	(7.6, 13.7)	(7.6, 21.9)	(4.1, 9.6)	(7.6, 9.7)

注：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=進行、ORR=客観的奏効率、DCR=病勢コントロール率、NE=評価不能(NA=該当なしを含める)

a：95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。b：Kaplan-Meiern の推定値に基づく。
*BOR の CR 及び PR がある被験者のみが含まれる。

参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 表 14.2.1.4.3b1、表 14.2.2.1b1、表 14.2.2.3b1、表 14.2.4.1b1、表 14.2.4.3b1



被験者の ID

注：PR=部分奏効、SD=安定、PD=疾患進行、NE=評価不能。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.4.3.1b1

図 2.5.6 ベースライン期間と比較した各被験者の最良の腫瘍サイズ変化（%）のウォーターフォール図（BIRC の判定）-第 II 相（EAS）

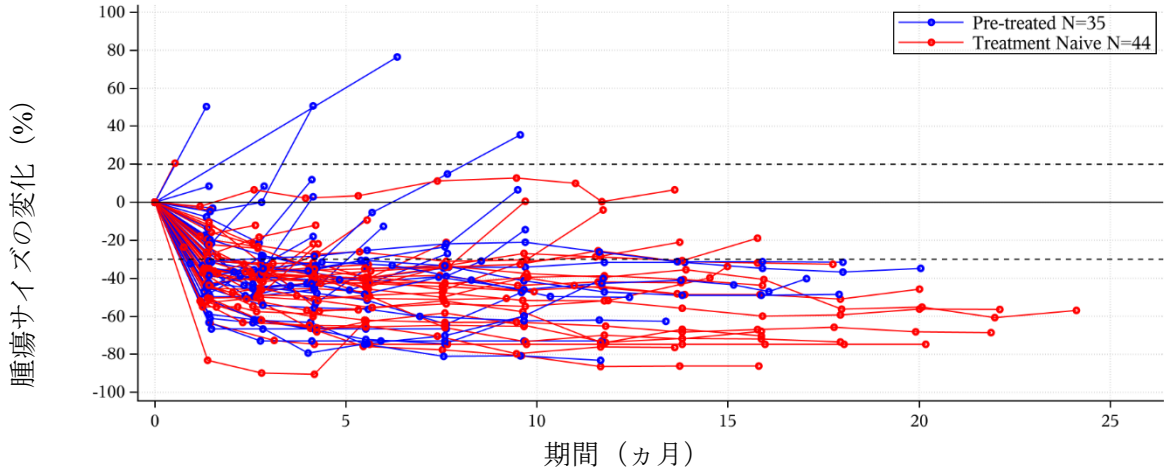


図 2.5.7 ベースライン期間と比較した各被験者の腫瘍サイズ変化（%）のスパイダープロット（BIRC の判定）-第 II 相（EAS）

脳転移患者に対する有効性

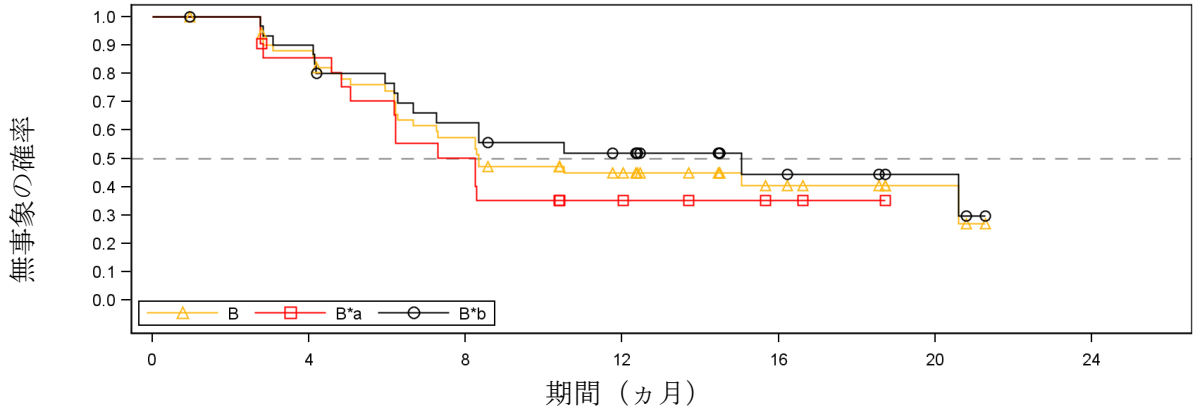
EAS では、13 名の脳転移を有する患者のうち BIRC の評価では 11 名が PR、ORR は 84.6%（95%CI：54.6, 98.1）であった。治験責任医師の評価では、そのうち 5 名ベースライン時に脳転移を標的病変として有しており、投与後の測定では、すべての脳転移標的病変で、標的病変の最長径は 30%以上の縮小を示した。脳転移を有する患者に良好な効果を示した。

奏効期間

BIRC の評価では、DoR の中央値は全集団で 8.3 ヵ月（95%CI：6.3, NE）、未治療例と既治療例でそれぞれ 15.0 ヵ月（95%CI：6.3, NE）と 8.2 ヵ月（95%CI：5.1, NE）であり、DoR の Kaplan-Meier 生存曲線は図 2.5.8 に示す。臨床的有効性は、以前の全身療法の有無にかかわらず、腫瘍効果（CR 又は PR）が持続的であった。

治験責任医師が評価された DoR の中央値は 12.4 ヵ月（95%CI：8.2, 20.6）であり、DoR の中央値は、未治療例と既治療例でそれぞれ 13.2 ヵ月（95%CI：6.5, NE）と 8.3 ヵ月（95%CI：4.6, NE）で、DoR の Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.5.9 に示す。

被験者の追跡期間が 12 ヵ月を超えた場合、BIRC と治験責任医師が評価した DoR の結果はいずれも、未治療例と既治療例における Gumarontinib による持続性の高い腫瘍反応を反映しており、長期生存につながっていると考えた。

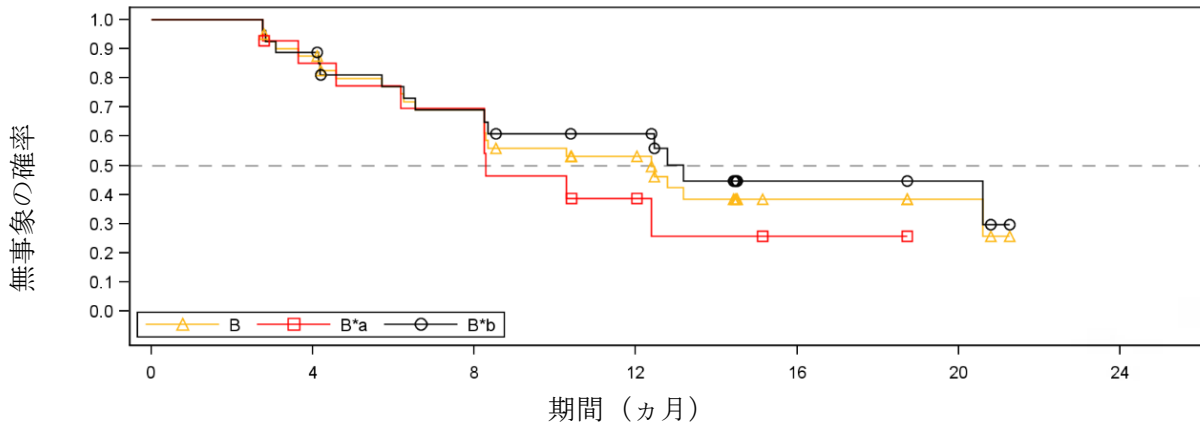


リスク人数：

B	52	44	28	18	8	3	0
B*a	21	17	10	5	2	0	0
B*b	31	27	18	13	6	3	0

注：△、○、□は打ち切りを示す。B=第 II 相、SCC244 300 mg QD。*a：既治療、*b：未治療。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 図 14.2.2.5b1

図 2.5.8 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効の患者）

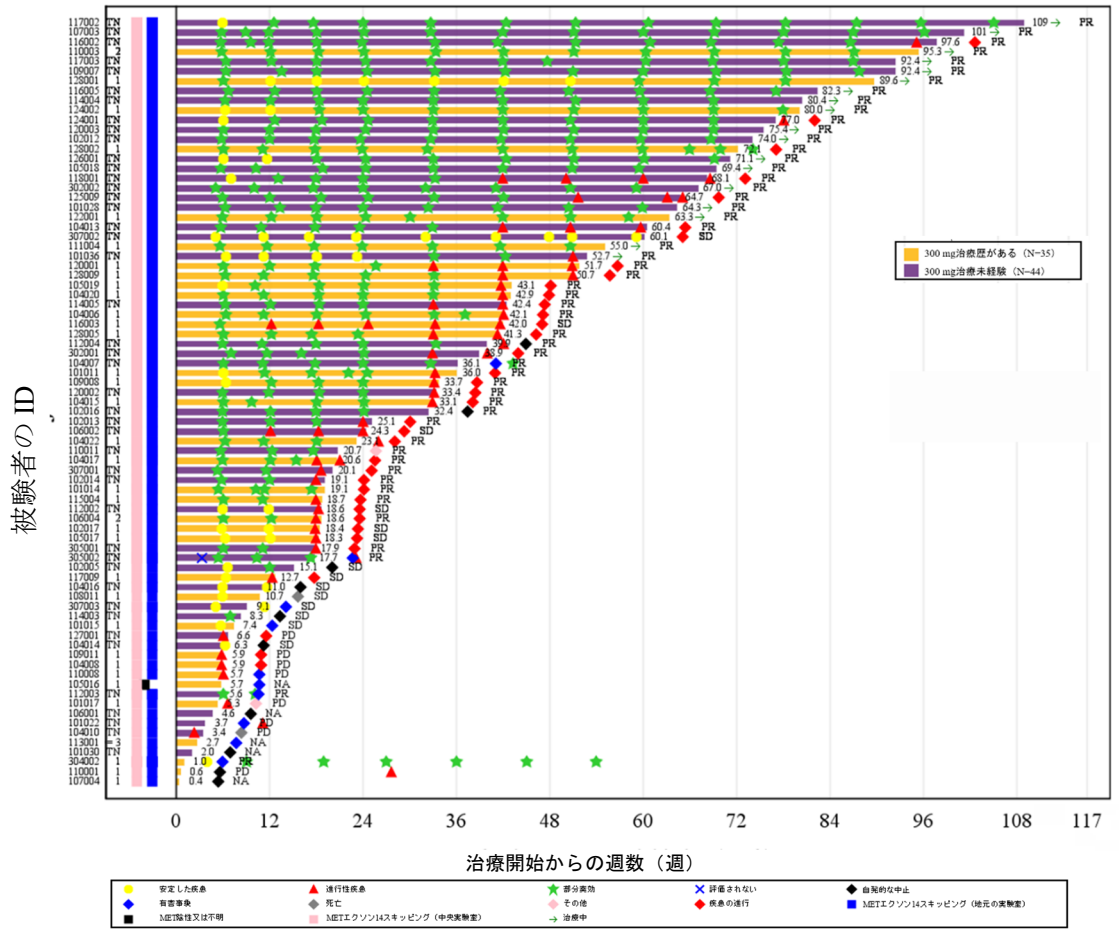


リスク人数：

B	41	35	26	17	5	3	0
B*a	14	11	9	4	1	0	0
B*b	27	24	17	13	4	3	0

注：△、○、□は打ち切りを示す。B=第 II 相、SCC244 300 mg QD。*a：既治療、*b：未治療。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 図 14.2.2.3b1

