2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

目次 1
表目次 2
略語及び略号一覧 3
2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発過程の概要 5
2.7.1.1.2 分析法の概要 8
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験の要約 8
2.7.1.2.2 In vitro 溶出試験の要約 8
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 9
2.7.1.3.1 製剤製造場所及び錠剤タイプ変更前後の *in vitro* 溶出率の比較 9
2.7.1.3.2 添加剤供給元の変更前後にビーグルイヌにおける *in vitro* 溶出性と薬物動態の比較 10
2.7.1.3.3 工程再現性の評価 13
2.7.1.3.4 BA 又は BE 試験 14

表目次

表 2.7.1-1 治験薬と治験識別番号 6
表 2.7.1-2 代表的なロットの溶解結果 9
表 2.7.1-3 異なる製造場所及び異なる錠剤タイプの溶出率 10
表 2.7.1-4 異なる pH 溶媒における Gumarontinib 錠（添加剤供給元の変更前後） の溶出結果の比較 11
表 2.7.1-5 異なる pH 媒体における Gumarontinib 錠の溶出曲線の比較のまとめ（添加剤供給元の変更前後） 12
表 2.7.1-6 ビーグルイヌに Gumarontinib（添加剤供給元変更前後）を経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=8） 13
表 2.7.1-7 異なる pH 値での工程検証ロットの溶出結果 15

略語及び略号一覧

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）
AUC	Area under the drug concentration-time curve	血中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to time	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積.
$AUC_{0-\infty}$	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
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BCS	Biopharmaceutics classification system	生物薬剤学分類システム
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BED	Biologically Effective Dose	生物学的等価線量
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
CP	China Pharmacopoeia	中国薬局方
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
DOR	Duration of response	奏効期間
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
f1	Difference Factor	差分係数
f2	Similarity Factor	類似係数
HPMCP	Hydroxypropyl Methylcellulose Phthalate	ヒプロメロースフタル酸エステル
IND	Investigational New Drug Application	新薬臨床試験開始申請
JP	Japanese Pharmacopoeia	日本薬局方
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MRT	Mean Residence time	平均滞留時間
NMPA	National Medical Products Administration	中国国家薬品監督管理局
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
PK	pharmacokinetics	薬物動態
QD	Once-daily	1 日 1 回投与
RP2D	Recommended phase II dose	第 II 相推奨投与量
SDS	Sodium lauryl sulfate	ラウリル硫酸ナトリウム
SOP	Standard Operating Procedure	標準作業手順書
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TTR	Time to response	奏効までの期間
USP	United States Pharmacopoeia	米国薬局方

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程の概要

Gumarontinib は、高選択性と高薬理活性を示す経口の MET 阻害剤であり、Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司）が世界的な権利を有している。本剤は *in vitro* 及び *in vivo* 試験で優れた抗腫瘍活性を示し、*in vitro* での MET キナーゼ活性阻害効果は、クリゾチニブより優れており、カプマチニブと同等であった。最新の臨床データでは、MET 阻害剤の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する有効性が確認されている。Gumarontinib は難水溶性であり、BCSII に分類される。Gumarontinib の懸濁液をラットに投与したときのバイオアベイラビリティは非常に低く（5.5%）、Gumarontinib の懸濁液を用いて安全性と毒性動態を評価した試験では、*in vitro* での Gumarontinib の曝露量と用量の間に比例関係はなかった。製剤工程の商業的な実現可能性及び患者のコンプライアンスを考慮し、最終的には固体分散体可溶化技術を使用して溶解性、ひいてはバイオアベイラビリティが改善できたため、経口固形製剤である Gumarontinib 錠 50 mg の開発に至った。

原薬の物理的及び化学的性質と原材料及び副材料の互換性試験の結果に基づいて製剤設計を行った。すなわち、従来品である経口固形製剤用の添加剤を選択し、ロータリーエバポレーションによって固体分散体を調製し、製剤の溶解状況に基づき、溶解挙動及び *in vivo* の PK パラメータを指標とし、製剤の個体分散体を検討し、処方におけるポリマーの種類と投与量、界面活性剤の種類と量をスクリーニングして最適化した。次に、製剤の溶出挙動と *in vivo* PK パラメータを検討の指標として、錠剤処方の予備試験を実施した。さらに、[redacted]により[redacted]を調製し、工程に基づく要求事項を調整し、可塑剤の種類、固体分散画分のコポビドン（VA64）の量、コロイド状シリカの量、結合剤の種類、崩壊剤の種類・量についてスクリーニング・検討し、最終的な最適処方を決定した。

経口固形製剤 Gumarontinib 錠の組成は、一錠あたり、原薬を 50 mg、添加剤として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（VA64）、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、三二酸化鉄を含む。これらの添加剤は、すべて経口固形製剤用途として従来用いられている。この錠剤は臨床試験で使用されており、主要な臨床試験中に製剤の処方や製造工程において大きな変更は行っていない。

治験薬と治験識別番号については、表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 治験薬と治験識別番号

試験番号	目的	対象	薬剤	用法・用量	ロット	被験者数
SCC244-101 （中国）	**第 Ia 相** **主要目的：**最大耐用量、生物学的に有効な用量、第 Ib 相試験の推奨用量 **副次的目的：**安全性と忍容性、予備的な有効性、Gumarontinib とその代謝産物の PK プロファイル **第 Ib 相** **主要目的：**ORR、SYK タンパク質の発現と有効性の関連性を検討する **副次的目的：**DOR、DCR、TTR、PFS、1 年の OS 率、安全性と忍容性、Gumarontinib とその代謝物の PK プロファイル	第 Ia 相：現在の標準治療が無効又は再発した局所進行性又は転移性 NSCLC の患者 第 Ib 相：特定の c-MET 変異を伴う局所進行性又は転移性 NSCLC の患者	Gumarontinib	Gumarontinib 第 Ia 相：100 mg QD/ 200 mg QD/ 300 mg QD/ 400 mg QD、経口投与 第 Ib 相：300 mg QD、経口投与	1708FP2078-01 （50 mg スコアリング錠） B140A11801D B140A11802D B140A31901D B140A32001D B140B12001D B140B12002D B140B12003D B140B12101D B140B12102D B140B12103D B140B12104D	第 Ia 相：19 名 第 Ib 相：~90 名
SCC244-102 （日本）	**主要目的：** 日本人患者における医薬品の安全性プロファイル（DLT を含む）及び PK プロファイルの検討 **副次的目的：** 日本人患者における薬物の予備的有効性の検討	組織学的または細胞学的に進行性固形癌と診断され、標準療法に無効又は不適な患者		Gumarontinib 200 mg QD/ 300 mg QD、経口投与	B140A11802D B140A31901D B140A32001D B140B12001D	7 名
SCC244-104 （中国）	**第 Ia 相** **主要目的：**安全性、忍容性、MTD/BED、第 II 相試験の推奨用量 **副次的目的：**予備的有効性 **第 Ib 相** **主要目的：**有効性 **副次的目的：**その他の有効性、安全性と忍容性、PK プロファイル	MET 変異を有する標準治療が無効又は無効の進行性固形腫瘍の患者		Gumarontinib 第 Ia 相：25 mg QD/ 50 mg QD/ 100 mg QD/ 200 mg QD/ 250 mg QD/ 300 mg QD、経口投与 第 Ib 相：200 mg QD/ 300 mg QD、経口投与	1707FP2055-01 （50 mg スコアリング錠） B140A11801D B140A31901D B140A32001D B140B12001D B140B12002D B140B12003D B140B12101D B140B12102D B140B12103D	第 Ia 相：24 名 第 Ib 相： ~195 名と~15-30 名で、2 つのコホート
SCC244-106 （中国）	**主要目的：**中国人の健康な男性被験者における Gumarontinib の単回経口投与の PK プロファイルに対する食物の影響 **副次的目的：**中国人の健康な男性被験者における Gumarontinib の単回経口投与の安全性に対する食物の影響	健康成人男性		Gumarontinib 300 mg、単回、経口投与	B140A31901D B140A32001D	18 名

表 2.7.1-1 治験薬と治験識別番号（続き）

試験番号	目的	対象	薬剤	用法・用量	ロット	被験者数
SCC244-107（中国）	主要目的：1）[^{14}C]Gumarontinib を経口投与した後の排泄物中の総放射能を定量的に分析し、ヒトの放射能排泄速度と主な排泄経路に関するデータ取得 2）[^{14}C]Gumarontinib の単回経口投与後の全血及び血漿中の分布と血漿中の総放射能の薬物動態 3）主要な生体内変化経路及び主要な代謝産物の測定（総放射能 AUC の 10%に近いか、又はそれを超える）4）Gumarontinib 及び血漿中のその代謝物（該当する場合）の PK プロファイル 副次的目的：安全性	健康成人男性	[^{14}C]Gumarontinib（50 mg/16.6 μCi/錠剤、6 錠/ボトル）、ロット番号 20210810、化学的純度と放射化学的純度はそれぞれ 99.99%と 99.81%、比放射能は 0.326 μCi/mg（Gumarontinib として計算）	[^{14}C]Gumarontinib 300 mg/約 100 μCi、単回、経口投与	20210810	6 名
SCC244-108（中国） SCC244-108（日本）	**第 Ib 相** 主要目的：忍容性、安全性 副次的目的：予備的な有効性、Gumarontinib の集団 PK プロファイル **第 II 相** 主要目的：ORR の確認（BIRC 評価） 副次的目的：治験責任医師が判断した ORR、DOR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月の PFS 率（BIRC 及び治験責任医師の評価）、OS、安全性、忍容性、母集団の PK プロファイル	第 Ib 相：MET 変化を伴う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又は転移性 NSCLC 患者	Gumarontinib	Gumarontinib 200 mg QD/300 mg QD、経口投与	B140A11801D B140A11802D B140A31901D B140A32001D B140B12001D B140B12002D B140B12003D B140B12102D B140B12103D B140B12104D B140A31901D B140B12001D B140B12101D B140B12103D	第 Ib 相：~90 名 第 II 相：126 名
SCC244-203（中国）	**第 Ib 相の用量漸増** 主要目的：忍容性、安全性、RP2D 副次的目的：予備的な有効性 **第 Ib 相の用量拡大** 主要目的：有効性 副次的目的：その他の有効性、安全性、PK プロファイル **第 II 相** 主要目的：有効性 副次的目的：その他の有効性、安全性、忍容性	EGFR 変異を有し、これまでの第 1、第 2、第 3 世代の EGFR TKI 治療に対して後天的に抵抗性を示し、MET 増幅が認められる局所進行又は転移性 NSCLC の患者		Gumarontinib+オシメルチニブ錠： 第 Ib 相：200 mg + 80 mg QD、300 mg + 80 mg QD、経口投与 第 II 相：300 mg + 80 mg QD、経口投与	B140A11802D B140A31901D B140A32001D B140B12001D B140B12002D B140B12103D B140B12101D	第 Ib 相（用量漸増）：6～12 名 第 Ib 相（用量拡大）：~20 名 第 II 相：実施していない

2.7.1.1.2 分析法の概要

・*In vitro* 溶出試験

Gumarontinib 錠の *in vitro* 溶出法は JP<6.10>（パドル法）により、溶出液を 1%SDS-pH6.8 リン酸緩衝液 1000 mL、回転速度を 75 rpm、時間は 30 分として行った。

・添加剤供給元の変更前後での非臨床薬物動態試験

犬の血漿中の Gumarontinib 濃度の測定は、バリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析計（LC-MS/MS）法により行った。分析法の線形範囲は 3.00～1000 ng/mL であった。分析法に関する精度等の指標は、「[redacted]）」の生物学的試料の測定に関する標準操作手順の要件を満たしている。それぞれの分析法の精度、真度、感度はバリデートされており、分析手順に適合していると判断した。詳細な方法及び方法のバリデーション報告書は、M4.2.2 薬物動態レポートの「HPLC-MS/MS によるビーグルイヌ血漿中の SCC244 濃度測定のための分析法バリデーション報告書」に記載した（M4.2.2.1-6）。

・臨床薬物動態試験

血漿中 Gumarontinib 濃度はバリデートした LC-MS/MS 法と薬物動態試験により決定した。実施されたすべての試験手順は、中国国家薬品監督管理局（NMPA）、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインに従った。試験の実施は、各中央検査機関[redacted]（[redacted]）、[redacted]（[redacted]）の標準操作手順書（SOP）に従った。薬物動態試験での血漿サンプルの事前処理では、タンパク沈殿法を使用した。内部標準品 D6-SCC244 を試験試料に添加し、有機溶媒で抽出し、LC-MS/MS で分析した。Gumarontinib は 5～4000 ng/mL の濃度範囲で良好な直線性を示した。また、Gumarontinib の定量下限は 5 ng/mL であった。Gumarontinib の濃度は標準曲線法により測定した。対応する分析法の精度、真度、感度が確認され、分析に適合していると判断された。分析法の詳細については、M5.3.1.4 ヒトの試験における生物学的分析及び分析法に関する報告書を参照する。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 バイオアベイラビリティ試験の要約

Gumarontinib の臨床試験において、生物学的利用率（BA）試験は実施されていないため、これに該当しない。

2.7.1.2.2 In vitro 溶出試験の要約

溶出試験は、消化管における経口固形製剤の崩壊・溶解をシミュレーションすることができるため、製剤の品質を評価・管理するための重要な指標となる。初回の IND 申請資料提出時、溶出方式は JP<6.10>（パドル法）とし、溶出液は 5%SDS-pH6.8、リン酸緩衝液 1000 mL、回転速度は

50 rpm、時間は 45 分とした。最初の溶解方法ではある程度の識別力はあったが、製剤製造工程を最適化した後、全体的に溶解が速くなり、SDS 使用量が多くなった。そのため、Gumarontinib 錠の溶解方法をさらに最適化し、最適化された溶解方法は JP<6.10>（パドル法）、溶解液 1%SDS-pH6.8 リン酸緩衝液 1000 mL、速度 75 rpm、30 分とした。具体的なブリッジング試験は、M3.2.P.5.4 に示した。各試験で使用した代表的なロットの溶解試験の結果を表 2.7.1-2 に示した。

表 2.7.1-2 代表的なロットの溶解結果

製剤のロット番号	製造場所	剤形	条件	収集時間 溶解度%
150503	[redacted]	錠剤	5%SDS-pH6.8 リン酸緩衝液 1000 mL パドル法 50 rpm	45 分：90.3%
150504				45 分：90.4%
150505				45 分：92.4%
1707FP2055-01				45 分：98%
1712FP2436-01				45 分：92%
B140A11801D				45 分：103%
B140A11802D				45 分：101%
B140A31901D				45 分：105%
B140A32001D				45 分：102%
B140B12001D				45 分：98%
B140B12002D				45 分：104%
B140B12003D			1%SDS-pH6.8 リン酸緩衝液 1000 mL パドル法 75 rpm	30 分：99%
B140B12101D				30 分：99%
B140B12102D				30 分：97%
B140B12103D				30 分：92%
B140B12104D				30 分：95%
B140B12201D				30 分：95%
B140B12202D				30 分：97%

Source: M3.2.P.5.4 Table 3.2.P.5.4.2-2~ Table 3.2.P.5.4.2-4

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験を通じて、使用した製剤に重要な変更はなく、臨床試験の進行につれて、製造場所、錠剤形状や添加剤の供給元を変更したが、製品の品質に影響を与えるものではなかったことを確認している。

2.7.1.3.1 製剤製造場所及び錠剤タイプ変更前後の *in vitro* 溶出率の比較

本薬の初回の治験薬製造場所は [redacted]（製造バッチ番号：1707FP2055-01、包装ロット番号：1708FP2078-01 及び 1712FP2436-01）であり、錠剤型は 18 × 8 mm の楕円形の割線入り錠剤で、中国にて最初に IND 申請した剤型と同じである（初期の臨床用量漸増試験で使用され、主要な臨床試験では使用されていない）。2 回目の治験薬製造の前に、製造バッチのサイズ拡大に応じて、20[redacted] 年に製造場所を [redacted]（[redacted]）に変更した。同時に、臨床試験戦略に従って、治験薬の、錠剤型を 17.2 × 7.2 mm とした錠

剤（割線を除去）に変更して製造した。変更前後の *in vitro* 溶出率を比較したところ、変更後のバッチの溶出率が少し向上したが、有意差は認められなかった。すべての品質基準（45 分間で表示量の 80%以上）に適合したことから、最終的に臨床試験に適用した。溶出率の結果を表 2.7.1 -3 に示す。

表 2.7.1-3 異なる製造場所及び異なる錠剤タイプの溶出率

製剤のロット番号	製造場所	錠剤タイプ	条件	試験時間：溶解度%の平均値（範囲）n=6
1708FP2078-01	[redacted]	18 × 8 mm 楕円形状（割線入り）	5%SDS-pH6.8 リン酸緩衝液 1000 mL パドル法 50 rpm	45 分：98%（96%~99%）
1712FP2436-01				45 分：92%（89%~95%）
B140A11801D	[redacted]	17.2 × 7.2 mm の楕円形状（割線なし）		45 分：103%（101%~107%）
B140A11802D				45 分：101%（100%~103%）

Source: M3.2.P.2.3 Table 3.2.P.2.3-17

2.7.1.3.2 添加剤供給元の変更前後にビーグルイヌにおける *in vitro* 溶出性と薬物動態の比較

Gumarontinib 錠の添加剤（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）の最初の供給元は、中国薬局方（CP）の基準は満たしたが、海外の申請要件を満たしていなかった。このため、この製品の申請戦略と合わせて供給元を変更し、CP、USP、JP 規格を満たしている同じ品種及びグレードの供給元を選択し、申請規制の要件を満たすこととした。[redacted]（[redacted]）で Gumarontinib の原材料と添加剤の適合性試験、製造工程の比較、製品の品質比較、安定性試験、ビーグルイヌにおける生体内薬物動態試験を実施した。その結果、添加剤の供給元変更に関して、製品の品質に影響はなかった。

（1）pH 媒体変更前後での溶出比較

異なる pH 媒体を用いて検討した添加剤に関する供給元の変更前後の試料に関する溶解結果及び溶解曲線のまとめを表 2.7.1-4～5 に示した。その結果、Gumarontinib 錠の B140A32001D（変更前）と B140B12001D（変更後）の試料の溶出曲線は、pH が異なる溶出媒体（f1<15、f2>50）でも同様の溶解プロファイルを得た。以上より、Gumarontinib 錠における添加剤供給元の変更においても、その前後での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。

表 2.7.1-4 異なる pH 溶媒における Gumarontinib 錠（添加剤供給元の変更前後）の溶出結果の比較

時間	溶出率（%）（n=12）							
	pH6.8+5% SDS		pH4.0+5% SDS		pH1.2+5% SDS		水+5% SDS	
ロット番号	B140A32001D	B140B12001D	B140A32001D	B140B12001D	B140A32001D	B140B12001D	B140A32001D	B140B12001D
5 分	61	63	15	20	23	25	36	42
10 分	83	81	30	34	37	36	67	70
15 分	90	85	38	39	41	42	81	81
30 分	97	93	51	53	57	54	95	90
45 分	99	94	60	59	65	61	97	93
60 分	98	95	66	65	68	67	98	94
90 分	98	97	75	72	77	74	100	95
f1 値	15 分間の溶出率は85%以上であり、溶出曲線も同様であるため、f1 値と f2 値を計算する必要はない。		5		4		5	
f2 値			76		79		68	

Source: M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-31~ 3.2.P.2.2-34

表 2.7.1-5 異なる pH 媒体における Gumarontinib 錠の溶出曲線の比較のまとめ（添加剤供給元の変更前後）

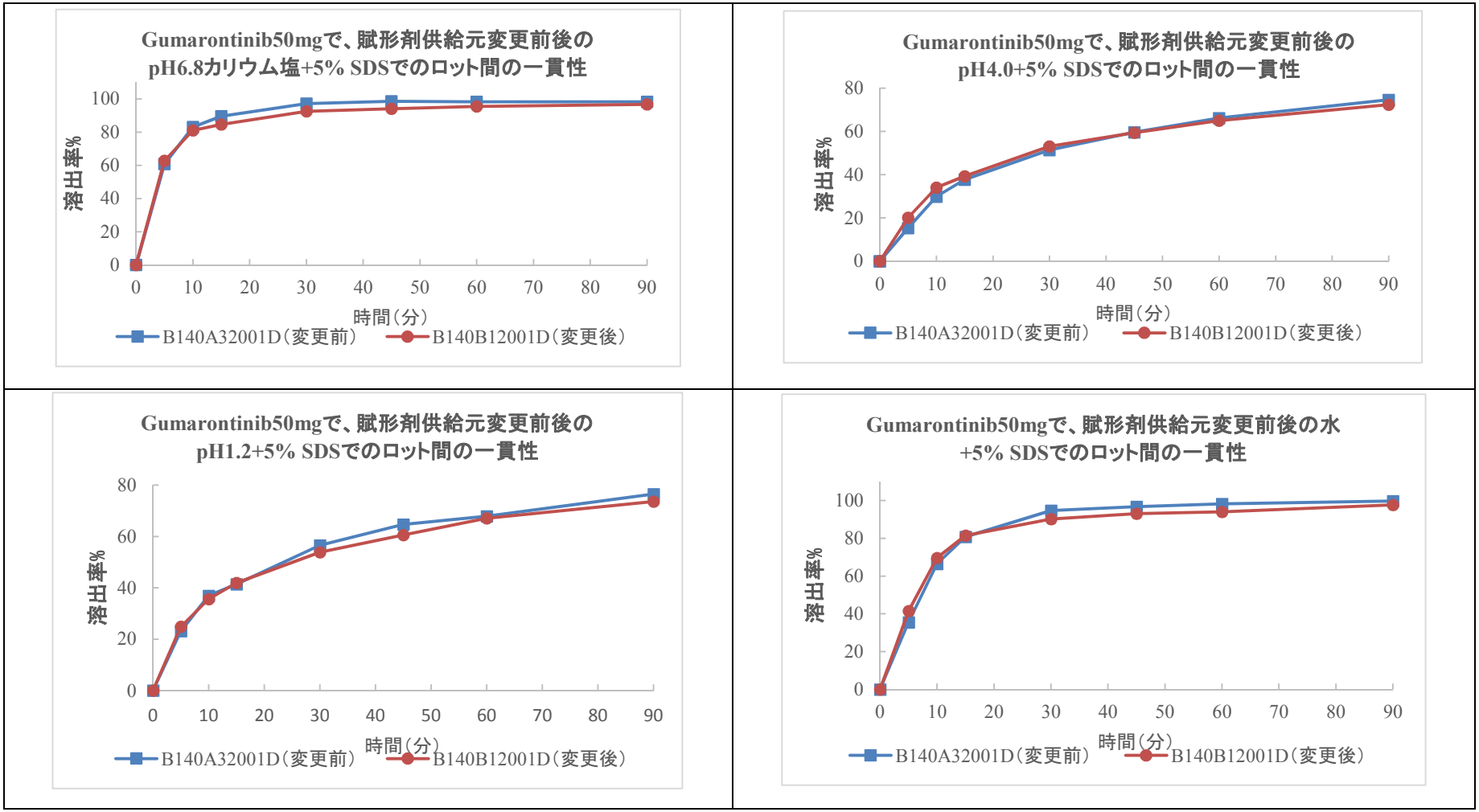


表 2.7.1-5 のデータに基づき作成

（2）変更前後でのビーグルイヌにおける薬物動態の比較

8 匹のビーグルイヌを 2 群に分け、2 サイクルのクロスオーバーデザイン法を適用した。ウォッシュアウト期間は 7 日間とした。ビーグルイヌ群に Gumarontinib 錠 50 mg の 2 バッチ（B140A31901D ロット（添加剤供給元変更前）及びロット 140B12001D（添加剤供給元変更後））をそれぞれ空腹時経口投与し、異なる時点で採血し、血漿検体を調整した。LC-MS/MS 法により、血漿中 Gumarontinib の濃度を測定し、薬物動態パラメータを計算した。薬物動態パラメータの比較については、表 2.7.1-6 に示す。その結果、Gumarontinib 錠の添加剤製造工場の変更前後の各 50 mg 錠をビーグルイヌに経口投与したとき、Gumarontinib の T_{max} は、それぞれ 5 時間と 3.5 時間であった。ロット 140B12001D（添加剤供給元変更後）の製剤投与後の最高血中濃度（C_{max}）は、B140A31901D ロット（添加剤供給元変更前）の製剤群の 94.3%であり、相対バイオアベイラビリティは 107.2%であった。Gumarontinib の薬物動態パラメータ T_{max}、C_{max}、AUC、MRT、$t_{1/2}$ は、2 つのロット間で有意差はみられなかった（P>0.05）。

表 2.7.1-6 ビーグルイヌに Gumarontinib（添加剤供給元変更前後）を経口投与後の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差、n=8）

薬物動態パラメータ	添加剤供給元の変更前（ロット No.B140A31901D）	添加剤供給元の変更後（ロット番号 140B12001D）
T_{max} (h)*	5.0 (0.5-6.0)	3.5 (2.0-6.0)
C_{max} (ng/mL)	318 ± 38	342 ± 165
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	3250 ± 754	3830 ± 1920
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	3550 ± 548	4322 ± 2061
MRT (h)	11.5 ± 1.4	11.2 ± 2.0
$t_{1/2}$ (h)	8.22 ± 0.65	8.15 ± 1.35
C_{max} 比値（%）**	/	94.3
F (%)**	/	107.2

*：T_{max} パラメータは中央値（範囲）である。
**：幾何平均比、ロット 140B12001D/B140A31901D
Source: M3.2.P.2.2 Table 3.2.P.2.2-38

以上、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。

2.7.1.3.3 工程再現性の評価

Gumarontinib の工程バリデーションに関し、バッチ試料（ロット番号：B140B12003D、B140B12101D、B140B12102D）の溶解挙動を、異なる pH の溶媒によって検討することにより、Gumarontinib の溶解挙動の一貫性と工程再現性を総合的に評価した。pH 値の異なる溶媒は次のも

のを含む。（a）pH6.8 +1%SDS リン酸緩衝液 1000 mL（承認申請時に提案する放出溶出法）（b）pH4.0+1%SDS 酢酸緩衝液 1000 mL（c）pH1.2 +1%SDS 塩酸 1000 mL（d）水 +1%SDS 1000 mL。サンプリングは 5 分、10 分、15 分、30 分、45 分、60 分、90 分で行い、回転速度は 75 rpm、温度は 37℃ であった（表 2.7.1 -7 参照）。その結果、Gumarontinib のロット B140B12101D、B140B12102D、B140B12003D の f1 はいずれも<15 であり、f2 はいずれも>50 であった。pH の異なる溶媒において、3 製品ロットでの溶解曲線は、工程検証と製品品質で類似した一貫性があったことは、本製品の製造工程が堅牢で再現可能であることを示している。

2.7.1.3.4 BA 又は BE 試験

該当しない。

表 2.7.1-7 異なる pH 値での工程検証ロットの溶出結果

時間	溶出率（%）（n=12）											
	pH6.8+1%SDS			pH4.0+1%SDS			pH1.2+1%SDS			水+1%SDS		
ロット番号	B140B1 2003D	B140B1 2101D	B140B1 2102D	B140B1 2003D	B140B1 2101D	B140B1 2102D	B140B1 2003D	B140B1 2101D	B140B1 2102D	B140B1 2003D	B140B1 2101D	B140B1 2102D
5 分	54	62	66	21	22	21	34	34	34	24	24	24
10 分	73	77	79	30	31	30	46	48	46	38	37	36
15 分	83	85	87	36	37	36	54	56	54	46	45	44
30 分	95	95	98	47	48	47	69	70	68	61	59	57
45 分	98	97	101	54	55	54	77	79	76	70	67	65
60 分	98	98	101	60	60	59	83	84	82	76	73	71
90 分	98	99	101	67	68	66	89	91	89	84	81	79
B140B12003D と比較するための f1 値	NA	5	10	NA	2	1	NA	2	1	NA	3	6
B140B12003D と比較するための f2 値	NA	66	54	NA	93	97	NA	86	96	NA	81	70

Source: M3.2.P.2.3 Table 3.2.P.2.3-41~3.2.P.2.3-44

2.7.2 臨床薬理試験

目次

目次 1
表目次 2
図目次 3
略語及び略号一覧 4
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概要 7
2.7.2.2 個々の単剤試験結果の要約 9
2.7.2.2.1 SCC244-101 試験 13
2.7.2.2.2 SCC244-104 試験 15
2.7.2.2.3 SCC244-102 試験 18
2.7.2.2.4 SCC244-106 試験 20
2.7.2.2.5 SCC244-107 試験 22
2.7.2.2.6 GLORY（SCC244-108）試験 24
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.3.1 さまざまな試験の包括的な PK 結果 25
2.7.2.4 患者における母集団薬物動態の評価 28
2.7.2.4.1 母集団薬物動態解析 29
2.7.2.4.2 Gumarontinib の薬物動態に対する内因性因子の影響 32
2.7.2.4.3 Gumarontinib の薬物動態に対する外的要因の影響 33
2.7.2.5 特別な試験 33
2.7.2.6 曝露量-反応関係 33
2.7.2.6.1 曝露量と有効性の関係（Exposure-Efficacy） 33
2.7.2.6.2 曝露量と QT 間隔の関係 35
2.7.2.6.3 曝露量と安全性の関係（Exposure-Safety) 37
2.7.2.7 付録 41
2.7.2.7.1 曝露量と有効性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（ORR） .41
2.7.2.7.2 曝露量と有効性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（DCR） .42
2.7.2.7.3 曝露量と安全性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（末梢性浮腫、頭痛、悪心） 44
2.7.2.7.4 SCC244-104 試験の PK パラメータのまとめ 46

表目次

表 2.7.2.1 Gumarontinib の臨床薬理試験の要約 9
表 2.7.2.2 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 13
表 2.7.2.3 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 14
表 2.7.2.4 SCC244-104：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 16
表 2.7.2.5 SCC244-104：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 17
表 2.7.2.6 SCC244-102：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 18
表 2.7.2.7 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 19
表 2.7.2.8 SCC244-106：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%） 21
表 2.7.2.9 SCC244-106：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの GMR（90%CI） 21
表 2.7.2.10 中国人健康男性被験者に 300 mg/100 μCi の［^{14}C］SCC244 を単回経口投与した後の血漿中総放射能と SCC244 の主要な PK パラメータ（Mean±SD） 23
表 2.7.2.11 ヒトに[^{14}C] SCC244 を単回投与したときの血漿及び尿糞中の未変化体及び主な代謝物 23
表 2.7.2.12 GLORY（SCC244-108）：Gumarontinib 反復投与後のトラフ濃度（C_{min}）と平均値（CV%） 25
表 2.7.2.13 各試験の Gumarontinib 単回投与の包括的な PK パラメータの平均値（CV%） 26
表 2.7.2.14 各試験の Gumarontinib 反復投与の包括的な PK パラメータの平均値（CV%） 26
表 2.7.2.15 母集団薬物動態モデリングに用いた試験 28
表 2.7.2.16 母集団薬物動態の患者におけるベースライン特性（N=370） 29
表 2.7.2.17 Gumarontinib 母集団薬物動態解析でのパラメータ 29
表 2.7.2.18 Gumarontinib 曝露量と ORR の関係（四分位数で分類） 34
表 2.7.2.19 Gumarontinib の曝露量と DCR の関係（四分位数で分類） 35
表 2.7.2.20 Gumarontinib の C-QTc 線形モデル 36
表 2.7.2.21 QTc 間隔延長に対する Gumarontinib のモデル予測血漿濃度の影響..... 36
表 2.7.2.22 Gumarontinib の有害事象の要約（用量による層別） 38
表 2.7.2.23 Gumarontinib の曝露量と末梢性浮腫の関係（四分位数で分類） 38
表 2.7.2.24 Gumarontinib の曝露量と頭痛の関係（四分位数で分類） 39
表 2.7.2.25 Gumarontinib 曝露量と悪心の関係（四分位数で分類） 40

図目次

図 2.7.2.1 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 単回投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD） 13
図 2.7.2.2 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD） 14
図 2.7.2.3 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の平均トラフ濃度の推移（Mean±SD） 15
図 2.7.2.4 SCC244-104：Gumarontinib 単回投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD） 16
図 2.7.2.5 SCC244-104：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD） 17
図 2.7.2.6 SCC244-104：Gumarontinib 平均トラフ濃度の推移（Mean±SD） 18
図 2.7.2.7 SCC244-102：Gumarontinib 単回投与後の平均薬物濃度の推移（Mean±SD） 19
図 2.7.2.8 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD） 20
図 2.7.2.9 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の平均トラフ濃度の推移（Mean±SD） 20
図 2.7.2.10 SCC244-106：Gumarontinib 平均血中濃度の推移（Mean±SD） 21
図 2.7.2.11 ヒトにおける Gumarontinib の推定代謝経路 24
図 2.7.2.12 GLORY（SCC244-108）：Gumarontinib 平均トラフ濃度の推移（Mean±SD） 25
図 2.7.2.13 種々の試験での Gumarontinib 単回投与後の血中濃度の推移（Mean±SD） .27
図 2.7.2.14 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の血中濃度の推移（Mean±SD） .27
図 2.7.2.15 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後のトラフ濃度の推移（Mean±SD） 28
図 2.7.2.16 Gumarontinib の母集団薬物動態解析の goodness of fit プロット 30
図 2.7.2.17 Gumarontinib の母集団薬物動態解析の視覚的事後予測性能評価（VPC） ...30
図 2.7.2.18 共変量と Gumarontinib の吸収速度定数（Ka）の相関性 31
図 2.7.2.19 共変量と Gumarontinib の見かけのクリアランス（CL/F）の相関性 31
図 2.7.2.20 共変量と Gumarontinib のセントラルコンパートメントの見かけの分布容積（V2/F）の相関性 32
図 2.7.2.21 Gumarontinib の曝露量と ORR の関係 34
図 2.7.2.22 Gumarontinib 曝露量と DCR の関係 35
図 2.7.2.23 Gumarontinib の血漿中濃度と ΔQTcF の相関性 36
図 2.7.2.24 Gumarontinib の血漿中濃度と ΔQTcP の相関性 37
図 2.7.2.25 Gumarontinib の曝露量と末梢性浮腫の相関性 38
図 2.7.2.26 Gumarontinib の曝露量と頭痛の相関性 39
図 2.7.2.27 Gumarontinib 曝露量と悪心の相関性 40

略語及び略号一覧

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
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
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
AUC_{all}	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to the last PK blood sampling point	0 時～最後の PK 採血点までの血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BILI	Bilirubin	ビリルビン
BIRC	Blinded independent review committee	盲検下独立評価委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL_{ss}/F	Apparent clearance at steady state	定常状態での見かけのクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
$C_{max.ss}$	Maximum blood concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	Minimum blood concentration	最低 血中濃度
C-QTc	Relationship between drug concentration and heart rate-corrected QT interval	薬物濃度と心拍数で補正された QT 間隔の関係
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variance	変動係数
CYP450	Cytochrome P450	チトクロム P450
DCR	Disease control rate	病勢コントロール率
ΔQTcF, dQTcF	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, dQTcP	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
ECG	Electrocardiogram	心電図
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体

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）
E-R	Exposure-response	曝露-応答有効性
GMR	Geometric mean ratio	幾何平均比
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IU	International units	国際単位
Ka	Absorption rate constant	吸収速度定数
MATE	Multidrug and toxin compound extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
Max	Maximum	最大値
Mean	Arithmetic mean value	算術平均値
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
Min	Minimum	最小値
n	Number of subjects analyzed	解析症例数
NA	Not Applicable	該当なし
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OFV	Objective function value	目的関数値
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
PGDE	Pharmacologically guided dose escalation	薬理学的に誘導された用量漸増
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetic	薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetic/pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
PPK	Population pharmacokinetics	母集団の薬物動態
QD	Once-daily	1 日 1 回投与
Q/F	Apparent inter-compartmental clearance	コンパートメント間の見かけのクリアランス
QT	Time between the beginning of the QRS complex wave and the end of the T-wave	QRS 複合波の開始と T 波の終了の間の時間
QTc	Corrected QT interval	補正した QT 間隔
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）
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
$t_{1/2}$	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_{last}	Time to last measurable concentration	測定可能な濃度が持続するまでの時間

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）
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
V3/F	Apparent volume of distribution in the peripheral compartment	末梢コンパートメント見かけの分布容積
VPC	Visual predictive check	視覚的事後予測性能評価

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概要

Gumarontinib（SCC244）は Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司（略称：海和薬物））が世界的に権利を有する、経口の高選択性で強力な MET（間葉−上皮転換因子）阻害剤である。*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 MET 高発現の NSCLC、*MET* 遺伝子増幅胃癌および肝臓癌モデルでは、いずれも *in vivo* 及び *in vitro* で強力な抗腫瘍活性を示した。完了又は進行中の多くの臨床試験で、進行性固形癌を有する患者に Gumarontinib を単回及び反復経口投与したときの薬物動態（PK）プロファイルを評価した結果では、Gumarontinib 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与するレジメンを支持している。

本項の試験データは、固形癌及び NSCLC 患者における単回及び反復経口投与後の Gumarontinib の薬物動態（PK）試験、及び健康な被験者における単回経口投与後の Gumarontinib の PK 試験から得られたものであり、Gumarontinib の用量範囲は 25〜400 mg で、患者母集団には中国人と日本人が含まれ、健康な被験者母集団はすべて中国人であった（表 2.7.2.1）。進行中の 2 つの単剤療法試験 SCC244-101 および SCC244-104 では、進行癌の中国人患者における単回及び反復経口投与後の Gumarontinib の PK を評価した。進行中の GLORY（SCC244-108）単剤療法試験では、中国人および日本人の NSCLC 患者を対象に反復経口投与した後の Gumarontinib の PK 特性を評価した（M5.3.5.1 SCC244-108 Phase II CSR）。一方、日本で実施された単一施設試験（SCC244-102）では、日本人の進行性固形癌患者を対象に Gumarontinib を単回及び反復経口投与した後の PK 特性を評価した。進行中の併用療法試験（SCC244-203）では、中国の NSCLC 患者における反復投与後のオシメルチニブと組み合わせた Gumarontinib の PK 特性を評価した。なお、健康な中国人成人男性を対象に、食事の影響試験（SCC244-106）とマスバランス試験（SCC244-107）を含む 2 つの臨床薬理試験が実施された。[redacted]は、SCC244-101 第 Ia 相および SCC244-104 第 Ia 相試験の PK サンプル分析を担当しており、SCC244-101 第 Ib 相、SCC244-102、SCC244-104 第 Ib 相、SCC244-106、SCC244-203、GLORY（SCC244-108）試験の PK サンプル分析は [redacted]が実施した。SCC244-107 の PK サンプル分析は [redacted]が実施した。PK 方法論の検証、交差検証、および PK サンプル分析は、M5.3.1.4 ヒト研究の生物分析および分析方法の報告書に記載した。

- **吸収**：進行性固形癌患者に空腹時に Gumarontinib を経口投与したとき、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 1〜3 時間と吸収は速やかであり、消失半減期（$t_{1/2}$）は 20.9〜34.60 時間であり、明らかな用量依存性はみられなかった。空腹時に単回経口投与したとき、Gumarontinib の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max}）は 25〜400 mg 範囲で用量増加に伴って増加した。Gumarontinib のトラフ濃度は 1 日 1 回の反復投与後の 8 日目までに定常状態に達し、定常状態での曝露量は投与 1 日目の約 2〜3 倍になった（M5.3.3.2.2 SCC244-102-CSR）。

  健康な中国人男性で、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大幅に増加し、高脂肪食後の $AUC_{0\text{-}\infty}$ 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、食事の内容による影響は認められなかった（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%であり、100〜8000 ng/mL の範囲で濃度依存性は認められなかった。Gumarontinib の血液/血漿中濃度比は 0.7 であった。マスバランス試験の結果、血液と血漿中総放射能の比率は 0.649〜1.56 であり、[^{14}C]放射能と血球は有意な結合がないことが示唆された。母集団薬物

動態解析の平均見かけの分布容積（V/F）は 198 L であり、組織に広く分布することが示された（M4.2.2.3.1 Determination of the In Vitro Binding of SCC-244 to Plasma Proteins in the Rat, Dog, and Human Species）。

- **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、これらの酵素の Gumarontinib 代謝への寄与率は限られている（<5%）（M4.2.2.4.4 In Vitro Metabolic Profiles in Human Liver Microsomes and CYP450 Phenotyping of SCC-244）。SCC244-101 試験では、患者に Gumarontinib 300 mg を 15 日間反復経口投与したとき、血漿中に合計 9 種類の代謝物が検出された。主な代謝物は、N-脱メチル代謝物、N-脱アルキル代謝物、N-脱メチル、N-脱アルキル代謝物であった。血漿中の主な成分は未変化体で、90%以上を占めた。マスバランス試験において、血漿中の主な成分は未変化体であり（総放射能の 52.72%を占める）、主な代謝物は M199（スルホンアミド加水分解物、MET キナーゼに対する阻害活性なし）で、血漿中の放射能の 27.23%を占めることが示された。血漿中の代謝物 M199、M185、M391-2、M377-2 の極性は、いずれも未変化体よりも大きく、曝露量はいずれも未変化体よりも低かった。体内の主な代謝経路はスルホンアミドの加水分解であり、生成された代謝物は投与量の 20.09%を占めた（M5.3.3.1.1 SCC244-107-CSR）。

- **排泄：**Gumarontinib は経口投与後、穏やかに体内から排泄され、母集団薬物動態解析では、単回経口投与後（25～400 mg）の平均消失相半減期 $t_{1/2}$ は 31 時間で、1 日 1 回の投与に適している。平均見かけのクリアランス（CL/F）は 4.39 L/h で、用量依存性は認められなかった。マスバランス試験の結果、服用後に尿及び糞中に排泄された総放射能は投与量の 98.4%を占め、Gumarontinib は主に糞中に排泄され（投与量の 78.03%）、その一部は尿へ排泄された（投与量の 20.34%）。総放射能の排泄は主に 120 時間以内に起こり、合計投与量の約 94.5%を占めた。

- **薬物間相互作用：** Gumarontinib は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害せず（IC_{50} >100 μM）、0.10～10μM の濃度範囲で、CYP1A2、CYP2B6、および CYP3A4 に対し明らかな誘導を示さなかったことから、臨床で Gumarontinib は上記の CYP 基質と相互作用しないことが示唆された。Gumarontinib の 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）、および有機カチオントランスポーター（OCT2）に対する IC_{50} 値は>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が低いことが示唆された。Gumarontinib は、多剤・毒性化合物排出トランスポーター（MATE）1 および 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。

- **母集団薬物動態：**母集団薬物動態モデルの解析（n=370）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%）、軽度および中等度の腎機能障害および軽度の肝機能障害などの要因は Gumarontinib の PK プロファイルに有意な影響を与えなかった。母集団薬物動態モデルでは、吸収速度定数（Ka）及び平均の 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みられた。

2.7.2.2 個々の単剤試験結果の要約

表 2.7.2.1 Gumarontinib の臨床薬理試験の要約

試験番号	相	実施地域	試験デザイン	投与量、経路	対象集団	被験者数	PK 採取と C-QT_C 解析の ECG 測定のタイミング	状態	試験内容
健康成人被験者									
SCC244-106	I	中国	単一施設、無作為化、非盲検、3 段階（空腹、高脂肪及び高カロリーの食事、低脂肪の食事）クロスオーバーデザイン、単回投与	Gumarontinib：300 mg、単回投与、経口	健康男性被験者	18 名	PK： 各サイクルの投与前 15 分以内、及び投与 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、168 時間後	完了	食事の影響
SCC244-107	I	中国	単一施設、単回投与、非無作為化、非盲検	Gumarontinib：[^{14}C] SCC244：300 mg/約 100 μCi、単回投与、経口	健康男性被験者	6 名	PK： 投与前 1 時間以内、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168、216、264、336、408、504 時間後	完了	マスバランス
進行性固形癌（NSCLC を含む）患者における単剤療法									
SCC244-101	Ia/Ib	中国	非盲検、無作為化、薬理学的に誘導された用量漸増（PGDE）デザイン（加速漸増及び 3+3 用量漸増期間及び用量拡大期間を含む）	Gumarontinib： 第 Ia 相： 100 mg QD/ 200 mg QD/ 300 mg QD/ 400 mg QD、経口 第 Ib 相： 300 mg QD、経口	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 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	第 Ia 相： 19 名 第 Ib 相： 90 名予定	PK Ia： 単回投与：投与前 0.5 時間以内、 投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 時間後 反復投与： ・ 1 サイクル目 1 日目及び 15 日目：投与前 0.5 時間以内、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後 3、8、22 日目：投与前 0.5 時間以内 ・ 2 サイクル目以降 1 日間：投与前 0.5 時間以内 PK Ib：	第 Ia 相： 完了 第 Ib 相： 進行中	第 Ia 相： 単回及び反復投与の PK 解析 第 Ia/Ib 相： PPK、 C-QTc、 E-R

試験番号	相	実施地域	試験デザイン	投与量、経路	対象集団	被験者数	PK 採取と C-QT_C 解析の ECG 測定のタイミング	状態	試験内容
							・1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前 0.5 時間以内及び投与 2 時間後 ・2 サイクル目の 1 日目：投与の 0.5 時間前、投与 2 時間後 ・3 サイクル目の 1 日目：投与前 0.5 時間以内 ECG Ia： 単回投与：投与前、投与 2、4、6、8、12 時間後 反復投与： ・1 サイクル目 1、3、8 日目：投与前、投与 2、4、6、8 時間後 15 日目及び 22 日目：投与 4 時間後 ・2 サイクル目以降 1 日目：投与前 ECG Ib： ・1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前、投与 2 時間後 ・2 サイクル目の 1 日目：投与前、投与 2 時間後 ・3 サイクル目（以降）の 1 日目：投与前		
SCC244-102	I	日本	非盲検、標準的な 3+3 デザインの第 I 相用量漸増試験	Gumarontinib：200 mg QD/300 mg QD、経口	組織学的または細胞学的に進行性固形癌と診断され、標準療法に無効又は不適な	7 名	PK： 1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前 1 時間以内、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後 1 サイクル目の 8 日目と 22 日目：投与前 1 時間以内 2 サイクル目の 1 日目：投与前 1 時間	完了	単回、反復投与 PK 分析、PPK、E-R

試験番号	相	実施地域	試験デザイン	投与量、経路	対象集団	被験者数	PK 採取と C-QT$_C$ 解析の ECG 測定のタイミング	状態	試験内容
					患者		以内		
SCC244-104	Ia/Ib	中国	多施設、非盲検、用量漸増及び用量拡大の第 I 相臨床試験	Gumarontinib: 第 Ia 相： 25 mg QD/ 50 mg QD / 100 mg QD / 200 mg QD / 250 mg QD / 300 mg QD、 経口： 第 Ib 相： 200 mg QD / 300 mg QD、 経口	標準治療を受けていない、又は標準治療が無効な MET 変異を有する進行性固形癌患者	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	PK Ia： 単回投与：投与前 0.5 時間以内、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72 時間後 反復投与： ・ 1 サイクル目 1 日目及び 15 日目：投与前 0.5 時間以内、投与 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24 時間後 3、8、22 日目：投与前 0.5 時間以内 ・ 2 サイクル目以降 1 日目：投与前 0.5 時間以内 PK Ib： 1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前 0.5 時間以内、投与 2、3、4、6 時間後 ECG Ia： 単回投与：投与前、投与 2、4、6、8、12 時間後 反復投与： ・ 1 サイクル目 1、3、8 日目：投与前、投与 2、4、6、8 時間後 15 日目及び 22 日目：投与 2 時間後 ・ 2 サイクル目以降 1 日目：投与前、投与 2 時間後 ECG Ib： 1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前、投与 2、3、4、6 時間後	進行中	単回、反復投与 PK 分析、PPK、C-QTc、E-R
SCC244-108	Ib/II	Ib:	多施設共同 非盲検	Gumarontinib:	第 Ib 相：MET	第 Ib 相：	PK：	進行中	PPK 、 C-

試験番号	相	実施地域	試験デザイン	投与量、経路	対象集団	被験者数	PK 採取と C-QTc 解析の ECG 測定のタイミング	状態	試験内容
		中国 II: 中国、日本、米国*	単群、第 Ib/II 相試験	200 mg QD/ 300 mg QD、経口	変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者 第 II 相：*MET* 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	90 名予定 第 II 相：126 名	1 サイクル目の 1 日目：投与前 0 時間、投与 1、3 時間後 1 サイクル目の 15 日目：投与前 0 時間 2 サイクル目の 1 日目：投与前 0 時間、投与 1、3 時間後 3 サイクル目の 1 日目：投与前 0 時間 ECG： 1 サイクル目の 1 日目及び 15 日目：投与前、投与 1、3 時間後 2 サイクル目の 1 日目：投与前、投与 1、3 時間後 3 サイクル目の 1 日目：投与前		QTc、E-R
NSCLC 患者に対する併用療法									
SCC244-203	Ib/II	中国	多施設、非盲検、単群、用量設定、有効性評価	Gumarontinib +オシメルチニブ 第 Ib 相：200 mg+80 mg QD、経口 300 mg+80 mg QD、経口 第 II 相：300 mg+80 mg QD、経口	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	第 Ib 相（漸増）：6-12 名予定 第 Ib 相（拡大）：20 名予定 第 II 相：未実施	PK： 1 サイクル目の 15 日目：投与 0 時間前、投与 2 時間後及び 6 時間後 2 サイクル目の 1 日目と 15 日目：投与 0 時間前 3、4 サイクル目の 1 日目：投与 0 時間前	第 Ib 相：進行中 第 II 相：開始前	PPK

注：*米国は現時点で実施していない。

各試験 CSR の添付資料番号：SCC244-106：M5.3.3.1-1、SCC244-107：M5.3.3.1-2、SCC244-101：M5.3.3.2-1、SCC244-102：M5.3.3.2-2、SCC244-108：M5.3.5.1-1、SCC244-104/SCC244-203：未作成

2.7.2.2.1 SCC244-101 試験

SCC244-101 は、進行性 NSCLC 患者における Gumarontinib の安全性、薬物動態、及び抗腫瘍活性を評価するための第 I 相用量漸増及び用量拡大試験である。Gumarontinib の単回及び反復空腹時の PK パラメータについては、表 2.7.2.2 及び表 2.7.2.3 に記載した。

