2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 1
表目次 2
略語及び略号一覧 3
2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 試験番号：SCC244-106（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書） 7
2.7.6.2 試験番号：SCC244-107（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書） 14
2.7.6.3 試験番号：SCC244-101 25
2.7.6.3.1 第 Ia 相（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書） 25
2.7.6.3.2 第 Ib 相（進行状況：進行中） 41
2.7.6.4 試験番号：SCC244-102（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書） 49
2.7.6.5 試験番号：SCC244-108 58
2.7.6.5.1 第 Ib 相：（進行状況：進行中） 58
2.7.6.5.2 第 II 相（進行状況：進行中、CSR の種類：完全な報告書） 69
2.7.6.5.3 第 II 相（進行状況：進行中、CSR の種類：補遺） 80
2.7.6.6 試験番号：SCC244-104（進行状況：進行中） 84
2.7.6.7 試験番号：SCC244-203（進行中） 99
2.7.6.8 付録（完了した臨床試験の有害事象の種類と症例数の概要） 110
2.7.6.8.1 SCC244-101 第 Ia 相 110
2.7.6.8.2 SCC244-102 122
2.7.6.8.3 SCC244-106 128
2.7.6.8.4 SCC244-107 132
2.7.6.8.5 SCC244-108 第 II 相 133

表目次

表 1 SCC244-101- TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）-第 Ia 相（安全性解析集団） 110
表 2 SCC244-101-投与に関連した TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）-第 Ia 相（安全性解析集団） 117
表 3 SCC244-102- TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）（安全性解析対象集団） 122
表 4 SCC244-102-投与に関連した TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）（安全性解析対象集団） 126
表 5 SCC244-106- TEAE の概要（安全性解析対象集団） 128
表 6 SCC244-106-投与に関連した TEAE の概要（安全性解析対象集団） 130
表 7 SCC244-108-TEAE の概要（グループ化 SOC 別、グループ化 PT 別、最大 CTCAE Grade 別）【被験者全体】-第 II 相（SAS） 133
表 8 SCC244-108-投与に関連した TEAE の概要（グループ化 SOC 別、グループ化 PT 別、最大 CTCAE Grade 別）【被験者全体】-第 II 相（安全性解析セット） 146

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
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
aPTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATD	Accelerated Titration Design	加速漸増デザイン
$AUC_{0\text{-}24h}$	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
$AUC_{0\text{-}inf}$	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
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the concentration-time curve from time 0 to last measurable time point	0 から t 時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	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
$AUC_{\%Extrap}$	Percent of area under the drug concentration versus time curve to infinity extrapolated	投与後無限大時間までの血中薬物濃度ー時間曲線下面積の外挿部分の割合
BED	Biologically effective dose	生物学的等価線量
BID	twice a day	1 日 2 回
BIRC	Blinded Independent Review Committee	盲検下独立評価委員会
BMI	Body Mass Index	体格指数
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
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-Met	Tyrosine-protein kinase Met or hepatocyte growth factor receptor (HGFR)	肝細胞増殖因子受容体
C_{min}	Minimum blood concentration	最低血中濃度
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
CR	Complete Response	完全奏効
CSR	Clinical Study Report	治験総括報告書
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ctDNA	Circulating Tumor DNA	血中循環腫瘍 DNA
DCR	Disease Control Rate	病勢コントロール率

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）
DL	Dose Level	投与レベル
DLT	Dose Limiting Toxicity	用量制限毒性
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
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
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCN	Gene Copy Number	増幅した遺伝子のコピー数
HBV	Hepatitis B Virus	B 肝炎ウイルス
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HCV	Hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
IC_{50}	50% Inhibitory Concentration	50%阻害濃度
ICF	Informed Consent Form	同意説明文書
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
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
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
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
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴映像法
MTD	Maximum Tolerated Dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institute	（米国）国立がん研究所
NDA	New Drug Application	新薬承認申請
NE	Not Evaluable	評価不能
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	Pharmacodynamics	薬力学
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
popPK	Population Pharmacokinetics	母集団の薬物動態
PR	Partial Response	部分奏効

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）
PS	Performance Status	パフォーマンスステータス
PSC	Pulmonary sarcomatoid carcinoma	肺肉腫様癌
PT	Preferred Term	基本語
PT-INR	Prothrombin time international normalized ratio	プロトロンビン時間国際標準比
QD/Qd	Once-daily	1 日 1 回 投与
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 式で補正した 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（Cmax 計算）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RET	Proto-oncogene Tyrosine-Protein Kinase Receptor Ret	RET 前がん遺伝子
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase	ROS1 がん遺伝子受容体チロシンキナーゼ
RP2D	Recommended Phase II Dose	第 II 相推奨投与量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SD	Stable Disease	安定
SD	Standard deviation	標準偏差
SFUV	Safety Follow-up Visit	安全性追跡調査
SMC	Safety Monitoring Committee	安全性モニタリング委員会
SOC	System Organ Class	器官別大分類
SYK	Spleen Tyrosine Kinase	脾臓チロシンキナーゼ
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
TdP	torsades de pointes	先端捻転型心室頻拍
TEAE	Treatment-emergent Adverse Event	試験治療下で発現した有害事象
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TRAE	Treatment-related adverse event	治験薬に関連した有害事象
TTR	Time to Response	奏効までの時間
ULN	Upper Limit of Normal	基準値上限
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
Vz/F	Apparent Volume of Distribution based on the terminal phase	終末相見かけの分布容積
λz	Elimination Rate Constant	消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

本項では、Gumarontinib の製造販売承認申請に用いた臨床試験の治験実施計画書及び治験総括報告書（CSR）の要約を記載する。臨床試験の一覧を下表に示す。

試験番号	区分（評価/参考）	試験のデザイン	進捗状況	備考
単剤				
SCC244-101	参考資料	初のヒトへの非盲検、多施設共同、用量漸増及び用量拡大の試験	第 Ia 相完了、第 Ib 相進行中	第 Ia 相については CSR の概要を、第 Ib 相については治験実施計画書の概要を記載する（M5.3.3.2）
SCC244-102	評価資料	非盲検、3+3 デザインの用量漸増第 I 相試験	完了	CSR の概要を記載する（M5.3.3.2）
SCC244-104	参考資料	非盲検、多施設共同、用量漸増及び用量拡大の第 I 相試験	進行中	治験実施計画書の概要を記載する
SCC244-106	参考資料	非盲検、単施設、無作為化、3 段階（空腹時、高脂肪食、高カロリー食こと、低脂肪の食こと）クロスオーバー、単回投与の第 I 相試験	完了	CSR の概要を記載する（M5.3.3.1）
SCC244-107	参考資料	非盲検、単一施設、単回投与、無作為化の第 I 相試験	完了	CSR の概要を記載する（M5.3.3.1）
SCC244-108	評価資料	非盲検、多国籍、多施設、単群の第 Ib/II 相試験	進行中	第 Ib 相は治験実施計画書の概要、第 II 相は異なるデータカットオフ時点における 2 つの CSR 概要を記載する。第 II 相のデータは、それぞれ登録期限 2021 年 4 月 28 日、データカットオフ 2022 年 4 月 28 日の CSR 要約（5.3.5.1.1）及び、登録期限の 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、データカットオフ 2022 年 4 月 28 日の CSR 概要（M5.3.5.1.2）である。
併用薬				
SCC244-203	参考資料	非盲検、多施設、単群、用量探索及び有効性観察試験	進行中	治験実施計画書の概要を記載する

2.7.6.1 試験番号：SCC244-106（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書）

SCC244-106 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書（CSR）の要約は以下のとおりである。

治験薬	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）
有効成分	Gumarontinib （Gumarontinib/SCC244）
治験課題名	中国人の健康成人男性における Gumarontinib 単回投与後の食事の影響に対する薬物動態特性及び安全性を評価する臨床試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	復旦大学附属中山病院
公表文献	なし
治験期間	開始（最初の被験者が同意書に署名した日） 2021 年 3 月 3 日 終了（データカットオフ日） 2021 年 4 月 29 日
開発相	第 I 相
目的	主要目的 中国人の健康成人男性における Gumarontinib 錠の単回経口投与の薬物動態特性に対する食事の影響を評価する。 副次的目的 中国人の健康成人男性における Gumarontinib 錠の単回経口投与の安全性に対する食事の影響を評価する。
治験方法	本試験は、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の食事、低脂肪の食事）のクロスオーバーデザイン、単回投与の第 I 相臨床試験である Gumarontinib の以前の単剤臨床試験に基づいて、300 mg の Gumarontinib 単剤の第 II 相推奨投与量（RP2D）を用いた。 本試験には、約 18 名の健康成人男性が登録された。本試験は、3 名ずつ 6 群に分け、3 サイクルで実施し、各サイクルにおいて、被験者は空腹時、高脂肪・高カロリー食、低脂肪食の後に本剤を投与する。被験者の投与の順序は、被験者割り当て表に詳述されている。被験者は 1 サイクルにつき 1 回治験薬を投与され、7 日間の薬物動態（PK）採血を受けた。試験期間中、被験者は治験実施計画書に従って食事、服薬、及び PK 採血を完了する必要があり、各サイクルの 8 日目の来院時に投薬後の安全性に関する検査を完了して、有

<table>
<tr><td></td><td>害事象（AE）を確認する。被験者に AE が発現した場合、被験者は次の投与サイクルの前に追跡調査をする必要がある。投与の次のサイクルの前に、被験者に AE がない場合、又は有害事象の共通用語規準（CTCAE）Grade1 の AE がある場合、被験者は次のサイクルに入り、投薬を続けることができる。被験者に CTCAE Grade1 を超える AE がある場合、投与を中止し、AE が消失し安定し、ベースラインレベルまで軽減されるか、追跡できなくなるまで（どちらか早い方）、治験責任医師は安全のために追跡調査をする。
被験者割り当て表
<table>
<tr><th>群</th><th>サイクル 1</th><th>サイクル 2</th><th>サイクル 3</th></tr>
<tr><td>1</td><td>空腹</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td></tr>
<tr><td>2</td><td>空腹</td><td>低脂肪食</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>3</td><td>高脂肪食</td><td>空腹</td><td>低脂肪食</td></tr>
<tr><td>4</td><td>高脂肪食</td><td>低脂肪食</td><td>空腹</td></tr>
<tr><td>5</td><td>低脂肪食</td><td>空腹</td><td>高脂肪食</td></tr>
<tr><td>6</td><td>低脂肪食</td><td>高脂肪食</td><td>空腹</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td><u>登録予定</u>
約 18 名の健康な中国人男性。
<u>実際の登録</u>
24 名の健康な中国人男性被験者が無作為化のためのスクリーニングに成功し、合計 18 名が無作為化後投与され、そのうち 17 名が試験を終了した。</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>本試験に参加するには、被験者は次の条件をすべて満たす必要がある。
1. 18～45 歳の健康な中国人男性被験者。この基準における「健康」とは、病歴聴取、身体的所見、バイタルサイン検査、臨床検査、胸部 X 線検査（正面図）、12 誘導心電図の結果が正常又は異常所見があるが、治験責任医師の判断で臨床的に重要でないもの。
2. 体重が 50.0kg 以上で、体格指数（BMI）が 19.00～26.00 kg/m^2 である。
3. 被験者は、試験参加中（同意書に署名してから最終訪問を終えるまで）及び試験終了後 6 ヵ月間、適切かつ有効な避妊を行い、精子提供を避ける。適切かつ効果的な避妊法は、次のように定義される。
• 性行為の完全禁欲：被験者の嗜好や日常的な習慣に合致している。
• 次の避妊方法のいずれかを正しく使用していること
a. 被験者の女性パートナーが子宮内避妊器具（IUD）を使用している。
b. ダイアフラムやコンドーム等のバリア対策</td></tr>
</table>

	4. 被験者が試験の目的、手順、リスクについて説明を受け、自由意思により同意書に署名すること。 5. 被験者が治験責任医師と良好なコミュニケーションを維持し、試験の要件を遵守すること。
治験薬の仕様、ロット番号、用法・用量	治験薬 医薬品名：Gumarontinib 錠/（Gumarontinib Tablet/SCC244） 剤形：錠剤 仕様：50 mg バッチ番号／有効期限：B140A31901D/2021 年 11 月 30 日 用法：経口投与 1. 空腹時投与：被験者は一晩絶食し（少なくとも服用の 10 時間前）、翌朝 Gumarontinib 錠を 240 mL の温水とともに投与した。治験実施計画書で規定された水分摂取に加え、投与前 1 時間、投与後 2 時間、その他必要に応じて水分摂取を制限し、投与後 4 時間は絶食、約 9 時間後に夕食をとった。 2. 食後投与（高脂肪・高カロリー食／低脂肪食）：10 時間以上の絶食後、翌朝高脂肪・高カロリー食／低脂肪食を摂取し、30 分以内に食事（全て高脂肪・高カロリー食／低脂肪食）を終了する。投与は食事開始 30 分後に行い、被験者には Gumarontinib 錠を 240 mL の温水とともに投与した。投与前 1 時間、投与後 2 時間（食事を含む）は水分摂取を制限し（標準的な高脂肪・高カロリー食又は低脂肪食と薬を含めて 500 mL まで）、それ以外の時間は必要に応じて、投与後少なくとも 4 時間は食事をとらず、約 9 時間後に夕食をとった。 投与期間中、被験者には治験薬を丸呑みすること、治験薬を噛んだり割ったりしないこと、被験者が薬物をすべて摂取したことを確認するため、服用終了時に被験者の口や手のひら等に未服用の治験薬が残っていないことを確認すること。被験者が投与後 6 時間以内に嘔吐した場合、治験責任医師は嘔吐の開始時刻と終了時刻、嘔吐の程度を記録すること。 投与量：300 mg
対照薬に関する事項	該当せず。

投与期間	各被験者が治験に参加する期間は約 49 日（最大 53 日）、すなわちスクリーニング期間 14 日+サイクル 1 の 14 日（+2 日）+サイクル 2 の 14 日（+2 日）+サイクル 3 の 7 日である。
評価項目	薬物動態の評価項目 1. 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-t}）、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-inf}）、最高血中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、消失速度定数（λ_z）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V/F）、投与後無限大時間までの血中薬物濃度－時間曲線下面積の外挿部分の割合（$AUC_{\%Extrap}$） 安全性の評価項目 2. 有害事象 3. 臨床検査（血液検査、血液生化学、尿検査、血液凝固機能） 4. バイタルサイン（体重を含む） 5. 身体的所見 6. 12 誘導心電図
統計方法	サンプルサイズの決定 2002 年に米国食品医薬品局（FDA）が発行し、2009 年に国家薬品監督管理局の医薬品評価センター（CDE）が翻訳した「バイオアベイラビリティに対する食事の影響と食後の生物学的同等性研究のための技術ガイドライン」の要件及びこれまでの Gumarontinib の単剤臨床試験の経験により、本臨床試験は 3 段階に分けられ、3 名ずつ 6 群、合計約 18 名の成人男性の健康な被験者が登録される予定である。 薬物動態解析 血液サンプルは、治験実施計画書に指定された PK サンプリング時点に従って採取された。 血中濃度は、薬物動態学的濃度セット（PKCS）解析に基づき解析された。食事別、予定採血時点別の血中濃度について、症例数、定量下限未満の症例数（BQL）、算術平均、標準偏差（SD）、変動係数、中央値、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数の要約解析を使用して記述統計を行った。食事の種類と採血予定時点別の個々の血中濃度時間特性（線形及び半対数）をプロットし、同時に図に平均値±SD を表示する。

	PK パラメータは、薬物動態パラメータセット（PKPS）に基づいて解析された。各被験者の血漿中の Gumarontinib 濃度と実際のサンプリング時点に従って、Phoenix WinNonlin® Version8.3 を使用して、非コンパートメントモデル（NCA）に従って PK パラメータを計算し、食事の種類別の PK パラメータについて記述統計を作成した。 食事の影響は、バイオアベイラビリティ解析セット（BAS）に基づいて解析された。主な PK パラメータである AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max} を対数変換し（10 を底とする）、線形混合効果モデルを適用して、順序、期間、食事の種類を固定効果とし、被験者個人（順序）をランダム効果として解析して、次に、指数変換後、絶食状態、高脂肪・高カロリー食、低脂肪食後に薬剤投与した場合の AUC_{0-t}、AUC_{0-inf}、C_{max} の幾何平均値をそれぞれ求め、幾何平均比（高脂肪/空腹時、低脂肪/空腹時）及びそれらの 90%信頼区間（CI）を算出した。高脂肪食は、主要な薬物動態パラメータの幾何平均比（高脂肪/空腹時）の 90%CI が 80.00%～125.00%の範囲に完全に収まる場合、治験薬の吸収の程度及び速度に影響を及ぼさないと考え、低脂肪食は、主要な薬物動態パラメータ（低脂肪食／朝食）の 90%CI が 80.00%～125.00%の範囲に完全に収まる場合、治験薬の吸収の程度及び速度に影響を及ぼさないと考えた。 安全性解析 安全性解析は、安全性解析集団において行った。安全性評価指標には、AE、重篤な有害事象（SAE）、臨床検査（血液検査、尿検査、血液生化学、血液凝固機能）、身体的所見、バイタルサイン（体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、呼吸数、体温）及び 12 誘導心電図が含まれる。安全性解析には、薬物曝露情報の解析も含まれる。 投与中の AE 及び SAE は、記述統計学を使用して解析され、国際医薬用語集（MedDRA）Version24.0 に従ってコード化され、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を使用して要約され、（米国）国立がん研究所（NCI）の CTCAE 5.0 を使用して、有害事象を判断し、その重症度を Grade 付けした。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図、身体的所見等の安全性指標については、検査結果を要約するために記述統計を使用した。
試験結果	薬物動態の結果

	• Gumarontinib 単回投与後の C_{max} は、高脂肪食及び低脂肪食のいずれの状態でも空腹時よりも有意に高く、3 つの食事状態間で血中薬物時間曲線及び終末消去曲線が類似していた。 • 高脂肪食、低脂肪食ともに、空腹時に対する PK 曝露量の幾何平均比の 90%CI は、食事効果規定の上限（80%～125%）を上回った。空腹時と比較して、高脂肪食下での C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} の 90%CI は、それぞれ 194.77％（174.26%～217.68%）、237.37%（208.69%～269.99%）、235.94%（207.49%～268.30%）であった。低脂肪食状態での C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} の 90%CI はそれぞれ 194.62%（174.13%～217.52%）、219.15%（192.67%～249.26%）、218.31%（191.98%～248.26%）であった。 • T_{max} はすべての異なる食事条件で 4 h であり、T_{max} の中央値（範囲）は空腹時 4 h （2.50～8.00 h）、低脂肪食群 4 h（2.00～8.00 h）、高脂肪食群 4 h（2.00～12.03 h）であった。 • 異なる食事条件下での $t_{1/2}$ の平均値は、低脂肪食群、高脂肪食群、絶食群で類似していた（24.65 h～26.14 h）。CL/F の平均値は、高脂肪食群 5713.46 mL/h、と低脂肪食群 6323.37 mL/h ともに空腹時の約半値 12749.43 mL/h となり、V/F は高脂肪食群 192574.72 mL と低脂肪食群 217919.06 mL は、絶食群 461506.81 mL よりも低かった。 安全性試験結果 • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は、空腹時、低脂肪食、高脂肪食後に Gumarontinib を投与された 16 名（88.9%、16/18）で発現し、報告された TEAE はすべて治験薬に関連する TEAE であった。 • SOC 別で、最も一般的な（全体の発見率が 10%以上）TEAE は、「神経系障害」及び「臨床検査」であった。 • PT 別で、最も一般的な（全体的な発見率の上位 5 つ）TEAE は、「頭痛」、「血中フィブリノゲン減少」、「頭部不快感」、「浮動性めまい」、「尿中蛋白陽性」であった。 • 空腹時、低脂肪食、高脂肪食後に治験薬を投与した条件下で、それぞれ 12 名（66.7%、12/18）、15 名（83.3%、15/18）、12 名（70.6%、12/17）の被験者 TEAE を発現し、その割合は同様であった。 • 本試験では、CTCAE Grade3 以上の TEAE は報告されず、報告された TEAE のほとんど（88.9%、16/18）が CTCAE Grade1 であり、CTCAE Grade2 の TEAE の発現率は 5.6%（1/18）で、いずれも試験終了までに回復した。

	• 本試験では、SAE、投与中止に至る TEAE、及び被験者の死亡に至る TEAE は報告されなかった。 • 本試験では、臨床的に重要な臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見、12 誘導心電図異常は報告されなかった。 • 全体として、本試験の健康な中国人男性被験者において、空腹時、低脂肪食及び高脂肪・高カロリー食の条件下での Gumarontinib 300 mg の単回経口投与の安全性は良好であった。
結論	薬物動態の結論 • Gumarontinib を 300 mg 単回投与した後、食物が薬物のバイオアベイラビリティに大きな影響を与えた。高脂肪食と低脂肪食の曝露は絶食時よりも高かった。高脂肪食の曝露の C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} の幾何平均は、それぞれ空腹時の 194.77%、237.37%、235.94% であった。低脂肪食状態の曝露量の C_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{0-inf} の幾何平均値は、それぞれ空腹時の 194.62%、219.15%、218.31%であった。 • 食物は Gumarontinib の吸収速度に影響を及ぼさなかった。T_{max} の中央値はすべての異なる食事条件において 4 時間であった。 安全性の結論 • 本試験において、健康な中国人男性を対象とした Gumarontinib 300 mg の単回経口投与の安全性は、異なる食事条件（空腹時、低脂肪食、高脂肪・高カロリー食）においても良好であることが示された。
総括報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.2 試験番号：SCC244-107（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書）

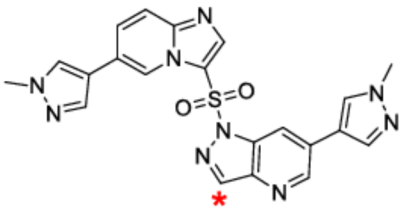
SCC244-107 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書（CSR）の要約は以下のとおりである。

治験薬	[^{14}C]SCC244
有効成分	Gumarontinib
治験課題名	健康な中国人成人男性被験者における[^{14}C]SCC244 の吸収、代謝、排泄の治験-[^{14}C]SCC244 の人体物質収支及び生体内変化の研究
治験責任医師	[redacted]
治験実施機関	[redacted]
公表文献	なし
治験期間	36 日間（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） （最初の被験者が同意書に署名した日～最後の被験者が試験を完了した日）
開発相	第 I 相/マスバランス試験
目的	健康な中国人男性における、300 mg/100 μCi[^{14}C]SCC244 の単回経口投与後のマスバランスと代謝変換経路を検討し、SCC244 のヒトにおける総合的な薬物動態特性を明らかにし、本剤の合理的な臨床使用への参考とする。
デザイン	単施設、単回投与、非無作為化、非盲検のデザインを採用した。
治験方法	試験は 2 段階で実施する。 第 1 段階：健康な成人男性被験者 2 名をスクリーニングし、登録した。 被験者は、選択・除外基準を確認した後、-2 日目に第 I 相臨床試験施設に入院した。入院後、被験者が治験実施計画書、SOP、臨床投与マニュアルに従って、薬の服用、尿や糞の採取、関連する手順の確認等のトレーニングを受けた。投与は、試験 1 日目の午前中に行った。被験者が薬を服用した後、指定された時間間隔で、すべての尿と糞の検体と血液検体を採取した。 本試験は段階的に実施され、その結果をもとに、血液、尿、糞便の採取を早期に終了できるか、あるいは採取を長期間継続する必要があるかを判断し、治験実施計画書に記載された採取終了の判断基準を満たすまで検体を採取した後に、終了した。 採取終了の判断基準

	排泄物：各被験者から採取された生物学的検体（尿+糞便）の総放射能が投与量の 80%を超え、2 回連続して採取された放射能が投与量の 1%未満である。 放射性血液検体：連続する 2 つの時点での血中薬物放射能濃度は、血液バックグラウンド値の 3 倍未満である。 最終的に、被験者が対応する検体の採取を終了すべきかどうかは、放射能検査の結果、安全性の結果、及び実際の状況との組み合わせに基づいて治験責任医師が決定した。 第 2 段階：4 名の健康な成人男性被験者がスクリーニングされて登録され、第 1 段階の試験の結果に基づいて、元の治験実施計画書を維持することを決定した。
被験者数	健康な男性被験者 6～8 名。6 名の健康な男性被験者が登録され、全員が本試験を完了した。
選択基準	以下の条件をすべて満たす方のみ対象となる 1) 健康な成人男性 2) 年齢：18 歳以上～45 歳以下 3) 体重：体格指数（BMI）が 19～26 kg/m^2 で、被験者の体重が 50 kg 以上 4) 同意書に自由意思で署名できる。 5) 被験者は治験責任医師と十分なコミュニケーションをとることができ、実施計画書に従って治験を完了することが可能である。
除外基準	以下のいずれかに該当する方は除外 補助検査 1) 総合的な身体的所見、バイタルサイン、ルーチン臨床検査（血液検査、血液生化学、血液凝固機能、尿検査、便潜血）、甲状腺機能、12 誘導心電図、胸部 CT、腹部 B 超音波（肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、腎臓等）に臨床的意義のある異常 2) 12 誘導心電図による安静時補正 QT 間隔（QTcF）が 450 msec を超える。 3) B 型肝炎表面抗原又は E 抗原、C 型肝炎抗体、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、梅毒抗体が陽性 4) 新型コロナウイルス感染症のいずれかのスクリーニング検査が陽性 薬物使用歴：

	5) スクリーニング期間前 30 日以内に肝薬物代謝酵素を阻害又は誘導する薬剤を使用した方（詳細は治験実施計画書の付録 1 を参照）。 6) スクリーニング期間前 14 日以内に、処方薬、市販薬、ハーブ療法、栄養補助食品（例：ビタミン、カルシウムサプリメント）を使用した方。 病歴及び手術歴 7) スクリーニング期間前の 3 ヵ月以内に、1 週間あたり 30 分以上の持続時間の頭痛が 2 回以上ある、又は投与前 1 週間以内に頭痛があった方。 8) 糖尿病及び/又は膵炎の既往歴がある方。 9) 循環器系、呼吸器系、内分泌系、神経系、消化器系、泌尿器系、又は血液の病歴を含むがこれらに限定されない、治験責任医師の見解で治験の結果に影響を与える可能性のある臨床的に重要な疾患又は状態の既往歴がある方。 10) 器質性心疾患、心不全、心筋梗塞、狭心症、原因不明の不整脈、トルサードドポアン、心室頻拍、房室ブロック、QT 延長症候群の既往歴があり、又は QT 延長症候群の症状及び家族歴（遺伝的証拠又は近親者の若年での心臓突然死）がある方。 11) スクリーニング期間の 6 ヵ月以内に大手術を受けたか、又は外科的切開が完全に治癒していない方。大手術には、重大な出血リスクのある手術、全身麻酔期間の延長、切開生検又は明らかな外傷が含まれるが、これらに限られない。 12) 2 つ以上の物質にアレルギーがあることが知られている方、又は治験責任医師によって治験薬又はその賦形剤にアレルギーがあると判断された方。 13) 痔核又は肛門周囲疾患で定期的・継続的に血便がある方、過敏性腸症候群、炎症性腸疾患がある方。 生活習慣 14) 習慣的な便秘又は下痢がある方。 15) スクリーニング期間の 6 ヵ月前のアルコール乱用又は定期的な飲酒、すなわち、1 週間に 14 単位以上のアルコールの摂取（1 単位＝ビール 360 mL 又はアルコール 40%のスピリッツ 45 mL 又はワイン 150

	mL)。又はスクリーニング期間中のアルコール呼気検査結果が 20 mg/dl 以上である方。 16) スクリーニング期間の最初の 3 ヵ月間で、1 日に 5 本以上のタバコを吸う、又はニコチン含有製品を習慣的に使用する人、及び試験期間中に禁煙できない喫煙者。 17) スクリーニング期間の 3 ヵ月前に薬物乱用又はソフトドラッグ（大麻等）を使用するか、スクリーニング期間の 1 年前にハードドラッグ（コカイン、アンフェタミン、フェンシクリジン等）を使用する。又はスクリーニング期間中の尿中薬物検査が陽性である方。 18) グレープフルーツジュースや過剰なお茶、コーヒー、及び/又はカフェイン入り飲料を常習的に飲んでいて、試験中にやめられない方。 その他 19) 放射性物質に長時間さらされる仕事に就いている方、又は検査前 1 年以内に著しい放射性物質への曝露（胸部・腹部 CT2 回以上、又はその他の X 線検査 3 回以上）又は放射性医薬品標識検査に参加した方。 20) 針・血液の恐怖症の既往歴のある方、採血が困難な方、静脈穿刺による採血に耐えられない方。 21) スクリーニング期間の前 3 ヵ月以内に他の臨床試験（医薬品や機器等の臨床試験を含む）に参加した方。 22) スクリーニング期間の前 1 ヵ月以内にワクチンを接種された方、又は治験期間中にワクチン接種を予定されている方。 23) 治験期間中及び試験終了後 1 年以内に出産又は精子提供を予定している方、又は治験期間中及び治験後 1 年以内に被験者及びその配偶者が厳格な避妊を行うことに同意しない方（詳細については、治験実施計画書の付録 3 を参照)。 24) スクリーニング期間前 3 ヵ月以内に出血又は 400 mL までの献血を行った方、又は 1 ヵ月以内に輸血を受けた方。 25) 治験責任医師が、本治験への参加に適さない要因を有すると考えた方。
中止基準	1) 治験責任医師又は治験依頼者が、安全性を考慮した上で、本試験の中止をする必要があると判断した場合。 2) 治験責任医師が確認した、耐容不能な有害事象又は重篤な有害事象を発現した方

	3) 被験者の服薬不順守 4) 被験者による同意の撤回 5) 死亡又は追跡不能
治験薬	放射性標識薬： 名称： [^{14}C]SCC244 構造式：  *炭素 14 のマークの位置を示す 供給元： [redacted] ロット番号： 012-71-055 平均分子量： 461.48 放射能の比放射能：55.7 mCi/mmol 放射化学的純度： 100% 化学純度： 100% 物理的特性： 白い固体 保存条件： -20℃以下で保存 [redacted]（[redacted]）での精製後の[^{14}C]SCC244 の化学純度及び放射化学純度は、それぞれ 99.21%及び 99.70%である。 非放射性原薬： 名称： SCC244 供給元： Haihe Biopharma Co., Ltd（上海海和薬物研究開発股份有限公司)。 ロット番号： CN0201103 含有量： 100.6% 水分： 3.9% 物理的特性： 白色粉末 保存条件： 室温で保存 精製された放射性医薬品[^{14}C]SCC244 と非放射性医薬品 SCC244 を

<table>
<tr><td></td><td>[redacted]（[redacted]）で薬用賦形剤と混合した後、密封ガラス瓶に充填し、臨床に使用する。
製剤
<table><tr><td>名称</td><td>[^{14}C]SCC244 錠</td></tr><tr><td>仕様</td><td>50 mg/約 16.6 μCi/錠剤、6 錠/瓶</td></tr><tr><td>ロット番号</td><td>[redacted]</td></tr><tr><td>化学的純度</td><td>99.99%</td></tr><tr><td>放射化学的純度</td><td>99.81%</td></tr><tr><td>放射能の比放射能</td><td>約 0.326 μCi/mg</td></tr><tr><td>製造年月日</td><td>20[redacted]</td></tr><tr><td>有効期間</td><td>暫定 6 ヵ月</td></tr><tr><td>包装</td><td>20 mL ガラス瓶</td></tr><tr><td>保存条件</td><td>密封、-10 ℃～-30℃以下で凍結保存</td></tr><tr><td>供給元</td><td>[redacted]（[redacted]）</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>被験者は SCC244 の 300 mg/100 μCi を 240 mL の温水とともに空腹時に経口投与し、4 時間内は絶食、投与後 1 時間は水を飲まない。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>単回投与</td></tr>
<tr><td>統計方法</td><td>測定データは、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値等でまとめられ、列挙データは、被験者数とパーセンテージで記述される。
人口統計及びベースライン特性 : 人口統計学（年齢、性別、民族、身長、体重、BMI）は記述的に解析する。人口統計学とベースライン特性を（アレルギー歴、過去の病歴、薬歴、手術歴、喫煙とアルコール歴、スクリーニング調査、尿中薬物スクリーニング、アルコール呼気検査、ウイルス学的検査、胸部 CT 検査、腹部 B 超音波検査）を集計する。
血中濃度解析：Microsoft Office Excel（Version2010）を使用して放射能濃度を算出する。血漿中総放射能濃度、各採血時点の Gumarontinib 濃度について、Phoenix WinNonlin®ソフトウェア（Version8.3、Pharsight）を使用して、数値、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、Q1、Q3、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数の記述統計解析を実施する。
薬物動態パラメータの解析:投与後の総血漿中放射能濃度及び Gumarontinib 濃度の主要な薬物動態パラメータは、個々の血中濃度及び実際の採血時点に基づき、Phoenix WinNonlin®ソフトウェア（Version8.3、Pharsight）を使用して、T_{max}、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、平均滞留時間（MRT）、CL/F、終末相の見かけ分布容積（Vz/F）、及び消失速度定数を算出するための最初の時点（N_first）及び最終の時点（N_last）等を被験者ごとに推定し、それに上記のパラメータは、症例数、平均値、標準偏差、変動係数、中央値、四</td></tr>
</table>