図 2.5.9 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（治験責任医師の評価）-第 II 相（EAS での奏効の患者）



注：TN=未治療
バーの長さ：治療継続期間である。
矢印で示した被験者：投与継続中。
BOR はバーの最後に示す。
NA：該当なし、投与中でベースライン後の腫瘍の評価を受けていない場合。
参照：M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.3.3.1b1

図 2.5.10 各被験者の有効性評価結果のスイムレーン図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

奏効までの時間

Gumarontonib の抗腫瘍有効性は早期からみられ、EAS で BIRC によって評価された TTR の中央値は 1.4 ヵ月（IQR：1.4, 1.5）で、ほとんどの被験者において最初の腫瘍評価で腫瘍の奏効がみられた。治験責任医師によって評価された TTR の中央値は、BIRC によって評価された期間と概ね一致していた。

無増悪生存期間

EAS で BIRC によって評価された 79 名のうち、46 名（58.2%）がデータカットオフ日までに PFS イベント（41 名が疾患進行、5 名が死亡）を経験し、PFS 中央値は 8.5 ヵ月（95%CI：7.6, 9.7）で

あり、6 ヵ月の無イベントの PFS 率は 62.6%（95%CI：50.0, 72.8）であった。未治療例での PFS 中央値は 11.7 ヵ月（95%CI：7.6, 21.9）で、既治療例での PFS 中央値は 7.6 ヵ月（95%CI：4.1、9.6）であった。治験責任医師が評価した PFS の中央値は 9.6 ヵ月（95%CI：7.6, 13.7）で、6 ヵ月の無イベントの PFS 率は 64.4%（95%CI：51.9, 74.4）であった。

全生存期間

この解析の時点で、EAS の 37 名（46.8%）が死亡し、OS の中央値は 17.3 ヵ月（95%CI：12.1, NE）であった。未治療例は、ほとんどの被験者がまだ投与中又はフォローアップ中であるため、OS 時間の中央値にはまだ達していなかった。既治療患者のうちの 20 名（57.1%）が死亡し、OS 期間の中央値は 16.2 ヵ月（95%CI：8.7, 17.5）であった。被験者の追跡期間が 12 ヵ月を超えた時点での、全生存期間は Gumarontinib を投与された被験者の奏効が持続的であり、長期生存につながっていると考えた。

FAS に基づく有効性データは、EAS の有効性データと一致しており、EAS の有効性をさらに裏付けていると考えた。

2.5.4.1.1.6 サブグループ間の結果の比較

2.5.4.1.1.6.1 日本人患者における有効性の結果

日本人患者の人口学的特性及びベースライン疾患の特性

2021 年 4 月 28 日の時点で、GLORY 第II相試験に登録された日本人の被験者は 10 名であり、そのうち 8 名（80.0%）は以前に全身療法を受けたことがなく、2 名（20.0%）は以前に全身療法を受けたていた。全体として、年齢、性別、病理組織型、ECOG PS スコア、喫煙状況等の日本人被験者の人口学的特性及び疾患特性は、第II相試験で 300 mg の 1 日 1 回投与を受けたすべての被験者のベースライン特性と概ね一致しており、全員が高齢で、腫瘍の病期は進行しており、腫瘍負荷が高かった。日本人患者の人口統計学的及びベースラインの疾患特性の詳細については、2.7.3 臨床有効性の概要の［M2.7.3.3.3.1.1］に記載した。

10 名全員が FAS に含まれ、8 名が EAS に含まれ（未治療例は 7 名、既治療例は 1 名）、2 名は

中央検査機関によって *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異がみられなかったため、この解析対象集団から除外された。

日本人患者における有効性の結果

日本人患者の有効性は、EAS に基づいて解析された。詳細な有効性結果の詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.3.3.1.2］に記載した。日本人患者に対する有効性結果を表 2.5.11 に示す。

BIRC による評価されたように、CR はなく、6 名が PR と評価され、2 名が SD と評価された。日本人での全体的な ORR は 75.0%（95%CI：34.9, 96.8）であり、DCR は 100.0%（95%CI：63.1, 100.0）であった。

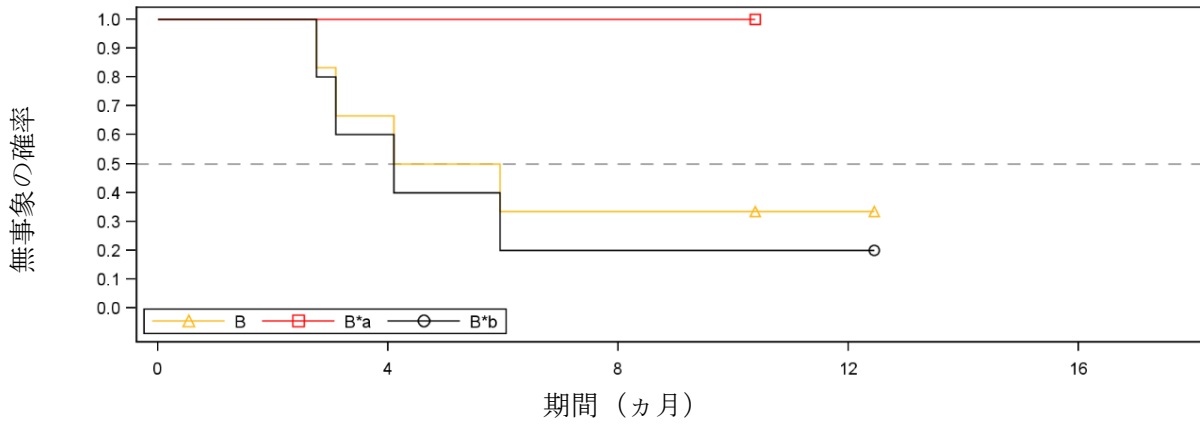
登録された日本人患者の数は限られていたが、持続的な抗腫瘍作用の奏効が日本人被験者で得られ、DoR の中央値は 5.0 ヵ月（95%CI：2.8, NE）、BIRC によって評価された PFS の中央値は 7.6 ヵ月（95%CI：4.1, NE）（表 2.5.11、図 2.5.11、図 2.5.12）。日本人被験者においても Gumarontinib の抗腫瘍有効性の発現が速く、BIRC によって評価された TTR の中央値は 1.3 ヵ月（IQR：1.2, 1.6）であり、ほとんどの被験者が最初の腫瘍評価で奏効がみられたことを示している。

未治療例の 5 名が PR と評価され、ORR は 71.4%（95%CI：29.0, 96.3）であった。5 名の PR のうち、4 名に疾患進行がみられ、BIRC によって評価された DoR の中央値は 4.1 ヵ月（95%CI：2.8, NE）、PFS の中央値は 6.4 ヵ月（95%CI：4.1, NE）であった。既治療例の 1 名で PR がみられ、BIRC によって評価された DoR は 316 日で、PFS は 378 日であり、データカットオフの時点で追跡調査中であった。

表 2.5.11 日本人被験者における最良総合効果、ORR、DoR 中央値、PFS 中央値（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

	治験責任医師評価 300 mg QD			BIRC 評価 300 mg QD		
	未治療 (N=7)	既治療 (N=1)	合計 (N=8)	未治療 (N=7)	既治療 (N=1)	合計 (N=8)
BOR, n（%）						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	5 (71.4%)	0	5 (62.5%)	5 (71.4%)	1 (100%)	6 (75.0%)
SD	2 (28.6%)	1 (100%)	3 (37.5%)	2 (28.6%)	0	2 (25.0%)
PD	0	0	0	0	0	0
NE	0	0	0	0	0	0
ORR (CR+PR)	5 (71.4%)	0	5 (62.5%)	5 (71.4%)	1 (100%)	6 (75.0%)
95% CI[a]	(29.0, 96.3)	(0.0, 97.5)	(24.5, 91.5)	(29.0, 96.3)	(2.5, 100.0)	(34.9, 96.8)
DCR（CR+PR+SD）	7 (100%)	1 (100%)	8 (100%)	7 (100%)	1 (100%)	8 (100%)
95% CI[a]	(59.0, 100.0)	(2.5, 100.0)	(63.1, 100.0)	(59.0, 100.0)	(2.5, 100.0)	(63.1, 100.0)
DoR の中央値 [b*]	6.5	NE	6.5	4.1	NE	5.0
95% CI	(2.8, NE)	(NE, NE)	(2.8, NE)	(2.8, NE)	(NE, NE)	(2.8, NE)
PFS の中央値 [b]	9.2	NE	9.2	6.4	NE	7.6
95% CI	(2.6, NE)	(NE, NE)	(2.6, NE)	(4.1, NE)	(NE, NE)	(4.1, NE)

注：CR=完全奏効、PR=部分奏効、SD=安定、PD=進行、ORR=客観的奏効率、DCR=病勢コントロール率、NE=評価不能(NA=該当なしを含める)
a：95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。
b：Kaplan-Meiern の推定値に基づく。
*BOR の CR 及び PR がある被験者のみを含む。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 表 14.2.1.4.3b2、表 14.2.2.1b2、表 14.2.2.3b2、表 14.2.4.1b2、表 14.2.4.3b2