進行性 NSCLC 患者の空腹時に Gumarontinib を単回経口投与した後、各投与群の T_{max} の中央値は約 3.00 時間であった。100～400 mg の用量範囲内において、全体的に、Gumarontinib の *in vivo* 曝露量は、用量増加に伴い増加した（表 2.7.2.2 及び図 2.7.2.1）。各用量群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 603.0～1206.2 ng/mL 及び 8299～17561 ng･h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は 24.2～34.6 時間の範囲であり、Gumarontinib の体内排泄は比較的遅く、1 日 1 回投与を支持する成績が示された。V/F の平均値は 250.2～358 L であり、Gumarontinib がヒト組織に広く分布していることを示している。CL/F の平均値は 6.14～10.30 L/h で、単回投与後の Gumarontinib の薬物動態では明らかな用量依存性はみられなかった。

表 2.7.2.2 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

用量群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
100 mg (n=3)	3.00 (0.5～3.1)	603 (32)	8300 (40)	20610 (66)	30.81 (29)	250.2 (36)	6.14 (48)
200 mg (n=3)	2.93 (1～3)	1003 (29)	15807 (39)	29730	34.60	336	6.70
300 mg (n=7)	2.97 (2～8.1)	877 (40)	12807 (39)	NA			
400 mg (n=6)	2.93 (2～8)	1206 (34)	17561 (41)	39017	24.20	358	10.30

注：NA＝該当なし、T_{max} は中央値（最小値～最大値）、n<3 の場合は CV%を計算せず

(Source: Study SCC244-101 CSR, Table 13-1)

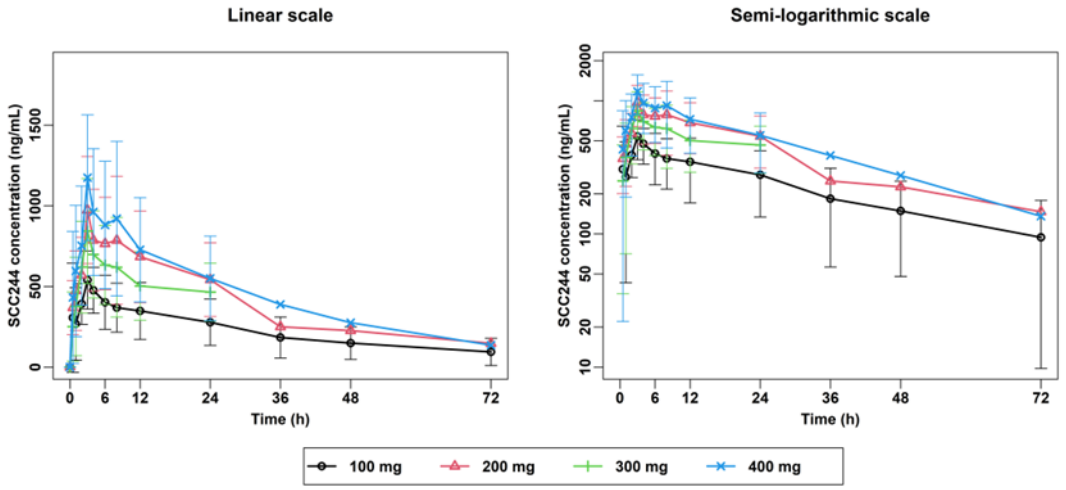


図 2.7.2.1 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 単回投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-101 CSR, Figure 13-1)

進行性 NSCLC 患者に Gumarontinib を 1 日 1 回空腹時に経口反復投与した場合、定常状態の T_{max} の中央値は 0.47～2.98 時間の範囲であった。100～400 mg の用量範囲内で、Gumarontinib の定常状態の曝露量は、用量増加に伴って増加した（図 2.7.2.2）。各用量群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は、全体としてそれぞれ 763～3418 ng/mL 及び 9779～56573 ng･h/mL の範囲であった。200 mg 群の定常状態の曝露量（平均）は 400 mg 群と同程度であり、その理由としては、患者数が少なく、個人差が大きいことが考えられた。200 mg 群では、1 名の患者の定常状態での曝露量は、同じ用量群の他の患者よりも有意に高く、この患者の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 4720 ng/mL 及び 97840 ng･h/mL であった。反復投与後 8 日目に Gumarontinib 曝露量は定常状態に達した（図 2.7.2.3）。累積係数（AUC 計算）（R_{ac_AUC}）の平均値は 1.30～3.36 であった。定常状態の CL_{ss}/F の平均値は 4.52～11.03 L/h で、単回投与後の CL_{ss}/F と同様であり、Gumarontinib の反復投与後の CL_{ss}/F に明らかな時間依存性はなかった。

表 2.7.2.3 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

用量群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{ac_AUC}	R_{ac_Cmax}
100 mg (n=1)	0.47	763	166	9779	10.20	1.30	1.10
200 mg (n=3)	1.97 (0.5～4.1)	3267 (39)	1997 (73)	56023 (65)	4.52 (50)	3.33 (25)	3.24 (19)
300 mg (n=6)	2.46 (2～4)	1862 (24)	937 (39)	28986 (28)	11.03 (28)	2.57 (19)	2.47 (17)
400 mg (n=6)	2.98 (1～3.1)	3418 (38)	1866 (60)	56573 (51)	9.42 (69)	3.36 (50)	2.91 (32)

注：T_{max} は中央値（最小値～最大値）、n<3 の場合は CV%を計算せず

(Source: Study SCC244-101 CSR, Table 13-2)

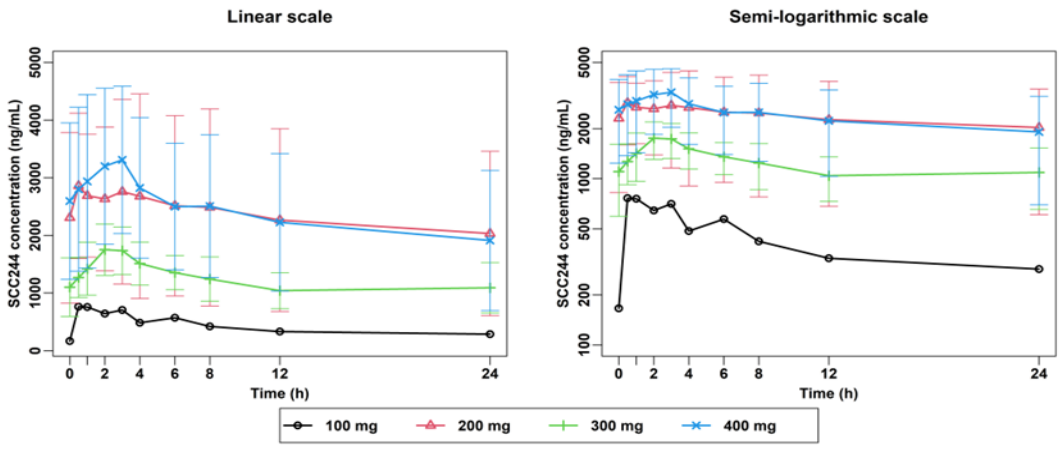


図 2.7.2.2 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-101 CSR, Figure 13-2)

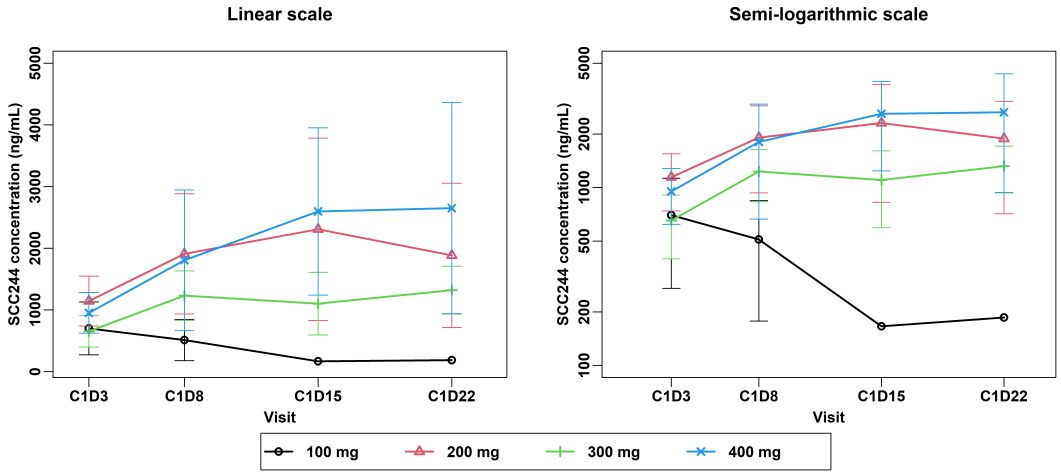


図 2.7.2.3 SCC244-101 第 Ia 相：Gumarontinib 反復投与後の平均トラフ濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-101 CSR, Figure 13-3)

2.7.2.2.2 SCC244-104 試験

SCC244-104 は、MET 変異を伴う進行性固形癌患者を対象に、Gumarontinib の安全性、忍容性、薬物動態、予備的有効性を評価する、多施設共同、非盲検、用量漸増及び用量拡大の第 Ia/ Ib 相臨床試験であり、現在も進行中である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在の PK パラメータの概要については、付録 2.7.2.7.4 に示す。空腹時の単回及び反復投与後の Gumarontinib の PK パラメータを、表 2.7.2.4 及び表 2.7.2.5 に示す。

進行性固形癌患者の空腹時に Gumarontinib を単回経口投与した後、各用量群の T_{max} の中央値は 1.93～3.13 時間の範囲であった。25～300 mg の用量範囲では、Gumarontinib の曝露量は用量増加とともに増加した（図 2.7.2.4）。各用量群の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は、それぞれ 132～1364 ng/mL 及び 1824～20687 ng･h/mL であった。$t_{1/2}$ は 20.9～29.1 時間の範囲であり、V/F の平均値は 150～160 L で、Gumarontinib がヒト組織に広く分布していることを示している。CL/F の平均値は 3.80～5.00 L/h であった。単回投与後の Gumarontinib の薬物動態に有意な用量依存性は観察されなかった。

表 2.7.2.4 SCC244-104：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

用量群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
25 mg (n=2)	2.49 (2.00-2.98)	132 (71.7)	1824 (59.4)	4761 (7.5)	20.9	150	5.00
50 mg (n=1)	3.13	315	5160	13066	29.1	160	3.80
100 mg (n=1)	2.97	485	5497	21822	NA		
200 mg (n=3)	2.0	1149 (28.7)	13295 (20.3)	NA			
250 mg (n=2)	2.5 (2.0～3.0)	1007 (17.4)	12834 (3.7)	NA			
300 mg (n=88)	3.0 (2.0～6.0)	1364 (46.8)	20687 (28.4)	NA			

注：NA＝該当なし、T_{max} は中央値（最小値～最大値）、n<3 の場合は CV%を計算せず、300 mg 用量群の AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V/F 用量は 4 名の患者に基づいた。

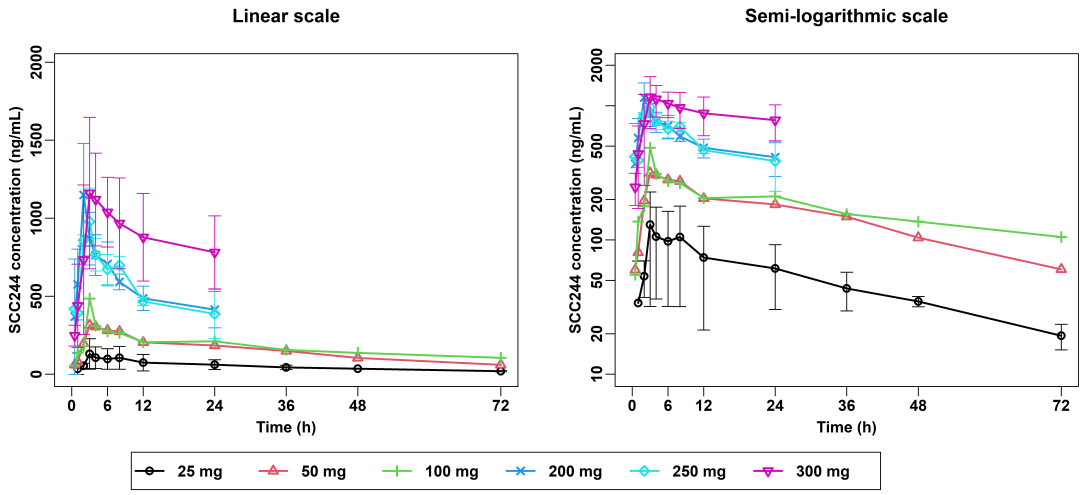


図 2.7.2.4 SCC244-104：Gumarontinib 単回投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD）

進行性固形癌の患者に、空腹時、Gumarontinib を 1 日 1 回反復経口投与した後、各用量群の定常状態での T_{max} の中央値は 0.95～3.97 時間の範囲であり、25～300 mg の用量範囲内で、Gumarontinib の定常状態の曝露量 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、用量増加に伴い増加した（表 2.7.2.5 及び図 2.7.2.5）。各用量群の C_{max} 及び AUC_{0-24} の平均値は、それぞれ 428～3594 ng/mL 及び 7000～42316 ng･h/mL であった。反復投与した後、8 日目に Gumarontinib の曝露量は定常状態に達した（図 2.7.2.6）。蓄積率 $R_{ac_AUC0-24}$ の平均値は 2.34～5.93、蓄積率（C_{max} で計算）R_{ac_Cmax} の平均値は 1.99～5.40 であった。CL_{ss}/F の平均値は 1.60～9.65 L/h であり、これは単回投与後の CL/F と同程度で、Gumarontinib の CL_{ss}/F に明らかな時間依存性がないことを示している。

表 2.7.2.5 SCC244-104：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

用量群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{ac_AUC}	R_{ac_Cmax}
25 mg (n=2)	1.5 (1.0～2.0)	428	239	7000	3.62	4.47	4.32
50 mg (n=1)	4.0	1700	1010	30587	1.60	5.93	5.40
100 mg (n=1)	1.0	1540	732	21955	4.60	3.99	3.18
200 mg (n=3)	2.0 (2.0～3.0)	2727 (44.9)	1331 (65.5)	42316 (44.1)	5.27 (37.7)	3.11 (25.2)	3.11 (25.2)
250 mg (n=2)	2.0 (1.0～3.0)	1905	736	30365	9.65	2.34	1.99
300 mg (n=63)	2.0 (2.0～6.0)	3594 (46.0)	2350 (56.5)	41344	7.20	2.99	3.08 (49.9)

注：T_{max} は中央値（最小値～最大値）、n<3 の場合は CV%を計算せず、300 mg 用量群の AUC、CL_{ss}/F、R_{ac_AUC} は 4 名の患者に基づいた

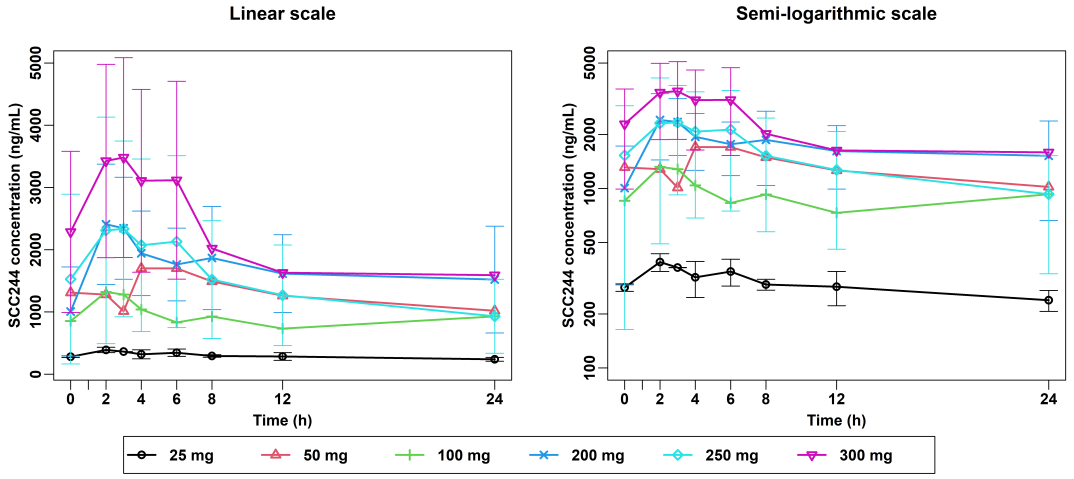


図 2.7.2.5 SCC244-104：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD）

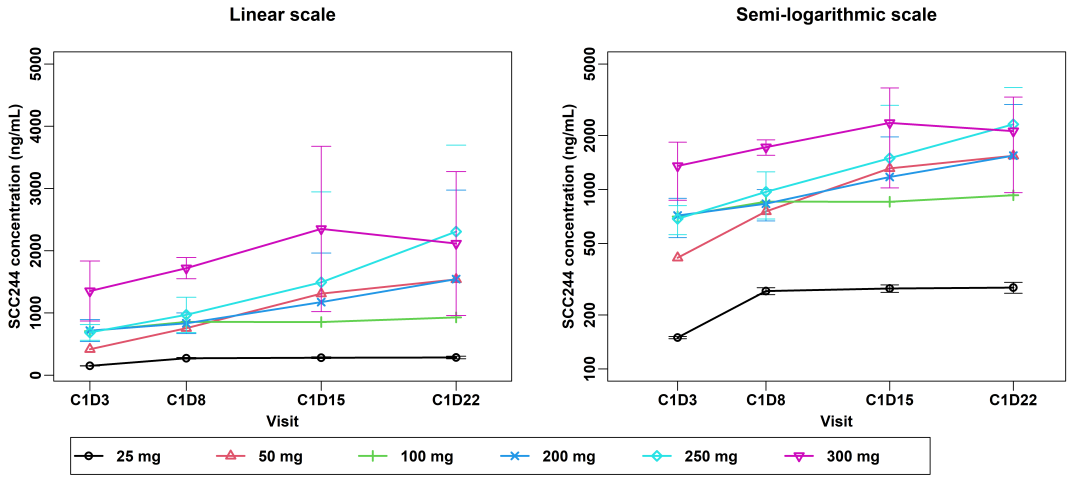


図 2.7.2.6 SCC244-104：Gumarontinib 平均トラフ濃度の推移（Mean±SD）

2.7.2.2.3 SCC244-102 試験

SCC244-102 は日本で実施した単施設の試験で、日本人の進行性固形癌患者に対する Gumarontinib の安全性、忍容性、及び PK 特性を評価する第 I 相試験である。Gumarontinib の単回及び反復空腹時の PK パラメータを、表 2.7.2.6 及び表 2.7.2.7 に示す。

日本人の進行性固形癌患者に Gumarontinib を空腹時単回経口投与した後、各用量群の最高血中濃度到達時間 T_{max} の中央値は 1.95～2.97 時間、C_{max} の平均値は 2146～2199 ng/mL、曝露量 $AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 26936～30969 ng･h/mL であった。全体として、Gumarontinib の *in vivo* 曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、用量の増加の割合を下回って増加した。これは、Gumarontinib の半減期が長いこと、PK 採血の時間が短いこと（図 2.7.2.7）、被験者のサンプルサイズが小さいことや、個人間のばらつきが大きいことが原因と考えられる。

表 2.7.2.6 SCC244-102：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

投与量	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)
200 mg (n=3)	2.97 (1.9～3.0)	2146 (28)	26936 (26)
300 mg (n=4)	1.95 (1.0～3.0)	2199 (23)	30969 (20)

注：T_{max} は中央値（最小値～最大値）

(Source: Study SCC244-102 CSR, Table 13-1)

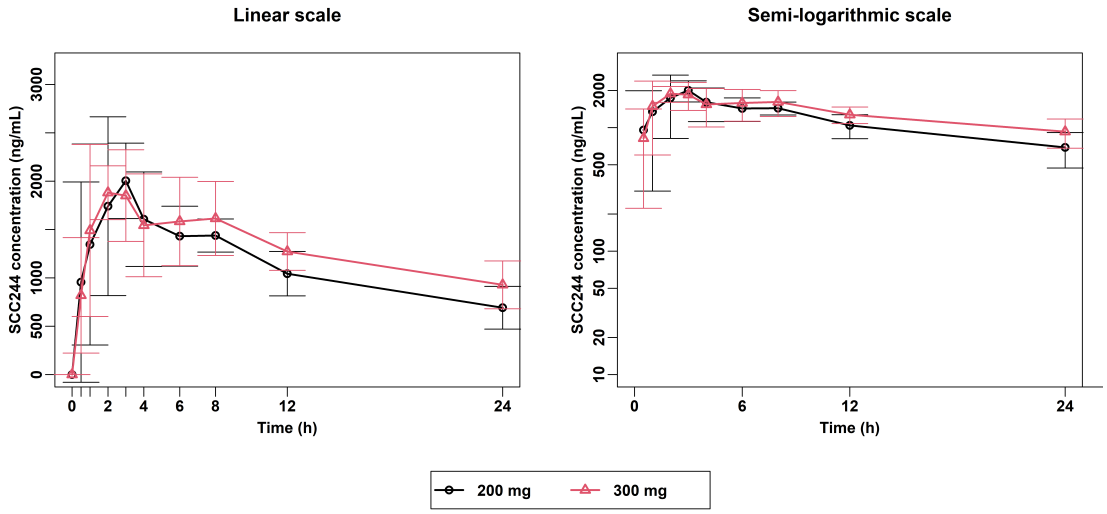


図 2.7.2.7 SCC244-102：Gumarontinib 単回投与後の平均薬物濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-102 CSR, Figure 13-1)

日本人の進行性固形癌患者に Gumarontinib を空腹時に 1 日 1 回反復経口投与したところ、各用量群の定常状態の T_{max} の中央値は 1.93～2.08 時間、C_{max} の平均値は 3838～3905 ng/mL、C_{min} の平均値は 1610.3～1842.9 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ の平均値は 58726～61874 ng･h/mL であった。Gumarontinib の曝露量には 200 及び 300 mg の用量群で、ある程度のオーバーラップがみられ（図 2.7.2.8）、これは、個人間のばらつきが大きく、サンプルサイズが小さいことが原因であると考えられる。Gumarontinib の曝露量は、反復投与後、8 日目までに定常状態に達した（図 2.7.2.9）。R_{ac_AUC} 平均値は 1.89～2.34、R_{ac_Cmax} 平均値は 1.69～1.99、CL_{ss}/F 平均値は 3.65～6.52 L/h で、他の試験結果と同様であった。

表 2.7.2.7 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

用量群	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng･h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	R_{ac_AUC}	R_{ac_Cmax}
200 mg (n=3)	2.08 (2.0～3.0)	3905 (46)	1610 (40)	59726 (34)	3.65 (40)	2.34 (49)	1.99 (68)
300 mg (n=3)	1.93 (1.0～2.0)	3838 (55)	1843 (72)	61874 (75)	6.52 (53)	1.89 (81)	1.69 (67)

注：T_{max} は中央値（最小値～最大値）

(Source: Study SCC244-102 CSR, Table 13-2)

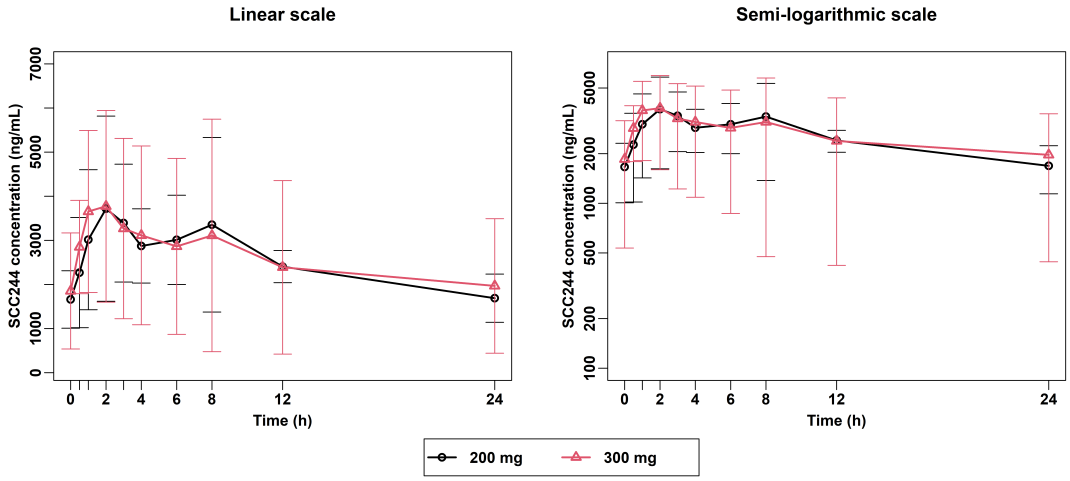


図 2.7.2.8 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の平均血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-102 CSR, Figure 13-2)

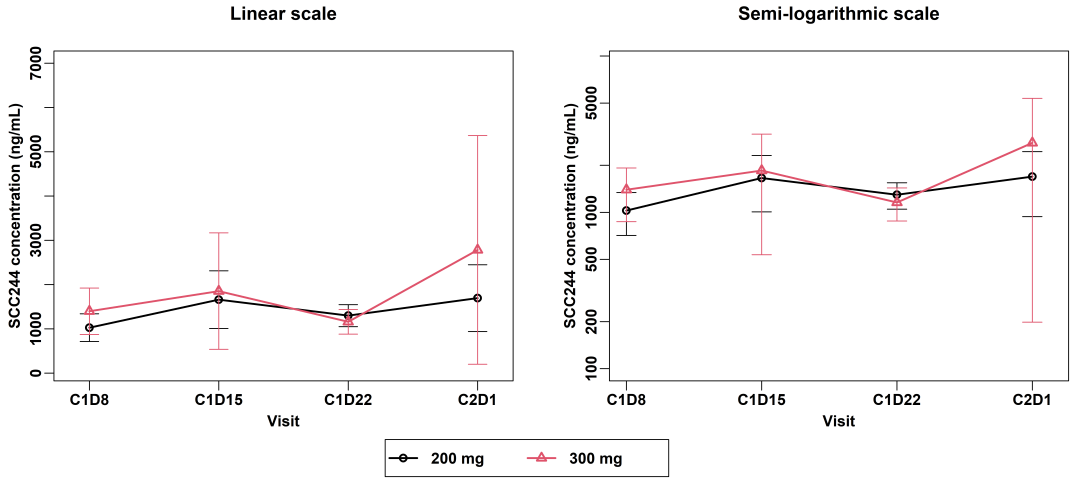


図 2.7.2.9 SCC244-102：Gumarontinib 反復投与後の平均トラフ濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-102 CSR, Figure 13-3)

2.7.2.2.4 SCC244-106 試験

SCC244-106 は、健康な中国人成人男性を対象に Gumarontinib を単回投与した後のプロファイル及び安全性に対する食事の影響を評価する臨床試験で、単一施設、無作為化、非盲検、3 段階（空腹時、高脂肪及び高カロリー食事、低脂肪食事）のクロスオーバーデザイン、単回投与（300 mg）の第 I 相臨床試験である。合計 18 名の健康な中国人男性被験者が登録された。Gumarontinib の単回投与後の PK パラメータについては、表 2.7.2.8 及び表 2.7.2.9 に示す。

健康な被験者に、食後に Gumarontinib を投与したときのバイオアベイラビリティは、空腹時と比較して大幅に増加した。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%）と 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。食後の投与における Gumarontinib の T_{max} の中央値はそれぞれ 4 時間であった。

健康な被験者の食後の平均 C_{max} は、中国の進行性固形癌患者（SCC244-104）の空腹時よりも約 30%高かった（1749 ng/mL vs. 1364 ng/mL）。

表 2.7.2.8 SCC244-106：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの平均値（CV%）

食物	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V/F (L)	CL/F (L/h)
空腹時 (N=18)	4 (2.5～8)	869 (34)	27727 (44)	26.1 (24)	462 (38)	12.75(43)
低脂肪食 (N=18)	4 (2～8)	1749 (30)	60508 (32)	25.6 (21)	218 (68)	6.32 (92)
高脂肪食 (N=17)	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）

(Source: Study SCC244-106 CSR, Table 11-1)

表 2.7.2.9 SCC244-106：Gumarontinib 単回投与後の PK パラメータの GMR（90%CI）

	GMR（幾何平均比）（90%信頼区間）	
PK パラメータ	低脂肪食 vs.空腹時（n=17）	高脂肪食 vs.空腹時（n=17）
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%)

注：GMR＝幾何平均比

(Source: Study SCC244-106 CSR, Table 11-2, and Table 11-3)

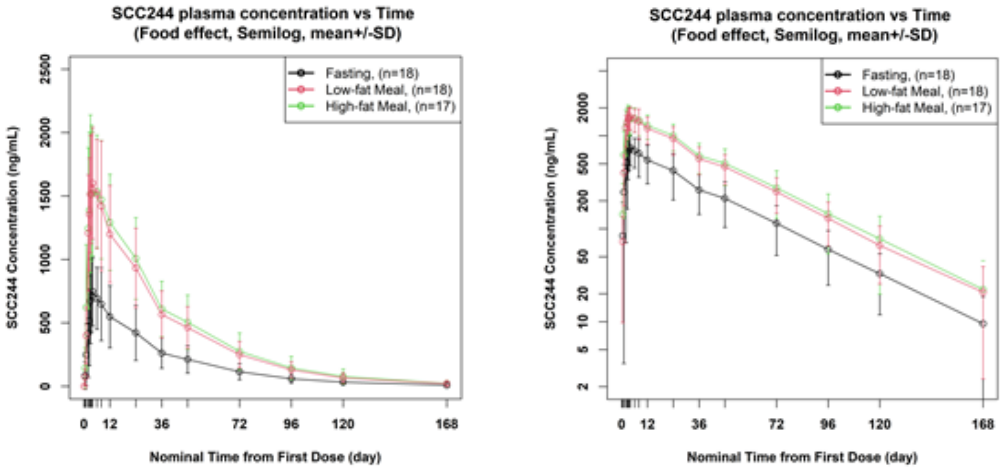


図 2.7.2.10 SCC244-106：Gumarontinib 平均血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: Study SCC244-106 CSR, Figure 11-1 and Figure 11-2)

2.7.2.2.5 SCC244-107 試験

SCC244-107 は、健康な中国人成人男性被験者を対象として、SCC244 の吸収、代謝、及び排泄を評価する、単施設、単回投与、非無作為化、非盲検第 I 相臨床試験であった。6 名の健康な男性被験者に[^{14}C]SCC244 の約 300 mg/100 μCi を空腹時に単回経口投与し、血漿、尿、糞の検体を採取し、血漿中の放射能、薬物動態パラメータ、排泄物中の回収率、排泄経路データを定量分析した。Gumarontinib のヒトにおける主要な排泄経路と代謝物プロファイルを検討した。

被験者への単回投与後、血漿中の総放射能及び未変化体の T_{max} の中央値はいずれも 3.5 時間で、総放射能及び未変化体の $t_{1/2}$ は、それぞれ 30.8±7.70 時間及び 33.5±9.29 時間と同程度であり、血漿中の総放射能及び未変化体の消失は非常に遅いことが示された。血漿中の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、総放射能の 72.08%及び 69.15%であり、未変化体以外の代謝物が血漿中に存在することが示唆された。また、[^{14}C]SCC244 を経口投与したときの血液/血漿中比率は 0.649～1.56 であり、薬物関連物質が血球と有意に結合していないことが示唆された。詳細は表 2.7.2.10 を参照（M5.3.3.1-2 SCC244-107-CSR）。

[^{14}C]SCC244 を経口投与した後の、血漿中総放射能成分の主な成分は未変化体であり、主な代謝物は M199 で、血漿中総放射能の 27.23%を占めた（なお、ラットに 30 mg/kg を 10 日間反復経口投与した後の M199 の血漿中 AUC は、マスバランス試験（単回投与、300 mg）によるヒト血漿中 AUC の 50%以上を超えた。ICH M3（R2）の推奨事項に基づき、この代謝物の非臨床安全性評価をさらに行う必要はないと判断した。さらに、M199 は MET キナーゼの活性に対して明らかな阻害を示さず、IC_{50} は 10μM 超であった）。血漿中の代謝物 M199、M185、M391-2、M377-2 の曝露量はいずれも未変化体よりも低く、その極性は、いずれも未変化体よりも大きかった。糞中の主な成分は未変化体で、投与量の 74.16%を占め、尿中の主な成分は M201-3 で、投与量の 10.62%を占めた。ヒトでの主な代謝経路はスルホンアミドの加水分解であり、生成された代謝物は投与量の 20.09%を占めた。放射能の総回収率は、投与量の 98.37±1.84%であり、投与 120 時間以内に約 94.52%が排泄された。糞尿中へはそれぞれ投与量の 78.03±2.17%及び 20.34±2.75%が排泄されたことから、Gumarontinib は主に糞中に排泄され、一部は尿中へ排泄されることが示された。健康な成人男性被験者に空腹時に[^{14}C]SCC244 を約 300 mg/100 μCi 経口投与したところ、安全性は良好であった。詳細は表 2.7.2.11 に示す（M5.3.3.1-2 SCC244-107-CSR）。

表 2.7.2.10 中国人健康男性被験者に 300 mg/100 μCi の［^{14}C］SCC244 を単回経口投与した後の血漿中総放射能と SCC244 の主要な PK パラメータ（Mean±SD）

PK パラメータ（単位）	平均値±標準偏差	
	血漿総放射能	SCC244
$T_{max}^{\#}$(h)	3.50(3.00～4.02)	3.50(2.00～4.02)
C_{max}(ng Eq./mL)*	881±159	635±168
AUC_{0-t}(ng·h Eq./mL)*	29500±7560	20400±8020
$AUC_{0-\infty}$(ng·h Eq./mL) *	32100±7870	21100±8660
MRT_{0-t}(h)	32.2±6.47	37.5±5.76
$t_{1/2}$(h)	30.8±7.70	33.5±9.29
λ_z(1/h)	0.0237±0.00581	0.0219±0.00559
V_z/F(L)	430±126	736±213
CL/F(L/h)	9.78±2.13	15.9±5.07

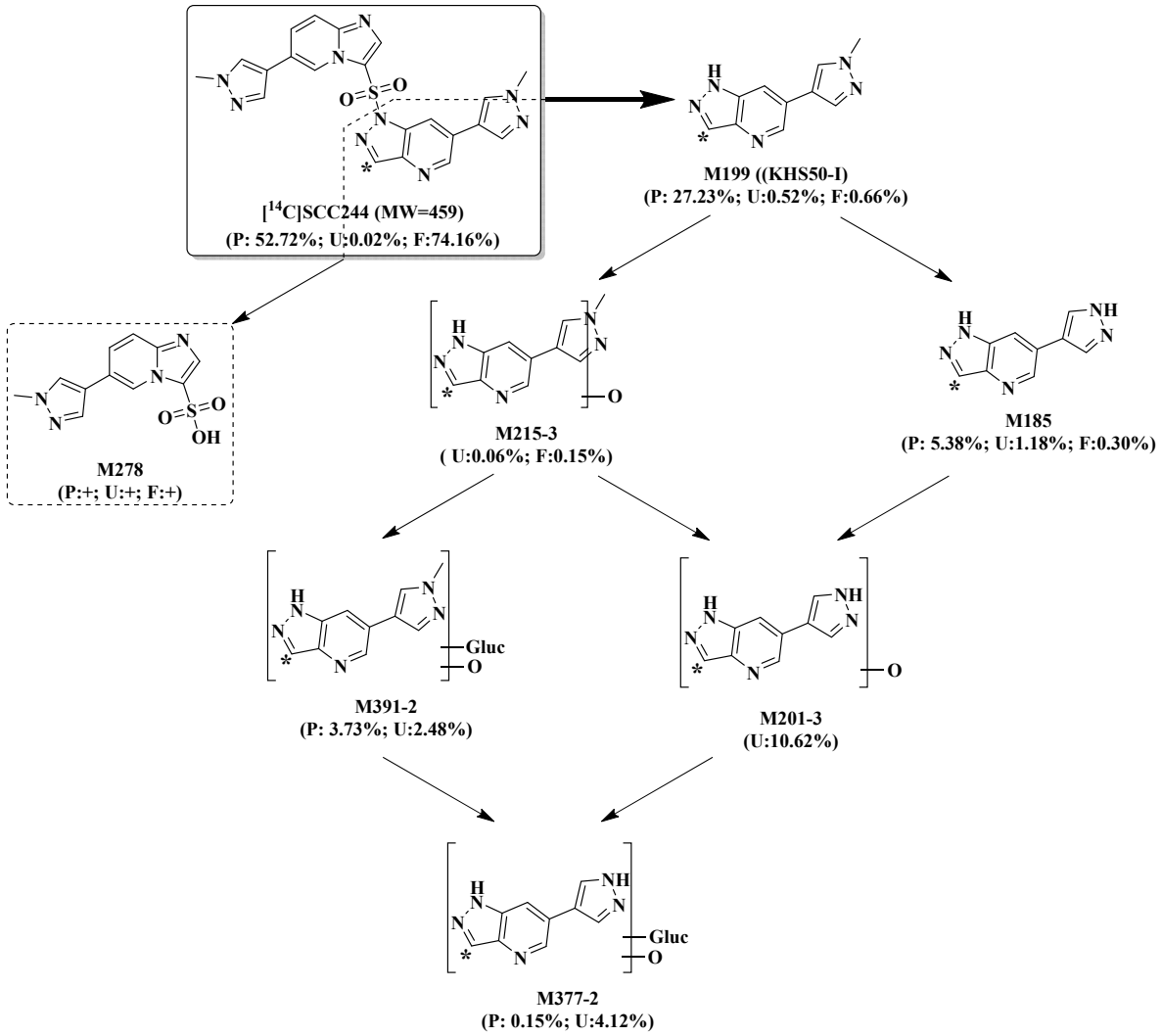
$^{\#}T_{max}$ は中央値（最小値、最大値）；*C_{max}、AUC の単位は ng/mL と ng h/mL
（Source: M5.3.3.1-2 SCC244-107-CSR）

表 2.7.2.11 ヒトに[^{14}C] SCC244 を単回投与したときの血漿及び尿糞中の未変化体及び主な代謝物

代謝物番号	代謝物種類	血漿 %AUC	尿 %Dose (20.34%)	糞 %Dose (78.03%)
SCC244	未変化体	52.72	0.02	74.16
M377-2	M199 脱メチル化、一酸化、グルクロン酸抱合体	0.15	4.12	ND
M201-3	M199 脱メチル化、一酸化体	ND	10.62	ND
M185	M199 脱メチル化体	5.38	1.18	0.30
M391-2	M199 一酸化、グルクロン酸抱合体	3.73	2.48	ND
M215-3	M199 一酸化体	ND	0.06	0.15
M199	スルホンアミド加水分解体	27.23	0.52	0.66

ND：検出なし （Source: M5.3.3.1-2 SCC244-107-CSR）

ヒトマスバランス試験で得られたデータによると、ヒトにおける Gumarontinib の代謝経路には、1）スルホンアミドの加水分解、2）水素化物（M199）の脱メチル化/酸化及びグルクロン酸抱合が含まれる。ヒトにおける Gumarontinib の推定代謝経路を図 2.7.2.11 に示す。



注：
* ラベルの付いた位置を表す。
P：血漿（%AUC）、U：尿（%Dose）、F：糞便（%Dose）、
+：放射性ピークは検出されず、マススペクトルデータのみが検出された。
破線のボックス内の代謝経路に関連する M278 は放射性ではなく、定量化されていなかった。
（Source: M5.3.3.1.2 SCC244-107-CSR）

図 2.7.2.11 ヒトにおける Gumarontinib の推定代謝経路

2.7.2.2.6 GLORY（SCC244-108）試験

GLORY（SCC244-108）試験は、MET 変異を伴う進行性 NSCLC 患者における Gumarontinib の有効性と安全性を評価する、多国籍、多施設、非盲検第 Ib/II 相臨床試験である。本試験における PK は、スパースサンプリング（投与前のトラフ濃度）により、Gumarontinib を空腹時に反復経口投与した後のトラフ濃度（200 mg、300 mg）を表 2.7.2.12 に示す。

Gumarontinib を空腹時に反復投与した後の 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（図 2.7.2.12）。300 mg 投与時の平均 C_{min} は、全体として 200 mg 投与時よりも約 51%高く、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 の 1 日 1 回（QD）投与がより優れた臨床効果を有することも

示唆している。

表 2.7.2.12 GLORY（SCC244-108）：Gumarontinib 反復投与後のトラフ濃度（C_{min}）と平均値（CV%）

	200 mg, QD			300 mg, QD		
サイクル	n	平均値 (ng/mL)	変動係数 (%)	n	平均値 (ng/mL)	変動係数 (%)
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: は該当なし、QD＝1 日 1 回

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Table 7-5)

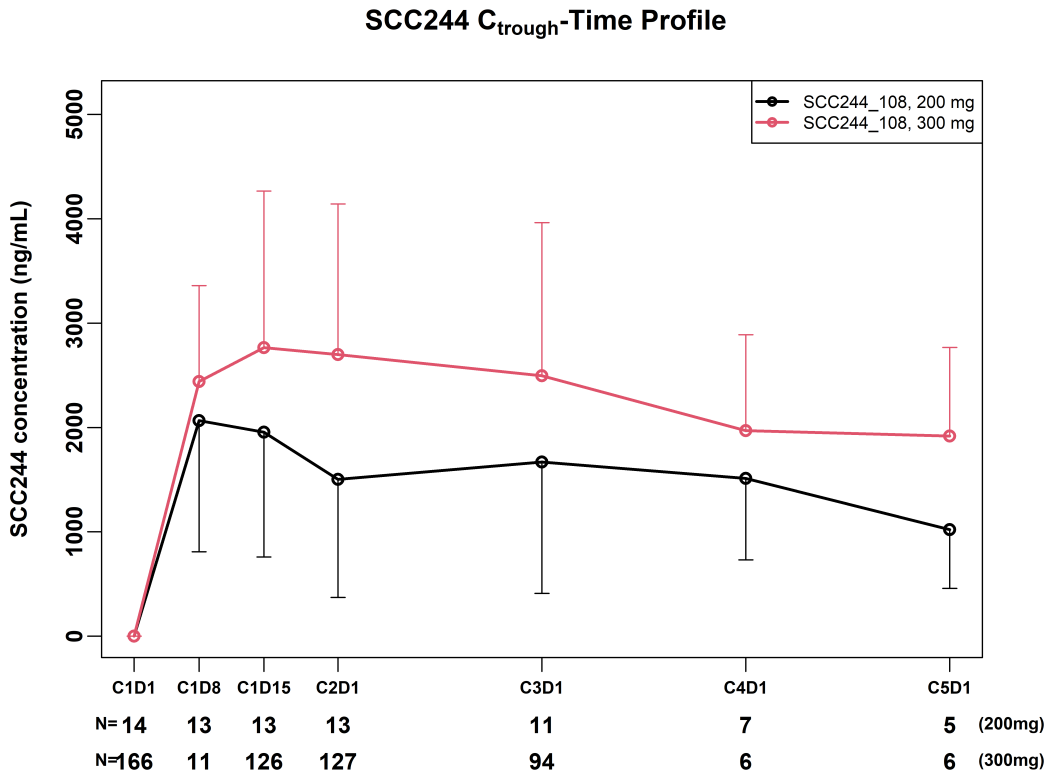


図 2.7.2.12 GLORY（SCC244-108）：Gumarontinib 平均トラフ濃度の推移（Mean±SD）

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-4)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 さまざまな試験の包括的な PK 結果

25 mg～400 mg の用量での Gumarontinib の PK プロファイルは、進行性固形癌の患者を

対象とした Gumarontinib の 3 つの第 I 相試験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104）で評価した。単回投与時の包括的 PK 解析には合計 123 名の患者の PK サンプルを用い、反復投与時の包括的 PK 解析では 97 名の患者の PK サンプルを用いた。空腹時に単回及び反復投与したときの Gumarontinib の包括的な PK パラメータを表 2.7.2.13 及び表 2.7.2.14 に示す。

表 2.7.2.13 各試験の Gumarontinib 単回投与の包括的な PK パラメータの平均値（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)	400mg (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 (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 は該当なし、T_{max} は中央値（最小値～最大値）、n<3 の場合は CV% を計算せず、300 mg 投与群の AUC、$t_{1/2}$、CL/F、V/F は 15 名の患者に基づいた

表 2.7.2.14 各試験の Gumarontinib 反復投与の包括的な PK パラメータの平均値（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)
CL_{ss}/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)	2.0	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）、n<3 の場合は CV %を計算せず、300 mg 投与群の AUC、CL_{ss}/F、R_{ac_AUC} は 15 名の患者に基づいた

単回投与後、Gumarontinib の T_{max} の中央値は 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。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、反復投与後 8 日目までに定常状態に達することが示された。T_{max} の範囲は 0.8～4.0 時間、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 CL_{ss}/F は 1.6～8.2 L/h であり、これは単回投与で観察されたものと同様で、Gumarontinib の薬物動態に明らかな時間依存性がなかったことを示す。Gumarontinib の定常状態の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 428～3545 ng/mL 及び 7000～56573 ng･h/mL の範囲であった。

全体として、単回及び反復投与後の Gumarontinib の曝露量は 25～400 mg の用量範囲で、用量増加に伴って増加した。

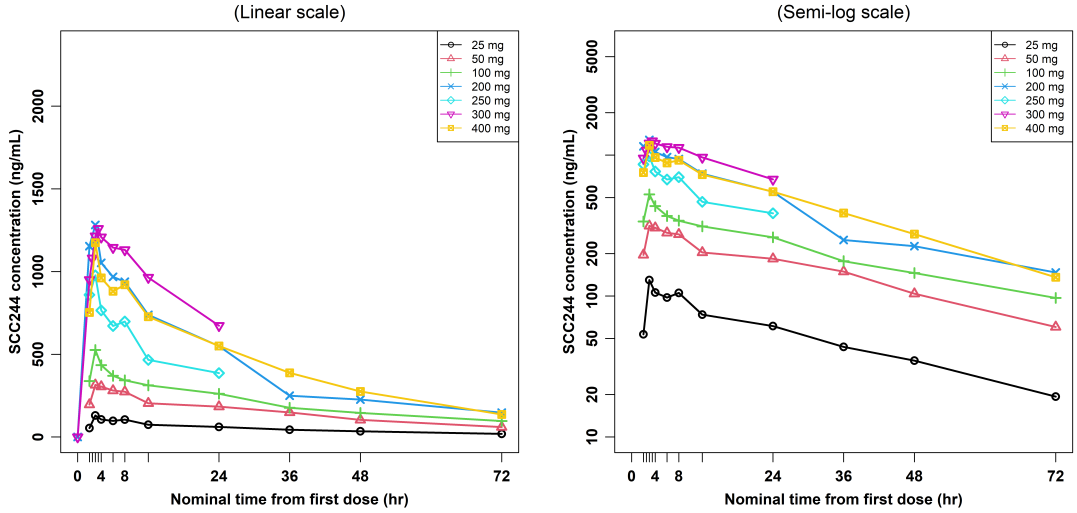


図 2.7.2.13 種々の試験での Gumarontinib 単回投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-2)

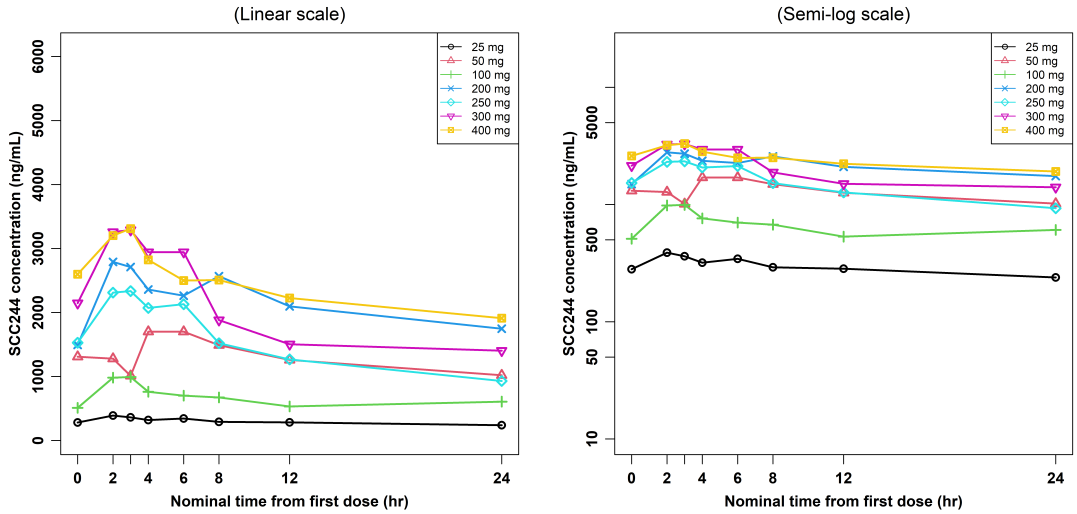


図 2.7.2.14 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後の血中濃度の推移（Mean±SD）

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-3)

