市販直後調査
販売開始後6ヵ月間

2024年6月作成（第1版）

日本標準商品分類番号
874291

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/MET阻害剤　薬価基準未収載

劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ハイイータン®錠 50mg

HAIYITAN® tablets

グマロンチニブ水和物錠

剤形	錠剤
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品（注意―医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中グマロンチニブ水和物 51.95mg （グマロンチニブとして 50mg）
一般名	和名：グマロンチニブ水和物（JAN） 洋名：Gumarontinib Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年6月24日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：海和製薬株式会社 販売元：大鵬薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大鵬薬品工業株式会社　医薬品情報課 TEL：0120-20-4527 （土・日・祝日・当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.taiho.co.jp/

本IFは2024年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

1．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.5．臨床成績」や「Ⅻ．参考資料」、「ⅩⅢ．備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯 …… 1
2. 製品の治療学的特性 …… 2
3. 製品の製剤学的特性 …… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 …… 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 …… 3
6. RMP の概要 …… 3

Ⅱ．名称に関する項目

1. 販売名 …… 4
2. 一般名 …… 4
3. 構造式又は示性式 …… 4
4. 分子式及び分子量 …… 4
5. 化学名（命名法）又は本質 …… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 …… 4

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 …… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 …… 6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 …… 6

Ⅳ．製剤に関する項目

1. 剤　形 …… 7
2. 製剤の組成 …… 8
3. 添付溶解液の組成及び容量 …… 8
4. 力　価 …… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 …… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 …… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 …… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 8
9. 溶出性 …… 9
10. 容器・包装 …… 9
11. 別途提供される資材類 …… 9
12. その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目

1. 効能又は効果 …… 10
2. 効能又は効果に関連する注意 …… 10
3. 用法及び用量 …… 11
4. 用法及び用量に関連する注意 …… 12
5. 臨床成績 …… 13

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 … 24
2. 薬理作用 …… 24

Ⅶ．薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移 …… 29
2. 薬物速度論的パラメータ …… 32
3. 母集団（ポピュレーション）解析 …… 32
4. 吸　収 …… 33
5. 分　布 …… 33
6. 代　謝 …… 35
7. 排　泄 …… 36
8. トランスポーターに関する情報 …… 36
9. 透析等による除去率 …… 36
10. 特定の背景を有する患者 …… 37
11. その他 …… 37

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由 …… 38
2. 禁忌内容とその理由 …… 38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 … 38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 … 38
5. 重要な基本的注意とその理由 …… 39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 40
7. 相互作用 …… 42
8. 副作用 …… 43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 …… 48
10. 過量投与 …… 48
11. 適用上の注意 …… 48
12. その他の注意 …… 48

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 …… 49
2. 毒性試験 …… 49

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分 …… 52
2. 有効期間 …… 52
3. 包装状態での貯法 …… 52
4. 取扱い上の注意 …… 52
5. 患者向け資材 …… 52
6. 同一成分・同効薬 …… 52
7. 国際誕生年月日 …… 52
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
   薬価基準収載年月日、販売開始年月日 …… 52
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更
   追加等の年月日及びその内容 …… 52
10. 再審査結果、再評価結果
    公表年月日及びその内容 …… 52
11. 再審査期間 …… 52
12. 投薬期間制限に関する情報 …… 53
13. 各種コード …… 53
14. 保険給付上の注意 …… 53

Ⅺ. 文献

1. 引用文献 …… 54
2. その他の参考文献 …… 54

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況 …… 55
2. 海外における臨床支援情報 …… 55

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
   あたっての参考情報 …… 57
2. その他の関連資料 …… 57