	分位範囲、最小値、最大値、幾何平均値、幾何変動係数を含め、記述的に統計解析する。 全血と血漿中の総放射能比：各被験者について、各時点における全血と血漿中の総放射能比（$K_{b/p}$）を算出し、各時点における比の平均値及び標準偏差を計算する。 排泄データ解析：被験者に投与された実際の線量、排泄された放射能の濃度及び重量に基づき、投与された線量に対する総排泄放射能の割合、累積排泄率及び総回収率等のデータを各時点で算出し、排泄率データに基づき平均及び標準偏差で記述統計をまとめ、累積排泄率曲線をプロットする。 代謝：ヒト血漿、尿、糞便サンプルの放射性代謝産物スペクトルを取得する。ヒト血漿、尿、糞便サンプル中の SCC244 の主な放射性代謝産物を特定した代謝物構造に基づいて SCC244 のヒト体内での代謝経路の可能性を検討する。 安全性解析：本試験の安全性の評価は、身体的所見、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査（血液検査、尿検査、血液生化学、血液凝固、便潜血）、有害事象/重篤な有害事象を通じて実施する。
試験結果	本試験には合計 6 名の男性の健康な被験者が登録され、最終的に 6 名全員を安全性解析集団、薬物動態解析集団及びマスバランス解析集団に組み入れた。 投与量： 製剤調製及び投与後の残留物の実測結果によると、健康成人男性被験者 6 名全員に実際に投与された SCC244 は 298 mg/97.0 μCi であった。 臨床検体の由来： 被験者 R001～R006 から投与前及び投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168 h に血液検体を採取し、血漿は遠心分離して血漿薬物動態及び代謝試験用に、全血は投与前 4 h、8 h、24 h、72 h、168 h に分注して全血中の総放射能を解析した。また、投与後の 1、4、8、24、72、168 h の血液検体を採取し、代謝物試験に使用された。被験者 R001 及び R006 は、投与前及び投与後 0～240 h に尿及び糞便検体を採取した。被験者 R002、R003、R004、R005 は、0～216 h 尿及び糞便検体を採取した。

薬物動態の結果

1. 血漿中の総放射能及び Gumarontinib の主要な薬物動態パラメータ

6 名の健康な男性被験者に投与された後、血漿中総放射能及び未変化体の T_{max} 中央値は 3.5 h であった。血漿中総放射能の消失は非常に遅く、推定の総放射能及び Gumarontinib の $t_{1/2}$ はでそれぞれ 30.8 h 及び 33.5 h であった。血漿中 Gumarontinib の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、総放射能の C_{max} 及び AUC_{0-t} のそれぞれ 72.08%及び 69.15%を占めた。

パラメータ	単位	総放射能 [a]	Gumarontinib[b]
T_{max}[c]	h	3.50（3.00，4.02）	3.50（2.00，4.02）
C_{max}	ng Eq./mL[d]	881（18.0）	635（26.5）
AUC_{0-t}	ng·h Eq./mL[d]	29500（25.7）	20400（39.3）
$AUC_{0-\infty}$	ng·h Eq./mL[d]	32100（24.5）	21100（41.0）
$t_{1/2}$	h	30.8（25.0）	33.5（27.7）
MRT_{0-t}	h	32.3（20.0）	37.5（15.4）
λ_z	1/h	0.0237（24.5）	0.0219（25.5）
Vz/F	L	430（29.4）	736（28.9）
CL/F	L/h	9.78（21.8）	15.9（31.9）

[a] 液体シンチレーションカウンターによる血漿総放射能の測定結果。
[b] 血漿中 Gumarontinib 濃度は、検証済みの LC-MSEC/MSEC 法を使用して測定した。
[c] 中央値（最小値、最大値）、他のパラメータは平均値（CV%）。
[d] 未変化体の C_{max} と AUC の単位は、それぞれ ng/mL と ng･h/mL。

参照：5.3.3.1 SCC277-107 CSR 表 11-2

2. 血漿に対する全血中の総放射能の比率

投与前後の全血検体を検査したところ、血漿に対する全血中の総放射能の比率は 0.649～1.56 であり、[^{14}C]SCC244 の関連物質が血球と結合していないことが示唆された。

時間（h）	血漿に対する全血中の総放射能の比率							
	R001	R002	R003	R004	R005	R006	平均値	標準偏差
4	0.829	0.774	0.838	0.963	0.694	0.649	0.791	0.112
8	1.56	1.29	1.19	1.19	1.40	1.38	1.34	0.142
24	1.10	1.05	1.15	1.10	1.13	0.879	1.07	0.0987
72	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
168	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

NA：該当なし。この時点の全血中の放射能は、放射能定量下限値以下である。平均値、標準偏差の算出には使用しない。
血漿に対する全血中の全放射能の比＝全血中の放射能濃度（DPM/g）÷血漿中の放射能濃度（DPM/g）。

参照：5.3.3.1 SCC277-107 CSR 表 11-3

排泄試験の結果

投与後、尿及び糞便から回収された総放射能は投与量の 98.37±1.84%を占め、主に糞便（投与量の 78.03±2.17%）及び一部の尿（投与量の 20.34±2.75%）から排泄された。総放射能の排泄は主に 120 h 以内に起こり、投与した総量の約 94.52 %を占めた。

登録番号	総放射能の回収率（%投与量）		
	尿	糞便	合計値
R001	23.34	77.33	100.67
R002	21.23	77.90	99.13
R003	20.93	76.21	97.14
R004	22.19	75.57	97.76
R005	15.70	80.00	95.70
R006	18.66	81.15	99.81
平均値	20.34	78.03	98.37
標準偏差	2.75	2.17	1.84

参照：5.3.3.1 SCC277-107 CSR 表 11-4。

代謝試験の結果

<table>
<tr><td></td><td>健康な男性被験者 6 名に[^{14}C]SCC244 錠約 300 mg/100 μCi を空腹時に単回経口投与したところ、血漿中に確認された放射性ピークが血漿中の総放射能量の 89.21%を占め、未変化体が血漿中の主な放射性成分で総放射能量の 52.72 %、尿中ピークが投与量の 19.00%を占め、尿中総放射能量（20.34%）の 93.41%を占めた。尿中の未変化体は投与量の 0.02%しか占めておらず、尿中の主要代謝物は M201-3 で投与量の 10.62%を占めた。糞便中に確認された放射能のピークは投与量の 75.27%で、糞便中の総放射能（78.03%）の 96.46%を占めた。糞便中の放射性成分は主に未変化体であり、投与量の 74.16%を占め、糞便中の総放射能（78.03%）の 95.02%を占めた。ヒト血漿、尿、糞便サンプル中の代謝物の構造解析を液体クロマトグラフィー-質量解析法（LC-MS/MS）を使用して実施したところ、未変化体に加えて、合計６つの主要な代謝物が同定され、スルホンアミド加水分解物（M199）、M199 脱メチル化生成物（M185）、M199 一酸化生成物（M215-3）及びグルクロニド結合生成物（M391-2）、M199 脱メチル化及び一酸化生成物（M201-3）並びにグルクロニド酸結合生成物（M377-2）であった。また、スルホンアミド加水分解物 M199 に対応する生成物（M278）及び 11 種類の微量代謝物も質量解析により検出された。

<table>
<tr><th rowspan="2">代謝物番号</th><th rowspan="2">代謝物の種類</th><th>血漿</th><th>尿</th><th>糞便</th></tr>
<tr><th>%AUC</th><th>%投与量 (20.34%)</th><th>%投与量 (78.03%)</th></tr>
<tr><td>SCC244</td><td>未変化体</td><td>52.72</td><td>0.02</td><td>74.16</td></tr>
<tr><td>M377-2</td><td>M199 脱メチル化、一酸化及びグルクロン酸抱合生成物</td><td>0.15</td><td>4.12</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>M201-3</td><td>M199 脱メチル一酸化体</td><td>ND</td><td>10.62</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>M185</td><td>M199 脱メチル化物</td><td>5.38</td><td>1.18</td><td>0.30</td></tr>
<tr><td>M391-2</td><td>M199 一酸化及びグルクロン酸抱合生成物</td><td>3.73</td><td>2.48</td><td>ND</td></tr>
<tr><td>M215-3</td><td>M199 一酸化生成物</td><td>ND</td><td>0.06</td><td>0.15</td></tr>
<tr><td>M199</td><td>スルホンアミド加水分解物</td><td>27.23</td><td>0.52</td><td>0.66</td></tr>
</table>
ND：未検出
参照：5.3.3.1 SCC277-107 CSR 表 11-6</td></tr>
<tr><td>安全性結果</td><td>中国人の健康な成人男性被験者 6 名に[^{14}C]SCC244 約 300 mg/100 μCi を単回経口投与した結果、有害事象は認められず、臨床検査、バイタルサインモニター、身体的所見、12 誘導心電図にも臨床的に重要な異常は認められなかった。</td></tr>
</table>

結論	薬物動態については、空腹状態の健康な男性被験者 6 名に[^{14}C] SCC244 錠を約 300 mg/100 μCi 単回経口投与した後、血漿中総放射能及び未変化体 SCC244 の T_{max} 中央値はともに 3.50h であった。総放射能と SCC244 の推定 $t_{1/2}$ は同程度で、30.8±7.70 h、33.5±9.29 h であった。これまでの試験では、単回及び連続投与後の腫瘍患者における SCC244 の T_{max} の中央値は 3 h（2～3 h）であり、$t_{1/2}$ の平均は 27.9 h（20.9～36.4 h）であることを示したが、これはマスバランス試験の PK 結果とほぼ同様で、今回のマスバランス試験が代表的であることを示している。血漿中の SCC244 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、それぞれ全放射能の 72.08%及び 69.15%であり、血漿中には SCC244 に加えて他の循環代謝物が存在することが示唆された。投与後の血漿総放射能に対する全血の個々の比率は 0.649～1.56 であり、[^{14}C]SCC244 関連物質が血球と結合しないことが示唆された。 排泄については、投与後尿及び糞便から回収された総放射能は投与量の 98.37±1.84 %を占め、主に糞便から（投与量の 78.03±2.17%）、一部尿から（投与量の 20.34±2.75%）排泄された。総放射能の排泄は主に投与後 120 h 以内に行われ、平均排泄量は投与量の約 94.52%を占めた。 代謝については、投与後の血漿中の主な放射性成分は未変化体であり、血漿中の総放射能量の 52.72%を占め、主な循環代謝物 M199 は血漿中の総放射能量の 27.23%を占めた。血漿中の他の循環代謝物である M185、M391-2 及び M377-2 は、いずれも M199 及び未変化体よりも極性が高く、未変化体よりも曝露は少なかった。糞便中の未変化体が主な放射性成分で、投与量の 74.16%を占め、尿中では M201-3 が主な放射性成分で、投与量の 10.62%を占めた。生体内での主な代謝経路はスルホンアミドの加水分解（血漿中の主代謝物である放射性物質 M199 及び非放射性物質 M278 の生成）で、関連する代謝物は投与量の 20.09%を占めていた。 安全性については、健康な成人男性 6 名に治験薬[^{14}C]SCC244 を空腹時に約 300 mg/100 μCi で経口投与したところ、安全性は良好であった。
総括報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.3 試験番号：SCC244-101

2.7.6.3.1 第 Ia 相（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書）

SCC244-101 試験の治験総括報告書（CSR）の要約は以下のとおりである。この試験は第 Ia 相と第 Ib 相から構成されるが、本項では第 Ia 相の試験方法及び結果にについて記載している。

治験薬	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）
有効成分	Gumarontinib（Gumarontinib/SCC244）
治験課題名	進行性非小細胞肺癌患者における高度に選択的な c-Met 阻害剤である SCC244 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
治験責任医師	呉一龍
治験実施施設	広東省人民病院
公表文献	2021 ESMO-TAT 口頭発表
治験期間	SCC244-101 試験には第 Ia 相と第 Ib 相の 2 つの段階があり、以下は第 Ia 相の治験期間である。 開始日（最初の患者が同意書に署名した日）：2017 年 9 月 14 日 終了日（最後の来院の終了した日）：治験は完了しておらず、データカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日である。
開発相	Ia/Ib（本報告書は第 Ia 相の結果について報告している）
目的	主要目的： • 進行性非小細胞肺癌（NSCLC）患者における SCC244 の最大耐量（MTD）又は生物学的等価線量（BED）を決定する。 • NSCLC 患者における SCC244 の第 Ib 相推奨用量を決定する。 副次的目的： • SCC244 の安全性と忍容性を評価する。 • SCC244 の予備的な有効性を評価する。 • SCC244 とその代謝物の PK を検討する。

治験方法

本試験は、進行性 NSCLC 患者における SCC244 の安全性、薬物動態、抗腫瘍活性を評価するための第 Ia/Ib 相であり、初めてヒトに投与する、非盲検、多施設の臨床試験である。

第 Ia 相の用量漸増段階では、c-Met の変異を検出するために患者が腫瘍組織を提供する場合はオプション条件とした。

用量漸増第 Ia 相では、少なくとも一次標準治療後が無効又は再発した局所進行性又は転移性 NSCLC 患者が対象とされた。この試験では、初めてヒトに投与することから、薬理学に基づく用量漸増（PGDE）が選択され、MTD/BED を決定するために 8 つの投与レベル（DL）を検討する。初回投与量は 100 mg QD であり、その後の投与量はリアルタイムの患者 PK データに基づいて決定し、事前に設定された血漿中濃度に達するまで、各投与量で 1 名のみを登録する。目標血中濃度に到達するか、用量制限毒性（DLT）が発現した場合、用量漸増を従来の 3+3 設計に変更し、用量は減量する計画である。想定される用量漸増計画は表に示すとおりであり、実際の漸増投与量は、安全性モニタリング委員会（SMC）が協議して決定する（SMC は、投与群の増減を決定し、2 つの投与群の間に新たに投与群を挿入して、例えば 150 mg、250 mg の投与群を挿入することもできる。又は必要に応じて用量拡大のために投与群に症例を追加する）。

用量漸増計画

投与群	1	2	3	4	5	6	7	8
用量漸増比	-	100%	50%	33%	12.5%	11%	10%	9%
投与量（mg）QD	100	200	300	400	450	500	550	600
被験者数	1	3～6	3～6	3～6	3～6	3～6	3～6	3～6

SCC244 の単回投与及び連続投与の PK 試験は、第 Ia 相のすべての投与量で実施する。単回投与 PK 試験は、最初に登録した 3 名で行い、単回投与 PK 採血に参加した被験者は、連続投与開始 7 日前の空腹時（食前又は食後 2 時間以上であること）に SCC244 の 1 回目が投与される。各投与量で 1～3 名が、連続投与期間中に PK 採血に参加する。実際に PK 試験に参加する被験者数は、既存の PK データに基づいて SMC が決定する。実際の PK 採血ポイント（単回投与、連続投与）も、すでに登録されている被験者の PK データに基づいて動的に調整する。

	登録された被験者には、SCC244 を経口投与（QD 又は BID）し、4 週間ごとに連続投与する。被験者は、DLT（第 Ia 相の場合）の発現、疾患進行、忍容できない有害事象、被験者による同意の撤回、被験者の投与を継続すべきでないという治験責任医師の意見、被験者の追跡調査不能、死亡、又はその他の治験薬投与中止の基準が満たされるまでのいずれか早い時点まで SCC244 の投与を継続する。また、第 Ia 相の用量漸増段階にこれらの条件のいずれかが発生した場合も、治験薬投与を中止する必要がある。 治験期間中、すべての被験者の腫瘍病変に対して固形がんの治療効果判定規準（RECIST）Version1.1 を使用して、腫瘍効果を X 線検査（コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を用い、治験期間全体にわたって評価する。腫瘍の評価は、担当医師及び/又は治験実施施設の放射線科医によって約 8 週間ごとに行う。 本治験では、安全性、用量漸増の決定、MTD 又は BED、第 Ib 相推奨用量、RP2D の決定及びその他の本治験に関わる重要な決定を検討する安全性モニタリング委員会（SMC）を設置する。各用量で、SMC は、利用可能なすべての PK 及び安全性データに基づいて、次の用量に登録する被験者数、用量、及び最適な投与方法（1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID））を決定する。ただし、治験依頼者が SMC に同意しない場合は、SMC の細則にその決定過程が記載される。SMC のメンバーには、少なくとも主要な治験責任医師、PK 専門家、医薬品安全性担当医師、メディカルモニターが含まれる。治験責任医師は、安全性追跡調査（SFUV）が終了するまで、すべての患者の安全性をモニタリングし続ける。
患者数	第 Ia 相：用量漸増段階には、約 15～30 名が登録される予定であるが、標準治療が無効の局所進行性又は転移性 NSCLC 患者 19 名が実際に登録された。
主な選択基準	1. 18 歳以上の男性又は女性の患者。 2. 治験責任医師が判断した余命は 12 週間以上の患者。 3. 組織学的又は細胞学的に確認された NSCLC の患者。 4. 第 Ia 相では標準治療が無効又は再発した局所進行性又は転移性 NSCLC の患者を登録する。 5. 略（第 Ib 相の基準）

	6. 略（第 Ib 相の基準） 7. 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 Version1.1 による）。 8. 第 Ia 相では、ECOG パフォーマンスステータス（PS）スコアは 0～1 である。 9. 以下の項目により、十分な臓器機能が確認されていること • 絶対好中球数は 1.5×10^9/L 以上 • 過去 2 週間に輸血なしでヘモグロビンは 9 g/dL 以上 • 血小板数は 75×10^9/L 以上 • 血清総ビリルビンは基準値上限（ULN）以下（肝転移又はギルバート症候群がある場合は 3×ULN 以下） • アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、及びアルカリホスファターゼ（ALP）はすべて 2.5×ULN 以下であり、肝転移が存在する場合は 5×ULN 以下 • 血清クレアチニンは 1.5×ULN 以下、又はクレアチニンクリアランスは 50 mL/分以上（Cockroft-Gault 式に従って計算） 10. PT-INR（プロトロンビン時間国際標準比）は 1.5 以下、又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 1.5xULN 以下である。 11. NCI-CTCAE Version4.03 によると、以前の治療、手術、又は放射線療法によって引き起こされた有害事象は、脱毛症及び末梢神経障害の場合を除き、Grade1 以下に軽減している必要がある。 12. 予定された来院、治験の計画、臨床検査、及びその他の検査に従う意思と能力を有すること。 13. 生殖能力のある男性及び女性患者は、治験期間中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間、非常に効果的な二重避妊法を使用することに同意すること。 14. 女性患者は、以下の基準を満たす場合、本試験に参加することができる。 • 生殖能力がない（すなわち、生物学的に妊娠する能力がない）、以下の女性を含む。 ・ 子宮摘出術を受けた ・ 両側卵巣摘出術を受けた

	・ 卵管は両側で結紮されている ・ 閉経後の女性（閉経から少なくとも 1 年）。 • 妊娠の可能性があり、スクリーニング時（治験薬初回投与前 7 日以内）に血清妊娠検査が陰性であり、治験参加前及び治験期間中、治験薬最終投与後 3 ヵ月まで十分な避妊をしている。適切な避妊とは、製品ラベル及び医師の指示に従って一貫して使用されている場合として以下のように定義した。 ・ 女性患者が試験に参加する前に、パートナーは不妊であり、精管切除を受けており、女性患者の唯一の性的パートナーであった。 ・ 失敗率が 1%/年未満であることが証明されている子宮内避妊器具。 ・ コンドーム＋殺精子クリーム、フォーム、座薬、フィルム、子宮キャップ＋殺精子剤、又は男性用コンドーム＋子宮キャップと定義される二重バリア避妊である。
治験薬の仕様、ロット番号、用法・用量	治験薬 医薬品名：Gumarontinib 錠／（Gumarontinib Tablet/SCC244） 剤形：錠剤 仕様：50 mg/錠 ロット番号の有効期限： 1707FP2055-01：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 B140A11801D：20[redacted] 年[redacted] 月 B140A31901D：20[redacted] 年[redacted] 月 使用方法 SCC244 を経口投与する。すべての患者において、SCC244 は空腹時に服用する必要がある（食事の 2 時間以上前又は後に、約 250 mL の水とともに服用すること）。 投与量 第 Ia 相：開始用量は 100 mg QD。用量漸増中、入手可能な薬物 PK データ及び達成すべき総用量に基づいて、1 日 2 回投与（12 時間間隔が望ましい）に変更することができる。
対照薬に関する事項	該当せず。

投与期間	第 Ia 相（用量漸増期間）：スクリーニング期間（-28 日目～-8 日目）、単回投与期間（-7 日目～-1 日目）、連続投与期間（4 週間/サイクル、Q4W）、安全性追跡調査の来院（最終投与 30 日後）、生存追跡調査の来院（安全性追跡調査来院後 3 ヵ月ごと、1 年間）
評価基準	<u>第 Ia 相</u> 主要評価項目 • 単回投与（-7 日目～-1 日目）及び最初の 28 日間の連続投与期間（サイクル 1）中に少なくとも 1 つの用量制限毒性を経験した患者の数と割合により MTD に達しない場合、前臨床及び臨床の PK、安全性及び有効性データにより BED を決定する。 副次評価項目 • 初回投与から安全性追跡調査（SFUV）まで：NCI-CTCAE Version4.03 で評価した TEAE の発現率、発現件数、性質、重症度、臨床検査値の変化、心電図（ECG）所見、バイタルサイン、ECOG PS スコア及び身体的所見 • 腫瘍反応は RECIST Version1.1 によって評価され、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、奏効までの時間（TTR） • SCC244 及びその代謝物の PK パラメータ： C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、消失速度定数（λ_z）、見かけのクリアランス（CL/F）、見かけの分布容積（V_z/F）
統計方法	第 Ia 相の最大サンプルサイズの計算は、「3+3」設計に基づいており、MTD/BED は、必要なすべての DL で用量漸増した後に決定される。第 Ia 相に必要な被験者数は、約 15～30 名と予想された。 異なる観察時点で得られたすべての変数は、特定の時点の統計的説明が治験実施計画書で指定されていない限り、投与群に応じて統計的に記述される。一般に、記述的変数は、観察数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、Q1 値、Q3 値を用いて統計的に記述され、カテゴリー変数は、異なる頻度タイプと対応する解析集団に対するそれらのパーセンテージを用いて統計的に記述される。安全性解析は、Gumarontinib の DLT や有害事象、その他の安全性項目について実施し、投与量を増やす方法を決定する。本試験の最終的な解析は、治験期間中に収集された被験者のデータ

	に基づいて行う。 特に説明のない限り、統計解析は以下の解析集団：DLT 解析集団、安全性解析集団、有効性解析集団、PK 解析集団において、Ia と Ib で別々に実施される予定である。 DLT 解析集団（第 Ia 相のみ）：単回投与期間で規定用量の 100%、連続投与期間では規定用量の 80%以上を投与した被験者。また、被験者は DLT 観察期間全体を終了するか、第 Ia 相では DLT 観察期間中に 1 つの DLT がみられた場合を対象とした。選択基準を満たさない又は除外基準に抵触する患者、又は治験実施計画書に違反した被験者は、DLT 解析集団から除外した。 安全性解析集団（SAS）：Gumarontinib を 1 回以上投与された被験者は、安全性解析集団に含めた。 有効性解析集団（EAS）：Gumarontinib を 1 回以上投与され、ベースラインとその後の少なくとも 1 回の有効性評価を受けた被験者は、サブグループ分析のために個別に解析され、MTD 未満の投与を受けた被験者における有効性は記述形式で報告する。 PK 解析集団：治験薬の投与記録が 1 回以上あり、評価可能な PK データを有する全ての被験者である。PK 評価結果に重大な影響を与える治験実施計画書違反のある被験者は、PK 解析集団から除外した。 本試験では、欠損データに対する補填処理は行わない。 有効性解析 完全奏効（CR）、部分奏効（PR）、疾患進行（PD）、安定（SD）、評価不能（NE）の頻度と割合を記載する。ORR、DCR とそれに対応するクロッパー・ピアソンの両側の 90%信頼区間（CI）を記載した。 Kaplan-Meier 法に従って、DoR と PFS の中央値、第 1 四分位値、第 3 四分位値、両側の 90% CI を推定した。PFS と DoR の Kaplan-Meier プロットを作成した。 腫瘍の奏効については、投与中の最良の腫瘍の変化（ベースライン値からの最大腫瘍減少又は最小腫瘍増加）のウォーターフォールプロットと対応する要約解析を作成した。追跡調査に従って、被験者の全体的な有効性を説明し、表を作成した。 安全性解析

	AE：すべての AE は、TEAE に基づき集計した。AEs の重症度は、NCI-CTCAE 4.03 を用い、MedDRA Version23.1 に従ってコード化し、分類した。 臨床検査：NCI CTCAE 4.03 に従って分類し、ベースライン時の CTCAE Grade の最異常値を投与期間と比較した解析を記述した 2 次元転置表で示した。CTCAE Grade のない臨床検査は、ベースラインと投与中の最異常値の分析を記述する。肝機能の記述的な要約を行った。 バイタルサインと ECOG：バイタルサイン、ECOG スコア、身体的所見の記述的要約と表を作成した。 心電図：心電図検査の記述的要約、投与中の QTcF の最大の異常値の要約、QTcF のベースライン分類と投与中の最大の異常値の分類の解析をした。 心エコー検査（左室駆出率（LVEF））：ベースライン、投与中の最異常値、ベースラインと比較した投与中の最大の異常値の記述的要約、LVEF の低下程度に応じた心不全症状の有無を解析した。 <u>薬物動態（PK）解析</u> PK 解析集団に基づき、単回投与期間及び連続投与期間の被験者について、予定採血時間別に血中濃度の記述統計学的まとめを行い、血中薬物濃度時間曲線図（線形及び半対数）をプロットした。 PK 解析集団に基づいて、被験者の PK パラメータの記述統計量を要約し、単回投与期間と連続投与期間について集計した。 代謝物の PK 解析は、別の代謝物分析報告書又はその他の説明で示した。
試験結果	<u>人口統計学情報とベースライン特性</u> • 22 名がスクリーニングされ、19 名が登録され、登録された被験者はすべて中国人であった。 • 男性は 11 名（57.9%、11/19）、女性は 8 名（42.1%、8/19）であった。 • 年齢の中央値は 62.0 歳（32～81 歳）、11 名が 65 歳未満（57.9%、11/19）、6 名が 65 歳以上と 75 歳未満（31.6%、6/19）、2 名が 75 歳以上と 85 歳未満（10.5%、2/19）であった。 • ベースラインの疾患特性：19 名はすべて肺腺癌の病理学的タイプであり、すべての臨床段階は Stage IV であった。 • 12 名（63.2%、12/19）は喫煙経験なく、6 名（31.6%、6/19）は喫煙を

やめていた、1 名（5.3%、1/19）は現在喫煙中であった。

- 登録のベースライン期間中、1 名（5.3%、1/19）が新規で治療を受け、6 名（31.6%、6/19）が一次治療後、4 名（21.1%、4/19）が二次治療後、8 名（42.1%、8/19）が三次治療以降であった。
- 6 名が放射線療法（31.6%、6/19）を受けており、放射線療法の部位には主に脳、胸部病変、椎体が含まれた。
- すべての被験者の併用薬は、進行性 NSCLC の従来の治療と同様であり、本試験の結果に影響を及ぼすとは考えられなかった。
- 服薬状況は良好であった（94.7%、18/19）。

<u>最大耐量（MTD）の決定</u>

第 Ia 相の 1 名（400 mg 投与群に登録された 3 例目の被験者）で DLT 事象（CTCAE Grade3 の嘔吐、C1D27 に発現）が発現し、その後、SMC 会議（第 3 回 SMC 会議、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で議論し、治験実施計画書デザイン通り「3+3」用量漸増に切り替えが推奨され、3 名が 400 mg 投与群に引き続き登録され、6 名全員が DLT 観察を終了したが、新たな DLT 事象はみられなかった。

第 Ia 相の治験実施計画書では、450 mg の高用量まで増量を続けることとしていたが、他の SCC244 試験の PK データと合わせて、SMC 会議での議論の結果は以下のとおり。

Gumarontinib の用量が 25～400 mg の範囲内である場合、曝露量（C_{max}、AUC）は用量の増加に対応して増加したが、用量が 200 mg を超えると、体内での曝露量の増加幅は用量の増加よりも少なかった。投与量の継続的な増加を考慮すると、体内曝露量は大きく変化せず、安全性及び有効性のデータと合わせて、治験実施計画書に従った投与量を 400～450 mg に増量を続けることは推奨されないと判断された。そのため、本試験の第 Ia 相部分では最大耐量（MTD）に到達しなかった。

<u>生物学的等価線量（BED）及び RP2D の決定</u>

SCC244-101 試験の第 Ia 相の有効性データ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点、第 5 回 SMC 会議前）：治験薬投与を受けた 18 名のうち、2 名で PR が得られ、それぞれ 200 mg 群（被験者番号：01005、c-MetIHC3+）と 300 mg 投与群（被験者番号：02003、c-Met エクソン 14 スキッピング変異）の被験者であった。SD であった被験者は合計 4 名（200 mg 投与群 1 名、300 mg 投与群 1 名、400 mg 投与群 2 名）であり、200～400 mg の全投与群で腫瘍効果

	がみられ、有効性が期待できる曝露量に達していたことが示された。 SCC244-101 試験の第 Ia 相の安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点、第 5 回 SMC 会議前）：400 mg 投与群の DLT 評価可能な 6 名で 1 名の DLT（CTCAE Grade3 の嘔吐）が発現し、これは耐性用量であった。300 mg 投与群の DLT 評価可能 4 名では DLT はみられなかった。400 mg 投与群での有害事象件数の平均は 300 mg 投与群よりも多く、また Grade2 以上、Grade3 以上の治験薬に関連する有害事象の件数では、いずれも 400 mg 投与群の件数が 300 mg 投与群よりも多く、300 mg 投与群の安全性は 400 mg 投与群よりも優れていることが示された。 以上のことから、第 5 回 SMC 会議では、安全性、有効性、PK データを総合的に検討し、300 mg QD を第 Ib 相臨床試験の RP2D として推奨することを決定した。 SCC244-101 と SCC244-104 の 2 つの試験における計 29 名の被験者の PK データ解析結果から、25～400 mg QD の用量範囲内で、SCC244 の曝露は用量の増加とともに増加したが、患者数が少なく個人差が大きいためか、その増加は投与量の増加に比べ若干小さかった。定常蓄積率 R_{ac_AUC} の平均値は 1.3～5.93 の範囲であり、蓄積率 R_{ac_Cmax} の平均値は 1.1～5.4 の範囲であった。Gumarontinib の薬物動態学的特性には、明らかな投与量及び時間依存性はみられなかった。最低血中濃度（C_{min}）は、200～400 mg の定常状態の用量で 936.8～1996.7ng/mL の範囲であった。 Gumarontinib の目標有効濃度については、主にマウスモデル（ヒト肺癌 EBC-1 ヌードマウス皮下異種移植片）を用いた *in vivo* 抗腫瘍効果試験により、c-Met 阻害作用に基づく PK/PD モデルから予測された IC_{90}（90%CI）は、693 ng/mL（454～1058 ng/mL）であった。人体の母集団薬物動態モデルとの組み合わせにより、200 mg 及び 300 mg の用量において、定常状態のトラフ濃度（C_{min}）は 82%及び 91%の被験者で IC_{90}（693ng/mL）を上回ることがシミュレーションデータから示唆された。有効性の観点からは、モデル結果は 300 mg を R2PD として支持するものであった。 以上より、本試験では MTD が達成されなかったが、Gumarontinib の利用可能なすべての前臨床データ及び本パートにおける臨床安全性、有効性、PK データを勘案すると、300 mg QD が生物学的等価線量（BED）と考えられた。