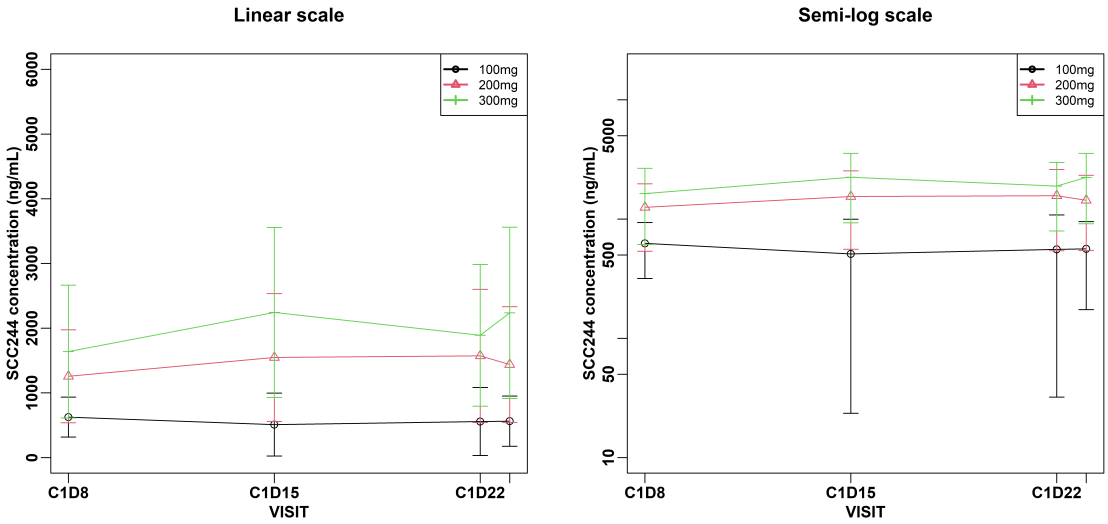


図 2.7.2.15 種々の試験での Gumarontinib 反復投与後のトラフ濃度の推移（Mean±SD）

2.7.2.4 患者における母集団薬物動態の評価

Gumarontinib の 5 つの臨床試験の合計 370 名の患者から得たデータを用い母集団薬物動態解析を実施した。各試験の用量及び患者数を表 2.7.2.15 に示した。Gumarontinib の PK パラメータ（Ka、CL/F、V2/F）に及ぼす共変量を検討した。なお、検討した共変量（体重、性別、人種、肝機能、腎機能などの生理学的指標及び臨床検査値の病理学的指標）を表 2.7.2.16 に示した。集団薬物動態結果の詳細は、M5.3.3.5 集団 PK 解析レポートに記載した。

表 2.7.2.15 母集団薬物動態モデリングに用いた試験

試験番号	用量レジメン	患者数	総患者数
中国試験			
SCC244-101	100、200、300、400 mg QD、継続的な投与	51	195
SCC244-104	25、50、100、200、250、300 mg QD、継続的な投与	119	
SCC244-203[1)]	300 mg QD、継続的な投与	25	
国際共同試験			
GLORY (SCC244-108)	200、300 mg QD、継続的な投与	168[2)]	168
国内試験			
SCC244-102	200、300 mg QD、継続的な投与	7	7
		合計	370

注：1）Gumarontinib とオシメルチニブの併用、QD＝1 日 1 回投与
2）中国人患者 150 名、日本人患者 18 名

表 2.7.2.16 母集団薬物動態の患者におけるベースライン特性（N=370）

連続変数			
	平均値	標準偏差（SD）	範囲
年齢 （歳）	64.1	10.5	32～92
体重（kg）	61.1	11.2	35.4～116
クレアチニンクリアランス（mL/min）	79.9	24.7	29.6～180
アルブミン（g/L）	40.2	4.75	21～51.4
ALT（IU/L）	20.5	15.3	4.0～119
AST（IU/L）	23.5	12.9	8.0～118
総ビリルビン （μM）	11.1	4.49	1.9～35.9
カテゴリ変数			
	項目	n	%
性別	男性	218	58.9
	女性	152	41.1
人種	中国人	345	93.2
	外国人 [1]	25	6.8
併用薬 [2]	0	345	93.2
	1	25	6.76

注：1）日本人、2）単剤=0、併用=1

(Source: M5.3.3.5 Study SCC244_PPK_CSR, Table 7-3)

2.7.2.4.1 母集団薬物動態解析

Gumarontinib の母集団薬物動態解析は、従属変数の線形吸収（ラグタイムなし）と線形クリアランスに適する 2 コンパートメントの線形分布モデルである。このモデルは、臨床試験で観察された Gumarontinib の PK プロファイルを適切に記述している。25～400 mg の用量範囲では、有意な時間及び用量依存性は観察されなかった。母集団薬物動態モデルから得られた PK パラメータの推定値を表 2.7.2.17 に示す。

表 2.7.2.17 Gumarontinib 母集団薬物動態解析でのパラメータ

パラメータ（単位）	推定値	RSE（%）	シュリンケージ（%）
Ka (1/h)	0.60	7.50	
CL/F (L/h)	4.39	3.39	
V2/F (L)	198	5.56	
Q/F (L/h)	9.53	28.2	
V3/F (L)	52.2	20.3	
比例残差（%）	28.3	2.0	
個人差（%）			
ω^2 Ka	70.3	18.5	39.6
ω^2 CL/F	51.1	10.3	26.1
ω^2 V2/F	57.2	12.9	22.2
OFV	27121.643		

注：CI＝信頼区間、CL/F＝見かけのクリアランス、Ka＝吸収速度定数、OFV＝目的関数値、Q/F＝見かけのコンパートメント間クリアランス、RSE＝相対標準誤差（%）、V2/F＝セントラルコンパートメント見かけの分布容積、V3/F＝末梢コンパートメント見かけの分布容積

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Table 7-7)

最終的な母集団薬物動態解析（図 2.7.2.16）では、母集団と個人の予測値が実測値によく適合していることが示された。見かけのクリアランス（CL/F）、セントラルコンパートメント見かけの分布体積（V2/F）に、年齢、性別、ベースラインの体重、ベースラインの ALT、ベースラインのビリルビン（BILI）は影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.19 及び図 2.7.2.20）。

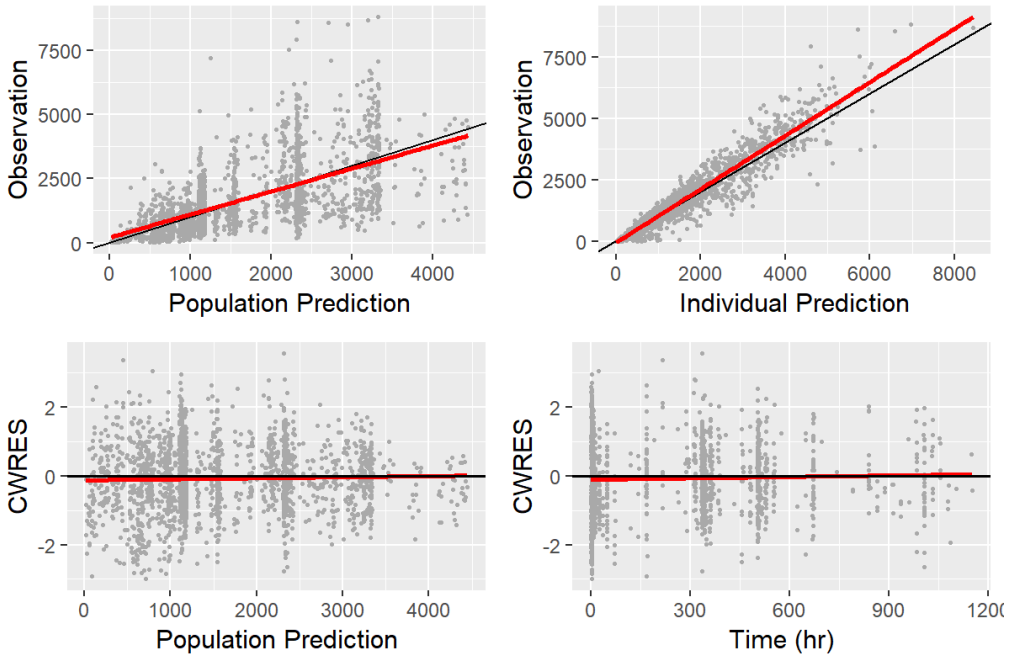


図 2.7.2.16 Gumarontinib の母集団薬物動態解析の goodness of fit プロット

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-6)

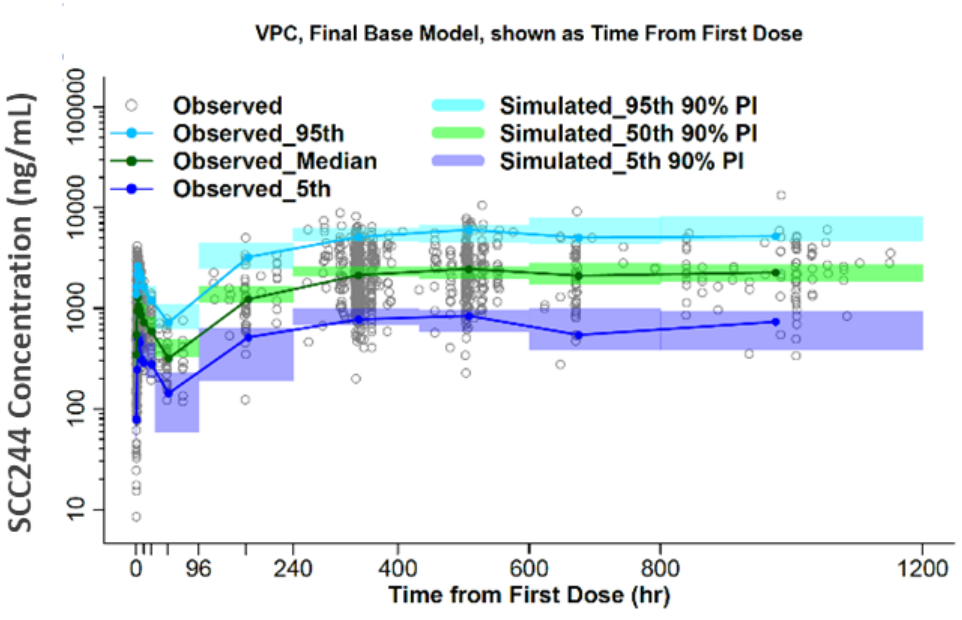


図 2.7.2.17 Gumarontinib の母集団薬物動態解析の視覚的事後予測性能評価（VPC）

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-7)

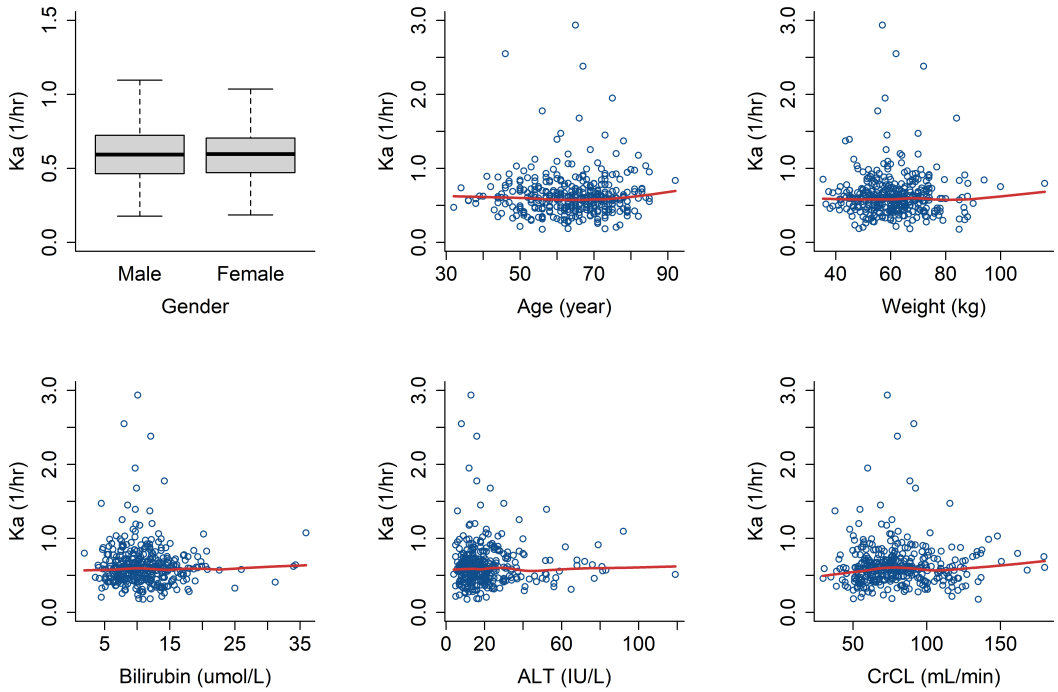


図 2.7.2.18 共変量と Gumarontinib の吸収速度定数（Ka）の相関性

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-10

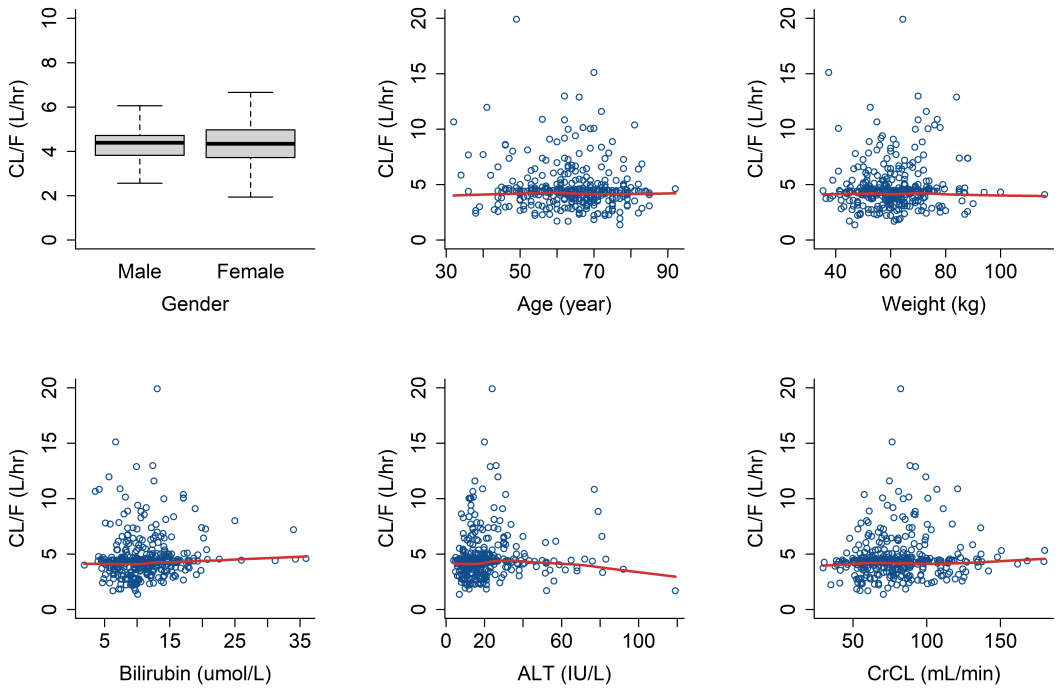


図 2.7.2.19 共変量と Gumarontinib の見かけのクリアランス（CL/F）の相関性

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-11

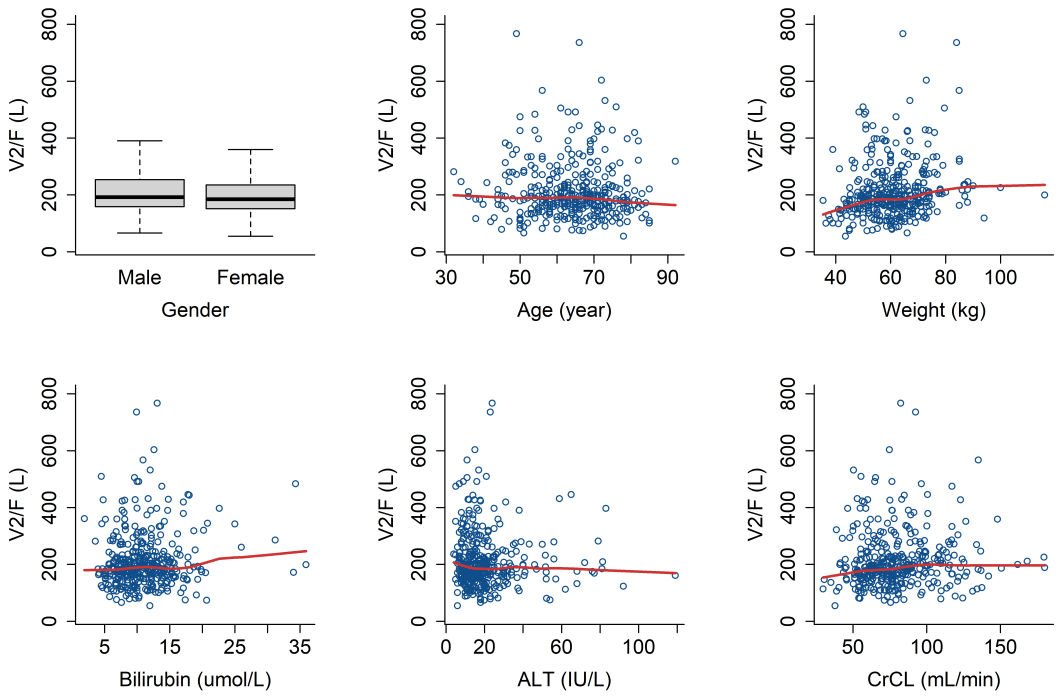


図 2.7.2.20 共変量と Gumarontinib のセントラルコンパートメントの見かけの分布容積（V2/F）の相関性

(Source: M5.3.3.5 SCC244_PPK_CSR, Figure 7-12)

2.7.2.4.2 Gumarontinib の薬物動態に対する内因性因子の影響

母集団薬物動態解析により、Gumarontinib の薬物動態に対する次の内因性因子の影響を評価した。

- **人種：**人種は、Gumarontinib の PK に影響を与える有意な共変量ではなかった。人種（中国人と日本人）と、Gumarontinib の見かけのクリアランス（CL/F）または吸収速度定数（Ka）に有意な相関はなかった。
- **年齢：**年齢（範囲：32～92 歳、平均：64.1 歳）は Gumarontinib の PK の有意な共変量として特定されなかった。
- **性別：**性別（男性 58.9%、女性 41.1%）は、Gumarontinib の PK に影響を与える有意な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 に影響を与える有意な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）。ベースラインの腎機能と Gumarontinib 見かけのクリアランス（CL/F）との間に有意な相関はなかった。
- **肝機能障害：**肝機能（ALT、AST、BILI）は、Gumarontinib の PK に影響を与える有意な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患者の割合はそれぞれ 88%、11%、1%）。ベースラインの肝機能と Gumarontinib の見かけのクリアランス（CL/F）との間に有意な相関はなかった。
- **体重：**ベースラインの体重範囲は 35.4～116 kg で、ベースラインの体重は、見かけ

のクリアランス（CL/F）、セントラルコンパートメント見かけの分布容積（V2/F）に影響を与える有意な共変量ではなかった。

2.7.2.4.3 Gumarontinib の薬物動態に対する外的要因の影響

- **食事の影響**：SCC244-106 試験は、空腹時、低脂肪食、及び高脂肪・高カロリー食の状態で健康な中国人成人男性被験者における Gumarontinib の吸収を評価する臨床試験であった。高脂肪食を摂取した被験者での Gumarontinib のバイオアベイラビリティ、曝露量 $AUC_{0-\infty}$、及び C_{max} は、空腹時と比較して、それぞれ約 136%、95%増加した。低脂肪食と高脂肪食を摂取した被験者での Gumarontinib の曝露量は、概して同程度であった。食後の投薬は、食事の内容に関わらず、吸収率に有意な影響を与えなかった。

- **薬物間相互作用**：薬物間相互作用に関する臨床試験は実施していないが、既存の非臨床データでは、Gumarontinib は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4 を阻害せず、0.10~10 μM の濃度範囲では、Gumarontinib は CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 を明らかに誘導しないことが示された。Gumarontinib は 5 種類のトランスポーター（OCT2/OATP1B1/OATP1B3/OAT1/OAT3）に対して IC_{50} >10 μM であった。P-gp 及び BCRP を介した輸送をわずかに阻害し（$IC_{50\ P\text{-}gp}$ は約 40 μM、$IC_{50\ BCRP}$ は約 10 μM であった）、MATE1 と MATE2-K に対する IC_{50} は、それぞれ 1.48 μM、1.85 μM であった。臨床推奨用量（300 mg、QD）での I_{gut} /IC_{50} P-gp 又は BCRP が 10 未満であることから、臨床的に、Gumarontinib は P-gp 又は BCRP を阻害することによって薬物間相互作用が生じる可能性は低い。血漿定常状態遊離 C_{max} の MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} の比率は、それぞれ 0.137、0.109 であり、Gumarontinib は臨床で MATE1 及び MATE2-K を阻害することを示唆している。臨床試験で Gumarontinib とメトホルミンが併用された症例は少数（6 例、Gumarontinib 300 mg QD 投与）のみであり、これまでのところ、これらの薬剤の併用に関する安全性の懸念は報告されていない。一方、中国における医薬品の市販後モニタリングにおける安全性情報では、これまで関連する問題は報告されていない。Gumarontinib の主な代謝酵素は CYP3A4 であるが、Gumarontinib の代謝への関与は限られている（5%未満）。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 の基質ではなく、排出トランスポーターである P-gp、BCRP の基質でもない。従って、臨床で CYP3A4、P-gp、BCRP 阻害剤又は誘導剤と Gumarontinib を併用投与した場合に薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.5 特別な試験

該当なし。

2.7.2.6 曝露量-反応関係

曝露量-応答有効性（Exposure-Response、E-R）の主な目的は、PK/PD モデルを使用して、Gumarontinib の曝露量と有効性（ORR、DCR など）または安全性（心拍数で補正された QT 間隔の相関性、及びその他の関連する有害事象）の相関を定量化することである。

2.7.2.6.1 曝露量と有効性の関係（Exposure-Efficacy）

GLORY（SCC244-108）試験では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者を対象に、探索的な曝露量-有効性解析を実施した。解析には、200 mg（n=8）及び 300mg（n=78）で治療された 86 名の患者が含まれ、腫瘍反応、有効な PK パラメータを持つ患者が評価された。分析評価項目は ORR と DCR の BIRC 評価である。

ロジスティック回帰分析（表 2.7.2.18）の結果より、四分位数で分類した Q1～Q4 の ORR

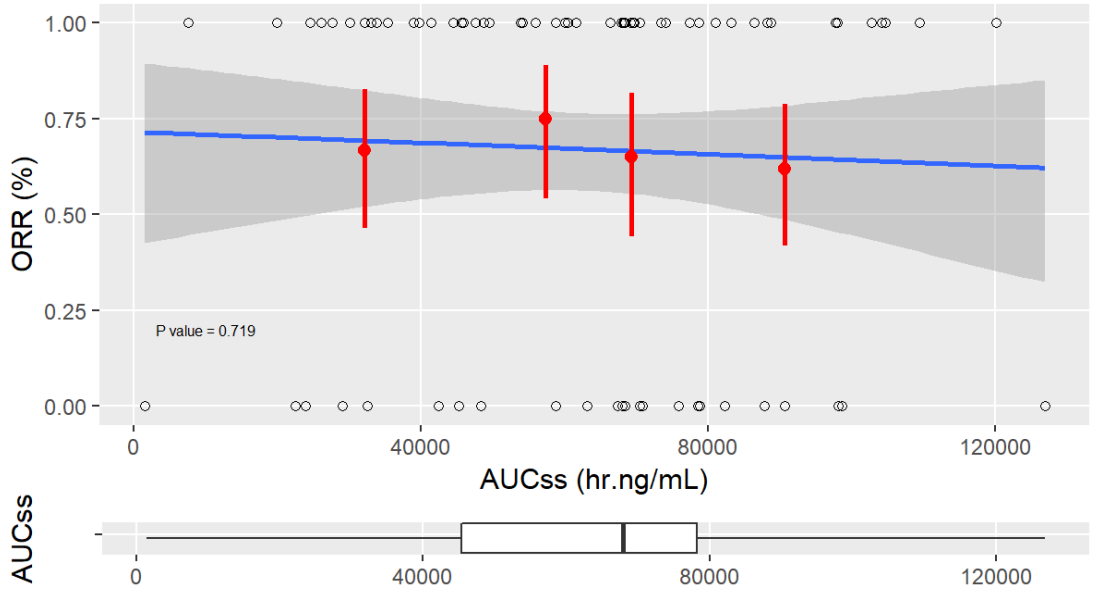
は類似しており、61.9%～75.0%の範囲で、90%CI はほとんど重複していた。ロジスティック回帰分析は、定常状態での SCC244 曝露量（AUC）と ORR との間に有意な相関は認められなかった（p＝0.719）。具体的なロジスティック回帰分析の結果については、2.7.2.7.1 に示す。曝露量-応答有効性曲線は比較的平坦であり、臨床効果が 300 mg の用量レベルで飽和した可能性があることを示唆している。DCR のロジスティック回帰分析でも同様の傾向が認められ、四分位数 Q2～Q4 の DCR は 90%であった（表 2.7.2.19）。具体的なロジスティック回帰分析結果は 2.7.2.7.2 に示す。

用量レベル（200 mg と 300 mg のみ）が限られており、サンプルサイズが小さいため、今回の解析は探索的な結果である。より多くの臨床データが利用可能になった場合、さらに Gumarontinib の曝露量と臨床反応（ORR、DCR）の間の曝露-効果関係を検討することが可能となる。

表 2.7.2.18　Gumarontinib 曝露量と ORR の関係（四分位数で分類）

	Q1 (n=21)	Q2 (n=20)	Q3 (n=20)	Q4 (n=21)
ORR (%) (90% CI)	66.7 (46.4, 82.6)	75.0 (54.2, 89.0)	65.0 (44.2, 81.7)	61.9 (41.8, 78.9)
AUC_{ss} (ng･h/mL) （範囲）	32100 (1420, 45200)	57300 (45600, 67800)	69300 (68000, 77300)	90600 (78600, 127000)

注：n=82、4 名の患者の AUC は統計的外れ値と見なし解析するデータセットから除外した。感度分析は 86 名の患者全員を含める時に同様の傾向を示した（p＝0.169）。



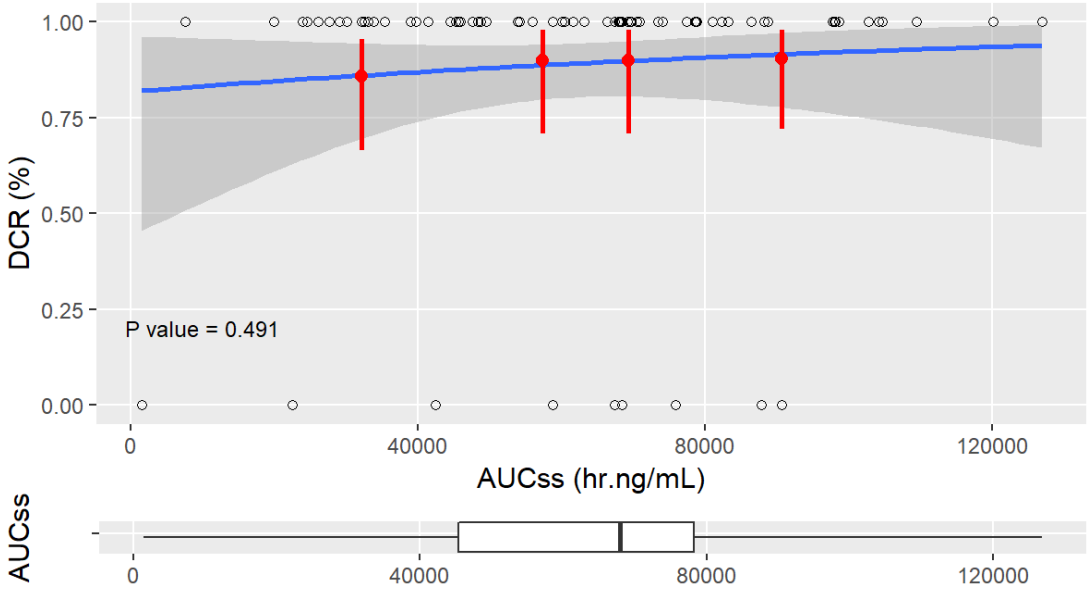
注）青い線と灰色の領域：ロジスティック回帰モデルの予測と 90%CI、

赤いソリッドサークルと縦線：観察された各四分位点の平均曝露と ORR 及び 90%CI

図 2.7.2.21　Gumarontinib の曝露量と ORR の関係

表 2.7.2.19 Gumarontinib の曝露量と DCR の関係（四分位数で分類）

	Q1 (n=21)	Q2 (n=20)	Q3 (n=20)	Q4 (n=21)
DCR (%) (90% CI)	85.7 (66.4, 95.5)	90.0 (70.8, 97.8)	90.0 (70.8, 97.8)	90.5 (71.5, 97.9)
AUC_{ss} (ng･h/mL) （範囲）	32100 (1420, 45200)	57300 (45600, 67800)	69300 (68000, 77300)	90600 (78600, 127000)



注：青い線と灰色の領域：ロジスティック回帰モデルの予測と 90%CI、

赤いソリッドサークルと縦線：観察された各四分位数の平均曝露と DCR、及び 90%CI

図 2.7.2.22 Gumarontinib 曝露量と DCR の関係

2.7.2.6.2 曝露量と QT 間隔の関係

Gumarontinib の血漿中濃度と QTc（C-QTc）との関係は、母集団薬物動態/薬力学モデル（PK/PD）により検討した。C-QTc 解析は、3 つの第 I 相及び第 I/II 相試験（SCC244-101、SCC244-104、GLORY 試験[SCC244-108]：n=308）から行った。データセットには、同時刻の血漿中濃度-ECG 値（n=1964、15 分以内に採取されたサンプル）を含めた。C-QTc の解析結果詳細は M5.3.5.3 QTc 解析レポートに示す。

C-QTc 分析は、心拍数補正法（Bazett 法、Fridericia 法、母集団導出）に基づき、心拍数で補正された QT 間隔（Fridericia 補正）のベースラインからの変化量（Δ QTcF）及び心拍数で補正された QT 間隔（母集団補正）のベースラインからの変化量（ΔQTcP）をエンドポイントとして Gumarontinib 濃度と QTc 間隔延長との関係を推定した。最終モデルは、対象患者集団における QTc 間隔延長のリスクを評価するため、Gumarontinib の臨床用量でのベースラインからの QTc の変化量を予測するために使用した（表 2.7.2.20）。

C-QTc 分析の結果は、臨床用量の範囲内で、血漿中 Gumarontinib 濃度が QTc 間隔のわずかな延長をもたらすことを示した。Gumarontinib の C_{max}（300 mg、QD）で、モデルに

よって予測された ΔQTcF 及び ΔQTcP は、4.86 msec 及び 2.38 msec であり、90% CI の上限が 10 msec 未満であった（表 2.7.2.21）。したがって、Gumarontinib300 mg QD 投与は、臨床上 QTc 間隔に影響を及ぼさないことが示唆された。

表 2.7.2.20 Gumarontinib の C-QTc 線形モデル

C-QTc エンドポイント	変数	係数±標準誤差（SE）
ΔQTcF	血漿中濃度の傾き（μg/mL） 集中ベースライン効果（ミリ秒）	1.40 ± 0.41 -0.19 ± 0.024
ΔQTcP	血漿中濃度の傾き（μg/mL） 集中ベースライン効果（ミリ秒）	0.62 ± 0.38 -0.20 ± 0.026

(Source: M5.3.5.3-2 SCC244_QTc_CSR, Table 10-12, Table 10-15)

表 2.7.2.21 QTc 間隔延長に対する Gumarontinib のモデル予測血漿濃度の影響

C-QTc エンドポイント	C_{max}[1] (ng/mL)	ΔQTc（90% CI）
ΔQTcF	3565	4.86 (2.42, 7.30)
ΔQTcP	3565	2.38 (0.11, 4.65)

注： 1）C_{max} は 300 mg 用量の幾何平均値（GM）の 90% CI の上限であった

(Source: M5.3.5.3-2 SCC244_QTc_CSR, Table 10-13, Table 10-16)

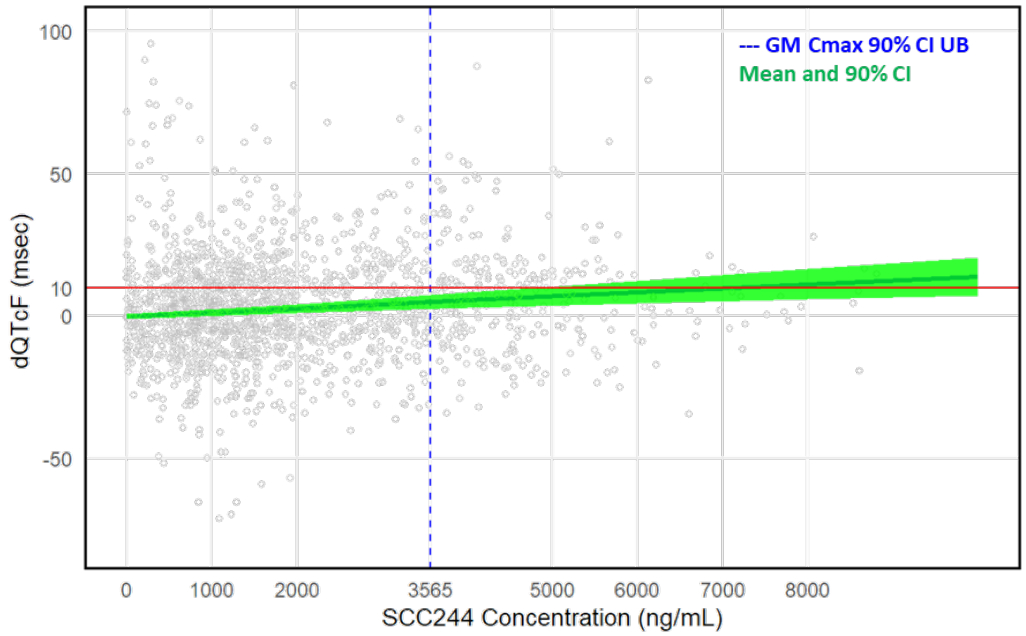


図 2.7.2.23 Gumarontinib の血漿中濃度と ΔQTcF の相関性

(Source: M5.3.5.3-2 SCC244_QTc_CSR, Figure 10-9)

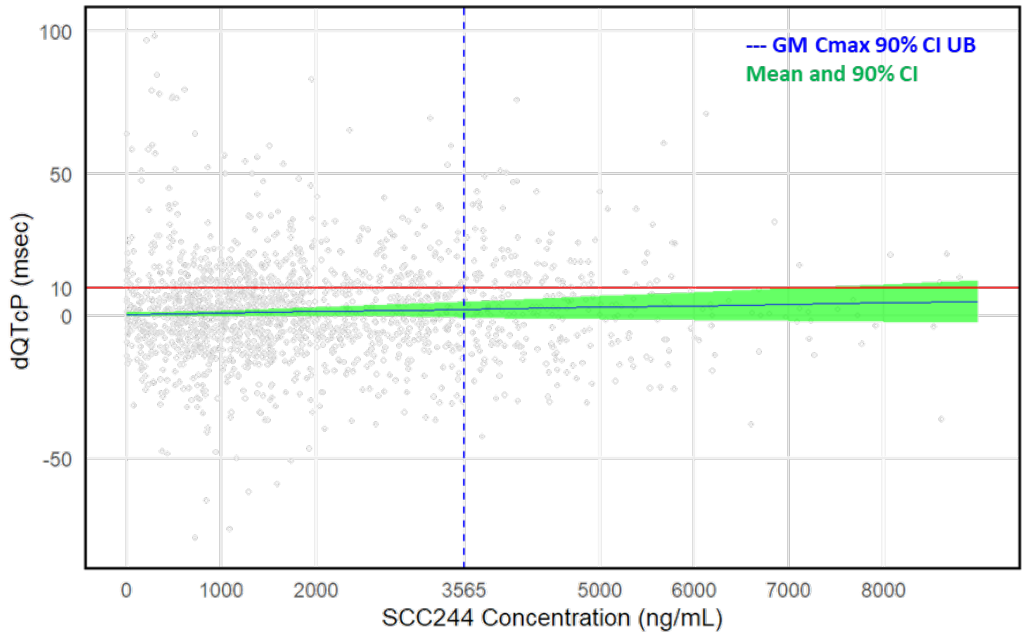


図 2.7.2.24 Gumarontinib の血漿中濃度と ΔQTcP の相関性

(Source: M5.3.5.3-2 SCC244_QTc_CSR, Figure 10-11)

2.7.2.6.3 曝露量と安全性の関係（Exposure-Safety)

治療期間に発現した末梢性浮腫、頭痛、悪心などの一般的な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）に対して曝露量と安全性の関係を探索的に解析した。この解析は、SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、GLORY（SCC244-108）の 4 つの単剤臨床試験の安全性データを併合して実施した。

少なくとも 1 回の Gumarontinib 投与を受け、PK パラメータが評価可能な合計 342 名の患者が解析対象に含まれた。Grade3 以上の有害事象は発現率が比較的低いため、ロジスティック回帰分析は Grade1 以上の有害事象についてのみ実施した。治療群ごとに観察された末梢性浮腫、頭痛、悪心の発現率のまとめは表 2.7.2.22 に示す。

ロジスティック回帰分析（図 2.7.2.25）によると、25～400 mg の用量範囲において、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）が、曝露-反応曲線は比較的平坦であった。

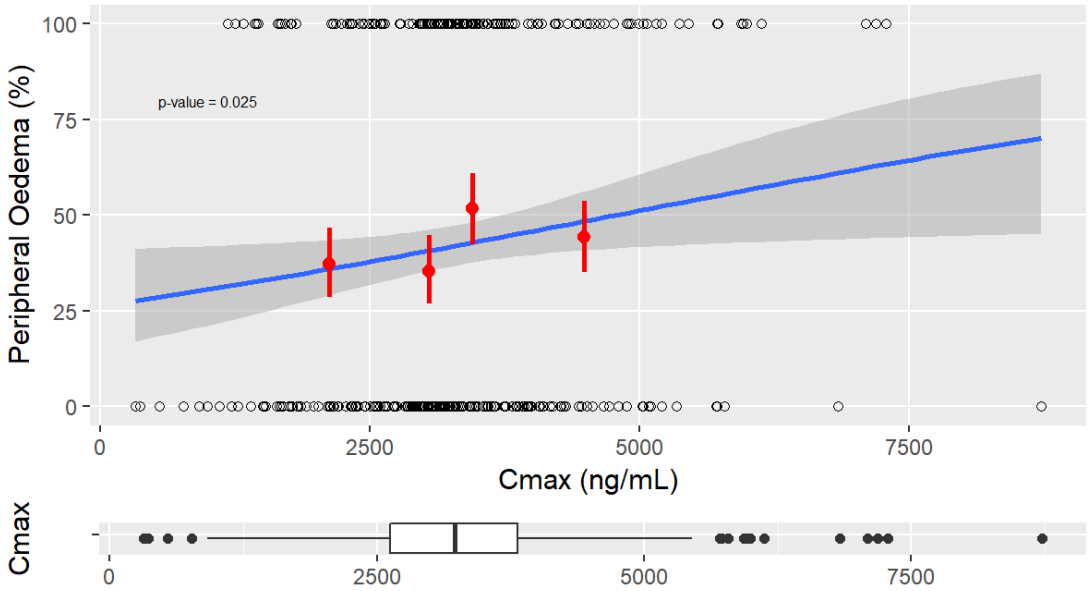
また、四分位数の Q1 と比較して、Q4 では平均曝露量 C_{max} が 1 倍以上（2120～4480 ng/mL）（表 2.7.2.23）になったにもかかわらず、末梢性浮腫の予測平均確率は約 12%（37.2%から 44.2%）しか上昇しなかった。Gumarontinib の曝露量増加は末梢性浮腫の発現頻度にほとんど影響を与えないことが示唆された。かつ有害事象の大半は有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade 1～2 であったことから、臨床的な重篤性は低いと考えられた。特定のロジスティック回帰分析の結果については、付録 2.7.2.7.3 に示す。

ロジスティック回帰分析に基づくと、25～400 mg の用量範囲において、定常状態における Gumarontinib の曝露量（C_{max}）と頭痛、悪心（図 2.7.2.26 及び図 2.7.2.27）の間に有意な相関はなかった。両方の有害事象の曝露-反応曲線は比較的平坦であった。

曝露-安全性解析の結果から、Gumarontinib の 300 mg QD が、末梢性浮腫、頭痛、悪心など、抗癌剤の治験においてよく観察される有害事象の発現率を有意に増加させないことが示された。これらより、*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、300 mg QD の忍容性が良好であることが示された（表 2.7.2.22、2.7.2.23、2.7.2.24、2.7.2.25）。

表 2.7.2.22 Gumarontinib の有害事象の要約（用量による層別）

投与量 (mg)	患者数	末梢性浮腫		頭痛		悪心	
	342	Grade 1 以上 (n=144)	Grade 3 以上 (n=18)	Grade 1 以上 (n=106)	Grade 3 以上 (n=11)	Grade 1 以上 (n=96)	Grade 3 以上 (n=3)
25	2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
50	1	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
100	4	0 (0)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	2 (50)	0 (0)
200	21	6 (28.6)	1 (4.76)	3 (14.3)	0 (0)	5 (23.8)	0 (0)
250	2	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	1 (50)	0 (0)
300	306	134 (43.8)	17 (5.56)	95 (31.1)	11 (3.59)	84 (27.5)	3 (0.98)
400	6	3 (50)	0 (0)	3 (50)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)

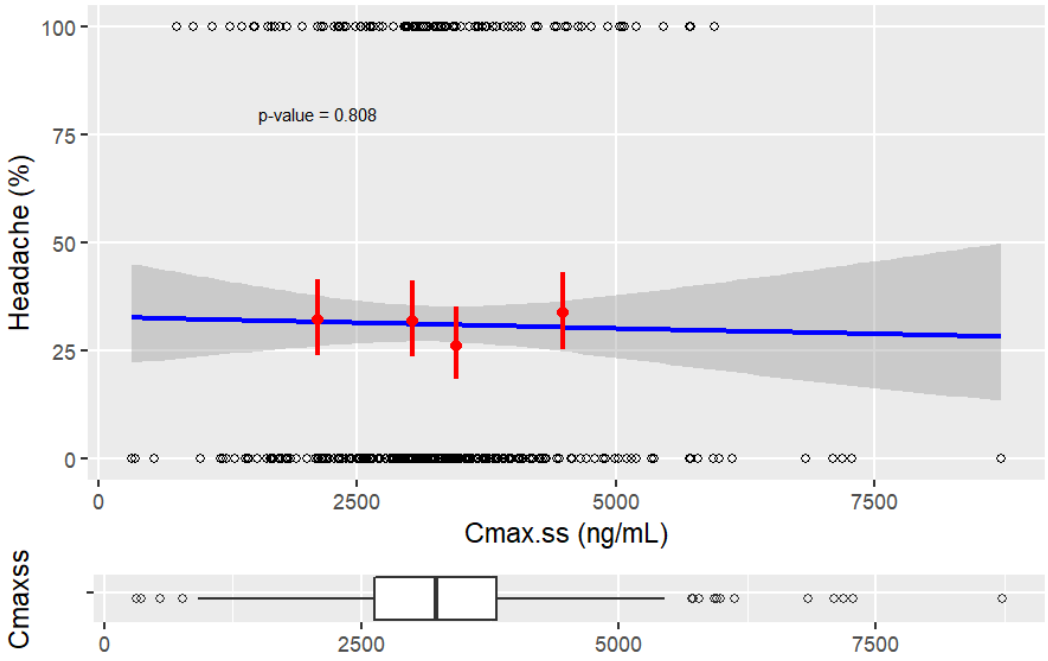


注：青い線と灰色の領域：ロジスティック回帰モデルの予測と 90%信頼区間、
赤いソリッドサークルと縦線：観察された各四分位点の平均曝露と AE、及び 90%信頼区間

図 2.7.2.25 Gumarontinib の曝露量と末梢性浮腫の相関性

表 2.7.2.23 Gumarontinib の曝露量と末梢性浮腫の関係（四分位数で分類）

	Q1 (n=86)	Q2 (n=85)	Q3 (n=85)	Q4 (n=86)
末梢性浮腫（%） (90% CI)	37.2 (28.6, 46.6)	35.3 (26.8, 44.8)	51.8 (42.4, 61.1)	44.2 (35.1, 53.6)
C_{max} (ng/mL) （範囲）	2120 (320, 2630)	3040 (2620, 3230)	3450 (3240, 3810)	4480 (3820, 8720)

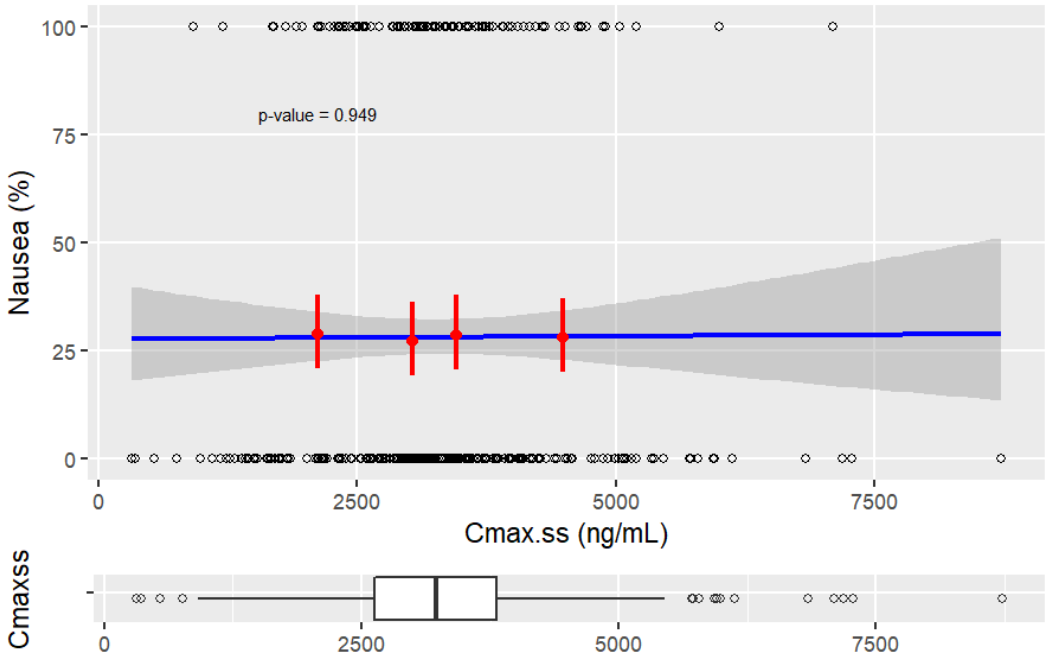


注：青い線と灰色の領域：ロジスティック回帰モデルの予測と 90%信頼区間、
赤いソリッドサークルと縦線：観察された各四分位点の平均曝露と AE、及び 90%信頼区間

図 2.7.2.26 Gumarontinib の曝露量と頭痛の相関性

表 2.7.2.24 Gumarontinib の曝露量と頭痛の関係（四分位数で分類）

	Q1 (n=86)	Q2 (n=85)	Q3 (n=85)	Q4 (n=86)
頭痛（%） (90% CI)	32.6 (24.4, 41.9)	31.8 (23.6, 41.1)	25.9 (26.9, 35.2)	33.7 (25.4, 43.1)
C_{max} (ng/mL) （範囲）	2120 (320, 2630)	3040 (2620, 3230)	3450 (3240, 3810)	4480 (3820, 8720)



注：青い線と灰色の領域：ロジスティック回帰モデルの予測と 90%信頼区間、
赤いソリッドサークルと縦線：観察された各四分位点の平均曝露と AE、及び 90%信頼区間

図 2.7.2.27 Gumarontinib 曝露量と悪心の相関性

表 2.7.2.25 Gumarontinib 曝露量と悪心の関係（四分位数で分類）

	Q1 (n=86)	Q2 (n=85)	Q3 (n=85)	Q4 (n=86)
悪心（%） (90% CI)	29.1 (21.2, 38.2)	25.9 (18.3, 35.0)	29.4 (21.5, 38.7)	27.9 (20.2, 37.1)
C_{max} (ng/mL) （範囲）	2120 (320, 2630)	3040 (2620, 3230)	3450 (3240, 3810)	4480 (3820, 8720)

2.7.2.7 付録

2.7.2.7.1 曝露量と有効性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（ORR）

```
# Final analysis n=82, exclude outlier
Call: glm(formula = ORR ~ AUC, family = binomial, data = scc244.er.sub)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.5833  -1.4659   0.8717   0.9009   0.9654

Coefficients:
             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) 9.220e-01  6.330e-01   1.457    0.145
AUC         -3.335e-05 9.256e-05  -0.360    0.719

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 103.92  on 81  degrees of freedom
Residual deviance: 103.79  on 80  degrees of freedom
AIC: 107.79
Number of Fisher Scoring iterations: 4


#     All patients n=86
Call: glm(formula = ORR ~ AUC, family = binomial, data = scc244.er.all)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.7555  -1.3813   0.8329   0.9292   1.2219

Coefficients:
             Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) 1.314e+00  5.591e-01   2.351   0.0187 *
AUC         -1.012e-04 7.365e-05  -1.375   0.1693
---
Signif. codes:  0 ‘***’ 0.001 ‘**’ 0.01 ‘*’ 0.05 ‘.’ 0.1 ‘ ’ 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 111.24  on 85  degrees of freedom
Residual deviance: 109.30  on 84  degrees of freedom
AIC: 113.3

Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

2.7.2.7.2 曝露量と有効性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（DCR）

```
# Final analysis n=82, exclude outlier
Call: glm(formula = DCR ~ AUC, family = binomial, data = scc244.er.sub)

Deviance Residuals:
     Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.2245   0.4250   0.4647   0.5141   0.6115

Coefficients:
                  Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) 1.509e+00  8.883e-01   1.698   0.0895 .
AUC         9.691e-05  1.406e-04   0.689   0.4908
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 56.745  on 81  degrees of freedom
Residual deviance: 56.264  on 80  degrees of freedom
AIC: 60.264
Number of Fisher Scoring iterations: 5


#  All patients n=86
Call: glm(formula = DCR ~ AUC, family = binomial, data = scc244.er.all)

Deviance Residuals:
     Min       1Q   Median       3Q      Max
-2.0894   0.4942   0.4971   0.4991   0.5030

Coefficients:
                  Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) 2.000e+00  7.974e-01   2.508   0.0121 *
AUC         4.195e-06  1.086e-04   0.039   0.9692
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 61.825  on 85  degrees of freedom
```

Residual deviance: 61.823 on 84 degrees of freedom

AIC: 65.823

Number of Fisher Scoring iterations: 4

2.7.2.7.3 曝露量と安全性の相関性：ロジスティック回帰分析の結果（末梢性浮腫、頭痛、悪心）

```
# Peripheral oedema
Call:glm(formula = OEDEMA_bin ~ Cmax, family = "binomial", data = ae9)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.557   -1.041   -0.934    1.301    1.522

Coefficients:
                    Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -1.0385923  0.3418301   -3.04   0.0024 **
Cmax         0.0002175  0.0000973    2.24   0.0254 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 465.55  on 341  degrees of freedom
Residual deviance: 460.41  on 340  degrees of freedom
  (3 observations deleted due to missingness)
AIC: 464.4