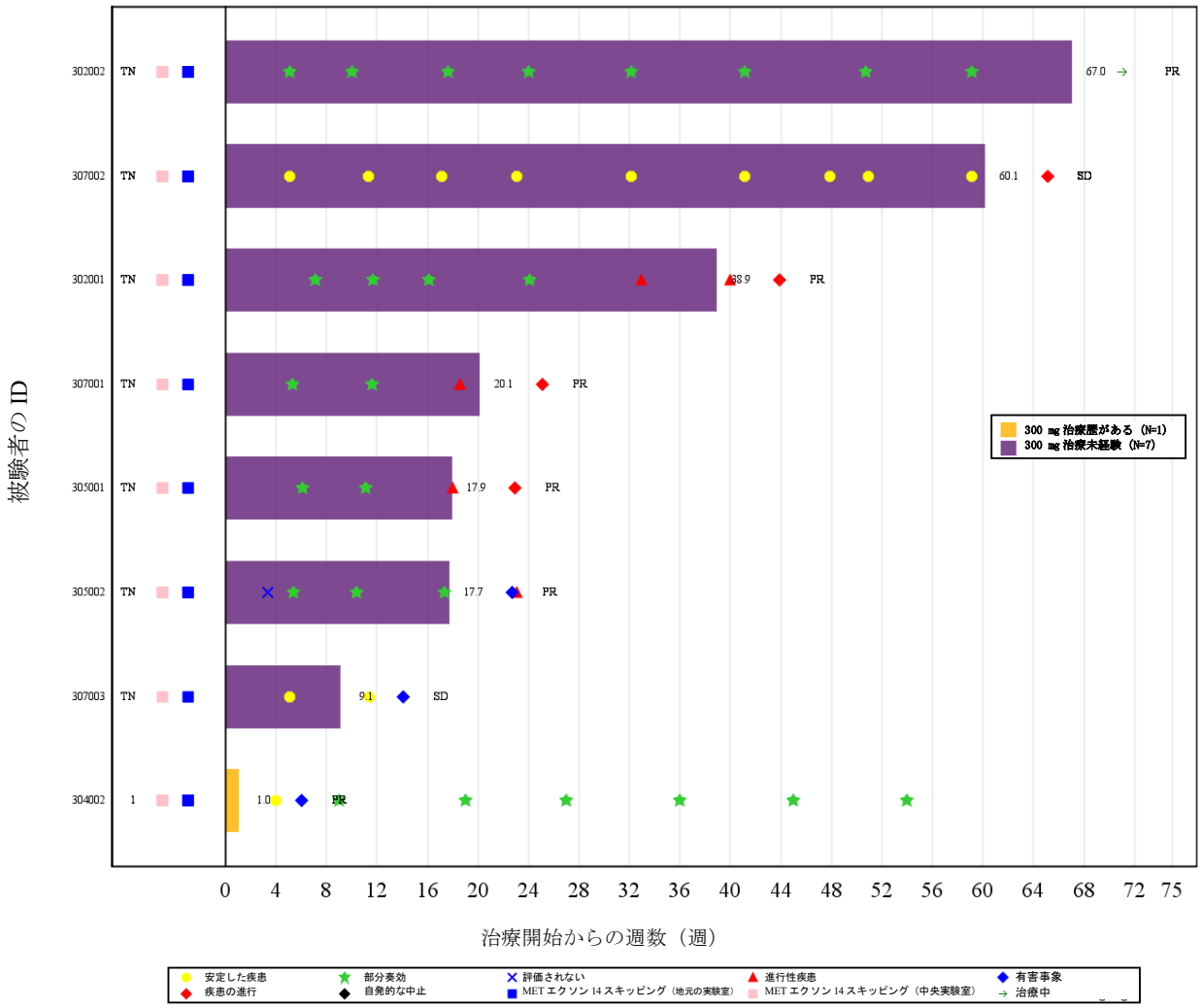


リスク人数

B	6	4	2	1	0
B*a	1	1	1	0	0
B*b	5	3	1	1	0

注：△、○、□は打ち切りを示す。B=第 II 相、SCC244 300 mg QD。
*a：既治療、*b：未治療。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 図 14.2.2.5b2

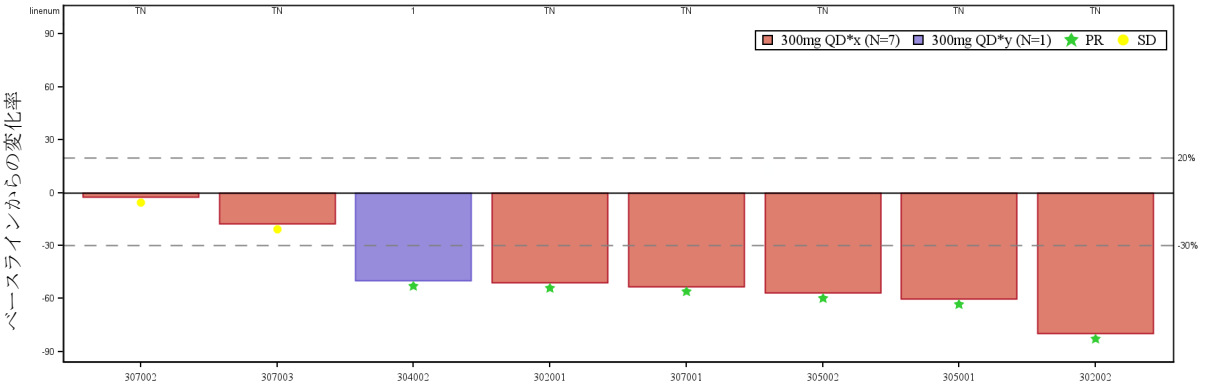
図 2.5.11 日本人被験者における奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC 評価）-第 II 相（EAS での奏効例）



注：TN=未治療。
バーの長さ：治療継続期間である。
矢印で示した被験者：投与継続中。
BOR はバーの最後に示す。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 図 14.2.3.3.1b2

図 2.5.12 日本人被験者の有効性評価結果のスイムレーン図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

BIRC による評価例で示されたように、すべての被験者の標的病変のサイズはベースラインに対して減少し、このうち 6 名（70.6%）の減少率は、ベースラインに対して 30～100%の間であった（図 2.5.13）。



注：TN=未治療、PR=部分奏効、SD=安定。
前ライン数：以前の抗癌療法のレジメンの数。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFL 図 14.2.4.3.1b2

図 2.5.13 ベースラインと比較した日本人被験者の最良の腫瘍サイズ変化（%）のウォーターフォール図（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

治験責任医師によって評価された ORR の結果は、BIRC が評価した ORR の結果と概ね一致した。全体の ORR は 62.5%（95%CI：24.5%, 91.5%）、DoR の中央値は 6.5 ヵ月（95%CI：2.8, NE）、PFS の中央値は 9.2 ヵ月（95%CI：2.6, NE）であった。

この解析の時点で、8 名のうち死亡した被験者は 1 名のみで、OS データは不十分であり、中央値にはまだ達していなかった。

第 II 相試験において、BIRC で評価された日本人被験者と 300 mg QD が投与された被験者全体を比較すると、ORR はそれぞれ 75.0%と 65.8%、DCR はそれぞれ 100.0%と 83.5%であった。また、治験責任医師が評価した日本人被験者と全体の被験者集団の ORR は、それぞれ 62.5%と 51.9%であり、ORR と DCR の結果は、いずれも日本人被験者の方が数値的に高かった。BIRC によって評価された日本人被験者の DoR 及び PFS は、被験者全体よりもわずかに短かった。登録された日本人の症例数が限られているため、日本と全体集団との間の有効性結果の解釈は慎重に解釈する必要がある。Gumarontinib は日本人被験者において良好な抗腫瘍効果を示し、その有効性は被験者全体の有効性と類似していた。

2.5.4.1.1.6.2 他のサブグループの有効性結果

EAS について、治療歴の有無、年齢、性別、国、脳転移の有無、喫煙歴等の変数についてサブ

グループ解析を実施して、その詳細については、2.7.3 臨床的有効性の概要の［M2.7.3.3.3.2］に記載した。BIRC が評価した結果、限定されたサブグループのサンプルサイズではあるが、BIRC の評価結果において、サブグループ間で ORR に大きな差はみられず、全体の ORR 値にも近い値であった。症例数の少ない喫煙サブグループ（2 名）を除いて、他のサブグループの ORR の 95%CI の下限は、ヒストリカルコントロールの 30%より高かった。サブグループ解析の結果は、対象母集団における有効性と一致していた。

2.5.4.1.1.7 有効性の概要

EAS に含まれる 79 名の主要な有効性の結果を以下にまとめる。

- 有効性 : BIRC の評価によると、EAS 集団全体の ORR は 65.8%（95%CI : 54.3, 76.1）であり、未治療例及び既治療例の ORR は 70.5%（95%CI : 54.8, 83.2）及び 60.0%（95%CI : 42.1, 76.1）、既治療集団と未治療集団の双方において 95%CI の下限値はいずれもヒストリカルコントロールの ORR を 30%上回った。治験責任医師の評価に基づく有効性の結果は、BIRC の評価の結果と類似しており、BIRC の評価結果を裏付けている。年齢、性別、国、脳転移の有無、喫煙歴等の変数のサブグループ解析の結果においても、サブグループ間で有効性の一致がみられた（［M2.7.3.3.3.2］）。
- 持続的な抗腫瘍作用 : 合計 52 名の被験者が BIRC によって PR を有することが確認され、DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI : 6.3, NE）であった。未治療例の合計 31 名が PR を確認し、DoR の中央値は 15.0 ヵ月（95%CI : 6.3, NE）、既治療例の合計 21 名が PR を確認し、DoR の中央値は 8.2 ヵ月（95%CI : 5.1, NE）であった。
- 腫瘍増悪を遅らせる：BIRC によって評価された PFS の中央値は 8.5 ヵ月（95%CI : 7.6, 9.7）で、6 ヵ月イベントのない PFS 率は 62.6%（95%CI : 50.0%, 72.8%）であった。未治療集団の PFS の中央値は 11.7 ヵ月（95%CI : 7.6, 21.9）で、既治療集団の PFS の中央値は 7.6 ヵ月（95%CI : 4.1, 9.6）であった。

- 生存期間：優れた腫瘍奏効率は生存期間の延長につながると期待される。OS 期間の中央値は 17.3 ヵ月であった（95%CI：12.1, NE）。既治療例の OS 期間の中央値は 16.2 ヵ月（95%CI：8.7, 17.5）で、未治療例の OS 期間は、中央値にはまだ達していなかった。
- 腫瘍応答の速効性：BIRC によって評価された TTR の中央値は 1.4 ヵ月（IQR：1.4, 1.5）であり、最初の腫瘍評価時にほとんどの患者が奏効を達成していた。
- 脳転移に対する良好な有効性：ベースラインで脳転移を有する評価可能な 13 名中 11 名で PR が確認され（BIRC の評価）、ORR は 84.6%（95%CI：54.6, 98.1）で、5 名は、ベースライン時に治験責任医師の評価により標的として選択された脳転移があり、投与後に測定を行い、標的病変の最長径のデータから、投与後にすべての標的脳転移が 30%以上減少していることが示された。

以上のことから、Gumarontinib 単独で優れた客観的奏効率、速効性、持続的な有効性を示し、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキップ変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者において優れた有効性を示し、臨床的に意味のある臨床利益が認められた。さらに、ベースラインで脳転移がある患者においても良好な有効性が認められた。

2.5.4.1.2 その他の試験

申請効能・効果を支持する *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 患者の有効性データはすべて主要な試験（GLORY 第II相）から得られたものである。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の概要

この申請効能・効果を裏付ける安全性データは、主要な試験 GLORY 第II相試験から得られたものであり、試験デザインの詳細については M2.5.4.1.1.1 に示す。