	安全性試験結果 安全性解析は、SAS を対象として実施した。 薬物曝露 本試験では、進行性 NSCLC 患者 19 名が計画通り登録され、Gumarontinib の 100～400 mg が投与された。 治験薬曝露期間の中央値は 8.1 週間（0.3～49.3 週間）であった。 累積薬物曝露量の中央値は 22400.0 mg（400～82600 mg）であった。 実際の薬物曝露の用量強度の中央値は、300 mg/日（100～400 mg/日）であった。 試験治療期間中に発現した有害事象 試験治療期間中、19 名（100%）に有害事象が発現し、その発現率は軽度から中等度（CTCAE Grade1～2）が 47.4%（9/19）、CTCAE Grade3 以上が 52.6%（10/19）であった。 発現率が 20%以上の試験治療下で発現した有害事象は、器官別大分類及び基本語に従うと次のとおりであった。 各臨床検査値の異常は 78.9%（15/19）[主な有害事象は、抱合ビリルビン増加（42.1%、8/19）]、各神経系の有害事象は 78.9%（15/19）[主な有害事象は、頭痛及び浮動性めまい（36.8%、7/19）]、代謝及び栄養障害 73.7%（14/19）[主な有害事象、低アルブミン血症（52.6%、10/19）]、一般・全身障害及び投与部位の状態は 73.7%（14/19）[主な有害定事象、無力症及び末梢性浮腫（36.8%）、7/19）]、胃腸障害は 63.2%（12/19）[主な有害事象は、嘔吐と悪心（36.8%、7/19）]、呼吸器、胸郭及び縦隔障害は 52.6%（10/19）[主な有害事象は、呼吸困難（21.1%、4/19）]、血液及びリンパ系障害は 42.1%（8/19）[主な有害事象は、貧血（42.1%、8/19）]、筋骨格系及び結合組織障害 31.6%（6/19）[主な有害事象は、背部痛（21.1%、4/19）]、心臓障害は 31.6%（6/19）[主な有害事象は、上室性期外収縮（10.5%、2/19）]、皮膚及び皮下組織障害は 15.8%（3/19）[主な有害事象は、脱毛症（10.5%、2/19）]、神経系障害は 15.8%（3/19）[主な有害事象、不眠症（15.8%、3/19）]、腎及び尿路障害は 15.8%（3/19）[主な有害事象は、蛋白尿（10.5%、2/19）]、内分泌障害は 5.3%（1/19）[主な有害事象は、甲状腺機能低下症（5.3%、1/19）]、感染症及び寄生虫症は 5.3%（1/19）[主な有害事象は、上気道感染症（5.3%、1/19）]、眼障害は 5.3%（1/19）[主な有害事象は、眼瞼浮腫（5.3%、1/19）]であった。

	CTCAE Grade3 以上の有害事象の発現率は 52.6%（10/19）であり、器官別大分類の基本語に従ってまとめると、以下のとおりであった。 代謝及び栄養障害は 21.1%（4/19）[低カリウム血症（10.5%、2/19）、低カルシウム血症（5.3%、1/19）、低ナトリウム血症（5.3%、1/19）、食欲減退（5.3%、1/19）]、各臨床検査値の異常は 15.8%（3/19） [トリヨードサイロニン 5.3%（1/19）減少、リンパ球数 5.3%（1/19）減少、遊離トリヨードチロニン 5.3%（1/19）減少、サイロキシン 5.3%（1/19）減少、血中 ALP 増加 5.3%（1/19）]、一般・全身障害及び投与部位の状態 10.5%（2/19）[末梢性浮腫（5.3%、1/19）、浮腫（5.3%、1/19）それぞれ 1 名]、呼吸器、胸郭及び縦隔障害は 10.5%（2/19）[呼吸困難（5.3%、1/19）と呼吸不全（5.3%、1/19）をそれぞれ 1 名]、精神障害の事象は 5.3%（1/19）[不眠症 1 名、5.3%（1/19）]、胃腸障害の事象は 5.3%（1/19）[嘔吐 1 名、5.3%（1/19）]、血液及びリンパ系障害は事象は 5.3%（1/19）[貧血 1 名、5.3%（1/19）]、内分泌障害の事象は 5.3%（1/19）[甲状腺機能低下症 1 名、5.3%（1/19）]であった。 治験薬に関連する試験治療下で発現した有害事象 治験薬に関連する試験治療下で発現した有害事象の発現率は 94.7%（18/19）であり、そのほとんどは軽度から中等度（CTCAE Grade1～2）の有害事象（78.9%、15/19）で、その発現率は CTCAE Grade3 の事象は 15.8%（3/19）で、CTCAE Grade4 及び 5 の事象はなかった。 治験薬に関連する試験治療下で有害事象のうち、発現率が 10%以上の分類不能な有害事象は、複数の系統及び臓器に渡り、最も多いのは主に各神経系障害 63.2%（12/19）［浮動性めまい及び頭痛ともに 31.6%（6/19)］、一般・全身障害及び投与部位の状態は 57.9%（11/19）［末梢浮腫 36.8%（7/19)］、胃腸障害 52.6%（10/19）［嘔吐、悪心とも 31.6%（6/19)］、各臨床検査値の異常は 52.6%（10/19）［抱合型ビリルビン増加 26.3%（5/19)］であった。 治験薬に関連する CTCAE Grade3 の有害事象の発現率は 15.8%（3/19）で、主に末梢性浮腫、浮腫、低カルシウム血症、低カリウム血症、嘔吐、甲状腺機能低下症（いずれも 5.3%、1/19）であった。 <u>SAE</u> SAE の発現率は 26.3%（5/19）であった。Grade3 以上の SAE の発現率は 21.1%（4/19）であった。Grade3 の SAE の発現率が 10.5%（2/19）で、う

	ち浮腫が 200 mg 投与群の 1 名、食欲減退が 100 mg 投与群の 1 名に発現し、Grade4 の SAE 発現率は 5.3%（1/19）で、呼吸困難が 400 mg 投与群の 1 名に発現し、Grade5 の SAE 発現率は 5.3%（1/19）であり、100 mg 投与群の呼吸不全の 1 名であった。 治療下で発現した SAE は、器官別大分類以下の基本語、及び CTCAE の最高 Grade 別にまとめると、呼吸器、胸郭及び縦隔障害におけるすべての Grade の SAE が 15.8%（3/19）、一般・全身障害及び投与部位の状態におけるすべての Grade の SAE が 10.5%（2/19）、代謝及び栄養障害におけるすべての Grade の SAE が 5.3%（1/19）であり、SAE の発現率は神経系障害の全例で 5.3%（1/19）であった。 治験薬に関連した SAE の発現率は 5.3%（1/19）で、200 mg 投与群の浮腫 1 名であった。 死亡 本試験では、合計 11 名（57.9%、11/19）が死亡した。主な死因は、疾患進行 47.4%（9/19）、肺感染症 5.3%（1/19）、呼吸不全 5.3%（1/19）であった。 本試験では、死亡に至った治験薬に関連する有害事象は認められなかった。 用量制限毒性（DLT）の有害事象 合計 15 名が DLT 解析集団に含められ、投与中の DLT 事象の発現率は 6.7%（1/15）で、400 mg 投与群の CTCAE Grade3 の嘔吐 1 名であった。 治験薬の休薬及び中止に至る有害事象 治験薬に関連する試験治療下で発現した有害事象による治験薬の休薬（CTCAE Grade3 の浮腫）の発現率は 5.3%（1/19）であった。 治験薬に関連する試験治療下で発現した有害事象（浮腫）による治験薬の減量の発現率は 10.5%（2/19）であった。 なお、治験薬に関連する有害事象による治験薬の中止はなかった。 特別な懸念のある試験治療下で発現した有害事象 特別な懸念のある中枢神経系事象の発現率は 63.2%（12/19）[浮動性めまい 31.6%（6/16）、頭痛 31.6%（6/16）、感覚鈍麻 15.8%（3/19）、頭部不快感 10.5%%（2/19）、味覚障害 5.3%（1/19）、振戦 5.3%（1/19）]で、いずれも Grade3 以下であった。 臨床検査値の評価

	投与後、血液検査項目の 15.8%（3/19）で異常がみられ、CTCAE 3/4 Grade に達した。100 mg 投与群の 2 名と 300 mg 投与群の 1 名でリンパ球数の減少が認められた。 定期的な尿検査では、投与前後で尿蛋白（21.1%、4/19）と血尿（5.3%、1/19）に変化があったが、尿糖は投与前後で大きな変化は認められなかった。 治験薬に関連する有害事象及び臨床検査項目結果の解析によれば、肝毒性の発現率は 42.1%（8/19）、血液毒性の発現率は 10.5%（2/19）、腎機能不全の発現率は 21.1%（4/19）であり、すべて Grade3 未満であった。前臨床試験データ及び臨床試験責任医師によって確認された有害事象の解析結果を考慮すると、血液学及び臨床生化学的項目の変化の臨床的意義は限られていると考えられた。 バイタルサイン、身体的所見、その他安全性に関連する他の観察項目 21.1%（4/19）の被験者に投与された後、ベースラインから 100 bpm 以上かつ 25%を超える心拍数の増加が認められ、それぞれ 100 mg 投与群の 1 名、200 mg 投与群の 1 名、400 mg 投与群の 2 名であった。 ベースラインから 10%以上の体重減少が 2 名（10.5%、2/19）に認められ、いずれも 100 mg 投与群の 2 名であった。 その他のバイタルサインについて、体温及び血圧は、治験薬投与前後で全体的に有意な異常変化は認められなかった。 19 名のベースライン時の ECOG スコアは 1 であり、4 名（21.1%、4/19）で投与後の ECOG スコアは 2 となり、それぞれ 100 mg 投与群の 2 名と 400 mg 投与群の 2 名であった。2 名（10.5%、2/19）で投与後の ECOG スコアは 3 となり、それぞれ 100 mg 投与群の 1 名と 200 mg 投与群の 1 名であった。 投与期間を通して心機能項目に明らかな変化は認められなかった。 投与前後の各心電図パラメータの変化は基本的に同等であり、投与後に QTcF>500 msec は認められなかった。ベースラインに対して QTcF が 60 ms 以上増加したのは 1 名（100 mg 投与群）のみであった。PR 間隔が 200 msec を超え、またベースラインに対して 25%以上の増加はみられなかった。1 名（5.3%、1/19、400 mg 投与群）のみが QRS 間隔が 120 msec を超え、ベースラインに対しての増加が 25%を超えた。

	QTcF 異常に関連する心筋酵素の増加又は LVEF の減少は認められず、投与に関連する一貫した臨床的に重要な心臓事象はなかった。 心エコー図による LVEF の推移 投与期間中、投与後の最異常の心エコー図がベースライン期と比較して異常で臨床的に意味のある変化はみられなかった。 以上のことから、これらの進行性 NSCLC 患者における有害事象は予測可能であり、安全性特性は許容範囲内であった。 <u>薬物動態の結果</u> Gumarontinib は経口投与後速やかに吸収され、最高血漿中濃度 T_{max} までの時間の中央値は 0.47～2.98 h であった。100～400 mg の用量範囲では、Gumarontinib の曝露量は、単回投与及び連続投与後の用量の増加に伴い増加し、増加幅は投与量よりわずかに少ないが、これは被験者数が少なく個人間変動が大きいためであると考えられる。単回投与後の Gumarontinib の $t_{1/2}$ の平均値は 24.2～34.6 h、CL/F の平均値は 6.14～10.30 L/h の範囲であり、Gumarontinib は連続投与後 8 日目には定常状態に達し、定常状態における蓄積率 R_{ac_AUC} の平均値は 1.30～3.36 の範囲であり、蓄積率 R_{ac_Cmax} の平均値の範囲は 1.10~3.24 の範囲、定常状態の見かけのクリアランス速度 CL_{ss}/F 平均値は 4.52~11.03L/h の範囲であり、これは単回投与後の見かけのクリアランス速度に類似しており、連続投与後の Gumarontinib の見かけのクリアランス速度が投与には明らかな時間依存性がないことが示された。 <u>有効性結果</u> 登録された 19 名は、用量漸増を 100 mg から開始し、最大用量 400 mg まで検討した。登録時の c-Met の状態については選択基準にはなく、有効性を評価できた 17 名に基づくデータは以下の通りであった。 • 治験責任医師が確認した ORR は 11.8%（2/17、95%信頼区間 1.5～36.4）であった。 • 最初の RECIST 評価時に PR を達成した被験者は 2 名（11.8%、2/17）で、それぞれ 200 mg 投与群と 300 mg 投与群で各 1 名であり、いずれも奏効までの期間（TTR）は 57 日、奏効期間（DoR）はそれぞれ 285 日と 199 日であった。 • DCR（CR+PR+SD は 6 週間以上）は 35.3%（6/17、95%信頼区間 14.2-61.7）であった。 • ベースラインからの腫瘍標的病変の縮小がみられた被験者は 35.3%

	（6/17 名）であり、ベースラインからの腫瘍標的病変の縮小は 30%以上 11.8%（2/17 名）、50%以上 11.8%（2/17 名）であった。 • 無増悪生存期間（PFS）の中央値は 1.7 ヵ月（95% CI 1.31～3.58）で、PFS 患者の割合は 3 ヵ月で 35.3%、6 ヵ月で 17.7%であった。 • 有効性が評価された 17 名の OS 中央値は 11.9 ヵ月（95% CI 6.01～推定不能）であり、3 ヵ月で 94.1%、6 ヵ月で 82.4%、12 ヵ月で 45.3%、18 ヵ月と 24 ヵ月でいずれも 30.2%の被験者が生存していた。
結論	本試験では、19 名の進行性 NSCLC 患者が 4 つの投与群（100 mg、200 mg、300 mg、400 mg）で投与された。 400 mg 投与群では、DLT の評価が可能な 6 名で 1 名の DLT（CTCAE Grade3 の嘔吐）が発現し、本試験では MTD に達していない。 Gumarontinib のすべての利用可能な前臨床データと臨床安全性、有効性及び本試験における PK データを総合的に検討し、300 mg が生物学的有効量（BED）として確定し、300 mg が RP2D として決定した。 本試験の安全性データから、進行性 NSCLC 患者において発現したすべての有害事象は、作用機序に関連した予測可能な事象であり、そのほとんどは、休薬、治験薬の減量、積極的な対症療法によって有効に管理できることが示唆された。全体として、Gumarontinib は経口投与において安全かつ良好な忍容性を示した。 Gumarontinib は経口投与により速やかに吸収され、ピークに達するまでの時間は短かった。100～400 mg の範囲では、用量の増加に伴って曝露量が増加し、その増加幅は投与量の増加幅よりわずかに少ない。Gumarontinib は体内でゆっくりと消失し、見かけのクリアランス速度には明らかな時間依存性がなく、連続投与した後、8 日目には定常状態に達し、蓄積は比較的良好である。 本試験の有効性データから、Gumarontinib が進行性 NSCLC 患者に対して予備的な有効性を示し、c-Met 遺伝子との関連性が示唆されたが、本試験の被験者数は少なく、有効性を確認するにはさらなる検討が必要と考えた。
総括報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.3.2 第 Ib 相（進行状況：進行中）

SCC244-101 試験の第 Ib 相の治験実施計画書の要約は以下のとおりである。現時点で第 Ib 相は進行中のため試験結果は得られていないが、参考情報として治験方法に関する情報を記載する。

治験薬	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）
有効成分	Gumarontinib
治験課題名	進行性非小細胞肺癌患者における高度に選択的な c-Met 阻害剤である SCC244 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
治験実施計画書番号	SCC244-101
治験実施施設	中国本土、韓国、台湾、及び米国の 3～20 施設
開発相	Ia/Ib（第 Ib 相の試験方法のみ記載する）
治験期間	第 Ib 相（用量拡大期間）：スクリーニング期間（-28 日目～-1 日目）、連続投与期間（4 週間/サイクル、Q4W）、安全性追跡調査来院（最終投与～30 日後）及び生存期間追跡調査（安全性追跡調査来院後 3 ヵ月ごと、1 年間）。
目的	第 Ib 相 主要目的 1. c-Met の変化を有する進行性 NSCLC 患者において、RECIST Version1.1 に従って ORR を評価し、SYK 蛋白質の発現と SCC244 の有効性との相関関係を検討する。 副次的目的 1. 有効性の評価項目：DOR、DCR、TTR、PFS、1 年 OS 率 2. SCC244 の安全性と忍容性を評価する。 3. SCC244 とその代謝物の PK をさらに検討する。
治験方法	本試験は、進行性 NSCLC 患者における SCC244 の安全性、薬物動態、抗腫瘍活性を評価するための第 Ia/Ib 相であり、初めて人に投与する、非盲検、多施設の臨床試験である。 第 Ib 相用量拡大段階に登録された患者は、他のスクリーニング手順を開始する前に、c-MET の変化状態と SYK 蛋白質の発現を中央検査機関で確認するために、ホルマリン固定、パラフィン包埋された適格な腫瘍組

	織標本を提供することに同意する必要があり、被験者は SYK 蛋白質発現（IHC スコア 0～2 又は 3～6）に従ってコホート化され、第 Ib 相用量拡大段階では各コホートで、3 段階デザインにより、最初の段階で事前に定義された有効性基準を満たしたコホートは第 2 段階へ、第 2 段階で事前に定義された有効性基準を満たしたコホートは第 3 段階へとサンプルサイズが拡大された。 第 Ib 相の用量拡大段階では、全被験者から母集団薬物動態のための採血を実施する予定である。 MTD/BED が決定されると、NSCLC 患者を対象として、第 Ib 相試験を開始する。 • 第 Ib 相に登録された患者は、c-Met 変化を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者であり、以前に少なくとも 1 ラインの標準治療が無効（疾患進行）又は忍容できない有害事象がある。又は抗悪性腫瘍剤による治療歴がなく臨床的に化学療法や他の標的療法が不適当である NSCLC 患者、又は化学療法を拒否している患者である。 • 第 Ib 相用量拡大で、患者は SYK 蛋白質発現（IHC スコア 0～2 又は 3～6）に従ってコホート化され、各コホートで、3 段階デザインにより、最初の段階で事前に定義された有効性基準を満たしたコホートは第 2 段階へ、第 2 段階で事前に定義された有効性基準を満たしたコホートは第 3 段階へとサンプルサイズを拡大する。 登録された被験者に、経口投与（QD 又は BID）し、4 週間ごとに連日投与する。 投与期間中、有効性は腫瘍の奏効を放射線学的に検査（コンピュータ断層撮影（CT）又は磁気共鳴画像（MRI））し、腫瘍病変に対して固形がんの治療効果判定規準（RECIST）Version1.1 を用いて評価した。腫瘍の評価は、担当医師及び/又は治験実施施設の放射線科医によって約 8 週間ごとに行われた。 本試験では、安全性、用量漸増の決定、MTD 又は BED、第 Ib 相推奨用量、RP2D の決定及びその他の重要な試験の決定を検討する SMC を設置する。各 DL において、SMC は、入手可能なすべての PK 及び安全性データに基づいて、次の DL に登録する被験者数、増量、及び最も適切な投与頻度（1 日 1 回（QD）又は 1 日 2 回（BID））を決定する。ただし、治験依頼者が SMC に同意しない場合は、SMC の細則にその決定過程が記

	載される。SMC のメンバーには、少なくとも主要な治験責任医師、PK 専門家、医薬品安全性担当医師、メディカルモニターが含まれる。治験責任医師は、安全性追跡調査（SFUV）が終了するまで、すべての患者について安全性のモニタリングを継続する。
目標被験者数	第 Ib 相：RP2D 用量で約 90 名
主な選択基準	1. 18 歳以上の男性又は女性患者 2. 治験責任医師が判断した余命は 12 週間以上の患者 3. 組織学的又は細胞学的に確認された NSCLC の患者 4. 略（第 Ia 相の基準） 5. 第 Ib 相では、c-Met の変化を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者（治験実施医療機関の検査室又は中央検査機関によって決定された結果のいずれか）で、標準治療が無効又は再発したか、又は標準治療に耐容できない患者を登録する ● c-Met の変化は次のように定義される。 ・ c-Met 遺伝子増幅 GCN は 5 以上又は MET/CEP7 は 2 以上、リキッドバイオプシーによって確認された c-Met 遺伝子増幅 GCN は 5 以上の上記の患者も登録できる。 ・ 又は c-Met 蛋白質過剰発現は IHC2+以上となる。 ● 標準治療が無効又は再発、又は標準治療に対する不耐性は、次のように定義された。 ・ 以前に少なくとも一次標準療法が無効であった NSCLC 患者（疾患進行）又は耐えられない毒性のある患者。ネオアジュバント/アジュバント療法のみを受けた患者で、最終投与後 6 ヵ月以内に疾患が再発した患者は登録可能である。 ・ 又は抗悪性腫瘍剤による治療歴がなく臨床的に化学療法や他の標的療法が不適当である NSCLC 患者、又は化学療法を拒否している患者である。 6. 第 Ib 相の患者は、有効かつ適格な組織サンプル（新鮮な生検又は保存された腫瘍組織サンプルのいずれか、新鮮な生検サンプルの方がより推奨される）を提供しなければならないが、細針吸引及び細胞診サンプルは、スクリーニングに使用できない。 7. RECIST1.1 に従い、患者にはベースラインでスキャンで測定可能な

	標的病変が少なくとも 1 つある 8. 第 Ib 相では ECOG PS スコアは 0～1 である。 9. 以下の項目により、十分な臓器機能が確認されていること： • 絶対好中球数は 1.5×10^9/L 以上 • 過去 2 週間に輸血をせずにヘモグロビン（HB）は 9 g/dL 以上 • 血小板数は 75×10^9/L 以上 • 血清総ビリルビンは ULN 以下（患者に肝転移又はギルバート症候群がある場合は 3×ULN 以下） • AST、ALT、及び ALP はすべて 2.5×ULN 以下（患者に肝転移がある場合は 5×ULN 以下） • 血清クレアチニンは 1.5×ULN 以下、又はクレアチニンクリアランスは 50 mL/分以上（Cockroft-Gault 式に従って計算） 10. PT-INR は 1.5 以下、又は aPTT は 1.5×ULN 以下である。 11. NCI-CTCAE Version4.03 に従って、以前の治療、手術、又は放射線療法によって引き起こされた毒性は、脱毛症及び末梢神経障害の場合を除き、Grade1 以下に軽減されている必要がある。 12. 予定された来院、投与計画、臨床検査、及びその他の検査操作に従う意欲と能力を有すること。 13. 生殖能力のある男性及び女性は、投与期間中及び治験薬最終投与後 3 ヵ月間、非常に効果的な二重避妊法を使用することに同意すること。 14. 女性患者は、以下の基準を満たす場合、本試験に参加することができる。 • 生殖能力がない（すなわち、生物学的に妊娠する能力がない）、以下の女性を含む。 ・ 子宮摘出術を受けた ・ 両側卵巣摘出術を受けた ・ 両方の卵管を結紮する ・ 閉経後の女性である（閉経後 1 年以上） • 妊娠の可能性があり、スクリーニング時（治験薬初回投与前 7 日以内）に血清妊娠検査が陰性であり、試験参加前及び試験期間中、治験薬最終投与後 3 ヵ月まで十分な避妊をしている。適切な避妊とは、製品ラベル及び医師の指示に従って一貫して使用されている場合を以下のように定義した。

	・女性患者が試験に参加する前に、パートナーは不妊症であり、精管切除を受けており、女性患者の唯一の性的パートナーである。 ・故障率が 1%/年未満であることが証明されている子宮内避妊器具 ・コンドーム＋殺精子クリーム、フォーム、座薬、フィルム、子宮キャップ＋殺精子剤、又は男性用コンドーム＋子宮キャップと定義される二重バリア避妊である。
主な除外基準	1. 妊娠中（血清ヒト絨毛性ゴナドトロピン陽性）又は授乳中の女性 2. 治験薬の初回投与の 8 日前又は半減期の 5 日前のいずれか短い方に NSCLC に対する化学療法又は他の抗腫瘍療法を含む抗腫瘍療法を受けたことがある。 3. 以前に別の c-Met 阻害剤による治療歴がある。 4. SCC244 及び/又はその賦形剤に対する既知又は疑われる過敏症がある。 5. 初回投与前 2 週間以内に骨転移により緩和局所放射線療法を受けた場合、骨髄の照射面積が 30%を超えた場合又は広範囲の放射線療法を受けた場合には 4 週間以内である。 6. 他の悪性腫瘍の既往又は現在、腫瘍を合併している場合（過去 5 年間で効果的に制御されている非黒色腫皮膚癌、in situ 乳癌又は in situ 子宮頸癌、表在性膀胱癌を除く） 7. スクリーニング前 6 ヵ月以内に、Grade2 以上のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会の分類基準による）、不整脈、治療を必要とする伝導障害、心筋症、不安定狭心症又は制御不能を含む心機能障害又は臨床的に重大な心疾患があった高血圧等、心機能の低下又は臨床的に重要な心疾患がある。 8. QTcF は 460 ms を超え、又は先端捻転型心室頻拍の危険因子、低カリウム血症（血清カリウムは 3.0 mM 未満）又は QT 長症候群の家族歴がある。 9. スクリーニング前 6 ヵ月以内の脳卒中の既往歴がある。 10. 脳転移に関連する症状を有する未治療の脳転移のある被験者 11. 経口薬を飲み込むことができない、又は活動性の消化器疾患、又は治験責任医師の見解により SCC244 の投与及び吸収を妨げるような主

	要な消化器手術（活動性の潰瘍、制御不能な下痢、小腸切除等）がある。 12. 治験実施計画書の遵守に影響を与える臨床的に重要な疾患又は状態（例：膵炎、制御されていない糖尿病、活動性又は制御されていない感染症、薬物又はアルコール乱用、精神疾患）がある。 13. B 型肝炎ウイルス（HBV）の場合：血清 HBsAg 陽性及び HBV DNA は 1000 copy/mL 以上又は 200 IU/mL 以上、又は現地のより厳しい検査を参照する。C 型肝炎ウイルス（HCV）の場合：血清 HCV 抗体及び HCV RNA 陽性、既知の陽性 HIV 感染又はその他の活動性の全身性感染症がある。 14. 以下の薬物を中止することができない。 CYP3A4 の強力な阻害剤又は強力な誘導剤、セントジョーンズワート（Hypericum perforatum L.）及びセビルオレンジ等を含むハーブ／サプリメント、QT 間隔を延長する薬剤又は先端捻転型心室頻拍を引き起こす薬剤を治験薬初回使用の少なくとも 2 週間前に中止すること。クマリン系抗凝固剤（低分子ヘパリン可）を治験薬初回使用の 1 週間前までに中止すること。 15. 間質性肺疾患（ILD）、薬物誘発性 ILD、ステロイド療法を必要とする放射線肺炎等の病歴がある患者、又は臨床的に活動的な ILD を有する患者
治験薬、投与量、投与方法	治験薬：Gumarontinib（SCC244）、50 mg 錠 投与量及び投与レジメン： 第 Ib 相：300 mg QD の確立された RP2D 用量が使用される。 投与経路：空腹時に経口投与する。（食事の 2 時間以上前又は後に、約 250 mL の水とともに服用すること）。
対照薬に関する事項	該当せず。
評価基準	第 Ib 相 主要評価項目 1. RECIST Version1.1 に従って ORR を評価する。 副次評価項目 1. 有効性：DOR、DCR、TTR、PFS、1 年 OS 率 2. 安全性：NCI-CTCAE Version4.03 に従って評価された TEAE の発現

	率、発現件数、性質及び重症度、及び死亡例、初回投与から SFUV までの臨床検査値の変化、ECG 所見、バイタルサイン、ECOG PS スコア及び身体的所見の変化 3.SCC244 の PK パラメータ及び代謝物：C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、及び V_z/F
統計方法	第 Ib 相の各コホートは、サンプルサイズの推定に 3 段階のデザインを採用しており、基本的な仮定は次のとおりである。 • 帰無仮説：ORR は 10%以下であること • 対立仮説：ORR は 30%以上であること • 片側検定有意水準：0.10 • 検出力：90% 上記の仮定に基づき、各コホートは第 1 段階では評価可能な約 12 名を登録し、そのうち、特定のコホートで客観的奏効（確認済み+未確認）を達成した患者がいない場合、このコホートの登録を終了する。それ以外の場合は、登録を継続し、第 2 段階に移行し、約 18 名を追加し、約 30 名の評価可能な患者のうち、特定のコホートで 5 名以下の患者が客観的奏効（確認済み+未確認）を達成した場合、このコホートの登録を終了する。それ以外の場合は、登録を継続し、第 3 段階に移行し、約 10 名の新しい患者が追加登録された。最終的に合計約 40 名がこのコホートに登録された。3 段階デザインにおける各コホートのサンプルサイズは下表のとおりである。 <table><tr><th>コホート</th><th>第 1 段階のサンプルサイズ</th><th>第 2 段階のサンプルサイズ</th><th>第 3 段階のサンプルサイズ</th></tr><tr><td>1</td><td>≥ 1/12</td><td>≥ 6/30</td><td>≥ 8/40</td></tr><tr><td>2</td><td>≥ 1/12</td><td>≥ 6/30</td><td>≥ 8/40</td></tr><tr><td>計</td><td>24 例</td><td>60 名（2 つのコホートとも第 2 段階に入った場合）</td><td>80 名（2 つのコホートとも第 3 段階に入った場合）</td></tr></table> 要約すると、第 Ib 相で合計約 80 名を登録する必要があり、10%の脱落を考慮して、約 90 名を登録する予定である。 異なる観察時点で得られたすべての変数は、特定の時点の統計的説明が治験実施計画書で指定されていない限り、投与群に応じて統計的に記述される。一般に、記述的変数は、観察数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、Q1 値、Q3 値を用いて統計的に記述され、カテゴリー

	変数は、異なる頻度タイプと対応する解析セットに対するそれらのパーセンテージを用いて統計的に記述される。安全性解析は、SCC244 の DLT や有害事象、その他の安全性項目について実施し、投与量を増やす方法を決定する。本試験の最終的な解析は、投与期間中に収集された患者のデータに基づいて行われる。
試験結果	本治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。

2.7.6.4 試験番号：SCC244-102（進行状況：完了、CSR の種類：完全な報告書）

SCC244-102 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書（CSR）の要約は以下のとおりである。

治験薬	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）
有効成分	Gumarontinib（Gumarontinib/SCC244）
治験課題名	日本人の進行性固形腫瘍患者における SCC244 の安全性、忍容性、薬物動態を評価する第 I相臨床試験
公表文献	なし
治験期間	開始日（最初の被験者が同意書に署名した日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 終了日（最終検査を終了した日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
開発相	第 I 相
目的	主要目的 • DLT を含む進行性固形腫瘍の日本人患者における SCC244 の安全性を確認する。 • 日本人患者集団における SCC244 の PK 特性を評価する。 副次的目的 • 進行性固形腫瘍の日本人患者における SCC244 の予備的な有効性
治験方法	治験デザイン 日本人の進行性固形腫瘍患者における Gumarontinib の安全性、忍容性、PK 特性を評価する非盲検、標準 3+3 デザイン第 I 相用量漸増臨床試験である。中国で実施された SCC244-101 及び SCC244-104 から得られた治験データに基づき、この第 I 相試験では、用量漸増の開始用量は 200 mg QD、空腹時に経口投与とした。 この第 I 相試験の目的は、SCC244 の日本での更なる臨床試験に先立ち、日本の進行性固形腫瘍患者における、SCC244 の 200 mg QD 及び 300 mg QD（該当する場合）の DLT を含む SCC244 の安全性を確認し、PK 特性を評価することである。本試験の被験者は、28 日間の DLT 評価期間は入院とする。被験者者が治験薬投与の継続に同意した場合、延長投与期間中、評価スケジュールに従うこととした。 本治験実施計画書の選択基準と除外基準を満たした少なくとも 3 名の進行性固形腫瘍患者が試験に参加し、200 mg QD の投与を行い、評価された。各