Number of Fisher Scoring iterations: 4

# Headache
Call: glm(formula = HEADACHE_bin ~ Cmax, family = "binomial", data = ae9)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.888   -0.864   -0.857    1.520    1.560

Coefficients:
                    Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -0.7191682  0.3538784   -2.03    0.042 *
Cmax        -0.0000247  0.0001018   -0.24    0.808
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)
```

```
    Null deviance: 423.43  on 341  degrees of freedom
Residual deviance: 423.37  on 340  degrees of freedom
  (3 observations deleted due to missingness)
AIC: 427.4

Number of Fisher Scoring iterations: 4

# Nausea
Call: glm(formula = NAUSEA_bin ~ Cmax, family = "binomial", data = ae9)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.824   -0.812   -0.811    1.590    1.601

Coefficients:
                    Estimate   Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -0.96310674  0.36408507   -2.65   0.0082 **
Cmax          0.00000672  0.00010424    0.06   0.9486
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 406.03  on 341  degrees of freedom
Residual deviance: 406.03  on 340  degrees of freedom
  (3 observations deleted due to missingness)
AIC: 410

Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

2.7.2.7.4 SCC244-104 試験の PK パラメータのまとめ

SCC244-104 試験 300 mg 単回投与（n=88）

SUBJID	CYCLE	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h /mL)
1043	C1D1	4	1380	24	26770
1044	C1D1	3	1580	24	24210
1045	C1D1	3	1360	24	17926
1042	C1D1	6	802	24	13843
1103	C1D1	2	2348	6	NA
1107	C1D1	4	910	6	NA
2022	C1D1	6	1480	6	NA
3001	C1D1	3	710	6	NA
3002	C1D1	6	2442	6	NA
3004	C1D1	2	1295	6	NA
3005	C1D1	3	1526	6	NA
4001	C1D1	4	2459	6	NA
4002	C1D1	3	744	6	NA
4003	C1D1	4	2568	6	NA
6009	C1D1	4	1839	6	NA
7014	C1D1	6	879	6	NA
7020	C1D1	4	2574	6	NA
7021	C1D1	6	1230	6	NA
7027	C1D1	3	1620	6	NA
7028	C1D1	4	535	6	NA
7029	C1D1	4	1319	6	NA
8002	C1D1	3	3071	6	NA
10001	C1D1	2	594	6	NA
10002	C1D1	3	1534	6	NA
10005	C1D1	2	1357	6	NA
10006	C1D1	4	760	6	NA
10009	C1D1	2	1351	6	NA
11003	C1D1	4	886	6	NA
14002	C1D1	2	1989	6	NA
16003	C1D1	6	1193	6	NA
16004	C1D1	6	917	6	NA
18020	C1D1	6	1046	6	NA
18021	C1D1	6	1083	6	NA
18022	C1D1	6	917	6	NA
19004	C1D1	4	1058	6	NA
19005	C1D1	3	904	6	NA
19007	C1D1	4	1257	6	NA
19008	C1D1	3	1419	6	NA
19010	C1D1	6	1707	6	NA
19011	C1D1	6	2672	6	NA
19012	C1D1	3	715	6	NA

SUBJID	CYCLE	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h /mL)
20002	C1D1	3	1587	6	NA
20003	C1D1	3	1834	6	NA
20004	C1D1	6	800	6	NA
20005	C1D1	3	1079	6	NA
21001	C1D1	2	1203	6	NA
21003	C1D1	2	951	6	NA
21005	C1D1	3	1441	6	NA
21006	C1D1	3	1587	6	NA
21008	C1D1	3	1241	6	NA
21009	C1D1	3	2242	6	NA
22004	C1D1	2	1965	6	NA
23001	C1D1	2	1009	6	NA
23002	C1D1	3	867	6	NA
23004	C1D1	3	659	6	NA
23005	C1D1	3	1442	6	NA
23006	C1D1	6	937	6	NA
26011	C1D1	2	1456	6	NA
26014	C1D1	3	3077	6	NA
26015	C1D1	4	1291	6	NA
27001	C1D1	3	1961	6	NA
27002	C1D1	3	1893	6	NA
27003	C1D1	3	2654	6	NA
27004	C1D1	3	734	6	NA
28001	C1D1	3	1356	6	NA
28002	C1D1	4	569	6	NA
28004	C1D1	3	655	6	NA
28005	C1D1	3	1360	6	NA
29003	C1D1	3	191	3	NA
31003	C1D1	2	1549	6	NA
31004	C1D1	4	2460	6	NA
32004	C1D1	4	767	6	NA
32006	C1D1	6	1900	6	NA
32007	C1D1	2	969	6	NA
32008	C1D1	4	1072	6	NA
32009	C1D1	3	552	6	NA
33005	C1D1	2	558	6	NA
33006	C1D1	3	1062	6	NA
34002	C1D1	2	650	6	NA
34003	C1D1	4	1592	6	NA
34004	C1D1	2	960	6	NA
34005	C1D1	4	1462	6	NA
34006	C1D1	2	721	6	NA
35011	C1D1	4	1141	6	NA
35013	C1D1	2	768	6	NA

SUBJID	CYCLE	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h /mL)
35017	C1D1	3.00	1444	6	NA
35018	C1D1	6.00	1540	6	NA
35019	C1D1	3.00	2432	6	NA
	Mean	3.55	1364		20687
	SD	1.33	638		5884
	%CV	37.5	46.8		28.4
	Median	3	1274		21068
	Min	2	191		13843
	Max	6	3077		26770

SCC244-104 試験 300 mg 反復投与（n=63）

SUBJID	CYCLE	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
1042	C1D15	2	2030	24	41356
1103	C1D15	3	3279	6	NA
1107	C1D15	6	1613	6	NA
2022	C1D15	3	9571	6	NA
3001	C1D15	3	1623	6	NA
3002	C1D15	4	1803	6	NA
4001	C1D15	3	2682	6	NA
4002	C1D15	2	2985	6	NA
4003	C1D15	6	6613	6	NA
6009	C1D15	4	2649	6	NA
7014	C1D15	2	5127	6	NA
7020	C1D15	3	4503	6	NA
8002	C1D15	3	5161	6	NA
10002	C1D15	2	5173	6	NA
10005	C1D15	3	2127	6	NA
10006	C1D15	3	3774	6	NA
10009	C1D15	2	3183	6	NA
11003	C1D15	2	1944	6	NA
14002	C1D15	3	3851	6	NA
16003	C1D15	4	4326	6	NA
16004	C1D15	3	1609	6	NA
18020	C1D15	0	4559	6	NA
18021	C1D15	2	2698	6	NA
19004	C1D15	2	1003	6	NA
19005	C1D15	2	5215	6	NA
19008	C1D15	2	1428	6	NA
19010	C1D15	2	6686	6	NA
20002	C1D15	2	4547	6	NA
20003	C1D15	3	7084	6	NA
20004	C1D15	2	1859	6	NA

SUBJID	CYCLE	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	T_{last} (h)	AUC_{0-24h} (ng･h/mL)
20005	C1D15	2	4398	6	NA
21001	C1D15	2	3585	6	NA
21005	C1D15	2	2722	6	NA
21006	C1D15	2	3985	6	NA
21008	C1D15	2	4873	6	NA
22004	C1D15	3	6606	6	NA
23001	C1D15	2	2106	6	NA
23005	C1D15	2	2770	6	NA
26007	C1D15	3	4972	6	NA
26011	C1D15	2	4808	6	NA
26015	C1D15	2	5276	6	NA
27001	C1D15	2	3928	4	NA
27002	C1D15	3	4542	6	NA
28001	C1D15	2	3148	6	NA
28002	C1D15	2	2387	6	NA
28004	C1D15	2	4016	6	NA
29003	C1D15	3	1606	6	NA
31003	C1D15	2	4131	6	NA
32004	C1D15	2	4028	6	NA
32006	C1D15	6	3851	6	NA
32007	C1D15	6	4523	6	NA
32008	C1D15	2	2546	6	NA
33005	C1D15		1673	6	NA
34002	C1D15	4	2419	6	NA
34003	C1D15	3	1653	6	NA
34004	C1D15	2	2131	6	NA
34005	C1D15	6	3503	6	NA
34006	C1D15	3	1847	6	NA
35009	C1D15	2	3383	6	NA
35011	C1D15	6	3165	6	NA
35013	C1D15	3	2299	6	NA
35018	C1D15	6	2406	6	NA
35019	C1D15	6	4834	6	NA
	Mean	3.0	3593		41356
	SD	1.3	1653		NA
	%CV	45.2	46		NA
	Median	2.0	3443		NA
	Min	2.0	1003		NA
	Max	6.0	9571		NA

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

目次 1
表目次 2
図目次 3
略語及び略号一覧 4
概要 7
2.7.3 臨床的有効性の概要 9
2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び概観 9
2.7.3.1.1 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の NSCLC の治療の現状 9
2.7.3.1.2 Gumarontinib の臨床的有効性の概要 12
2.7.3.1.3 主要な治験のデザイン（GLORY 試験　第 II 相） 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象母集団 19
2.7.3.3.1.1 人口学的特性 19
2.7.3.3.1.2 疾患の特性と以前の抗腫瘍治療 21
2.7.3.3.1.3 バイオマーカー検査（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異） 22
2.7.3.3.1.4 被験者の内訳 23
2.7.3.3.1.5 治験実施計画書からの逸脱 24
2.7.3.3.1.6 投与期間 25
2.7.3.3.2 全有効性評価試験の結果の比較検討 26
2.7.3.3.2.1 客観的奏効率と病勢コントロール率 26
2.7.3.3.2.2 治験責任医師と BIRC の評価の一致性 28
2.7.3.3.2.3 奏効期間 29
2.7.3.3.2.4 奏効までの時間 33
2.7.3.3.2.5 無増悪生存期間 33
2.7.3.3.2.6 全生存期間 35
2.7.3.3.2.7 FAS の有効性 36
2.7.3.3.3 サブグループ間の結果の比較 37
2.7.3.3.3.1 日本人患者における有効性の結果 37
2.7.3.3.3.2 他のサブグループの有効性結果 45
2.7.3.3.4 日本で販売されている Gumarontinib との MET 選択的阻害剤有効性結果の比較 47
2.7.3.4 日本人被験者の追加情報（参考資料） 49
2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 49
2.7.3.6 有効性の持続性及び/又は忍容性 54
2.7.3.7 付録 55
2.7.3.8 参考文献 57

表目次

表 2.7.3.1 人口統計学的及びベースライン特性-第 II 相（FAS）.....20
表 2.7.3.2 以前の抗腫瘍治療-第 II 相（FAS）.....22
表 2.7.3.3 被験者の内訳-第 II 相（全被験者）.....24
表 2.7.3.4 主な治験実施計画書からの逸脱の概要-第 II 相（FAS）.....25
表 2.7.3.5 治験薬投与期間-第 II 相（SAS）.....26
表 2.7.3.6 最良総合効果での有効性（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）.....27
表 2.7.3.7 脳転移を有する被験者での最良総合効果（BIRC 判定）-第 II 相（EAS）.....28
表 2.7.3.8 治験責任医師と BIRC が評価した ORR の一致性の要約-第 II 相（EAS）.....29
表 2.7.3.9 奏効期間の要約（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例）.....31
表 2.7.3.10 無増悪生存期間の要約（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）.....34
表 2.7.3.11 日本人被験者の人口統計学的及びベースライン特性-第 II 相（FAS）.....38
表 2.7.3.12 日本人被験者における最良総合効果、ORR、mDoR、mPFS（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS）.....41
表 2.7.3.13 日本人被験者における Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の有効性結果の比較.....48
表 2.7.3.14 日本人被験者 17 名での ORR、DCR、DOR 及び PFS（EAS）- 参考データ.....49

図目次

図 2.7.3.1 GLORY 試験の治験デザイン 13
図 2.7.3.2 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） 27
図 2.7.3.3 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例） 32
図 2.7.3.4 奏効期間の Kaplan-Meier プロット（治験責任医師の評価）-第II相（EAS での奏効例） 32
図 2.7.3.5 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） 33
図 2.7.3.6 ベースラインの治療経験による PFS の Kaplan-Meier プロット（BIRC の判定）-第 II 相（EAS） 35
図 2.7.3.7 全生存期間の Kaplan-Meier プロット-第 II 相（EAS） 36
図 2.7.3.8 日本人被験者における奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例） 42
図 2.7.3.9 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） 43
図 2.7.3.10 ベースラインと比較した日本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） 44
図 2.7.3.11 ORR のフォレストプロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS） 46
図 2.7.3.12 未治療例と既治療例の ORR のフォレストプロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS） 47

略語及び略号一覧

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
AJCC	American Joint Committee on Cancer	米国がん合同委員会
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-t}	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to time t	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積.
AUC_{0-24h}	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
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
CDE	Center for Drug Evaluation	医薬品評価センター
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
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	薬物濃度と心拍数で補正された QT 間隔の関係
CR	Complete Response	完全奏効
CSCO	Chinese Society of Clinical Oncology	中国臨床腫瘍学会
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
ctDNA	Circulating Tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DCR	Disease Control Rate	病勢コントロール率
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
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
DoR	Duration of Response	奏効期間
EAS	Efficacy Analysis Set	有効性解析対象集団
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
E-R	Exposure-response	曝露-応答有効性

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）
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
ICH-GCP	Good Clinical Practice of International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品の臨床試験の実施基準
IC_{50}	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration	90%阻害濃度
IDMC	Independent data monitoring committee	独立データモニタリング委員会
IEC	Independent Ethics Committee	独立倫理委員会
IQR	Interquartile Range	四分位範囲
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
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
MET	Mesenchymal-Epithelial Transition Factor	間葉上皮転換因子
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
NA	Not Applicable	該当なし
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NE	Not Evaluable	評価不能
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
NTRK	Neuro Tropomyosin receptor kinase	神経栄養因子トロポニン受容体キナーゼ
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 Receptor 1	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
PK/PD	Pharmacokinetics/pharmacodynamic	薬物動態/薬力学
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
QD/Qd	Once-daily	1 日 1 回投与
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
SD	Stable Disease	安定
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	試験治療下で発現した有害事象

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）
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TN	Treatment Naive	未治療
TTR	Time to Response	奏効までの期間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UICC	Union for International Cancer Control	国際対がん連合

概要

Gumarontinib は、Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司）（略称：Haihe Biopharma）が全世界的に権利を所有する経口の高度に選択的な強力な間葉上皮転換因子（MET）阻害剤である。本剤の申請効能・効果は、「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）」とし、臨床的に推奨される用法・用量は、Gumarontinib が単剤で投与され、疾患進行又は忍容できない副作用が発現するまで、300 mg を 1 日 1 回（QD）空腹時に経口投与することと考えられる。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、2023 年 3 月 7 日に中国国家薬品監督管理局によって承認されている。

中国において本剤の販売承認を支持する有効性は、ピボタル試験である GLORY（SCC244-108）第II相試験から得られている。この試験は、*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 NSCLC 患者を対象として、Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回投与時の有効性を評価した、多国籍、多施設、単群、非盲検試験である。有効性の主要評価項目は、盲検下独立評価委員会（BIRC）によって評価された客観的奏効率（ORR）であり、有効性の副次評価項目には、ORR（治験責任医師の評価）、奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効までの期間（TTR）、無増悪生存期間（PFS）、6 ヵ月の PFS 率、全生存期間（OS）が含まれる。

この試験の有効性は、2021 年 4 月 28 日までに第II相 GLORY 試験に登録され、Gumarontinib 300 mg を 1 日 1 回投与された *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 患者における成績から示された。この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ていた。また、参考情報として、Haihe Biopharma は、中国新規医薬品承認申請（NDA）提出後の GLORY 試験フェーズII（登録期限：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の全登録症例において、Gumarontinib 300 mg が 1 日 1 回投与された計 118 名に対して、2022 年 4 月 28 日時点でのデータを解析したところ、その結果は前述の 2021 年 4 月 28 日までの登録症例の有効性結果と一致していた。本項（臨床的有効性の概要）には記載していないが、詳細については、M5.3.5.1-2 SCC244-108 第 II 相臨床試験 総括報告書-118 名に示す。

2021 年 4 月 28 日の時点で、1 日 300 mg の投与量で投与された合計 84 名の NSCLC 患者が GLORY 第II相に登録され、そのすべてが最大の解析対象集団（FAS）に含まれ、このうち、中央検査機関で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された 79 名が有効性解析対象集団（EAS）に含まれ、中央検査機関で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認されなかった 5 名は、治験実施計画書で定義された EAS の条件を満たさなかった。データカットオフ日（2022 年 4 月 28 日）の時点で、79 名の EAS に基づく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 集団全体における Gumarontinib（300 mg QD）の ORR は 65.8%（95%CI：54.3, 76.1）であり、未治療例及び既治療例における 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。参考として、未治療集団では、カプマチニブとテポチニブの主要な治験における未治療例の ORR はそれぞれ 67.9%と 39.5%であり、既治療例では、カプマチニブとテポチニブの主要な治験における既治療例の ORR 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）。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。
- 持続的な抗腫瘍反応：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）であった。
- 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。

FAS の解析結果に基づく Gumarontinib 300 mg 投与群の有効性は、EAS のそれと同様であり、EAS の評価結果をさらに裏付けた。これらの試験はいずれも、*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、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、臨床的に意味のある臨床上の有効性が認められた。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。これは、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の適応症に対する Gumarontinib の単剤での適用に十分な根拠と考えた。

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 臨床的有効性の背景及び概観

2.7.3.1.1 *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の NSCLC の治療の現状

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生する見込みであり、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）。

原発性肺癌は、中国で罹患率と死亡率が最も高い悪性腫瘍でもある（鄭栄寿ら 2019）。2020 年には、中国では 81.6 万人の新規肺癌症例が発生し、2020 年には 72 万人が肺癌で死亡した（Cao W et al. 2021）。

NSCLC は、すべての肺癌の約 80～90%を占めている（Planchard D et al. 2018）。*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%、肺の肉腫様癌で 22%（Zheng D et al. 2016）、中国人集団では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異率は NSCLC 集団の約 1.3%を占め、まれな悪性腫瘍である（Zheng D et al. 2016）。

最新の調査によると、日本では毎年 124510 名の新規肺癌患者が発生しており、総患者数は 169000 名であり、その中 NSCLC の発生率は肺癌の 88%を占めている（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（全国がん登録））。また、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者の発生率は、日本人と日本人以外で同程度（いずれも 2%～4%）であり、*MET* 遺伝子変異陽性の NSCLC 患者数は、最大で約 6000 名と推定される（厚生労働省平成 29 年（2017）患者調査の概況、澤端章好ら 2010、Schrock A 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、通常上皮成長因子受容体（EGFR）、カーステン・ラット肉腫 ウイルスがん遺伝子 （KRAS）、ヒト上皮増殖因子受容体 2（HER2）変異、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）、*ROS1* がん遺伝子受容体チロシンキナーゼ（ROS1）、RET 前がん遺伝子（RET）再編成等の他のドライバー遺伝子と共存しない、NSCLC の重要な発がん要因の 1 つである（Frampton G et al 2015）。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 患者は、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、Maneenil K et al. 2018、Vuong H G et al. 2018、Pasquini G et al. 2018）。

一般に、中国と日本の臨床診療ガイドラインでは、*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 の診断及び治療は基本的に一致している。NSCLC の診断には、中国と日本のガイドラインともに、病変部位から採取した組織又は細胞の病理診断が必要とされている。米国がん合同委員会（American Joint Committee on Cancer、AJCC）及び国際対がん連合（Union for International Cancer Control、UICC）は、肺癌の NSCLC 分子診断を行い、肺癌分類基準の第 8 版を使用して画像検査による TNM 病期分類を行い、病理学的タイプ、腫瘍の病期、分子分類に基づいて分子診断を行い、NSCLC の治療計画を作成した。

中国と日本の NSCLC 治療ガイドラインでは、MET 阻害剤が承認される前は、化学療法及び/又は免疫抑制剤の単独又は併用療法は、*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 の標準治療であった。中国では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する患者は主にドライバー遺伝子のない NSCLC のガイドラインに従って治療されており、治療の選択肢は限られている。しかし、新規医薬品が続々と登場する中、中国臨床腫瘍学会（CSCO）は「非小細胞肺癌治療ガイドライン（2021 年）」に初めて MET 選択的阻害剤を追加し、カプマチニブとテポチニブは、ステージIVの *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対する一次以降の治療においてクラスIIIとして推奨され、Savolitinib は、プラチナ製剤を含む化学療法後に *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 の成人患者、又は標準プラチナ製剤を含む化学療法に不耐容の患者を対象に、早期承認による条件付承認を受けた。そのため、2021 年版 CSCO ガイドラインでは、既治療例に対しては Savolitinib をクラスIIとして推奨しているが、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対するクラスIの推奨は、引き続きドライバーフリーNSCLC の治療を参考しており、ドライバーフリー変異に対する治療選択肢は、プラチナベースの化学療法又は化学療法と抗血管療法や免疫療法を組み合わせたものが多い（中国臨床腫瘍学会（CSCO）2021）。

しかし、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、試験により、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）。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）。

さらに、*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%である。PD-L1 発現が高い患者の場合、PFS の中央値は 1.9～3.4

ヵ月であり、*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）。

日本国内の診断・治療ガイドライン（日本肺癌学会　肺癌診療ガイドライン 2021 年）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、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 患者には、キナーゼ阻害薬が推奨される。*MET*遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者は、全 NSCLC 患者の 2～4%を占め、その中で日本における切除不能な進行性又は再発の NSCLC 患者数は約 3000 名と推定されている。*MET*遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者の治療選択肢は限られており、対応する治療法のさらなる開発が期待され、テポチニブとカプマチニブの両方が切除不能、進行性又は再発に対して日本で承認された。日本では *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の割合が高いため、日本のガイドラインでは MET 阻害薬の推奨を優先している。

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。カプマチニブの第II相 GEOMETRY mono-1 試験では、未治療例の ORR は 67.9%（95% CI：47.6, 84.1）に達し、DoR の中央値は 11.14 ヵ月（95% CI：5.55, NE）であった。既治療例の ORR は 40.6%（95%CI：28.9%、53.1%）で、DoR の中央値は 9.72 ヵ月（95% CI：5.55, 12.98）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）。テポチニブの VISION 試験では、未治療例の ORR は 39.5%（95% CI：25.0%、55.6%）であり、既治療例の ORR は 44.6%（95%CI：31.3, 58.5）で、類似していた。未治療例及び既治療例の DoR の中央値は、それぞれ NE（95% CI：5.7, NE）及び 12.4 ヵ月（95% CI：8.4, NE）であった（テプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要）。Savolitinib の重要な単群第II相試験では、70 名の ORR は 42.9%（95% CI：31.1, 55.3）で、未治療例の ORR は 46.4%（95%CI：27.5%、66.1%）であり、既治療例の ORR は 40.5%（95%CI：25.6, 56.7）で、大きな差はみられなかった。全体の DoR は 8.3 ヵ月（95% CI：4.2, 9.7）で、未治療例と既治療例の DoR の中央値はそれぞれ 5.6 ヵ月（95%CI：4.2, 16.6）と 9.7 ヵ月（95%CI：4.9、NE）であり、全体での PFS の中央値は 6.8 ヵ月（95%CI：4.2, 9.6）であった（Lu S et al. 2021）。

Gumarontinib は、Haihe Biopharma が所有する経口の高度に選択的な強力な MET 阻害剤である。Gumarontinib は、MET キナーゼの酵素活性を強力に阻害し［IC_{50} は 0.5 ± 0.1 nM］、アデノシン三リン酸（ATP）の競合的阻害剤である。MET と比較して、Gumarontinib は他の 310 種のキナーゼに対して 2000 倍を超える選択性を持ち、別の 10 種のキナーゼに対して 200 倍を超える選択性を持っている。さらに、Gumarontinib は、MET 変異（IC_{50}<10 nM）を有する腫瘍細胞の増殖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有効性はない。したがって、Gumarontinib は強力で選択性の高い MET 阻害剤である。

Gumarontinib は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異又は *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。

2.7.3.1.2 Gumarontinib の臨床的有効性の概要

この臨床的有効性の概要では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する 79 名の NSCLC 患者における 2022 年 4 月 28 日時点の GLORY 試験の第II相の有効性データを示す。Gumarontinib 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、全集団（ORR 65.8%）あるいは未治療集団と既治療集団（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、脳転移での高い有効性、また他の既存の同標的阻害剤（カプマチニブやテポチニブ等）の主要な試験で示された値よりも高い ORR が得られた。同時に、Gumarontinib は、長い半減期、*in vivo* での持続的な腫瘍抑制、簡便な投与方法（1 日 1 回の経口投与）、さらに併用薬の制限が少ない等、優れた臨床薬理学的特性を備えている。詳細は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相治験 総括報告書-84 名に示す。

2.7.3.1.3 主要な治験のデザイン（GLORY 試験　第 II 相）

GLORY 試験は、第 Ib 相と第 II 相の 2 つの部分に分かれている。試験デザインを図 2.7.3.1 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、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 2021 年 4 月 28 日時点で患者が登録されておらず、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。

第II相パートは 2019 年 8 月 2 日に開始し（最初の患者が同意書に署名した）、2021 年 4 月 28 日までに合計 84 名の NSCLC 患者が中国（74 名）と日本（10 名）で登録され、Gumarontinib の 300 mg の 1 日 1 回投与が行われた。

本試験結果から、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者における Gumarontinib 単剤の 300 mg の 1 日 1 回投与での有効性を第II相パートで解析し、以下に示す申請効能・効果と用法・用量が適切と考えた。

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性又は再発の非小細胞肺癌の治療。

用法・用量：Gumarontinib 300 mg を 1 日 1 回、連日経口投与。

試験デザイン（GLORY 試験第II相）：

第II相 GLORY 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 NSCLC（ステージ IIIb、IIIc、又は IV）の患者における、非盲検、多国籍、多施設、単剤、非無作為化の単群試験である。この試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議 、医薬品の臨床試験の実施基準（ICH-GCP）、適用される現地の法律及び規制に準拠してる。各治験実施医療機関は、試験開始前に、治験審査委員会（IRB）又は独立倫理委員会（IEC）から承認を得た。本試験に参加する前に、すべての被験者から書面での同意を得た。

治験実施計画書は 5 回改訂されており、最新バージョンは V3.1（バージョン日付：2021 年 1 月 7 日）である。改訂の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相治験 総括報告書-84 名付録 16.1.1 治験計画書に示す。

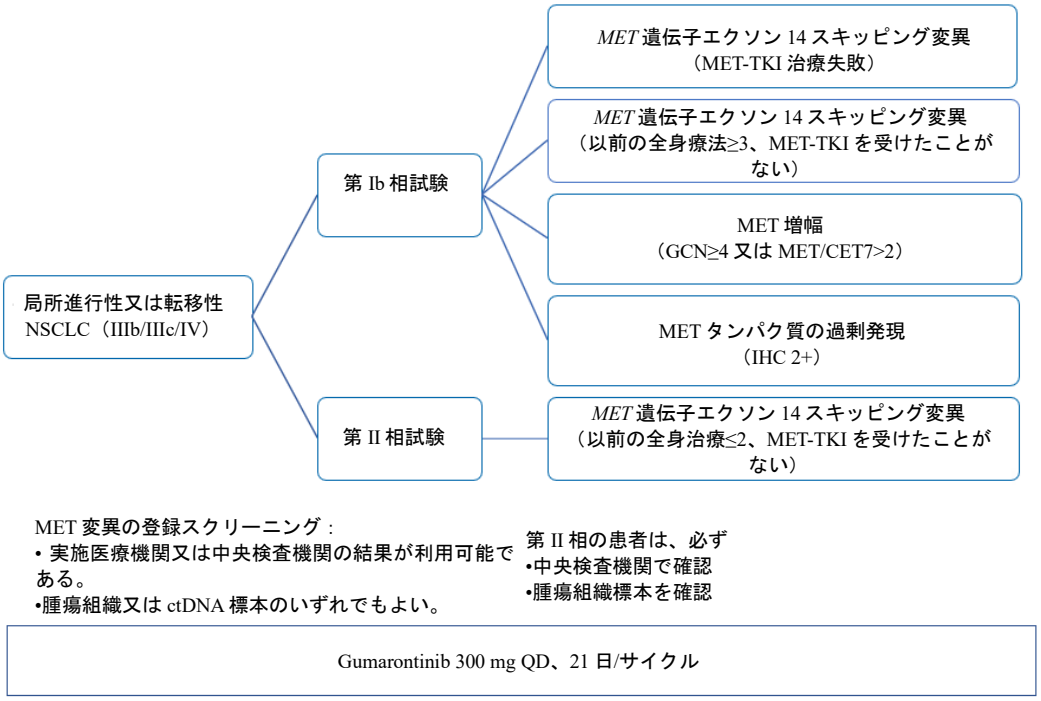


図 2.7.3.1　GLORY 試験の治験デザイン

試験の目的（第 II 相）：主な目的は、*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 集団における Gumarontinib の有効性を評価することである（ORR、BIRC の評価を確認する）。有効性の副次的目的は、ORR（治験責任医師の評価）、DoR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月 PFS 率、OS の評価とした。

試験対象母集団：

主な選択基準は次のとおり：

- 18 歳以上の（または 18 歳を超える場合は各国の法規制に従い成人している）男性及び女性の患者。

- 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 感受性変異、ALK 再構成、ROS1 再構成、B-Raf 前癌遺伝子（BRAF）変異、又は神経栄養因子トロポニン受容体キナーゼ（NTRK）融合を有する
- 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

選択・除外基準の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相治験 総括報告書-84 名付録 16.1.1 治験実施計画書 V3.1 に示す。

投与方法：Gumarontinib の投与方法は、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、その他投与終了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：この試験では、第II相で BIRC を設置し、盲検下で、すべての被験者の腫瘍画像データが RECIST 1.1 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。

有効性の評価項目：*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 の人口集団における Gumarontinib の抗腫瘍活性の初期評価は、以下に基づいて行った。

<u>有効性の主要評価項目：</u>

BIRC によって評価された ORR。ORR は、疾患進行の兆候が現れる前に、RECIST1.1 に従って、CR 又は PR が少なくとも 1 つ確認された患者の割合と定義した。増悪の有無にかかわらず最後の評価可能なデータは、ORR 評価に含まれる。ただし、新しい抗腫瘍療法を受けた後に発生する CR 又は PR は、ORR 計算には含めていない。

<u>有効性の副次的評価項目：</u>

- ORR（治験責任医師の評価）

- BIRC 及び治験責任医師によって評価された DoR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月の PFS 率、OS
  - DoR：治験薬の投与開始から終了までの期間において、最良総合評価で CR 又は PR とされた被験者で、CR 又は PR（いずれか早い方）の最初の評価から疾患進行又は死亡までの時間とした。評価項目と打ち切りルールについては、M 5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相治験 総括報告書-84 名付録 16.1.9 統計解析計画に示す。
  - DCR：被験者が治験薬の投与開始から疾患進行による投与中止まで、CR、PR の持続的な期間が 6 週間以上という SD が持続している被験者の割合とした。
  - TTR：被験者が治験薬の投与開始から疾患進行により投与中止までの間で、CR 又は PR（いずれか早い方）が初回評価された時期。
  - PFS：最初の Gumarontinib 治療から疾患の進行又は何らかの原因による死亡のいずれか早い方までの時間として定義した。打ち切りルールは、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相治験 総括報告書-84 名付録 16.1.9 統計解析計画に示す。
  - OS：最初の投与から何らかの原因による死亡までの時間である。致命的なイベントが発生しなかった場合、OS は最後の既知の生存日とした。

解析対象集団：

完全な解析対象集団（FAS）には、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。

有効性解析対象集団（EAS）には、ベースラインの腫瘍評価が適格であり、第II相の推奨投与量（RP2D）が投与され、中央検査機関において *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。

上記の 2 つの解析対象集団を、有効性解析に使用した。

統計解析方法：

評価結果の独立性、客観性、安定性を確保するために、BIRC と治験責任医師は RECIST 1.1 基準に従って独立した有効性評価を実施した。BIRC の審査は、データ審査の客観性をさらに確保するために、2 名以上で読影した上で協議し決定した。

最良の全体的な有効性：

ORR又はDCRを有する被験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。

無増悪生存期間と全生存期間：

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 KM 曲線と DoR の中央値を推定し、TTR には記述統計を使用する。

一次解析：

第II相試験の一次解析目的は、ORR を評価することであった。一次有効性解析は、有効性解析対象集団に基づいて行うこととした。

一次解析は、治験実施計画書で推定されたサンプルサイズに達したすべての被験者が少なくとも 6 ヵ月の追跡調査に登録されているか、同意を撤回したか死亡したかのいずれか早い方とした。副次評価項目も合わせて解析した。必要と判断した場合、特定の国の規制当局との連絡に利用するために、事前に解析を行うことができることとした。

最終解析：

第II相試験の最終解析の目的は、追跡データを使用して主要評価項目と副次評価項目の結果を更新することであった。最終解析は、登録されたすべての患者が、治験実施計画書で指定された長期追跡調査を完了した後、又は特定の国の規制当局の要件に従って実行することとした。

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 a を 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るよう、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。

主要な治験の開始前に、Haihe Biopharma は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中国国家薬品監督管理局薬品審評中心（CDE）に対して、主要な治験の計画に関する相談の申請書（番号：[redacted]）を提出し、主に Gumarontinib の条件付き販売承認を支持するための重要な第II相治験の実施可能性を検討し、20[redacted] 年[redacted] 月に CDE からの回答により承認された。審査センターは、単群の第II相試験を本治験薬の効能・効果に関わる試験として受け入れることに同意し、仮説検定で ORR 95%CI の下限を 30%に設定することを承認した。

中国 CDE のコンセンサス勧告に基づき、治験実施計画書を改訂し、治験を実施した。

***MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の検査：**

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の検査は、GLORY 試験の第II相に登録されたすべての被験者に対して、中央検査機関で行われた（詳細は M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相試験 治験総括報告書-84 名 9.7.1.2.3 項に示す）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

今回、申請する効能・効果に関わる臨床試験の有効性データは、すべて GLORY 試験の第II相試験のものであり、試験結果の詳細については 2.7.6 単一試験の概要に、詳細な有効性解析については 2.7.3.3 項に示す。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

上述のとおり、効能・効果に関わる臨床試験の有効性データは、すべて GLORY 試験の第II相のものであるため、試験間の比較は行っていない。本項では、有効性試験に含まれる試験対象母集団を 2.7.3.3.1 項、申請効能・効果を裏付ける有効性データを 2.7.3.3.2 項、主要評価項目に関するサブグループ解析を 2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.3.1 試験対象母集団

2.7.3.3.1.1 人口学的特性

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。人口統計学的及びベースライン特性の詳細を表 2.7.3.1 に示す。

表 2.7.3.1 人口統計学的及びベースライン特性-第 II 相（FAS）

	SCC244 300 mg QD (N=84)		
	未治療 (N=46)	既治療 (N=38)	合計（N=84）
性別、n（%）			
男性	24 (52.2%)	24 (63.2%)	48 (57.1%)
女性	22 (47.8%)	14 (36.8%)	36 (42.9%)
年齢（歳）			
N	46	38	84
平均値（標準偏差）	69.3 (8.59)	64.7 (9.15)	67.2 (9.09)
中央値	70.0	65.0	68.5
最小値、最大値	44, 85	33, 78	33, 85
年齢区分（歳）、n（%）			
65 未満	13 (28.3%)	18 (47.4%)	31 (36.9%)
65 以上、75 未満	19 (41.3%)	17 (44.7%)	36 (42.9%)
75 以上、85 未満	13 (28.3%)	3 (7.9%)	16 (19.0%)
85 以上	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)
人種、n（%）			
アジア人	46 (100%)	38 (100%)	84 (100%)
民族、n （%）			
非ヒスパニック又はラテン系	46 (100%)	38 (100%)	84 (100%)
国、n（%）			
中国	38 (82.6%)	36 (94.7%)	74 (88.1%)
日本	8 (17.4%)	2 (5.3%)	10 (11.9%)
身長（cm）			
N	46	38	84
平均値（標準偏差）	162.3 (9.16)	164.8 (7.75)	163.4 (8.59)
中央値	163.0	162.0	162.5
最小値, 最大値	143, 180	150, 183	143, 183
体重（kg）			
N	46	38	84
平均値（標準偏差）	60.07 (10.442)	61.86 (8.533)	60.88 (9.611)
中央値	60.75	62.00	61.00
最小値, 最大値	37.5, 78.7	47.2, 85.0	37.5, 85.0
BMI（kg/m^2）			
N	46	38	84
平均値（標準偏差）	22.73 (3.155)	22.7 (2.383)	22.74 (2.816)
中央値	22.80	22.30	22.55
最小値, 最大値	15.0, 32.9	17.6, 28.9	15.0, 32.9
喫煙状況、n（%）			
非喫煙者	28 (60.9%)	18 (47.4%)	46 (54.8%)
現在喫煙者	2 (4.3%)	0	2 (2.4%)
過去喫煙者	16 (34.8%)	20 (52.6%)	36 (42.9%)
スクリーニング ECOG 身体状態、n（%）			
0	3 (6.5%)	1 (2.6%)	4 (4.8%)
1	43 (93.5%)	37 (97.4%)	80 (95.2%)
欠測	0	0	0

注：パーセンテージは、FAS の被験者数に基づいて計算した。

BMI：体格指数=体重（kg）/（身長（m））^{2}、ECOG=米国東海岸癌臨床試験グループ。

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.1.4b1

2.7.3.3.1.2 疾患の特性と以前の抗腫瘍治療

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。ベースラインの腫瘍歴の詳細については、5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.5.1b1 に示す。

84 名の被験者のうち、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おらず、治療の詳細については表 2.7.3.2 に示す。

表 2.7.3.2　以前の抗腫瘍治療-第 II 相（FAS）

	SCC244 300 mg QD (N=84)		
	未治療 (N=46) n（%）	既治療 (N=38) n（%）	合計 (N=84) n（%）
-前診断又は前治療歴			
ある	44 (95.7%)	38 (100%)	82 (97.6%)
なし	2 (4.3%)	0	2 (2.4%)
目的			
診断のみ	38 (82.6%)	28 (73.7%)	66 (78.6%)
治療のみ	4 (8.7%)	4 (10.5%)	8 (9.5%)
診断及び治療	5 (10.9%)	9 (23.7%)	14 (16.7%)
その他	1 (2.2%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)
放射線療法歴			
ある	3 (6.5%)	8 (21.1%)	11 (13.1%)
なし	43 (93.5%)	30 (78.9%)	73 (86.9%)
-抗腫瘍剤による全身療法歴			
ある	3 (6.5%)	38 (100%)	41 (48.8%)
なし	43 (93.5%)	0	43 (51.2%)
前治療のライン数			
未治療*	3 (6.5%)	0	3 (3.6%)
1	0	35 (92.1%)	35 (41.7%)
2	0	2 (5.3%)	2 (2.4%)
>= 3	0	1 (2.6%)	1 (1.2%)
ネオアジュバント/アジュバント歴			
ある	0	0	0
なし	3 (6.5%)	38 (100%)	41 (48.8%)
前治療のレジメン数			
1	3 (6.5%)	29 (76.3%)	32 (38.1%)
2	0	5 (13.2%)	5 (6.0%)
>= 3	0	4 (10.5%)	4 (4.8%)
前治療の種類			
化学療法	0	36 (94.7%)	36 (42.9%)
プラチナ含有化学療法	0	34 (89.5%)	34 (40.5%)
その他	0	2 (5.3%)	2 (2.4%)
免疫療法	0	5 (13.2%)	5 (6.0%)
標的療法	0	9 (23.7%)	9 (10.7%)
非 MET-TKI	0	9 (23.7%)	9 (10.7%)
その他	3 (6.5%)	2 (5.3%)	5 (6.0%)

注：漢方薬を服用している 300 mg QD サブグループの 3 名の被験者は未治療とした
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.1.5.2b1

2.7.3.3.1.3　バイオマーカー検査（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異）

被験者のスクリーニングには、各実施医療機関及び中央検査機関のいずれの検査結果も使用できることとした。実施医療機関の臨床検査結果［腫瘍検体又は血中循環腫瘍DNA（ctDNA）検体検査を含む］に基づいて、第II相試験に登録された被験者は、C2D1 の前に保管又は生検によって得られた新鮮な腫瘍検体を中央検査機関に提出し、MET の変異を確認することとした。

中央検査機関の検査では、79 名（94.0%）で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の結果が得られたが、5 名の被験者（6.0%）については、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。そのうち、3 名の被験者（被験者番号：104012、112005、304001）が、中央検査機関によって MET 野生型（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異なし）であることが確認された。その他 2 名のうち、1 名（被験者番号：125011）は、実施医療機関で、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性と診断されたが、中央検査機関では、検体が第 1 サイクルで中央検査機関に到着したものの、品質管理の失敗により検査できず、その後、治験責任医師が再穿刺は推奨しないと判断したため、再検査は実施されなかった。残る 1 名（被験者番号：302003）は、中央検査機関の検査結果が評価不能であった。腫瘍組織バイオマーカーの結果の要約を、M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.6b1 に示す。

2.7.3.3.1.4 被験者の内訳

2022 年 4 月 28 日時点で、23.8%（20/84 名）の被験者が治験薬の投与継続中であり、76.2%（64/84 名）は投与を中止していた。投与中止の主な理由は、疾患進行であった（RECIST 1.1 基準）（37/84 名、44.0%）。被験者の内訳を表 2.7.3.3 に示す。

表 2.7.3.3　被験者の内訳-第 II 相（全被験者）

	SCC244 300 mg QD (N=84)		
	未治療 (N=46)	既治療 (N=38)	合計 (N=84)
登録	46	38	84
投与[1]	46 (100%)	38 (100%)	84 (100%)
投与中止[2]	33 (71.7%)	31 (81.6%)	64 (76.2%)
投与中止理由[2]			
疾患の進行（RECIST）	17 (37.0%)	20 (52.6%)	37 (44.0%)
疾患の進行（臨床的判断）	1 (2.2%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)
死亡	1 (2.2%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)
同意の撤回	8 (17.4%)	3 (7.9%)	11 (13.1%)
有害事象	5 (10.9%)	5 (13.2%)	10 (11.9%)
その他	1 (2.2%)	1 (2.6%)	2 (2.4%)
データカットオフ時点で投与継続中[2]	13 (28.3%)	7 (18.4%)	20 (23.8%)
安全性の追跡調査来院を終了[2]	22 (47.8%)	24 (63.2%)	46 (54.8%)
放射線画像による疾患進行の追跡調査中[2]	9 (19.6%)	5 (13.2%)	14 (16.7%)
生存追跡調査中[2]	20 (43.5%)	16 (42.1%)	36 (42.9%)
試験中止[2]	21 (45.7%)	22 (57.9%)	43 (51.2%)
試験中止の理由[2]			
同意の撤回	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)
死亡	19 (41.3%)	20 (52.6%)	39 (46.4%)
追跡調査の対象外	1 (2.2%)	2 (5.3%)	3 (3.6%)
データカットオフ時点で継続中[2]	25 (54.3%)	16 (42.1%)	41 (48.8%)

注：[1]-パーセンテージは、登録された被験者に基づいて計算した。
[2]-パーセンテージは、治験薬投与を受けた被験者に基づいて計算した。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.1.2.2b1

2.7.3.3.1.5　治験実施計画書からの逸脱

試験中に発生したすべての治験実施計画書からの逸脱は、速やかに IEC 又は IRB に報告され、IDMC では重大な逸脱について審議された。その中に、治験実施計画書からの重大な逸脱が 4 名（4.8%）で報告された（被験者番号：106001、113001、125011、127001）。重大な逸脱の件数は、1 名（被験者番号：106001）で 3 件、他の 3 名（被験者番号：113001、125011、127001）が各 1 件であった。

主な治験実施計画書からの重大な逸脱について、IDMC による審議の結果、1 名（被験者番号：125011）は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の中央検査機関での検査に適切な組織検体がなかったため EAS に含めないこととし、他の 3 名（被験者番号：106001、113001、127001）は、有効性解析に影響を与えない重大な逸脱と判断された。主な治験実施計画書からの

重大な逸脱を表 2.7.3.4 に示す。また、治験実施計画書からの逸脱の詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Listing 16.2.2b1 に示す。

表 2.7.3.4　主な治験実施計画書からの逸脱の概要-第 II 相（FAS）

	SCC244 300 mg QD		
区分	**未治療**	**既治療**	
サブ区分	**（N=46）**	**（N=38）**	**合計（N=84）**
治験実施計画書からの主な逸脱が 1 つ以上ある被験者	2 (4.3%)	2 (5.3%)	4 (4.8%)
選択/除外基準	2 (4.3%)	2 (5.3%)	4 (4.8%)
腫瘍組織標本が入手できなかった（新鮮な腫瘍生検又は保管された腫瘍組織標本のいずれか）	0	1 (2.6%)	1 (1.2%)
選択基準を満たさなかった	2 (4.3%)	0	2 (2.4%)
除外基準に合致した	0	1 (2.6%)	1 (1.2%)
治験薬（IP）	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)
服薬率が 80～120%の範囲外	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)
検査/その他の手順の不足	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)
重要な有効性評価（腫瘍評価）の欠測	1 (2.2%)	0	1 (1.2%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.1.3b1

2.7.3.3.1.6　投与期間

Gumarntonib 300 mg が 1 日 1 回投与された 84 名において、本剤投与期間の中央値は 33.29 週（範囲：0.4, 108.9）で、そのうち 73.8%（62/84 名）が 12 週以上、54.8%（46/84 名）が 24 週以上、34.5%（29/84）が 48 週以上であった。本剤投与期間の詳細を表 2.7.3.5 に示す。相対用量強度の中央値は 100.0%（範囲：71.11, 101.45）で、ほとんどの被験者は良好な服薬コンプライアンスを示しており、98.8%（83/84 名）の被験者の相対用量強度は 80～120%であった（M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.3.1.1b1）。

投与期間中に、少なくとも 1 回の投与量の調整（休薬又は減量）を行った被験者は 53.6%（45/84 名）で、投与量を調整した主な理由は有害事象であった（休薬 50.0%、減量 36.9%）。投与量調整の詳細を M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.3.1.3b1 に示す。

表 2.7.3.5　治験薬投与期間-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD（N=84）
投与期間（週）	
N	84
平均値（標準偏差）	38.07 (30.055)
中央値	33.29
最小値、最大値	0.4, 108.9
投与期間分類-n（%）	
6 週間未満	14 (16.7%)
6 週間以上	70 (83.3%)
12 週間以上	62 (73.8%)
18 週間以上	58 (69.0%)
24 週間以上	46 (54.8%)
48 週間以上	29 (34.5%)
72 週間以上	14 (16.7%)
投与期間合計（ヵ月）	735.5

注：投与期間合計は、各被験者の治験薬投与期間の合計（ヵ月）である。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table14.3.1.2b1

2.7.3.3.2　全有効性評価試験の結果の比較検討

本項では GLORY 試験の第II相の結果のみを解析した。

2.7.3.3.2.1　客観的奏効率と病勢コントロール率

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 CR はなく、PR は 52 名、SD は 14 名であった。ORR は 65.8%で（95% CI：54.3, 76.1）、治験実施計画書で設定した統計的な仮説（ORR の 95% CI の下限：30%以上）に達していた。全体の DCR は 83.5%であった（97% CI：73.5, 90.9）。本試験の開始前に治療歴のない（以下、未治療）被験者 44 名において、PR は 31 名、ORR は 70.5%（95% CI：54.8, 83.2）であり、治療歴のある（以下、既治療）被験者 35 名において、PR は 21 名、ORR は 60.0%（95% CI：42.1, 76.1）であった。

治験責任医師の評価では、治験実施計画書で規定した最良総合効果（BOR）で 41 名が PR と判断され、全体の ORR は 51.9%（95% CI：40.4, 63.3）であった。未治療の被験者で PR は 27 名、ORR は 61.4%（95% CI：45.5, 75.6）であった。また、既治療の被験者では PR が 14 名、ORR は 40.0%（95% CI：23.9, 57.9）であった。

BIRC と治験責任医師が評価した EAS 被験者の最良総合効果（BOR）を表 2.7.3.6 にまとめた。

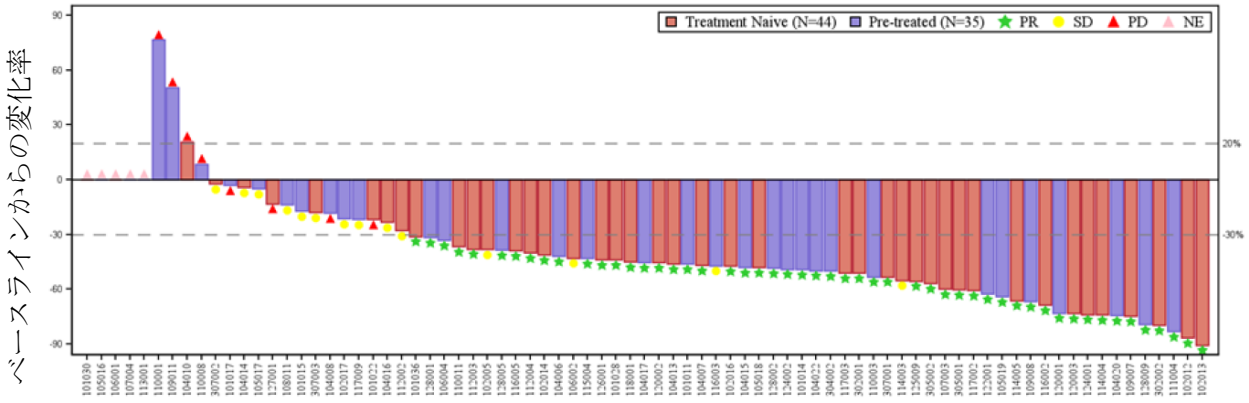
表 2.7.3.6　最良総合効果での有効性（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）

-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)
最良総合効果、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	(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	(72.6, 94.8)	(63.1, 91.6)	(73.5, 90.9)	(75.4, 96.2)	(59.9, 89.6)	(73.5, 90.9)

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)
95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.1.4.3b1