Gumarontinib の安全性特性を体系的かつ総合的に評価するため、Gumarontinib の世界的な 7 つの第 I 相又は第 I/II相臨床試験の安全性データの併合解析を行った。その詳細を表 2.5.1 に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の時点で、4 つの Gumarontinib 単剤投与試験には合計 402 名が登録されており、そのうち合計 370 名に Gumarontinib 300 mg QD 以上で投与された。2022 年 4 月 28 日をデータカットオフ日として安全性を解析し、健康なボランティア集団と Gumarontinib の併用療法を受けた患者の安全性データは別々に解析した。詳細な安全性結果については、M5.3.5.3 安全性概要解析報告書に示す。全体として、GLORY 第 II 相試験で観察された安全性特性は、ISS 報告書における 300 mg QD の投与量で Gumarontinib が投与された全集団と比較して、基本的に一致した発現率であった。

2.5.5.2 安全性データの収集と解析

詳細な安全性解析計画については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.1.1.1］に示す。

安全性解析対象集団（SAS）を、少なくとも 1 回 Gumarontinib を 300 mg QD で投与されたすべての患者を含むものとして定義し、GLORY 第 II 相試験に登録された *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 84 名が SAS に含まれた。

安全性観察項目には、有害事象、臨床検査パラメータ（血液学及び尿検査、血液生化学、血液凝固機能等）、バイタルサイン、身体的所見、EOCG パフォーマンスステータススコア、心エコー検査、12 誘導心電図（ECG）が含まれる。有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 23.0 以降を使用してコード化された。定義が類似して、あるいは臨床的意義が同じである医学概念については、医学的論理に従ってグループ化され、また、有害事象の重症度は、（米国）国立がん研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン 5.0 に従って Grade 付けされ。コード化された器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び重症度に基づく有害事象の患者数及び割合は、TEAE、TRAE、CTCAE Grade3 以上の TEAE と TRAE、SAE と治験薬に関連する SAE、治験薬の休薬に至る TEAE と TRAE、治験薬の減量に至る TEAE 及び TRAE、治験薬の中止に至る TEAE 及び TRAE、死に至る TEAE 及び TRAE が含まれる。臨床検査指標（数値成分のみ）を NCI-CTCAE バージョン 5.0 に基づいて Grade 分類し、ベースライン時と投与後の各異常結果について最大 Grade を有する症例の数と割合をまとめた。バイタルサイン、心電図等の異常な結果は、事

前に定義された基準に基づいて集計した。

2.5.5.3 全般的な曝露状況と人口統計学的特性

2.5.5.3.1 全般的な曝露状況

患者への曝露と用量調整については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.1.2］に示す。

データカットオフ日の時点で、84 名の投与期間の中央値は 33.29 週間（範囲：0.4, 108.9）であり、薬物曝露期間は 24 週以上、48 週以上、72 週以上でそれぞれ 46 名（54.8%）、29 名（34.5%）、14 名（16.7%）となり、相対投与強度中央値は 100%（範囲：71.11, 101.45）であった。

合計 45 名（53.6%）が、減量と休薬を含む少なくとも 1 回の投与量の調整を受けた。その中で、44 名（52.4%）が少なくとも 1 回の休薬となり、有害事象が休薬の主な理由であった（42/84、50.0%）。合計 31 名（36.9%）が少なくとも 1 回の減量があり、減量の理由はすべて有害事象であった。

2.5.5.3.2 人口統計学及びベースライン臨床特性

人口統計学的特性及び疾患特性については、M2.5.4.1.1.4.2 に示す。

2.5.5.4 有害事象

本安全性概要解析報告書における有害事象の全体的な概要を表 2.5.12 に示す。

表 2.5.12 試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
すべての TEAE	84 (100%)
治験薬に関連した TEAE	82 (97.6%)
Grade3 以上の TEAE	54 (64.3%)
Grade3	39 (46.4%)
Grade4	7 (8.3%)
Grade5	8 (9.5%)
Grade3 以上の治験薬に関連した TEAE	45 (53.6%)
Grade3	37 (44.0%)
Grade4	5 (6.0%)
Grade5	3 (3.6%)
重篤な TEAE	33 (39.3%)

	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
重篤な治験薬に関連した TEAE	18 (21.4%)
治験薬の中止に至る TEAE	34 (40.5%)
治験薬の中止に至る治療薬に関連した TEAE	29 (34.5%)
治験薬の減量に至る TEAE	31 (36.9%)
治験薬の減量に至る治療薬に関連した TEAE	31 (36.9%)
治験薬の中止に至る TEAE	10 (11.9%)
治験薬の中止に至る治療薬に関連した TEAE	7 (8.3%)
死に至る TEAE	8 (9.5%)
死亡に至る治験薬に関連した TEAE	3 (3.6%)

注：TEAE=本治験における治験薬の初回投与時から最終投与の 28 日後までに発現した有害事象（投与中に悪化したものを含む）、又は治験終了時までの治験薬に関連する重篤な有害事象を TEAE と定義した。試験治療下で発現した有害事象。
因果関係が欠落している（不明）AE は、関連するとしてカウントした。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE5.0.に従って判定した。
複数の Grade を有する被験者は、最大の Grade の下でのみカウントした。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.1b1

2.5.5.4.1 試験治療下で発現した有害事象

2.5.5.4.1.1 試験治療下で発現した一般的な有害事象

グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の発現率が 10%以上の TEAE の概要を表 2.5.13 に示す。

84 名に少なくとも 1 つの TEAE が発現した。グループ化基本語分類別の主な TEAE（発現率は 30%以上）には以下が含まれる：浮腫（67/84 名、79.8%）、低アルブミン血症（42/84 名、50.0%）、食欲減退（30/84 名、35.7%）、頭痛（29/84 名、34.5%）、高血糖（27/84 名、32.1%）低ナトリウム血症（26/84 名、31.0%）、悪心（26/84 名、31.0%）、血中ビリルビン増加（26/84 名、31.0%）であった。

Grade3 以上の TEAE の発現率は 64.3%（54/84 名）で、グループ化基本語分類別で、主な Grade3 以上の TEAE（発現率 5%以上）には浮腫（18/84、21.4%）、低カリウム血症（6/84、7.1%）、心電図 QT 延長（5/84、6.0%）、肺炎（5/84、6.0%）が含まれる。

表 2.5.13 基本語別と CTCAE 最高分類別の発現率が 10%以上の TEAE の概要-第 II 相（SAS）

	Gumarontinib 300 mgQD（N=84）				
基本語	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	Grade3 n（%）	Grade4 n（%）	Grade5 n（%）
-発現率 10%以上	83 (98.8%)	45 (53.6%)	39 (46.4%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)
浮腫*	67 (79.8%)	18 (21.4%)	18 (21.4%)	0	0
低アルブミン血症*	42 (50.0%)	0	0	0	0
食欲減退	30 (35.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
頭痛	29 (34.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
高血糖	27 (32.1%)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加*	26 (31.0%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
低ナトリウム血症	26 (31.0%)	4 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	0
悪心	26 (31.0%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
低カリウム血症	25 (29.8%)	6 (7.1%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24 (28.6%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
嘔吐	23 (27.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
貧血	21 (25.0%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	20 (23.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
便秘	19 (22.6%)	0	0	0	0
低カルシウム血症	18 (21.4%)	0	0	0	0
蛋白尿*	16 (19.0%)	0	0	0	0
血小板減少症*	16 (19.0%)	0	0	0	0
疲労*	15 (17.9%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	14 (16.7%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
高尿酸血症	14 (16.7%)	0	0	0	0
尿路感染	14 (16.7%)	0	0	0	0
背部痛	13 (15.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (15.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
血中クレアチニン増加	13 (15.5%)	0	0	0	0
不眠症	13 (15.5%)	0	0	0	0
白血球減少症*	13 (15.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
発疹	13 (15.5%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
好中球減少症*	12 (14.3%)	4 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)	0
浮動性めまい	11 (13.1%)	0	0	0	0
心電図 QT 延長	11 (13.1%)	5 (6.0%)	5 (6.0%)	0	0
四肢痛	11 (13.1%)	0	0	0	0
体重減少	10 (11.9%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
低クロール血症	9 (10.7%)	0	0	0	0
胸水	9 (10.7%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
肺炎	9 (10.7%)	5 (6.0%)	4 (4.8%)	0	1 (1.2%)
洞性頻脈	9 (10.7%)	0	0	0	0

注：TEAE=本治験における治験薬の初回投与時から最終投与の 28 日後までに発現した有害事象（投与中に悪化したものを含む）、又は治験終了時までの治験薬に関連する重篤な有害事象を TEAE と定義した。試験治療下で発現した有害事象。
基本語は頻度の降順で表示した。
AE が複数回発現した被験者は、AE 分類で 1 回だけ集計した。
AE の複数の Grade を持つ被験者は、最大 Grade の下でのみ集計した。
基本語は、MedDRA バージョン 24.0 を用いてコード化した。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE5.0.に従って判定した。
*浮腫、疲労、白血球減少症、蛋白尿、血小板減少症、低アルブミン血症、好中球減少症、血中ビリルビン増加の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいて分類され、グループ化された基本語の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.1.1.1］に示した。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.15.1b1

2.5.5.4.1.2 治験薬に関連した試験治療下で発現した主な有害事象（TRAE）

発現率が 10%以上の TRAE は、表 2.5.14 に基本語別にまとめた。

TRAE の発現率は 97.6%（82/84 名）であり、グループ化基本語分類別で主な TRAE（発現率 30%以上）には、浮腫（67/84、79.8%）、低アルブミン血症（32/84、38.1%）、頭痛（27/84、32.1%）、食欲減退（27/84、32.1%）が含まれた。

Grade3 以上の TRAE の発現率は 53.6%（45/84）で、その中で浮腫（18/84 名、21.4%）が最も一般的な Grade3 以上の TRAE であり、その他の Grade3 以上の TRAE の発現率は 5%未満で、詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.2］に示す。

表 2.5.14 グループ化基本語別の発現率が 10%以上の治験薬に関連した TEAE の概要-第 II 相（SAS）

	Gumarontinib 300 mg QD（N=84）
基本語	全 Grade n（%）
浮腫*	67 (79.8%)
低アルブミン血症*	32 (38.1%)
食欲減退	27 (32.1%)
頭痛	27 (32.1%)
悪心	24 (28.6%)
血中ビリルビン増加*	23 (27.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (26.2%)
嘔吐	20 (23.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (21.4%)
高血糖	15 (17.9%)
貧血	14 (16.7%)
疲労*	14 (16.7%)
低カリウム血症	13 (15.5%)
白血球減少症*	13 (15.5%)
高尿酸血症	12 (14.3%)
低ナトリウム血症	12 (14.3%)
好中球減少症*	12 (14.3%)
血小板減少症*	12 (14.3%)
血中クレアチニン増加	11 (13.1%)
便秘	11 (13.1%)
低カルシウム血症	10 (11.9%)
四肢痛	10 (11.9%)
発疹	10 (11.9%)
蛋白尿*	9 (10.7%)

注：TEAE=本治験における治験薬の初回投与時から最終投与の 28 日後までに発現した有害事象（投与中に悪化したものを含む）、又は治験終了時までの治験薬に関連する重篤な有害事象を TEAE と定義した。試験治療下で発現した有害事象。
基本語は頻度の降順で表示した。
因果関係が欠測している（不明）AE は、関連ありとしてカウントした。
AE が複数回発現した被験者は、AE 分類で 1 回だけカウントした。
AE の複数の Grade を持つ被験者は、最大 Grade のみカウントした。