略語集

略号（用語）	内容（定義）
μCi	Microcurie：マイクロキュリー
μg	Microgram：マイクログラム
AKT	Protein kinase B：プロテインキナーゼ B
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase：未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリホスファターゼ
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine Triphosphate：アデノシン三リン酸
AUC	Area under the drug concentration-time curve：血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to 24 hours：0から24時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the drug concentration-time curve from time 0 to infinity：0から無限大時間における血中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the drug concentration-time curve from 0 to the time：0からt時間後における血中薬物濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BED	Biologically effective dose：生物学的等価線量
BILI	Bilirubin：ビリルビン
BIRC	Blinded Independent Review Committee：盲検下独立評価委員会
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
CHL	Chinese hamster lung derived cell：チャイニーズハムスター肺由来細胞
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent clearance：見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration：最高血中濃度
$C_{max\ free}$	Maximum blood concentration of free drug：遊離型最高血中濃度
c-Met	Tyrosine-protein kinase Met or hepatocyte growth factor receptor（HGFR）：肝細胞増殖因子受容体
CNS	Central nervous system：中枢神経系
CP	Cyclophosphamide monohydrate：シクロホスファミド一水和物
CR	Complete response：完全奏効
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events：有害事象共通用語規準
CV	Coefficient of variation：変動係数
CYP	Cytochrome P450：チトクロム P450
DCR	Disease control rate：病勢コントロール率
DLT	Dose limiting toxicity：用量制限毒性
DoR	Duration of response：奏効期間
ΔQTcF	Change from baseline in heart rate corrected QT interval（Fridericia's corrected）：心拍数補正 QT 間隔（Fridericia 補正）のベースラインからの変化
ΔQTcP	Change from baseline in heart rate corrected QT interval（population corrected）：心拍補正 QT 間隔（集団補正）のベースラインからの変化
EAS	Efficacy analysis set：有効性解析対象集団
EBC-1	Human lung squamous cell carcinoma cell line-1：ヒト肺扁平上皮癌由来細胞株 -1
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
ERK	Extracellular signal-regulated kinase：細胞外シグナル制御キナーゼ
FAS	Full analysis set：最大の解析対象集団
h/hr	Hours：時間
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2：ヒト上皮成長因子受容体 2
HGF	Hepatocyte growth factor：肝細胞増殖因子

略号（用語）	内容（定義）
HNSTD	Highest Non-Severely Toxic Dose：重篤な毒性が発現しない最大投与量
Hs746T	Hs746T cell line（Human epithelial cells）：胃癌細胞株
HUVEC	Human Umbilical Vein Endothelial Cell：ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IC_{90}	90% inhibitory concentration：90%阻害濃度
ICR	Institute of Cancer Research（mouse strain）：Institute of Cancer Research（マウス動物系統）
Igut	Maximal theoretical concentration in the gut：腸管内理論上最高濃度
$I_{max,u}$	Unbound maximum plasma concentration：血漿中遊離型薬物濃度
Ka	Absorption rate constant（first-order）：吸収速度定数
Ki67	Ki-67 protein（cellular marker for proliferation）：Ki-67 タンパク質（細胞増殖能マーカー）
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
LE	Long-Evans（a pigmented rat strain）：ロングエバンス系（色素沈着ラットの動物系統）
LVEF	left ventricular ejection fraction：左室駆出率
MATE	Multidrug and toxin compound extrusion：多剤・毒性化合物排出トランスポーター
MDCK	Madin-Darby canine kidney cells：Madin-Darby イヌ腎細胞
Mean	Arithmetic mean value：算術平均値
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities：国際医薬用語集
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor：間葉 - 上皮転換因子
MKN-45	Human gastric cancer cell lines-45：ヒト胃癌由来細胞
MPE	Mean photo effect：平均光作用
mRNA	Messenger ribonucleic acid：メッセンジャーリボ核酸
msec	Millisecond：ミリ秒
MTD	Maximum tolerable dose：最大耐量
NCI	National Cancer Institute：（米国）国立がん研究所
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level：無毒性量
NOEL	No Observable Effect Level：無影響量
NTRK	Neuro tyrosine receptor kinase：神経栄養因子チロシンキナーゼ受容体
OAT	Organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptides：有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT2	Organic cation transporter 2：有機カチオントランスポーター 2
ORR	Objective response rate：客観的奏効率
OS	Overall survival：全生存期間
PD	Pharmacodynamics：薬力学、Progressive disease：疾患進行
PD-1	Programmed cell death receptor1：プログラム細胞死受容体 -1
PD-L1	Programmed cell death ligand 1：プログラム細胞死リガンド 1
PDX	Patient-derived xenografts：ヒト患者由来腫瘍移植
PFS	Progression free survival：無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein：P 糖蛋白
pH	Hydrogen ion concentration：水素イオン濃度指数
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PK/PD	Pharmacokinetics/pharmacodynamics：薬物動態 / 薬力学
PR	Partial response：部分奏効
PR 間隔	representing atrioventricular conduction time：心電図 PR 間隔（房室伝導時間）
QTcV	Van de Water-corrected QT interval：心電図 QT 間隔（Van de Water 補正）
R_{ac_AUC}	Accumulation ratio based on AUC：累積係数（AUC 計算）
R_{ac_Cmax}	Accumulation ratio based on C_{max}：累積係数（C_{max} 計算）
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors：固形がんの効果判定規準
RET	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase receptor ret：RET 前がん遺伝子
ROS1	ROS proto-oncogene 1, receptor tyrosine kinase：ROS1 がん遺伝子受容体チロシンキナーゼ
RP2D	Recommended phase Ⅱ dose：第Ⅱ相推奨投与量