BIRC の評価では、被検者の 88.6%（70/79 名）が、ベースラインと比較して標的病変サイズが縮小し、70.9%（56/79 名）は 30～100 mm 縮小した。ウォーターフォール図を図 2.7.3.2 に示す。



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 2.7.3.2　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）

本試験では、ベースラインで脳転移を有する被験者に対して、Gumarontinib が優れた有効性をもたらすことが認められた。EAS では、13 名がベースラインで脳転移を有し、BIRC の評価では 11 名が PR、ORR は 84.6%（95%CI：54.6, 98.1）であった（表 2.7.3.7）。治験責任医師の評価では、そのうち 5 名は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。

表 2.7.3.7　脳転移を有する被験者での最良総合効果（BIRC 判定）-第 II 相（EAS）

	SCC244 300 mg QD		
	未治療 (N=7)	既治療 (N=6)	合計（N=13）
最良総合効果 n（%）			
CR	0	0	0
PR	5 (71.4%)	6 (100%)	11 (84.6%)
SD	0	0	0
PD	2 (28.6%)	0	2 (15.4%)
NE	0	0	0
ORR（CR+PR）	5 (71.4%)	6 (100%)	11 (84.6%)
95% CI	(29.0, 96.3)	(54.1, 100.0)	(54.6, 98.1)
DCR（CR+PR+SD）	5 (71.4%)	6 (100%)	11 (84.6%)
95% CI	(29.0, 96.3)	(54.1, 100.0)	(54.6, 98.1)

注：CR=完全奏効、PR=部分奏効。SD=安定。PD=疾患進行。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)。
95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.1.4.2b1

2.7.3.3.2.2　治験責任医師と BIRC の評価の一致性

BIRC と治験責任医師によって評価された奏効（PR と CR）及び非奏効（SD、PD、NE、NA を含む）の全体的な一致率は 83.5%（66/79）であった。詳細については、表 2.7.3.8 に示す。主な不一致は PR と SD の評価の不一致であり、合計 13 名でみられた。うち 12 名は BIRC によって PR と評価され、治験責任医師によって SD と評価されており、もう 1 名は治験責任医師によって PR、BIRC によって SD と評価されていた。腫瘍の有効性評価の一致性の概要については、5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.2.1.13b1 に示す。

治験責任医師と BIRC が独自に腫瘍画像を評価するため、選択された標的病変と測定値は異なる。RECIST 1.1 の 30%減少基準と比較した標的病変の全長の減少度合いに応じて、腫瘍の評価を

PR 又は SD に二分することが、独立した画像評価と治験責任医師の評価との間に不一致が生じる主な原因であり、一般的な現象である。ほとんどの被験者は、程度の異なる標的病変の縮小がみられ（図 2.7.3.2）、2 つの有効性評価における ORR はいずれも高く、概ね一致していた。

表 2.7.3.8　治験責任医師と BIRC が評価した ORR の一致性の要約-第 II 相（EAS）

	BIRC の評価 SCC244 300 mg QD					
	未治療 (N = 44)		既治療 (N = 35)		合計 (N = 79)	
治験責任医師	n(%)		n(%)		n(%)	
評価	奏効	奏効なし	奏効	奏効なし	奏効	奏効なし
奏効	26 (59.1%)	1 (2.3%)	14 (40.0%)	0	40 (50.6%)	1 (1.3%)
奏効なし	5 (11.4%)	12 (27.3%)	7 (20.0%)	14 (40.0%)	12 (15.2%)	26 (32.9%)

注：奏効とは、被験者が BOR の CR と PR があり、奏効なしとは、被験者が BOR の SD、PD、NE、NA がある。

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.1.15b1

2.7.3.3.2.3　奏効期間

EAS で 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）は持続した抗腫瘍効果を示し、1 名の既治療例は臨床上進行がみられ次の抗腫瘍療法を開始し、28 名は画像検査で疾患の進行がみられ、死亡が 1 名で、DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI：6.3, NE）（表 2.7.3.9）であった。Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.3 に、各被験者の有効性評価結果を図 2.7.3.5 に示す。

未治療例の DoR の中央値は 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。臨床的有効性は、以前の全身療法の有無にかかわらず、抗腫瘍効果（CR 又は PR）が持続的であった。

治験責任医師が評価した 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）（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.2.4.1b1）であった。Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.4 に示す。

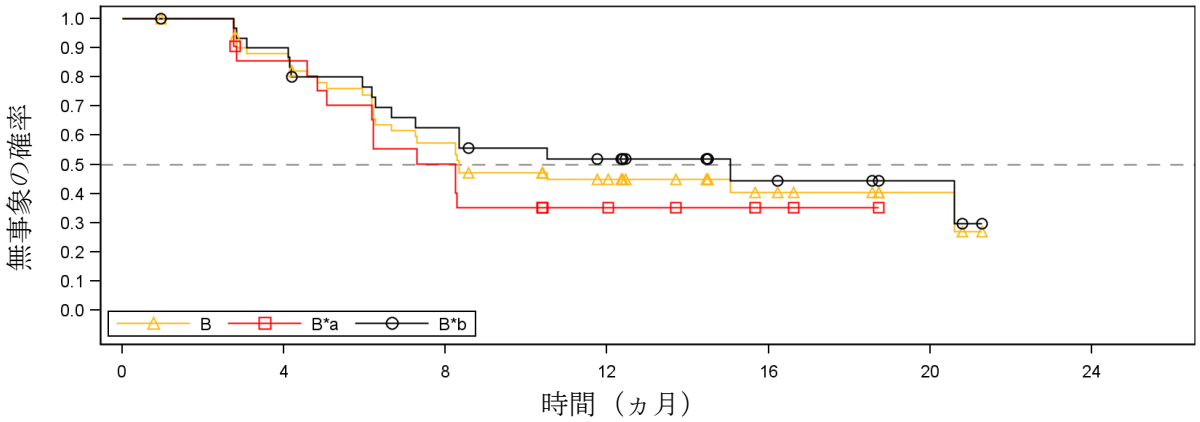
BIRC と治験責任医師が評価した DoR の Kaplan-Meier プロットを比較すると（図 2.7.3.3、図 2.7.3.4）、未治療例と既治療例の曲線は非常に類似しており、また、DoR の中央値や一定時点の DoR 率もほぼ一致していた。BIRC によって評価された DoR では、Kaplan-Meier プロットの腫瘍

の反応がまだ続いているため打ち切られた 23 名のうち、DoR が 8 ヵ月を超えなかったのは 3 名だけで、16 名は 12 ヵ月を超えていた。奏効がみられた被験者の DoR 率は、12 ヵ月で 44.8%、18 ヵ月で 40.4%であった（表 2.7.3.9）。治験責任医師によって評価された DoR は、Kaplan-Meier プロットと同様であった。腫瘍の反応がまだ続いているため打ち切られた 18 名のうち、DoR が 8 ヵ月を超えなかったのは 3 名だけで、12 名は 12 ヵ月を超えていた。奏効のみられた被験者の DoR 率は、12 ヵ月で 53.1%、18 ヵ月で 38.5%（5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.4.1b1）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 と Kaplan-Meier プロットはいずれも、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。

表 2.7.3.9　奏効期間の要約（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例）

	SCC244 300 mg QD (N=52)		
	未治療 (N=31)	既治療 (N=21)	合計 (N=52)
DoR の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）			
被験者数-n（%）	16 (51.6%)	13 (61.9%)	29 (55.8%)
進行性疾患	15 (93.8%)	13 (100%)	28 (96.6%)
死亡	1 (6.3%)	0	1 (3.4%)
打ち切られた患者数-n（%）	15 (48.4%))	8 (38.1%)	23 (44.2%)
25 パーセンタイル（95%CI）	6.2(3.1, 8.3)	5.1(2.8, 6.2)	5.9(4.1, 6.7)
中央値（95%CI）	15.0(6.3, NE)	8.2(5.1, NE)	8.3(6.3, NE)
75 パーセンタイル（95%CI）	NE(15.0, NE)	NE(8.2, NE)	NE(20.6, NE)
イベントがない被験者			
3 ヵ月（95%CI）	93.3(75.9, 98.3)	85.4(61.3, 95.1)	90.1(77.9, 95.8)
6 ヵ月（95%CI）	76.5(57.0, 88.1)	70.4(45.5, 85.5)	73.9(59.3, 83.9)
9 ヵ月（95%CI）	55.7(36.1, 71.4)	35.2(15.8, 55.4)	47.2(32.8, 60.3)
12 ヵ月（95%CI）	51.9(32.6, 68.2)	35.2(15.8, 55.4)	44.8(30.6, 58.1)
15 ヵ月（95%CI）	51.9(32.6, 68.2)	35.2(15.8, 55.4)	44.8(30.6, 58.1)
18 ヵ月（95%CI）	44.5(23.8, 63.4)	35.2(15.8, 55.4)	40.4(25.4, 54.9)
21 ヵ月（95%CI）	29.7(7.4, 56.7)	NE(NE, NE)	26.9(7.6, 51.2)
24 ヵ月（95%CI）	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)

注：CI=信頼区間。
BORのCR及びPRがある被験者のみがこの表に含まれる。
BICRで奏効が確認された打ち切り23名のうち22名は、解析時点で奏効が継続していた（未治療群の15人、既治療群の7人）。1名は新規抗がん剤治療のため打ち切りとなった。
参照：M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.4.3b1



リスク人数

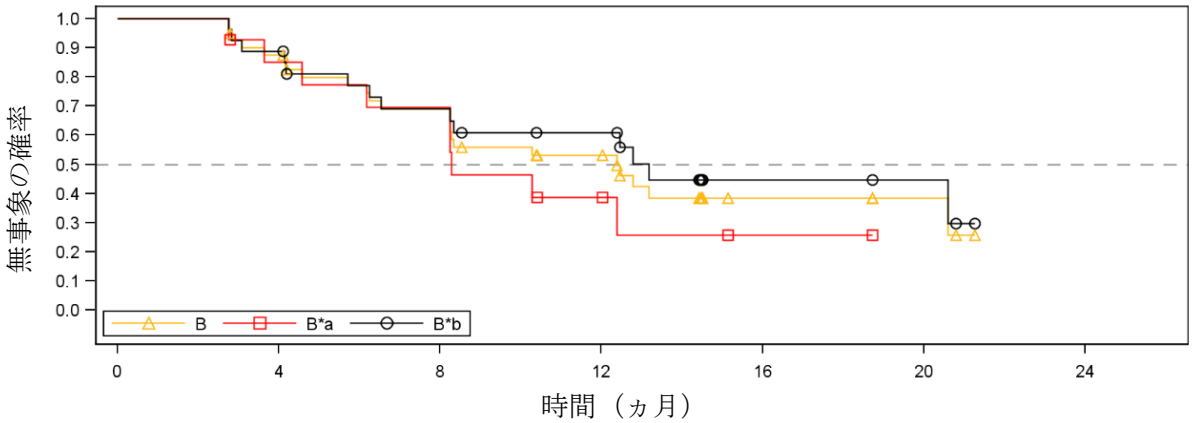
B	52	**44**	**28**	**18**	**8**	**3**	**0**
B*a	21	**17**	**10**	**5**	**2**	**0**	**0**
B*b	31	**27**	**18**	**13**	**6**	**3**	**0**

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、リスク人数：今後イベントを起こすリスクのある人数

参照：M 5 .3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.2.5b1

図 2.7.3.3　奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例）



リスク人数

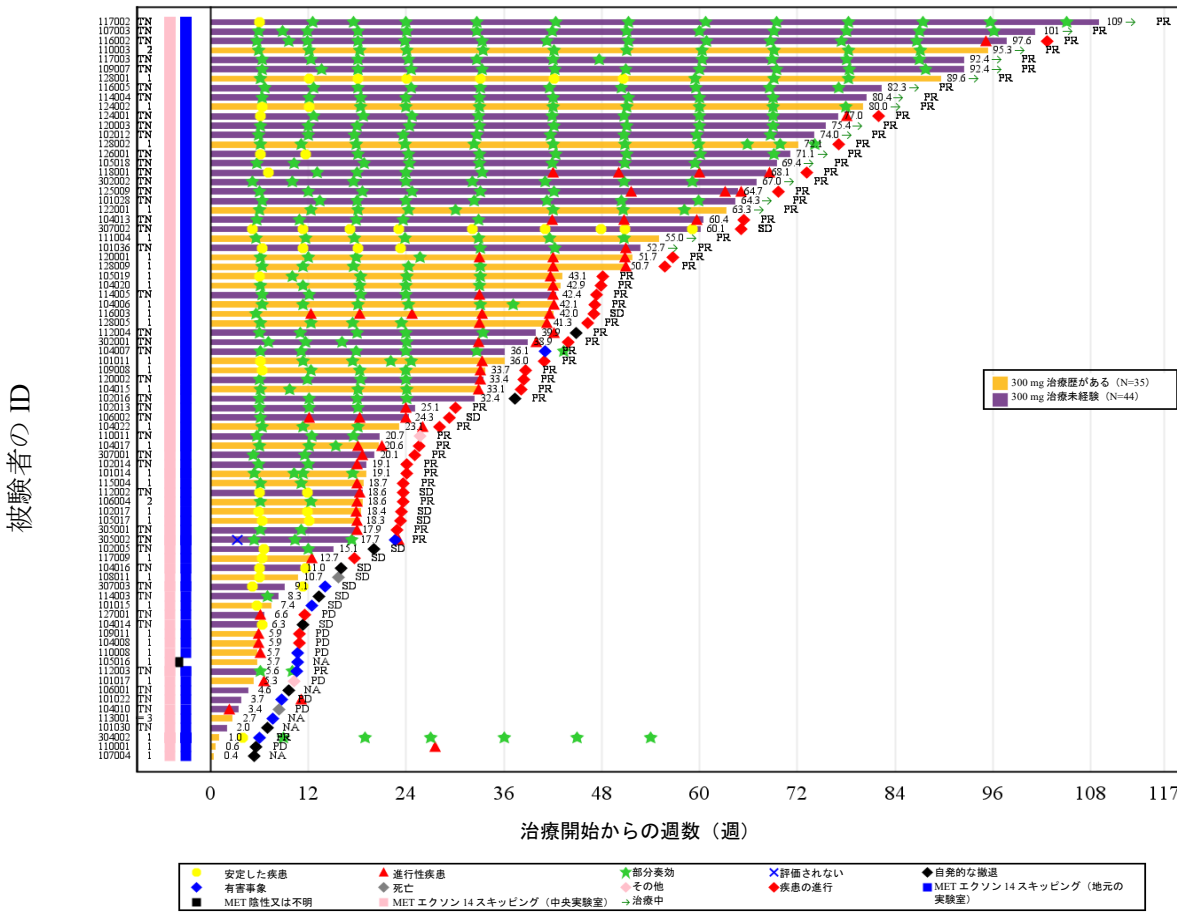
B	41	**35**	**26**	**17**	**5**	**3**	**0**
B*a	14	**11**	**9**	**4**	**1**	**0**	**0**
B*b	27	**24**	**17**	**13**	**4**	**3**	**0**

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：M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.2.3b1

図 2.7.3.4　奏効期間の Kaplan-Meier プロット（治験責任医師の評価）-第II相（EAS での奏効例）



注：TN=未治療
投与期間は、投与開始から投与終了までの期間である。
矢印で示した被験者は、継続して投与している。
BOR はバーの最後に示す。
NA*は BOR 該当なし、そこで、投与中の被験者は、ベースライン後の腫瘍の評価を受けていない。
参照：M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.3.3.1b1

図 2.7.3.5　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）

2.7.3.3.2.4　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。詳細については、M 5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.2.6.1b1、Table 14.2.6.3b1 に示す。

2.7.3.3.2.5　無増悪生存期間

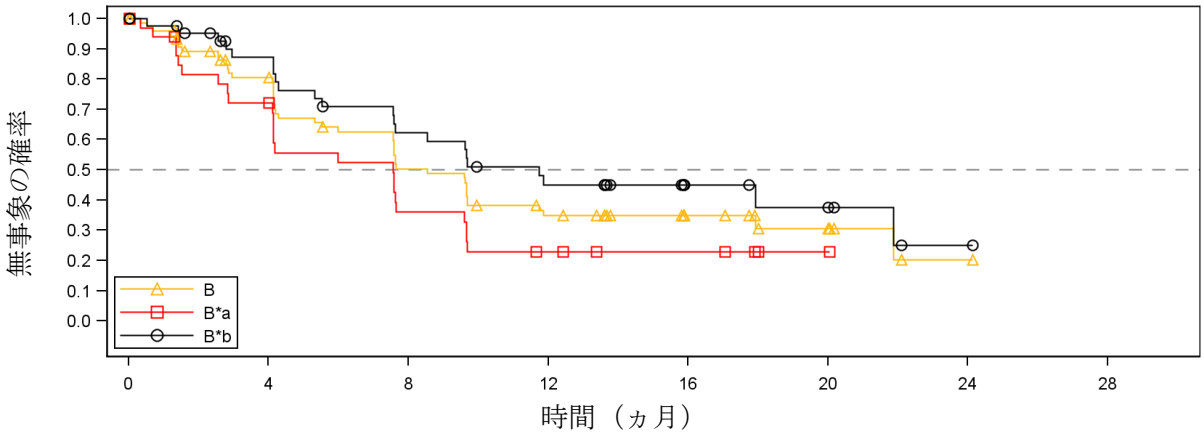
EAS で BIRC によって評価された 79 名のうち、46 名（58.2%）がデータカットオフ日までに PFS イベント（41 名が疾患進行、5 名が死亡）を経験し、PFS 中央値は 8.5 ヵ月（95%CI：7.6, 9.7）

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（表 2.7.3.10）。Kaplan-Meier 生存曲線を図 2.7.3.6 に示す。

表 2.7.3.10　無増悪生存期間の要約（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

	SCC244 300 mg QD (N=79)		
	未治療（N=44）	既治療 (N=35)	合計 (N=79)
PFS の Kaplan-Meier 推定値（ヵ月）			
被験者数-n（%）	22 (50.0%)	24 (68.6%)	46 (58.2%)
進行性疾患	20 (90.9%)	21 (87.5%)	41 (89.1%)
死亡	2 (9.1%)	3 (12.5%)	5 (10.9%)
打ち切られた被験者数-n（%）	22 (50.0%)	11 (31.4%)	33 (41.8%)
25 パーセンタイル（95%CI）	5.3(3.0, 8.5)	2.9(1.3, 4.1)	4.1(2.8, 5.5)
中央値（95%CI）	11.7(7.6, 21.9)	7.6(4.1, 9.6)	8.5(7.6, 9.7)
75 パーセンタイル（95%CI）	21.9(17.9, NE)	9.7(7.6, NE)	21.9(11.9, NE)
イベントがない被験者			
3 ヵ月（95%CI）	87.2(71.8, 94.5)	72.0(53.1, 84.4)	80.5(69.3, 88.0)
6 ヵ月（95%CI）	70.8(53.4, 82.7)	52.4(33.8, 68.0)	62.6(50.0, 72.8)
9 ヵ月（95%CI）	59.5(41.9, 73.3)	36.0(19.8, 52.5)	48.8(36.5, 60.1)
12 ヵ月（95%CI）	45.0(28.4, 60.3)	22.9(10.1, 38.7)	34.8(23.6, 46.3)
15 ヵ月（95%CI）	45.0(28.4, 60.3)	22.9(10.1, 38.7)	34.8(23.6, 46.3)
18 ヵ月（95%CI）	37.5(19.2, 55.8)	22.9(10.1, 38.7)	30.5(18.4, 43.5)
21 ヵ月（95%CI）	37.5(19.2, 55.8)	NE(NE, NE)	30.5(18.4, 43.5)
24 ヵ月（95%CI）	25.0(6.4, 49.7)	NE(NE, NE)	20.3(6.0, 40.5)
27 ヵ月（95%CI）	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)	NE(NE, NE)

注：CI=信頼区間
打ち切られた 33 人のうち、17 名はデータカットオフの時点でまだ投与継続中であり、16 名は投与を中止していた。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.2.3b1



リスク人数

B	79	**55**	**33**	**21**	**11**	**6**	**1**	**0**
B*a	35	**23**	**11**	**6**	**4**	**1**	**0**	**0**
B*b	44	**32**	**22**	**15**	**7**	**5**	**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

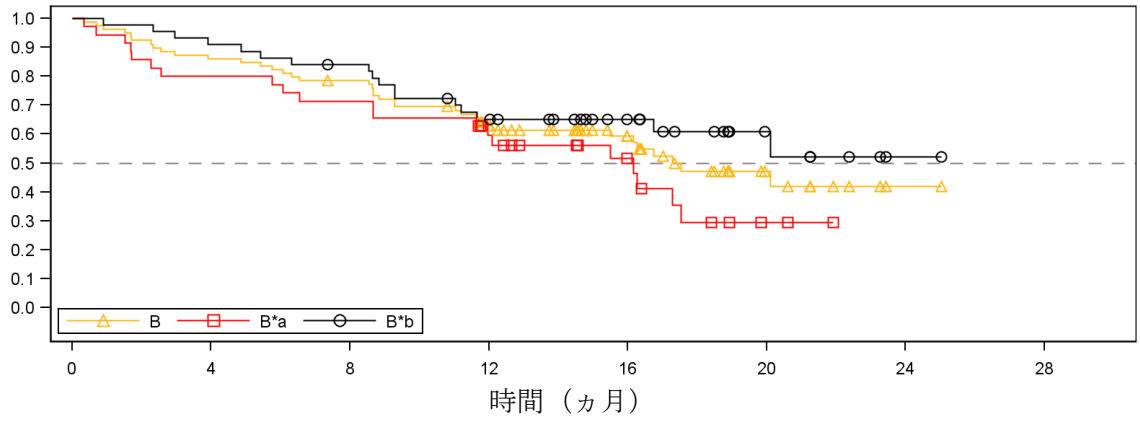
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.1.3b1

図 2.7.3.6　ベースラインの治療経験による PFS の Kaplan-Meier プロット（BIRC の判定）-第 II 相（EAS）

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。治験責任医師が評価した PFS の要約は表 M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.2.1b1 PFS に示す。

2.7.3.3.2.6　全生存期間

この解析の時点で、EAS の 37 名（46.8%）が死亡し、そのほとんどが投与中又はフォローアップ中であった。OS の中央値は 17.3 ヵ月（95%CI：12.1, NE）であった（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.2.3.1b1）。OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.7 に示す。未治療例 44 名のうち合計 17 名（38.6%）が死亡した。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。既治療例 35 名のうち合計 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。



リスク人数

B	79	68	61	45	27	9	1	0
B*a	35	28	25	18	10	2	0	0
B*b	44	40	36	27	17	7	1	0

注：△、〇、□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 Figure 14.2.2.1b1

図 2.7.3.7　全生存期間の Kaplan-Meier プロット-第 II 相（EAS）

2.7.3.3.2.7　FAS の有効性

EAS と比較して、FAS の 84 名には、登録されたが中央検査機関によって確認された *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を持たない 5 名が含まれていた。有効性の傾向は EAS と同様であり、FAS の結果の詳細は 2.7.3.7 付録 1 に示す。

BIRC の評価では、PR が 55 名、SD が 30 名確認され、全体の ORR は 65.5%（95%CI：54.3, 75.5）であり、未治療例と既治療例の ORR はそれぞれ 69.6%（95%CI：54.2, 82.3）と 60.5%（95%CI：43.4, 76.0）、治験責任医師によって評価された全体集団の ORR は 51.2%（95% CI：40.0, 62.3）であり、未治療例と既治療例の ORR は、それぞれ 58.7%（95%CI：43.2, 73.0）と 42.1%（95%CI：26.3, 59.2）であった。

BIRC と治験責任医師によって評価された DCR は、それぞれ 84.5%（95%CI：75.0, 91.5）と 83.3%（95%CI：73.6, 90.6）であった。

BIRC の評価によると、PR 55 名中 29 名がデータカットオフ日に疾患進行又は死亡した。FAS 全体の DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95%CI：6.7, NE）であり、そのうち未治療例の DoR の中央値は 15.0 ヵ月（95%CI：6.7, NE）、既治療例の DoR の中央値は 8.2 ヵ月（95%CI：5.1, NE）であった。

治験責任医師の評価によると、全体の DoR 中央値は 12.5 ヵ月（95%CI：8.2、NE）であった。

BIRC によって評価された TTR の中央値は 1.4 ヵ月（IQR：1.3、1.5）、治験責任医師によって評価された TTR の中央値は 1.4 ヵ月（IQR：1.3、1.4）であり、BIRC の評価結果と一致していた。

BIRC によって評価された PFS の中央値は 9.6 ヵ月（95%CI：7.6, 11.7）であり、治験責任医師によって評価された PFS の中央値は 9.6 ヵ月（95%CI：7.6, 13.7）であった。

この解析の時点で、84 名のうち 39 名（46.4%）が死亡しており、多くはまだ治療中又はフォローアップ中であり、OS の中央値は 17.5 ヵ月（95%CI：13.3, NE）であった。

以上より、Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回投与の FAS での有効性データは、EAS での有効性データと一致しており、EAS での有効性をさらに裏付けていると考えた。

2.7.3.3.3 サブグループ間の結果の比較

2.7.3.3.3.1 日本人患者における有効性の結果

2.7.3.3.3.1.1 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、この報告の時点で 2 名（20.0%）がまだ治験薬投与を継続しており、8 名（80.0%）が治験薬投与を中止した。治験薬投与中止の理由は、疾患進行（RECIST 1.1）4 名（40.0%）、有害事象 3 名（30.0%）、疾患の進行（臨床的判断）1 名（10.0%）であった。日本人被験者の内訳については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.1.2.2b2 に示す。

10 名のうち、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。そのうち、6 名（60.0%）が男性、4 名（40.0%）が女性で、年齢の中央値は 68.5 歳（登録時の年齢範囲：44、81 歳）で、9 名（90.0%）のスクリーニング時の ECOG PS スコアが 1 であった。日本人被験者の人口統計学的及びベースライン特性の詳細を表 2.7.3.11 に示す。

表 2.7.3.11 日本人被験者の人口統計学的及びベースライン特性-第 II 相（FAS）

	SCC244 300 mg QD (N=10)		
	未治療（N=8）	既治療（N=2）	合計（N=10）
性別、n（%）			
男性	5 (62.5%)	1 (50.0%)	6 (60.0%)
女性	3 (37.5%)	1 (50.0%)	4 (40.0%)
年齢（歳）			
N	8	2	10
平均値（標準偏差）	67.5 (13.76)	64.5 (2.12)	66.9 (12.22)
中央値	73.0	64.5	68.5
最小値、最大値	44, 81	63, 66	44, 81
年齢区分（歳）、n（%）			
< 65	3 (37.5%)	1 (50.0%)	4 (40.0%)
65 以上、75 未満	1 (12.5%)	1 (50.0%)	2 (20.0%)
75 以上、85 未満	4 (50.0%)	0	4 (40.0%)
人種、n（%）			
アジア人	8 (100%)	2 (100%)	10 (100%)
民族、n（%）			
非ヒスパニック又はラテン系	8 (100%)	2 (100%)	10 (100%)
国、n（%）			
日本	8 (100%)	2 (100%)	10 (100%)
身長（cm）			
N	8	2	10
平均値（標準偏差）	163.3 (8.92)	158.2 (5.02)	162.2 (8.33)
中央値	164.3	158.2	162.9
最小値、最大値	149, 174	155, 162	149, 174
体重（kg）			
N	8	2	10
平均値（標準偏差）	59.58 (9.512)	47.85 (0.919)	57.23 (9.742)
中央値	59.00	47.85	55.50
最小値、最大値	45.1, 73.0	47.2, 48.5	45.1, 73.0
BMI（kg/m^2）			
N	8	2	10
平均値（標準偏差）	22.23 (2.047)	19.20 (1.556)	21.62 (2.270)
中央値	21.40	19.20	21.25
最小値、最大値	20.3, 26.3	18.1, 20.3	18.1, 26.3
喫煙状況、n（%）			
非喫煙者	4 (50.0%)	0	4 (40.0%)
現在喫煙者	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)
過去喫煙者	3 (37.5%)	2 (100%)	5 (50.0%)
スクリーニング ECOG 身体状態、n（%）			
0	1 (12.5%)	0	1 (10.0%)
1	7 (87.5%)	2 (100%)	9 (90.0%)

注：パーセンテージは、完全な解析対象集団の被験者数に基づいて計算した。
BMI：体格指数=体重（kg）/（身長（m））^{2}、ECOG=米国東海岸癌臨床試験グループ。
参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.4b2

すべての被験者の腫瘍病期はベースラインでステージ IV であり、主な病理学的タイプが腺癌（8/10、80.0%）で、すべての被験者はベースラインで少なくとも 1 つの転移部位を有し、60.0%（6/10）は転移部位が 2 つ以上あり、被験者集団の腫瘍負荷は高かった。日本人被験者のベースラインの腫瘍歴の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.5.1b2 に示す。

すべての被験者は、治験実施医療機関において *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性が確認されている。中央検査機関において、8 名（80.0%）は *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性が確認され、被験者番号：304001 は中央検査機関で MET 野生型が確認され（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異なし）、被験者番号：302003 の中央検査機関では評価不能であった。（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.6b2）。

既治療の 2 名は、過去に一次治療の全身療法を受けており、治療レジメンはいずれもプラチナベースの化学療法と免疫併用療法であり、以前に MET 阻害剤療法を受けていなかった。過去の治療の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.1.5.2b2 に示す。

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。

2.7.3.3.3.1.2 有効性結果

EAS に基づく日本人被験者の有効性の解析では、合計 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* 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。

この解析の時点で、BIRC によって評価されたように、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。

登録された日本人被験者の人数は限られていたが、持続的な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

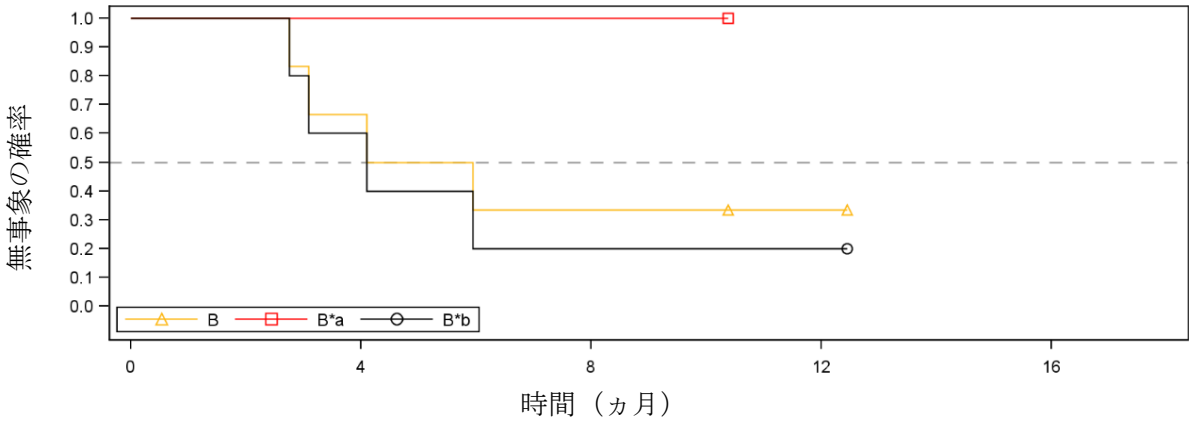
（95%CI：4.1, NE）（表 2.7.3.12、図 2.7.3.8、図 2.7.3.9）であった。日本人被験者においても Gumarontinib の抗腫瘍効果の発現が速いことが認められた。BIRC によって評価された TTR の中央値は 1.3 ヵ月（IQR：1.2, 1.6）であり（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Table 14.2.6.3b2）、ほとんどの被験者で最初の腫瘍評価で奏効がみられたことを示している。

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（表 2.7.3.12）。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（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs Listing 16.2.5.4b1、Listing 16.2.5.2b1）、データカットオフの時点でまだ追跡調査中であった。

表 2.7.3.12　日本人被験者における最良総合効果、ORR、mDoR、mPFS（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

	治験責任医師が評価した SCC244 300 mg QD			BIRC が評価した SCC244 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：BOR=最良総合効果、CI=信頼区間、CR=完全奏効、DCR=病勢コントロール率、DoR=奏効の期間、NE=評価不能(NA=該当なしを含める)、ORR=客観的奏効率、OS=全生存期間、PD=進行、PFS=無増悪生存期間、PR=部分奏効、SD=安定、TTR=奏効までの時間。
a：95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。
b：Kaplan-Meier 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 Table 14.2.1.4.3b2、Table 14.2.2.1b2、Table 14.2.2.3b2、Table 14.2.4.1b2、Table 14.2.4.3b2



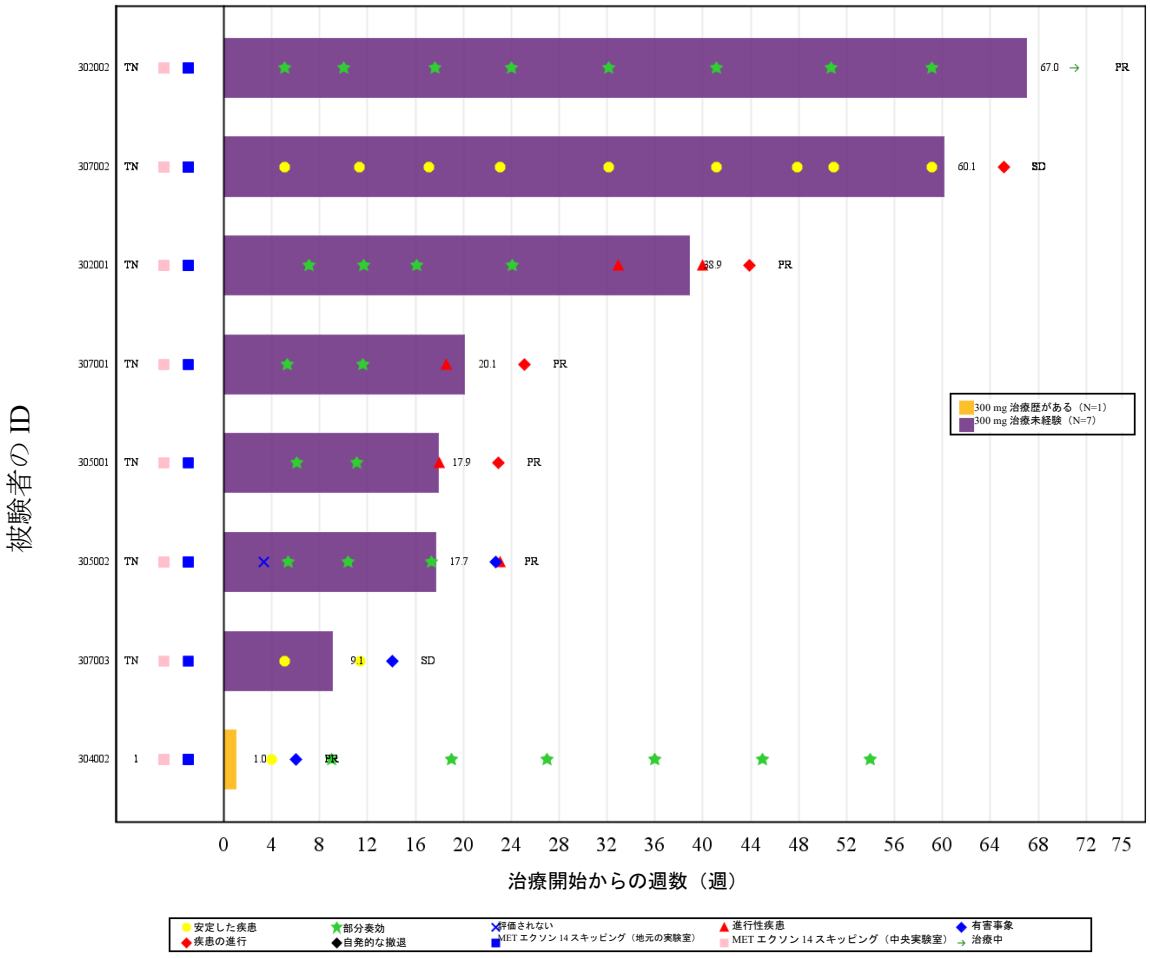
リスク人数

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 Figure 14.2.2.5b2

図 2.7.3.8　日本人被験者における奏効期間の Kaplan-Meier プロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS での奏効例）

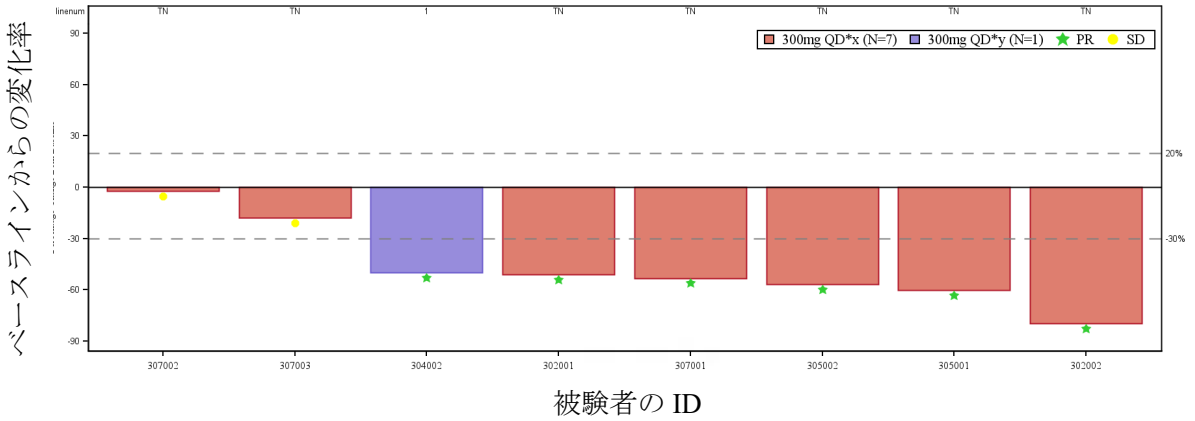


注：TN=未治療。
投与期間は、投与開始から投与終了までの時間である。
矢印で示した被験者は、投与継続中。
BOR はバーの最後に示す。

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.3.3.1b2

図 2.7.3.9　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 2.7.3.10）。



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 Figure 14.2.4.3.1b2

図 2.7.3.10　ベースラインと比較した日本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）

治験責任医師が評価した ORR の結果は、BIRC が評価した ORR の結果と概ね一致していた。最良総合効果で CR はみられず、5 名で PR がみられ、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（表 2.7.3.12）。治験責任医師の評価によると、8 名中 5 名（62.5%）で、ベースライン時からの減少率で 30～100%の間で標的病変サイズの縮小がみられた（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.4.1b2）。

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（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Table 14.2.3.1b2）。

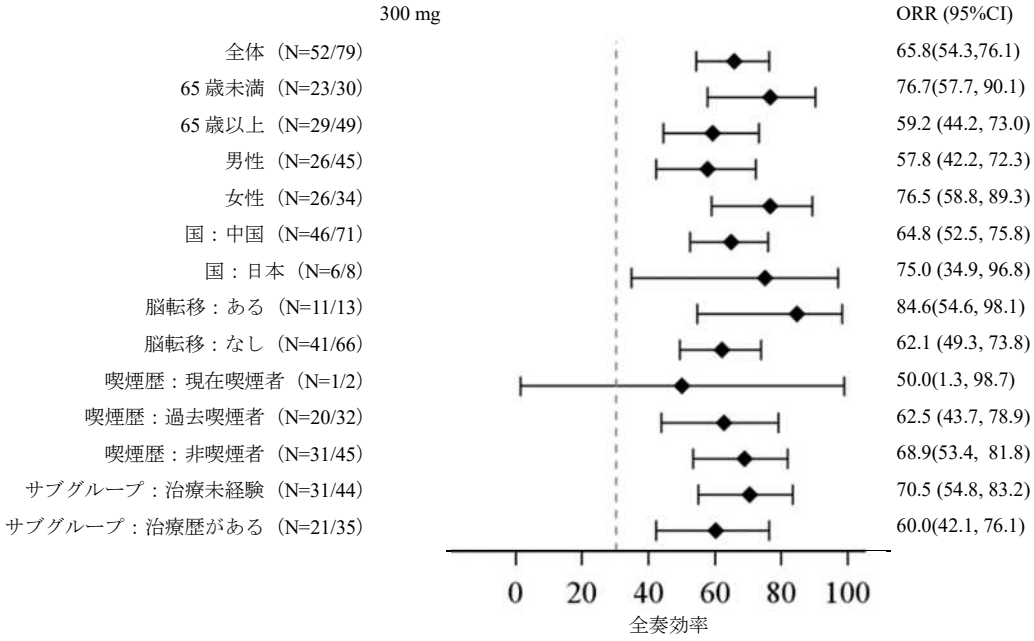
EAS から除外された 2 名（被験者番号：304001、302003）は、FAS に含まれていた。BIRC の評価によると、これら 2 名の最良総合効果は PR であった。FAS の解析では、全体の ORR は 80.0%（8/10）で、EAS の ORR データと一致していた。2 名の PR の DoR は、それぞれ 444 日と 211 日であった（M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Listing 16.2.5.4b1）。

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。Gumarontonib 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。

2.7.3.3.3.2　他のサブグループの有効性結果

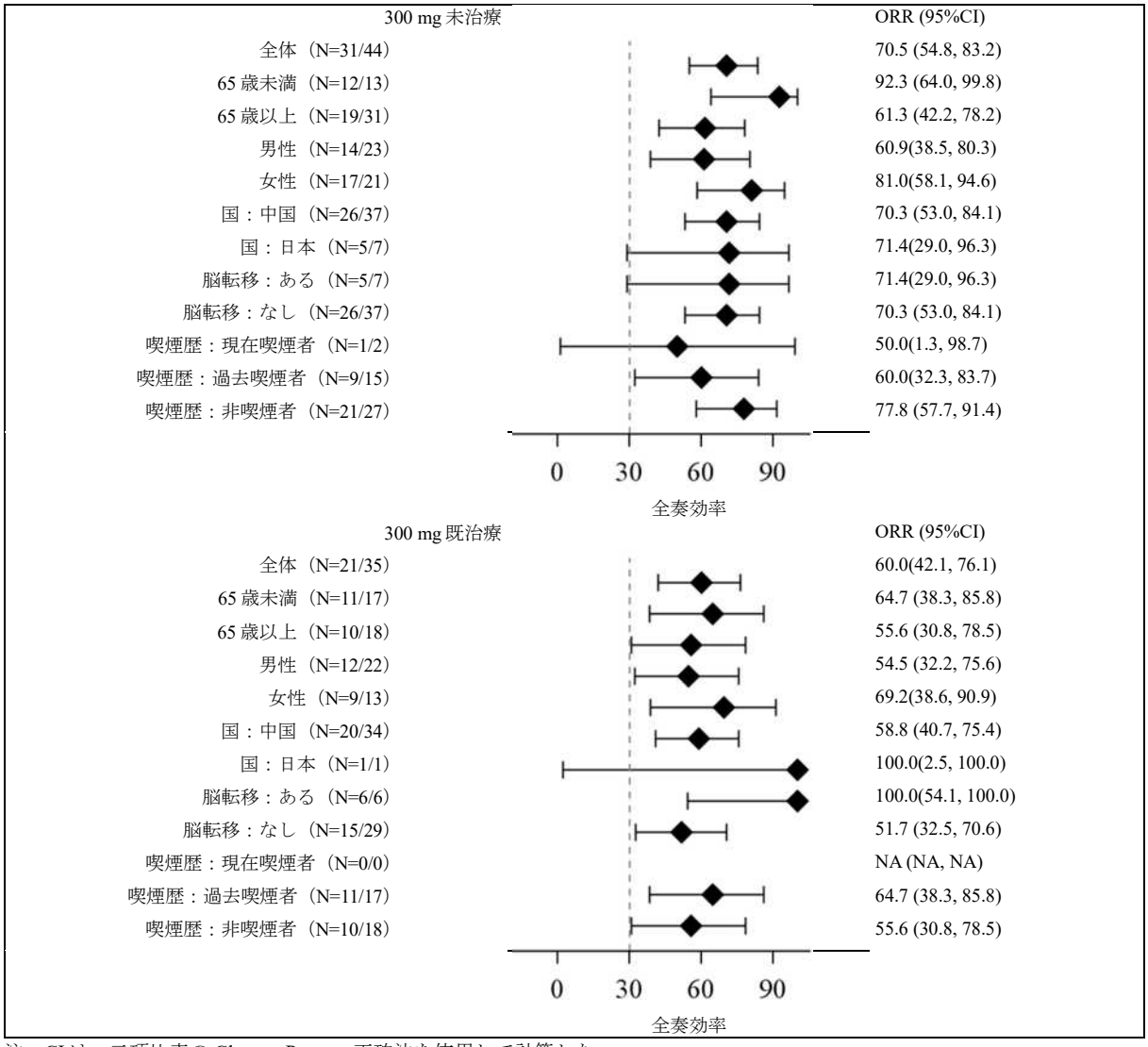
EAS について、治療歴の有無、年齢、性別、国、脳転移の有無、喫煙歴等の変数についてサブグループ解析を実施した。BIRC が評価した結果、限定されたサブグループのサンプルサイズではあるが、BIRC の評価結果において、サブグループ間で ORR に大きな差はみられず、全体の ORR 値にも近い値であった。症例数の少ない喫煙サブグループ（2 名）を除いて、他のサブグループの ORR の 95%CI の下限は、ヒストリカルコントロールの 30%より高かった（図 2.7.3.11）。このように、サブグループ解析の結果は、試験対象母集団における有効性と類似していた。ベースライン時の治療経験（未治療 vs 既治療）に従ってさらに分類された被験者集団の ORR のフォレストプロットを図 2.7.3.12 に示す。



注：CI は、二項比率の Clopper-Pearson 正確法を使用して計算した。

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.6.7b1

図 2.7.3.11　ORR のフォレストプロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）



注：CI は、二項比率の Clopper-Pearson 正確法を使用して計算した。

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFL Figure 14.2.6.3b1

図 2.7.3.12　未治療例と既治療例の ORR のフォレストプロット（BIRC の評価）-第 II 相（EAS）

2.7.3.3.4　日本で販売されている Gumarontinib との MET 選択的阻害剤有効性結果の比較

公表されている他の MET 選択的阻害剤の情報によると、Gumarontinib の有効性データと、日本で販売されている同効薬 TABRECTA™（カプマチニブ錠）及び TEPMETKO®（テポチニブ錠）の有効性データの比較を 2.7.3.7 付録 2 に示す。表に示されているデータは直接比較した結果ではなく、この表は参考として示す。

Gumarontinib の未治療例の ORR は 70.5%（95%CI：54.8, 83.2）で、カプマチニブとテポチニブの主要な試験では、未治療例の ORR はそれぞれ 67.9%と 39.5%であった。また、既治療例におけ

る Gumarontinib の ORR は 60.0%（95%CI：42.1, 76.1）であり、既治療例の ORR はそれぞれ 40.6%と 44.6%であった。Gumarontinib の ORR は、未治療例と既治療例の両方で、カプマチニブやテポチニブより数値的に高かった。

Gumarontinib を投与された未治療例と既治療例の両方における効果は持続的で、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。カプマチニブとテポチニブの主要な試験では、未治療例の DoR の中央値はそれぞれ 11.1 ヵ月と NE であり、既治療例の DoR の中央値は 9.7 ヵ月（カプマチニブ）とテポチニブの 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。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、類似したものであった。

<u>日本人患者における有効性結果の比較</u>

Gumarontinib、カプマチニブ、テポチニブの主要な試験での日本人被験者のサンプルサイズは、Gumarontinib で 10 名、カプマチニブで 13 名、テポチニブで 15 名であった。日本では、MET 阻害剤（カプマチニブとテポチニブ）がそれぞれ 2020 年 3 月と 6 月に製造販売承認されたが、GLORY 試験の日本での最初の被験者の登録は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日であったため、GLORY 試験で登録された日本人被験者の多くのは未治療例であり、既治療例は少なく、EAS では未治療例が 7 名、既治療例が 1 名であった。サンプルサイズは限られていたが、Gumarontinib の臨床試験における日本人被験者で、未治療例及び既治療例での ORR は、カプマチニブ及びテポチニブよりも数値的に高かった。

表 2.7.3.13　日本人被験者における Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の有効性結果の比較

	SCC244[1]			カプマチニブ[2]		テポチニブ[3]
	未治療 (N=7)	既治療 (N=1)	全体 (N=8)	未治療 (N=2)	二次/三次治療 (N=11)	全体 (N=15)
ORR, n(%) [95%CI]	5 (71.4) [29.0, 96.3]	1 (100) [2.5, 100.0]	6 (75.0) [34.9, 96.8]	1 (50.0) [1.3, 98.7]	4 (36.4) [10.9,69.2]	7 (46.7) [21.3, 73.4]
mDoR（月） [95%CI]	4.1 [2.8, NE]	NE [NE, NE]	5.0 [2.8, NE]	4.2	2 名が PD、3.3、4.1；2 名が投与継続中 13.8+、11.1+	NE [9.7, NE]

注：CI=信頼区間、mDoR=奏効期間の中央値、ORR=客観的奏効率、PD=進行、pts=患者。
1. SCC244-108 試験の有効性データは、BIRC によって評価された。
2. PMDA カプマチニブ審査報告書及びタブレクタ錠 150mg, 同錠 200mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要。
3. PMDA テポチニブ審査報告書及びテプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要。

以上より、Gumarontinib は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者において臨床的に意味のある有効性を示し、実質的かつ持続的な客観的奏効を示し、長期生

存に寄与することが期待される高い奏効率を示した。すでに市販されているカプマチニブとテポチニブの主要な試験データと比較すると、全体被験者集団、日本人被験者集団、未治療例、既治療例における Gumarontinib の ORR は、カプマチニブやテポチニブより数値的に高かった。

2.7.3.4 日本人被験者の追加情報（参考資料）

2021 年 4 月 28 日時点で、GLORY 第 II 相試験に登録された日本人被験者は 10 名（EAS：8 名）であったが、参考情報としてより多くの日本人患者のデータを収集する目的で、引き続き被験者の組み入れを行った。組み入れは約[redacted]ヵ月（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで）継続し、さらに 11 名の日本人被験者が追加された。また、データカットオフは 2022 年 4 月 28 日に実施した。その結果、日本人患者の EAS 解析対象症例は計 17 名（未治療例 15 名、治療例 2 名）となり、BIRC により評価された有効性成績の概要を表 2.7.3.14 に示す。