基本語は、MedDRA バージョン 24.0 によりコード化した。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE 5.0.に従って判定した。
*浮腫、疲労、白血球減少症、蛋白尿、血小板減少症、低アルブミン血症、好中球減少症、血中ビリルビン増加の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいて分類され、グループ化された基本語の規則の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.1.1.1］に示す。
参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.3.1b1

2.5.5.4.2 死亡

2022 年 4 月 28 日の時点で合計 39 名（46.4%）が死亡し、そのうち 9 名（10.7%）が最終投与後 28 日以内に死亡し、死因は不明（4/84、4.8%）、有害事象（3/84、3.6%）、疾患進行（2/84、2.4%）であった。

死亡に至る TEAE は計 8 名（9.5%）にみられ、4 名（4.8%）の AE はグループ化基本語分類での死亡であったが、3 名の死亡は原因不明で、死亡前に患者に関連した症状、徴候、検査の情報は限られており、死因を評価できないため、治験薬と死亡との因果関係を判断できず、保守的な観点から治験薬に関連すると治験責任医師により評価された。他の 1 名で原因不明の死亡が報告されており、治験責任医師により治験薬との関連性はないと判断された。死亡に至るその他の TEAE は、疾患進行、急性呼吸不全、心不全、肺炎で、いずれも治験薬とは関連なしと治験責任医師により評価された。詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.3］に示す。

2.5.5.4.3 重篤な有害事象

SAE 及び治験薬に関連する SAE の詳細については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.4］に示す。

投与期間中の SAE の発現率は 39.3%（33/84 名）であり、2 名以上で報告された SAE は、胸水（6/84 名、7.1%）、死亡（4/84 名、4.8%）、肺炎（4/84 名、4.8%）、浮腫（3/84 名、3.6%）、低ナトリウム血症（2/84 名、2.4%）低カリウム血症（2/84、2.4%）であった。

治験薬に関連する SAE の発現率は 21.4%（18/84 名）で、2 名以上で報告された治験薬に関連した SAE には、胸水（5/84 名、6.0%）、死亡（3/84 名、3.6%）、浮腫（3/84 名、3.6%）、低ナトリウム血症（2/84 名、2.4%）で、その他の治験薬に関連する SAE は 1 名のみであった。

2.5.5.4.4 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.4.1 治験薬の中止に至る有害事象

治験薬の中止に至る TEAE 及び TRAE の詳細は、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.5.1］に示す。

治験薬の中止に至る TEAE の発現率は 11.9%（10/84 名）であり、2 名以上で報告された治験薬の中止に至る TEAE は、浮腫（4/84 名、4.8%）と肺炎（2/84、2.4%）であった。これらのうち 7 名（8.3%）に治験薬の中止に至る TRAE が発現し、浮腫（4/84 名、4.8%）、肺炎、急性左室不全、血中クレアチニン増加、食欲減退（1/84、1.2%）が各 1 名であった。

2.5.5.4.4.2 治験薬の減量に至る有害事象

治験薬の減量に至る TEAE 及び TRAE の詳細は、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.5.2］に示す。

治験薬の減量に至る TEAE の発現率は 36.9%（31/84 名）であり、2 名以上で見られた治験薬の減量に至る TEAE は、浮腫（19/84 名、22.6%）、疲労（3/84 名、3.6%）、発疹（2/84 名、2.4%）、背部痛（2/84 名、2.4%）で、その他の TEAE で治験薬の減量に至るものは 1 名のみであった。

減量に至る TRAE は 36.9%（31/84 名）で発現し、2 名以上でみられた減量に至る TEAE は、浮腫（19/84 名、22.6%）、疲労（3/84 名、3.6%）、発疹（2/84 名、2.4%）、背部痛（2/84 名、2.4%）であった。その他の TRAE で治験薬の減量に至るのは 1 名のみであった。

2.5.5.4.4.3 治験薬の休薬に至る有害事象

治験薬の休薬に至る TEAE 及び TRAE の詳細は、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.2.1.5.3］に示す。

治験薬の休薬に至る TEAE の発現率は 40.5%（34/84 名）であり、2 名以上でみられた治験薬の休薬に至る TEAE は、浮腫（10/84 名、11.9%）、好中球減少症（4/84 名、4.8%）、嘔吐（4/84 名、4.8%）、頭痛（3/84 名、3.6%）、胸水（3/84 名、3.6%）、低アルブミン血症（2/84 名、2.4%）悪心

（2/84 名、2.4%）、白血球減少症（2/84、2.4%）であった。

治験薬の休薬に至る TRAE は 34.5%（29/84 名）に発現し、2 名以上で報告された休薬に至る TRAE は、浮腫（10/84 名、11.9%）、好中球減少症（4/84 名、4.8%）、嘔吐（3/84 名、3.6%）、頭痛（3/84 名、3.6%）、胸水（3/84 名、3.6%）、低アルブミン血症（2/84 名、2.4%）、悪心（2/84 名、2.4%）、白血球減少症（2/84 名、2.4%）であった。

2.5.5.4.5 特別な懸念のある安全性の問題

製品特性、前臨床試験結果、臨床試験データ及び類似化合物の臨床試験データに基づいて、Gumarontinib の特別な懸念のある安全性の問題（有害事象だけでなく安全性リスクを含む）としては、肝毒性、血液毒性、QTc 間隔延長、腎不全、間質性肺疾患、膵炎、中枢神経系症状、浮腫、胃腸障害、頭痛であった。あらかじめ定義された検索方針と詳細な安全性データについては、それぞれ 2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.1.1.1］及び［M2.7.4.2.1.6］に示す。

これまでのデータでは、Gumarontinib による腎毒性、血液毒性、中枢神経毒性、膵臓障害の重大なリスクは示唆されていない。浮腫は Gumarontinib の最も一般的な有害事象であるが、薬剤の減量・休薬又は利尿剤等の対症療法により管理できる。浮腫による中止率は低く、浮腫による死亡例もない。投与期間に報告された消化器系の事象は、食欲減退、悪心、嘔吐、便秘、上腹部痛が主であり、類似製品で報告された消化器系の副作用と同様であり、消化器系事象による中止の発現率は低く、胃腸疾患による患者の死亡はない。入手可能なデータでは Gumarontinib が重篤な肝損傷のリスクはなく、肺間質性病変を引き起こす可能性があるという明確な証拠はない。また、重篤な不整脈、トルサードドポアント、心突然死の症例は報告されていない。MET 阻害剤の作用機序及び同様の安全特性に基づく薬物、重度の肝障害、QTcF 延長、間質性肺疾患は、Gumarontinib の重要な潜在的リスクとして観察が必要と考えた。

2.5.5.4.6 臨床検査値の評価

治験薬投与を開始した後の臨床検査の所見について記載する。詳細な結果については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.3］に示す。

投与後の血液検査及び血清生化学検査の異常は主に Grade1 又は 2 であり、Grade3 以上の発現率が 5%以上の血液検査及び血液生化学検査の異常は低ナトリウム血症（15/84 名、17.9%）、リンパ球数減少（7/84 名、8.3%）、低カリウム血症（5/84 名、6.0%）、他の Grade3 以上の血液学的及び血液生化学的異常は 5%未満であった。ベースラインに比べ、血液及び血液生化学検査のいずれにおいて、臨床的に意味のある変化の傾向はみられなかった。

バイタルサイン（血圧、心拍数、体重、体温等）に重大な異常は認められなかった。心電図に関して、投与後の最も主な 12 誘導心電図異常は、ベースラインと比較して QTcF は延長したが、多くの新規発症の QTcF は 450 msec 超から 480 msec 以下であり、QTcF は、ベースラインと比較して 30 msec 超から 60 msec 以下の増加であった。安全性の問題については、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.4］に示す。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.5.1 内因性要因

2.5.5.5.1.1 日本人患者における安全性結果

合計 10 人の日本人患者が GLORY 第II相試験に登録された。全体として、日本人患者で観察された安全性特性は、外国人患者の安全性特性とほぼ一致しており、日本人患者において追加の安全性に関連する懸念は確認されなかった。日本人患者と外国人患者との間の安全性比較結果の解釈は慎重に解釈する必要があり、観察された数値の違いはサンプルサイズが小さいことが原因である可能性がある。日本人患者の詳細な安全性結果は、2.7.4 臨床的安全性の概要の［M2.7.4.5.1.1］に示す。日本人及び外国人患者における有害事象の発現率の全体的な概要を表 2.5.15 に示す。

表 2.5.15 日本人及び外国人患者における試験治療下で発現した有害事象の全体的な概要-第 II 相（SAS）

	300 mg QD		
	日本人 (N = 10) n (%)	外国人（非日本人） (N = 74) n (%)	合計 (N = 84) n (%)
すべての TEAE	10 (100%)	74 (100%)	84 (100%)
治験薬に関連した TEAE	10 (100%)	72 (97.3%)	82 (97.6%)
Grade3 以上の TEAE	8 (80.0%)	46 (62.2%)	54 (64.3%)
Grade3	7 (70.0%)	32 (43.2%)	39 (46.4%)
Grade4	0	7 (9.5%)	7 (8.3%)
Grade5	1 (10.0%)	7 (9.5%)	8 (9.5%)
治療薬に関連した Grade3 以上の TEAE	7 (70.0%)	38 (51.4%)	45 (53.6%)
Grade3	7 (70.0%)	30 (40.5%)	37 (44.0%)
Grade4	0	5 (6.8%)	5 (6.0%)
Grade5	0	3 (4.1%)	3 (3.6%)
重篤な TEAE	5 (50.0%)	28 (37.8%)	33 (39.3%)
治験薬に関連した重篤な TEAE	2 (20.0%)	16 (21.6%)	18 (21.4%)
治験薬の休薬に至る TEAE	4 (40.0%)	30 (40.5%)	34 (40.5%)
治験薬の休薬に至る治験薬に関連した TEAE	2 (20.0%)	27 (36.5%)	29 (34.5%)
治験薬の減量に至る TEAE	6 (60.0%)	25 (33.8%)	31 (36.9%)
治験薬の減量に至る治験薬に関連した TEAE	6 (60.0%)	25 (33.8%)	31 (36.9%)
治験薬の中止に至る TEAE	3 (30.0%)	7 (9.5%)	10 (11.9%)
治験薬の中止に至る治験薬に関連した TEAE	3 (30.0%)	4 (5.4%)	7 (8.3%)
死に至る TEAE	1 (10.0%)	7 (9.5%)	8 (9.5%)
死亡に至る治験薬に関連した TEAE	0	3 (4.1%)	3 (3.6%)

注：TEAE=本治験における治験薬の初回投与時から最終投与の 28 日後までに発現した有害事象（投与中に悪化したものを含む）、又は治験終了時までの治験薬に関連する重篤な有害事象を TEAE と定義した。
因果関係が欠測している（不明）AE は、関連ありとしてカウントした。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE 5.0.に従って判定した。
複数の Grade を有する被験者は、最大の Grade の下でのみカウントした。