略号（用語）	内容（定義）
SAS	Safety Analysis Set：安全性解析対象集団
SD	Sprague-Dawley（rat strain）：Sprague Dawley（ラット動物系統）、Stable disease：安定
SNU-5	Human gastric cancer cell line：ヒト胃癌由来細胞株
SYK	Spleen tyrosine kinase：脾臓チロシンキナーゼ
T/C	mean RTV of the treated group / mean RTV of the control group：治療群の平均相対的腫瘍体積／対照群の平均相対的腫瘍体積の割合
$t_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
TGI	Tumor growth inhibition：腫瘍増殖抑制率
TKI	Tyrosine kinase inhibitor：チロシンキナーゼ阻害剤
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration：最高血漿中濃度到達時間
TPR-Met	Tpr-Met fusion protein：MET 融合タンパク質
TTR	Time to response：奏効までの時間
U87MG	Human brain glioblastoma cell line：ヒト神経膠腫細胞株
ULN	Upper Limit of Normal：基準値上限
UVA	Ultraviolet A：紫外線 A 波
V2/F	Apparent volume of distribution in the central compartment：セントラルコンパートメント見かけの分布容積

Ⅰ．概要に関する項目

1. 開発の経緯

ハイイータン®錠50mg（一般名：グマロンチニブ水和物、以下、本剤）は、中国のHaihe Biopharma Co., Ltd.により開発された、間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。METのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[1)]。

*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異は、通常、上皮成長因子受容体（*EGFR*）変異、カーステン・ラット肉腫ウイルスがん遺伝子（*KRAS*）変異、ヒト上皮増殖因子受容体2（HER2）変異、未分化リンパ腫キナーゼ（*ALK*）再構成、*ROS1*がん遺伝子受容体チロシンキナーゼ（*ROS1*）再構成、*RET*前がん遺伝子（*RET*）再構成等の他のドライバー遺伝子と共存しない、非小細胞肺癌の重要な発がん要因の1つである[2)]。*EGFR*、*KRAS*変異又は*ALK*再構成を有する患者と比較して、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する非小細胞肺癌患者は一般的に高齢で（年齢の中央値、72歳）[3)]、*MET*変異を有する腫瘍は、急速な成長、浸潤、再発、転移を特徴とし、予後不良を伴うことが多いと報告されている。実際、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する転移性非小細胞肺癌患者において、MET阻害剤で治療しない場合の全生存期間の中央値は8.1ヵ月であった[3~6)]。

本剤は、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異及び*MET*増幅を有するヒト非小細胞癌由来細胞株を皮下移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した（マウス）[1)]。

本剤は2017年より中国で第Ⅰ相試験が開始され、2020年より国内第I相用量漸増試験を開始し、安全性が検討された。第Ⅱ相試験は2019年より、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験）の第Ⅱ相パートとして実施され、本剤の有効性及び安全性が検討された。以上の結果より「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能又は効果として、2024年6月に製造販売承認を取得した。

Ⅰ. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的特性

1）本剤は間葉上皮転換因子（MET）受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。［p24参照］

2）本剤は、METのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。［p24参照］

3）*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者84例（日本人患者10例を含む）を対象とした国際共同第Ib/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験）第Ⅱ相パートにおいて、本剤を300mg1日1回経口投与したところ、以下の結果が得られた。

・主要評価項目である独立画像判定機関の評価による奏効率（RECIST Ver1.1基準に基づく）は、有効性評価対象[注1)]79例（日本人患者8例を含む）で65.8%［95%信頼区間：54.3, 76.1］であった。［p19参照］

注1）安全性評価対象のうち中央検査機関により*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性が確認された切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者が有効性評価対象とされた。