	被験者は、DLT 評価期間（28 日間）内に安全性評価を終了し、DLT 評価期間中に計画総用量の 75%以上（毒性によるものを除く）の投与を受けなければ、DLT 評価の対象とならない。DLT 評価期間中に、不遵守又は、毒性とは関係のないその他の理由で未投与日が 7 日以上となった場合、他の患者を代替可能とする。DLT 評価期間中に最大 3 名が計画総用量の少なくとも 75%を投与され（有害事象による場合を除く）、DLT 評価期間中に安全性評価を終了し、これら 3 名のいずれにも DLT がみられなかった場合、現在の Gumarontinib の治験データに基づいて、SMC は、用量漸増段階で投与群の追加有無と被験者数を決定する。
患者数	予定の登録者数 各試験群につき日本人患者 3～6 名 実際の登録者数 合計 7 名が登録され、200 mg 投与群に 3 名、300 mg 投与群に 4 名であった。
主な選択基準	1. 同意説明文書を理解し、自由意思により署名できる患者。 2. 同意書に署名した日の年齢が 18～80 歳の男性又は女性の患者。ただし、被験者が 20 歳未満の場合は、被験者とその法定代理人の同意書を同時に取得し、当該被験者が 20 歳に達した時点で再度取得するものとする。 3. 組織学的又は細胞学的に診断された進行性固形腫瘍で、標準治療がない、又は標準治療が無効である患者。 4. ベースライン時に RECIST 1.1 に従って、測定可能又は非測定可能な標的病変を少なくとも 1 つ有している患者。 5. ECOG の PS スコアが 0-1 である。 6. 骨髄予備能、肝・腎臓の臓器機能が十分である。 • 絶対好中球数は 1.5×10^9/L 以上 • ヘモグロビンは 9 g/dL 以上 • 血小板数は 75×10^9/L 以上 • 血清総ビリルビンは≤ULN 以下 • AST、ALT、ALP はすべて 2.5×ULN 以下（患者に肝転移がある場合は 5×ULN 以下） • 血清クレアチニンは 1.5×ULN 以下又はクレアチニンクリアランスは 50 mL/分以上（Cockcroft-Gault 式を使用） • PT-INR は 1.5 以下又は aPTT は 1.5×ULN 以上

治験薬の仕様、ロット番号、用法・用量	治験薬： 医薬品名：Gumarontinib 錠／（Gumarontinib Tablet/SCC244） 剤形：錠剤 仕様：50 mg/錠 ロット番号/有効期限： B140A11802D：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 B140A31901D：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 B140A32001D：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 用法・用量：初回投与量は 200 mg QD で、SMC の決定により 300 mg QD に増量することができる。 投与経路：Gumarontinib は経口投与とし、空腹時に 250 mL の水で服用し、Gumarontinib の服用前後 2 時間以上絶食する必要がある。
対照薬に関する事項	本試験は単群試験であるため、該当せず。
投与期間	Gumarontinib は、疾患進行、忍容できない有害事象、同意書の撤回、治験責任医師による投与中止の決定、追跡不能、死亡又は試験終了（いずれか早い方）まで、投与サイクルとして 3 週間（最初のサイクルのみ 4 週間）で、1 日 1 回連日服用とした。
評価項目	主要評価項目 1. 連続投与の最初の 28 日以内に少なくとも 1 つの DLT を経験した被験者の数と割合、AE の発現率、期間、重症度、身体的所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図の変化。 2. SCC244 の薬物動態パラメータには、C_{max}、t_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、CL/F、V_z/F 及びそれらの代謝物が含まれるが、これらに限定されない。 副次評価項目 1. ORR、DOR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月 PFS 率
統計方法	一般的な方法 特に指定のない限り、本試験のデータは、以下の一般原則に従って記述統計に要約される。 連続データは、症例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値等の統計量を用いて記述的に要約される。

	分類されたデータは、頻度やパーセンテージ等の統計量を使用して記述的に要約され、必要に応じてパーセンテージの 95%信頼区間を示す。 本試験で欠落しているデータは補填されない。 すべての統計解析は、SAS 9.4（SAS Institute, Cary, North Carolina, USA）又はそれ以上のソフトウェアで実施される。 解析集団 最大の解析対象（full analysis set、FAS）集団 少なくとも 1 回の試験投与が記録されたすべての被験者が FAS 集団に含まれる。FAS は、本試験の有効性分析の主要な解析セットでである。 安全性解析集団（Safety Analysis Set、SAS）: 少なくとも 1 回の治験薬投与が記録されたすべての被験者が安全性解析集団に含まれる。 PK 解析集団 少なくとも 1 回の治験薬投与が記録され、かつ評価可能な PK データを有するすべての被験者である。PK 評価結果に重大な影響を与える治験実施計画書逸脱のある被験者は、PK 解析集団に含まれない。 統計解析方法 安全性解析で、DLT については、試験治療下で発現した AE 及び SAE の頻度と発現率、AE 及び SAE の期間、その重症度、治験薬との関連性について記述統計を行った。また、投与後の他の項目［身体的所見結果、臨床検査値、バイタルサイン、心電図（ECG）等］のベースラインからの変化についても記述統計が使用される。 有効性解析の副次評価項目である PFS については、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線をプロットし、生存期間中央値とその 95%信頼区間（CI）を示した。6 ヵ月 PFS 率については、Kaplan-Meier 法を用いて算出する ORR と DCR は、95%の正確な二項信頼区間として表される。 Gumarontinib の薬物動態解析について : Gumarontinib の血中濃度に関する記述統計は、計画した採血時間に従ってまとめ、集計する投与前のトラフ濃度（C_{trough}）は、Gumarontinib が定常状態に達する傾向があるかどうかを判断する定常状態評価のために分析し、平均トラフ濃度時間グラフ（線形及び半対数）及び個別トラフ濃度時間グラフ（線形及び半対数）にプロットする。また、データが許せば、本試験の薬物動態データ及び Haihe Biopharma Co., Ltd.（上海海和薬物研究開発股份有限公司）の他の試験における薬物動態分

	析データに対して、母集団の薬物動態（Population Pharmacokinetics、pop PK）解析を実施し、その解析結果は、総括報告書とは別に報告される。 代謝物同定（META ID）試験（ヒト血漿中 SCC244 代謝物同定試験）により、Gumarontinib はがん患者の血漿中に 95%以上分布し、各代謝物のピーク面積は原型の 5%未満であることが示された。米国食品医薬品局（FDA）のガイドライン「医薬品代謝物の産業安全性試験のためのガイダンス」によると、総薬物関連曝露（曲線下面積）の 10%以下を示す代謝物についてはさらなる試験を必要としないため、Gumarontinib の代謝物の PK 試験は必要はない。がん患者の血漿中の META ID の結果から、本臨床試験では Gumarontinib の代謝物の検討は必要なく、代謝物試験のための採血は行わなかった。
試験結果	<u>人口統計学情報とベースライン特性</u> 本試験は日本で実施し、200 mg 投与群 3 名、300 mg 投与群 4 名の計 7 名が登録され、それぞれの用量で治験薬が投与された。 7 名はすべて日本人であった。200 mg 投与群の性別は、男性 2 名、女性 1 名で、年齢の中央値は 56.0 歳（38～78 歳）であった。300 mg 投与群の性別は、男性 2 名、女性 2 名で、年齢の中央値は 61.0 歳（42～73 歳）であった。ベースラインの ECOG ステータスは、7 名でそれぞれ 0（3 名）又は 1（4 名）であった。 各被験者の癌種は、肺癌 3 名（200 mg 投与群 2 名、300 mg 投与群 1 名）、骨肉腫 1 名（200 mg 投与群）、食道癌、胸腺癌又は肛門管癌 1 名（3 名はすべて 300 mg 投与群）であった。ベースライン時の病期は、7 名全員が Stage IV であった。7 名のうち 4 名（200 mg 投与群 2 名、300 mg 投与群 2 名）がベースラインで 3 つ以上の転移があった。7 名全員が少なくとも 1 コースの全身抗腫瘍療法を受けたことがある。ほとんどの被験者（200 mg 投与群の 3 名と 300 mg 投与群の 4 名中の 2 名）は、以前に抗腫瘍放射線療法を受けていた。 <u>安全性の結果</u> 安全性解析は、安全性解析集団において行った。 薬物曝露 投与期間の中央値は、200 mg 投与群で 214.0 日、300 mg 投与群で 77.5 日であった。相対的な総投与量強度の中央値は、200 mg 投与群で 99.5%、300 mg 投与群で 100.0%であった。

	有害事象 DLT は、サイクル 1 の 28 日以内に評価された。200 mg 及び 300 mg の投与群では、28 日間の DLT 評価期間中に DLT 事象は報告されなかった。 7 名全員 TEAE が報告された。両投与群合計 7 名において、共通の TEAE（2 名患者以上に発現）は、悪心（5 名）、末梢性浮腫（4 名）、便秘（3 名）、血小板数減少（3 名）、貧血（2 名）、頭痛（2 名）、不眠（2 名）、がん疼痛（2 名）嘔吐（2 名）であった。300 mg 投与群の 4 名のうち、2 名が、CTCAE Grade3 以上の TEAE を報告し、1 名が 1 件の Grade4 の TEAE を報告し、2 名が Grade3 の TEAE を報告した。Grade4 の事象は白血球数減少、Grade3 の事象は貧血、発熱性好中球減少症、蜂巣炎、感染性肺炎、血小板数減少、低アルブミン血症で、それぞれ 1 名であった。 200 mg の投与群では、3 名のうち 2 名が TRAE を報告し、300 mg の投与群では、4 名全員が TRAE を報告した。両投与群の合計 7 名から報告された TRAE 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（1 名）、関節痛（1 名）、蜂巣炎（1 名）、便秘（1 名）、食欲減退（1 名）、皮膚乾燥（1 名）、低アルブミン血症（1 名）、低リン血症（1 名）、倦怠感（1 名）、発疹（1 名）嘔吐（1 名）であり、ほとんどが Grade1 又は 2 であった。Grade3 以上の TRAE は 300 mg 投与群の 1 名に報告され、Grade3 の貧血、蜂巣炎、低アルブミン血症であった。 本試験では、治験薬の中止に至った TEAE は報告されなかった。300 mg 投与群の 1 名が、治験薬に関連する有害事象（Grade2 の末梢性浮腫）により、減量された。有害事象による休薬は 200 mg 投与群の 1 名（末梢性浮腫及び嘔吐であり、いずれも治験薬に関連ありと報告された)、及び 300 mg 投与群の 1 名（末梢性浮腫、発熱、蜂巣炎、肺炎。蜂巣炎は治験薬に関連するものとして報告され、末梢性浮腫、発熱、及び肺炎を含む 3 つの他の事象は治験薬に関連ないものとして報告された）であった。 死亡、その他の SAE 及びその他の重大な有害事象 死亡例は報告されなかった。 合計 6 つの SAE（憩室炎、低酸素症、発熱性好中球減少症、肺炎（各 1 件)、蜂巣炎（2 件)）が 300 mg 投与群の 3 名で報告された。蜂巣炎の 1 件の SAE は治験薬に関連すると報告され、残りの 5 件の SAE は治験薬に関連しないと報告された。 両投与群の合計 7 名において、基本語別（2 名以上に発現）で報告された主

	な TRAE は、悪心（4 名）、血小板数減少（2 名）、頭痛（2 名）末梢性浮腫（2 名）であった。 主な Grade3 以上の TRAE は、Grade3 の低アルブミン血症（1 名）及び貧血（1 名）であり、いずれも 300 mg 投与群の同一被験者 1 名に発現した。 PK 結果 PK 解析は、PK 解析集団において行った。 日本人がん患者に単回及び反復経口投与した後、Gumarontinib は速やかに吸収され、T_{max} の中央値は 1.93～2.97 時間であった。定常状態では、平均 C_{max} は 3905.0 ng/mL（200 mg）及び 3838.0 ng/mL（300 mg）であった。AUC_{0-24} の平均値は、58725.5 ng･h/mL（200 mg）及び 61874.3 ng･h/mL（300 mg）であった。200 mg と 300 mg の投与量間でオーバーラップがみられたが、これはおそらく被験者間のばらつきが大きく、被験者数が少ないためと考えられる。定常状態は、反復投与後の Gumarontinib 曝露の 8 日目までに達した。平均蓄積率 R_{ac_AUC} は 1.89～2.34、平均蓄積率 R_{ac_Cmax} は 1.69～1.99 であった。 <u>有効性の結果</u> 服薬状況 すべての患者の服薬状況は良好であった。7 名のうち 6 名は、相対的な投与強度が 96%以上であった。被験者番号：01011 の相対的投与強度は 63.7%であり、投与量の減少は有害事象による休薬によるものであった。 有効性解析 有効性の解析は、FAS において行った。 BOR、ORR、DCR 治験薬を投与された 7 名全員が、治験責任医師により評価された評価可能な奏効の解析集団に含まれた。このうち、200 mg 投与群の 1 名が PR を確認し、3 名（200 mg 投与群 1 名、300 mg 投与群 2 名）が SD が 4 ヵ月であった。200 mg 群の ORR は 33.3%（95% CI : 0.8%～90.6%）、DCR は 66.7%（95% CI：9.4%～99.2%）、300 mg 群の DCR は 50%（95% CI：6.8%～93.2%）であった。 ベースラインに基づく標的病変の放射線学的変化 両投与群とも、3 名（42.9%）に標的病変のサイズは縮小した。 奏効の期間 奏効が確認された 1 名では、DoR は 161 日であった。 奏効までの時間

	奏効が確認された 1 名では、TTR は 51 日であった。 無増悪生存期間 FAS の 7 名全員が、試験終了時に進行していた。FAS に含まれる 7 名全員の中で、PFS の中央値は 4.2 ヵ月（95% CI : 0.39～6.93）であり、6 ヵ月時点で無増悪で生存している患者の推定割合は 28.6%（95% CI : 4.1～61.2）であった。
結論	日本人の固形癌患者計 7 名を対象とした第 I 相試験では、Gumarontinib 単剤 200 mg と 300 mg の 2 つの投与量が検討された。その結果は以下の通りである。 • いずれの投与量においても、DLT は報告されなかった。 • 日本人患者では、単剤の Gumarontinib 200 mg 及び 300 mg QD は忍容性があり、制御可能である。投与群全体で報告された TRAE 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（1 名）、関節痛（1 名）、蜂巣炎（1 患者）であった。便秘（1 名）、食欲減退（1 名）、皮膚乾燥 (1 名)、低アルブミン血症 (1 名)、低リン血症 (1 名)、倦怠感（1 名）、発疹（1 名）、嘔吐（1 名）、そのほとんどは Grade1 又は 2 として報告された。Grade3 以上の治験薬に関連した TEAE が 300 mg 投与群の 1 名で報告され、Grade3 の貧血、蜂巣炎、低アルブミン血症であった。300 mg の投与群では、1 名で治験薬に関連した SAE の報告があり、Grade3 の蜂巣炎であった。これらの有害事象のほとんどは、薬物療法を行うことなく回復させることが可能であった。投与期間中に死亡は報告されなかった。 • 日本人のがん患者に単回及び連続経口投与したところ、Gumarontinib は速やかに吸収され、T_{max} 中央値は 1.93～2.97 時間であった。Gumarontinib に対する定常状態の曝露量（C_{max} 及び AUC）は 300 mg 投与で 200 mg 投与よりわずかに高く、曝露量に重なりがみられたことは被験者間の変動が大きいこととサンプルサイズが小さいことによると考えられる。Gumarontinib は 8 日目に定常状態に達し、平均 $R_{ac\text{-}AUC}$ 及び $R_{ac\text{-}Cmax}$ はそれぞれ 1.89～2.34 及び 1.69～1.99 であった。popPK モデルから、日本人がん患者における Gumarontinib の曝露量は、SCC244-101、SCC244-104 及び SCC244-108 試験で中国人がん患者に認められた曝露量と同様であると考えられた。

	• 全 7 名のうち、200 mg 群の 1 名が最高の全体的な腫瘍奏効、すなわち PR が確認され、DoR が 161 日であった。3 名（200 mg 群で 1 名、300 mg 群で 2 名）で SD であり、SD は 4 ヵ月以上持続した。全体として、7 名のうち 3 名（42.9%）で標的病変の縮小がみられた。 • 全体として、安全性/忍容性及び PK データに基づいて、Gumarontinib 300 mg QD の第Ⅱ相単剤試験の推奨用量は日本でも適用可能であると考えられる。
総括報告書作成日	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

2.7.6.5 試験番号：SCC244-108

2.7.6.5.1 第 Ib 相：（進行状況：進行中）

SCC244-108 試験の第 Ib 相の治験実施計画書の要約は以下のとおりである（第 II 相のみの項目は記載していない）。第 Ib 相は進行中であり、現時点で試験の結果は得られていないが、参考情報として治験方法に関する情報を記載する。

治験薬	Gumarontinib（SCC244/Gumarontinib）	
治験課題名	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	
治験実施計画書番号	SCC244-108	
開発相	第 Ib /II 相	
国・地域	グローバル	
治験責任医師	陸 舜	
患者数	第 Ib 相（中国のみ）：約 90 名	
対象	第 Ib 相試験の対象集団（中国のみ）： 第 Ib 相試験には、局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（NSCLC、Stage IIIb、IIIc、又は IV）[肺の肉腫様癌（PSC）を含む]の約 90 名の患者が登録され、以下の MET 変化の少なくとも 1 つがある。（治験実施医療機関又は中央検査機関によって診断された）： • *MET* 遺伝子エクソン 14（*MET*ex14）スキッピング変異を有し、以前に MET 阻害剤で治療されたことがある、又は • *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有し、以前に 3 次以降の全身抗腫瘍療法を受けたが、MET 阻害剤は含まれない、又は • *MET* 増幅（GCN は 4 以上又は *MET*/CET7 は 2 以上）、又は • MET 蛋白質の過剰発現（IHC 2+）。 安全な導入期間の集団（米国のみ） 第 Ib 相又は第 II 相の選択基準に合致し、除外基準に該当しない被験者が 6 名以上	
目的と評価項目	第 Ib 相	
	主要目的：	副次的目的：

	1. 肺の肉腫様癌を含む局所進行性及び転移性非小細胞肺癌患者における Gumarontinib の忍容性と安全性を評価する。	1. MET 変化を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者における Gumarontinib の予備的有効性 2. Gumarontinib の母集団薬物動態特性の評価
	主要評価項目： 1. 忍容性と安全性：有害事象（AE）の発現率、期間、重症度、身体的所見の変化、臨床検査値、バイタルサイン、及び心電図（ECG）の変化	副次評価項目： 1. 治験責任医師によって評価された客観的奏効率（ORR）、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 率及び全生存期間（OS）
試験デザイン	本試験は、非盲検の多国籍多施設共同の第 Ib/II 相臨床試験であり、MET 変異を有する NSCLC 患者における第 Ib 相試験と、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC（第 IIIb、第 IIIc 又は第 IV 相）患者における第 II 相試験の 2 段階とした。 Gumarontinib 錠の投与方法は、経口投与で、21 日間の投与サイクルで 1 日 1 回投与（QD）とし、疾患進行、忍容できない有害事象、被験者による同意の撤回、その他投与中止の基準を満たすまで投与を継続する。異なる投与サイクル間で投与を中断する必要はない。投与期間中は、主治医の指示に従って治験薬を服用する。Gumarontinib 投与前 2 時間以上、投与後 1 時間以上の絶食が必要である。この間、水を飲むことは許容される。PK 採血を行わない日には、Gumarontinib を可能な限り毎朝/毎晩同じ時刻に服用する。服薬を忘れた場合（すなわち、その日の投与予定時刻から 12 時間以内に Gumarontinib を服用しなかった場合）、用量を補う必要はなく、翌日通常通りに服用する。 第 Ib 相試験（中国のみ） この第 Ib 相試験の対象は、局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌（Stage IIIb、IIIc、又は IV、肺の肉腫様癌を含む）の患者であり、以下の MET 変化の少なくとも 1 つを有する（実施医療機関又は中央検査で診断された）： • *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有し、MET 阻害剤の前治療を受けた	

	• *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有し、以前に 3 次以降の全身抗腫瘍療法を受けたが、MET 阻害剤は含まれない • *MET* 増幅（GCN は 4 以上又は *MET*/CET7 は 2 以上） • MET 蛋白質の過剰発現（IHC 2+） 第 Ib 相試験では、Gumarontinib の最新の治験データを統合して MTD 又は第 II 相推奨投与量（RP2D）を確認し、MTD 又は RP2D が確認された後に、第 II 相試験を開始する。第 Ib 相試験では、特定の NSCLC サブ群における Gumarontinib の忍容性、安全性、予備的有効性及び薬物動態特性をさらに検討する。この試験には約 90 名が登録される予定である。 Safety run-in（米国のみ） さまざまな民族群における Gumarontinib の曝露の可能性を評価するために、Gumarontinib 300 mg の用量での safety run-in 試験を米国の患者で実施するが、中国やその他の国においても 300 mg 投与群に継続的に登録する予定である。第 Ib 相又は第 II 相への参加のため、選択・除外要件を満たす少なくとも 6 名の米国の患者が登録される。300 mg の最初の 6 名が DLT 評価を完了し、DLT 評価可能な 6 名の被験者のうち DLT が 1 名以下の場合、第 II 相への登録を続けて行うことができる。300 mg の 6 名中 1 名以上で DLT がみられた場合、200 mg で検討を行う。また、安全性、PK、有効性の評価に基づき、300 mg と同様の DLT 評価基準を使用して 400 mg を評価することができる。400 mg の 6 名中 2 名以上で DLT がみられた場合、400 mg は不耐容とみなし、本試験で 400 mg の投与は行わない。400 mg を投与し、DLT を評価した 6 名で DLT が 1 名以下にみられた場合、進行中の SCC244 試験から入手可能なすべての安全性、PK 及び有効性データの完全な審査を実施する。この審査に基づいて最終的な RP2D を決定し、グローバルのすべての治験実施施設で第 II 相試験の事前に定めた被験者数に達するまで登録が継続される。 DLT の評価可能な被験者は、投与の最初の 21 日間に DLT がみられた被験者、又は指示用量の 80%以上（すなわち、Gumarontinib 投与 21 日間のうち 17 日間以上）の投与を受けた被験者とした。また、DLT は以下のとおり定義した。 DLT は、DLT 評価期間で、疾患進行、併用疾患、併用薬に関連しない、以下の基準（CTCAE5.0 による評価）のいずれかを満たし、治験責任医師及び/又は治験依頼者によって評価され、少なくとも治験薬と関連する可能性の

	ある AE 又は臨床検査値異常と定義した。DLT 評価期間は、最初のサイクルの 1 日目～21 日目まで（合計 21 日間）である。 血液学毒性 • CTCAE Grade4 の好中球減少症（絶対好中球数は 0.5×10^9/L 未満） • CTCAE Grade4 の血小板減少症（血小板数は 25×10^9 /L 未満） • CTCAE Grade3 の血小板減少を伴う臨床的に重要な出血傾向（血小板数は 50×10^9 /L 未満） • CTCAE Grade3 以上の発熱性好中球減少症（ANC は 1.0×10^9/L 未満、単回体温 38.3 ℃以上又は 38 ℃以上が 1 時間以上続く） 非血液毒性、CTCAE Grade3 以上*。また、以下の場合は DLT と判定する • 肝トランスアミナーゼ（ALT 又は AST）の増加が ULN の 3 倍を超える、及び総ビリルビンの増加は 2×ULN を超える、胆汁うっ滞又はその他の説明の証拠（例：ウイルス性肝炎、進行性肝疾患）がない。 • 肝トランスアミナーゼ（AST 又は ALT）の増加が 8×ULN を超える、又は総ビリルビンは 5×ULN を超える。 • CTCAE Grade4 の嘔吐、下痢、便秘（期間に関係なく） • CTCAE Grade4 の電解質異常（期間に関係なく） • CTCAE Grade3 の電解質異常（入院を要する） • CTCAE Grade2 の肺炎、7 日以上続くか、同じ投与サイクル内で再発 その他の有害事象： • 基礎疾患又は外因性原因に起因することが明らかでない死亡例 • 疾患進行、併用疾患、併用薬に関連しない治験薬の中止を必要とする有害事象 • 治験責任医師及び/又は治験依頼者が DLT と判断し、臨床的に重要かつ/又は忍容性のある Grade の高い有害事象 * 以下の CTCAE Grade3 の有害事象又は臨床検査値異常は DLT とはみなさない： • 適切な支持療法により 3 日以内に Grade 2 まで回復した悪心/嘔吐、下痢及び便秘 • 適切な支持療法後 7 日未満の疲労 • 適切な支持療法後 7 日未満の頭痛 • 上記の DLT 基準に規定されなかった臨床的意義のない臨床検査値の異常は DLT とはみなさない（例：膵炎の症状や臨床症状を伴わない

	Grade 3 の血清アミラーゼ又はリパーゼの増加） 臨床的な異常がない場合、DLT と判断する前に、重要な臨床検査値異常を確認するために、繰り返し臨床検査を実施する必要がある。ただし、臨床的後遺症や臨床的意義のない孤立した検査所見の Grade の高い異常は、DLT とはみなさない。 第 Ib 相試験と第 II 相試験は同時に被験者登録を行い、第 II 相試験の登録終了後は、予定登録数が終了するまで第 Ib 相試験に登録が継続される予定である。
用量の決定と調整	安全性、PK 及び予備的有効性データに基づき、第 II 相推奨投与量（PR2D）は Gumarontinib 300 mg を 1 日 1 回投与することに設定した。 NSCLC に対する FIH 試験である SCC244-101 試験では、19 名に 4 用量（100、200、300、400 mg）を投与した。その結果、Gumarontinib の投与は忍容性が高く、有害事象は管理可能であった。主な有害事象は Grade1～2 の頭痛、嘔吐、悪心、末梢性浮腫、回転性めまい、食欲低下、ビリルビン増加、ALT 増加であった。400 mg の投与量では 1 名に DLT が発現したが（CTCAE Grade3 の嘔吐）、 他の投与量では DLT はみられず、MTD は確認されなかった。200 mg QD 及び 300 mg QD は推奨用量として、さらに臨床的に検討する。 また、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日現在、SCC244-108 試験において *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 36 名に Gumarontinib を投与した。 • 300 mg が投与された 28 名中 22 名が投与継続中であり、評価可能な 15 名中 7 名に PR がみられ（4 名は PR が確認され、3 名は確認待ちで投与継続中）、予備的 ORR=46.7%であった。 • 200 mg が投与された 8 名中 2 名が PR と評価され、BOR が SD であった 1 名は 300 mg に増量して 6 週間後に PR と評価され、予備的 ORR は 37.5%であった。 ヒト PK データでは、腫瘍患者において Gumarontinib の単回及び連続経口投与後の吸収が比較的速く、T_{max} 時間の中央値は 2～3 h であった。Gumarontinib の全身曝露量（C_{max}、AUC_{0-24h}）は、25～400 mg の用量範囲で単回及び連続投与後、用量の増加に伴い増加した。Gumarontinib への曝露割合は、個人差及び用量増加による吸収飽和の可能性に起因して、単回投与

	と連続投与の用量比の結果から示されるとおり、用量増加により徐々に減少した。平均 $t_{1/2}$ が 28.7 時間であることから、Gumarontinib は 1 日 1 回の投与に適していると考えた。定常状態は連日投与から約 8 日後に到達し、定常状態到達後はそれ以上の蓄積は認められなかった。 以上のことから、Gumarontinib 300 mg QD の経口投与は、良好な忍容性と有効性を示し、200 mg QD と比較して高い全身曝露と優れた有効性をもたらすことから、本試験では 300 mg QD を RP2D として選択した。
選択基準	本試験に登録される患者は、以下の基準をすべて満たす必要がある。 1. 同意説明文書（ICF）を理解し、自由意思で自発的に同意署名できる。 2. 18 歳以上の男性又は女性の患者（実施国地元の法定成年年齢が 18 歳を超えている場合は、その地元の規制に従って成年年齢に達していること） 3. 組織学的又は細胞学的に診断された非小細胞肺癌（肺の肉腫様癌を含む）。 4. 腫瘍ステージ Stage：IIIb/IIIc/IV（AJCC 第 8 版）、IIIb 又は IIIc の患者は、完全に切除できない病変又は根治的放射線療法及び化学療法が必要である。 5. 第 Ib 相では、患者は以下の MET 変異の少なくとも 1 つを有している（治験実施医療機関又は中央検査機関の検査結果） • *MET* エクソン 14 スキッピング変異を有し、以前に MET 阻害剤で治療されたことがある • *MET* エクソン 14 スキッピング変異を有し、以前に 3 次以降の全身抗腫瘍療法を受けたが、MET 阻害剤は含まれない • *MET* 増幅（GCN は 4 以上又は *MET*/CET7 は 2 以上） • MET 蛋白質の過剰発現（IHC 2+） 6. 省略（第 II 相のみの項目） 7. 腫瘍組織検体が入手可能であること。（新鮮な生検又は保存された腫瘍組織サンプルのいずれか）。治験実施医療機関の検査地元実験室での MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の検出の結果に基づいて登録された第 II 相試験の患者（Safety run-in では不要安全な導入期間は必要ない）は、C2D1 の前に腫瘍組織サンプルを提供しなければならない。治験実施医療機関での検査結果が要件を満たしている場合、第 Ib 相の患者は中央検査機関での確認を免除される可能性がある。

	8. 省略（第 II 相試験のみの項目） 9. 省略（第 II 相試験のみの項目） 10. ECOG PS スコアは 0～1 である。 11. 骨髄、肝臓、腎臓の臓器が十分な機能を備えること。 • 絶対好中球数は 1.5×10^9/L 以上 • ヘモグロビンは 9 g/dL 以上である。 • 血小板数は 75×10^9/L 以上 • 血清総ビリルビンは正常上限（ULN）以下（ギルバート症候群の場合は 3×ULN 以下） • AST 及び ALT の両方が 2.5×ULN 以下（患者に肝転移がある場合は 5×ULN 以下） • クレアチニンクリアランスは 50 mL/min（計算値*又は測定値**）以上である。 *クレアチニンクリアランス（Ccr）の計算値は、Cockcroft-Gault 式を使用して適格性を判断する必要がある。 男性の Ccr（mL/mim）＝体重（kg）×（140-年齢）/［72×クレアチニン（mg/dL)］ 女性の Ccr（mL/min）＝男性 Ccr×0.85 **測定値 12. プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）は 1.3 未満（抗凝固剤を使用している場合は<3.0）である。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は除外する。 1. EGFR 感受性変異、ALK 再配列、ROS1 再配列、BRAF 変異又は NTRK 融合で、標的薬に感受性のある患者。 2. 脳転移に関連する症状があり、神経学的に不安定な CNS 転移を有する方、又は CNS 疾患をコントロールにステロイドの増量が必要な方（注：中枢神経系転移が管理制御されている患者も、本試験に参加可能である。本試験に参加する前に、放射線治療が終了していること、又は CNS 腫瘍の転移に対する外科的治療後 2 週間以上経過していること。患者は神経学的に安定している必要があり、臨床検査で新たな神経障害が確認されておらず、CNS 画像で新たな問題が確認されていない。患者が CNS 転移を治療するためにステロイドを必要とする場合、試験登録の少なくとも 2 週間前から 3 ヵ月以上ステロイドによる安定した治療