参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.1b1、表 14.3.2.1b2、表 14.3.2.1b3

すべての患者で少なくとも 1 つの TEAE 及び TRAE が発現し、2 名以上で報告された TRAE は、浮腫（9/10 名、90.0%）、悪心（6/10 名、60.0%）、倦怠感（5/10 名、50.0%）、頭痛（5/10 名、50.0%）、発疹（5/10 名、50.0%）、食欲減退（4/10 名、40.0%）、味覚不全（3/10 名、30.0%）、胸水（3/10 名、

30.0%)、低アルブミン血症（2/10 名、20.0%)、好中球減少症（2/10 名、20.0%）であった。全体として、日本人患者と外国人患者で主な TRAE の発現率と種類は類似しており、日本人と外国人患者で大きな差のある TRAE を解析した（TRAE の発現率の差が 20%以上）ところ、日本人患者で外国人患者よりも多い TRAE は悪心（60.0% vs. 24.3%)、倦怠感（50.0% vs. 2.7%)、発疹（50.0% vs. 6.8%)、頭痛（50.0% vs. 29.7%)、味覚不全（30.0% vs. 0%）胸水（30.0% vs. 6.8%）であった。

8 名（80.0%）で少なくとも 1 つの Grade3 以上の TEAE が発現した。そのうち 7 名（70.0%）に Grade3 以上の TRAE が 1 つ以上認められ、その発現率は外国人患者（51.4%）より数値的に高かった。2 名以上で報告された Grade3 以上の TEAE と Grade3 以上の TRAE はいずれも浮腫であった（発現率はいずれも 20.0%)。

データカットオフ日時点で、合計 2 例（20.0%）が死亡しており、そのうち 1 名は最終投薬後 28 日以内に死亡し、死因は疾患進行で、治験責任医師の判断により治験薬とは関連しない SAE として報告された。

5 名（50%）で SAE が報告され、そのうち 2 名（20.0%）が治験薬に関連した SAE で、1 名は Grade3 の食欲減退、もう 1 名は Grade3 の浮腫及び心嚢液貯留であった。

日本人患者における治験薬の中止及び減量に至った TRAE の発現率は、外国人患者よりもわずかに高く、それぞれ 30.0%（日本人患者）vs. 5.4%（外国人患者）及び 60.0% vs. 33.8%で、両群とも治験薬の中止に至った一般的な TRAE は浮腫（2 名（20.0%）vs. 2 名（2.7%））であり、治験薬の減量に至った一般的の TRAE は浮腫（4 名（40.0%）vs. 15 名（20.3%））で、治験薬の減量に至る他の TRAE のほとんどは 1 名のみで報告された。治験薬の減量に至る TRAE の発現率は、外国人患者よりも日本人患者の方がわずかに低く（20.0% vs. 36.5%)、そのうち 1 名は Grade3 の浮腫、もう 1 名は Grade3 の悪心であった。

日本人患者で報告された特別な懸念のある安全性の問題の解析では、肝毒性、血液学的毒性、QTc 延長、腎不全、間質性肺疾患、膵炎、中枢神経系症状、浮腫、胃腸障害、頭痛であり、日本人に特有の安全性に関する懸念はなかった。

臨床検査値については、日本人患者に投与後にみられた血液検査及び血液生化学的検査値の異

常は、GLORY 第II相試験のすべての集団で見られた異常と同様であり、そのほとんどは CTCAE Grade1 又は 2 の異常で、Grade3 又は 4 の異常については大きな差は見られなかった。心電図検査においても、心電図の変化と治験薬との間に明確な関係は認められず、バイタルサインの異常も日本人で大きな変化は認められなかった。

全体として、日本人集団における Gumarontinib の安全性は許容範囲内であり、一般的な TRAE の種類と発現率は外国人患者と同様であり、日本人患者において追加の安全性に関する懸念は確認されなかった。

2.5.5.5.1.2 その他の内因性要因の結果

GLORY 試験の第II相に登録された症例数が限られているため、安全性データに関連する他のサブグループ解析は行わなかった。ISS では、300 mg 以上の Gumarontinib の単剤療法を受けたすべての腫瘍患者について、年齢、性別、ベースラインの肝損傷の有無、ベースラインの腎臓障害の有無に基づいてサブグループ解析を行い、詳細は M5.3.5.3 安全性概要解析報告書の第 4.2.6 項に示す。Gumarontinib の臨床推奨用量において、各年齢サブグループ及び性別サブグループにおける治験薬に関連する主な副作用は、浮腫、頭痛、食欲減退、悪心、嘔吐等であった。副作用の種類及び発現率は年齢層間で概ね一致した。成人に使用される Gumarontinib の安全性特性には、年齢層や性別による大きな差はなかった。ベースライン時に軽度の肝酵素増加又は軽度の腎損傷を有する患者における Gumarontinib 単剤療法の安全性特性は、全体集団と同様であった。

2.5.5.5.2 外因性要因

該当なし。

2.5.5.5.3 薬物相互作用

本製品を用いた正式な薬物相互作用の臨床試験は実施していない：

Gumarontinib に対する他の薬剤の影響

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 Gumarontinib の代謝反応に関与していることが示され、CYP3A は Gumarontinib の主要な代謝酵素であるが、Gumarontinib の代謝に対する貢献度は 5%と限られており、CYP 阻害剤又は誘導剤が、Gumarontinib 曝露に対して臨床的に大きな影響を与える臨床用量で Gumarontinib と相互作用の可能性が低いことを示唆した。

トランスポーター阻害剤又は誘導剤：*in vitro* 試験では、Gumarontinib は P-糖蛋白質（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・毒素排出トランスポーター（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2（OCT2）の基質ではなく、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 Gumarontinib と相互作用して Gumarontinib の曝露に臨床的に大きな影響を与えないことが示唆された。

他の薬剤に対する Gumarontinib の影響

CYP 基質：*in vitro* 試験では、Gumarontinib は基本的にさまざまな CYP450 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）（IC_{50}>100 μM）に対して阻害効果がないことが示され、0.10～10 μM の濃度範囲では、Gumarontinib は CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 に対して明らかな誘導を示さず、臨床的に適切な濃度の Gumarontinib が上記の CYP 基質と相互作用しないことが示唆された。

トランスポーター基質

In vitro 試験において、Gumarontinib は P-gp、BCRP、有機アニオントランスポーター（OAT1、OAT3）、有機カチオントランスポーター2（OCT2）に対する IC_{50} は 10 μM を超え、臨床的に適切な濃度の Gumarontinib は上記トランスポーター基質と相互作用する可能性は低いと考えられる。

Gumarontinib は、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE1、MATE2-K）に対して一定の阻害効果があり（IC_{50} はそれぞれ 1.48 μM 及び 1.85 μM）、臨床的に適切な濃度の Gumarontinib が MATE1 及び MATE2-K を阻害できることを示唆している。併用により MATE1 及び MATE2-K 基質の曝露が増加し、これらの基質の有害反応が増加する可能性があるため、Gumarontinib と

MATE1 及び MATE-K 基質薬の組み合わせを避けることとする。組み合わせが避けられない場合は、基質は重篤な副作用を引き起こす可能性があり、承認された処方情報に従って MATE1 又は MATE2-K 基質薬の投与量を減らす必要があり、Gumarontinib の併用はこれらの薬の曝露増加に関連する可能性があり、安全性上のリスクがあると考えられる。

入手可能な臨床データから、薬物相互作用に関連する有害事象は報告されていない。

2.5.5.5.4 妊娠及び授乳時の使用

避妊

妊娠可能な女性には、本薬投与前に妊娠検査を行うことを推奨する。妊娠可能な女性又は妊娠可能な女性の男性パートナーには、本薬の投与中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊を推奨する。

妊娠

本薬による妊婦の治療に関連する臨床データはない。

動物実験の結果、妊娠したラットに Gumarontinib を投与すると、胎盤と胎児の体重が減少し、胎児が小さくなり、骨格の発育遅延、奇形又は変異の発現率が増加したことから、妊娠中の薬剤曝露により胎児への障害が生じる可能性が示唆されている。

妊娠中の女性には、胎児への悪影響のリスクについて十分に説明する必要があり、妊娠中の本薬の使用は推奨されない。

授乳

本薬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、母乳育児中の乳児又は乳生産に関するデータはない。母乳育児中の乳児に対する本薬の潜在的な重篤な副作用があるため、授乳中の女性は本薬の治療中及び本薬の最終投与後 1 週間は授乳を避けることを推奨する。

2.5.5.5.5 過量投与

データカットオフ日の時点で、Gumarontinib のすべての臨床試験で、合計 5 名に過量投与（治験実施計画書で指定された用量を超える）があり、投与量の範囲は 350 mg から 600 mg であった。そのすべてが単回又は 1 日の過量投与であり、そのうち 3 名では軽度又は中等度の有害事象

の報告があり、2 名では有害事象はなかったが、すべての患者に対し治療措置を要さず、ほとんどの患者は回復又は改善した。詳細については、M5.3.5.3 安全性概要解析報告書の 5.3 項に示す。

Gumarontinib の過量投与に対する特定の解毒剤はなく、過量投与の場合は、症状や副作用の徴候について患者を注意深く観察し、直ちに適切な対症療法を行う必要がある。

2.5.5.5.6 薬物乱用

Gumarontinib の適用対象集団、作用機序、既存の臨床安全特性に基づき、Gumarontinib の薬物乱用のリスクは低いと考えられる。

臨床試験において、薬物乱用の事例は報告されていない。薬物乱用の場合、副作用の徴候や症状について患者を注意深く観察し、直ちに適切な対症療法を行う必要がある。

2.5.5.5.7 離脱症状及び反跳現象

薬物療法の中止に伴う離脱症状又は反跳現象を評価するための特定の研究は実施されていない。

2.5.5.5.8 自動車運転及び機械操作の能力に対する影響又は精神機能の障害

Gumarontinib の運転や重機操作の能力に及ぼす影響を評価するための特定の試験は実施されていない。

2.5.5.6 市販後データ

本製品は、2023 年 3 月 7 日に中国で条件付きの承認を取得したが、データカットオフ日時点で市販後データはない。

2.5.5.7 安全性の概要

GLORY 試験の第II相において 300 mg QD 用量で治療された 84 名の NSCLC 患者で観察された有害事象及び臨床検査所見は、主に次のとおりである。