4）安全性

・重大な副作用として間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、QT間隔延長が報告されている（承認時）。［p43参照］

・主な副作用（10%以上で発現）は、疲労、食欲減退、高血糖、低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症、悪心、嘔吐、便秘、貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症、血中クレアチニン増加、蛋白尿、発疹、四肢痛、頭痛であった*（承認時）。［p44参照］

・電子添文の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果を参照。

＊ハイイータン錠50mg電子添文「11. 副作用」より10%以上の事象を記載

3. 製品の製剤学的特性

1）1日1回300mgを空腹時に投与する経口剤である。［p11参照］

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材・最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
ＲＭＰ	有	（「Ⅰ．6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：ハイイータン錠適正使用ガイド 患者向け資材：ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2024年6月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

（2）流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

1.1　安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
間質性肺疾患	腎機能障害	なし
肝機能障害	胚・胎児毒性	
体液貯留		
QT間隔延長		
1.2　有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材（「ハイイータン錠適正使用ガイド」）の作成と提供
患者向け資材（ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

（1）和名　ハイイータン®錠50mg

（2）洋名　HAIYITAN® tablets

（3）名称の由来　特になし

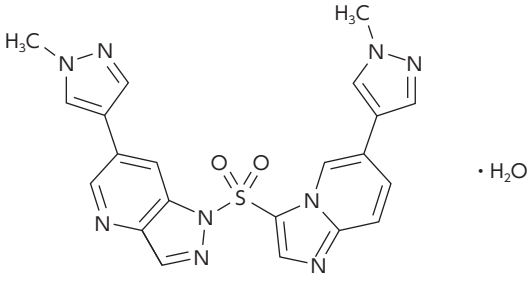
2. 一般名

（1）和名（命名法）　グマロンチニブ水和物（JAN）

（2）洋名（命名法）　Gumarontinib Hydrate（JAN）

（3）ステム　チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{17}N_9O_2S \cdot H_2O$

分子量：477.50

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

MYC-244、SCC244、KHS、SCC-244、Glumetinib

Ⅲ．有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

（1）外観・性状

本品はほぼ白色～白色の粉末である。

（2）溶解性

酢酸に溶けやすく、水やエタノールにはほとんど溶けない。

1）異なるpHでの溶解度

溶媒	溶解度（μg/mL）
水	0.11
pH 1.2	0.53
pH 4.0	0.05
pH 6.8	0.06
pH 7.4	0.06

（3）吸湿性

わずかに吸湿性あり

（4）融点（分解点）、沸点、凝固点

254.0 ~ 258.0℃（示差走査熱量測定法（DSC）オンセット温度）

（5）酸塩基解離定数

電位差滴定法及び分光測色法で測定したところpH 2.0~12.0の範囲でpKaは検出されなかった。

（6）分配係数

pKaとlogDから算出するため算出不可能

（7）その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験		25℃(±2℃)、60%RH(±5%RH)	二重ポリエチレン袋、ラミネート袋及び紙製ファイバードラム	24ヵ月(継続中)	規格内
加速試験		40℃(±2℃)、75%RH(±5%RH)	二重ポリエチレン袋、ラミネート袋及び紙製ファイバードラム	6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃	皿状容器	30日	規格内
	湿度	25℃、90%±5%RH	皿状容器	30日	規格内
	光	総照度120万lx･hr以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W･h/m^{2}以上		光：120万lx･hr(10日) 紫外線：200W･h/m^2(3日)	規格内

測定項目：性状、粉末X線回折*1、水分、類縁物質、微生物限度*2、粒子径分布、含量、IR*3等
＊1 粉末X線回折：長期保存試験は0、12、24、36、48ヵ月時点のみ、加速試験は0、3、6ヵ月時点のみ実施
＊2 微生物限度試験：長期保存試験の0、12、24、36、48ヵ月時点のみ、加速試験の0、6ヵ月時点のみ実施
＊3 IR：苛酷試験では確認試験としてIRを実施

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) 液体クロマトグラフィー

定量法

液体クロマトグラフィーにより定量する。

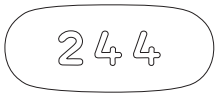
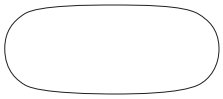
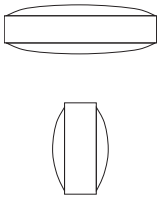
Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ハイイータン錠50mg		
性状	淡赤褐色～淡赤色のカプセル形の錠剤		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ･質量	直径（mm）		厚さ（mm）	質量（mg）
	長径	短径	6.3	620.0
	17.2	7.2		