	を受けており、デキサメタゾン 4 mg QD 又は同等の他のステロイドを超えてないこと)。 3. 以前に別の MET 阻害剤を投与されたことがある（第 Ib 相試験の患者を除く)。 4. 以前又は現在、NSCLC 以外の他の原発性悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌、in situ 乳癌、in situ 子宮頸癌、表在性膀胱癌、又は過去 5 年以内に管理効果的に制御され、疾患の再発の証拠がない癌を除く） 5. 以下のいずれかを満たす、循環器系の臨床的に重要な疾患 • 心機能は NYHA クラス III 以上のうっ血性心不全 • 過去又は現在の制御されなかった重度の臨床的に重大な不整脈 • 初回投与前 6 ヵ月以内に、急性心筋梗塞、重度又は不安定狭心症、冠動脈又は末梢動脈のバイパス手術がある。 • 左室駆出率（LVEF）は 50%未満 • スクリーニング期間中に実施された ECG 検査においては、QTcF> 460 msec。 • 先天性 QT 延長症候群、又は先端捻転型心室頻拍（TdP）の既往歴、又は突然死の原因不明の家族歴がある方 • 制御されなかったコントロール不良な高血圧(標準化された降圧薬治療後の収縮期血圧≥140 mmHg 及び/又は拡張期血圧≥90 mmHg として定義) 6. 投与開始時に、既往の抗悪性腫瘍療法に関連する毒性（脱毛症及び CTCAE Grade2 の末梢神経毒性を除く）が、CTCAE Grade1 以下まで回復していない。 7. 後天性免疫不全症候群（AIDS）の病歴を持つ既知の HIV 感染、過去 12 ヵ月以内の日和見感染、活動性の B 型及び C 型肝炎を有する患者。検査結果が以下の条件のいずれかを満たす患者は、本試験に登録できない。 • 中国と日本の患者については、HIV 抗体陽性が確認され、米国の患者については、HIV の病歴はあるが AIDS 又は AIDS 関連の日和見感染症の病歴がない患者は登録可能である。 • 血清 HBsAg 陽性及び HBV DNA は 200 IU/mL 又は 1000 copy/ mL を超える。

	– 日本人患者の場合、HBsAg（抗原）陰性で HBsAb 又は HBcAb 陽性の、HBV DNA が 200 IU/mL 又は 1000 copy/ mL 未満の患者は登録できる。 • 血清 HCV 抗体及び HCV RNA は陽性である。 8. 本試験の初回投与から 4 週間未満又は 5 半減期未満（いずれか短い方）の抗がん剤治療（化学療法、分子標的治療、生物学的製剤治療、ホルモン療法、肺癌を適応とする漢方薬、その他治験薬を含む）を投与された方 9. 本治験薬初回投与前 4 週間以内に根治的放射線治療（25%以上の骨髄放射線治療を含む）、又は 2 週間以内に骨転移に対する局所緩和放射線療法を受けた方 10. 治験薬の初回投与前 28 日以内に大手術又は重大な外傷を受けた方 11. 試験期間中、併用禁止の薬物療法（CYP3A4 酵素の明確に強力な阻害剤又は誘導剤（プロトコール［付録 6)］)、及びセントジョーンズワート［Hypericum perforatum］やセビリアオレンジ等を含む生薬・サプリメントは避けるべき])、QTc 間隔の延長を引き起こす可能性があり、トルサード・ド・ポアント（先端捻転心室頻拍）の原因となるリスクがあることがわかっている薬剤との治療が中断できない（抗不整脈薬等）患者。さらに、CYP2C8 及び/又は CYP2C9 の強力な阻害剤（プロトコール付録 6）及びトランスポーター基質又は阻害剤（プロトコール付録 7）を投与しなければならない患者は、safety run-in（安全性導入試験）には登録できないから除外される。 12. 臓器移植患者、向精神薬乱用、アルコール又は薬物乱用歴等、治験責任医師の見解により、不安定な疾患又は病状があり、安全性又は試験の遵守に影響を与える可能性がある患者 13. 重篤な感染症、糖尿病、心血管疾患、肺疾患等、治験責任医師の見解により、試験の結果に影響を及ぼす可能性のある重篤で制御不能な併用病状のある患者。 14. 間質性肺疾患（ILD）、薬剤性 ILD、ステロイド療法を必要とする放射線肺炎の既往歴、又は臨床的に活動的な ILD を示す証拠がある患者。 15. 妊娠中又は授乳中の女性患者。妊娠とは、受胎から妊娠終了までの女性の状態と定義しされており、血液ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査が陽性（>5 mIU/mL）であることによって確認できる。授乳中の女性

	は、授乳を中断した場合は本試験に参加できるが、試験投与中及び投与後に母乳育児を再開することはできない。 16. 生殖能力のある男性又は妊娠の可能性がある女性（WOCBP、定義についてはプロトコール付録 3 を参照）は、試験期間中、試験終了後 6 ヵ月まで、非常に効果的な避妊方法（効果的な避妊手段についてはプロトコール付録 3 を参照）の使用を受け入れない患者。
治験薬、用量、投与方法、投与経路、及び投与期間	治験薬：Gumarontinib（SCC244）、50 mg 錠 投与量及び投与スケジュール： 第 Ib 相及び第 II 相：開始用量 300 mg を 21 日間の治療サイクルで連日連続 QD 投与する。 投与経路：グマロンチニブは経口投与する。すべての患者において、グマロンチニブは空腹時（グマロンチニブ服用前 2 時間以上、服用後 1 時間以上の絶食）に投与するが、水を飲むことは許容される。
統計方法	安全性の評価基準 NCI-CTCAE Version 5 を使用して、標準的な安全性モニタリングとグレーディングをする。 有効性解析 第 Ib 相試験では、ORR、DOR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月 PFS 率、OS の有効性データを記載し、要約する。 解析対象集団 安全性解析対象集団（SAS）には、Gumarontinib が少なくとも 1 回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。 PK 解析対象集団には、Gumarontinib が少なくとも 1 回投与され、評価可能な Gumarontinib の血漿データを少なくとも 1 つ有する患者を含める。試験データに影響を与える重大な治験試験実施計画書の逸脱がみられた場合、又は重要な投与情報が欠落した場合を除き、そのようなすべての患者は PK について評価される。試験手順プロセスの変更は PK データの品質に影響を与える可能性があり、これは「PK 関連の治験試験実施計画書の逸脱」と見なされる。これには、不正確な生物解析結果を招くサンプリングプロセスエラー及び/又は PK サンプリング当日の不正確な用量等が含まれる。 以下の解析対象集団は、有効性解析に使用される。 第 Ib 相：

	最大の解析対象集団（完全な解析対象集団）（FAS）には、投与されたすべての患者が含まれる（安全性解析セットと同じ） 有効性解析セットには、ベースラインの腫瘍評価が可能で、RP2D の投与量で投与され、治験依頼者によって指定された中央検査機関実験室によって *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認されたすべての NSCLC 患者（safety run-in 安全な導入期間の患者も含む）が含まれる サンプルサイズの決定 第 Ib 相（中国のみ）： 約 90 名の患者が登録される予定である。このサンプルサイズについての考慮事項は、探索的性質のみに基づいており、統計的仮定に基づくものではない。
試験結果	本治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。

2.7.6.5.2 第 II 相（進行状況：進行中、CSR の種類：完全な報告書）

SCC244-108 試験の第 II 相の治験総括報告書（CSR）の要約は以下のとおりである。第 II 相の登録期限は 2021 年 4 月 28 日、データカットオフ日は 2022 年 4 月 28 日である。

治験薬名	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）
医薬品有効成分	Gumarontinib（Gumarontinib/SCC244）
治験課題名	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
治験責任医師	陸舜 教授
治験実施施設	上海市胸科病院
治験実施施設（II 相）	合計 42 治験実施施設（中国で 31 施設、日本で 11 施設）
公表文献	Gumarontinib in patients with non-small-cell lung cancer harbouring *MET* exon 14 skipping mutations: a multicentre, single-arm, open-label, phase 1b/2 trial DOI:https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101952
治験期間（第 II 相）	2019 年 8 月 2 日（最初の患者が同意書にサインした時点）～2022 年 4 月 28 日（本解析のデータカットオフ時点まで）
開発相	第 Ib/II 相（本治験報告書は第 II 相治験のデータのみを報告する。第 Ib 相治験は進行中であり、治験完了後に別途報告する）
目的（第 II 相）	主要な研究目的： • *MET* 遺伝子 14 エクソン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（NSCLC）患者集団における Gumarontinib 錠の有効性を評価する［盲検下独立評価委員会（BIRC）評価によって評価された客観的奏効率（ORR）］。 治験の副次的な目的： • ORR（治験責任医師によって評価され）、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（BIRC 及び治験責任医師によって評価され）及び全生存期間（OS）を評価する。 • Gumarontinib 錠の安全性と忍容性を評価する。 • Gumarontinib 錠の集団薬物動態特性を評価する。

治験方法	本治験は、非盲検の多国籍多施設共同の第 Ib/II 相治験であり、MET の変異を有する局所進行性又は転移性 NSCLC 患者を対象とした第 Ib 相治験と、*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（スデージ IIIb、IIIc 又は IV）患者における第 II 相試験の 2 段階から成る。本治験報告書には、第 II 相治験のデータのみが含まれている。第 Ib 相治験は現在進行中であるので、試験終了後に別途報告する予定である。 第 II 相治験は、単群の非盲検、多国間、多施設共同治験である。本治験の対象は、治験実施計画書の全ての選択基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有し（治験実施医療機関又は治験依頼者が指定した中央検査機関での事前スクリーニングによって決定する）、かつ、化学療法に適していない患者、又は十分な情報を提供された後に化学療法を拒否した患者、又は以前の 1～2 次の全身療法が無効で、MET 阻害剤が投与されなかった局所進行性及び転移性（Stage IIIb、IIIc、又は IV、肺の肉腫様癌（PSC）を含む）の NSCLC 患者とした。 本第 II 相治験では、当該患者に対して Gumarontinib 錠 300 mg を 1 日 1 回（QD）投与することの有効性を確認するために、約 78 名の評価可能な患者を登録することとした（300 mg QD の用量に耐えられない患者は、必要に応じて用量の調整が可能である）。主要目的は、BIRC の評価により ORR を確認することであり、副次的な目的は、ORR（治験責任医師の評価）、DoR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月 PFS 率及び OS、安全性及び PK であった。 なお、異なる民族集団における Gumarontinib の曝露を評価するため、第 II 相治験には米国のみで実施された safety run-in 部分が含まれているが、データカットオフ日時点で、safety run-in 部分に患者が登録されていなかったため、本報告書のデータには safety run-in 部分が含まれていない。
患者数	患者数：第 II 相では、評価可能な症例として約 78 名を登録する予定である。 実際の登録例数：2021 年 4 月 28 日現在、第 II 相の実際の登録患者数は 92 名で、その内訳は 200 mg QD 投与群が 8 名、300 mg QD 投与群が 84 名であった。

選択基準（第 II 相）	1. 同意説明文書（ICF）を理解し、自由意思で同意できる 2. 18 歳以上の男性又は女性（実施国の法定成年年齢が 18 歳を超えている場合は、その規制に従って成年年齢に達していること） 3. 組織学的又は細胞学的に診断された NSCLC（肺の肉腫様癌を含む） 4. 腫瘍 Stage：IIIb/IIIc/IV（AJCC 第 8 版）、IIIb 又は IIIc の患者は、完全に切除できない病変又は根治的放射線療法及び化学療法が必要である。 5. 腫瘍又は血中循環腫瘍 DNA（ctDNA）サンプルの検査結果が *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を示す（登録スクリーニングには治験実施医療機関の検査結果を使用できるが、中央検査機関の結果が判明している場合は、中央検査機関の報告書が優先される）。第 II 相試験のすべて患者は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の結果を確認するために、治験依頼者が指定した中央検査機関で確認する必要があるが、登録スクリーニング中に提供されなくてもよい。 6. 有効で適格な組織サンプルを提供する必要がある（新鮮な生検又は保存された腫瘍組織サンプルのいずれか）。治験実施医療機関の検査室での *MET* 遺伝子エクソン 14 検出の結果に基づいて登録された第 II 相試験の患者（Safety run-in では不要）は、C2D1 の前に腫瘍組織サンプルを提供しなければならない。 7. 進行性 NSCLC の場合、化学療法に適していないか、十分な情報を提供された後、又は以前の 1~2 次の治療が無効であった後に化学療法を拒否する患者 • 治療が無効とは、疾患進行又は治療に対する不耐性が証明された場合と定義する。 • 患者が維持療法を開始する前に奏効（部分奏効（PR）/完全奏効（CR）又は安定（SD）として記録されている場合、一次化学療法後の維持療法は一次療法の一部とみなす。 • ネオアジュバント又はアジュバント化学療法の終了後 12 ヵ月以内に疾患が再発した場合、以前のアジュバント又はネオアジュバント全身療法は一次療法とみなす。

<table>
<tr><td></td><td>8. 患者は RECIST1.1 に従って、ベースラインで少なくとも 1 つの測定可能な標的病変を有する（放射線療法を受けた病変は、放射線療法後に疾患進行の明らかな証拠がある場合、標的病変とみなす）。
9. ECOG PS スコアは 0〜1 である。
10. 骨髄、肝臓、腎臓の臓器機能が十分なこと。</td></tr>
<tr><td>治験薬の仕様、ロット番号、用法・用量</td><td>医薬品名：Gumarontinib 錠／（Gumarontinib Tablet/SCC244）
剤形：錠剤
仕様：50 mg
ロット番号/有効期限
<table>
<tr><th>ロット番号</th><th>有効期間</th></tr>
<tr><td>B140A11801D</td><td>2020-05</td></tr>
<tr><td>B140A11802D</td><td>2020-06</td></tr>
<tr><td>B140A31901D</td><td>2021-11</td></tr>
<tr><td>B140A32001D</td><td>2022-10</td></tr>
<tr><td>B140B12001D</td><td>2023-01</td></tr>
<tr><td>B140B12002D</td><td>2023-04</td></tr>
<tr><td>B140B12003D</td><td>2023-05</td></tr>
<tr><td>B140B12102D</td><td>2023-06</td></tr>
<tr><td>B140B12103D</td><td>2023-11</td></tr>
<tr><td>B140B12104D</td><td>2023-11</td></tr>
</table>
用法・用量：経口、300 mg、QD、21 日間を 1 つの投与サイクルとする。Gumarontinib 錠は空腹時に経口投与される（投与前 2 時間以上、投与後 1 時間以上の絶食が必要である）耐えられない患者には、投与量を調整することができる。</td></tr>
<tr><td>対照薬に関する事項</td><td>該当せず。</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>被験者に、Gumarontinib 錠を経口投与し、疾患進行、忍容不能な有害事象、患者による同意の撤回、その他の投与中止の基準を満たすまで継続投与する。</td></tr>
<tr><td>評価項目（第 II 相）</td><td><u>評価項目</u>
主要評価項目
• BIRC によって評価された ORR と有効性の評価は、RECIST1.1 に基づいて行う。</td></tr>
</table>

	副次評価項目 • ORR（治験責任医師の評価） • DoR、DCR、TTR、PFS、6 ヵ月の PFS 率、OS • 安全性：有害事象（AE）の発現率、期間、重症度、身体的所見の変化、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図（ECG）の変化。 • 定常状態における PK パラメータ：トラフ濃度（C_{min}） 有効性評価 腫瘍の応答と進行性は、RECIST Version1.1 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スケジュールに従って、最初の 8 回の投与サイクル（登録後の最初の 24 週間の投与）では 6 週間±7 日ごとに腫瘍を評価し、その後は 9 週間±7 日ごとに（又は臨床症状に応じて）評価した。PR 又は CR の場合、奏功を確認するために、初回反応から 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）で反応を確認するための画像検査を行った。 画像検査による疾患進行以外の理由で Gumarontinib を中止した被験者には、画像検査による疾患進行が起こるか、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 RECIST1.1 基準に従って腫瘍を評価することとした。 安全性評価 本薬の安全性は、血液学、血液生化学、血液凝固機能、尿検査、ECG、身体的所見、バイタルサイン、身長、体重、ECOG のパフォーマンスステータススコア、心機能評価によってモニターされる。また、各来院時に AE や併用薬に関する情報を収集する。治験薬投与の臨床安全性は、治験期間を通じて（米国）国立がん研究所の有害事象の共通用語規準（NCI CTCAE）Version5.0 に従って評価される。 薬物動態評価 治験実施計画書で指定された時点に従って、すべての被験者から血液サンプルを採取する。
統計方法	解析対象集団 安全性解析対象集団（SAS）には、Gumarontinib が少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれる。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。

PK 解析対象集団には、Gumarontinib が少なくとも 1 回投与され、評価可能な Gumarontinib の血中濃度データを少なくとも 1 つ有する患者が含まれる。治験データに影響を与える重大な治験実施計画書の逸脱がみられた場合、又は重要な投与情報が欠落した場合を除き、すべての被験者の PK について評価する。

最大の解析対象集団（FAS）には、Gumarontinib が投与されたすべての被験者が含まれる（SAS と同じ）

有効性解析対象集団（EAS）には、ベースラインの腫瘍評価に適格であり、第 II 相推奨投与量（RP2D）の 300 mg が投与され、治験依頼者によって指定された中央検査機関によって *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認されたすべての NSCLC 患者が含まれる。

有効性解析は FAS と EAS を使用し、主要有効性解析は EAS に基づいて行われる。

サンプルサイズの決定

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%以下と考慮し、現在の治験データ及び他の MET 阻害剤の臨床データから目標 ORR を 45%とすることに基づいている。真の ORR を 45%と仮定し、両側 α が 5%であることを考慮すると、真の ORR≦30%という帰無仮説は、本治験では約 80%の信頼度で棄却される。RP2D で評価可能な *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する約 78 名の NSCLC 患者が登録される予定である。

下の表は、サンプルサイズが 78 名で、目標とする ORR の範囲である 41%～45%における正確な 95%信頼区間（CI）を示す。ORR が 41%の場合、95% CI の下限は 30%という帰無仮説の ORR を棄却する。これは、有効性が評価できる 78 名のうち、少なくとも 32 名の奏効例（ORR が 41%、95% CI が 30.0%～52.7%）が観察されたことを意味する。

所定の ORR 率に対応する正確な 95% CI（n=78）

実際に観察された ORR（%）	正確な 95% CI
41%	(0.300, 0.527)
43%	(0.318, 0.547)
45%	(0.337, 0.567)

	治験依頼者は、中国医薬品評価センター（CDE）と試験前の重要な会議（会議番号：[redacted]）と、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CDE からの書面によるフィードバックを受けて、仮説検証 ORR 95%の信頼区間では、下限を30%に設定することが承認された。 有効性解析 最良の全体的な有効性 ORR 又は DCR を有する患者の割合について統計解析を実施し、正確な二項分布に基づいて計算された 95% CI を提供した。 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）又は打ち切られた患者の割合は、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した。 安全性解析 投与中に発生した AE、CTCAE Grade 3 以上の有害事象、重篤な有害事象（SAE）の頻度、発現率、期間、重症度、治験薬との関連について記述統計を行った。その他の項目（身体的所見結果、臨床検査値、バイタルサイン、ECG 等）のベースラインからの変化についても記述統計を使用した。 コード化された基本語（PT）では、医学的論理に従って、浮腫、疲労、白血球減少症、蛋白尿、血小板減少症、血尿、低アルブミン血症、好中球減少症、血中ビリルビン増加等、定義や臨床的意義が類似した医学的概念を組み合わせ、上記の TEAE 解析に使用したオリジナルの PT は組み合わせた基本語に基づいて Grouped PT を実施した。 薬物動態 本治験及び治験依頼者が実施した Gumarontinib の他の治験（SCC244-101、SCC244-102、SCC244-104、SCC244-203）の PK データに基づいて、Gumarontinib 錠の Pop PK 特性を評価する母集団の薬物動態（Pop PK）解析を行った。Pop PK 解析の結果は、治験総括報告書とは別に報

	告する。詳細は、5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書を参照のこと。
試験結果	SCC244-108 第 Ib 相治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。 2021 年 4 月 28 日の時点で、SCC244-108 第 II 相治験には、計 177 名の *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 患者がスクリーニングに参加するために主要な ICF に署名した。そのうち計 85 名の患者（48%）がスクリーニングで脱落し、計 92 名が登録されて、Gumarontinib の投与を受けた（300 mg 投与群 84 名、200 mg 投与群 8 名）。2022 年 4 月 28 日の時点で、すべての被験者は 12 ヵ月以上の投与を受けているか、治験の投与を完了した。 300 mg 投与群 84 名のうち、46 名は全身性抗腫瘍療法を受けたことがない患者（以下、治療未経験集団）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たことがある患者（以下、治療経験のある集団）である。2022 年 4 月 28 日現在、20 名（23.8%）が治験薬の投与を継続し、64 名（76.2%）が治験薬の投与を中止しており、投与中止の主な理由は疾患進行（RECIST1.1 基準）（37/84、44.0%）であった。 200 mg 投与群 8 名うち、3 名は治療未経験であり、5 名は治療経験のある患者であった。データカットオフ日の時点で、1 名（12.5%）のみがまだ治験薬の投与を受けており、7 名（87.5%）が治験薬の投与を中止した。 <u>解析対象集団</u> 第 II 相治験に登録された患者のうち、治験薬を投与された 92 名が FAS と SAS の両方に含まれており、その内訳は 300 mg QD 投与群の 84 名と 200 mg QD 投与群の 8 名であった。 300 mg QD 投与群の 84 名中 79 名が EAS に含まれた。中央検査機関の事前スクリーニングで *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する判定結果がなかったため、5 名がこの解析集団から除外され、残りの 79 名は EAS の定義を満たす適格な治験責任医師及び BIRC によるベースラインの腫瘍評価があった。治験責任医師の評価による EAS は BIRC 評価による EAS と一致していた。 <u>人口統計学情報とベースライン特性</u> 人口統計学情報とベースライン特性は、FAS に基づき行った。 300 mg 投与群の 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。被験者の多くは男性（48/84、57.1%）で、65 歳以上（53/84、63.1%）であった。また、被験者の病理学的タイプの多くは腺癌であった（63/84，75.0%）。ベースライン時、大多数の被験者は TNM Stage IV であった（73/84、86.9%）。 200 mg 投与群の 8 名は全員が中国で登録され、大多数の病理型は腺癌であった（6/8、75.0%）。ベースライン時、大多数の被験者は TNM Stage IV であった（7/8、87.5%）。 有効性結果 主要な有効性解析は、EAS に基づき実施された。2022 年 4 月 28 日時点で、EAS の主要な有効性の結果は以下のとおりである。 • 優れた有効性：BIRC の評価によると、EAS 集団全体における Gumarontinib 錠（300 mg QD）の ORR は 65.8%（95% CI：54.3%、76.1%）であり、治療未経験及び治療経験のある被験者の ORR は 70.5%（95% CI：54.8%、83.2%）及び 60.0%（95% CI：42.1%、76.1%）であり、治療経験のあるサブグループと治療未経験のサブグループの両方で 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（目標 95% CI の下限値は 30%である）。FAS 解析に基づく有効性結果は、EAS 解析に基づく結果と同様であり、BIRC の評価結果をさらに裏付けている。 • 持続的な腫瘍反応：BIRC の評価によると、DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI：6.3、NE）であり、治療未経験被験者において 31 名の PR が確認され、それの DoR の中央値は 15.0 ヵ月（95% CI：6.3、NE）であり、治療経験のある被験者において、21 名の PR が確認され、それの DoR の中央値は 8.2 ヵ月（95% CI：5.1、NE）であった。 • 腫瘍進行性の大幅な遅延：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 ヵ月の無イベントの PFS 率は 62.6%（95% CI：50.0%、72.8%）であった。治療未経験集団の PFS の中央値は 11.7 ヵ月（95% CI：7.6、21.9）で、治療経験のある集団の PFS の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI：4.1、9.6）であった。 • 生存の利益につながる優れた腫瘍奏効率と奏効の質：OS の中央値は 17.3 ヵ月（95% CI：12.1、NE）であった。治療経験のある集団での OS の中央値は 16.2 ヵ月（95% CI：8.7、17.5）で、治療未経験の集団での OS の中央値にはまだ達していなかった。

	• 腫瘍反応の迅速な発現：TTR 中央値は 1.4 ヵ月（範囲：1.2、7.6）であった。 • 脳転移に対する良好な有効性：脳転移を有する 13 名中 11 名で PR が確認され（BIRC の評価）、5 名の被験者は、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。 安全性治験結果 安全性結果の解析は、SAS に基づき実施された。 薬物暴露 300 mg 投与群の投与期間の中央値は 33.29 週間（範囲：0.4～108.9）であった。ほとんどの被験者のコンプライアンスは良好で、98.8%（83/84）の被験者の相対投与強度は 80%～120%の範囲であった。合計 45 名の被験者（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行った。 有害事象 • 本治験において、Gumarontinib 錠（300 mg QD）治療下で発現した治験薬に関連した一般的な有害事象（TRAE）（発現率 20%以上）は、浮腫（67/84、79.8%）、低アルブミン血症（32/84、38.1%）、頭痛（27/84、32.1%）、食欲減退（27/84、32.1%）、悪心 （24/84、28.6%）、血中ビリルビン増加（23/84、27.4%）、ALT 増加（22/84、26.2%）、嘔吐（20/84、23.8%）、AST 増加（18/84、21.4%）であり、類薬でも一般的な有害事象であった。TRAE（全 Grade）の発現率は 97.6%（82/84）で、Grade3 以上の TRAE の発現率は 53.6%（45/84）で、その多くは治験薬の休薬及び/又は減量により効果的に制御することができた。 • 治験薬の中止、減量、休薬に至った TRAE の発現率はそれぞれ 8.3%（7/84）、36.9%（31/84）及び 34.5%（29/84）であり、類薬の発現率と同程度であった。 • 治験薬に関連した SAE の発現率は 21.4%（18/84）で、2 名以上の被験者で報告された重篤な副作用には、胸水（5/84、6.0%）、死亡（3/84、3.6%）、浮腫（3/84、3.6%）、低ナトリウム血症（2/84、2.4%）で、その他の治験薬に関連した SAE はすべて 1 名のみの被験者で発現した。死亡として報告された SAE の 3 名はいずれも原因不明の死亡で

	あり、治験責任医師らは保守的な観点からそれらが治験薬に関連していると評価した。 • 本治験では、アナフィラキシーや急性膵炎の事象は報告されなかった。
結論	Gumarontinib は、局所進行性又は転移性 NSCLC 患者に対して、迅速な作用発現と、実質的かつ持続的な客観的奏効をもたらすことができ、患者の長期生存率に反映される高い奏効の質により、重要な臨床的利益を提供するものである。同時に、Gumarontinib は許容可能で、かつ管理可能な安全性の特性を備えており、報告された有害事象の多くは明確な特徴があり、薬剤の休薬及び/又は用量の調整によって制御することができ、通常は可逆的である。したがって、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 患者に対して有意な利益リスク比を示しており、このような患者に安全で効果的な新たな治療選択肢を提供する可能性があると考える。
総括報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.5.3 第 II 相（進行状況：進行中、CSR の種類：補遺）

SCC244-108 試験の第 II 相の登録終了時点（2021 年 4 月 28 日）で、登録された日本人被験者は 10 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 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで行い、データカットオフを 2022 年 4 月 28 日に実施した。

試験結果	SCC244-108 第 Ib 相治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。 2022 年 4 月 28 日の時点で、SCC244-108 第 II 相治験の計 239 名の *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 患者がスクリーニングに参加するために主要な ICF に署名し、計 113 名の患者（47.3%）がスクリーニングに失敗し、計 126 名が登録され、Gumarontinib の投与を受けた（300 mg 投与群 118 名、200 mg 投与群 8 名）。 300 mg 投与群 118 名のうち、58 名は全身抗腫瘍療法を受けたことがない患者（以下、治療未経験集団）であり、60 名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たことがある患者（以下、治療経験のある集団）である。2022 年 4 月 28 日現在、34 名（28.8%）が治験薬の投与を継続しており、84 名（71.2%）が治験薬の投与を中止した。投与中止の主な理由は疾患進行（RECIST1.1 基準）（51/118、43.2%）であった。 200 mg 投与群 8 名うち、3 名は治療未経験であり、5 名は治療経験のある患者であった。データカットオフ日の時点で、1 名（12.5%）のみがまだ治験薬の投与を受けており、7 名（87.5%）が治験薬の投与を中止した。 <u>解析データ集団</u> 第 II 相治験に登録された患者のうち、治験薬を投与された 126 名が FAS と SAS の両方に含まれており、その内訳は 300 mg QD 投与群の 118 名と 200 mg QD 投与群の 8 名であった。 300 mg QD 投与群の 118 名中 111 名が EAS に含まれた。中央検査機関の事前スクリーニングで判定された *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する検査結果がなかったため、7 名がこの解析集団から除外された。残りの 111 名は EAS の定義を満たす適格な治験責任医師及び BIRC によるベースライン腫瘍評価があり、治験責任医師の評価に基づく EAS は BIRC 評価の EAS と一致していた。

	人口統計学情報とベースライン特性 人口統計学情報とベースライン特性は、FAS に基づき行った。 300 mg 投与群の 118 名のうち、97 名（82.2%）が中国で登録され、21 名（17.8%）が日本で登録された。多数の被験者は男性（68/118、57.6%）で、ほとんどの患者は 65 歳以上（80/118、67.8%）であった。ほとんどの被験者の病理学的タイプは腺癌であった（88/118，74.6%）。ベースライン時、大多数の患者は TNM Stage IV であった（105/118、89.0%）。 200 mg 投与群では、8 名全員が中国で登録され、大多数の病理型は腺癌であった（6/8、75.0%）。ベースライン時、大多数の患者は TNM Stage IV であった（7/8、87.5%）。 有効性結果 主要な有効性解析は、EAS に基づき実施された。2022 年 4 月 28 日時点で、EAS の主要な有効性の結果を以下のとおりである。 • 優れた有効性：BIRC の評価によると、EAS 集団全体における Gumarontinib 錠（300 mg QD）の ORR は 61.3%（95% CI：51.5%、70.4%）であり、治療未経験及び治療経験のある患者の ORR は 69.1%（95% CI：55.2%、80.9%）と 53.6%（95% CI：39.7%、67.0%）であり、治療経験のあるサブグループと治療未経験のサブグループの両方で 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（目標 95% CI の下限値は 30%である）。FAS 解析に基づく有効性結果は、EAS 解析に基づく結果と同様であり、BIRC の評価結果をさらに裏付けている。 • 持続的な腫瘍反応：BIRC の評価によると、68 名の PR が確認され、DoR の中央値は 8.3 ヵ月（95% CI：6.3、NE）であり、治療未経験の被験者で、38 名の PR が確認され、DoR の中央値は 15.0 ヵ月（95% CI：6.7、NE）であり、治療経験のある被験者で 30 名の PR が確認され、の DoR の中央値は 7.3 ヵ月（95% CI：5.1、NE）であった。 • 腫瘍進行性の大幅な遅延：BIRC によって評価された PFS の中央値は 7.7 ヵ月（95% CI：7.5、9.7）で、6 ヵ月の無イベントの PFS 率は 61.9%（95% CI：51.3%、70.7%）であった。治療未経験集団の PFS の中央値は 11.7 ヵ月（95% CI：7.6、21.9）で、治療経験のある集団の PFS の中央値は 7.6 ヵ月（95% CI：4.2、9.6）であった。

	• 生存の利益につながる優れた腫瘍奏効率と奏効の質：OS 時間の中央値は 17.5 ヵ月（95% CI：15.5、NE）であった。治療経験のある集団の OS 時間の中央値は 16.2 ヵ月（95% CI：11.6、NE）で、治療未経験の集団の OS 時間の中央値にはまだ達していなかった。 • 腫瘍反応の迅速な発現：TTR 中央値は 1.4 ヵ月（範囲：1.2、7.6）であった。 • 脳転移に対する良好な有効性：脳転移を有する被験者の 22 名中 15 名で PR が確認され（BIRC の評価）、ORR は 68.2%（95% CI：45.1%、86.1%）で、8 名の患者は、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。 <u>安全性治験結果</u> 安全性結果の解析は、SAS に基づき実施された。 薬物暴露 300 mg 投与群の投与期間中央値は 32.36 週間（範囲：0.3、108.9）であった。ほとんどの患者のコンプライアンスは良好で、98.3%（116/118）の患者の相対投与強度は 80%～120%の範囲であった。合計 66 名の患者（55.9%）が、減量と休薬を含む少なくとも 1 回の投与量の調整を行った。 有害事象 • 本治験において、Gumarontinib 錠（300 mg QD）治療下で発現した一般的な治験薬に関連した有害事象（TRAE）（発現率 20%以上）は、浮腫（94/118、79.7%）、低アルブミン血症（42/118、35.6%）、食欲減退（37/118、31.4%）、頭痛（35/118、29.7%）、悪心（33/118、28.0%）、血中ビリルビン増加（30/118、25.4%）、ALT 増加（27/118、22.9%）、嘔吐（25/118、21.2%）は、類薬でも一般的な副作用であった。TRAE（全 Grade）の発現率は 98.3%（116/118）で、Grade3 以上の TRAE の発現率は 50.8%（60/118）で、その多くは治験薬の休薬及び/又は減量により効果的に制御することができた。 • 治験薬の中止、減量、休薬に至った TRAE の発現率はそれぞれ 8.5%（10/118）、38.1%（45/118）及び 33.9%（40/118）であり、類似製品の発現率と同程度であった。