表 2.7.3.14 日本人被験者 17 名での ORR、DCR、DOR 及び PFS（EAS）- 参考データ

有効性解析対象	未治療例 15 名	既治療例 2 名	日本人全体 計 17 名
ORR	9（60.0%）	1（50.0%）	10（58.8%）
ORR 95% CI	（32.3, 83.7）	（1.3, 98.7）	（32.9, 81.6）
DCR	13（86.7%）	2（100%）	15（88.2%）
DCR 95% CI	（59.5, 98.3）	（15.8, 100.0）	（63.6, 98.5）
DOR 中央値（月）	5.9	NE	5.9
DOR 95% CI	（2.8, NE）	（NE, NE）	（2.8, NE）
PFS 中央値（月）	7.4	NE	7.6
PFS 95% CI	（4.1, NE）	（NE, NE）	（4.2, NE）

追加の組み入れ締切日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、データカットオフ日：2022 年 4 月 28 日

この結果は、当初（データカットオフ：2022 年 4 月 28 日）に実施した日本人被験者のデータ（表 2.7.3.12）と同様であった。

2.7.3.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 の 1 日 1 回連日投与することが適切であると考えた。この用法・用量は、Gumarontinib の前臨床、臨床薬理、臨床有効性、安全性データに基づいたものである。

前臨床データ：

EBC-1 ヒト肺癌細胞株マウス異種移植腫瘍モデルにおける薬物動態/薬力学（PK/PD）試験では、

マウス血漿中の Gumarontinib の薬物濃度が 138.5 ng/mL（遊離薬物濃度は 4.35 ng/mL）の場合、腫瘍内の MET リン酸化の阻害は 90%に達する（IC_{90}）。この腫瘍モデルでは、10 mg/kg の Gumarontinib を 1 回経口投与すると、腫瘍内の MET のリン酸化を 8 時間にわたって 90%以上阻害された。

複数の MET 変異体（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異、*MET* 遺伝子増幅、MET 過剰発現を含む）を有するマウス異種移植腫瘍モデルにおいて、Gumarontinib の 10 mg/kg を 1 日 1 回経口投与すると、腫瘍の成長を抑制するか腫瘍の退縮を引き起こすことが認められた。上記の投与条件下で、定常状態後の血漿薬物曝露量（AUC_{0-t}）は 23682.9 ng･h/mL（743.64 ng･h/mL の血漿遊離薬物曝露量に相当）であった。

臨床薬理データ：

臨床薬理データは、複数の完了済み及び進行中の治験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、GLORY、SCC244-203 試験）から得られたものである。空腹時に単回経口投与した後、Gumarontinib は進行した腫瘍患者に速やかに吸収され、T_{max} は 1～3 時間であった。Gumarontinib の 25～300 mg を 1 日 1 回投与した場合の曝露量（AUC_{0-24h} 及び C_{max}）は、概ね投与量の増加に伴って増加した。Gumarontinib は、空腹時に経口投与した後、体内からの排泄は緩徐で、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と考えた。連日投与後、およそ 8 日目に定常状態に達していた。臨床試験における用量範囲（200～400 mg）では、定常状態の曝露は初日の曝露の約 2～3 倍であった。Gumarontinib の薬物動態学的特性において、明らかな投与量及び時間依存性はみられなかった。また、母集団薬物動態モデル解析では、年齢、ベースラインの体重、性別、人種、軽度の肝機能障害、軽度及び中度の腎機能障害は、Gumarontinib の薬物動態プロファイルに有意な影響を与えなかったことから、投与量の調整は必要なく、300 mg を開始用量として使用できると考えた。

GLORY 試験の PK データから、空腹時に複数回投与した後の Gumarontinib の最低血中濃度（C_{min}）は、患者間差が大きいことが示された。平均最低血中濃度は、200 mg 及び 300 mg 投与時で、それぞれ 1021～2066 ng/mL 及び 1918～2766 ng/mL の範囲であった。300 mg 投与時の被験者

の平均最低血中濃度は、全体として 200 mg の患者の平均最低血中濃度よりも約 50%高く、各来院時（C1D8～C5D1）での最低血中濃度の平均比率は 118～188%であり、投与量と薬物濃度には一定の相関がみられた。300 mg の 1 日 1 回投与の方が 200 mg 投与よりも臨床有効性が高いことも示唆されている（臨床薬理データの詳細については、2.7.2 臨床薬理試験の概要に示す）。

曝露-応答有効性（E-R）解析の主な目的は、PK/PD モデルを用いて Gumarontinib の曝露と有効性（ORR、DCR 等）安全性［濃度-心拍数補正 QT 間隔（C-QTc）及びその他の関連する有害事象］の関係を定量化することである（曝露-応答データの詳細については、2.7.2 臨床薬理試験の概要に示す）。

GLORY 試験からの *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する 82 名の NSCLC 患者において探索的 E-R を検討した。ロジスティック回帰解析では、Gumarontinib の定常曝露量（AUC）と ORR（BIRC の評価）の間に有意な関係は認められなかった（p=0.719）。曝露-応答曲線は比較的平坦であり、臨床有効性が 300 mg の投与量で頭打ちになる可能性があることを示唆していた。同様の傾向が DCR の解析でも認められ、分位点 Q2～Q4 の平均 DCR は 90%でほぼ同じであった。

SCC244-101、SCC244-102、GLORY 試験からの固形腫瘍患者 308 名に基づく C-QTc を解析した。Gumarontinib の血漿濃度-ECG 測定値が時間的に一致する検体（15 分以内の時間枠で採取した検体）を C-QTc 解析データセットに含めた。線形混合効果モデルによると、臨床用量範囲内で、Gumarontinib の血漿中濃度の増加は QTc 間隔のわずかな延長のみをもたらした。Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回投与の C_{max} 濃度で、モデルによって予測された心拍数補正 QT 間隔（Fridericia 補正）とベースラインの差（ΔQTcF）及び心拍数補正 QT 間隔（グループ補正又は試験固有の調整）とベースラインの差（ΔQTcP）は、それぞれ 4.86 msec 及び 2.38 msec で、90% CI の上限は 10 msec 未満であった。したがって、Gumarontinib 300 mg の 1 日 1 回投与は、QTc 間隔に臨床的に関連する影響を及ぼさないと考えた（C-QTc の解析結果については、M5.3.5.3 SCC244-PMX102 総括報告書に示す）。

曝露-安全性（Exposure-Safety）解析は、4 つの単剤治験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、GLORY）からの固形腫瘍患者 342 名で行った。Gumarontinib 単剤投与時に発現した末梢性

浮腫、頭痛、吐き気等の一般的な有害事象（TEAE）の探索的曝露安全性を解析した。ロジスティック回帰解析は、25 ～400 mg の投与量範囲内で、Gumarontinib の定常状態曝露（C_{max}）が、末梢性浮腫、頭痛、吐き気等の一般的な有害事象の発生率（＞グレード 1）の明らかな増加はみられなかった。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 患者において十分に許容されることが示された（曝露-有効性データについては、M2.7.2 臨床薬理の概要に示す）。

臨床有効性データ：

NSCLC 患者における第I相試験（SCC244-101）では、200～400 mg の投与群で、MET 変異を有する NSCLC 患者は 200 mg から効果がみられた。

また、GLORY 第II相試験（SCC244-108）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 患者において、300 mg は 200 mg と比較して十分な有効性データが得られ、より高い ORR 及び腫瘍の奏効、より優れた臨床上の奏効期間（DoR）及び PFS の持続期間を示した。200 mg 投与量の 8 名のうち 2 名が PR と評価され、他の 1 名は 200 mg 投与時の最良総合効果（BOR）が SD であったが、300 mg へ投与量調整後の 6 週間の投与後に腫瘍が PR と評価された。200 mg 投与群の予備的な ORR は 37.5%であり、PFS は 4.1 ヵ月、300 mg 投与群の ORR は 63.3%、PFS は 7.6 ヵ月であった。200 mg 1 日 1 回の投与でも予備的な抗腫瘍効果を示したが、有効性は比較的低く、さらに投与量を減らした場合に満足できる有効性は期待できないと考えた。また、Gumarontinib の PK では個人差が比較的大きいため、200 mg 投与群の一部の被験者は投与期間中に有効濃度を維持することが困難であると考えた。以上、Gumarontinib 投与量を 300 mg に増量することで、さまざまな有効性の観点から、300 mg 投与群の被験者により良い臨床的利益をもたらす可能性があることが示された。

臨床安全性データ：

臨床安全性データは、腫瘍患者に対して Gumarontinib が単剤で投与された治験から得られたものである（安全性解析の詳細については、M2.7.4 臨床的安全性の概要に示す）。

NSCLC を対象とした first-in-human 試験の SCC244-101 では、計 19 名に対し 4 つの投与量（100、

200、300、400 mg）が用いられ、いずれも忍容性は良好であった。400 mg 投与群の 6 名中 1 名のみ用量制限毒性（DLT）（CTCAE Grade 3 の嘔吐）が発現し、300 mg 投与群の 4 名では DLT が発現せず、治験薬に関連する Grade 2 以上及び Grade 3 以上の有害事象は、300 mg 投与群よりも 400 mg 投与群で多くみられ、300 mg 投与群の方が 400 mg よりも忍容性が高いことが示された。

さらに、日本で第I相安全性導入試験（SCC244-102）を実施し、日本人患者におけるGumarontinibの2つの投与量（200 mg QD及び300 mg QD）の安全性とPK特性を検討した。その結果、日本人患者でのGumarontinibの副作用の種類とPK特性は中国人患者と類似していることから、日本人の患者集団に対するGLORY第II相試験の推奨投与量（RP2D）を、中国人の患者集団と同じ、300 mgの1日1回とした。これらの詳細については、M5.3.3.2 SCC244-102総括報告書に示す。

Gumarontinib 300 mg の単剤投与を受けたすべての固形癌患者において、発生した有害事象のほとんどは軽度から中等度の事象であり、投与量の調整及び／又は対症療法により軽減することが可能であった。また、すべての癌患者のサブグループ解析では、年齢層や性別の異なる成人において、Gumarontinib 単剤療法の安全性プロファイルに明らかな差はなく、ベースライン時に軽度な肝酵素上昇又は軽度な腎機能障害を有する患者における安全性プロファイルは、全体の患者集団と大きな差はなかった。

主要な試験である GLORY 試験の第II相の安全性データは、薬物曝露、副作用、臨床検査、バイタルサイン、各サブグループの包括的な解析により、Gumarontinib 300 mg 1 日 1 回の単剤投与で、*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 患者において忍容性及び管理可能な安全性を示し、報告された有害事象は明確に特性付けられ、それらのほとんどは用法・用量の調整及び/又は対症療法で軽減することができた。これらを総合すると、Gumarontinib の対象患者に対して、300 mg の 1 日 1 回投与が適切と考えた。

結論：

以上のとおり、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回投与が適切であると考えた。

2.7.3.6 有効性の持続性及び/又は忍容性

2022年4月28日の時点で、Gumarontinib 300 mgの1日1回投与が行われた84名の薬物曝露時間の中央値は33.29週間（範囲：0.4, 108.9）で、そのうち73.8%（62/84）は投与期間が12週間以上で、54.8%（46/84）は24週間以上、34.5%（29/84）は48週間以上である。

EASのBIRCの評価に基づくと、全体集団におけるDoRの中央値は8.3ヵ月であった（95% CI：6.3, NE）。PRが得られた52名のうち、22名（15名が未治療、7名が既治療）で効果は継続している。未治療のDoR中央値は15.0ヵ月（95% CI：6.3, NE）、既治療の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）、未治療のDoR中央値は13.2ヵ月（95% CI：6.5, NE）、既治療のDoR中央値は8.3ヵ月（95% CI：4.6, NE）であった。2022年4月28日の時点のデータ（未治療及び既治療集団、BIRCの評価、治験責任医師の評価を含む）は、腫瘍に奏効がみられた患者の効果が持続的であり、長期生存につながっていると考えた。

化学療法や免疫療法等の既存の標準治療と比較して、GumarontinibのDoRとPFSは、既治療患者と未治療患者の両方で、既存の標準治療よりも優れた持続的な臨床有効性を示した。

2.7.3.7 付録

1. GLORY 試験の臨床有効性の概要（治験責任医師の評価及び BIRC の評価）-第 II 相（FAS）

	SCC244 300 mg QD（治験責任医師が評価）			SCC244 300 mg QD（BIRC の評価）		
	未治療（N=46）	既治療（N=38）	合計（N=84）	未治療（N=46）	既治療（N=38）	合計（N=84）
最良総合効果、n（%）						
CR	0	0	0	0	0	0
PR	27 (58.7%)	16 (42.1%)	43 (51.2%)	32 (69.6%)	23 (60.5%)	55 (65.5%)
SD	13 (28.3%)	14 (36.8%)	27 (32.1%)	9 (19.6%)	7 (18.4%)	16 (19.0%)
PD	3 (6.5%)	5 (13.2%)	8 (9.5%)	3 (6.5%)	5 (13.2%)	8 (9.5%)
NE	3 (6.5%)	3 (7.9%)	6 (7.1%)	2 (4.3%)	3 (7.9%)	5 (6.0%)
ORR, n (%)	27 (58.7%)	16 (42.1%)	43 (51.2%)	32 (69.6%)	23 (60.5%)	55 (65.5%)
[95% CI][a]	[43.2, 73.0]	[26.3, 59.2]	[40.0, 62.3]	[54.2, 82.3)	[43.4, 76.0]	[54.3, 75.5]
DCR, n (%)	40 (87.0%)	30 (78.9%)	70 (83.3%)	41 (89.1%)	30 (78.9%)	71 (84.5%)
[95% CI][a]	[73.7, 95.1]	[62.7, 90.4]	[73.6, 90.6]	[76.4, 96.4]	[62.7, 90.4]	[75.0, 91.5]
DoR の中央値（ヵ月）[b*]	13.2	10.3	12.5	15.0	8.2	8.3
[95%CI]	[6.5, NE]	[6.2, NE]	[8.2, NE]	[6.7, NE]	[5.1, NE]	[6.7, NE]
TTR の中央値（ヵ月）*	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
[範囲]	[1.2, 9.7]	[1.2, 4.0]	[1.2, 9.7]	[1.2, 7.6]	[1.2, 4.2]	[1.2, 7.6]
PFS の中央値（ヵ月）[b]	13.7	7.6	9.6	11.7	7.6	9.6
[95%CI]	[8.5, 21.9]	[4.1, 9.7]	[7.6, 13.7]	[7.6, 21.9]	[4.1, 9.7]	[7.6, 11.7]
6 ヵ月の PFS 率（%）	70.4	56.6	64.1	69.7	55.5	63.3
[95%CI]	[53.7, 82.0]	[38.5, 71.1]	[52.1, 73.8]	[52.8, 81.6]	[37.2, 70.3]	[51.1, 73.2]
OS 中央値（ヵ月）[b]	20.1	16.3	17.5	20.1	16.3	17.5
[95%CI]	[11.7, NE]	[11.6, NE]	[13.3, NE]	[11.7, NE]	[11.6, NE]	[13.3, NE]

注：CI=信頼区間、CR=完全奏効、DCR=病勢コントロール率、DoR=奏効期間、NE=評価不能(NA=該当なしを含める)、ORR=客観的奏効率、OS=全生存期間、PD=進行、PFS=無増悪生存期間、PR=部分奏効、SD=安定、TTR=奏効までの時間

a：95%CI は、正確な二項分布法を使用して計算した。b：Kaplan-Meier 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 Table 14.2.1.2b1、Table 14.2.2.2b1、Table 14.2.2.4b1、Table 14.2.3.2b1、Table 14.2.4.2b1、Table 14.2.4.4b1、Table 14.2.6.2b1、表 14.2.6.4b1。

2. Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の有効性結果の比較

薬物	SCC244[1]			カプマチニブ [2]			テポチニブ [3]		
試験	SCC244-108/GLORY			A2201/GEOMETRY-mono1			MS200095-0022/VISION		
人口	未治療 (N=44)	既治療 (N=35)	合計 (N=79)	未治療 (N=28)	二次/三次治療 (N=69)	合計 -	一次治療 (N=43)	二次以降の治療 (N=56)	合計 (N=99)
主要評価項目									
ORR, n (%) [95%CI]	31 (70.5%) [54.8, 83.2]	21 (60.0%) [42.1, 76.1]	52 (65.8%) [54.3, 76.1]	19 (67.9%) [47.6, 84.1]	28 (40.6%) [28.9, 53.1]	-	17 (39.5%) [25.0, 55.6]	25 (44.6%) [31.3, 58.5]	42 (42.4%) [32.5, 52.8]
副次評価項目									
CR, n (%)	0	0	0	1 (3.6%)	0	-	-	-	0
PR, n (%)	31 (70.5%)	21 (60.0%)	52 (65.8%)	18 (64.3%)	28 (40.6%)	-	-	-	42 (42.4%)
SD, n (%)	8 (18.2%)	6 (17.1%)	14 (17.7%)	8 (28.6%)	25 (36.2%)	-		-	23 (23.2%)
PD, n (%)	3 (6.8%)	5 (14.3%)	8 (10.1%)	1 (3.6%)	6 (8.7%)	-	-	-	17 (17.2%)
非 CR/非 PD、n（%）	-	-	-	0	1 (1.4%)	-	-	-	-
NE, n (%)	2 (4.5%)	3 (8.6%)	5 (6.3%)	0	9 (13.0%)	-	-	-	17 (17.2%)
DCR, n (%) [95%CI] *:CR+PR+SD+非 CR/非 PR	39 (88.6%) [75.4, 96.2]	27 (77.1%) [59.9, 89.6]	66 (83.5%) [73.5, 90.9]	27* (96.4%) [81.7, 99.9]	54* (78.3%) [66.7, 87.3]	-	-	-	65 (65.7%) [55.4, 74.9]
DoR の中央値（ヵ月） [95%CI]	15.0 [6.3, NE]	8.2 [5.1, NE]	8.3 [6.3, NE]	11.14 [5.55, NE]	9.72 [5.55, 12.98]	-	NE [5.7, NE]	二次治療： 12.4 [7.0, NE] 三次以降の治療： 9.9 [8.3, NE]	12.4 [8.4, NE]
PFS の中央値（ヵ月） [95%CI]	11.7 [7.6, 21.9]	7.6 [4.1, 9.6]	8.5 [7.6, 9.7]	9.69 [5.52, 13.86]	5.42 [4.17, 6.97]	-	8.0 [3.8, 15.3]	二次治療： 11.0 [6.7, NE] 三次以降の治療： 11.0 [2.8, 17.1]	9.5 [6.8, 11.2]
6 ヵ月 noPFS 率（%） [95%CI]	70.8 [53.4, 82.7]	52.4 [33.8, 68.0]	62.6 [50.0, 72.8]	70.4 [49.4, 83.9]	41.7 [29.7, 53.3]	-	-	-	85 [67, 93]
12 ヵ月 noPFS 率（%） [95%CI]	45.0 [28.4, 60.3]	22.9 [10.1, 38.7]	34.8 [23.6, 46.3]	49.7 [29.3, 67.1%]	25.8 [15.9, 36.9]	-	-	-	55 [33, 72]
OS の中央値（ヵ月） [95%CI]	NE [11.7, NE]	16.2 [8.7, 17.5]	17.3 [12.1, NE]	15.24 [12.22, NE]	13.57 [8.61, 21.19]	-	19.1 [8.5, NE]	二次治療： 22.3 [11.3, NE] 三次以降の治療： 12.8 [5.9, NE]	19.1 [12.3, 26.8]

注：CI=信頼区間、CR=完全奏効、DCR=病勢コントロール率、DoR=奏功期間、NE=評価不能、ORR=客観的奏効率、OS=全生存期間、PD=進行、PFS=無増悪生存期間、PR=部分奏効、SD=安定。

1. SCC244-108 試験の有効性は BIRC 評価（登録締切日：2021-4-28、解析締切日：2022-4-28）。2 カプマチニブ審査報告書及びタブレクタ錠 150mg, 同錠 200mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要より引用。3 テポチニブ審査報告書及びテプミトコ錠 250 mg CTD 2.7.3 臨床的有効性の概要より引用。

2.7.3.8 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.

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

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.

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.

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.

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.

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]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1154-1164.

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.

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.

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.

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.

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/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].

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.日本呼吸器外科学会雑誌, 2010, 24(1): 110-124.

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

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.

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

特定非営利活動法人　日本肺癌学会　肺癌診療ガイドライン 2021 年版
https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/

鄭栄寿, 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).

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

目次 1
表目次 3
略語及び略号の一覧 4
2.7.4 臨床的安全性の概要 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画 8
2.7.4.1.1.2 個別試験の記述 21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 23
2.7.4.2 有害事象 24
2.7.4.2.1 有害事象の解析 24
2.7.4.2.1.1 試験治療下で発現した有害事象（TEAE） 25
2.7.4.2.1.2 治験薬に関連した有害事象（TRAE） 29
2.7.4.2.1.3 死亡 31
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 34
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 37
2.7.4.2.1.6 特別な懸念のある安全性の問題 41
2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 50
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 50
2.7.4.3 臨床検査値の評価 50
2.7.4.3.1 血液学的検査 50
2.7.4.3.2 血清生化学検査 51
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 53
2.7.4.4.1 バイタルサイン 53
2.7.4.4.2 心電図 53
2.7.4.4.3 ECOG スコア 54
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 54
2.7.4.5.1 内因性要因 54
2.7.4.5.1.1 日本人患者における安全性結果 54
2.7.4.5.1.2 その他の内因性要因の結果 65
2.7.4.5.2 外因性要因 65
2.7.4.5.3 薬物相互作用 66
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 67
2.7.4.5.5 過量投与 67
2.7.4.5.6 薬物乱用 67
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 68
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 68
2.7.4.6 Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の安全性結果の比較 68
2.7.4.7 市販後データ 70

2.7.4.8 付録 70

表目次

表 2.7.4.1 Gumarontinib の終了及び進行中の臨床試験の概要 10
表 2.7.4.2 治験薬の曝露期間-第 II 相（SAS） 23
表 2.7.4.3 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） 25
表 2.7.4.4 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-第 II 相（SAS） 26
表 2.7.4.5 CTCAE Grade が 3 以上のグループ化基本語別の TEAE の概要 -基本語-第 II 相（SAS） 27
表 2.7.4.6 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） 29
表 2.7.4.7 グループ化基本語別の治験薬に関連した CTCAE Grade が 3 以上の TEAE の概要-第 II 相（SAS） 30
表 2.7.4.8 死亡の概要-第 II 相（SAS） 32
表 2.7.4.9 死亡に至る TEAE の概要（グループ化器官別大分類及びその以下のグループ化基本語別）-第 II 相（SAS） 32
表 2.7.4.10 治験薬に関連した死亡に至る症例の記述 33
表 2.7.4.11 グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の SAE の概要-第 II 相（SAS） 36
表 2.7.4.12 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬に関連する SAE の概要-第 II 相（SAS） 37
表 2.7.4.13 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬の中止に至る TEAE の概要—第 II 相（SAS） 38
表 2.7.4.14 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の減量に至る TEAE の概要-第 II 相（SAS） 39
表 2.7.4.15 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の休薬に至る TEAE の概要-第 II 相（SAS） 40
表 2.7.4.16 特別な懸念のある安全性の問題別とグループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬に関連する TEAE の概要-第 II 相（SAS） 42
表 2.7.4.17 投与後の血液学的検査異常の CTCAE Grade 分類の-第 II 相（SAS） 51
表 2.7.4.18 投与後の血清生化学的異常の CTCAE Grade 分類-第 II 相（SAS） 51
表 2.7.4.19 有意な異常心電図の概要-第 II 相（SAS） 53
表 2.7.4.20 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） 55
表 2.7.4.21 日本人患者における発現率が 10%以上の TEAE の器官別大分類、グループ化 基本語別、CTCAE Grade 分類別の概要-第 II 相（SAS） 57
表 2.7.4.22 日本人患者に発現した治験薬に関連した TEAE の器官別大分類、グループ化基本語別、CTCAE Grade 分類別の概要-第 II 相（SAS） 59
表 2.7.4.23 日本人患者におけるグループ化器官別大分類、グループ化基本語、CTCAE Grade 分類別の SAE の概要-第 II 相（SAS） 61
表 2.7.4.24 Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の安全性結果の比較 69

略語及び略号の一覧

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
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
C_{max}	Maximum blood Concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
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
ECG	Electrocardiogram	心電図
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ISS	Integrated Summary of Safety	安全性統合解析報告書
MATE	Multidrug and Toxin Compound Extrusion	多剤・毒性化合物排出トランスポーター
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
MTD	Maximum Tolerable Dose	最大耐量
msec	Millisecond	ミリ秒
NCI	National Cancer Institute	（米国）国立がん研究所
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
OAT	Organic Anion Transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic Anion Transporter Polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic Cation Transporter	有機カチオントランスポーター

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）
ORR	Objective Response Rate	客観的奏効率
OS	Overall Survival	全生存期間
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PGDE	Pharmacologically Guided Dose Escalation	薬理学的に誘導された用量漸増
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
po.	per os	経口投与
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
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
SCS	Summary of Clinical Safety	臨床安全性の概要
SMC	Safety Monitoring Committee	安全性モニタリング委員会
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SYK	Spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
TBIL	Total Bilirubin	総ビリルビン
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	試験治療下で発現した有害事象
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
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限

2.7.4 臨床的安全性の概要

Gumarontinib は、Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司）が所有する経口の高度に選択的な強力な間葉上皮転換因子（MET）阻害剤である。本新薬承認申請（NDA）に提案する適応症は、切除不能な進行性又は再発性の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の進行・再発の非小細胞肺癌（NSCLC）に対する Gumarontinib の単剤投与である。臨床推奨用量は、300 mg を空腹時に 1 日 1 回（QD）経口投与とし、疾患進行又は忍容できない副作用が発現するまで継続投与する。Gumarontinib は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性又は転移性非小細胞肺癌の治療薬として、2023 年 3 月 7 日に中国国家薬品監督管理局によって承認された。

申請者は、Gumarontinib の安全性特性を体系的かつ包括的に評価するために、世界中で実施された Gumarontinib に関連する 7 つの臨床試験（単剤試験 4、併用試験 1、健康成人集団での試験 2）を解析し、5.3.5.3 項の安全性統合解析報告書（ISS）にまとめた。ISS は、Gumarontinib 単剤の安全性データを、各用量及びすべての曝露集団でまとめ、解析した。安全性解析対象は、合計 402 名で、そのうち Gumarontinib の臨床的な推奨用量（300 mg QD）以上を投与された 370 名により、さらなる安全性評価を行った。

本臨床安全性の概要（SCS）では、申請効能・効果の主たる試験である GLORY（SCC244-108）の第II相における安全性データを示す。GLORY 試験の第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 の集団において、Gumarontinib 300 mg QD の経口投与の有効性と安全性を評価するための多国籍、多施設、単群、非盲検試験である。2021 年 4 月 28 日時点で、Gumarontinib 300 mg QD の投与量に *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又は転移性 NSCLC 患者 84 名が登録され、データカットオフ日の 2022 年 4 月 28 日時点で、すべての患者は、投与の早期終了した患者を除き、12 ヵ月間投与されていた。また、参考情報として、中国 NDA 提出後の GLORY 試験第II相（登録期限は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の全登録症例において Gumarontinib 300 mg QD を投与した合計 118 名の 2022 年 4 月 28 日時点でのデータについて統計解析を行い、その結果は 2021 年 4 月 28 日までの登録症例の上記有効性結果及び 2022 年 4 月 28 日までのデータとも一致していることから、この臨床的安全性の概要には記載せず、詳細について、M5.3.5.1-2 の SCC244-108 第 II 相臨床試験報告書-118 名に示す。

2021 年 4 月 28 日時点で、300 mg QD に NSCLC 患者 84 名が GLORY 試験第II相に登録され、中国で登録された 74 名と日本で登録された 10 名を含むすべての患者が安全性解析対象集団（SAS）に含まれる。2022 年 4 月 28 日のデータカットオフ日の時点で、観察された有害事象と臨床検査所見は主に次のとおりである。

- 投与期間の中央値は 33.29 週間（範囲：0.4, 108.9）であった。相対投与強度の中央値は 100.0%（範囲：71.11, 101.45）であった。薬物曝露期間が 6 週間以上、12 週間以上、18 週間

以上、24 週間以上、48 週間以上、72 週間以上の患者はそれぞれ 70 名（83.3%）、62 名（73.8%）、58 名（69.0%）、46 名（54.8%）、29 名（34.5%）、14 名（16.7%）であった。

- TRAE の発現率は 97.6%（82/84 名）、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 20%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%）、悪心（24/84 名、28.6%）、血中ビリルビン増加（23/84 名、27.4%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（22/84 名、26.2%）、嘔吐（20/84 名、23.8%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（18/84 名、21.4%）であった。
- グループ化基本語分類別の 2 名以上で発現した Grade3 以上の TRAE は、浮腫（18/84 名、21.4%）、好中球減少症（4/84 名、4.8%）、低ナトリウム血症（3/84 名、3.6%）、低カリウム血症（3/84 名、3.6%）、心電図 QT 延長（3/84 名、3.6%）、死亡（3/84 名、3.6%）、疲労（3/84 名、3.6%）、胸水（3/84 名、3.6%）、貧血（3/84 名、3.6%）、頭痛（2/84 名、2.4%）、肺炎（2/84 名、2.4%）、発疹（2/84 名、2.4%）、背部痛（2/84 名、2.4%）であった。
- 本治験では、死亡に至る TEAE が合計 8 例（9.5%）に認められ、その中 4 名（4.8%）が死亡し、そのうち 3 名（3.6%）はすべて原因不明の死亡であった。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。死亡に至るその他の TEAE は、疾患進行、急性呼吸不全、心不全、肺炎であり、各 1 名に発現した。
- 治験薬に関連する重篤な有害事象（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%）であった。その他の治験薬に関連する SAE は、すべて 1 名のみから報告された。
- 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。

- 治験薬に関連する臨床検査異常又はその他の安全性検査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。

薬物曝露、副作用、臨床検査、バイタルサイン、及び各サブグループの包括的な解析により、Gumarontinib 300 mg QD 単剤で *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 患者において忍容性及び管理可能な安全性を示し、報告された有害事象は明確に特徴付けられ、それらのほとんどは投薬の調整及び/又は対症療法で軽快できた。全体として、Gumarontinib の対象適応集団における 300 mg QD 単剤投与での使用は、忍容可能と考えられた。

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 総括的安全性評価計画

表 2.7.4.1 に、Gumarontinib を用いた世界で実施された 7 つの臨床試験のうち、対応する安全性データがそれぞれの治験総括報告書（CSR）に記載されているか、及び/又は ISS に解析されたものをまとめた。ISS には、SCC244-101（中国）、SCC244-102（日本）、SCC244-104（中国）及び SCC244-108（中国及び日本）、すなわち進行性固形癌（NSCLC を含む）患者における Gumarontinib 単剤投与の 4 つの臨床試験と、NSCLC 患者の NSCLC の治療におけるメシル酸オシメルチニブと組み合わせた Gumarontinib の臨床試験 SCC244-203（中国）、及び中国で健康成人被験者における終了した 2 つの臨床試験 SCC244-106（中国）と SCC244-107（中国）の 7 つの臨床試験を含む。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日時点で、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、健康成人集団と 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。

本臨床的安全性の概要の主なデータソースは、日本で登録された 10 名の患者を含め、GLORY 試験の第II相で 300 mg QD の投与量で投与された 84 名の NSCLC 患者である。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。

表 2.7.4.1 Gumarontinib の終了及び進行中の臨床試験の概要

治験番号 実施地域	試験開始日[a] 組入状況 組入数/組入予定数	対象集団	試験デザイン	目的	投与量、経路	CSR	ISS に含まれるか
単剤療法							
SCC244-102/ 日本	20[redacted]- 20[redacted] 終了 7/3-6 名	組織学的または細胞学的に進行性固形癌と診断され、標準療法に無効又は不適な患者	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 200 mg QD 又は 300 mg QD 経口投与	M5.3.3.2-2 SCC244-102 CSR	含まれる
SCC244-108 (GLORY)/ 第 Ib 相：中国 第II相：中国、日本、米国	第 Ib 相： 2019.08.01-継続中 予定症例数~90 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: 治験責任医師により評価された ORR、BIRC と治験責任医師により評価された DoR、DCR、TTR、PFS と 6 ヵ月	Gumarontinib 200 mg QD 又は 300 mg QD 経口投与	第 Ib 相： CSR は未作成 第II相： M5.3.5.1-1 SCC244-108 CSR-84 名	含まれる

治験番号 実施地域	試験開始日[a] 組入状況 組入数/組入予定数	対象集団	試験デザイン	目的	投与量、経路	CSR	ISS に含まれるか
				PFS 率、OS、安全性と忍容性、母集団の PK 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 予定症例数は 90 名	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 経口投与 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 Ia 相 CSR 第 Ib 相: CSR は未作成	含まれる
SCC244-104 /中国	2017.12.16-継続中 第 Ia 相：予定症例数 24 名 第 Ib 相：2 つのコホートにおけるそれぞ	標準治療を受けていない、又は標準治療が無効な MET 変異を有	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、RP2D	Gumarontinib 経口投与 第 Ia 相： 25 mg QD 50 mg QD	CSR は未作成	含まれる

治験番号 実施地域	試験開始日[a] 組入状況 組入数/組入予定数	対象集団	試験デザイン	目的	投与量、経路	CSR	ISS に含まれるか
	れの予定症例数は、~195 及び~15-30 名	する進行性固形癌患者		副次的な目的：予備的な有効性、PK 特性 第 Ib 相： 主要な目的：有効性 副次的な目的：その他の有効性結果、安全性と忍容性、PK 特性	100 mg QD 200 mg QD 250 mg QD 300 mg QD 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、高カロリー食、摂食/標準食）クロスオーバー試験	主要な目的：PK 特性に対する食物の影響 副次的な目的：安全性に対する食品の影響	Gumarontinib 300 mg 単回経口投与	M5.3.3.1-1 SCC244-106 CSR	含まれる
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）ヒトにおける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）血漿中の SCC244 及びその代謝	300 mg/100 μCi [^{14}C]SCC244 の単回経口投与	M5.3.3.1-2 SCC244-107 CSR	含まれる

治験番号 実施地域	試験開始日[a] 組入状況 組入数/組入予定数	対象集団	試験デザイン	目的	投与量、経路	CSR	ISS に含まれるか
				物（該当する場合）の PK パラメータ取得 副次的な目的：安全性			
併用							
SCC244-203/ 中国	第 Ib 相の用量漸増： 20[redacted]-継続中 予定症例数 6-12 名 第 Ib 相用量拡大： 20[redacted]-継続中 予定症例数 20 名 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: Gumarontinib200 mg 又は 300 mg QD とオシメルチニブメシル 80 mg QD、経口投与 第II相： Gumarontinib 300 mg QD とオシメルチニブ 80 mg QD の併用、経口投与	CSR は未作成	含まれる

a. 最初の患者の同意書に署名した日付

AE=有害事象、BED=生物学的等価線量、BIRC=盲検下独立評価委員会、CSR=治験総括報告書、DCR=病勢コントロール率、DLT=用量制限毒性、DoR=奏効期間、ECG=心電図、EGFR=上皮成長因子受容体、MTD=最大耐量、NSCLC=非小細胞肺癌、ORR=客観的奏効率、PK=薬物動態、QD= Once-daily dosing（1 日 1 回投与）、OS=全生存期間、PFS=無増悪生存期間、PGDE=薬理学的に誘導された用量漸増、po.=per os（経口投与）、RP2D=第 II 相推奨用量、SAE=重篤な有害事象、SYK=脾臓チロシンキナーゼ、TEAE=試験治療下で発現した有害事象、TTR=奏効までの時間

安全性解析計画（GLORY 試験の第 II 相）

すべての解析は、統計解析計画に準じて実施され、詳細は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相臨床試験報告書-84 名の付録 16.1.9 統計解析に示す。

データ解析対象集団

安全性解析対象集団（SAS）：少なくとも 1 回の Gumarontinib が投与されたすべての患者が含まれる。本解析対象集団は、安全性評価を実施するための主要な解析対象集団となる。

安全性指標

有害事象、臨床検査パラメータ（血液学、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、東部共同腫瘍学グループ（ECOG）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。

安全性解析は、特に指定がない限り、安全性解析対象集団に基づいて行われた。安全性データは、安全性解析対象集団の患者に基づいてデータ一覧表に示す。安全性の記述的解析のみ（すなわち、統計的仮説検定なし）が行われた。

薬物曝露

投薬期間（週）は、（最終投与日-最初の投与日+1）/7 と定義した。

累積投与量（mg）は、患者の投与量の累積合計である。

用量強度（mg/日）は、累積用量（mg）/投薬期間（日）と定義した。

相対用量強度（%）は、実際の用量強度（mg/日）/計画用量強度（mg/日）×100%と定義した。

投薬期間、累積用量、実際の用量強度、相対用量強度とその分類（80%未満、80%以上 120%以下、120%超過）をまとめて、さらに、治験薬の投与量の調整（用量の減量及び用量の一時停止）、最初の用量から最初の投与量の調整までの相対時間、投与量の調整の理由をまとめ、解析と集計を行った。

定義とデータの説明

試験治療下で発現した有害事象（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。

本報告書では、特に指定がない限り、TEAE のみをまとめて解析した。

因果関係評価：有害事象の因果関係評価の判定方法は、治験実施計画書に準じて実施した。全体として、すべての AE の因果関係は二分法（因果関係あり、因果関係なし）で評価した。評価で考慮すべき重要なポイントには、合理的な時間因果関係があるかどうか、予想される作用機序又は薬物作用機序が事象の発現を説明できるかどうか、デチャレンジ及びリチェレンジ結果、事象の発現を説明できる他の原因があるかどうかが含まれる。因果関係が判断できない場合は、関連するものとして分類し、記録した。

本報告書では、因果関係の判断は、治験責任医師が判断した因果関係として統計的に解析した。SAE については、その事象に対する治験責任医師及び申請者の評価と結論の根拠を、症例説明の中で個別に記載した。

有害事象の開始日/終了日が不明又は不完全な場合は、ルールに基づく読替が行われた。具体的な読替ルールについては、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験報告書-84 名の付録 16.1.9 統計解析に示す。

有害事象の解析

有害事象は、国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 23.0 以上を使用してコード化された。コード化された基本語（PT）のうち、正確な区別ができない類似の定義を持つ PT は、PT に基づいてグループされ重複は除いた。具体的なグループ化のルールは、プログラミング指示文書で詳細に定義した。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し、グループ化される PT は以下を含む。

グループ化 PT	オリジナル PT
浮腫	顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫
疲労	疲労、無力症
白血球減少症	白血球減少症、白血球数減少
蛋白尿	蛋白尿、尿中蛋白陽性、アルブミン尿、尿中アルブミン陽性
血小板減少症	血小板減少症、血小板数減少
血尿	血尿、尿中赤血球陽性
低アルブミン血症	低アルブミン血症、低蛋白血症
好中球減少症	好中球減少症、好中球数減少
血中ビリルビン増加	血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加
PT=基本語	

TEAE は、上記表のオリジナル PT に関してはグループ基本語（Grouped PT）に基づいて解析された。

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 に従って分類され、Grade1、2、3、4、5 が含まれる。

有害事象のある患者の数と割合は、コード化された器官別大分類（SOC）と基本語（PT）に基づいて集計した。

試験治療下で発現した有害事象について、以下の種類の有害事象の全体の発現率を算出し、SOC と PT の下に、CTCAE 最大分類と同様に Grade 付けした有害事象を、それぞれのグループの発現率の降順にランク付けし、以下のような解析を行った。

- 任意の TEAE
- 治験薬に関連する TEAE（TRAE）
- CTCAE Grade3 以上の TEAE と TRAE
- SAE 及び治験薬に関連する SAE
- 治験薬の休薬に至る TEAE 及び 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 と TRAE

すべての TEAE、SAE、死亡に至る TEAE、治験薬の休薬に至る TEAE、治験薬の減量に至る TEAE、治験薬の中止に至る TEAE は、個別に記載した。

有害事象を解析するときは、以下の規則に従った。

1 名の患者が同じ器官別大分類及び基本語で複数の有害事象がみられた場合、その器官別大分類、基本語では 1 例としてカウントした。

同じ器官別大分類と基本語の有害事象が複数発現した場合、CTCAE 最大分類で 1 件のみカウントし、CTCAE 分類がない場合は、欠測として扱った。

特別な懸念のある安全性の問題と特定の安全性モニタリング

特別な懸念のある安全性の問題は、Gumarontinib に対して治験依頼者が厳重にモニタリングしている安全性リスクであり、リスクに基づいて詳細に解析された。MedDRA 標準検索式（SMQ）、SOC、又は PT の組み合わせ等、事前に定義された検索方針により、リスクごとに治験薬に関連する有害事象を収集した。特別な懸念のある安全性の問題の検索方針と特定の安全性モニタリングの内容は次のとおりである。

特別な懸念のある安全性の問題	検索方針		特定の安全モニタリング*
	CMQ*	MedDRA コード	
肝毒性	薬剤に関連する肝障害-包括的検索（SMQ）（低アルブミン血症と腹水を除く）	20000006（10020942、10003445 を除く）	実施
血液学毒性	造血障害による血球減少症（SMQ）-広義	20000027	NA
	造血障害による赤血球減少症（SMQ）-広義	20000029	
	造血障害による白血球減少症（SMQ）-広義	20000030	
	造血障害による血小板減少症（SMQ）-広義	20000031	
QTc 間隔延長	トルサードドポアント/QT 延長（SMQ）-広義	20000001	実施
腎不全	急性腎不全（SMQ）-広義	20000003	NA
間質性肺疾患	間質性肺疾患（SMQ）-広義	20000042	実施
膵炎	急性膵炎（SMQ）-狭義	20000022	実施
	アミラーゼ異常（PT）	10072327	
	アミラーゼ増加（PT）	10002016	
	血中トリプシン増加（PT）	10064751	
	膵コンピュータ断層撮影異常（PT）	10082936	
	高アミラーゼ血症（PT）	10062770	
	高脂血症（PT）	10067725	
	リパーゼ異常（PT）	10054821	
	リパーゼ増加（PT）	10024574	
	膵酵素異常（PT）	10033619	
	膵酵素検査異常（PT）	10061899	
	膵酵素増加（PT）	10061900	
	膵超音波検査異常（PT）	10078673	
中枢神経系症状	神経系障害（SOC）	10029205	NA
	精神障害（SOC）	10037175	
浮腫	末梢性浮腫（PT）	10030124	NA
	浮腫（PT）	10030095	
	腫脹（PT）	10042674	
	全身性浮腫（PT）	10018092	
	末梢腫脹（PT）	10048959	
	過剰体液（PT）	10016803	
	顔面浮腫（PT）	10016029	
	顔面腫脹（PT）	10042682	
	眼窩周囲浮腫（PT）	10034545	
	眼窩浮腫（PT）	10031051	
	眼部腫脹（PT）	10015967	
	眼窩周囲腫脹（PT）	10056647	
	眼瞼腫脹（PT）	10042690	
	眼瞼浮腫（PT）	10015993	
	眼球浮腫（PT）	10052139	
	限局性浮腫（PT）	10048961	
	性器浮腫（PT）	10030104	
	外陰浮腫（PT）	10047763	
消化器疾患	胃腸障害（SOC）	10017947	NA
	食欲減退（PT）	10061428	
頭痛	頭痛（HLGT）	10019231	NA
CMQ=カスタマイズした SMQ、HLGT=高位グループ語、MedDRA=国際医薬用語集、PT=基本			

特別な懸念のある安全性の問題	検索方針		特定の安全モニタリング*
	CMQ*	MedDRA コード	
語、SMQ=MedDRA 標準検索式、SOC=器官別大分類、NA=該当なし *特定の安全性モニタリングの詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験報告書-84 名の付録 16.1.1 の第 8.4.3 項に示す。			

TRAE は、頻度の低い順に、頻度と割合を使用して、基本語と CTCAE 最大分類によってまとめた。特別な懸念のある安全性の問題については、TRAE 及び Grade3 以上の各 CTCAE の最初の発現時期をまとめた。

特別な懸念のある安全性の問題の管理

特別な懸念のある安全性の問題の下で複数の事象を有する患者について、対象とする期間は、結果が「回復」であり、開始時刻と終了時刻が完全かつ欠落していないすべての有害事象の期間の平均、すなわち、すべての事象の期間の合計をすべての事象の総数の合計で除したものと定義した。Gumarontinib 曝露期間の割合は、治験薬の最初と最後の投与中に特別な懸念のある安全性の問題の平均期間を曝露期間×100 で割ったものとした。特別な懸念のある安全性の問題に関連する一人当たりの事象数は、特別な懸念のある全事象の事象が発現した患者数に対する比率として定義した。

上記の治験薬に関連する特別な懸念のある安全性の問題の発現時間、治験薬曝露時間の割合、一人当たりの事象数をまとめた。

死亡状況の解析

すべての死亡、治験薬の最終投与から 28 日以内の死亡、主な死亡原因を統計的に解析し、集計した。

臨床検査結果

スクリーニング期間、投与期間、追跡期間中に、治験手順に従って血液学、血液生化学、尿検査が実施され、臨床上の必要性に応じて検査を追加した。

具体的な評価項目は次のとおりである。

血液検査：赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、網状赤血球数又は比率、血小板数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、単球、好塩基球の絶対数）。

血液生化学検査：総蛋白、アルブミン、血糖、総コレステロール、低密度リポ蛋白、高密度リポ蛋白、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、直接又は間接ビリルビン、アスパラギン酸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、グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素又は血中尿素窒素、クレアチニンクリアランス、尿酸、電解質（カリウム、ナトリウム、カルシウム、リン）、LDH、心臓酵素（トロポニン T/I、クレアチニン酸ホスホキナーゼ）、リパーゼ、アミラーゼ。

尿検査：比重、PH、尿糖、蛋白、円柱、尿ケトン体、白血球（定量）、赤血球（定量）。尿

蛋白が陽性の場合は、24 時間の尿蛋白定量検査を行った。

臨床検査指標は、安全性解析対象集団に基づき、「臨床的意義のある異常」＞「臨床的意義のない異常」＞「正常」＞「検査なし」の順で治療後の最も悪い臨床評価と定義し、各検査項目を臨床的意義のある異常、臨床的意義のない異常、正常、検査なしと区別し、基準値と投与後の臨床評価の最異常値をクロス集計して作成する。

さらに、検査指標を 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 CTCAE の最大分類別にクロス集計を作成し、ベースライン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の概要も併せて示した。CTCAE 分類基準が検査値と臨床判断を含む場合、Grade の判断には数値要素のみを使用した。

投与後の肝機能検査（AST、ALT、ALP、BILI）の結果は、設定された分類基準に従って記述的にまとめた。さらに、同日に ALT 又は AST ≥3×ULN かつ BILI ≥2×ULN かつ ALP<2×ULN、ALT 又は AST ≥3×ULN かつ BILI ≥2×ULN、ALT 又は AST ≥3×ULN かつ BILI ≥1.5×ULN の人数と割合を集計した。

臨床検査の異常値のリストを作成する。

12 誘導心電図：心拍数、QRS、PR、RR、QT、QTcF（Frederica 式を使用して心拍数を補正する）検査結果とその臨床評価（正常、臨床的意義のない異常、臨床的意義のある異常）を含む。

臨床評価結果によると、臨床的意義のある異常＞臨床的意義のない異常＞正常＞検査なしの順で投与後の臨床評価の最異常を定義し、心電図を臨床的意義のある異常、臨床的意義のない異常、正常、検査なしと区分し、基準値と投与後の臨床評価の最異常をクロス集計して作成する。

ベースライン及びベースライン後の測定結果のある患者において、心電図分類結果を記述的にまとめた。その中で新規発症の定義は、ベースライン時には以下の各条件に該当しないが、ベースライン後に該当するものとした。

- QTcF：
  - ・新規発症の QTcF>450 msec、≤480 msec
  - ・ 新規発症の QTcF>480 msec、≤500 msec
  - ・ 新規発症の QTcF>500 msec
  - ・ベースラインから増加>30 msec、≤60 msec
  - ・ベースラインから増加>60 msec、≤90 msec
  - ・ ベースラインから増加>90 msec
- 心拍数（HR）：
  - ・測定値が 100 bpm を超え、ベースラインから 25%以上増加
  - ・測定値が 50 bpm 未満で、ベースラインから 25%以上減少
- PR 間隔：

・測定値が 200 msec を超え、ベースラインから 25%以上増加

・新規発症の PR>200 msec

□ QRS：

・測定値が 120 msec を超え、ベースラインから 25%以上増加

・新規発症の QRS>120 msec

臨床的意義のある異常所見は、有害事象として報告される。

心エコー図

心エコー図には、左室駆出率、診断結果を含む。

臨床評価結果によると、臨床的意義のある異常＞臨床的意義のない異常＞正常＞検査なしの順で投与後の臨床評価の最異常を定義し、心エコー検査を臨床的意義のある異常、臨床的意義のない異常、正常、検査なしと区分し、基準値と投与後の臨床評価の最異常をクロス集計して作成する。

バイタルサイン

バイタルサインには、患者の体重、体温、呼吸数、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の測定値を含む。

ベースラインから、各来院時のバイタルサイン測定結果とベースラインからの変化が統計的に記述した。

臨床的に有意な増加値とは、以下のように定義した。

□ 収縮期血圧：180 mmHg 以上、かつベースラインから 20 mmHg 以上増加

□ 拡張期血圧：105 mmHg 以上、ベースラインから 15 mmHg 以上増加

□ 体温：39.1°C 以上

□ 体重：ベースラインから 10%以上増加

□ 心拍数：100 bpm 以上かつベースラインから 25%以上増加

臨床的に有意に正常値を下回るとは、次のように定義した。

□ 収縮期血圧：90 mmHg 以下かつベースラインから 20 mmHg 以上低下

□ 拡張期血圧：50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上低下

□ 体温：35°C 以下

□ 体重：ベースラインから 10%以上減少

□ 心拍数：50 bpm 未満かつベースラインから 25%以上減少

バイタルサインにおける上記の異常の記述的要約を作成した。

上記の規則に基づいて、ベースライン後のバイタルサイン測定値を「低い」、「正常」、「高い」に分類し、各患者のベースライン後の最異常の分類を選択し、ここで低い、高いは正常値よ