- 治療期間の中央値は 33.29 週間（範囲：0.4, 108.9）で、相対投薬強度の中央値は 100.0%（範囲：71.11, 101.45）であった。薬物曝露期間は 24 週以上、48 週以上、72 週以上でそれぞれ 46 例（54.8%）、29 名（34.5%）、14 名（16.7%）となった。
- TRAE の発現率は 97.6%（82/84 名）で、Grade3 以上の TRAE の発現率は 53.6%（45/84 名）であった。
- グループ化基本語分類別の主な TRAE（発現率は 30%以上）は、浮腫（67/84 名、79.8%）、低アルブミン血症（32/84 名、38.1%）、頭痛（27/84 名、32.1%）、食欲減退（27/84 名、32.1%）であった。
- グループ化基本語分類別で主な Grade3 以上の TRAE は浮腫（18/84 名、21.4%）であり、その他の Grade3 以上の TRAE の発現率は 5%未満であった。
- 本治験では、死亡に至る TEAE が合計 8 名（9.5%）に認められ、その中の 4 名（4.8%）が死亡し、そのうち 3 名（3.6%）は原因不明の死亡であった。保守的なの観点から、治験薬に関連すると治験責任医師により評価された。死亡に至るその他の TEAE は 1 名の患者のみに発現し、疾患進行、急性呼吸不全、心不全、肺炎であった。
- 治験薬に関連する SAE の発現率は 21.4%（18/84 名）で、2 名以上で報告された治験薬に関連する SAE には、胸水（5/84 名、6.0%）、死亡（3/84 名、3.6%）、浮腫（3/84 名、3.6%）、低ナトリウム血症（2/84 名、2.4%）で、その他の治験薬に関連する SAE は 1 名のみであった。
- 本治験において、治験薬の中止に至る TRAE の発現率は 8.3%（7/84 名）、治験薬の減量及び休薬に至る TRAE の発現率はそれぞれ 36.9%（31/84 名）及び 34.5%（29/84 名）であった。
- 特別な懸念のある安全性の問題を解析したところ、本治験では重大な安全性問題は確認されなかった。

肝毒性：治験期間中に治験薬の中止に至る肝毒性事象は報告されておらず、Hy's Law 又は潜在的な Hy's Law 基準を満たす症例報告も報告されていない。

間質性肺疾患：本治験では、間質性肺疾患の 1 例が報告された。これは SAE（Grade3）であり、未回復であった。現在、Gumarontinib が肺間質性病変を引き起こす可能性を示唆する明確な証拠はない。

QTc 間隔延長：本治験では、治験薬に関連する QTc 延長（Grade3）が 3 例にのみみられた。治験期間中、QTc 間隔の延長により治験薬の用量が減量された患者は 1 例のみであり、QTc 間隔の延長により治験薬を中止した患者はおらず、これに関連する SAE の報告はない。

膵炎：84 名のうち 3 名が、臨床症状を伴うことなく、いずれも Grade1 又は 2 のアミラーゼとリパーゼ増加が報告された。治験期間中、臨床的に確認された膵炎の報告はない。

- 治験薬投与に関連する臨床検査値の異常又はその他の安全性検査の異常は認められなかった。
- GLORY 第II相試験に登録された 10 名の日本人患者の安全性データの解析に基づいて、一般的な TRAE には浮腫、悪心、頭痛等があり、ほとんどの患者は忍容性があり、休薬及び/又は減量によって管理可能であった。日本人以外の患者と同様の安全性特性が認められ、日本人患者において追加の安全性に関連する懸念は確認されなかった。

以上のとおり、Gumarontinib 300 mg を 1 日 1 回単剤投与した場合、*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 患者に対する忍容性は概ね良好であった。報告された有害事象は明確に特徴付けられるものであり、MET 阻害剤及び類似薬によく見られる事象であった。それらの有害事象のほとんどは用量調整及び/又は対症療法により軽快しており、管理可能な安全性が認められた。全体として、Gumarontinib の適応となる集団に対する 300 mg 1 日 1 回単剤投与は、忍容可能であると考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

NSCLC は、肺癌全体の約 80～90%を占めている（Planchard D et al. 2018）。2020 年には約 221 万人の新規症例が発症すると予測され、がん関連死の主な原因であり（すべての新規がん症例の 18%を占める）、180 万人以上が肺癌で死亡した（Sung H et al. 2021）。NSCLC 患者における *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の頻度は、日本人と外国人で同程度（2～4%）であることから、国内の *MET* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は、多くても約 6000 名と推定される（厚生労働省.令和 2 年（2020）患者調査の概況、澤端章好 et al. 2010, Schrock A B et al. 2016, Frampton G M et al. 2015, Cancer Genome Atlas Research N 2014, Saito M et al. 2016）。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異は、既知のドライバー遺伝子（EGFR、KRAS、HER2 変異及び ALK、ROS1、RET 再配列）とめったに共存せず、NSCLC の重要な発癌ドライバーの 1 つである（Frampton G M et al. 2015）。EGFR、KRAS 変異、又は ALK 再配列を有する患者と比較して、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者は一般的に高齢で（年齢の中央値、72 歳）、MET の変化を有する腫瘍は、急速な成長、浸潤、再発、転移を特徴とし、予後不良を伴うことが多い（Awad M M et al. 2019, Vuong H G et al. 2018, Pasquini G et al. 2018, Maneenil K et al. 2018）。

2.5.6.1.2 現行の治療

化学療法に対する奏効期間は通常短く、重大な毒性（血液学的及び胃腸毒性等）を伴うため、進行性 NSCLC のほとんどの高齢患者は化学療法を受けられない（Awad M M et al. 2019, Vuong H G et al. 2018, Davidoff A J et al. 2010）。さらに、試験では、カルボプラチン/パクリタキセルとベバシズマブの併用は、カルボプラチン/パクリタキセルと比較して高齢患者の生存率を改善しないことが示されている（Langer C J et al. 2016, Zhu J et al. 2012）。局所進行性又は転移性 NSCLC の一次治療におけるプラチナ 2 剤併用化学療法の PFS 中央値は 5～7 ヵ月、OS は 10～16 ヵ月（Scagliotti G V et al. 2008, Ciuleanu T et al. 2009, Ettinger D S et al. 2010, Paz-Ares L et al. 2012）であり、二次以

降の（フォローアップ）治療では、化学療法薬は進行性 NSCLC 患者の生存率を改善する有効性が非常に限られている。PFS の中央値はわずか 2.9 ヵ月、mOS は 7.9～8.3 ヵ月、ORR は 8.8～9.1%である（Hanna N et al. 2004）。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する患者は、免疫療法に対する応答が限られており、ORR は 16～17%で、PFS の中央値は 1.9～3.4 ヵ月である。PD-L1 発現が高い患者の場合、奏効率の上昇は見られなかったことから、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者は、免疫療法に感受性がない（Sabari J K et al. 2018, Mazieres J et al. 2019）。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する転移性 NSCLC 患者は、MET 阻害剤治療を受けていない場合、OS の中央値はわずか 8.1 ヵ月である（Awad M M et al. 2019）。

国内の診療ガイドライン（2021 年度肺癌診療ガイドライン：日本肺癌学会及び日本癌治療学会）では、切除不能なIII期の進行・再発の NSCLC に対してはプラチナ製剤と第三世代以降の細胞傷害性抗癌薬の併用治療が推奨されている。IV期の切除不能な進行・転移の NSCLC のドライバー遺伝子変異/転座陽性例に対しては、キナーゼ阻害剤を細胞傷害性抗癌剤より優先して投与することが推奨されている。また、*MET* 遺伝子変異陽性例に対しては，テポチニブとカプマチニブのいずれかの単剤療法について、エビデンスの強さは C（弱）で、総合的評価では行うよう強く推奨できると記載されている（肺癌診療ガイドライン）。

テポチニブとカプマチニブは、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者の治療薬として、2020 年に日本での販売が承認された。

MET 阻害剤が *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に有効性が明確に示されている。

2.5.6.2 ベネフィット

外科的切除又は根治的放射線療法及び化学療法を受けることができない局所進行性又は転移性 NSCLC 患者に対して、現在の薬物化学療法のベネフィットは比較的限定的であり、標準治療が治療不成功に終わった後は、フォローアップ治療の選択肢が少なく、治癒効果が低く、有害な副作

用があり、全体的な予後が不良となるため、患者に対する緊急の臨床ニーズが存在する。

MET 阻害剤は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に有効性を示す。Gumarontinib は、Haihe Biopharma 社が全世界での権利を有し、経口投与が可能な高度に選択的で強力な MET 阻害剤であり、臨床推奨用量は 300 mg QD である。提案する適応症は、切除不能な進行性又は再発性の *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に対する Gumarontinib の単剤投与である。現在進行中の SCC244-108（GLORY）試験の第 II 相では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者における Gumarontinib の有効性、安全性、忍容性、PK を評価した。

本試験では、中央検査機関での検査により *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された 79 名の患者が登録され、主に高腫瘍病期・高腫瘍負荷の高齢患者が EAS に含まれた。本試験に登録された集団の主な特徴（年齢、性別、病理組織型、ECOG PS スコア、喫煙状況等）は、その他の MET 阻害剤（カプマチニブ、テポチニブ、Savolitinib を含む）の重要な臨床試験における集団と同様であった。

有効性データでは、化学療法に適さない、又は十分な情報に基づいて化学療法を拒否し、又は過去一次～二次の全身療法の治療不成功患者において、Gumarontinib 単剤療法の有意な有効性を示し、BIRC 評価で、評価可能患者の 79 名の中 52 名が PR（過去の治療ラインの差別化なし）、ORR は 65.8%（95%CI：54.3, 76.1）であり、未治療及び既治療被験者の ORR は、それぞれ 70.5%（95%CI : 54.8, 83.2）及び 60.0%（95%CI : 42.1, 76.1）で、BIRC によって評価された ORR の 95%CI の下限も 30%を超えた。日本ですでに販売されている類似薬であるカプマチニブとテポチニブの重要な臨床試験の ORR は、未治療被験者でそれぞれ 67.9%と 39.5%であった。既治療被験者では、カプマチニブとテポチニブの重要な臨床試験の ORR の結果はそれぞれ 40.6%と 44.6%であった（タブレクタ錠 150mg, 同錠 200mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要、テプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要）。Gumarontinib の ORR は、未治療被験者と既治療被験者の両方で、カプマチニブやテポチニブより数値的に高かった。

持続的な抗腫瘍反応によって達成された高い ORR は、Gumarontinib の有効性をさらに裏付けて

いる。EAS で BIRC によって評価された全集団の DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI：6.3, NE）であり、PR と評価された 52 名のうち 22 名（15 名が未治療、7 名が既治療）で持続した抗腫瘍効果を示した。未治療例の DoR 中央値は 15.0 ヵ月（95%CI：6.3, NE）、既治療例の DoR 中央値は 8.2 ヵ月（95%CI：5.1, NE）であった。治験責任医師が評価した DoR の中央値は 12.4 ヵ月（95%CI：8.2, 20.6）、未治療例の DoR 中央値は 13.2 ヵ月（95%CI：6.5, NE）、既治療例の DoR 中央値は 8.3 ヵ月（95%CI：4.6, NE）であった。被験者の追跡期間が 12 ヵ月を超えた場合、BIRC と治験責任医師が評価した DoR はいずれも、未治療例と既治療例における Gumarontinib による持続性の高い抗腫瘍作用を反映しており、長期生存につながっていると考えた。日本で既に販売されている類似薬を参考として、カプマチニブの主要な試験では、未治療例の DoR の中央値は 11.1 ヵ月であり、テポチニブの主要な試験では、未治療例の DoR の中央値は達成せずに、カプマチニブの既治療患者での DoR の中央値は 9.7 ヵ月であり、テポチニブの既治療患者での DoR の中央値は 12.4 ヵ月（二次治療）又は 9.9 ヵ月（三次以降の治療）であった（タブレクタ錠 150mg, 同錠 200mg CTD 2.7.3、テプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要）。これまでに認められた Gumarontinib の DoR と、カプマチニブとテポチニブの主要な試験で認められた DoR は、いずれも持続的であり、類似したものであった。