	• 治験薬に関連した SAE の発現率は 21.2%（25/118）で、2 名以上の被験者で報告された重篤な副作用には、浮腫（6/118、5.1%）、胸水（5/118、4.2%）、死亡（3/118，2.5%）、間質性肺疾患（3/118、2.5%）、低ナトリウム血症（2/118，1.7%）、嘔吐（2/118、1.7%）で、その他の治験薬に関連した SAE はすべて 1 名のみの被験者で発現した。死亡として報告された SAE の 3 名はいずれも原因不明の死亡であり、治験責任医師らは保守的な観点からそれらが治験薬に関連していると評価した。 • 本治験では、アナフィラキシーや急性膵炎は報告されなかった。
結論	Gumarontinib は、局所進行性又は転移性 NSCLC 患者に対して、迅速な作用発現と、実質的かつ持続的な客観的奏効をもたらすことができ、患者の長期生存率に反映される高い奏効の質により、重要な臨床的利益を提供するものである。同時に、Gumarontinib は許容可能で、かつ管理可能な安全性の特性を備えており、報告された有害事象の多くは明確な特徴があり、薬剤の休薬及び/又は用量の調整によって制御することができ、通常は可逆的である。したがって、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 患者に対して有意な利益リスク比を示しており、このような患者に安全で効果的な新たな治療選択肢を提供する可能性があると考える。
報告書作成日	20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

2.7.6.6 試験番号：SCC244-104（進行状況：進行中）

SCC244-104 試験の治験実施計画書の要約は以下のとおりである。現時点で本試験は進行中のため、試験結果は得られていないが、参考情報として治験方法に関する情報を記載する。

治験薬	Gumarontinib 錠（Gumarontinib Tablet/SCC244）	
治験課題名	MET 変異を有する進行性固形腫瘍患者における SCC244 の安全性、忍容性、薬物動態及び予備な有効性を評価する多施設、非盲検、用量漸増及び用量拡大の第 I 相臨床試験	
開発相	第 I 相	
被験者数	• 第 Ia 相の用量漸増段階に MET 変異を有する進行性固形腫瘍患者約 24 名（実際の用量漸増患者数による）を登録する。 • 第 Ib 相は 2 つのコホートに分かれており、コホート 1 では、MET 変異を有する進行性固形腫瘍（腎癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、胃癌、胆道腫瘍、肺癌等）患者約 195 名以上を登録する。コホート 2 では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性非小細胞肺癌患者約 15～30 名を登録する。	
施設数	第 Ia 相の用量漸増段階は 1 施設で実施し、第 Ib 相は約 30 以上の施設で実施する予定である。	
治験期間	• 最初の被験者の登録： 2017 年 12 月 • 最終の被験者の投与終了： 20[redacted] 年[redacted] 月予定	
目的と評価項目	第 Ia 相 用量漸増階段	
	主要目的 MET の変化を有する進行性固形腫瘍患者における SCC244 単剤療法の安全性、忍容性、MTD/BED、及び第 II 相試験の推奨用量を決定する。	副次的目的 1. MET 変化を有する進行性固形腫瘍患者の治療における SCC244 の予備的有効性を評価する。 2. 被験者集団における SCC244 とその代謝物の薬物動態特性を評価する。

	主要評価項目 • TEAE、SAE（NCI-CTCAE 4.03 に従って評価）、臨床検査値、ECG、バイタルサイン、身体的所見の変化 • DLT 観察期間中に少なくとも 1 回の DLT が発現した被験者の割合に基づいて MTD を決定する。 又は • MTD が達成されない場合、PK、PD、安全性及び有効性データを組み合わせて、推奨される第 II 相用量を決定する。	副次評価項目 • ORR、DCR（RECIST1.1 準拠）、DoR、TTP、TTR、PFS、1 年 OS 率 • SCC244 C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F である。
	第 Ib 相（コホート 1）	
	主要目的 明確な MET 変化を有する進行性固形腫瘍における SCC244 の有効性の予備評価	副次的目的 1. MET 変化を有する進行性固形腫瘍患者における SCC244 の他の有効性結果を評価する。 2. SCC244 治療の安全性と忍容性を評価する。 3. SCC244 の薬物動態特性を評価する。
	主要評価項目 • RECIST Version1.1 による治験責任医師の評価による客観的奏効率（ORR）	副次評価項目 • DCR（RECIST1.1 準拠） DoR、TTP、TTR、PFS、1 年 OS 率 • TEAE、SAE（NCI-CTCAE 4.03 に従って評価）、臨床検査値、ECG、バイタルサイン、身体的所見の変化 • SCC244 C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24h}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V_z/F
	第 Ib 相（コホート 2）	

	主要目的 *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 SCC244 の有効性（ORR、BIRC の評価を確認する）である。	副次的目的 1. *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 SCC244 の他の有効性を評価する。 2. SCC244 の安全性と忍容性を評価する。 3. SCC244 の薬物動態特性を評価する。
	主要評価項目 盲検下独立評価委員会（BIRC）によって評価された ORR である。治験薬投与による有効性の評価は、RECIST1.1 に基づき行う。	副次的評価項目 1. ORR（治験責任医師による評価） 2. DoR、DCR、TTR、PFS（BIRC 及び治験責任医師による評価）及び OS 3. 安全性：AE の発現率、期間、重症度、身体的所見、臨床検査値、バイタルサイン、心電図変化 4. SCC244 の C_{max}、T_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、λ_z、CL/F、V/F
試験デザイン	第 Ia 相 用量漸増階段 <u>PK：単回投与期間（Day -7 開始）</u> 最初の 3 つの投与群（25 mg、50 mg、100 mg）では、SCC244 を絶食状態（投与前後 2 時間以上の絶食）で単回経口投与し、その後 7 日間観察した。観察期間中に DLT が発現しなかった場合、被験者は継続投与期間に移行する。 <u>連続投与期間（C1D1 開始）</u> 被験者は、絶食状態（投与前後に少なくとも 2 時間の絶食）で、SCC244 を 1 日 1～2 回（初回投与群は QD、その後は PK パラメータと安全性の組み合わせに基づき SMC が投与頻度を決定）、連続経口投与する。 治験責任医師の判断により、臨床的に有用と考えられた場合、疾患進行が起こるか、耐容不能か、治験責任医師が投与中止を決定するか、被験者が同意を撤回するまで、投与を継続する。	

用量漸増方法

「中国における抗腫瘍薬の臨床試験に関する技術ガイドライン」に基づいて、非げっ歯類（犬）の NOAEL の 1/6、すなわち 25 mg QD を開始用量として使用する（同時期に実施された他の SCC244 第 I 相用量漸増試験の結果を踏まえ、全体の用量漸増を調整する場合がある）。現在の用量漸増スケジュールは、フィボナッチ変法を参考に設計されており、すなわち、初回投与後、100%、100%、67%、50%、33%、33%・・・の増加率で順次用量漸増を行う。投与量 3 は、本来 167 mg を 67%の増量で投与すべきところ、下表のように投与しやすさを考慮して 200 mg（すなわち 100%増量）に変更した。この種類の薬剤は 100 mg 以下の投与量群では安全性が高いため、低投与量にさらされる被験者が多すぎるのを避けるために、従来の 3+3 法と組み合わせて加速漸増デザイン（ATD）により、用量漸増を行う。25 mg、50 mg、100 mg の各群で加速漸増が行われ、その後の用量漸増群では従来の「3+3」の用量漸増設計を採用した。

加速漸増では、25 mg 及び 50 mg 各投与群で 1 名、100 mg 投与群では 2 名が登録された。DLT 観察期間のこの段階で初めて DLT が観察された場合、又は治験薬に関連する Grade2 の有害事象（種類を問わず）が 2 回目に観察された場合、投与量は従来の「3+3」用量漸増デザインに移行する。同一被験者での用量漸増は行わない。

提案された投与量は次のとおりで、各投与群に 1～6 名の被験者が登録される。300 mg の投与量で DLT 又は 2 回の治験薬に関連する Grade2 の毒性を想定し、3+3 デザインに移行する。その後、100 mg ずつの増量が行われる。実際の用量漸増範囲、投与間隔、登録被験者数は、SCC244 の入手可能な安全性データ及び PK データに基づいて、最終的に SMC が決定する。

投与群	1	2	3	4	5	6	7	8
前の投与量と比較した増加率（%）	-	100%	100%	100%	50%	33%	25%	20%
投与量（mg）	25	50	100	200	300	400	500	600
予定登録被験者数	1	1	2	3～6	3～6	3～6	3～6	3～6

	従来の 3+3 用量漸増階段 3 名のうち 1 名も DLT が発現しなかった場合、さらに 3 名の被験者を次に高い用量群に登録する。 – 3 名に 1 件の DLT が発現した場合、その投与群にさらに 3 名を追加し、追加した 3 名の被験者のいずれにも DLT が発現しなかった場合、次の高用量群に 3 名を登録する。 – ある投与量において、3～6 名に既に 2 件の DLT が発現している場合、前又は中間の投与量を MTD（具体的には SMC によって決定される）と定義し、6 名全員を MTD 投与量で登録する必要がある。 100 mg 群及びその後の 3+3 用量漸増階段では、被験者登録間隔及び具体的な登録被験者数は、以前から既に入手した SCC244（他の SCC244 臨床試験を含む）投与群の安全性及び PK データに基づいて、SMC が決定する（SMC は、投与群の増減を決定するか、150 mg、250 mg の投与群を挿入する等、2 つの投与群の間に投与群を挿入するか、必要に応じて用量拡大のために投与群に症例を追加することを決定できる）。 第 Ia 相階段の用量制限毒性の定義 DLT とは、NCI-CTCAE Version4.03 を使用して評価され、治験責任医師及び/又は治験依頼者の評価に基づき、少なくとも治験薬に関連する可能性がある以下の毒性のいずれかと定義した。単回投与部分に登録された被験者では、DLT 観察期間は単回投与投与日（-7 日目）に始まり、投与量に関わらず 1 サイクル目の 1 日目～28 日目までの連続投与期間を含む（合計 35 日間）。それ以外の被験者の DLT 観察期間は、1 サイクル目の 1 日目に開始し、28 日目まで（合計 28 日間）とした。DLT 観察期間中に DLT が発現した場合、投与を中止する必要がある。 本試験で定義される DLT には、以下のものが含まれる。 • 血液毒性： – 発熱を伴う Grade3 以上の好中球減少症（好中球数は 1.0×10^9/L 未満、発熱は 38.5℃以上） – Grade4 の好中球減少症（好中球数は 0.5×10^9/L 未満） – Grade4 の血小板減少症（血小板数は 25×10^9/L 未満）又は Grade3 の血小板減少症（血小板数は 50×10^9/L 未満）で臨床的に重大な出血傾向がある。 • 肝臓：総ビリルビンは CTCAE Grade3 以上（3×ULN を超える）

	– AST 又は ALT Grade3（5.0～20.0 倍 ULN を超える）が 7 日間以上持続する。 – AST 又は ALT Grade4（20.0 倍 ULN を超える） • 以下を除く、Grade3 以上の非血液毒性： – 頭痛、嘔気、嘔吐、下痢、便秘、電解質異常が適切な支持療法を行った後 3 日以内に Grade2 以下又はベースラインレベルに戻る。 – 適切な支持療法後も持続期間が 7 日未満の無力症 – 臨床的意義のない臨床検査値の異常が、治験責任医師の判断による、治験薬投与の中止には至っていない。 • Grade を問わず、治験責任医師が治験薬投与を中止すると判断した臨床的に重大で許容できない有害事象は、SMC によって DLT として決定される。
	第 Ib 相多施設、非盲検の臨床試験 第 Ib 相は、2 つのコホートを有する。 コホート 1:第 Ia 相で探索した RP2D に基づき、MET の変化を有する進行性固形腫瘍患者（腎癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、胃癌、胆道腫瘍、肺癌等）約 195 名以上を登録し、本剤の安全性、忍容性、予備的有効性をさらに評価した。 コホート 2：*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性非小細胞肺癌患者約 15～30 名を登録し、事前の有効性データ解析に基づき、特定の腫瘍サブグループにおける SCC244 の有効性、安全性、忍容性、薬物動態特性をさらに検討した。
	被験者の代替 第 Ia 相用量漸増階段において、DLT 以外の理由で DLT 観察期間（連続投与期では初回投与～28 日以内）に予定投与量の 80%未満しか投与されなかった場合や DLT 観察期間の評価を完了しなかった場合は、代わりの被験者の登録を行う。 理由に関わらず、第 Ib 相試験を完了できなかった被験者については、代わりの被験者の登録は行わない。
SMC	本試験中に、治験責任医師、治験担当医師、医薬品安全性担当医師、PK 専門家（必要に応じて）、統計専門家（必要に応じて）からなる SMC が設置され、試験から得られた安全性、PK、有効性データを検討する。SMC は、安全

	性のモニタリング、用量漸増、MTD/BED、第 Ib 相推奨用量、RP2D、対象疾患及び被験者登録数の決定、その他の重要な試験の決定を担当する。
対象	第 Ia 相試験では、MET の変化を有し、標準治療がない又は無効であった進行性固形腫瘍の患者。 第 Ib 相試験では、MET の変化を有する進行性固形腫瘍で、標準治療がない又は無効であった患者（腎癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、胃癌、胆道腫瘍、肺癌等）。
選択基準	1. 本試験について十分に理解し、同意説明文書（ICF）に署名する意思のある方 2. 18 歳以上の男性又は女性の患者。 3. 治験責任医師が判断した余命が 12 週間以上の患者。 4. 第 Ia 相、第 Ib 相コホート 1： 組織学的又は細胞学的に確認された局所進行性又は転移性の固形腫瘍（腎癌、結腸直腸癌、肝細胞癌、胃癌、胆道腫瘍、肺癌等）で、標準治療がない又は無効であった患者（化学療法不耐性、化学療法に適さないと治験責任医師が判断した患者、化学療法を拒否する患者を含む）である。 Ib 期コホート 2： a) 組織学的又は細胞学的に確認された非小細胞肺癌（肺の肉腫様癌を含む）、腫瘍学的 Stage IIIb/IIIc/IV、IIIb 又は IIIc の場合完全切除又は根治的化学放射線治療が不可能の患者に限定。 b) 以前の抗腫瘍全身療法は二次治療の以下であり、MET 阻害剤の使用歴がない患者 c) 進行性 NSCLC の場合、化学療法に適していないか、十分な情報を提供された後化学療法を拒否する患者、又は以前の 1~2 次の治療が無効であった • 治療が無効とは、疾患進行又は治療に対する不耐性が確認された場合と定義する。 • 維持療法を開始する前に患者が奏効（PR/CR 又は SD）であることが記録されている場合、一次化学療法後の維持療法は一次療法の一部と見なすことができる。 • ネオアジュバント又はアジュバント化学療法終了後 12 ヵ月以内に疾患が再発した場合、以前のアジュバント又はネオアジュバント全身療法は第一選択療法と見なされる。

	5. 第 Ia 相用量漸増階段： 以前に治験実施施設で確認されているか、又は治験実施施設又は中央検査機関で以下の 3 つのうち 1 つで確認されたもの。 – FISH による MET 増幅陽性（GCN は 5 以上又は MET : CEP7 は 2 以上） – MET 蛋白質の過剰発現（IHC 2+又は 3+） – *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異の陽性 第 Ib 相試験： コホート 1　治験実施施設又は中央検査機関によって、つぎのいずれかが確認されたもの – FISH 又は NGS による MET 増幅陽性（GCN は 4 以上又は MET : CEP7 は 2 以上） – MET 蛋白質の過剰発現（IHC 2+又は 3+）。 – *MET* エクソン 14 スキッピング変異陽性 – MET 遺伝子融合（治験実施施設の検査室での確認のみ） コホート 2　*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異は、治験実施施設又は中央検査機関によって確認されていても、C2D1 の前に確認のために適格な組織学的サンプルを中央検査室に提供する必要がある。 6. RECIST1.1 に従って少なくとも 1 つの評価可能な標的病変を有する患者 7. ECOG PS スコアが 0～1 8. HCC 患者の肝機能は Child Pugh A クラスである。 9. 以下の項目により、十分な臓器機能が確認されていること： – 絶対好中球数は 1.5×10^9 /L 以上 – 過去 2 週間に輸血なしでヘモグロビンは 9 g/dL 以上 – 血小板数は 75×10^9/L 以上 – 血清総ビリルビン値は 1.5×ULN 以下（ギルバート症候群の場合、総ビリルビン値は 3×ULN 以下であること） – AST、ALT、及び ALP はすべて 3×ULN 以下である（HCC、胆道腫瘍又は肝転移のある患者の場合、5×ULN 以下になる可能性がある）。 – 血清クレアチニンは 1.5×ULN 以下、又はクレアチニンクリアランスは 50 mL/分以上（Cockroft-Gault 式に従って計算）である。 10. PT-INR は 1.5 以下（抗凝固剤を使用する場合は 3.0 未満）、又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は 1.5×ULN 以下である。

	11. （米国）国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE 4.03）によって評価され、以前の治療、手術、又は放射線療法によって引き起こされた毒性は、脱毛症及び Grade2 の末梢神経障害を除き、Grade0 又は 1 まで回復していること。 12. 予定された来院、治験計画、臨床検査、及びその他の検査手順に従う意思と能力があること。 13. 生殖能力のある男性及び女性患者は、投与期間中及び治験薬最終投与後 6 ヵ月間、非常に効果的な二重避妊法を使用することに同意すること。パートナーが妊娠中又は授乳中の女性である男性患者は、精子が胎児又は子孫に影響を与えるのを防ぐために、二重障壁避妊法を採用する必要がある。 14. 女性患者は、以下の基準を満たす場合、本試験に参加することができる。 – 生殖能力がない（すなわち、生物学的に妊娠する能力がない）、以下の女性を含む。 ・ 子宮摘出術を受けた ・ 両側卵巣摘出術を受けたことがある ・ 両方の卵管を結紮する ・ 閉経後の女性であること（閉経後 1 年以上経過し、適切な年齢、血管拡張の既往歴等の適切な臨床的特徴があり、抗悪性腫瘍剤による無月経の患者では、無月経が 12 ヵ月以上続いていても妊娠検査を実施すること）。 – 妊娠の可能性があり、スクリーニング時（治験薬初回投与前 7 日以内）に血清妊娠検査が陰性であり、治験参加前及び投与期間中、治験薬最終投与後 6 ヵ月まで十分な避妊を行う。適切な避妊とは、製品ラベル及び医師の指示に従って一貫して使用されている場合を以下のように定義した。 ・ 性行為の完全な禁止 ・ 女性患者が試験に参加する前に、パートナーは不妊であり、精管切除術を受けており、女性患者の唯一の性的パートナーであること ・ 失敗率が 1%/年未満であることが証明されている子宮内避妊器具

	・ コンドーム+殺精子クリーム、フォーム、座薬、フィルム、子宮キャップ+殺精子剤、又は男性用コンドーム+子宮キャップと定義される二重バリア避妊 ・ 経口投与、膣内投与、経皮投与による複合ホルモン剤（エストロゲンとプロゲスチンを含む）による排卵抑制、又は経口投与、注射剤、埋め込み型デバイスによるプロゲステロン単独による排卵の抑制
除外基準	1. EGFR 遺伝子変異、ALK 再配列、ROS1 再配列、BRAF 遺伝子変異、NTRK 融合で、標的薬に感受性のある患者（第 Ib 相コホート 2 のみ） 2. 妊娠中又は授乳中の女性。妊娠は、受胎後、妊娠終了前の女性の状態として定義され、血液 hCG 検査で陽性（5 mIU/mL を超え）を確認する。授乳をやめた女性は本試験に参加できるが、投与期間中及び投与後に授乳を再開しない。 3. 治験薬の初回投与前の 4 週間又は半減期の 5 倍の期間（いずれか短い方）以内に抗がん療法（化学療法、標的療法、生物学的療法、ホルモン療法を含む）を受けた患者。抗がん剤治療が低分子医薬品の場合は、治験薬初回投与前 2 週間又は半減期の 5 倍の期間（いずれか長い方）、抗腫瘍生薬の場合は、治験薬初回投与前 2 週間以内であること。 4. 治験薬初回投与前 2 週間以内に、CYP3A4 酵素の強力な阻害剤又は強力な誘導剤を使用した方 5. 初回投与前 4 週間以内に大手術又は重大な外傷を受けた方 6. 初回投与前 4 週間以内の根治的放射線治療（25%以上の骨髄放射線治療を含む）を受けたか、2 週間以内に局所緩和放射線療法を受けた方。 7. 他の悪性腫瘍の既往又は現在、合併している方（治癒した非黒色腫皮膚癌、in situ 乳癌、in situ 子宮頸癌及び表在性膀胱癌、又は過去 5 年間に効果的に制御され、疾患再発の証拠がない他の癌を除く） 8. 以下のいずれかを満たす、循環器系の臨床的に重要な疾患 a) 心機能は Grade3 以上のうっ血性心不全（ニューヨーク心臓協会の分類基準による）。 b) 治療を必要とする重度かつ制御不能な不整脈がある方 c) 初回投与前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重症又は不安定な狭心症、冠動脈又は末梢動脈バイパス移植を受けた。 d) LVEF は 50%未満の方

	e) スクリーニング期間中に実施された ECG 検査で、Fridericia 式で補正した QT 間隔（QTcF）は 470 msec を超えた方 f) 先天性 QT 延長症候群、又は先端捻転型心室頻拍（TdP）の既往歴、又は突然死の原因不明の家族歴がある方 g) 制御されなかった高血圧（標準化された降圧薬による治療後の収縮期血圧は 140 mmHg 以上及び/又は 90 mmHg 以上と定義される）がある方 9. スクリーニング前 6 ヵ月以内の脳卒中の既往歴がある。 10. 脳転移を制御するために全脳放射線治療を必要とする患者。実施計画書投与中に脳の局所治療（手術、定位放射線治療、全脳放射線治療、高周波焼灼術、放射性粒子移植術等を含むがこれらに限定されない）を受けることが予想される症状のある脳転移の患者も除外すること。患者が脳転移の治療のためにステロイドを必要とする場合、1 日あたりの投与量は 10 mg のデキサメタゾン又は他のステロイド同等物を超えないものとする。 11. 経口薬を飲み込むことができない、又は活動性の胃腸疾患、又は治験責任医師の見解により SCC244 の投与及び吸収を妨げるような主要な胃腸手術（例えば、難治性の吐き気及び嘔吐、活動性の潰瘍、制御不能な下痢、又は小腸切除）を受けた方 12. 試験実施計画書の遵守に影響を与える臨床的に重要な疾患又は状態（たとえば、膵炎、制御されなかった糖尿病、活動性又は制御されなかった感染症、臓器移植、肺疾患、薬物乱用、薬物乱用、アルコール乱用、又は精神疾患）がある方 13. 血清 HBV DNA が 1000 copy/mL 又は 200 IU/mL 未満で、臨床的に判断できる活動性感染症がない HBsAg 陽性患者も登録可能である。予防的な抗 HBV 薬物療法は許可される。抗 HCV 抗体陽性又は HCV RNA 陽性の患者は、登録できない。 14. 既知の HIV 感染 15. 以下の薬物を中止することができない方 – QT 間隔の延長を引き起こし、先端捻転型心室頻拍のリスクに寄与することが明確に知られている薬物 – 登録前 1 週間にクマリン系抗凝固薬（低分子ヘパリンは可）を投与された方

	16. ILD、薬剤性 ILD、ステロイド療法を必要とする放射線肺炎等の臨床的に活動的な ILD を示す病歴のある患者
治験薬と用法用量	Gumarontinib 錠（SCC244 錠） 錠剤仕様：50 mg 主な投与量：25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、400 mg、600 mg 又はその他の投与量。実際の投与量は、完了した投与群の安全性、有効性、PK データに基づき、SMC の判断で適宜調整される。 経口投与：空腹時に経口投与、1 日 1～2 回（SMC の判断による）、4 週間を 1 サイクルとして継続投与する。 第 Ib 相：コホート 1 では、確立された RP2D の用量である 300 mg QD を使用する。 コホート 2 では、200 mg QD の用量を使用する。
薬物動態の評価	PK サンプル採取： – 第 Ia 相　用量漸増の単回投与階段における（-7 日目～-1 日目まで）薬物動態評価血液サンプルを採取する。 投与前 30 分以内 投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間、36 時間、48 時間、72 時間後 – 第 Ia 相　用量漸増の連続投与階段における薬物動態評価血液サンプルを採取する。 PK 血液サンプルは、第 1 サイクルにおいて、以下に示す時点に採取する。BID（1 日 2 回）レジメンを使用している場合は、朝の投与前の時点でサンプルを採取する。用量漸増計画を決定するため、各投与量の最初の被験者の PK 結果を取得し、必要に応じて PK サンプル採取時点を調整する。 1 日目：投与前 30 分以内、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間後（単回投与試験に参加した被験者の場合、連日投与の初日の前 30 分以内にのみ採血する）。 3 日目、8 日目：投与前 30 分以内 15 日目：投与前 30 分以内、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間、24 時間後 22 日目、29 日目：投与前 30 分以内 PK サンプルは、本試験に登録されたすべての被験者から、上記の時点又は SMC が決定した時点で採取した。PK サンプルを採取する時点を調整

	し、用量漸増計画を決定するために PK の結果を取得する。異常な AE が疑われる場合、治験責任医師の判断に従って、追加の PK サンプルを採取することができる。 – 第 Ib 相　第 Ib 相コホート 1 の最初の 100 名の被験者には、投与前、投与 2、3、4、6 時間後の PK サンプルを採取する（-15 分）時に、C1D1 及び C1D15 で心電図検査を行う QT 試験を実施することが求められる。各心電図検査は 3 回（2～5 分間隔）繰り返し、QTc 間隔と平均値を算出する。 第 Ib 相　コホート 2 の被験者全員は、PK 血液サンプルの採取が必要である。 コホート 1 では、QT 試験を受ける 100 名の被験者に加え、30 名の被験者が薬物動態学的採血に参加する必要がある（早期に脱落した場合は被験者を補充する必要がある）。採取の時点は以下の通りである： 1 日目：投与前 30 分以内、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間 2 日目：投与前 30 分以内 8 日目：投与前 30 分以内 15 日目：投与前 30 分以内、投与後 30 分、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、6 時間、12 時間 16 日目：投与前 30 分以内 22 日目：投与前 30 分以内 第 2、3、4、5 サイクルの 1 日目：投与前 30 分以内。AE が疑われる場合、又はその他必要な場合には、治験責任医師の判断により、PK サンプルの追加採取又は PK サンプリング時点を調整することができる。
有効性評価（腫瘍の評価）	腫瘍は、RECIST Version1.1 基準に従って評価された。腫瘍の画像評価方法は治験責任医師等によって決定され、コンピュータ断層撮影法（CT）又は磁気共鳴画像法（MRI）を使用できるが、評価方法、機械及び技術パラメータは治験期間を通じて一貫している必要があり、禁忌でない場合は造影剤が使用されるべきである。 第 Ia 相及び第 Ib 相コホート 1 の画像結果は、各施設の治験責任医師又は放射線科医によって評価され、第 Ib 相コホート 2 は治験責任医師及び BIRC が評価した。腫瘍の状態は、SCC244 の初回投与日（単回投与期を除く）から 8 週間（±7 日）ごとに、患者が PD、忍容性のない有害事象、治験責任医師による投与中止の決定、被験者による同意の撤回、死亡まで一貫した画像診断

	法で評価する。腫瘍の反応は、ORR、DCR、DoR、TTP、TTR、PFS、1 年 OS で評価する。ORR は、RECIST1.1 基準に従って完全奏効又は部分奏効を達成した患者の割合と定義した。
安全性評価	SAE の発現率、TEAE の発現率、種類、重症度は、国際医薬用語集（MedDRA）を使用してコード化され、NCI CTCAE Version4.03 に従って有害事象と重症度の Grade が判定される。ベースラインからの身体的所見、バイタルサイン（血圧、心拍数）、心電図、臨床検査結果（血液検査、血液凝固機能、臨床生化学、尿検査）の悪化は、治験期間中一貫して記録する。
サンプルサイズ	第 Ia 相用量漸増に必要な推定被験者数は、約 24 名である。第 Ib 相のコホート 1 では、*MET* 変化を有する進行性固形癌患者を約 195 名以上、コホート 2 では、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行性非小細胞肺癌の約 15～30 名患者が登録された。第 Ib 相では、合計 210～225 名の患者が登録された。
統計方法の一般的な説明	異なる観察時点で得られたすべての変数は、特定の時点の統計的説明が治験実施計画書で指定されていない限り、投与群に応じて統計的に記述される。一般に、記述変数は、観察数、平均値、中央値、標準偏差、四分位数、最小値、最大値を使用して統計的に記述され、カテゴリー変数は、異なる発現率タイプと対応する解析セットに対するそれらのパーセンテージを使用して統計的に記述される。
解析母集団	DLT 解析セット（用量漸増のみ適用可能）：第 Ia 相で登録され DLT 観察期間を終了した全ての被験者、計画通りに初回投与され、最初の連日投与サイクルで SCC244 の処方用量の少なくとも 80%を使用し DLT 観察期間評価を終了した被験者、又は第 Ia 相の DLT 観察期間に 1 件の確定 DLT があった被験者とした。 安全性解析セット：SCC244 を 1 回以上投与されたすべての被験者を安全性解析セット（すなわち、安全性評価集団）に含む。 有効性解析セット：SCC244 を 1 回以上投与され、ベースライン及び 1 回以上のフォローアップ有効性評価を受けたすべての被験者とした。 PK 解析セット：SCC244 を少なくとも 1 回使用し、少なくとも 1 回の評価可能な SCC244 の PK データを有していた被験者。選択・除外基準を満たさない、治験実施計画書に違反する、又は PK 評価に影響を与える PK データの欠測は、PK 解析セットから除外した。

安全性解析	用量制限毒性 : 初回投与から 28 日以内（単回投与患者の場合は初回投与から 35 日以内）に少なくとも 1 つの DLT を示した被験者数と割合は、DL サブグループに基づく記述統計を使って要約される。 有害事象 : 有害事象の要約には、MedDRA の基本語及び器官別大分類よって分類した投与中有害事象の発現率、死亡を含む SAE の発現率、治験薬の休薬に至った有害事象の発現率、最高重症度と治験薬との関係で分類した有害事象の発現率を含む。 臨床検査値評価：臨床検査値評価の結果には、ベースラインからの平均変化量と異常値の発現率を含む。一部のパラメータについては、変化量の表を作成する。 バイタルサイン測定、身体的所見、その他の安全性評価：投与中に発現したバイタルサイン、心電図結果、ECOG PS スコア、身体的所見結果の変化を要約する。投与中の異常の発現率を要約する。一部のパラメータについては、変化量の表を作成する。
有効性解析	SCC244 の抗腫瘍効果の評価は、RECIST Version1.1 に従って実施する。 コホート 1 : 第 Ib 相の固形腫瘍を有する患者の場合、ORR、DCR、DoR、TTP、TTR、PFS、1 年間の OS 率を記述的に要約する。MTD 未満の用量で治療された患者の有効性は、別途記述的に報告される。 コホート 2 : *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 を対象とした SCC244 について、確認された ORR、DCR、DoR、TTP、TTR、PFS を評価する。
薬物動態解析	血漿中の SCC244 とその代謝物の濃度は、検証済の試験方法によって検出された。個々/平均血漿濃度-時間曲線をプロットする。SCC244 及びその代謝物の血漿中 PK パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、$t_{1/2}$、λz、CL/F、V/F、$Rac_{_AUC}$、$Rac_{_Cmaxge}$）を実際のサンプリング時間に基づいて非コンパートメント モデル解析により算出し、上記 PK パラメータを統計的にまとめ、集計する。
結果	本治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。

2.7.6.7 試験番号：SCC244-203（進行中）

SCC244-203 試験の治験実施計画書の要約は以下のとおりである。この試験は進行中であり、現時点で試験の結果は得られていないが、参考情報として治験方法に関する情報を記載する。