り悪く、ベースラインで高い、低い、の両方がある場合は、ベースラインからの絶対変化量が大きい方の結果を最異常値とした

ベースライン異常（低い、高い）とは、以下のように定義した。

- 収縮期血圧：90 mmHg 以下、又は 180 mmHg 以上
- 拡張期血圧：50 mmHg 以下、又は 105 mmHg 以上
- 体温：35°C 以下、又は 39.1°C 以上
- 脈拍：50 bpm 未満、又は 100 bpm 以上

心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧の結果のクロス集計を作成し、すべてのバイタルサイン異常の結果をベースライン分類と投与後の最異常の分類に従って集計した。

身体的所見

身体的所見には、頭、目、耳、鼻、喉、首、心臓、胸（肺を含む）、腹部、四肢、皮膚、リンパ節、神経系、患者の全身状態等である。

身体的所見結果について、臨床的意義のある異常＞臨床的意義のない異常＞正常＞検査なしの順で投与後の臨床評価の最異常を定義し、身体的所見を臨床的意義のある異常、臨床的意義のない異常、正常、検査なしと区別し、基準値と投与後の臨床評価の最異常をクロス集計して作成した。

身体的所見における臨床的意義のある異常は、有害事象として報告した。

ECOG パフォーマンスステータス（PS）スコア

ECOG PS スコア：治験期間中、同じ治験責任医師が ECOG スコアを評価することを推奨した。

ベースライン後の最低の ECOG PS スコアとベースライン ECOG PS スコアとの間の用量群別のクロス集計表を作成した。

日本人患者における安全性解析

日本における GLORY 第II相試験で登録された患者を対象に、日本人患者の安全性について、有害事象、臨床検査値等の検査結果に基づき、上記の解析方法と同様に解析を行った。詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験報告書-84 名の付録 16.1.9 統計解析に示す。

2.7.4.1.1.2 個別試験の記述

本臨床安全性の概要の安全性データは、GLORY（SCC244-108）試験の第II相 300 mg QD 投与群から得られたものである。

GLORY 試験は、MET 変異を有する進行性非小細胞肺癌患者における Gumarontinib（SCC244、選択的 MET 阻害剤）経口投与の有効性と安全性を評価する多国籍、多施設、非盲検の第 Ib/II相臨床試験である。本治験には、主に第 Ib 相（中国のみ）と第II相（中国と日本での登録）がある。

Gumarontinib は、200 mg QD 又は 300 mg QD を経口投与した（安全性モニタリング委員会（SMC）会議で決定され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に第II相推奨用量が 200 mg QD から 300 mg QD に変

更された）。投与サイクルとして 21 日間、投与は、疾患進行、忍容できない毒性、患者による同意の撤回、又は臨床試験実施計画書で規定されたその他の投与中止基準を満たすまで続ける。

GLORY 第II相試験（グローバル）は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピン変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象に実施された主たる臨床試験で、主要目的は対象集団における Gumarontinib の有効性、すなわち盲検下独立評価委員会（BIRC）で評価される客観的奏効率（ORR）を評価し、副次的な目的は、ORR（治験責任医師の評価）、奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効までの時間（TTR）、無増悪生存期間（PFS）、6 ヵ月 PFS 率、全生存期間（OS）、安全性、集団薬物動態（PK）特性である。

GLORY 試験の第 Ib 相試験は現在も進行中であり、第II相試験結果の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験報告書-84 名に示す。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

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、主たる試験 GLORY 試験の第II相に登録され、Gumarontinib 300 mg QD を投与され、データカットオフ日の 2022 年 4 月 28 日の時点で、投与の早期終了を除き、少なくとも 12 ヵ月間投与された。

患者の内訳

データカットオフ日の時点で、84 名のうち 20 名（23.8%）がまだ治験薬投与を受けており、64 名（76.2%）が治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止の主な理由は、疾患進行（RECIST1.1 基準）（37/84 名、44.0%）、患者の自発的離脱（11/84 名、13.1%）、有害事象（10/84 名、11.9%）であった。2 名（2.4%）は疾患進行（臨床的判断）により投与を中止し、2 名（2.4%）は死亡し、2 名（2.4%）はその他の理由（休薬期間が 21 日を超えた）で投与を中止した。

日本人患者の内訳については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.1.2.2b1 を参照。

患者への曝露

治験薬の患者への曝露期間の内訳については表 2.7.4.2 に示した。

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 例（54.8%）、29 例（34.5%）、14 例（16.7%）となった。相対投薬強度の中央値は 100.0%（範囲：71.11, 101.45）で、相対投与強度が 80%から 120%の範囲にあった患者は 98.8%（83/84 名）であった。

治験薬の曝露の詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.1.1b1 を参照。

表 2.7.4.2 治験薬の曝露期間-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD（N=84）
投与期間（週）	
n	84
平均値（標準偏差）	38.07 (30.055)
中央値	33.29
最小値、最大値	0.4, 108.9
曝露分類-n（%）	
6 週間未満	14 (16.7%)
6 週間以上	70 (83.3%)
12 週間以上	62 (73.8%)
18 週間以上	58 (69.0%)
24 週間以上	46 (54.8%)
48 週間以上	29 (34.5%)
72 週間以上	14 (16.7%)
被験者-ヵ月	735.5

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.1.2b1
注：被験者-ヵ月は、各被験者の治療曝露月数の合計である。

投与量の調整

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。

- 合計 44 名（52.4%）が少なくとも 1 回の休薬を受け、42 名（50.0%）が有害事象による休薬、4 名（4.8%）が他の理由による休薬となり、これらの患者のほとんどは、1 回（17/44 名、38.6%）又は 2 回のみ（13/44 名、29.5%）の休薬であった。初回投与から初回休薬までの期間の中央値は 65.5 日（範囲：3, 446）であり、休薬の累積期間の中央値は 16.5 日（範囲：1, 76）であった。
- ほとんどの患者は試験期間中に減量せず、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。それらのほとんど（17/31、54.8%）は、1 回のみの減量であった。初回投与から初回減量までの期間の中央値は 94.0 日（範囲：4, 420）であった。

投与量の調整の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.1.3b1 を参照。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

治験対象集団 84 名のうち、74 名（88.1%）が中国で登録され、10 名（11.9%）が日本で登録された。ほとんどの患者は男性（48/84 名、57.1%）で、年齢の中央値は 68.5 歳（登録時の年齢範囲：33, 85）であり、ほとんどの患者は 65 歳以上（53/84 名、63.1%）で、このうち 85 歳以上の患者は 1 名（1.2%）のみだった。ほとんどの患者のベースライン ECOG スコアは 1（80/84 名、95.2%）であり、身体状態は良好であった。

すべての患者の腫瘍の種類は NSCLC であり、主な病理学的種類は腺癌（63/84 名、75.0%）であった。ベースライン時、ほとんどの患者の TNM ステージはステージIV（73/84 名、86.9%）で

あり、患者の 39.3%（33/84）はベースラインで 3 つ以上の転移部位を有し、主に骨（43/84 名、51.2%）、肺（29/84 名、34.5%）、リンパ節（23/84 名、27.4%）転移である。

84 名の患者のうち、46 名は全身抗腫瘍療法を受けたことがない患者（未治療集団）であり、38 例は以前に全身性抗腫瘍療法の少なくとも一次治療を受けており、36 例（94.7%）は以前に受けていた化学療法の治療レジメンは、主にプラチナ製剤を含んでいた（34/38 名、89.5%）。

中央検査機関の検査で 79 名（94.0%）が *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た。

全体として、GLORY 試験の第II相に登録された患者は主に高齢の進行性 NSCLC 患者であり、その主要な人口統計学的及び疾患特性（年齢、性別、病理学的病期、ECOG スコア、喫煙状況等）は、文献で報告されている *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 集団と基本的に同じである。

患者の人口統計データ、ベースラインの疾患特性、バイオマーカー検出ステータスの詳細は、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs の表 14.1.4b1、表 14.1.5.1b1、表 14.1.5.2b1、表 14.1.6b1 を参照。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

有害事象の発現率の全体的な概要を表 2.7.4.3 に示す。

- 84 名全員に少なくとも 1 つの TEAE があり、そのうち治験薬に関連した TRAE の発現率は 97.6%（82/84 名）であった。
- Grade3 以上の TEAE の発現率は 64.3%（54/84 名）、Grade3 以上の TRAE の発現率は 53.6%（45/84 名）であった。
- 重篤な TEAE の発現率は 39.3%（33/84 名）、重篤な TRAE の発現率は 21.4%（18/84 名）であった。
- 死亡に至る TEAE は 8 名（9.5%）で発現し、そのうち 3 名は治験責任医師によって治験薬に関連していると判断された。
- 10 名（11.9%）に治験薬の中止に至る TEAE が発現し、そのうち 7 名は治験責任医師により治験薬に関連していると判断された。

表 2.7.4.3 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%)
重篤な治験薬に関連した TEAE	18 (21.4%)
治験薬の休薬に至る TEAE	34 (40.5%)
治験薬の休薬に至る治験薬に関連した 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験薬に関連した 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験薬に関連した 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%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.1b1
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 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。

全体として、GLORY 第II相試験における TEAE 及び TRAE の発現率は、ISS で 300 mg QD の投与量で Gumarontinib を投与された全集団と比較して、全 ISS 集団における発現率と基本的に一致した。

2.7.4.2.1.1 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）

TEAE 及び Grade3 以上の TEAE は、グループ化基本語別で表 2.7.4.4 及び表 2.7.4.5 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 20%以上）には、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%）、低カリウム血症（25/84 名、29.8%）、ALT 増加（24/84 名、28.6%）、嘔吐（23/84 名、27.4%）、貧血（21/84 名、25.0%）、AST 増加（20/84 名、23.8%）、便秘（19/84 名、22.6%）、低カルシウム血症（18/84 名、21.4%）が含まれた。

Grade3 以上の TEAE の発現率は 64.3%（54/84 名）であり、グループ化基本語分類別で 2 名以上に発現した Grade3 以上の TEAE は、浮腫（18/84 名、21.4%）、低カリウム血症（6/84 名、7.1%）、

心電図 QT 延長（5/84 名、6.0%）、肺炎（5/84 名、6.0%）、死亡（4/84 名、4.8%）、好中球減少症（4/84 名、4.8%）、低ナトリウム血症（4/84 名、4.8%）、疲労（4/84 名、4.8%）、貧血（4/84 名、4.8%）、胸水（3/84 名、3.6%）、呼吸困難（2/84 名、2.4%）、頭痛（2/84 名、2.4%）、白血球減少症（2/84 名、2.4%）、発疹（2/84 名、2.4%）、背部痛（2/84 名、2.4%）、胸部不快感（2/84 名、2.4%）であった。

表 2.7.4.4 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-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)				
基本語	全 Grade n(%)	Grade3 以上 n(%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)	Grade=5 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

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84)				
	全 Grade n(%)	Grade3 以上 n(%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)	Grade=5 n (%)
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

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.15.1b1

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示した。

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詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 に示す。

表 2.7.4.5 CTCAE Grade が 3 以上のグループ化基本語別の TEAE の概要 -基本語-第 II 相（SAS）

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
-Grade3 以上の TEAE がみられた被験者	54 (64.3%)
浮腫*	18 (21.4%)
低カリウム血症	6 (7.1%)
心電図 QT 延長	5 (6.0%)
肺炎	5 (6.0%)
貧血	4 (4.8%)
死亡	4 (4.8%)
疲労*	4 (4.8%)
低ナトリウム血症	4 (4.8%)
好中球減少症*	4 (4.8%)
胸水	3 (3.6%)
背部痛	2 (2.4%)
胸部不快感	2 (2.4%)
呼吸困難	2 (2.4%)
頭痛	2 (2.4%)
白血球減少症*	2 (2.4%)
発疹	2 (2.4%)
腹壁浮腫	1 (1.2%)
アシドーシス	1 (1.2%)
急性腎障害	1 (1.2%)
急性左室不全	1 (1.2%)
急性心筋梗塞	1 (1.2%)
急性呼吸不全	1 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)
関節痛	1 (1.2%)
腹水	1 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2%)
血中ビリルビン増加*	1 (1.2%)
血中クロール減少	1 (1.2%)
心不全	1 (1.2%)
白内障	1 (1.2%)
食欲減退	1 (1.2%)
疾患進行	1 (1.2%)
嚥下障害	1 (1.2%)
塞栓症	1 (1.2%)
丹毒	1 (1.2%)
発熱性好中球減少症	1 (1.2%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)
喀血	1 (1.2%)
肝機能異常	1 (1.2%)
帯状疱疹	1 (1.2%)
高血圧	1 (1.2%)
間質性肺疾患	1 (1.2%)
白血球増加症	1 (1.2%)
四肢損傷	1 (1.2%)
下肢骨折	1 (1.2%)
リンパ球数減少	1 (1.2%)
倦怠感	1 (1.2%)
筋肉痛	1 (1.2%)
悪心	1 (1.2%)
動悸	1 (1.2%)
骨盤骨折	1 (1.2%)
心嚢液貯留	1 (1.2%)
湿性咳嗽	1 (1.2%)
そう痒症	1 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2%)
会話障害	1 (1.2%)
各種物質毒性	1 (1.2%)
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)
トロポニンT増加	1 (1.2%)
回転性めまい	1 (1.2%)
嘔吐	1 (1.2%)
体重減少	1 (1.2%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.12.1b1
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示した。
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、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グループ分けし、グループ分けされた基本語の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 に示す。

GLORY 第II相試験における主な TEAE の種類と発現率は、Gumarontinib 300 mg QD を投与され

た全患者について ISS で報告したものとほぼ同様であり、最も多くみられた TEAE には、浮腫、低アルブミン血症、食欲減退、頭痛、悪心、貧血、嘔吐、血中ビリルビン増加、低ナトリウム血症、低カリウム血症等が含まれ、主な CTCAE Grade3 以上の TEAE は浮腫であった。

2.7.4.2.1.2 治験薬に関連した有害事象（TRAE）

グループ化基本語分類別の一般的な TRAE と Grade3 以上の TRAE の概要を表 2.7.4.6 及び表 2.7.4.7 に示す。

TRAE の発現率は 97.6%（82/84 名）であった。グループ化基本語分類別、主な TRAE（発現率は20%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%）、悪心（24/84 名、28.6%）、血中ビリルビン増加（23/84 名、27.4%）、ALT 増加（22/84 名、26.2%）、嘔吐（20/84 名、23.8%）、AST 増加（18/84 名、21.4%）であった。

Grade3 以上の TRAE の発現率は 53.6%（45/84 名）であり、グループ化基本語分類別、2 名以上に発現した Grade3 以上の TEAE は浮腫（18/84 名、21.4%）、好中球減少症（4/84 名、4.8%）、低ナトリウム血症（3/84 名、3.6%）、低カリウム血症（3/84 名、3.6%）、心電図 QT 延長（3/84名、3.6%）、死亡（3/84 名、3.6%）、疲労（3/84 名、3.6%）、胸水（3/84 名、3.6%）、貧血（3/84名、3.6%）、頭痛（2/84名、2.4%）、肺炎（2/84名、2.4%）、発疹（2/84名、2.4%）、背部痛（2/84名、2.4%）であった。

表 2.7.4.6 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）

	SCC244 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%)

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) 全 Grade n(%)
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%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.3.1b1
注：TEAE＝試験治療下で発現した有害事象治験薬の投与開始時又は投与開始後、治験薬の最終投与から 28 日後まで、又は治験薬に関連した SAE については治験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。
基本語は頻度の降順で示した。
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、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照するする。

表 2.7.4.7 グループ化基本語別の治験薬に関連した CTCAE Grade が 3 以上の TEAE の概要-第 II 相（SAS）

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
-治験薬に関連した Grade3 以上の TEAE	45 (53.6%)
浮腫*	18 (21.4%)
好中球減少症*	4 (4.8%)
貧血	3 (3.6%)
死亡	3 (3.6%)
心電図 QT 延長	3 (3.6%)
疲労*	3 (3.6%)
低カリウム血症	3 (3.6%)
低ナトリウム血症	3 (3.6%)
胸水	3 (3.6%)
背部痛	2 (2.4%)
頭痛	2 (2.4%)
肺炎	2 (2.4%)
発疹	2 (2.4%)
腹壁浮腫	1 (1.2%)
急性左室不全	1 (1.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)
腹水	1 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2%)
食欲減退	1 (1.2%)
呼吸困難	1 (1.2%)
丹毒	1 (1.2%)
肝機能異常	1 (1.2%)
帯状疱疹	1 (1.2%)

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
高血圧	1 (1.2%)
間質性肺疾患	1 (1.2%)
白血球減少症*	1 (1.2%)
倦怠感	1 (1.2%)
筋肉痛	1 (1.2%)
悪心	1 (1.2%)
心嚢液貯留	1 (1.2%)
そう痒症	1 (1.2%)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2%)
会話障害	1 (1.2%)
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)
トロポニンT増加	1 (1.2%)
回転性めまい	1 (1.2%)
嘔吐	1 (1.2%)
体重減少	1 (1.2%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.13.1b1
注：試験治療下で発現した有害事象治験薬の投与開始時又は投与開始後、治験薬の最終投与から 28 日後まで、又は治験薬に関連した SAE については治験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。
基本語は頻度の降順で示した。
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、好中球減少症の基本語は、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、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照するする。

GLORY 第II相試験における主な TRAE の種類と発現率は、Gumarontinib を 300 mg QD の用量で投与した全患者において ISS で報告したものと基本的に同様で、最も多く報告された TRAE は浮腫、低アルブミン血症、食欲減退、頭痛、悪心、嘔吐で、CTCAE Grade3 以上の TRAE は浮腫であった。

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 死亡例の概要

死亡例と死因の概要を表 2.7.4.8 に示す。

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 名、4.8%）、AE（3/84 名、3.6%）、疾患進行（2/84 名、2.4%）であった。

最終投与後 28 日以内の死亡例については、M 5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。

また、死亡に至る有害事象の解析の詳細については、2.7.4.2.1.3.2 項に示す。

表 2.7.4.8 死亡の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
全死亡例	39 (46.4%)
治験薬最終投与後 28 日以内の死亡	9 (10.7%)
主な理由	
疾患進行	2 (2.4%)
有害事象	3 (3.6%)
不明	4 (4.8%)
その他	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.9.1b1
注：最後の投薬から 28 日以内の死亡のみを記載した。
被験者 107004 は死亡月は報告されているが死亡時刻が不明であり、最後の投薬から 28 日以内に死亡したと見なした。

2.7.4.2.1.3.2 死亡に至る試験治療下で発現した有害事象

死亡に至る TEAE 及び TRAE は、以下のグループ化器官別大分類及びグループ化基本語別の概要を、それぞれ表 2.7.4.9 及び M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.19b1 に示す。

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（被験者番号：104010、108011、110008）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。死亡例の詳細については表 2.7.4.10 に示す。他の 1 名（被験者番号：107004）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、これらの患者の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。死亡に至るその他の TEAE は、疾患進行（被験者番号：305001）、急性呼吸不全（被験者番号：113001）、心不全（被験者番号：109011）、肺炎（被験者番号：105016）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。

死亡に至る TEAE 患者の詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs リスト 16.2.6.4b1 を参照。

表 2.7.4.9 死亡に至る TEAE の概要（グループ化器官別大分類及びその以下のグループ化基本語別）-第 II 相（SAS）

器官別大分類 基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
-死に至る TEAE を有する被験者	8(9.5%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	5 (6.0%)
死亡	4 (4.8%)
疾患進行	1 (1.2%)
心臓障害	1 (1.2%)
心不全	1 (1.2%)
感染症及び寄生虫症	1 (1.2%)

器官別大分類 基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
肺炎	1 (1.2%)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (1.2%)
急性呼吸不全	1 (1.2%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.18b1
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
器官別大分類は降順で示し、基本語はプライマリー器官別大分類に基づき降順で示した。
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。
器官別大分類と基本語は、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。

表 2.7.4.10 治験薬に関連した死亡に至る症例の記述

被験者番号	基本語/ 報告者の用語	情報概要
104010	死亡/未解明の死亡	患者は 6[redacted] 歳の中国人男性で、本治験に参加する 13 ヵ月前に NSCLC と診断された。病理学的タイプは腺癌であり、ベースライン時の腫瘍の病期はステージIV（T2N0M1）で、骨、脳、肝臓、肺に転移があり、全身の複数の癌性疼痛を伴い、モルヒネ等の鎮痛剤を長期使用した。患者は診断後、本治験に参加するまで抗腫瘍療法を受けていなかった。 患者は本治験に参加してから 22 日間投与され、27 日目に自宅で死亡した。C1D16（死亡の 11 日前）に、胸部プレーン CT スキャンで、肝臓に以前より大きい多発性転移と両肺に部分的に以前より大きい小結節を認め、BIRC で疾患進行と評価された。 患者は死亡の約 1 週間前に Grade3 の肺感染症で地元の病院に入院したが、具体的な入院日、治療情報、医療記録は提供されなかった。退院後、無力症が悪化し、両下肢の進行性圧痕浮腫（治療中に浮腫は報告されなかった）と腹部膨満を伴った。 死亡原因として基礎疾患進行が考えられること、死亡前の患者に関連する情報が限られていることを考慮し、治験責任医師は保守的な観点から治験薬との関連性があると評価した。
108011	死亡/原因不明死亡	患者は 5[redacted] 歳の中国人女性で、本治験に参加する 1 ヵ月前に NSCLC と診断された。病理学的タイプは腺癌で、ベースライン時の腫瘍ステージは IV 期（T4N3M1c）で肺転移及び骨転移があった。以前に一次抗腫瘍療法を受けており、治療レジメンはカルボプラチンと組み合わせたナブパクリタキセルを 1 サイクルで投与したが、毒性により休薬された。 患者は治験薬の初回投与後 78 日目に死亡し、死亡の 2 日前に嘔吐のため休薬した。 治療中に Grade3 又は 4 の有害事象は報告されなかったが、Grade1 又は 2 のコレステロール増加、白血球減少症、下肢痛、顔面、腹部の紅斑、腕及び脚の浮腫、血小板数減少、ALT 増加、AST 増加、低カリウム血症、高血糖が報告され、Grade1 の浮腫と Grade1 の高血糖以外のすべての有害事象は 21 日目に回復した。 患者は 70 日目に Grade1 の嘔吐が発現し、76 日目に Grade2 に悪化した。患者の栄養状態は悪く、社会的理由により静脈栄養注

被験者番号	基本語/ 報告者の用語	情報概要
		入が間に合わなかったため、入院はしなかった。患者は 78 日目に胸部圧迫感を訴え、同日自宅で死亡した。 患者の死因は特定できず、治験薬との関連性は現時点では評価できなかった。
110008	死亡/原因不明の死亡	患者は 6[redacted] 歳の中国人男性で、本治験に参加する 13 ヵ月前に NSCLC と診断された。病理学的タイプは腺癌で、ベースライン時の腫瘍のステージはIV（T4N3M1c）、複数の骨転移及び肺転移があった。以前に骨放射線治療、動脈化学塞栓療法、動脈灌流化学療法、一次抗腫瘍療法を受けたことがあり、治療レジメンはペメトレキセド+シスプラチン+ベバシズマブを 2 サイクル使用したが、疾患の臨床的進行により休薬された。 合併症として、背部痛、貧血、リンパ球数減少、低アルブミン血症、血中アルカリホスファターゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加を認めた。 治験薬初回投与後 46 日目に死亡し、死亡の 5 日前に嚥下障害（治験責任医師は腫瘍の進行に関連していると評価した）のため治験薬の服用を中止した。 患者は 42 日目に呼吸困難で入院し、CT スキャンで疾患進行が示唆された（非標的病変：両側胸水、右肺の多発性結節、多発性骨転移はいずれも有意に進行）。44 日目に、患者とその家族は退院を希望し、さらなる治療のために地元の病院に戻り、46 日目に死亡した。家族は他の病院での治療の詳細を提供しなかった。 死亡前に、患者は両下肢浮腫、咳嗽、嚥下障害、胸部圧迫感、息切れ、呼吸困難を呈したが、両下肢浮腫を除き、いずれも疾患進行に関連すると治験責任医師は評価した。 既存の情報に基づき、患者自身の病態、死亡から治験薬投与までの時間関係、死亡前の CT スキャン結果（肺臓炎増加、胸水、心嚢液貯留、胸部及び腹部大動脈の塞栓形成の報告、外れた塞栓による塞栓症の発現は否定できず、中心肺癌による気道閉塞増加）及び腫瘍評価の結果から、死亡は患者の原疾患（腫瘍）の進行に関連したものと考えられた。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

SAE と治験薬に関連する SAE は、グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の概要は表 2.7.4.11 と表 2.7.4.12 に示す。

投与期間中の SAE の発現率は 39.3%（33/84 名）で、そのうち 16 例（19.0%）は Grade3、3 例（3.6%）は Grade4、8 例（9.5%）は Grade5 であった（Grade5 の SAE の詳細は、第 2.7.4.2.1.3.2 項に示す）。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 名、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）であった。2名以上で報告され治験薬に関連するSAE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%）であった。その他の治験薬に関連するSAEは、すべて1名のみから報告された。2名でGrade4のSAEが報告され、被験者番号：101022の急性左心室不全と被験者番号：106002の低ナトリウム血症であった。

SAEの詳細及び投与期間中のSAE患者のリストは、それぞれM5.3.5.1-1 SCC244-108第II相臨床試験 総括報告書-84名の第14.3.4項とM5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLsリスト16.2.6.3b1を参照。

表 2.7.4.11 グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の SAE の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)				
基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)	Grade=5 n (%)
-重篤な TEAE	33 (39.3%)	27 (32.1%)	16 (19.0%)	3 (3.6%)	8 (9.5%)
胸水	6 (7.1%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
死亡	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0	0	4 (4.8%)
肺炎	4 (4.8%)	3 (3.6%)	2 (2.4%)	0	1 (1.2%)
浮腫*	3 (3.6%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
低カリウム血症	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
腹壁浮腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
急性左室不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0
急性心筋梗塞	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0
急性呼吸不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)
関節痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
腹水	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
癌疼痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
心不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)
白内障	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
胸痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
疾患進行	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)
呼吸困難	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
塞栓症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
丹毒	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
発熱性好中球減少症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
喀血	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝機能異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
低アルブミン血症*	1 (1.2%)	0	0	0	0
低血糖	1 (1.2%)	0	0	0	0
感染	1 (1.2%)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
白血球減少症*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
下肢骨折	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
好中球減少症*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
骨盤骨折	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
心嚢液貯留	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
発熱	1 (1.2%)	0	0	0	0
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.4.2.1b1

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。

基本語は頻度の降順で示した。

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、白血球減少症、低アルブミン血症、好中球減少症の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいてグループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

表 2.7.4.12 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬に関連する SAE の概要-第 II 相（SAS）

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84) 全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)	Grade=5 n (%)
-治験薬に関連した重篤な TEAE	18 (21.4%)	15 (17.9%)	10 (11.9%)	2 (2.4%)	3 (3.6%)
胸水	5 (6.0%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
死亡	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0	3 (3.6%)
浮腫*	3 (3.6%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
低ナトリウム血症	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (1.2%)	0	0	0	0
腹壁浮腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
急性左室不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0
腹水	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
食欲減退	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
呼吸困難	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
丹毒	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肝機能異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
低アルブミン血症*	1 (1.2%)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
白血球減少症*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
好中球減少症*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
心嚢液貯留	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
肺炎	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
嘔吐	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.5.2.1b1
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。
基本語は頻度の降順で示した。
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、白血球減少症、低アルブミン血症、好中球減少症の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいてグループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象

本項では、治験薬の減量に至る TEAE 及び TRAE、治験薬の休薬に至る TEAE 及び TRAE、治験薬の中止に至る TEAE 及び TRAE についてまとめた。

2.7.4.2.1.5.1 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 の概要は、それぞれ表 2.7.4.13 と M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.11.1b1 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 名、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、それは浮腫（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 名、1.2%）が各 1 名であった。

表 2.7.4.13 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬の中止に至る TEAE の概要—第 II 相（SAS）

基本語	SCC244 300 mg QD (N = 84)				
	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)	Grade=5 n (%)
-治験薬の中止に至る TEAE	10 (11.9%)	8 (9.5%)	5 (6.0%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)
浮腫*	4 (4.8%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0	0
肺炎	2 (2.4%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
急性左室不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)	0
急性呼吸不全	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0	1 (1.2%)
血中クレアチニン増加	1 (1.2%)	0	0	0	0
食欲減退	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0
嚥下障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.10.2.1b1
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。
基本語は頻度の降順で示した。
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グループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

GLORY 第II相試験で発現した中止に至る TEAE 及び TRAE の種類と発現率は、Gumarontinib 300 mg QD が投与された全患者において ISS で報告したものとほぼ同様であり、中止に至る最も多く報告された TEAE 及び TRAE は浮腫と肺炎であった。

2.7.4.2.1.5.2 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 の概要は、それぞれ表 2.7.4.14 と M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.7.1b1 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、ほとんどが Grade3 の TEAE（27/84 名、32.1%）で、2 名例以上でみ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 は患者の 36.9%（31/84 名）で発現し、そのうち Grade3 の TRAE は 32.1%（27/84）で発現し、2 名以上の患者で減量に至る 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%）、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。

表 2.7.4.14 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の減量に至る TEAE の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)			
基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)
-治験薬の減量に至る TEAE	31 (36.9%)	28 (33.3%)	27 (32.1%)	1 (1.2%)
浮腫*	19 (22.6%)	13 (15.5%)	13 (15.5%)	0
疲労*	3 (3.6%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
背部痛	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
発疹	2 (2.4%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
腹部膨満	1 (1.2%)	0	0	0
上腹部痛	1 (1.2%)	0	0	0
腹壁浮腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
胸部不快感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
心電図 QT 延長	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
丹毒	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
頭痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
肝機能異常	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
高血圧	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
低ナトリウム血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
倦怠感	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
好中球減少症*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
動悸	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
心嚢液貯留	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
胸水	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
そう痒症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
会話障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
口内炎	1 (1.2%)	0	0	0
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
嘔吐	1 (1.2%)	0	0	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.6.2.1b1
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。
基本語は頻度の降順で示した。
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、好中球減少症の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいてグループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

GLORY 第II相試験で発現した減量に至る TEAE と TRAE の種類と発現率は、Gumarontinib を 300 mg QD を投与した全患者において ISS で報告したものとほぼ同様であり、そのほとんどは CTCAE Grade3 の事象であり、最も多く報告された TEAE と TRAE は浮腫であった。

2.7.4.2.1.5.3 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 の概要は、それぞれ表 2.7.4.15 と M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.9.1b1 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 名、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 名で治験薬の休薬に至る Grade4 の TRAE が報告され、被験者番号：104007 は、治験薬投与中の嘔吐、食欲減退、浮腫（利尿剤のフロセミド等の治療とカリウムの補給で改善した）であり、被験者番号：106002 は SAE として低カリウム血症がみられた。詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。

表 2.7.4.15 グループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の休薬に至る TEAE の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)			
基本語	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)
-治験薬の休薬に至る TEAE	34 (40.5%)	17 (20.2%)	15 (17.9%)	2 (2.4%)
浮腫*	10 (11.9%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0
好中球減少症*	4 (4.8%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0
嘔吐	4 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
頭痛	3 (3.6%)	0	0	0
胸水	3 (3.6%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
低アルブミン血症*	2 (2.4%)	0	0	0
白血球減少症*	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
悪心	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
アシドーシス	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.2%)	0	0	0
関節痛	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
腹水	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
背部痛	1 (1.2%)	0	0	0
血中ビリルビン増加*	1 (1.2%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.2%)	0	0	0
胸痛	1 (1.2%)	0	0	0
食欲減退	1 (1.2%)	0	0	0
下痢	1 (1.2%)	0	0	0

	SCC244 300 mg QD (N = 84)			
基本語	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)
呼吸困難	1 (1.2%)	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
疲労*	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
胃腸障害	1 (1.2%)	0	0	0
低血糖	1 (1.2%)	0	0	0
低カリウム血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
低ナトリウム血症	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
リパーゼ増加	1 (1.2%)	0	0	0
下肢骨折	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
上咽頭炎	1 (1.2%)	0	0	0
疼痛	1 (1.2%)	0	0	0
蛋白尿*	1 (1.2%)	0	0	0
発熱	1 (1.2%)	0	0	0
各種物質毒性	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
トロポニンT増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.8.2.1b1
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。
基本語は頻度の降順で示した。
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、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し、グループ化された用語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

GLORY 第II相試験で発現した治験薬の休薬に至る TEAE と TRAE の種類と発現率は、Gumarontinib を 300 mg QD 投与した全患者について ISS で報告したものとほぼ同様であり、最も多くみられた TEAE と休薬に至る TRAE は浮腫、嘔吐、好中球減少症、頭痛であった。

2.7.4.2.1.6 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、血液学的毒性、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は、セクション 2.7.4.1.1.1 に記載されており、SMQ、SOC 又は PT を組み合わせて、上記の Gumarontinib の臨床上懸念される安全性事象に関連する TEAE を検索し、これらの臨床上懸念される安全性事象を概要して記述した。グループ化基本語と CTCAE 最大 Grade 分類別の治験薬に関連する特別な懸念のある安全性の問題の概要を表 2.7.4.16 に示す。治験薬に関連する特別な懸念のある安全性の問題の TEAE の初発の相対時期の概要は M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.23.1b1 に示し、治験薬に関連する特別な懸念のある安全性の問題の CTCAE Grade3 以上の TEAEs の初発の相対時期の概要は M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.23.2b1 に示す。

表 2.7.4.16 特別な懸念のある安全性の問題別とグループ化基本語別と CTCAE Grade 分類別の治験薬に関連する TEAE の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)			
特別な懸念のある安全性基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)
浮腫	67 (79.8%)	18 (21.4%)	18 (21.4%)	0
浮腫*	67 (79.8%)	18 (21.4%)	18 (21.4%)	0
胃腸障害	55 (65.5%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
食欲減退	27 (32.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
悪心	24 (28.6%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
嘔吐	20 (23.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
便秘	11 (13.1%)	0	0	0
上腹部痛	7 (8.3%)	0	0	0
腹部膨満	5 (6.0%)	0	0	0
腹部不快感	2 (2.4%)	0	0	0
下痢	2 (2.4%)	0	0	0
胃腸障害	2 (2.4%)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	2 (2.4%)	0	0	0
腹痛	1 (1.2%)	0	0	0
腹壁浮腫	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
腹水	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
口内乾燥	1 (1.2%)	0	0	0
消化不良	1 (1.2%)	0	0	0
心窩部不快感	1 (1.2%)	0	0	0
歯肉痛	1 (1.2%)	0	0	0
免疫性腸炎	1 (1.2%)	0	0	0
口内炎	1 (1.2%)	0	0	0
歯痛	1 (1.2%)	0	0	0
胃拡張	0	0	0	0
腸閉塞	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0
肝毒性	42 (50.0%)	4 (4.8%)	4 (4.8%)	0
血中ビリルビン増加*	23 (27.4%)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22 (26.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18 (21.4%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (8.3%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (8.3%)	0	0	0
肝機能異常	4 (4.8%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
尿中ビリルビン陽性	1 (1.2%)	0	0	0
肝損傷	1 (1.2%)	0	0	0
総胆汁酸増加	1 (1.2%)	0	0	0
トランスアミナーゼ増加	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.2%)	0	0	0
中枢神経症状	39 (46.4%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
頭痛	27 (32.1%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0

	SCC244 300 mg QD (N = 84)			
特別な懸念のある安全性基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	Grade=3 n (%)	Grade=4 n (%)
浮動性めまい	8 (9.5%)	0	0	0
不眠症	7 (8.3%)	0	0	0
味覚不全	3 (3.6%)	0	0	0
傾眠	3 (3.6%)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (2.4%)	0	0	0
不安	1 (1.2%)	0	0	0
脳梗塞	1 (1.2%)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (1.2%)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (1.2%)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (1.2%)	0	0	0
睡眠障害	1 (1.2%)	0	0	0
会話障害	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
振戦	1 (1.2%)	0	0	0
血液学的毒性	31 (36.9%)	7 (8.3%)	6 (7.1%)	1 (1.2%)
貧血	14 (16.7%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
白血球減少症*	13 (15.5%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
好中球減少症*	12 (14.3%)	4 (4.8%)	3 (3.6%)	1 (1.2%)
血小板減少症*	12 (14.3%)	0	0	0
リンパ球数減少	3 (3.6%)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.2%)	0	0	0
リンパ球百分率減少	1 (1.2%)	0	0	0
頭痛	27 (32.1%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
頭痛	27 (32.1%)	2 (2.4%)	2 (2.4%)	0
腎機能不全	16 (19.0%)	0	0	0
血中クレアチニン増加	11 (13.1%)	0	0	0
蛋白尿*	6 (7.1%)	0	0	0
血中尿素増加	5 (6.0%)	0	0	0
腎不全	1 (1.2%)	0	0	0
腎機能障害	1 (1.2%)	0	0	0
QT 延長	8 (9.5%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
心電図 QT 延長	8 (9.5%)	3 (3.6%)	3 (3.6%)	0
膵炎	3 (3.6%)	0	0	0
リパーゼ増加	3 (3.6%)	0	0	0
アミラーゼ増加	1 (1.2%)	0	0	0
ILD	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0
間質性肺疾患	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.22b1

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。

器官別大分類は降順で表示され、基本語はプライマリー器官別大分類に基づき降順で示した。

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。

器官別大分類と基本語は、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、白血球減少症、蛋白尿、血小板減少症、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し、グループ化された用語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

1）肝毒性

合計 42 名（50.0%）に治験薬に関連した肝毒性が発現し、主にトランスアミナーゼ増加とビリルビン増加であった。グループ化基本語別で、発現率が 10%以上の TRAE は、血中ビリルビン増加（23/84 名、27.4%）、ALT 増加（22/84 名、26.2%）、AST 増加（18/84 名、21.4%）であった。ほとんどの TRAE は Grade1 又は 2 であり、4 例（4.8%）のみが Grade3 であり、Grade4 の副作用はみられず、2 例（2.4%）が SAE として報告された（被験者番号：105017 及び被験者番号：116005 で、いずれも Grade3）。治験期間中、肝毒性事象により治験薬の投与を中止した症例は報告されておらず、Hay'sLaw 又は Hay'sLaw の可能性のある基準を満たす症例はなかった。データカットオフ日の時点で、78.6%（33/42 名）の患者で回復がみられたが、16.7%（7/42 名）で未回復であった。

投与後の肝機能最大値の概要については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.8b1 に示す。同日に ALT 又は AST ≥3×ULN 及び BILI ≥2×ULN がみられた患者はいなかった。

初回投与から最初の治験薬に関連した肝毒性発現までの期間の中央値は 44.0 日（範囲：6, 274）で、初回投与から最初の Grade3 以上の治験薬に関連した肝毒性発現までの期間の中央値は 44.0 日（範囲：8, 148）であった。治験薬に関連した肝毒性の持続期間の中央値は 4.38 週間であった。

血中ビリルビン増加は、肝毒性の中で最も多くみられた TRAE であり、発現率は 27.4%（23/84 名）で、そのすべてが Grade1 又は 2 であり、Grade3 以上の副作用はなく、SAE はみられなかった。治験期間中、血中ビリルビン増加による治験薬の減量又は中止はなく、血中ビリルビン増加（Grade2）による治験薬の休薬は 1 例だけであった。初回投与から治験薬に関連した血中ビリルビン増加が最初に発現するまでの期間の中央値は 65.0 日（範囲：6, 232）で、持続期間の中央値は 3.31 週間であった。通常、対症療法は必要なく、データカットオフ日の時点でほとんどの患者（18/23 名、78.3%）で回復がみられ、回復/寛解したが後遺症ありの症例はなかった。

ALT 増加は、肝毒性における主な TRAE の 1 つであり、発現率は 26.2%（22/84 名）、主に Grade1 又は 2 であり、Grade3 は 1 名のみ（被験者番号：101036）であり、治験薬の減量により、データカットオフ日の時点で回復した。治験期間中に SAE の報告はなく、ALT 増加による治験薬の中止もなく、ALT 増加により治験薬の休薬に至った症例は 1 名だけであった。初回投与から治験薬に関連した最初の ALT 増加までの期間の中央値は 51.0 日（範囲：7, 421）で、持続期間の中央値は 3.24 週であった。ほとんどの患者（19/22 名、86.4%）は対症療法を行っておらず、22.7%（5/22）は肝保護薬であるグリコピロリン酸ジアンモニウムを投与しており、データカットオフ日の時点でほとんどの患者（20/22 名、90.9%）で回復がみられた。

AST 増加も肝毒性の中で多くみられた TRAE であり、発現率は 21.4%（18/84 名）で、主に Grade1 又は 2 であり、Grade3 は 1 名（被験者番号：101036）のみであり、治験薬の減量に至ったが、データカットオフ日の時点では回復した。治験薬投与期間中に SAE の報告はなく、AST が

増加による治験薬の休薬や中止はなかった。初回投与から最初の治験薬に関連したAST増加までの期間の中央値は90.0日（範囲：7, 421）で、持続期間の中央値は3.21週間であった。ほとんどの患者（17/18名、94.4%）は対症療法を受けておらず、データカットオフ日の時点で、88.9%（16/18名）の患者が回復した。

治験薬に関連した投与中の肝毒性の平均期間、治験薬曝露時間の割合及び発現件数の概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs表14.3.2.24.7b1に示す。

Gumarontinibによる肝毒性の関連事象は、主にトランスアミナーゼ（ALT及び/又はAST）増加として現れ、そのほとんどは軽度から中等度であり、特別な処置を必要とせず、Grade3以上の事象の発現率は低く、ほとんどの患者は回復した。入手可能なデータでは、Gumarontinibによる重篤な肝損傷のリスクは示唆されていない。

2）腎不全

合計16名（19.0%）が治験薬に関連した腎不全が発現し、2名以上で報告されたTRAEは、グループ化基本語別で、血中クレアチニン増加（11/84名、13.1%）、蛋白尿（6/84名、7.1%）、血中尿素増加（5/84名、6.0%）であった。発現したTRAEはすべてGrade1又は2であり、Grade3以上のTRAEはみられず、SAEの報告はなかった。腎不全により治験薬投与を中止した患者は1名であり、被験者番号：112003は高齢の男性で、肺腺癌と病理診断され、22日間の投薬後、Grade2の血中クレアチニン増加がみられたが、ベースラインで腎嚢胞、腎結石症、Grade1の血中クレアチニン増加を併発しており、この患者の併存疾患の影響を排除することはできない。腎不全による治験薬を減量した患者はなく、蛋白尿（Grade2）のために薬剤を休薬した患者は1名だけであった。

初回投与から最初の治験薬に関連した腎不全までの期間の中央値は71.0日（範囲：-7, 442）であった。

投与後の血清生化学的異常のCTCAE最大Gradeの概要を表2.7.4.18に示す。臨床検査では、41.7%（35/84名）で血中クレアチニン増加が認められ、いずれもCTCAE Grade1又は2であり、投与後にCTCAE Grade3又は4の血中クレアチニン増加はみられなかった。

Gumarontinibの投与を受けた患者では、腎不全は主に血清クレアチニン値の軽度増加と蛋白尿であり、いずれも重症度は低いものであった。入手可能なデータでは、Gumarontinibによる腎毒性のリスクは示唆されていない。

3）血液学的毒性

合計31名（36.9%）で、治験薬に関連した血液学的毒性がみられた。グループ化基本語別で、発現率が10%以上のTRAEは、貧血（14/84名、16.7%）、白血球減少症（13/84、15.5%）、血小板減少症（12/84名、14.3%）、好中球減少症（12/84名、14.3%）であった。ほとんどのTRAEはGrade1又は2で、6名（7.1%）がGrade3であり、Grade4は好中球減少症の1名のみであった。被

験者番号：125009 は男性、7[redacted] 歳、治験薬投与 1.5 ヵ月後に Grade1 及び 3 の好中球減少症が 2 回発現し、治験薬投与を休薬し、組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子投与後に回復した。治験薬投与の 3.5 ヵ月後に再度好中球減少症みられ、好中球数が 0.3×10^9/L（正常範囲：$1.8\sim8\times10^9$/L）、Grade4 で、治験薬を 1 日休薬し、組み換えヒト顆粒球コロニー刺激因子を投与後に回復した。治験薬に関連するとして治験責任医師より報告され、治験薬を 250 mg QD に減量した。SAE の報告は 1 名（被験者番号：110008）で、Grade3 の好中球減少症及び Grade3 の白血球減少症がみられ、いずれも報告時までに回復し、詳細については 5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相臨床試験報告 84 名の第 14.3.4 項に示す。治験薬に関連した血液学的毒性により、治験薬の投与を中止した患者はいなかった。

初回投与から最初の治験薬に関連した血液学的毒性までの期間の中央値は 23.0 日（範囲：-3, 499）であり、初回投与から最初の Grade3 以上の治験薬に関連した血液学的毒性までの期間の中央値は 43.0 日（範囲：-3, 484）であった。

血液学的毒性に関連する臨床検査データの詳細を表 2.7.4.17 に示す。臨床検査では、投与後のほとんどの患者の血液学的異常は主に Grade1 又は 2 の異常であり、Grade3 又は 4 の発現率は低く、7 名（8.3%）のリンパ球数減少、4 名（4.8%）の好中球数減少、2 名（2.4%）の貧血、2 名（2.4%）の白血球数減少であった。

Gumarontinib を投与された患者には大きな血液学的変化は認められず、臨床的に報告された Grade3 以上の血液学的毒性は、主に好中球減少症及び貧血であった。臨床検査では、観察された投与後の血液学的変化は、ほとんど Grade1 又は 2 であり、多くの異常は治験責任医師によって臨床的意義がないと判断されたか、本治験薬投与とは関係がないと判断された。既存のデータは、Gumarontinib による重篤な血液学的毒性を示唆しなかった。

4）QTc 間隔の延長

治験薬と関連のある QTc 間隔延長は合計 8 名（9.5%）で、そのうち Grade3 は 3 名のみであり、被験者番号：127001 は、治験薬投与開始の 46 日目に QTc 間隔延長を認めた 6[redacted] 歳の男性で、上室性期外収縮、高血圧、低ナトリウム血症、低カルシウム血症を含む併発疾患があり、右肺動脈血栓塞栓症、心筋虚血、基礎疾患歴があり、併発する疾患や電解質異常も QTc 延長の一因と考えられ、治験薬の休薬に至ったが、データカットオフ日の時点で軽快であった。被験者番号：102014 は 7[redacted] 歳の女性で、スクリーニング時の QTcF 平均値が 444 ms であり、C1D1 投与前のベースラインの QTcF 平均値が 393 ms で、C2D1 以降、QTcF はベースラインから 60 ms 以上延長され、C7D1 で回復し、その期間中の最大 QTcF が 468 ms であり、心室頻拍や不整脈の徴候・症状は伴わず、対症療法や治験薬投与の変更に至らなかった。被験者番号：104020 は、7[redacted] 歳の男性で、ベースラインの QTcF は 442 ms、D231 で心電図の QT 間隔は 529 ms までに 1 回延長し、血液電解質は正常で、心拍数異常等の不快感を訴えず、治験薬を継続投与した。D249 の再検査で心電図 QT の間

隔は正常であった。D252 の心電図検査の 3 回の QTcF 平均値は 493 ms であり、血中カルシウム減少、血中マグネシウム増加がみられ、D253 で治験薬を減量した。D255～D294 での QTcF は 469～478 ms の間で変動し、この間の心拍異常等の不快感はなかった。これらの 3 名の詳細については、M5.3.5.1.1 SCC244-108 第 II 相臨床試験報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。残りの 5 名の QTc 間隔の延長はすべて Grade1 又は Grade2 であり、データカットオフ日の時点で、回復又は軽快であった。治験薬投与期間中、QTc 延長により、治験薬を中止した患者はおらず、QTc 延長事象に関連する SAE は報告されていない。

初回投与から最初の治験薬に関連した QTc 間隔延長事象発現までの期間の中央値は 128.5 日（範囲：21, 231）、初回投与から最初の Grade3 以上の治験薬に関連した QTc 間隔延長事象発現までの期間の中央値は 46.0 日（範囲：21, 231）であった。治験薬に関連した QTc 間隔延長事象の期間の中央値は 6.14 週であった。

心電図検査の結果を表 2.7.4.19 に示す。19 名（22.6%）に新規発症の QTcF>450 ms、≤480 ms、4 名（4.8%）に新規発症の QTcF >480 ms、≤500 ms、3 名（3.6%）に新規発症の QTcF >500 ms が発現した。そのうち被験者番号：127001 と被験者番号：104020 でいずれも QTc 間隔延長の TRAE（Grade3）が報告され、被験者番号：116005 は新規発症の QTcF>500 ms で、ベースラインと比較して 90 ms を超える増加で、Grade3 の QTc 間隔延長の TEAE が発現したが、治験責任医師により治験薬とは関係がなく、低カリウム血症に関与すると判断された。ベースラインと比較して、25 名（29.8%）は QTcF の増加は>30 ms、≤60 ms、5 名（6.0%）は QTcF 増加は >60 ms、≤90 ms であった。このうち被験者番号：102014 が、Grade3 の QTc 間隔延長の TRAE であった。

治験薬投与中に発現した QTc 間隔延長の TEAE の概要については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.21b1 に示し、治験薬に関連した投与中の QTc 間隔延長の平均期間と治験薬曝露時間の割合、発現件数の概要を M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.24.8b1 に示す。

以上より、すべての患者の QTc 間隔延長は、QTc 間隔に影響を与える可能性のある要因を伴うか、QTcF 変動の一過性の延長であり、すべての QTcF 延長は臨床症状を伴わなかった。また、重篤な不整脈、トルサードドポアント、心突然死の報告はなかった。

5）間質性肺疾患

治験薬に関連した間質性肺疾患は 1 例のみで、SAE（Grade3）として報告された。被験者番号：101022 は、高齢の男性で、多発性転移を有する進行性 NSCLC と病理学的に診断された。間質性肺疾患は、治験薬投薬後の 28 日間に発現し、ベースラインで両肺線維症があったため併発症の影響は排除できず、抗感染症の治療後に症状は改善したが、本 SAE は未回復であった。詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名 第 14.3.4 項を参照。