(3) 識別コード

244

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ハイイータン錠50mg
有効成分	1錠中グマロンチニブ水和物51.95mg （グマロンチニブとして50mg）
添加剤	ヒプロメロースフタル酸エステル、コポビドン、ステアリン酸ポリオキシル40、軽質無水ケイ酸、クエン酸水和物、クロスポビドン、三二酸化鉄、フマル酸ステアリルナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は製造工程由来不純物及び添加剤の分解物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		30±2℃/65±5%RH	アルミニウム・アルミニウム箔ブリスター	48ヵ月	規格内
		25±2℃/60±5%RH		48ヵ月	規格内
加速試験		40±2℃/75±5%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	60℃、40℃		30日	規格内
	湿度	92.5±5%RH、75±5%RH			規格内
	光	総照度1.2×10^{6}lux·hr及び総近紫外放射エネルギー200W·hr/m^{2}の光曝露		光：1.2×10^{6}lux·hr 紫外線：200W·hr/m^2	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、水分含量、微生物試験*1、含量、結晶形*2、フタル酸*3 等
*1 微生物試験：長期保存試験の0、6、12、24、36、48ヵ月時点、加速試験の0及び6ヵ月時点のみ実施
*2 結晶形：長期保存試験の0、6、12、24、36、48ヵ月時点、加速試験の0及び6ヵ月時点のみ実施
*3 フタル酸：長期保存試験、加速試験のみ実施

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

9. 溶出性

［溶出試験の条件］
試験方法：日本薬局方 一般試験法 溶出試験法（パドル法）
回転数：75rpm
試験液：1%SDSを含むリン酸塩緩衝液（pH6.8）1000mL
［結果］
30分後の溶出率Q=75%

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（2）包装

PTP包装：24錠（8錠×3）

（3）予備容量

該当しない

（4）容器の材質

PA/AL/PVC（ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニル）コードフォーム箔、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

〈解説〉
*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験）第Ⅱ相パート[7, 8]において本剤は、前治療の有無を問わず、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者に対して抗腫瘍効果が認められた。また、安全性については、十分な観察、及び必要に応じて休薬や減量あるいは適切な処置を行うことによって管理可能と考えられた。
以上より、効能又は効果を「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
5.1 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である：https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html
5.2 本剤の術前・術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈解説〉
5.1については、本剤の治療対象となる患者を選択するために設定した。
5.2については、術前・術後補助療法での検討をしておらず、本剤の有効性及び安全性が確立されていないため、設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（2）用法及び用量の設定経緯・根拠

〈解説〉

中国では、*MET*変異を有する進行固形癌患者を対象とし、本剤単剤投与の最大耐量（MTD）及び第Ⅱ相試験推奨用量（RP2D）の検討を行った（SCC244-104試験）[9]。本剤のRP2Dは、非臨床、臨床薬理、有効性、及び安全性データに基づいて300mg1日1回と決定した。なお、本剤単剤投与はMTDに達しなかった。

日本では、日本人固形癌を対象とし、本剤単剤投与のMTD/RP2Dの決定を主要目的とする国内第I相試験（SCC244-102試験）[10]を実施し、本剤が200mgと300mgの用量で1日1回投与された。薬物動態（PK）、忍容性、及び安全性プロファイルに中国と日本で大きな相違がないことが確認され、日本人患者における本剤単剤投与において300mg1日1回までの安全性が確認された。なお、本剤単剤投与はMTDには達しなかった。

上記の検討を踏まえ、SCC244-108/GLORY試験[7, 8]の第Ⅱ相パートにおけるRP2Dは300mg1日1回と決定した。本試験の結果、本剤の300mg1日1回投与における、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者に対する抗腫瘍効果が認められた。また、安全性についても、本試験結果より、本剤の300mg1日1回投与における忍容性、かつ十分に管理可能な安全性プロファイルであることが確認された。有効性及び安全性において、試験全体と日本人で大きな違いはみられなかったことから、日本人と日本人以外で明らかな民族差はないと考えられた。