治験課題名	EGFR 阻害剤療法が無効であった再発性及び転移性非小細胞肺癌患者における Gumarontinib とオシメルチニブ（Osimertinib）の併用に関する非盲検、多施設、第 Ib/II 相臨床試験
治験課題名の略称	再発及び転移性非小細胞肺癌の治療における Gumarontinib とオシメルチニブの併用の安全性と有効性を検討する
開発相	第 Ib/II 相臨床試験
デザイン	多施設共同、非盲検、単群、用量探索及び有効性観察臨床試験
目的	EGFR 阻害剤治療が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対する Gumarontinib とオシメルチニブの併用療法の安全性と有効性を検討する。
主要目的と評価項目	第 Ib 相用量漸増試験の主要目的と評価項目： EGFR 阻害剤治療が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者における、Gumarontinib とオシメルチニブの併用療法の安全性、忍容性を評価し、最大耐量（MTD）及び/又は第 II 相推奨投与量（RP2D）を決定する試験で、主要評価項目は以下の通りである。 • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（SAE）の種類、発現率、重症度、及び転帰を評価し、（米国）国立がん研究所（NCI）の CTCAE（Version5.0）に従って毒性レベルを評価した。臨床検査結果、心電図（ECG）、心臓画像所見、バイタルサイン、体重、ECOG の PS スコアを含む身体的所見等 第 Ib 相用量拡大試験の主要目的と評価項目： EGFR 阻害剤治療が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対する Gumarontinib とオシメルチニブの併用療法の有効性を評価することであり、主要評価項目は以下の通りである。 治験責任医師によって評価された客観的奏効率（ORR） 第 II 相試験の主要目的及び評価項目： EGFR 阻害剤治療が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対する Gumarontinib とオシメルチニブの併用療法の有効性を評価することであり、主要評価項目は以下の通りである。

	• 独立した画像評価の客観的奏効率（ORR）（RECIST1.1 規格による詳細については、プロトコール付録 2 を参照）
副次的目標と評価項目	第 Ib 相用量漸増試験の副次的な目的と評価項目： 治験責任医師によって評価されたオシメルチニブと組み合わせた Gumarontinib の予備的な抗腫瘍効果と PK 特性、試験の評価項目には以下が含まれる。 • 治験責任医師によって評価された客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、全生存期間（OS） • Gumarontinib 及びオシメルチニブの血漿濃度、母集団 PK パラメータには、薬物時間曲線下面積（AUC）（0～24 hr）、ピーク薬物濃度（C_{max}）、T_{max}、半減期が含まれるが、これらに限らない。 第 Ib 相用量拡大試験の副次的な目的と評価項目： EGFR 阻害剤治療が無効で MET 増幅を伴う局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブとの併用による Gumarontinib の追加効果、安全性及び PK 特性を評価することで、以下の試験評価項目を含める。 • 無増悪生存期間（PFS）、奏効期間（DoR）、疾患制御率（DCR）、全生存期間（OS）、1 年 OS 率 • 安全性及び忍容性の指標：試験治療下で発現した AE 及び SAE の種類と発現率、NCI CTCAE Version5.0 による有害事象 Grade の評価、臨床検査値、ECG 及び心臓画像所見、身体的所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS スコアを含む）等 • Gumarontinib 及びオシメルチニブの血漿中濃度、母集団 PK パラメータには、血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）（0～24 hr）、最高血中濃度（C_{max}）、T_{max}、消失半減期が含まれるが、これらに限らない。 第 II 相試験の副次的な目的と評価項目： EGFR 阻害剤が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌に対する Gumarontinib とオシメルチニブの併用療法の追加効果、安全性及び忍容性を評価し、以下の NSCLC 患者集団における Gumarontinib とオシメルチニブの PK 特性を確認する。 • 独立した画像診断により評価された PFS • 治験責任医師によって評価された ORR、DCR、DoR、OS、1 年 OS 率

	• 安全性及び忍容性の指標：試験治療下で発現した AE 及び SAE の種類と発現率、NCI CTCAE Version5.0 による有害事象 Grade の評価、臨床検査値、ECG 及び心臓画像所見、身体的所見（バイタルサイン、体重及び ECOG PS スコアを含む）等 • Gumarontinib 及びオシメルチニブの血漿中濃度、血中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）（0～24 hr）、最高血中濃度（C_{max}）、T_{max}、消失半減期等の集団 PK パラメータが含まれるが、これらに限らない。
デザイン	本試験は非盲検の多施設第 Ib/II 相試験であり、第 Ib 相及び第 II 相有効性確認試験の 2 つの部分で構成される。本試験では、EGFR 阻害剤による治療が無効で、MET 増幅を有する局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者を登録する。 第 Ib 相用量漸増試験： 本試験は、EGFR 阻害剤による治療が無効で MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者における、Gumarontinib とオシメルチニブ（80 mg QD）を併用し、経口投与した場合の安全性、忍容性及び予備的有効性を評価する多施設共同、非盲検、単群の試験である。Gumarontinib の開始用量は 200 mg QD とし、オシメルチニブ（80 mg QD）との併用経口投与では、修正毒性間隔（mTPI2）増加原則を用いて増量し、この投与群の 3 名の DLT 観察を終えた後、SMC が検討した用量増加決定表に基づいて、次の高用量群に増量するか、前の低用量群に減量するか、現在の用量を維持するかを決定した。MTD に達しない場合、SMC は RP2D を決定するために、異なる用量群の安全性、忍容性、及び PK 特性を総括的に評価する。第 Ib 相の用量漸増が登録を終了する時点は、SMC が決定する。 用量漸増階段には合計約 6～12 名を登録すると予想され、最終的な登録数は投与群の数によって異なる。 第 II 相に入る前に、患者の安全性、有効性、PK 特性をさらに検討するために、第 II 相集団に基づく RP2D 用量で約 20 名の追加登録が用量拡大のために許可される。 第 II 相 第 1 世代、第 2 世代 EGFR 阻害剤又は第 3 世代 EGFR 阻害剤による治療が無効で、MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者において、Gumarontinib とオシメルチニブ（80 mg QD）を併用した場合の有効性、安全性及び PK 特性を評価する多施設、非盲検、単群試験であり、推奨用量の

	Gumarontinib を投与する。 本試験では、各コホートに約 60 名の評価可能な患者を登録する予定で、第 1 世代又は第 2 世代の EGFR 阻害剤による治療が無効で T790M 変異陰性の患者をコホート 1 に、第 3 世代の EGFR 阻害剤による治療が無効の患者をコホート 2 に登録する予定である。Gumarontinib の第 II 相推奨用量は、オシメルチニブ 80 mg QD との併用で 1 日 1 回、21 日間の投与サイクルで、疾患進行、忍容できない毒性、患者による同意の撤回、本剤の投与を継続すべきでないとする治験責任医師の意見、追跡調査不能、死亡又は試験の早期終了のいずれかが早い時点まで投与する計画である。
対象集団	第 1～3 世代 EGFR 阻害剤による治療が無効で、MET 増幅を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者。
選択基準	本試験への登録が可能な患者は、以下の基準をすべて満たす必要がある。 1. 同意説明文書（ICF）を理解し、自由意思で署名できる。 2. 18 歳以上の男性又は女性の患者（地元の法定成年年齢が 18 歳を超えている場合は、地元の規制に従って成年年齢に達していること）。 3. 組織学的又は細胞学的に確認された非小細胞肺癌、臨床的に診断された Stage IIIB/IIIC の非小細胞肺癌で、外科的に除去できないか、根治的同時化学放射線療法、又は Stage IV の転移性非小細胞肺癌。 4. 第 Ib 相の用量漸増段階のみ：以前の EGFR 阻害剤（各国・地域の規制当局によって承認された第 1～3 世代の EGFR 阻害剤）による単剤治療が無効である。 5. 第 Ib 相の用量漸増段階及び II 相のみ：進行した NSCLC に対して、第 1 世代又は第 2 世代の EGFR 阻害剤による単剤治療、又は第 3 世代の EGFR 阻害剤による単剤治療が無効で、さらに、3 次以降の全身抗腫瘍療法を受けていない患者。 a) コホート 1：第 1 世代又は第 2 世代の EGFR 阻害剤による単剤療法が無効である後、第 3 世代の EGFR TKI による治療を行わず、T790M 変異陰性が確認された患者（中央検査機関の確認を前提として、登録の根拠として、以前又は治験実施施設の検査室での腫瘍組織検査又は液体生検の T790M 変異結果が第 II 相で認められた）。 b) コホート 2：第 1 世代又は第 2 世代の EGFR TKI による治療を行わず、第 3 世代の EGFR 阻害剤による単剤療法が無効である場合。

	6. EGFR 阻害剤治療が無効（後天性耐性）の基準として、以下の定義を満たす。 a) 以前、EGFR 阻害剤の単剤療法を連続的に投与された。 b) 以下のいずれか又は両方を満たす • 薬物感受性に関連することが知られている EGFR 変異（すなわち、エクソン 19 欠失、L858R）に関連する腫瘍を有する患者。 • EGFR 阻害剤による治療により、以下の客観的な臨床的利益のいずれかが得られた。 - 部分奏効又は完全奏効（RECIST 又は WHO） - 明確かつ持続的（6 ヵ月以上）な臨床的有用性（RECIST 又は WHO で定義された安定した疾患）。 c) EGFR 阻害剤投与中に画像診断による疾患進行（RECIST 又は WHO で定義）が認められた。 d) スクリーニング前の患者の最終の抗腫瘍治療がオシメルチニブ単剤であった場合、本治験に登録し治験実施計画書のレジメンを受けるまでオシメルチニブの投与は中止することなく、継続できる。 7. EGFR 阻害剤治療で疾患進行後に採取された腫瘍組織標本が MET 増幅の基準を満たす。 a) Ib 相用量漸増段階：FISH GCN は 4 以上又は MET/CEP7 比は 1.8 以上、又は MET 蛋白質過剰発現 IHC 2+、以前又は治験実施施設の検査室の FISH/NGS 腫瘍組織検査又は液体生検の結果を受け入れる。 b) Ib 相用量拡大段階：FISH GCN は 5 以上又は MET/CEP7 比は 2 以上（第 Ib 相での登録のために受け入れられた以前又は治験実施施設の検査室での FISH/NGS 腫瘍組織検査又は液体生検の結果、及び Stage II での登録のために受け入れられた以前又は治験実施施設の検査室での FISH/NGS 腫瘍組織検査又は液体生検の結果は、FISH 法による中央検査機関での確認に従う）。 8. RECIST1.1 基準によると、少なくとも 1 つの測定可能な病変がある。 9. 第 II 相の被験者は、有効かつ適切な組織サンプルを提供しなければならない（新鮮な生検又は保存された腫瘍組織サンプルのいずれでもよいが、新鮮な生検サンプルの方がより推奨される）。細針吸引及び細胞診サンプルは、スクリーニング期間の選択基準として満たさない。

	10. 妊娠可能な年齢の女性被験者では、スクリーニング時血清妊娠検査が陰性であること。不妊手術を受けた女性被験者、又は閉経している女性被験者は妊娠検査の対象から除外される。 11. ECOG PS スコアは 1 以下 12. 十分な骨髄、肝臓、腎臓の機能がある（初回投与前 2 週間以内に輸血又は血液製剤を使用しない、顆粒球コロニー刺激因子又は他の造血刺激因子を使用しない） a) 絶対好中球数は 1.5×10^9/L 以上 b) 過去 2 週間に輸血なしでヘモグロビンは 90g/L 以上 c) 血小板数は 90×10^9/L 以上 d) 血清総ビリルビンは ULN 以下（患者にギルバート症候群がある場合は 3×ULN 以下）。又は総ビリルビンは ULN を超えると 1.5 ULN 以下で、かつ AST は ULN 以下である。 e) 血清 ALT 及び AST は 2.5×ULN 以下（肝転移がある場合、AST と ALT の両方が 5×ULN 以下） f) クレアチニンクリアランスは 50 mL/min を超える（Cockroft-Gault 式に従って計算、具体的な式については付録 3 を参照）。 g) PT-INR は 1.3 以下、aPTT は 1.3×ULN 以下
除外基準	以下の基準のいずれかを満たす患者は、本試験から除外される。 1. MET 阻害剤による治療歴がある。 2. 第 Ib 相用量拡大段階及び第 Ib 相でのみ：EGFR 阻害剤による再治療（rechallenge）を受けた患者 3. ALK、ROS1 標的薬に感受性のある遺伝子変異を有する。 4. 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。（注：CNS 転移が制御されている患者は、本試験に参加できる。本試験に参加する前に、放射線治療が終了していること、又は CNS 腫瘍の転移に対する外科的治療後 2 週間以上経過していること。神経学的に安定している必要があり、臨床検査で新たな神経障害が確認されておらず、CNS 画像で新たな問題が確認されなかった患者。中枢神経系転移の治療にステロイドが必要な場合、試験参加 2 週間前までに 3 ヵ月以上の安定した治療量のステロイドを投与されている。 5. 過去 5 年間に他の悪性腫瘍がある（効果的に管理され、疾患再発の証拠

	がない非黒色腫皮膚癌、in situ 乳癌、in situ 子宮頸癌、表在性膀胱癌を除く)。 6. 本試験の初回投与から 4 週間未満又は 5 半減期未満（いずれか短い方）に最終投与が行われた抗がん剤治療（化学療法、分子標的治療、生物学的製剤治療、ホルモン療法等を含む）を受けている、経過時間 2 週間未満で抗悪性腫瘍作用を有する漢方薬（漢方薬の添付文書の適応症に基づく)、初回投与前の放射線治療終了後 2 週間以内の患者 7. ILD 又は肺炎でステロイド全身療法が必要な場合 8. 治験責任医師の判断により、患者の余命が 12 週間未満である。 9. 体重が 40 kg 未満である。 10. スクリーニング前 6 ヵ月以内に以下のいずれかに該当する心血管系疾患を有する。 a) 心機能≧NYHA クラス III 以上のうっ血性心不全､又は LVEF は 50%未満の患者 b) 薬物治療を必要とする重度の不整脈 c) QTcF >450 msec（男性)、>470 msec（女性)、又は臨床的に有意な低カリウム血症、QT 延長症候群の家族歴、不整脈の家族歴（例：前駆症状）等の先端捻転心室頻拍の危険因子が存在すると治験責任医師が判定した場合 d) コントルール不能な高血圧（標準的な降圧薬治療後の収縮期血圧≥140 mmHg 及び/又は拡張期血圧≥90 mmHg として定義） e) 初回投与前 6 ヵ月以内に急性心筋梗塞、重症又は不安定な狭心症、冠動脈又は末梢動脈バイパス移植を受けた患者 f) 完全な左脚ブロック、第三度房室ブロック、第二度房室ブロック、及び PR 間隔>250 msec を含むがこれらに限らない臨床的に重大な不整脈がある患者 11. 投与前 4 週間以内に CTCAE Grade 2 以上の肺出血、又は 5 回/日以上の喀血、又は 1 回の喀血につき 5 mL 以上の出血、又は初回投与前 4 週間以内に CTCAE Grade 3 以上の出血事象、又は出血傾向のある患者。現在、進行中の十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、腸閉塞、及び治験責任医師が判断した消化管出血又は穿孔を引き起こす可能性のあるその他の状態がある、又は治癒していない以前の腸穿孔及び腸瘻がある患者。 12. 本試験の結果に影響を及ぼす可能性のある重篤で制御不能な併用疾患：

	悪性胸水、初回投与前 1 週間以内に全身治療を要する活動性の細菌、真菌又はウイルス感染症等 13. 治験責任医師によって治療が必要と判断された臨床的に重要な全身性疾患があり、これには、甲状腺疾患（ホルモン補充療法で甲状腺機能が安定している患者が登録できる）、臓器移植患者、精神障害の既往歴、向精神薬乱用、アルコール又は薬物の乱用等 14. 経口薬の吸収、分布、代謝、又は排泄に影響を与える要因が複数ある患者（薬を飲み込めない、頻繁に嘔吐する、慢性的な下痢等） 15. 初回投与前 6 ヵ月以内に、脳卒中（一過性虚血発作を含む）、深部静脈血栓症、肺塞栓症等の動脈・静脈血栓症事象又は塞栓性事象を起こしたことがある患者 16. 投与期間中に以下の薬剤を中断しないこと：QTc 間隔の延長又は先端捻転型心室頻拍を引き起こす可能性のある薬剤（例：抗不整脈薬、詳細は付録 7 参照）、初回投与の 2 週間前に CYP3A4 に影響を与える強阻害剤又は強誘導剤。初回投与 1 週間前にクマリン系抗凝固薬（低分子ヘパリン許容可能） 17. 初回投与前 28 日以内の大手術又は重大な外傷性損傷があった。 18. 既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、活動性 B 型肝炎又は C 型肝炎患者（HBsAg 陽性患者で、かつ HBV DNA が 10^3 copy/mL 以上又は 200 IU/mL 以上で検出、C 型肝炎ウイルス（HCV）RNA は 10^3 copy/mL 以上）。HBV DNA <2000 IU/mL（<10^4 copy/mL）の慢性 B 型肝炎ウイルスキャリアは、試験期間中、抗ウイルス療法を受ける必要がある。 19. 妊娠中又は授乳中の女性患者。妊娠とは、受胎から妊娠終了までの女性の状態と定義されており、hCG 検査が陽性（>5 mIU/mL）であることによって確認できる。 20. 生殖能力のある男性又は妊娠の可能性がある女性は、投与験期間中、投与終了後 6 ヵ月まで、非常に効果的な避妊方法（経口避妊薬、子宮内装置、禁欲法又は殺精子剤を併用したバリア避妊法等）の使用を受け入れない患者（妊娠可能の女性と避妊措置については、付録 8 を参照）。妊娠の可能性の定義：女性が 12 ヵ月間自然閉経しており、適切な臨床的特徴（例：適切な年齢、血管拡張の既往）がある場合、又は両側卵管切除術（子宮摘出術を伴うか伴わない）又は両側卵管結紮後 6 週間以上経過した場合は、閉経後の状態であると考えられ、妊娠不能と考えられる。女

<table>
<tr><td></td><td>性が単に卵巣摘出術を受けた場合、ホルモン値の追跡調査の評価後に受胎能が確認されるまで、妊娠する可能性はないと考える。抗悪性腫瘍薬による無月経の患者では、無月経が 12 ヵ月以上続いていても、妊娠検査を実施する必要がある。</td></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>第 Ib 相試験：
• オシメルチニブは、本試験では固定用量であり、用量調整なしである。80 mg/回、経口、空腹時に、1 日 1 回、投与サイクルとして 21 日間である。
• Gumarontinib の初回投与量は 200 mg QD であり、経口で継続的に服用され、投与サイクルは 21 日間であり、その後の投与量は、前の投与群の安全性に従って SMC が決定する。
• Gumarontinib を最初に使用する必要があり、オシメルチニブと Gumarontinib の間隔は 30 分以内とする。
• DLT の発現、疾患進行、忍容性のない毒性の発現、患者による同意の撤回、治験責任医師による本剤の投与を継続すべきでないとの見解、追跡不能、死亡、又はその他の投与中止基準のいずれかが早い時点まで各被験者の投与を継続する。
• 何らかの理由でいずれかの治験薬を中止し、疾患進行、忍容できない毒性の発現、患者による同意の撤回、又は他の投与中止基準を満たすまで他の治験薬の投与を継続する。
第 II 相試験：
• 本試験では、オシメルチニブは固定用量として 80 mg/回、空腹時に 1 日 1 回、21 日間のサイクルで経口投与する。
• Gumarontinib は、第 Ib 相 RP2D 用量に基づき、21 日間のサイクルで連続経口投与する。
Gumarontinib は、次のように安全性に従って用量を調整できる：
<table>
<tr><th>投与群</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>5</th></tr>
<tr><td>投与量
Gumarontinib（mg）
オシメルチニブ（mg）</td><td>
300
80</td><td>
250
80</td><td>
200
80</td><td>
150
80</td><td>
100
80</td></tr>
</table>
• Gumarontinib を最初に使用する必要があり、オシメルチニブと Gumarontinib の間隔は 30 分以内とする。</td></tr>
</table>

	• 疾患進行、忍容できない有害事象の発現、患者による同意の撤回、治験責任医師による本剤の投与を継続すべきでないとの見解、追跡不能、死亡又はその他の投与中止基準のいずれかが早い時点まで、各被験者に投与を継続すること。 • 何らかの理由でいずれかの治験薬を中止し、疾患進行、忍容できない有害事象の発現、患者による同意の撤回、又は他の投与中止基準を満たすまで他の治験薬の投与を継続する。
有効性評価	第 Ib 相試験： • 治験責任医師によって評価された ORR、DCR、DoR、PFS（RECIST1.1 基準による）、OS。 • C1D1 から始めて 6 週間（±7 日）ごとに 1 回を評価する。部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の基準を満たすすべての評価は、PR 又は CR と判断する前に、4～6 週間（+7 日）後に有効性を確認するために再度行う必要がある。 第 II 相試験： • 独立した画像検査による ORR、独立した画像検査による PFS、治験責任医師によって評価された ORR、DCR、DoR（RECIST1.1 基準による）、OS、1 年 OS 率。 • C1D1 から始めて 6 週間（±7 日）ごとに 1 回を評価する。部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）の基準を満たすすべての評価は、PR 又は CR を決定する前に、4～6 週間（+7 日）後に有効性を再確認する必要がある。
安全性評価	第 Ib 相試験： • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（SAE）の種類と発現率、NCI CTCAE Version5.0 による毒性 Grade の評価をする。 • 投与中の臨床検査結果、心電図（ECG）及び心臓画像所見、身体的所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS スコアを含む）。 第 II 相試験： • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（SAE）の種類と発現率、NCI CTCAE Version 5.0 による毒性 Grade の評価をする。 • 投与中の臨床検査結果、ECG 及び心臓画像所見、身体的所見（バイタルサイン、体重、ECOG PS スコアを含む）。
統計解析	第 Ib 相試験：

	• サンプルサイズの計算 : 第 Ib 相試験の用量漸増には約 6～12 名の被験者が必要であり、実際に必要なサンプルサイズは、治験薬用量を増やすかどうかに応じて適切に調整する必要がある。安全性については、投与期間中に SMC が評価し、安全でない用量や効果のない治療に多くの被験者をさらすことを避けるため、試験を早期に終了させるかどうかを決定する第 Ib 相用量拡大試験では、20 名の被験者が登録される予定である。 • 安全性解析：有害事象（NCI CTCAE 5.0 基準による）、ECG パラメータ、身体的所見、ECOG スコア、バイタルサイン、臨床検査値を記述的に解析した。 • 有効性解析：ORR、DCR、DoR、PFS、1 年 OS 率及び OS を記述的に解析した。 第Ⅱ相試験： 本第 II 相試験の試験目的は、集中画像診断により評価された ORR の 95%正確信頼区間（クロッパー・ピアソン法による）の下限値が 30%を下回らないようにすること。実際に観察された ORR が 50%であると仮定すると、各コホートに約 60 名、合計 120 名が登録される予定で、各コホートで最低 44 名の評価可能な被験者が予想される。 異なる観察時点で得られたすべての変数は、特定の時点の統計的説明が治験実施計画書で指定されていない限り、投与群に応じて統計的に記述される。一般に、記述的変数は、観察数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値、Q1 値、Q3 値を用いて統計的に記述され、カテゴリー変数は、異なる頻度タイプと対応する解析セットに対するそれらのパーセンテージを用いて統計的に記述される。本試験の最終的な解析は、投与期間中に収集された被験者のデータに基づいて行われる。
試験結果	本治験は進行中であり、試験終了後、別途報告する予定である。

2.7.6.8 付録（完了した臨床試験の有害事象の種類と症例数の概要）

2.7.6.8.1 SCC244-101 第 Ia 相

表 1 SCC244-101- TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）-第 Ia 相（安全性解析集団）

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
TEAE を発現した被験者	3 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	3 (100%)	7 (100%)	2 (28.6%)	6 (100%)	3 (50.0%)	19 (100%)	10 (52.6%)
臨床検査	2 (66.7%)	0	3 (100%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)	1 (14.3%)	6 (100%)	0	16 (84.2%)	3 (15.8%)
抱合ビリルビン増加	1 (33.3%)	0	3 (100%)	0	0	0	4 (66.7%)	0	8 (42.1%)	0
血中 ALP 増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	3 (50.0%)	0	5 (26.3%)	1 (5.3%)
体重減少	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	5 (26.3%)	0
AST 増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	4 (21.1%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	1 (16.7%)	0	4 (21.1%)	0
血中クレアチニン増加	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	4 (21.1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	2 (33.3%)	0	4 (21.1%)	0
ALT 増加	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
体重増加	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
血圧上昇	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
心電図 QT 延長	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (10.5%)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
白血球数減少	0	0	0	0	2 (28.6%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
尿中アルブミン陽性	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
心電図 PR 延長	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
フィブリンDダイマー増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
血中ミオグロビン増加	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
尿中赤血球陽性	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
網状赤血球数増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
リバーストリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
サイロキシン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
遊離サイロキシン増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
尿中白血球陽性	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
神経系障害	3 (100%)	0	2 (66.7%)	0	5 (71.4%)	0	5 (83.3%)	0	15 (78.9%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	0	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	0
頭痛	2 (66.7%)	0	0	0	2 (28.6%)	0	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
頭部不快感	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (10.5%)	0
意識レベルの低下	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
体位性めまい	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
睡眠の質低下	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
味覚障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	3 (100%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	5 (83.3%)	0	14 (73.7%)	2 (10.5%)
無力症	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (57.1%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	1 (5.3%)
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
発熱	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
疲労	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
浮腫	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
代謝及び栄養障害	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)	1 (33.3%)	3 (42.9%)	0	6 (100%)	2 (33.3%)	14 (73.7%)	4 (21.1%)
低蛋白血症	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	6 (100%)	0	10 (52.6%)	0
食欲減退	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	4 (66.7%)	0	8 (42.1%)	1 (5.3%)
低ナトリウム血症	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	3 (50.0%)	1 (16.7%)	5 (26.3%)	1 (5.3%)
低アルブミン血症	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)	2 (10.5%)
高マグネシウム血症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
低リン血症	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
高尿酸血症	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
低クロール血症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
胃腸障害	3 (100%)	0	2 (66.7%)	0	2 (28.6%)	0	5 (83.3%)	1 (16.7%)	12 (63.2%)	1 (5.3%)
悪心	2 (66.7%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	4 (66.7%)	0	7 (36.8%)	0
嘔吐	3 (100%)	0	0	0	0	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	7 (36.8%)	1 (5.3%)
便秘	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	3 (15.8%)	0
腹部不快感	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
胃食道逆流性疾患	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
口内乾燥	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
痔核	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
口腔内潰瘍形成	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
流涎過多	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	3 (42.9%)	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	10 (52.6%)	2 (10.5%)
呼吸困難	0	0	0	0	2 (28.6%)	0	2 (33.3%)	1 (16.7%)	4 (21.1%)	1 (5.3%)
喀血	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	2 (33.3%)	0	3 (15.8%)	0
咳嗽	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
湿性咳嗽	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	2 (10.5%)	0
鼻漏	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (10.5%)	0
労作性呼吸困難	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
呼吸不全	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
心臓障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	5 (71.4%)	0	2 (33.3%)	0	9 (47.4%)	0
洞性徐脈	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
上室性期外収縮	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
頻脈	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
心室性期外収縮	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
不整脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
徐脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
洞性頻脈	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
血液及びリンパ系障害	2 (66.7%)	0	3 (100%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (33.3%)	0	8 (42.1%)	1 (5.3%)
貧血	2 (66.7%)	0	3 (100%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	2 (33.3%)	0	8 (42.1%)	1 (5.3%)

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
血小板減少症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (33.3%)	0	3 (100%)	0	2 (28.6%)	0	2 (33.3%)	0	8 (42.1%)	0
背部痛	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	4 (21.1%)	0
筋肉痛	0	0	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
関節痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
筋骨格系胸痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	2 (66.7%)	0	2 (28.6%)	0	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	0
脱毛症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
そう痒症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
発疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
皮膚硬結	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)
不眠症	0	0	0	0	0	0	3 (50.0%)	1 (16.7%)	3 (15.8%)	1 (5.3%)
腎及び尿路障害	0	0	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
蛋白尿	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
アルブミン尿	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血尿	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

	SCC244 100 mg QD (N = 3)		SCC244 200 mg QD (N = 3)		SCC244 300 mg QD (N = 7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎結石症	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
頻尿	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
感染症及び寄生虫症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
皮膚感染	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
上気道感染	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
内分泌障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
眼障害	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
高血圧	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0

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、又は投与に関連した SAE については試験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。
器官別大分類は降順で表示し、基本語はプライマリー器官別大分類内で降順で表示した。
AE が複数回発現した被験者については、AE 分類で 1 回だけカウントした。
器官別大分類と基本語は、MedDRA Version23.1 に基づきコード化した。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE 4.03.に従って判定した。
参照：5.3.3.2 SCC244-101 TFLs Table 14.3.1.2a

表 2 SCC244-101-投与に関連した TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）-第 Ia 相（安全性解析集団）

	SCC244 100 mg QD (N=3)		SCC244 200 mg QD (N=3)		SCC244 300 mg QD (N=7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
投与に関連した TEAE を発現した被験者	3 (100%)	0	3 (100%)	1 (33.3%)	6 (85.7%)	1 (14.3%)	6 (100%)	1 (16.7%)	18 (94.7%)	3 (15.8%)
神経系障害	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	5 (71.4%)	0	5 (83.3%)	0	12 (63.2%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (42.9%)	0	3 (50.0%)	0	6 (31.6%)	0
頭痛	1 (33.3%)	0	0	0	2 (28.6%)	0	3 (50.0%)	0	6 (31.6%)	0
感覚鈍麻	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
頭部不快感	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
味覚障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
振戦	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	4 (57.1%)	1 (14.3%)	4 (66.7%)	0	11 (57.9%)	2 (10.5%)
末梢性浮腫	0	0	0	0	4 (57.1%)	1 (14.3%)	3 (50.0%)	0	7 (36.8%)	1 (5.3%)
無力症	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	2 (33.3%)	0	5 (26.3%)	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
疲労	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
浮腫	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
胃腸障害	2 (66.7%)	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	5 (83.3%)	1 (16.7%)	10 (52.6%)	1 (5.3%)
悪心	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	4 (66.7%)	0	6 (31.6%)	0

	SCC244 100 mg QD (N=3)		SCC244 200 mg QD (N=3)		SCC244 300 mg QD (N=7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
嘔吐	2 (66.7%)	0	0	0	0	0	4 (66.7%)	1 (16.7%)	6 (31.6%)	1 (5.3%)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
口内乾燥	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
流涎過多	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
臨床検査	1 (33.3%)	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	2 (28.6%)	0	5 (83.3%)	0	10 (52.6%)	1 (5.3%)
抱合ビリルビン増加	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	3 (50.0%)	0	5 (26.3%)	0
ALT 増加	0	0	2 (66.7%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
AST 増加	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
血中 ALP 増加	0	0	0	0	0	0	3 (50.0%)	0	3 (15.8%)	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	3 (15.8%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
遊離トリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	1 (5.3%)
体重増加	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
血中尿素増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
心電図 PR 延長	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0

	SCC244 100 mg QD (N=3)		SCC244 200 mg QD (N=3)		SCC244 300 mg QD (N=7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
リバーストリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
サイロキシン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
トリヨードチロニン減少	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
体重減少	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
白血球数減少	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
代謝及び栄養障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (14.3%)	0	5 (83.3%)	0	7 (36.8%)	1 (5.3%)
食欲減退	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	4 (66.7%)	0	6 (31.6%)	0
低ナトリウム血症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
低カルシウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
低カリウム血症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
低リン血症	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
心臓障害	1 (33.3%)	0	0	0	4 (57.1%)	0	0	0	5 (26.3%)	0
上室性期外収縮	1 (33.3%)	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
徐脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0

	SCC244 100 mg QD (N=3)		SCC244 200 mg QD (N=3)		SCC244 300 mg QD (N=7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
心室性期外収縮	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	2 (66.7%)	0	2 (28.6%)	0	1 (16.7%)	0	5 (26.3%)	0
筋肉痛	0	0	2 (66.7%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	3 (15.8%)	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	1 (5.3%)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	1 (33.3%)	0	2 (28.6%)	0	1 (16.7%)	0	4 (21.1%)	0
皮膚疼痛	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	0	2 (10.5%)	0
そう痒症	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
発疹	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
精神障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (10.5%)	0
不眠症	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	2 (10.5%)	0
腎及び尿路障害	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
蛋白尿	0	0	1 (33.3%)	0	1 (14.3%)	0	0	0	2 (10.5%)	0
アルブミン尿	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (14.3%)	0	0	0	1 (5.3%)	0
内分泌障害	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)
甲状腺機能低下症	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	0	0	0	1 (5.3%)	1 (5.3%)