NSCLC 患者における腫瘍に奏効と肺癌関連症状及び生活の質（QOL）スコアの改善との間に統計的に有意な関係が報告されており、腫瘍に奏効の患者のうち、症状の改善がみられる割合が極めて高く、腫瘍病変の縮小と同時に呼吸困難や精神うつ等の肺癌一般症状も改善した（Ito Y et al. 2022, Kris M G et al. 2003, Bezjak A et al. 2006）。Gumarontinib は、局所進行性又は転移性 NSCLC 患者において高い客観的奏効率を示し、抗腫瘍効果の発現が早く、BIRC が評価した全体集団の TTR は 1.8±1.07 ヵ月（平均±標準偏差、中央値 1.4）、すなわち初回投与後の腫瘍評価で奏効反応が得られた。未治療患者の TTR は 1.8±1.27 ヵ月（中央値 1.4）、既治療患者の TTR は 1.7±0.73 ヵ月（中央値 1.4）であった。治験責任医師によって評価された TTR 中央値は、BIRC によって評価された結果とほぼ一致した。また、Gumarontinib は、未治療例と既治療例のいずれにも持続的な抗腫瘍作用を示したことから、Gumarontinib は、肺癌関連の症状と生活の質を改善することが期待され

る。

Gumarontinib は、ベースライン時に脳転移を有する患者にも有効性を示した。EAS のベースラインで脳転移を有する評価可能な 13 名中 11 名で PR が確認され（BIRC の評価）、ORR は 84.6%（95%CI : 54.6, 98.1）であった。このうち 5 名は、ベースライン時に治験責任医師の評価により標的として選択された脳転移があり、投与後に測定を行い、標的病変の最長径のデータから、投与後にすべての脳転移標的病変で 30%以上の縮小を示した。

GLORY 第II相試験では、合計 10 名の日本人患者が登録され、症例数は限られているが、日本人集団における客観的奏効率の割合は依然として高く、持続的な抗腫瘍作用がある。全体として、日本人集団における Gumarontinib の有効性は、全体集団の有効性と基本的に同じであった。

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 患者では、Gumarontinib と化学療法や免疫療法等の既存の標準治療と比較して、Gumarontinib は客観的奏効率を改善し、持続的な臨床効果を有していた。

同時に、Gumarontinib は、簡便な投与回数（1 日 1 回）、注意が必要な併用薬の制限の少なさ等、優れた臨床薬理学的特性を備えている。ヒト PK の結果は、Gumarontinib の半減期が長く、1 日 1 回の投与に適していることを示している。1 日量が 200 mg 以上に達すると、がん患者における Gumarontinib の薬物曝露は目標の治療曝露に達し、薬物の最低血中濃度は同様の標的薬物よりも高くなり、c-MET 経路を持続的に阻害することが可能である Gumarontinib は、テポチニブやカプマチニブよりも臨床現場での薬物間相互作用のリスクが低い可能性がある。Gumarontinib の約 74%が薬物の未変化体の形で糞中に排泄され、5%未満が CYP3A によって代謝される。Gumarontinib は P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、OAT1、OAT3、OCT2 トランスポーターの基質ではない。CYP450 代謝酵素及び複数のトランスポーターの阻害剤又は誘導剤である薬物は、臨床用量で Gumarontinib と相互作用せず、その曝露に臨床的に有意な影響を与えることはないことが示唆された。さらに、Gumarontinib は CYP450 代謝酵素又はほとんどのトランスポーターの相互作用薬ではなく、臨床的に適切な濃度の Gumarontinib がほとんどの CYP450 代謝酵素又はトランスポーター（P-gp、BCRP、OAT、OAT、OCT2）の基質として作用す

る薬剤と相互作用する可能性は低いことが示唆された。

高度に選択的な阻害剤である Gumarontinib は、マルチターゲット阻害剤で起こりうる標的外の毒性を回避し、カプマチニブ、テポチニブ、Savolitinib と同様の安全性プロファイルを有していると考える。Gumarontinib で報告された有害事象の種類と発現率は、全体として既に市販されているこれらの類似薬と同様であった。また、Gumarontinib の試験では、現時点までにアナフィラキシーや急性膵炎等の重篤な有害事象は報告されていない。また、静脈内投与が必要な化学療法剤と比較すると、Gumarontinib は簡便な投与方法でより優れた安全性プロファイルが示されている。

Gumarontinib の優れた有効性、安全性、忍容性における特徴は、この重篤でまれな疾患に対して大きな利益をもたらすものと期待される。

2.5.6.3 リスク

上記の安全性データに基づくと、Gumarontinib の最も一般的な TRAE には、浮腫、低アルブミン血症、頭痛、食欲減退、悪心が含まれる。少なくとも 1 つの Grade3 以上の TRAE が 53.6%の患者で発現し、最も一般的な Grade3 以上の TRAE は浮腫（21.4%）であった。34.5%が TRAE のために中止され、36.9%が TRAE のために減量され、8.3%が TRAE のために投与中止された。

Gumarontinib の製品特性、前臨床試験結果、臨床試験データ及び類似化合物の臨床試験データに基づいて、臨床試験において Gumarontinib の特別な懸念のある安全性の問題（安全性リスクと有害事象を含む）としては、肝毒性、血液毒性、QTc 延長、腎不全、間質性肺疾患、膵炎、中枢神経系症状、浮腫、胃腸障害、頭痛を収集・分析した結果、Gumarontinib の重要な特定されたリスクは肝機能障害、体液貯留であり、重要な潜在的リスクは間質性肺疾患、QT 間隔延長、胚・胎児毒性である。

Gumarontinib でみられた TRAE の種類は、類似製品であるカプマチニブとテポチニブでみられたものと基本的に同様であり、治験薬投与に関連する有害事象又は副作用の最も一般的な種類には浮腫、食欲減退、悪心、嘔吐が含まれ、その他の治験薬投与に関連する主な有害事象又は副作用は基本的に同様であった。類似薬と比較すると、Gumarontinib に関連する最も多くみられた有

害事象は浮腫であるが、浮腫の発現メカニズムは完全には解明されておらず、減量又は休薬、及び利尿薬及び他の対症療法により管理可能であることから、ほとんどの患者は忍容可能であり、浮腫による永久的な中止の発現率は低かった。頭痛は Gumarontinib の比較的多くみられる有害事象であり、ほとんどは軽度から中等度であり、頭痛による減量又は休薬の発現率は低く、ほとんどは対症療法後に完全に回復がみられた。Gumarontinib の消化器症状の有害事象の発現率は類似薬のそれよりも低い。低アルブミン血症も Gumarontinib の比較的一般的な有害事象であり、そのほとんどは軽度から中等度であり、メカニズムはまだ不明で、減量又は治療の中止によって管理可能であり、低アルブミン血症による永久的な中止例はなかった。臨床検査値異常について、Gumarontinib で報告された低アルブミン血症の発現率は類似薬と同等であり、Gumarontinib で報告された血中クレアチニン増加の発現率はカプマチニブ及びテポチニブよりも低かった。Gumarontinib での重篤な肝障害の発現率は低く、Grade3 以上の ALT 又は AST 増加の発現率は 2%未満、Gumarontinib での治験薬に関連した発熱の発現率は低く、治験薬に関連したアレルギー反応も報告されていない。

以上より、*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 患者において、Gumarontinib は許容範囲内で制御可能な安全性を備えている。報告された有害事象は十分に特徴付けられ、休薬及び/又は投与量調整によって管理でき、通常は可逆的であった。市販されている類似薬の安全性プロファイルは同等である。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MET 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC の予後は不良で、生命を脅かす重篤な疾患である。さらに、当該疾患は高齢者の罹患が多く、患者への負担の大きな治療の実施には注意を要する等、治療が容易でない。このような明らかなアンメットニーズが存在する状況下で、Gumarontinib 300 mg QD 投与により治療ラインによらず *MET* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者に対し一貫して高い奏効率が早期に得られ、持続したことは臨床的意義が高いと考えられる。

Gumarontinib の重要な臨床第II相登録試験の有効性データでは、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッ

ピング変異を有する NSCLC 患者において、速効性（TTR の中央値 1.4 ヵ月）と高い有効性を示し、全体集団（ORR 65.8%）や未治療例と既治療例（未治療集団の ORR 70.5%、既治療集団の ORR 60.0%）ともに優れた持続的有効性と、優れた脳転移での有効性が示された。Gumarontinib で発現した治験薬に関連した有害事象の種類は、類似薬であるカプマチニブ及びテポチニブでみられた副作用の種類と基本的に一致しており、治験薬に関連する有害事象又は副作用で最も多くみられたものとしては浮腫、食欲減退、悪心が含まれる。

Gumarontinib は日本人患者でも高い有効性を示し、持続的な抗腫瘍作用の奏効がみられた。安全性については、日本人に特有の安全性に関する懸念はなかった。

全体として、Gumarontinib の有害事象の全体的な発現率と有害事象の種類は類似薬と同様であり、安全性リスクは制御可能であり、市販されている類似薬の安全性と同様と考えた。静脈内化学療法と比較して、本剤はより優れた安全性特性と利便性があると考えた。

以上のデータから、*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に対する Gumarontinib 単剤療法により、Gumarontinib は明確なベネフィット・リスクでの優位性を示し、命を脅かすこの疾患に対して、Gumarontinib が新たな選択肢となることを裏付けると考えた。

2.5.7 参考文献

Awad M M, Leonardi G C, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis[J]. Lung Cancer, 2019, 133: 96-102.

Bezjak 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.

Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma[J]. Nature, 2014, 511(7511): 543-550.

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.

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.

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.

Drilon A. MET Exon 14 Alterations in Lung Cancer: Exon Skipping Extends Half-Life[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(12): 2832-2834.

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.

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): 850-859.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, et al. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(6): 713-720.

Scagliotti G V, Parikh P, Von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3543-3551.

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): 1493-1502.

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.

Vuong H G, Ho A T N, Altibi 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.

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.

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.

タブレクタ錠 150mg, 同錠 200mg CTD 2.7.3　臨床的有効性の概要
https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200624005/index.html

テプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要
https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200420001/index.html

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/20a/dl/kanja.pdf>[M].

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].

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].

澤端章好,淺村尚生,呉屋朝幸,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.