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。

6）膵炎

合計 3 名（3.6%）に治験薬に関連した膵炎がみられた。いずれも Grade1 又は 2 のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加であり、臨床症状を伴うものはなく、SAE としては報告されていない。リパーゼ増加（Grade2）による治験薬休薬があった 1 例を除き、膵炎による治験薬減量や中止に至る患者はいなかった。

治験期間中、臨床的に確認された膵炎は報告されていなかった。

7）浮腫

合計 67 名（79.8%）に治験薬に関連した浮腫が発現し、そのうち 18 名（21.4%）が Grade3 で、3 名（3.6%）が SAE（被験者番号：101017、106002、305002）であった。その中で、浮腫の 89.6%（60/67）が対症療法に利尿薬を使用し、使用された主な利尿薬はスピロノラクトン（43/67 名、64.2%）、フロセミド（41/67 名、61.2%）、ヒドロクロロチアジド（26/67 名、38.8%）であった。データカットオフ日の時点で、患者の 19.4%（13/67 名）が回復し、19.4%（13/67 名）が軽快し、軽快後に後遺症がみられた患者はいなかった。浮腫による治験薬の休薬、減量及び中止の発現率は、それぞれ 11.9%（10/84 名）、22.6%（19/84 名）、4.8%（4/84 名）であり、ほとんどの場合、対症療法及び/又は治験薬投与の休薬又は減量で、浮腫による中止は多くなかった。詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項を参照。

初回投与から最初の治験薬に関連した浮腫までの期間の中央値は 42.0 日（範囲：1, 211）、初回投与から最初の Grade3 以上の治験薬に関連した浮腫までの期間の中央値は 75.0 日（範囲：23, 236）であった。治験薬に関連した浮腫の持続期間の中央値は 7.71 週間であった。

治験薬に関連した投与中の浮腫の平均期間、治験薬曝露時間の割合及び発現件数の概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.24.10b1 に示す。

浮腫は MET 阻害薬の反応であると考えられているが、そのメカニズムはまだ完全には解明されていない。浮腫は、減量や休薬、利尿剤等の対症療法でコントロールでき、浮腫による薬物の中止は少ないと考えられる。

8）頭痛

合計 27 名（32.1%）に治験薬に関連した頭痛がみられ、そのほとんどが Grade1 又は 2 であり、Grade3 は 2 名（2.4%）のみであった。頭痛による治験薬の休薬及び減量の発現率はそれぞれ 3.6%（3/84 名）、1.2%（1/84 名）であり、投与期間中、頭痛に関連する SAE の報告はなく、頭痛による治験薬の中止はなかった。ほとんどの患者（19/27 名、70.4%）は対症療法を受けておらず、患者の 33.3%（9/27 名）は対症療法に鎮痛薬、主にアセトアミノフェンとイブプロフェンを使用した。データカットオフ日の時点で、ほとんど（21/27 名、77.8%）の患者で回復がみられた。

初回投与から最初の治験薬に関連した頭痛までの期間の中央値は 2.0 日（範囲：1, 62）で、治験薬に関連した頭痛の持続期間の中央値は 1.71 週間であった。

治験薬に関連した投与期間中の頭痛の平均持続時間、治験薬曝露時間の割合及び事象数の概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs の表 14.3.2.24.12b1 に示す。

Gumarontinib による投与後の頭痛は、ほとんどが Grade1 又は Grade2 であり、ほとんどの患者はそれらに忍容性があり、頭痛による減量又は休薬は少なく、対症療法で完全に回復でき、Gumarontinib に関連した頭痛に関わる安全性は比較的管理可能と考えた。

9）中枢神経症状

合計 39 名（46.4%）に治験薬に関連した中枢神経症状が発現し、グループ化基本語別で、発現率の高い（5%以上）TRAE は頭痛（27/84 名、32.1%）、浮動性めまい（8/84 名、9.5%）、不眠症（7/84 名、8.3%）であった。それらのほとんどは Grade1 又は 2 であり、Grade3 の事象は、頭痛 2 名、会話障害 1 名の 3 名（3.6%）のみであった。中枢神経症状に関連する SAE は報告されておらず、治験薬の中止に至る事象もなかった。治験薬に関連した中枢神経症状により治験薬が休薬された患者は 3 名（3.6%）（すべて頭痛）、治験薬に関連した中枢神経症状により治験薬の投与量を減量した患者は 2 名（2.4%）（Grade3 の頭痛 1 名、Grade3 の会話障害 1 名）のみであった。

初回投与から最初の治験薬に関連した中枢神経系症状までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 211）で、初回投与から最初の Grade3 以上の治験薬と関連のある中枢神経系症状までの期間の中央値は 2 日（範囲：1, 5）であった。

上記のデータによると、Gumarontinib の投与後に発現した中枢神経系は、主に頭痛、浮動性めまい、不眠症の症状であり、その他の臨床的に重要な中枢神経系疾患や神経系障害はなかった。入手可能なデータからは、Gumarontinib は神経毒性がないことが示唆された。

10）胃腸障害

合計 55 名（65.5%）に治験薬に関連した胃腸障害が発現し、グループ化基本語別で、発現率が高い（20%以上）TRAE は食欲減退（27/84 名、32.1%）、悪心（24/84 名、28.6%）嘔吐（20/84 名、23.8%）であった。ほとんどが Grade1 又は 2 であり、3 名（3.6%）のみが Grade3 であり、4 名（4.8%）が SAE として報告された（被験者番号：104007、106002、117002、304002）。本治験では、Grade3 の食欲減退により、治験薬を中止した患者は 1 名のみであった。データカットオフ日の時点で、患者の 49.1%（27/55）が回復し、5.5%（3/55）が軽快であった。詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項を参照。

初回投与から最初の治験薬に関連した胃腸障害までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 125）で、初回投与から Grade3 以上の最初の治験薬に関連した胃腸障害までの期間の中央値は 65.0 日（範囲：8, 78）であった。治験薬に関連した胃腸障害の持続期間の中央値は 2.14 週間であった。

食欲減退は、胃腸障害の主な TRAE の 1 つであり、発現率は 32.1%（27/84 名）で、そのほとんどが Grade1 又は 2 であり、Grade3 の副作用があった患者は 1 名のみであり、SAE（被験者番号：304002）として報告され、治験薬の中止に至った。投与期間中、食欲減退により治験薬の休薬又

は減量した患者はいなかった。初回投与から治験薬と関連のある食欲減退の最初の発現までの期間の中央値は 5.0 日（範囲：1, 475）、持続期間の中央値は 3.71 週間であった。患者の 59.3%（16/27 名）は対症療法を受けておらず、データカットオフ日の時点で、48.1%（13/27 名）が回復した。

胃腸障害のうち、悪心の発現率は 28.6%（24/84 名）で、ほとんどが Grade1 又は 2 であり、Grade3 の副作用は 1 名のみで、SAE として報告されなかった。投与期間中、悪心（Grade3）により治験薬投与が休薬された患者は 2 名（2.4%）のみであり、悪心により治験薬の減量や中止に至る患者はいなかった。初回投与から治験薬と関連のある悪心の最初の発現までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 147）、持続期間の中央値は 1.75 週間であった。ほとんどの患者（18/24、75.0%）は対症療法を受けておらず、データカットオフ日の時点で、ほとんどの患者（18/24、75.0%）で回復した。

胃腸障害のうち、嘔吐の発現率は 23.8%（20/84 例）で、ほとんどが Grade1 又は 2 で、Grade3 は SAE として報告された 1 名のみ（被験者番号：104007）で、データカットオフ日の時点では回復した。治験期間中、嘔吐による治験薬の休薬及び減量の発現率は、それぞれ 3.6%（3/84 名）、1.2%（1/84 名）であり、嘔吐により治験薬を中止した患者はいなかった。初回投与から最初の嘔吐までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 125）で、持続期間の中央値は 0.93 週間であった。データカットオフ日の時点で、患者の 75.0%（15/20 名）で回復した。

治験薬に関連した投与中の胃腸障害の平均期間、治験薬曝露時間の割合及び発現件数の概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs の表 14.3.2.24.11b1 に示す。

Gumarontinib を投与された患者における胃腸障害は、主に食欲減退、悪心、嘔吐であり、ほとんどの胃腸障害は治療を必要せず、中止は少なかった。

2.7.4.2.1.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

グループ化 SOC 別、グループ化基本語別、CTCAE 最大分類別の TEAE と TRAE の概要をそれぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs の表 14.3.2.2b1 と表 14.3.2.3b1 に示す。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の叙述については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

本項では、治験薬投与開始後の臨床検査所見について説明する。

2.7.4.3.1 血液学的検査

投与後の血液学的検査異常の CTCAE 最大分類の概要について、表 2.7.4.17 に示す。

投与後の血液学的検査異常は主に Grade1 又は 2 であり、投与後の Grade3 又は 4 の血液学的異常は、7 名（8.3%）にリンパ球数減少、4 名（4.8%）に好中球数減少、2 名（2.4%）に貧血、2 名（2.4%）に白血球数減少がみられた。

投与後の血液学的最異常の臨床評価におけるベースラインからの変化のクロス概要については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs の表 14.3.3.2b1 に示す。ベースラインに比べ、ほとんどの患者で各血液検査に臨床的に意味のある変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.17 投与後の血液学的検査異常の CTCAE Grade 分類の-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)	
	全 Grade n (%)	Grade3 又は 4 n (%)
貧血	49 (58.3%)	2 (2.4%)
リンパ球数減少	37 (44.0%)	7 (8.3%)
血小板数減少	23 (27.4%)	0
好中球数減少	16 (19.0%)	4 (4.8%)
白血球減少症	14 (16.7%)	2 (2.4%)
好酸球増加症	12 (14.3%)	0
ヘモグロビン増加	11 (13.1%)	0
リンパ球数増加	2 (2.4%)	0

参照：M5.3.5.1.1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.5b1
注：Grade は NCI CTCAE 5.0 に準拠して判定した。
投与後の血液学的最異常は、SCC244 300 mg のすべての Grade の頻度の降順で示した。

2.7.4.3.2 血清生化学検査

投与後の血清生化学的異常の CTCAE 最大分類の概要について、表 2.7.4.18 に示す。

投与後、血清生化学的異常は主に Grade1 又は 2 であり、2 名以上の患者で発現した Grade3 又は 4 の血液生化学的異常は、低ナトリウム血症（15/84 名、17.9%）、低カリウム血症（5/84 名、6.0%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（4/84 名、4.8%）、低カルシウム血症（3/84 名、3.6%）、直接ビリルビン増加（3/84 名、3.6%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（3/84 名、3.6%）であった。

投与後の血清生化学的最異常の臨床評価におけるベースラインからの変化のクロス概要については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.1b1 に示す。ベースラインに比べ、ほとんどの患者で各血液生化学検査に臨床的に意味のある変化の傾向はみられなかった。

表 2.7.4.18 投与後の血清生化学的異常の CTCAE Grade 分類-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 84)	
	全 Grade n (%)	Grade3 又は 4 n (%)
低アルブミン血症	73 (86.9%)	0
低カルシウム血症	50 (59.5%)	3 (3.6%)

	SCC244 300 mg QD (N = 84)	
	全 Grade n (%)	Grade3 又は 4 n (%)
低ナトリウム血症	48 (57.1%)	15 (17.9%)
血中乳酸脱水素酵素増加	46 (54.8%)	0
直接血中ビリルビン増加	42 (50.0%)	3 (3.6%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	39 (46.4%)	3 (3.6%)
高尿酸血症	36 (42.9%)	36 (42.9%)
クレアチニン増加	35 (41.7%)	0
低カリウム血症	34 (40.5%)	5 (6.0%)
血中ビリルビン増加	33 (39.3%)	1 (1.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	32 (38.1%)	4 (4.8%)
アルカリホスファターゼ増加	29 (34.5%)	1 (1.2%)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (31.0%)	1 (1.2%)
高コレステロール	20 (23.8%)	0
クレアチンキナーゼ増加	17 (20.2%)	0
間接血中ビリルビン増加	17 (20.2%)	0
高トリグリセリド血症	16 (19.0%)	0
リパーゼ増加	9 (10.7%)	1 (1.2%)
血清アミラーゼ増加	8 (9.5%)	0
高カリウム血症	6 (7.1%)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4 (4.8%)	0
低血糖	4 (4.8%)	0
プロトロンビン時間比増加	4 (4.8%)	0
高ナトリウム血症	3 (3.6%)	0
高カルシウム血症	2 (2.4%)	0

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.4b1
注：Grade は NCI CTCAE 5.0 に準拠して判定した。
投与後の血清化学最異常は、SCC244 300 mg のすべての Grade の頻度の降順で示した。
高尿酸血症は、臨床症状を考慮せずに、臨床検査値のみに従って Grade 分類した。本試験では、Grade3 の高尿酸血症はみられなかった。

投与後の尿検査の最異常の臨床評価におけるベースラインからの変化のクロス概要については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.3b1 に示す。本治験では、尿検査関連の臨床検査で明らかな異常は認められなかった。

GLORY 第II相試験での臨床検査値異常の発現は、ISS で Gumarontinib 300 mg QD を投与されたすべての患者の異常と基本的に同様であり、血液検査及び血液生化学的検査異常は、ほとんどが Grade1 又は Grade2 であり、報告された Grade3 又は 4 の血液学及び血清化学異常は、リンパ球数減少、低ナトリウム血症、低カリウム血症であった。尿検査や血液凝固機能検査の異常は少なく、その他の検査所見に大きな差は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本治験で報告された投与後の明確なバイタルサインの異常は、収縮期血圧の 90 mmHg 以下とベースラインから 20 mmHg 以上の低下の 5 名（6.0%）、心拍数の 100 bpm 以上とベースラインから 25%以上の増加の 17 名（20.2%）、体重増加 10%以上の 18 名（21.4%）、体重減少 10%以上の 4 名（4.8%）であった。その他の重大なバイタルサインの異常はみられなかった。投与後の明らかなバイタルサイン異常は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.4.2b1 に示す。

2.7.4.4.2 心電図

Gumarontinib を投与された患者の心電図を解析し、投与後の患者の新規発症の QTcF、PR 間隔、QRS 間隔、心拍数の変化を観察し、投与後の明確な 12 誘導心電図異常の概要を表 2.7.4.19 に示す。

全体として、投与後の 12 誘導心電図の明確な異常は、ベースラインとの比較で QTcF の延長が最も多かったが、多くの新規発症の QTcF は 450 msec 超から 480 msec 以下であり、QTcF がベースラインから 30 msec 超から 60 msec 以下の増加であった。3 名は、新規発症の QTcF 延長が 500 msec を超え、他の心電図指標はベースラインと比較して明らかな変化はなく、QTc 間隔延長の有害事象の詳細については、第 2.7.4.2.1.6 項に示す。

表 2.7.4.19 有意な異常心電図の概要-第 II 相（SAS）

分類	SCC244 300 mg QD (N = 84) n (%)
QTCF	
450 msec 超、480 msec 以下	19 (22.6%)
480 msec 超、500 msec 以下	4 (4.8%)
500 msec 超	3 (3.6%)
ベースラインからの増加が 30 ms 超、60 ms 以下	25 (29.8%)
ベースラインからの増加が 60 ms 超、90 ms 以下	5 (6.0%)
ベースラインからの増加が 90 ms 超	1 (1.2%)
心拍数	
100 bpm 超えかつベースラインから 25%超の増加	19 (22.6%)
50 bpm 未満かつベースラインから 25%超の減少	0
PR	
200 msec 超	1 (1.2%)
200 msec 超かつベースラインから 25%未満の増加	1 (1.2%)
QRS	
120 msec 超	4 (4.8%)
120 msec 超かつベースラインから 25%未満の増加	2 (2.4%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.6.2b1
注：QTcF は、QT 間隔が Fridericia の式を使用して心拍数に対して補正されたことを示す。
新規発症の心電図の重要な値は、ベースラインでは基準を満たさなかったが、ベースライン後に基準を満たす値として定義した。

2.7.4.4.3 ECOG スコア

投与後の最大 ECOG スコアのベースラインからの変化のクロス概要を M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.5.1b1 に示す。

ほとんどの患者の ECOG スコアは投与の前後で変化せず、6 名（7.1%）の ECOG スコアはベースラインで 1、ベースライン後に 2 になり、2 名（2.4%）の ECOG スコアはベースラインで 1、ベースライン後に 3 になり、別の 1 名（1.2%）はベースラインで 0、ベースライン後に 1 になり、4 名（4.8%）はベースライン後の ECOG スコアが欠測していた。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 日本人患者における安全性結果

SCC244-102 試験と GLORY 第II相試験の合計二つの単剤臨床試験で、日本人患者が登録された。

SCC244-102 試験は、日本で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における非盲検の伝統的な 3+3 デザインの第 I 相用量漸増試験で Gumarontinib の安全性（用量制限毒性を含む）、忍容性及び PK 特性を評価する治験であり、合計 7 名の患者が登録され、内訳は 200 mg QD が投与された 3 名と 300 mg QD が投与された 4 名であった。本治験は 20[redacted] 年 [redacted] 月に終了し、安全性データは、200 mg と 300 mg の 2 つの投与量で DLT の報告はなく、日本人集団で Gumarontinib 単剤の最大耐量（MTD）に達していないと考えた。日本人患者において、Gumarontinib 200 mg QD 及び 300 mg QD 単剤療法は忍容性があり、管理可能であった。一般的な TRAE としては、悪心（4 名）、頭痛（2 名）、末梢性浮腫（2 名）、血小板数減少（2 名）、貧血、関節痛、蜂巣炎、便秘、食欲減退、皮膚乾燥、低アルブミン血症、低リン血症、倦怠感、発疹、嘔吐がそれぞれ 1 名で、ほとんどの事象が Grade1 又は 2 であった。300 mg QD 群では、1 名で Grade3 の貧血、蜂巣炎、低アルブミン血症の Grade3 以上の TRAE が報告された。300 mg QD 群では、1 名で治療に関連した Grade3 の蜂巣炎の SAE を報告された。ほとんどの有害事象は、治療を要することなく管理可能であり、回復がみられた。投与期間中に死亡の報告はなかった。Gumarontinib の単剤の安全性特性は、日本人及び中国人の癌患者において同様であり、新たな安全性シグナルは発見されなかった。詳細な試験情報及び結果については、M5.3.3.2-2 SCC244-102 CSR に示す。

2021 年 4 月 28 日までに、重要な臨床試験である GLORY 第II相 300 mg 投与群には合計 84 名が登録されており、そのうち 10 名が日本人患者、残りの 74 名が中国人患者であった。本項では、GLORY 第II相試験に登録された日本人患者の安全性データを解析し、詳細な安全性結果は M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名付録 16.1.13 を参照のこと。

患者の人口統計データ、ベースラインの疾患特性及びバイオマーカー検査状況を、それぞれ

M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.1.4b2、表 14.1.5.1b2、表 14.1.5.2b2、表 14.1.6b2 に示す。

10 名中 6 名（60.0%）が男性で、4 名（40.0%）が女性で、年齢中央値は 68.5 歳（登録時年齢範囲：44, 81）で、6 名（60.0%）の患者が 65 歳以上、ほとんどの患者の ECOG スコアは 1 以下（9/10 名、90.0%）で体調は良好だった。10 名全員が NSCLC 患者であり、登録時の腫瘍はすべてステージIVで、主な病理学的タイプが腺癌（8/10 名、80.0%）で、ベースラインで 2 箇所以上の転移部位を有する患者は 6 名（60.0%）であった。

中央検査機関で、8 名（80.0%）で *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、1 名は MET 野生型（*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異なし）と確定され、1 名の結果が評価不能であった。

10 名のうち、2 名は治療レジメンがプラチナベースの化学療法と免疫併用療法の一次全身抗腫瘍療法を以前に受けており、8 名は以前に全身抗腫瘍療法を受けたことがなかった。

2.7.4.5.1.1.1 曝露度

10 例の投与期間の中央値は 29.50 週（範囲：1.0, 71.6）で、薬物曝露期間は、6 週間以上、12 週間以上、18 週以上、24 週以上、48 週以上の患者がそれぞれ 9 名（90.0%）、8 名（80.0%）、6 名（60.0%）、5 名（50.0%）、3 名（30.0%）であった。相対投与強度の中央値は 100.0%（範囲：98.58, 100.00）と高く、すべての患者の相対投与強度は 80%から 120%の範囲にあり、全患者で良好なコンプライアンスを示した。

治験薬の曝露度と曝露期間の概要は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.1.1b2、表 14.3.1.2b2 に示す。

2.7.4.5.1.1.2 有害事象の解析

日本人における有害事象の発現状況の概要を表 2.7.4.20 に示す。

すべての患者で少なくとも 1 つの TEAE と TRAE がみられ、5 名（50%）で SAE が報告され、そのうち 2 名（20%）が治験薬に関連した SAE が発現した。死亡に至る TRAE はなかったが、3 名（30.0%）で治験薬の中止に至る TRAE がみられた。

表 2.7.4.20 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）

	SCC244 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%)

	SCC244 300 mg QD		
	日本人 (N = 10) n (%)	外国人（非日本人） (N = 74) n (%)	合計 (N = 84) n (%)
Grade4	0	7 (9.5%)	7 (8.3%)
Grade5	1 (10.0%)	7 (9.5%)	8 (9.5%)
治験薬に関連した 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%)

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
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。

2.7.4.5.1.1.3 TEAE と TRAE

グループ化器官別大分類別、グループ化基本語別、CTCAE Grade 別の TEAE と TRAE の概要は表 2.7.4.21 と表 2.7.4.22 に示す。

すべての患者で少なくとも 1 つの TEAE がみられた。グループ化基本語別で、2 名以上で報告された TEAE は、浮腫（9/10 名、90.0%）、悪心（7/10 名、70.0%）、発疹（6/10 名、60.0%）、頭痛（5/10 名、50.0%）、倦怠感（5/10 名、50.0%）、便秘（4/10 名、40.0%）、食欲減退（4/10 名、40.0%）、低アルブミン血症（3/10 名、30.0%）、味覚不全（3/10 名、30.0%）と胸水（3/10 名、30.0%）並びに ALT 増加、好中球減少症、口内炎、嘔吐、発熱、高尿酸血症、低カリウム血症及び腫瘍疼痛がそれぞれ 2 名（20.0%）であった。

8 名（80.0%）に少なくとも 1 つの Grade3 以上の TEAE が発現し、グループ化基本語別の 2 名以上（2/10 名、20.0%）で浮腫として Grade3 以上の TEAE が報告され、その他の Grade3 以上の TEAE は 1 例のみ報告された。

表 2.7.4.21 日本人患者における発現率が 10%以上の TEAE の器官別大分類、グループ化基本語別、CTCAE Grade 分類別の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 10)	
器官別大分類 基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n(%)
-発現率が 10%以上	10 (100%)	8 (80.0%)
胃腸障害	10 (100%)	1 (10.0%)
悪心	7 (70.0%)	1 (10.0%)
便秘	4 (40.0%)	0
口内炎	2 (20.0%)	0
嘔吐	2 (20.0%)	0
腹部膨満	1 (10.0%)	0
腹痛	1 (10.0%)	0
上腹部痛	1 (10.0%)	0
心窩部不快感	1 (10.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (10.0%)	0
免疫性腸炎	1 (10.0%)	0
歯周病	1 (10.0%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	9 (90.0%)	4 (40.0%)
浮腫*	9 (90.0%)	2 (20.0%)
倦怠感	5 (50.0%)	1 (10.0%)
発熱	2 (20.0%)	0
胸痛	1 (10.0%)	0
疾患進行	1 (10.0%)	1 (10.0%)
皮膚及び皮下組織障害皮膚及び皮下組織障害	8 (80.0%)	2 (20.0%)
発疹	6 (60.0%)	1 (10.0%)
褥瘡性潰瘍	1 (10.0%)	0
薬疹	1 (10.0%)	0
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0
白斑	1 (10.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (10.0%)	1 (10.0%)
蕁麻疹	1 (10.0%)	0
代謝及び栄養障害	7 (70.0%)	2 (20.0%)
食欲減退	4 (40.0%)	1 (10.0%)
低アルブミン血症*	3 (30.0%)	0
高尿酸血症	2 (20.0%)	0
低カリウム血症	2 (20.0%)	0
アシドーシス	1 (10.0%)	1 (10.0%)
低カルシウム血症	1 (10.0%)	0
低血糖	1 (10.0%)	0
神経系障害	7 (70.0%)	0
頭痛	5 (50.0%)	0
味覚不全	3 (30.0%)	0
パーキンソニズム	1 (10.0%)	0
嗅覚錯誤	1 (10.0%)	0
振戦	1 (10.0%)	0
臨床検査	5 (50.0%)	2 (20.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0%)	0

	SCC244 300 mg QD (N = 10)	
器官別大分類 基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)
血中クレアチニン増加	1 (10.0%)	0
心電図 QT 延長	1 (10.0%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)
筋骨格系及び結合組織障害	4 (40.0%)	0
関節炎	1 (10.0%)	0
背部痛	1 (10.0%)	0
筋肉痛	1 (10.0%)	0
筋炎	1 (10.0%)	0
頚部痛	1 (10.0%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (40.0%)	0
胸水	3 (30.0%)	0
呼吸困難	1 (10.0%)	0
感染症及び寄生虫症	3 (30.0%)	0
歯瘭	1 (10.0%)	0
上咽頭炎	1 (10.0%)	0
上気道感染	1 (10.0%)	0
血液及びリンパ系障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)
好中球減少症*	2 (20.0%)	0
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)
白血球減少症*	1 (10.0%)	0
心臓障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)
心障害	1 (10.0%)	0
心嚢液貯留	1 (10.0%)	1 (10.0%)
傷害、中毒及び処置合併症	2 (20.0%)	0
圧迫骨折	1 (10.0%)	0
皮膚裂傷	1 (10.0%)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）	2 (20.0%)	0
腫瘍疼痛	2 (20.0%)	0
精神障害	2 (20.0%)	0
譫妄	1 (10.0%)	0
うつ病	1 (10.0%)	0
不眠症	1 (10.0%)	0
生殖系及び乳房障害	2 (20.0%)	0
女性化乳房	1 (10.0%)	0
乳頭痛	1 (10.0%)	0
耳及び迷路障害	1 (10.0%)	0
感音性難聴	1 (10.0%)	0
眼障害	1 (10.0%)	0
加齢黄斑変性	1 (10.0%)	0
免疫系障害	1 (10.0%)	0
造影剤アレルギー	1 (10.0%)	0
腎及び尿路障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)
急性腎障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.14b2
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。
器官別大分類は降順で表示され、基本語はプライマリー器官別大分類に基づき降順で示した。
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。
器官別大分類と基本語は、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、白血球減少症、低アルブミン血症及び好中球減少症の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいてグループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

すべての患者で少なくとも 1 つの TRAE がみられた。グループ化基本語別で、2 名以上の患者で報告された 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。

7 名（70.0%）に少なくとも 1 つの Grade3 以上の TRAE があり、グループ化基本語別の Grade3 以上の TRAE は 2 名以上で浮腫（2/10 名、20.0%）として報告され、他のすべての Grade3 以上の TRAE は 1 名のみに報告された。

表 2.7.4.22 日本人患者に発現した治験薬に関連した TEAE の器官別大分類、グループ化基本語別、CTCAE Grade 分類別の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 10)	
器官別大分類 基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
-治験薬に関連した TEAE	10 (100%)	7 (70.0%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	9 (90.0%)	3 (30.0%)
浮腫*	9 (90.0%)	2 (20.0%)
倦怠感	5 (50.0%)	1 (10.0%)
発熱	1 (10.0%)	0
胃腸障害	7 (70.0%)	1 (10.0%)
悪心	6 (60.0%)	1 (10.0%)
腹部膨満	1 (10.0%)	0
腹痛	1 (10.0%)	0
上腹部痛	1 (10.0%)	0
便秘	1 (10.0%)	0
心窩部不快感	1 (10.0%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (10.0%)	0
免疫性腸炎	1 (10.0%)	0
口内炎	1 (10.0%)	0
皮膚及び皮下組織障害皮膚及び皮下組織障害	7 (70.0%)	2 (20.0%)
発疹	5 (50.0%)	1 (10.0%)
皮膚乾燥	1 (10.0%)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (10.0%)	1 (10.0%)
蕁麻疹	1 (10.0%)	0
代謝及び栄養障害	5 (50.0%)	1 (10.0%)
食欲減退	4 (40.0%)	1 (10.0%)

	SCC244 300 mg QD (N = 10)	
器官別大分類 基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
低アルブミン血症*	2 (20.0%)	0
高尿酸血症	1 (10.0%)	0
神経系障害	5 (50.0%)	0
頭痛	5 (50.0%)	0
味覚不全	3 (30.0%)	0
嗅覚錯誤	1 (10.0%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4 (40.0%)	0
胸水	3 (30.0%)	0
呼吸困難	1 (10.0%)	0
臨床検査	3 (30.0%)	1 (10.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0%)	1 (10.0%)
心電図 QT 延長	1 (10.0%)	0
血液及びリンパ系障害	2 (20.0%)	0
好中球減少症*	2 (20.0%)	0
白血球減少症*	1 (10.0%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	2 (20.0%)	0
筋肉痛	1 (10.0%)	0
頚部痛	1 (10.0%)	0
生殖系及び乳房障害	2 (20.0%)	0
女性化乳房	1 (10.0%)	0
乳頭痛	1 (10.0%)	0
心臓障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)
心嚢液貯留	1 (10.0%)	1 (10.0%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.3b2
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。
器官別大分類は降順で表示され、基本語はプライマリー器官別大分類に基づき降順で示した。
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。
器官別大分類と基本語は、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、白血球減少症、低アルブミン血症、好中球減少症の基本語は、類似又は同一の定義による医学的概念に基づいてグループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

全体として、一般的な TEAE と TRAE の発現率と種類は日本人患者と外国人患者で類似しており、日本人患者の Grade3 以上の TRAE の発現率は外国人患者より数値的に高く、それぞれ 70.0%と 51.4%であった。日本人患者と外国人患者で大きな差（発現率に 20%以上の差）があった TRAE を解析すると、日本人患者で外国人患者より頻度が低かった TRAE は、低アルブミン血症（20.0% vs. 40.5%）、血中ビリルビン増加（0% vs. 31.1%）、嘔吐（0% vs. 27.0%）、AST 増加（0% vs. 24.3%）、高血糖（0% vs. 20.3%）。日本人患者で外国人患者より発現率が高い 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（表 2.7.4.22、M5.3.5.1-1

SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.3b3）。日本人患者と外国人患者の安全性の比較は、解析に含まれる日本人患者の症例数が限られているため限定的であると考えられ、観察された差異は、サンプルサイズが小さいことから偶然によるものであると考えられる。

2.7.4.5.1.1.4 死亡

データカットオフ日の時点で、合計 2 例（20.0%）が死亡しており、そのうち 1 例（被験者番号：305001）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。

死亡及び死亡に至る TEAE の概要は、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.18b2 と表 14.3.9.1b2 に示す。また、詳細については、M5.3.5.1-1 SCC244-108 第 II 相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項を参照。

2.7.4.5.1.1.5 重篤な有害事象

グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の SAE 及び治験薬に関連した SAE の概要を、それぞれ表 2.7.4.23 と M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.5.2.1b2 に示す。

合計 5 名（50%）で SAE の報告があり、そのうち 3 名（30.0%）が Grade3 で、1 名が Grade5 であった（第 2.7.4.5.1.1.4 項に示す）。すべての SAE は 1 名の患者のみで報告された。

2 例（20.0%）で治験薬に関連した SAE の報告があり、1 例は Grade3 の食欲減退（被験者番号：304002）で、もう 1 例は Grade3 の浮腫及び心嚢液貯留（被験者番号：305002）であった。

これらの SAE を発現した患者の詳細については、M5.3.5.1-1SCC244-108 第 II 相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項を参照。

表 2.7.4.23 日本人患者におけるグループ化器官別大分類、グループ化基本語、CTCAE Grade 分類別の SAE の概要-第 II 相（SAS）

	SCC244 300 mg QD (N = 10)	
器官別大分類 基本語	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
-重篤な TEAE を有する被験者	5 (50.0%)	4 (40.0%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	3 (30.0%)	2 (20.0%)
胸痛	1 (10.0%)	0
疾患進行	1 (10.0%)	1 (10.0%)
浮腫*	1 (10.0%)	1 (10.0%)
代謝及び栄養障害	2 (20.0%)	1 (10.0%)
食欲減退	1 (10.0%)	1 (10.0%)
低血糖	1 (10.0%)	0
血液及びリンパ系障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)
発熱性好中球減少症	1 (10.0%)	1 (10.0%)
心臓障害	1 (10.0%)	1 (10.0%)
心嚢液貯留	1 (10.0%)	1 (10.0%)

参照：M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.4.1b2

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。
器官別大分類は降順で表示され、基本語はプライマリー器官別大分類に基づき降順で示した。
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。
器官別大分類と基本語は、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グループ分けし、グループ分けされた基本語の規則の詳細については、セクション 2.7.4.1.1.1 を参照する。

2.7.4.5.1.1.6 その他の重要な有害事象

治験薬の中止に至る有害事象

合計 3 例（30.0%）に治験薬の中止に至る TEAE が認められ、Grade3 の浮腫が 2 名、Grade3 の食欲減退がもう 1 名に報告され、いずれも治験薬との関連性があると治験責任医師により判断された。

治験薬の中止に至る TRAE の発現率を日本人と外国人で比較すると、日本人患者での治験薬の中止に至る TRAE の発現率は、外国人患者よりも高かった（30.0% vs. 5.4%）。この差は、登録された日本人の症例数が少ないため、サンプルサイズが小さいことから、観察された差は偶然のものであると考えられた。両群で治験薬の中止に至る共通の TRAE は、浮腫でそれぞれ 2 名（20.0%）、2 名（2.7%）であった。

治験薬の中止に至る TEAE と TRAE の概要を、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.10.1b2 と表 14.3.2.11.1b2 に示す。

治験薬の減量に至る有害事象

合計 6 例（60.0%）に治験薬投与量の減量を要する TEAE が発現し、2 例以上で報告された治験薬投与量の減量を要する TEAE は浮腫（4/10 名、40.0%）、その他はすべて 1 例のみで、治験薬投与量の減量を要するすべての TEAE は治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。

日本人患者と外国人患者の治験薬減量に至る TRAE の発現率を比較すると、日本人患者の方が外国人患者よりも高く（60.0% vs. 33.8%）、この違いは日本人患者の登録数が少ないため、サンプルサイズが小さいことから、観察された差は偶然と考えられる。両群で共通して治験薬の減量に至る TRAE は浮腫でそれぞれ 4 名（40.0%）、15 名（20.3%）であり、治験薬の減量に至るその他の TRAE のほとんどは 1 名の患者のみであった。

治験薬の減量に至る TEAE 及び TRAE の概要を、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.6.1b2、表 14.3.2.7.1b2 に示す。

治験薬の休薬に至る有害事象

合計 4 名（40.0%）で、治験薬の休薬に至る TEAE が発現し、グループ化基本語別で、胸痛、浮腫、悪心、上咽頭炎、アシドーシス、低血糖がそれぞれ 1 名であった。

治験薬の休薬に至る TRAE は 2 名（20.0%）で発現し、1 名は Grade3 の浮腫、もう 1 名の患者

は Grade3 の悪心であった。

治験薬の休薬に至る TEAE 及び TRAE の概要を、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.8.1b2、表 14.3.2.9.1b2 に示す。

特別な懸念のある安全性の問題

治験薬に関連した特別な懸念のある安全性の問題について、グループ化基本語別と CTCAE 最大分類別の概要を M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.22b2 に示す。また、特に安全性が懸念されるこれらの治験薬に関連した TEAE が最初に発現する相対的なタイミングの概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.2.23.1b2 に示す。

1) 肝毒性

治験薬と関連のある肝毒性は、2名（20.0%）で報告され、それぞれ血中アルカリホスファターゼ増加と ALT 増加であった。投与期間中に Grade4 の副作用はみられず、治験薬に関連した SAE の報告もなく、肝毒性による治験薬の中止及び治験薬の休薬はなく、血中アルカリホスファターゼ増加による治験薬の減量は 1 名のみであった。

投与後の同一来院で ALT/AST≥3×ULN 及び BILI≥2×ULN となった患者はいなかった。

投与後の肝機能の最大値の詳細は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.8b2 を参照。

2) 血液学的毒性

治験薬に関連した血液学的毒性は 2 名（20.0%）で報告された。好中球減少症は 2 名、白血球減少症は 1 名であり、いずれも Grade1 又は 2 で、Grade3 以上はみられなかった。投与期間中、治験薬に関連した SAE の報告はなく、血液学的毒性により治験薬の投与方法が変更された患者はいなかった。

3) QTc 間隔延長

投与期間中、治験薬に関連した Grade1 の QTc 間隔延長事象を発現した患者は 1 名だけで、報告時までに回復しており、SAE ではなく、治験薬の投与方法の変更も要しなかった。

4) 腎不全

投与期間中、治験薬に関連した腎不全の報告はなかった。

5) 間質性肺疾患

投与期間中、治験薬に関連した間質性肺疾患の報告はなかった。

6) 膵炎

投与期間中、治験薬に関連した膵炎の報告はなかった。

7) 中枢神経系症状

治験薬に関連した中枢神経系症状が 5 名（50.0%）で報告され、そのすべてが Grade1 又は 2 の事象であった。グループ化基本語別で、2 名以上で報告された TRAE は、頭痛（5/10 名、50.0%）、

味覚障害（3/10 名、30.0%）であった。投与期間中、中枢神経症状に関連する重篤な有害事象の報告はなく、治験薬に関連した中枢神経症状による治験薬の投与方法の変更はなかった。

初回投与から治験薬に関連した中枢神経系症状の最初の発症までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 62）であった。

8) 浮腫

治験薬に関連した浮腫が 9 名（90.0%）で報告された。そのほとんどは Grade1 又は 2 の事象であり、そのうち 2 名は Grade3 であったが、Grade4 又は 5 の副作用はみられなかった。なお、1 名で Grade3 の SAE（被験者番号：305002）が報告された。詳細については、M5.3.5.1-1SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項に示す。治験薬に関連した浮腫による治験薬の休薬、減量及び中止はそれぞれ 1 名（10.0%）、4 名（40.0%）、2 名（20.0%）であり、ほとんどの症例では対症療法及び/又は治験薬投与の中止又は減量の必要があった。

初回投与から最初の治験薬に関連した浮腫までの期間の中央値は 65.0 日（範囲：10, 107）であった。

9) 頭痛

治験薬に関連した頭痛が 5 名（50.0%）で報告された。そのすべてが Grade1 又は 2 であり、Grade3 以上の事象はなかった。投与期間中、頭痛に関連する SAE の報告はなく、治験薬に関連した頭痛により治験薬の投与方法を変更した患者はいなかった。

初回投与から最初の治験薬に関連した頭痛までの期間の中央値は 3.0 日（範囲：1, 62）であった。

10) 胃腸障害

治験薬に関連した胃腸障害が 7 名（70.0%）で報告された。グループ化基本語別では、2 名以上で悪心（6/10 名、60.0%）と食欲減退（4/10 名、40.0%）の TRAE が報告された。ほとんどの事象は Grade1 又は 2 であり、Grade3 は 2 名（20.0%）のみで、Grade4 はなかった。1 名で SAE として Grade3 の食欲減退の報告があり、中止に至った（被験者番号：304002）。治験薬に関連した胃腸障害である口内炎及び悪心により、治験薬の休薬及び減量に至った患者は各 1 例であった。詳細については M5.3.5.1-1 SCC244-108 第II相臨床試験 総括報告書-84 名の第 14.3.4 項を参照。

初回投与から最初の治験薬に関連した消化管障害までの期間の中央値は 4.0 日（範囲：1, 40）であった。

2.7.4.5.1.1.7 臨床検査値の評価及びその他の安全性所見

投与後の血液学的異常及び血液生化学的異常の CTCAE 最大分類別の概要を、それぞれ M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.3.4b2、表 14.3.3.5b2 に示す。投与後の患者の明らかな 12 誘導心電図異常の概要は、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.6.2b2 に示す。

治験薬投与後の血液検査及び血液生化学異常値の多くは CTCAE Grade1 又は 2 であり、ベース

ラインから悪化し、最大 CTCAE が Grade3 又は 4 になった血液検査及び血液生化学指標は、高尿酸血症 3 名（30.0%）、リンパ球数減少 2 名（20.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 名（10.0%）であった。高尿酸血症の 3 名は、尿酸値が正常範囲よりも高かったが、臨床症状は伴わなかった。

心電図では、新規発症の QTcF は 450 ms を超えかつ 480 ms 以下となった患者は合計 2 例（20.0%）で、新規発症の QTcF は 500 ms 超となった患者はいなかった。ベースラインと比較して、QTcF が 30 ms 超、60 ms 以下に増加した患者は 2 名（20.0%）、QTcF が 60 ms 超、90 ms 以下に増加した患者は 1 名（10.0%）であった。ベースラインと比較して他の心電図指標の変化には明らかな臨床的意義はなく、心電図の変化と治験薬との間に明らかな関係は認められなかった。

投与後の明らかなバイタルサイン異常の概要を、M5.3.5.1-1 SCC244-108 TFLs 表 14.3.4.2b2 に示されており、日本人患者ではバイタルサインの明確な異常変化は認められなかった。

2.7.4.5.1.1.8 日本人患者における安全性結果の概要

全体として、日本人患者に発現した治験薬に関連した有害事象の種類及び発現率は、外国人患者及び類似薬で報告されている有害事象の種類とほぼ一致していた。一般的な TRAE には浮腫、悪心、頭痛が含まれ、患者はほとんど忍容可能で、休薬及び減量により管理することが可能であった。日本人患者における悪心、倦怠感、発疹、頭痛、味覚不全、胸水の副作用の発現率は、外国人患者より数値的に高かったが、それらのほとんどは軽度から中等度であった。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。全体として、一般的な有害事象の種類は日本人患者と外国人患者で同様であり、安全性の特性は基本的に同じである。日本人及び外国人集団における Gumarontinib の安全性特性は許容範囲内であり、日本人患者において追加の安全性懸念は確認されず、治験薬に関連した臨床検査値及びその他の安全性検査値異常は観察されなかった。

2.7.4.5.1.2 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、その詳細を M5.3.5.3 安全性概要解析報告書の第 4.2.6 項に示す。サブグループ解析の結果、サブグループ間で安全特性に大きな差は認められなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

該当する解析は実施してしない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

本薬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て、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 と相互作用する可能性が低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、Gumarontinib は P-糖蛋白質（P-gp）、乳癌耐性タンパク質（BCRP）、有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP1B1、OATP1B3）、多剤・毒性化合物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）、有機カチオントランスポーター（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 の曝露に臨床的に有意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効果を示さず、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（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。

Gumarontonib 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} 値はそれぞれ 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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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）が発生した。すべての患者が 300 mg QD で投与を受け、単回又は 1 日の過量投与であった。そのうち 1 名の患者は GLORY 試験第II相で過量投与が発生した。被験者番号：12003 は、Gumarontinib 350 mg/日を 1 回服用（服用日不明）したところ、臨床検査で血中クレアチニン増加（Grade2）と ALT 増加（Grade1）が認められたが、無治療で血中クレアチニン増加は改善した（Grade1）。他の 4 名のうち、1 名は 600 mg/日（300 mg/回、1 日 2 回）、3 名は 400 mg/日を服用したが、2 名は軽度又は中程度の有害事象が報告され、2 名は有害事象の報告はなかった。すべての過量投与の患者は治療を受けず、ほとんどの患者は回復又は改善しており、詳細については M5.3.5.3 安全性概要解析報告書の第 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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試験は実施されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本薬が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。

2.7.4.6 Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の安全性結果の比較

米国及び国内では類似薬（MET 阻害薬）の TABRECTA™/タブレクタ®（カプマチニブ）、TEPMETKO™/テプミトコ®（テポチニブ）が販売されている。これら類似薬の公開されている安全性データと、臨床的に推奨される用量以上の Gumarontinib が投与された患者（N=370）の安全性データを比較した。一般的な副作用（治験に関連する有害事象）の比較については、比較対照試験の結果ではなく、異なる臨床試験のデータを直接比較したものではないため、参考情報として示す。

Gumarontinib 300 mg 以上を QD で投与されたすべての患者（370 名）では、累積治療期間の中央値は 15.50 週間（範囲：0.3, 108.9）であり、患者の 36.5%（135/370 名）で曝露時間は 24 週間以上で、患者の 13.0%（48/370 名）が 48 週間以上の曝露期間があった。米国の製品説明書によると、カプマチニブの重要な試験（GEOMETRYmono-1）の全集団（373 名）では、患者の 37%が 6 ヵ月以上の曝露期間があり、患者の 22%が 1 年以上の曝露期間があった。合計 448 名の固形癌患者がテポチニブの単剤療法を受け、そのうち 32%は曝露期間が 6 ヵ月以上、12%は曝露期間が 1 年以上であり、そのうち合計 255 名が重要な試験に登録された（VISION）。全体として、累積治療期間の中央値は、Gumarontinib、カプマチニブ、テポチニブの全集団で同様であった。

カプマチニブの重要な試験における一般的な副作用（発現率 20%以上）は、主に浮腫（59%）、悪心（46%）、筋骨格痛（40%）、疲労（34%）、嘔吐（28%）、呼吸困難（25%）、食欲減退（21%）、咳嗽（21%）であった。テポチニブの重要な試験における一般的な副作用（発現率 20%以上）は、主に浮腫（70%）、疲労（27%）、悪心（27%）、下痢（26%）、筋骨格痛（24%）、呼吸困難（20%）であった。Gumarontinib 300 mg 以上を QD で投与されたすべての患者で、TRAE の発現率は 97.0%（359/370 名）で、一般的な TRAE（発現率 20%以上）は浮腫（58.4%）、食欲減退（31.6%）、頭痛（31.1%）、低アルブミン血症（30.0%）、悪心（28.1%）、嘔吐（25.7%）、血中ビリルビン増加（20.3%）であった。

全体として、Gumarontinib の投与に関連した有害事象の種類は、類似薬で発現する副作用の種類と基本的に一致しており、治験薬投与に関連した最も一般的な有害事象又は副作用は浮腫であった。食欲減退、悪心、嘔吐、疲労、その他の治験薬に関連した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 の浮腫の発現率は 58.4%であり、カプマチニブとテポチニブの発現率はそれぞれ 59%と 70%であり、減量又は休薬、利尿薬、他の対症療法により管理が可能なため、ほとんどの患者に忍容性があり、浮腫による中止は少なかった。頭

痛は Gumarontinib の主な有害事象の一つであり、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は少なく、ほとんどは対症療法後に完全に回復がみられた。Gumarontinib の消化器症状の発現率は類似薬のそれよりも低かった。低アルブミン血症も Gumarontinib の主な有害事象の一つであり、そのほとんどは軽度から中等度で、メカニズムはまだ不明であるが、減量又は休薬によって管理可能であった。Gumarontinib によって報告された低アルブミン血症の発現率は 66.8%であり、カプマチニブとテポチニブによる臨床検査値異常の発現率は、それぞれ 72%と 76%であった。血中クレアチニン増加の発現率は、カプマチニブとテポチニブのそれよりも低く、それぞれ 27.0%、65%、55%であった。重症肝損傷の発現率は Gumarontinib が低く、Grade3 以上の ALT 又は AST 上昇の発現率は、いずれも 2%未満であった。Gumarontonib 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の報告はなかった。

治験薬に関連した SAE や中止に至る TRAE 等の重要な有害事象を解析し、詳細については表 2.7.4.24 に示す。治験薬に関連した SAE の発現率及び Gumarontinib の中止に至る TRAE の発現率は、カプマチニブ及びテポチニブよりも数値的に低く、治験薬の減量に至る TRAE の発現率は、類似薬での発現率と同程度であった。

表 2.7.4.24 Gumarontinib と日本で販売されている MET 阻害薬の安全性結果の比較

事象	Gumarontinib [1] N=370 n (%)	カプマチニブ [2] N=373 n (%)	テポチニブ [3] N=255 n (%)
治験薬に関連した重篤な TEAE/重篤な副作用	63 (17.0%)	53%	45%
薬物の中止に至る治験薬に関連した TEAE/副作用による中止	28 (7.6%)	17%	20%
休薬に至る治験薬に関連した TEAE/副作用による休薬	106 (28.6%)	57%	44%
減量に至る治験薬に関連した TEAE/副作用による減量	137 (37.0%)	26%	30%

注：1.M5.3.5.3 安全性の統合概要（登録カットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、分析カットオフ日：2022 年 4 月 28 日）
2.カプマチニブの米国添付文書、改訂：8/2022
3.テポチニブの米国添付文書、改訂：2/2021

前臨床光毒性試験の結果では、Gumarontinib が *in vitro* の 3T3 細胞ニュートラルレッド取り込み試験で光毒性は認められなかった。一方、カプマチニブは *in vitro* と *in vivo* の両方の試験で光毒性のリスクがあることが示され、テポチニブは *in vitro* 試験で一定の光毒性のリスクがあることが示されたが、*in vivo* 試験では光毒性はみられなかった。

以上のことから、局所進行性又は転移性 NSCLC 患者において、Gumarontinib は忍容可能で管理可能な安全性特性を有する。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。治験薬に関連した有害事象の種類はカプマチ

ニブとテポチニブに類似しており、主な治験薬に関連した有害事象は浮腫、悪心、嘔吐、食欲減退であった。

2.7.4.7 市販後データ

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

2.7.4.8 付録

該当しない。

2.7.5 参考文献

目次

目次 1
2.7.5.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 2
2.7.5.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 2
2.7.5.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 2
2.7.5.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 4

2.7.5.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

2.7.5.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

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.

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

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.

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.

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.

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.

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]. Lancet Respir Med, 2021, 9(10): 1154-1164.

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.

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.

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.

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.

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/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].

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. 日本呼吸器外科学会雑誌, 2010, 24(1): 110-124.

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

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.

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

特定非営利活動法人　日本肺癌学会　肺癌診療ガイドライン 2021 年版
https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/

鄭栄寿, 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).

2.7.5.4　「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

以上の文献等の写しは、M5.4 に添付した。