	SCC244 100 mg QD (N=3)		SCC244 200 mg QD (N=3)		SCC244 300 mg QD (N=7)		SCC244 400 mg QD (N = 6)		合計 (N=19)	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade3 以上 n (%)
眼障害	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0
眼瞼浮腫	0	0	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	1 (5.3%)	0

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、又は投与に関連した SAE については試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、プライマリー器官別大分類内で降順で表示した。

AE が複数回発現した被験者について、AE 分類で 1 回だけカウントした。

器官別大分類と基本語は、MedDRA Version23.1 に基づきコード化した。

有害事象の重症度は、NCI CTCAE4.03.に従って判定した。

参照：5.3.3.2 SCC244-101 TFLs Table 14.3.1.3a

2.7.6.8.2 SCC244-102

表 3 SCC244-102- TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
少なくとも 1 つの事象を発現した被験者	3 (100%)	0	0	0	4 (100%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	7 (100%)	2 (28.5%)	2 (28.5%)	1 (14.2%)
胃腸障害	3 (100%)	0	0	0	3 (75.0%)	0	0	0	6 (85.7%)	0	0	0
悪心	2 (66.6%)	0	0	0	3 (75.0%)	0	0	0	5 (71.4%)	0	0	0
便秘	3 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	3 (42.8%)	0	0	0
嘔吐	2 (66.6%)	0	0	0	0	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
下痢	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
歯痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	2 (66.6%)	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	4 (57.1%)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (66.6%)	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	4 (57.1%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
発熱	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
臨床検査	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (42.8%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)
血小板数減少	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	3 (42.8%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
心電図 QT 延長	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
白血球数減少	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0	1 (14.2%)
代謝及び栄養障害	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	3 (42.8%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
低リン血症	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
低蛋白血症	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	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）	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	3 (42.8%)	0	0	0
腫瘍疼痛	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
癌疼痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
神経系障害	2 (66.6%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	3 (42.8%)	0	0	0
頭痛	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
神経痛	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	2 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0	2 (28.5%)	2 (28.5%)	2 (28.5%)	0
貧血	0	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	2 (28.5%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
感染症及び寄生虫症	0	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	2 (28.5%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
膀胱炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
耳及び迷路障害	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
回転性めまい	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
低酸素症	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0

MedDRA Version23.0、NCI-CTCAE Version5.0。

TEAE とは、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、又は投与に関連した SAE については試験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。

器官別大分類又は基本語により発現率をカウントする場合、同一事象の複数回の発現は 1 回のみカウントした。

AE の複数の Grade を有する持つ被験者については、最大 Grade のみカウントした。

参照ソース：5.3.3.2 SCC244-102TFL Table 表 14.3.1.3.1

表 4 SCC244-102-投与に関連した TEAE の概要（最大 CTCAE Grade 別）（安全性解析対象集団）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
少なくとも 1 つの事象を発現した被験者	2(66.6%)	0	0	0	4 (100%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	6 (85.7%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
胃腸障害	2 (66.6%)	0	0	0	3 (75.0%)	0	0	0	5 (71.4%)	0	0	0
悪心	1 (33.3%)	0	0	0	3 (75.0%)	0	0	0	4 (57.1%)	0	0	0
便秘	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
嘔吐	1 (33.3%)	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (33.3%)	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	3 (42.8%)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
臨床検査	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
血小板数減少	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
代謝及び栄養障害	0	0	0	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	2 (28.5%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
食欲減退	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
低アルブミン血症	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
低リン血症	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
神経系障害	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD (N=3) n (%)				SCC244 300 mg QD (N=4) n (%)				合計 (N=7) n (%)			
	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4	全 Grade	Grade 3 以上	Grade 3	Grade 4
頭痛	1 (33.3%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	0	2 (28.5%)	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
発疹	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
血液及びリンパ系障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
貧血	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
感染症及び寄生虫症	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	0	1 (14.2%)	1 (14.2%)	1 (14.2%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	1 (14.2%)	0	0	0

MedDRA Version23.0、NCI-CTCAE Version5.0。
TEAE とは、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、又は投与に関連した SAE については試験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。
器官別大分類又は基本語により発現率をカウントする場合、同一事象の複数回の発現は 1 回のみカウントした。
AE の複数の Grade を持つ被験者については、最大 Grade のみカウントした。

参照：5.3.3.2 SCC244-102 TFLs Table 14.3.1.3.3

2.7.6.8.3 SCC244-106

表 5 SCC244-106- TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	食事の種類		
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	絶食 (N=18) n (%)	低脂肪食 (N=18) n (%)	高脂肪食 (N=17) n (%)
TEAE を発現した被験者	12 (66.7)	15 (83.3)	12 (70.6)
神経系障害	10 (55.6)	13 (72.2)	11 (64.7)
頭痛	5 (27.8)	8 (44.4)	8 (47.1)
浮動性めまい	3 (16.7)	2 (11.1)	0
頭部不快感	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (11.8)
過眠症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.9)
臨床検査	7 (38.9)	7 (38.9)	7 (41.2)
血中フィブリノゲン減少	3 (16.7)	5 (27.8)	4 (23.5)
尿中蛋白陽性	3 (16.7)	1 (5.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.6)	0	2 (11.8)
尿中赤血球陽性	1 (5.6)	0	1 (5.9)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	0	1 (5.6)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (5.9)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (5.9)
代謝及び栄養障害	0	1 (5.6)	1 (5.9)

	食事の種類		
	絶食	低脂肪食	高脂肪食
器官別大分類（SOC）	(N=18)	(N=18)	(N=17)
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)
食欲減退	0	1 (5.6)	0
高脂血症	0	0	1 (5.9)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (5.6)	0	0
無力症	1 (5.6)	0	0

注：器官別大分類と基本語は、MedDRA Version24.0 に基づきコード化した。

TEAE=試験治療下で発現した有害事象。治験薬の初回投与日以降、試験の追跡調査終了まで 8 日以内に報告又は悪化した AE として定義した。

表は、器官別大分類別の合計発現率の降順で表示され、次に器官別大分類内の基本語別の合計発現率の降順で表示した。

1 つの食事タイプ内の 1 つのカテゴリ（器官別大分類又は基本語）の複数の AE に対して、被験者を 1 回だけカウントした。

参照：5.3.3.1 SCC244-106 TFLs Table 14.3.1.2

表 6 SCC244-106-投与に関連した TEAE の概要（安全性解析対象集団）

	食事の種類		
	絶食	低脂肪食	高脂肪食
器官別大分類（SOC）	(N=18)	(N=18)	(N=17)
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)
投与に関連した TEAE を発現した被験者	12 (66.7)	15 (83.3)	12 (70.6)
神経系障害	10 (55.6)	13 (72.2)	11 (64.7)
頭痛	5 (27.8)	8 (44.4)	8 (47.1)
浮動性めまい	3 (16.7)	2 (11.1)	0
頭部不快感	1 (5.6)	2 (11.1)	2 (11.8)
過眠症	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.9)
臨床検査	7 (38.9)	7 (38.9)	7 (41.2)
血中フィブリノゲン減少	3 (16.7)	5 (27.8)	4 (23.5)
尿中蛋白陽性	3 (16.7)	1 (5.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (5.6)	0	2 (11.8)
尿中赤血球陽性	1 (5.6)	0	1 (5.9)
血中ビリルビン増加	0	1 (5.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	0	1 (5.6)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (5.9)
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (5.9)
代謝及び栄養障害	0	1 (5.6)	1 (5.9)
食欲減退	0	1 (5.6)	0
高脂血症	0	0	1 (5.9)

	食事の種類		
	絶食	低脂肪食	高脂肪食
器官別大分類（SOC）	(N=18)	(N=18)	(N=17)
基本語（PT）	n (%)	n (%)	n (%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (5.6)	0	0
無力症	1 (5.6)	0	0

注：器官別大分類と基本語は、MedDRA Version24.0 基づきコード化した。

TEAE=試験治療下で発現した有害事象。治験薬の初回投与日以降、試験の追跡調査終了まで 8 日以内に報告又は悪化した AE として定義した。

表は、器官別大分類別の合計発現率の降順で表示され、次に器官別大分類内の基本語別の合計発現率の降順で表示した。

1 つの食事タイプ内の 1 つのカテゴリ（器官別大分類又は基本語）の複数の AE に対して、被験者を 1 回だけカウントした。

参照：5.3.3.1 SCC244-106 TFLs Table 14.3.1.3

2.7.6.8.4 SCC244-107

該当なし。

2.7.6.8.5 SCC244-108 第 II 相

表 7 SCC244-108-TEAE の概要（グループ化 SOC 別、グループ化 PT 別、最大 CTCAE Grade 別）【被験者全体】-第 II 相（SAS）

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
TEAE を発現した被験者	8 (100%)	3 (37.5%)	84 (100%)	54 (64.3%)	92 (100%)	57 (62.0%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	6 (75.0%)	2 (25.0%)	72 (85.7%)	28 (33.3%)	78 (84.8%)	30 (32.6%)
浮腫 [a]	4 (50.0%)	1 (12.5%)	67 (79.8%)	18 (21.4%)	71 (77.2%)	19 (20.7%)
疲労 [b]	2 (25.0%)	0	15 (17.9%)	4 (4.8%)	17 (18.5%)	4 (4.3%)
胸痛	0	0	8 (9.5%)	0	8 (8.7%)	0
倦怠感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	8 (9.5%)	1 (1.2%)	9 (9.8%)	2 (2.2%)
発熱	0	0	6 (7.1%)	0	6 (6.5%)	0
胸部不快感	0	0	5 (6.0%)	2 (2.4%)	5 (5.4%)	2 (2.2%)
死亡	0	0	4 (4.8%)	4 (4.8%)	4 (4.3%)	4 (4.3%)
インフルエンザ様疾患	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
疾患進行	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
疼痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
異物感	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
代謝及び栄養障害	4 (50.0%)	0	69 (82.1%)	12 (14.3%)	73 (79.3%)	12 (13.0%)
低アルブミン血症 [g]	2 (25.0%)	0	42 (50.0%)	0	44 (47.8%)	0
食欲減退	2 (25.0%)	0	30 (35.7%)	1 (1.2%)	32 (34.8%)	1 (1.1%)
高血糖	1 (12.5%)	0	27 (32.1%)	0	28 (30.4%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
低ナトリウム血症	1 (12.5%)	0	26 (31.0%)	4 (4.8%)	27 (29.3%)	4 (4.3%)
低カリウム血症	1 (12.5%)	0	25 (29.8%)	6 (7.1%)	26 (28.3%)	6 (6.5%)
低カルシウム血症	0	0	18 (21.4%)	0	18 (19.6%)	0
高尿酸血症	1 (12.5%)	0	14 (16.7%)	0	15 (16.3%)	0
低クロール血症	0	0	9 (10.7%)	0	9 (9.8%)	0
脂質代謝障害	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
低マグネシウム血症	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
低リン血症	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
高コレステロール血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
高カリウム血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
高脂血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
アシドーシス	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
低血糖	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
臨床検査	2 (25.0%)	0	61 (72.6%)	11 (13.1%)	63 (68.5%)	11 (12.0%)
血中ビリルビン増加 [i]	1 (12.5%)	0	26 (31.0%)	1 (1.2%)	27 (29.3%)	1 (1.1%)
ALT 増加	0	0	24 (28.6%)	1 (1.2%)	24 (26.1%)	1 (1.1%)
AST 増加	0	0	20 (23.8%)	1 (1.2%)	20 (21.7%)	1 (1.1%)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	14 (16.7%)	1 (1.2%)	14 (15.2%)	1 (1.1%)
血中 ALP 増加	1 (12.5%)	0	13 (15.5%)	1 (1.2%)	14 (15.2%)	1 (1.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	13 (15.5%)	0	13 (14.1%)	0
心電図 QT 延長	1 (12.5%)	0	11 (13.1%)	5 (6.0%)	12 (13.0%)	5 (5.4%)

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
体重減少	0	0	10 (11.9%)	1 (1.2%)	10 (10.9%)	1 (1.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	8 (9.5%)	0	8 (8.7%)	0
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	7 (8.3%)	0	8 (8.7%)	0
体重増加	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
血中塩化物減少	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	5 (5.4%)	1 (1.1%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	5 (6.0%)	0	5 (5.4%)	0
リンパ球数減少	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
血中リン減少	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
リパーゼ増加	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
血中尿酸増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
心電図異常Ｔ波	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
尿潜血陽性	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿中ビリルビン陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
コルチゾール減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心電図ＳＴ部分異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
フィブリンＤダイマー増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
ヘモグロビン増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
リポ蛋白増加	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
リンパ球百分率減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
磁気共鳴画像異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
頭部磁気共鳴画像異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
好中球数増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
好中球百分率増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
プレアルブミン減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
網状赤血球百分率増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
総胆汁酸増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
トロポニンＩ増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
トロポニンＴ増加	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
白血球数増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
胃腸障害	6 (75.0%)	0	57 (67.9%)	4 (4.8%)	63 (68.5%)	4 (4.3%)
悪心	0	0	26 (31.0%)	1 (1.2%)	26 (28.3%)	1 (1.1%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	23 (27.4%)	1 (1.2%)	25 (27.2%)	1 (1.1%)
便秘	1 (12.5%)	0	19 (22.6%)	0	20 (21.7%)	0
上腹部痛	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
腹部膨満	1 (12.5%)	0	5 (6.0%)	0	6 (6.5%)	0
腹部不快感	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
下痢	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
消化不良	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
胃腸障害	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
口内炎	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
歯痛	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
腹痛	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
腹壁浮腫	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
腹水	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
口内乾燥	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
嚥下障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
心窩部不快感	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
歯肉痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
免疫性腸炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
歯周病	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
胃拡張	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
腸閉塞	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
レッチング	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
神経系障害	3 (37.5%)	0	41 (48.8%)	3 (3.6%)	44 (47.8%)	3 (3.3%)
頭痛	2 (25.0%)	0	29 (34.5%)	2 (2.4%)	31 (33.7%)	2 (2.2%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	11 (13.1%)	0	12 (13.0%)	0
味覚不全	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
傾眠	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
振戦	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
脳梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
顔面痙攣	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
パーキンソニズム	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
会話障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
血液及びリンパ系障害	2 (25.0%)	0	39 (46.4%)	9 (10.7%)	41 (44.6%)	9 (9.8%)
貧血	2 (25.0%)	0	21 (25.0%)	4 (4.8%)	23 (25.0%)	4 (4.3%)
血小板減少症 [e]	0	0	16 (19.0%)	0	16 (17.4%)	0
白血球減少症 [c]	0	0	13 (15.5%)	2 (2.4%)	13 (14.1%)	2 (2.2%)
好中球減少症 [h]	0	0	12 (14.3%)	4 (4.8%)	12 (13.0%)	4 (4.3%)
白血球増加症	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
凝血異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
発熱性好中球減少症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
感染症及び寄生虫症	2 (25.0%)	0	36 (42.9%)	7 (8.3%)	38 (41.3%)	7 (7.6%)
尿路感染	0	0	14 (16.7%)	0	14 (15.2%)	0
肺炎	1 (12.5%)	0	9 (10.7%)	5 (6.0%)	10 (10.9%)	5 (5.4%)
上気道感染	1 (12.5%)	0	6 (7.1%)	0	7 (7.6%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
感染	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
上咽頭炎	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
結膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
歯瘻	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
丹毒	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
腹膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
皮膚感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5 (62.5%)	1 (12.5%)	31 (36.9%)	8 (9.5%)	36 (39.1%)	9 (9.8%)
胸水	0	0	9 (10.7%)	3 (3.6%)	9 (9.8%)	3 (3.3%)
喀血	0	0	8 (9.5%)	1 (1.2%)	8 (8.7%)	1 (1.1%)
咳嗽	4 (50.0%)	1 (12.5%)	7 (8.3%)	0	11 (12.0%)	1 (1.1%)
呼吸困難	1 (12.5%)	0	7 (8.3%)	2 (2.4%)	8 (8.7%)	2 (2.2%)
湿性咳嗽	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
急性呼吸不全	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
しゃっくり	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
間質性肺疾患	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
口腔咽頭痛	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
肺臓炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
肺痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
呼吸不全	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8） 全 Grade n（%）	 Grade 3 以上 n（%）	SCC244 300 mg QD（N=84） 全 Grade n（%）	 Grade 3 以上 n（%）	合計 （N=92） 全 Grade n（%）	 Grade 3 以上 n（%）
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	31 (36.9%)	4 (4.8%)	31 (33.7%)	4 (4.3%)
背部痛	0	0	13 (15.5%)	2 (2.4%)	13 (14.1%)	2 (2.2%)
四肢痛	0	0	11 (13.1%)	0	11 (12.0%)	0
筋肉痛	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
関節痛	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
筋力低下	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
関節炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
椎間板突出	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
頚部痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心臓障害	1 (12.5%)	0	29 (34.5%)	5 (6.0%)	30 (32.6%)	5 (5.4%)
洞性頻脈	0	0	9 (10.7%)	0	9 (9.8%)	0
不整脈	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
動悸	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
上室性期外収縮	1 (12.5%)	0	4 (4.8%)	0	5 (5.4%)	0
上室性頻脈	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
心筋虚血	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
心嚢液貯留	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)
洞性徐脈	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
頻脈	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
心室性期外収縮	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	0	3 (3.3%)	0
急性左室不全	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
冠動脈硬化症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
房室ブロック	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心臓障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心不全	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
心室肥大	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	27 (32.1%)	4 (4.8%)	27 (29.3%)	4 (4.3%)
発疹	0	0	13 (15.5%)	2 (2.4%)	13 (14.1%)	2 (2.2%)
脱毛症	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
多汗症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
寝汗	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
褥瘡性潰瘍	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
薬疹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
毛質異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
白斑	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
そう痒症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
皮膚障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎及び尿路障害	3 (37.5%)	0	23 (27.4%)	1 (1.2%)	26 (28.3%)	1 (1.1%)
蛋白尿 [d]	2 (25.0%)	0	16 (19.0%)	0	18 (19.6%)	0
血尿 [f]	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	0	3 (3.3%)	0
急性腎障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
排尿困難	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
糖尿	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎結石症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎不全	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎機能障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
切迫性尿失禁	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿失禁	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
精神障害	1 (12.5%)	0	18 (21.4%)	0	19 (20.7%)	0
不眠症	1 (12.5%)	0	13 (15.5%)	0	14 (15.2%)	0
睡眠障害	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
不安	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
息こらえ	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
譫妄	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
うつ病	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
睡眠の質低下	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
肝胆道系障害	0	0	6 (7.1%)	1 (1.2%)	6 (6.5%)	1 (1.1%)
肝機能異常	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	5 (5.4%)	1 (1.1%)
肝損傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
傷害、中毒及び処置合併症	0	0	6 (7.1%)	3 (3.6%)	6 (6.5%)	3 (3.3%)
圧迫骨折	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
股関節部骨折	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
四肢損傷	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
下肢骨折	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
骨盤骨折	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
皮膚損傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
皮膚裂傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
各種物質毒性	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
生殖系及び乳房障害	1 (12.5%)	0	5 (6.0%)	0	6 (6.5%)	0
女性化乳房	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	0	3 (3.3%)	0
乳房過形成	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
乳頭痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
膣出血	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
耳及び迷路障害	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	5 (5.4%)	1 (1.1%)

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade 3 以上 n（%）
耳鳴	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
感音性難聴	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
聴力低下	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
回転性めまい	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
血管障害	2 (25.0%)	0	4 (4.8%)	2 (2.4%)	6 (6.5%)	2 (2.2%)
高血圧	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
塞栓症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
低血圧	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
静脈炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	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）	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
癌疼痛	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
腫瘍疼痛	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
眼障害	0	0	3 (3.6%)	1 (1.2%)	3 (3.3%)	1 (1.1%)
白内障	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)
加齢黄斑変性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
免疫系障害	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	0	3 (3.3%)	0
アナフィラキシー反応	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
造影剤アレルギー	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計 （N=92）	
器官別大分類（SOC）	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
基本語（PT）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）	n（%）
食物アレルギー	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
先天性、家族性及び遺伝性障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
白子症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
内分泌障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
甲状腺機能低下症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

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、又は投与に関連した SAE については試験了までに報告又は悪化した AE として定義した。
器官別大分類は降順で表示し、基本語はプライマリー器官別大分類内で降順で表示した。
AE が複数回発見した被験者は、AE 分類で 1 回だけカウントした。
AE の複数の Grade を持つ被験者については、最大 Grade の下でのみカウントした。
器官別大分類と基本語は、MedDRA Version24.0 に基づきコード化した。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE5.0.に従って判定した。
[a] 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼球腫脹、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、水分過剰、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫.
[b] 疲労：疲労、無力症
[c] 白血球減少症白血球減少症、白血球数減少
[d] 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
[e] 血小板減少症血小板減少症、血小板数減少
[f] 血尿：血尿、尿中赤血球陽性
[g] 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症
[h] 好中球減少症好中球減少症、好中球数減少
[i] 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、血中抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加。

参照：5.3.5.1.1 SCC244-108 CSR TFLs Table 14.3.2.2b1

表 8 SCC244-108-投与に関連した TEAE の概要（グループ化 SOC 別、グループ化 PT 別、最大 CTCAE Grade 別）【被験者全体】-第 II 相（安全性解析セット）

	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
投与に関連した TEAE を発現した被験者	8 (100%)	2 (25.0%)	82 (97.6%)	45 (53.6%)	90 (97.8%)	47 (51.1%)
一般・全身障害及び投与部位の状態	6 (75.0%)	2 (25.0%)	71 (84.5%)	25 (29.8%)	77 (83.7%)	27 (29.3%)
浮腫 [a]	4 (50.0%)	1 (12.5%)	67 (79.8%)	18 (21.4%)	71 (77.2%)	19 (20.7%)
疲労 [b]	2 (25.0%)	0	14 (16.7%)	3 (3.6%)	16 (17.4%)	3 (3.3%)
倦怠感	1 (12.5%)	1 (12.5%)	7 (8.3%)	1 (1.2%)	8 (8.7%)	2 (2.2%)
死亡	0	0	3 (3.6%)	3 (3.6%)	3 (3.3%)	3 (3.3%)
疼痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
発熱	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
温度変化不耐症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
異物感	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
代謝及び栄養障害	3 (37.5%)	0	56 (66.7%)	7 (8.3%)	59 (64.1%)	7 (7.6%)
低アルブミン血症 [g]	1 (12.5%)	0	32 (38.1%)	0	33 (35.9%)	0
食欲減退	2 (25.0%)	0	27 (32.1%)	1 (1.2%)	29 (31.5%)	1 (1.1%)
高血糖	0	0	15 (17.9%)	0	15 (16.3%)	0
低カリウム血症	1 (12.5%)	0	13 (15.5%)	3 (3.6%)	14 (15.2%)	3 (3.3%)
高尿酸血症	1 (12.5%)	0	12 (14.3%)	0	13 (14.1%)	0
低ナトリウム血症	1 (12.5%)	0	12 (14.3%)	3 (3.6%)	13 (14.1%)	3 (3.3%)
低カルシウム血症	0	0	10 (11.9%)	0	10 (10.9%)	0
低クロール血症	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
脂質代謝障害	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
高カリウム血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
高脂血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
低リン血症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
低マグネシウム血症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
臨床検査	2 (25.0%)	0	52 (61.9%)	8 (9.5%)	54 (58.7%)	8 (8.7%)
血中ビリルビン増加 [i]	1 (12.5%)	0	23 (27.4%)	0	24 (26.1%)	0
ALT 増加	0	0	22 (26.2%)	1 (1.2%)	22 (23.9%)	1 (1.1%)
AST 増加	0	0	18 (21.4%)	1 (1.2%)	18 (19.6%)	1 (1.1%)
血中クレアチニン増加	0	0	11 (13.1%)	0	11 (12.0%)	0
心電図 QT 延長	1 (12.5%)	0	8 (9.5%)	3 (3.6%)	9 (9.8%)	3 (3.3%)
血中 ALP 増加	1 (12.5%)	0	7 (8.3%)	1 (1.2%)	8 (8.7%)	1 (1.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
体重減少	0	0	7 (8.3%)	1 (1.2%)	7 (7.6%)	1 (1.1%)
血中尿素増加	1 (12.5%)	0	5 (6.0%)	0	6 (6.5%)	0
体重増加	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
血中リン減少	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
リパーゼ増加	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
リンパ球数減少	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	SCC244 300 mg QD（N=84） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	合計（N=92） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
心電図異常Ｔ波	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
アミラーゼ増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿中ビリルビン陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血中尿酸増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心電図ＳＴ部分異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
ヘモグロビン減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
ヘモグロビン増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
リポ蛋白増加	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
リンパ球百分率減少	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
磁気共鳴画像異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
頭部磁気共鳴画像異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
総胆汁酸増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
トロポニンＴ増加	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
尿潜血陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
胃腸障害	6 (75.0%)	0	48 (57.1%)	3 (3.6%)	54 (58.7%)	3 (3.3%)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
悪心	0	0	24 (28.6%)	1 (1.2%)	24 (26.1%)	1 (1.1%)
嘔吐	2 (25.0%)	0	20 (23.8%)	1 (1.2%)	22 (23.9%)	1 (1.1%)
便秘	1 (12.5%)	0	11 (13.1%)	0	12 (13.0%)	0
上腹部痛	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
腹部膨満	1 (12.5%)	0	5 (6.0%)	0	6 (6.5%)	0
腹部不快感	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
下痢	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
胃腸障害	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
腹痛	1 (12.5%)	0	1 (1.2%)	0	2 (2.2%)	0
腹壁浮腫	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
腹水	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
口内乾燥	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
消化不良	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心窩部不快感	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
歯肉痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
免疫性腸炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
口内炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
歯痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
胃拡張	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
腸閉塞	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
レッチング	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
神経系障害	3 (37.5%)	0	35 (41.7%)	3 (3.6%)	38 (41.3%)	3 (3.3%)
頭痛	2 (25.0%)	0	27 (32.1%)	2 (2.4%)	29 (31.5%)	2 (2.2%)
浮動性めまい	1 (12.5%)	0	8 (9.5%)	0	9 (9.8%)	0
味覚不全	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
傾眠	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
感覚鈍麻	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
脳梗塞	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
嗅覚錯誤	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
可逆性後白質脳症症候群	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
会話障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
振戦	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血液及びリンパ系障害	1 (12.5%)	0	31 (36.9%)	7 (8.3%)	32 (34.8%)	7 (7.6%)
貧血	1 (12.5%)	0	14 (16.7%)	3 (3.6%)	15 (16.3%)	3 (3.3%)
白血球減少症 [c]	0	0	13 (15.5%)	1 (1.2%)	13 (14.1%)	1 (1.1%)
好中球減少症 [h]	0	0	12 (14.3%)	4 (4.8%)	12 (13.0%)	4 (4.3%)
血小板減少症 [e]	0	0	12 (14.3%)	0	12 (13.0%)	0
皮膚及び皮下組織障害	0	0	24 (28.6%)	4 (4.8%)	24 (26.1%)	4 (4.3%)
発疹	0	0	10 (11.9%)	2 (2.4%)	10 (10.9%)	2 (2.2%)
脱毛症	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
皮膚乾燥	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
多汗症	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
寝汗	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
紅斑	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
毛質異常	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
そう痒症	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
斑状丘疹状皮疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
蕁麻疹	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心臓障害	0	0	23 (27.4%)	2 (2.4%)	23 (25.0%)	2 (2.2%)
洞性頻脈	0	0	7 (8.3%)	0	7 (7.6%)	0
不整脈	0	0	6 (7.1%)	0	6 (6.5%)	0
動悸	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
上室性期外収縮	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
心筋虚血	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
心嚢液貯留	0	0	2 (2.4%)	1 (1.2%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)
頻脈	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
急性左室不全	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
冠動脈硬化症	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
上室性頻脈	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	22 (26.2%)	3 (3.6%)	22 (23.9%)	3 (3.3%)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	SCC244 300 mg QD（N=84） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	合計（N=92） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）
四肢痛	0	0	10 (11.9%)	0	10 (10.9%)	0
背部痛	0	0	8 (9.5%)	2 (2.4%)	8 (8.7%)	2 (2.2%)
筋肉痛	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
筋力低下	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
関節痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
筋痙縮	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
頚部痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	1 (12.5%)	0	18 (21.4%)	5 (6.0%)	19 (20.7%)	5 (5.4%)
胸水	0	0	8 (9.5%)	3 (3.6%)	8 (8.7%)	3 (3.3%)
呼吸困難	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	5 (5.4%)	1 (1.1%)
咳嗽	1 (12.5%)	0	3 (3.6%)	0	4 (4.3%)	0
喀血	0	0	3 (3.6%)	0	3 (3.3%)	0
しゃっくり	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
間質性肺疾患	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
口腔咽頭痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
湿性咳嗽	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎及び尿路障害	2 (25.0%)	0	11 (13.1%)	0	13 (14.1%)	0
蛋白尿 [d]	1 (12.5%)	0	9 (10.7%)	0	10 (10.9%)	0
糖尿	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
腎不全	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	SCC244 300 mg QD（N=84） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）	合計（N=92） 全 Grade n（%）	 Grade3 以上 n（%）
腎機能障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
尿失禁	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血尿 [f]	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
感染症及び寄生虫症	1 (12.5%)	0	11 (13.1%)	4 (4.8%)	12 (13.0%)	4 (4.3%)
尿路感染	0	0	4 (4.8%)	0	4 (4.3%)	0
肺炎	1 (12.5%)	0	3 (3.6%)	2 (2.4%)	4 (4.3%)	2 (2.2%)
結膜炎	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
丹毒	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
皮膚真菌感染	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
精神障害	1 (12.5%)	0	9 (10.7%)	0	10 (10.9%)	0
不眠症	1 (12.5%)	0	7 (8.3%)	0	8 (8.7%)	0
不安	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
睡眠の質低下	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
睡眠障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
生殖系及び乳房障害	1 (12.5%)	0	5 (6.0%)	0	6 (6.5%)	0
女性化乳房	1 (12.5%)	0	2 (2.4%)	0	3 (3.3%)	0
乳房過形成	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
乳頭痛	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
膣出血	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
肝胆道系障害	0	0	5 (6.0%)	1 (1.2%)	5 (5.4%)	1 (1.1%)

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	SCC244 200 mg QD（N=8）		SCC244 300 mg QD（N=84）		合計（N=92）	
	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）	全 Grade n（%）	Grade3 以上 n（%）
肝機能異常	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
肝損傷	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
耳及び迷路障害	0	0	4 (4.8%)	1 (1.2%)	4 (4.3%)	1 (1.1%)
耳鳴	0	0	2 (2.4%)	0	2 (2.2%)	0
聴力低下	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
回転性めまい	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
眼障害	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
白内障	0	0	1 (1.2%)	0	1 (1.1%)	0
血管障害	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
高血圧	0	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
免疫系障害	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0
食物アレルギー	1 (12.5%)	0	0	0	1 (1.1%)	0

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、又は投与に関連した SAE については試験終了までに報告又は悪化した AE として定義した。
器官別大分類は降順で表示し、基本語はプライマリー器官別大分類内で降順で表示した。
関係が欠落している（不明）AE は、関連ありとしてカウントした。
AE が複数回発見した被験者については、AE 分類で 1 回だけカウントした。
AE の複数の Grade を持つ被験者については、最大 Grade の下でのみカウントした。
器官別大分類と基本語は、MedDRA Version24.0 に基づきコード化した。
有害事象の重症度は、NCI CTCAE5.0.に従って判定した。
[a] 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼球腫脹、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、水分過剰、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫.
[b] 疲労：疲労、無力症
[c] 白血球減少症白血球減少症、白血球数減少
[d] 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
[e] 血小板減少症血小板減少症、血小板数減少
[f] 血尿：血尿、尿中赤血球陽性
[g] 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症

[h] 好中球減少症好中球減少症、好中球数減少
[i] 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、血中抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加。
参照：5.3.5.1.1 SCC244-108 CSR TFLs Table 14.3.2.3b1