また、健康成人を対象に食事の影響を検討した中国第I相試験（SCC244-106試験）[11]の結果によると、食事による本剤曝露量（AUC及びC_{max}）への影響は大きく、約2倍に増加した。

以上より、用法及び用量を「通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

注）本剤の承認された効能又は効果は「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 食後に本剤を投与した場合、本剤のC_{max}及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間の服用は避けること。［16.2.1 参照］

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

減量・中止する場合の投与量

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

副作用発現時の本剤の用量調節基準

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患	Grade 1以上	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2の血中ビリルビン増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開できる。 7日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3の血中ビリルビン増加、AST又はALT増加	Grade 1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
浮腫	Grade 2かつ対症療法により回復しない場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3～5日以内に回復した場合は、同一用量で投与を再開できる。同一用量で再開後に再度Grade 2に悪化した場合は、1段階減量する。 3～5日を過ぎてから回復した場合は、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 3	Grade 2以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
血液障害	Grade 3又は4	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、1段階減量して投与を再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

注）GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

〈解説〉

これまでに実施した非臨床及び臨床試験の成績によると、最も多く報告された副作用は浮腫であり、また、休薬、減量、中止に至った副作用として最も多く報告されたのも浮腫であった。重要な特定されたリスクは「間質性肺疾患」「肝機能障害」「体液貯留」「QT間隔延長」であった。SCC244-108/GLORY試験[7, 8]の第Ⅱ相パートでの設定に基づき、休薬、減量、及び中止基準を設定した。

5. 臨床成績
（1）臨床データパッケージ

治験の種類	試験番号	試験の主目的	試験デザイン	対象	資料区分
海外 第Ⅰ相試験	SCC244-101	第Ia相： MTD又はBED、第Ib相試験の推奨用量 第Ib相： ORR、SYKタンパク質の発現と有効性の相関性	非盲検、非無作為化、PGDE設計（加速滴定及び3+3用量漸増段階及び用量拡大段階を含む）	第Ia相： 標準治療が無効又は再発した局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者19例 第Ib相： 特定の*c-MET*変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者90例（予定）	○
	SCC244-104	第Ia相： 安全性、忍容性、MTD/BED及びRP2D 第Ib相： 有効性	多施設、非盲検、用量漸増及び用量拡大の第I相試験	標準治療を受けていない、又は標準治療が無効な*MET*変化を有する進行固形癌患者 第Ia相： 24例予定 第Ib相： 2つのコホートで195例及び15-30例を予定	○
	SCC244-106	単回経口投与時のPK特性に対する食物の影響	単一施設、無作為化、非盲検、3期間（絶食、摂食/高脂肪及び高カロリー食、摂食/標準食）クロスオーバーの試験	健康成人男性18例	○
	SCC244-107	1）放射能の排泄率と主な排泄経路に関するデータ取得 2）全血及び血漿中の^{14}Cで標識されたグマロンチニブの分布、及び単回経口投与後の血漿中の総放射能のPK 3）主な生体内変化経路と主な代謝物の特定 4）血漿中グマロンチニブ及びその代謝物（該当する場合）のPKパラメータの取得	単一施設、単回投与、非無作為化、非盲検の第I相試験	健康成人男性6例	○
海外 第Ⅰ/Ⅱ相試験	SCC244-203	第Ib相の用量漸増： 安全性、忍容性、RP2D 第Ib相用量拡大： 有効性 第Ⅱ相： 主要な目的：有効性	多施設、非盲検、単群、用量設定、有効性評価試験	*EGFR*変異を有する*MET*増幅型の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌で、第1、第2又は第3世代のEGFR TKI治療に対して耐性を獲得した患者 第Ib相（漸増）： 6-12例予定 第Ib相（拡大）： 20例予定 第Ⅱ相： 未実施	○
国内 第Ⅰ相試験	SCC244-102	日本人患者における安全性特性（DLTを含む）とPK特性	非盲検、標準的な3+3デザインの第I相用量漸増試験	標準治療に難治性であるか、有効な標準治療がない進行固形癌の患者7例	◎

Ⅴ．治療に関する項目

（1）臨床データパッケージ
（つづき）

治験の種類	試験番号	試験の主目的	試験デザイン	対象	資料区分
国際共同第Ⅰ/Ⅱ相試験	SCC244-108/GLORY	第Ib相： 忍容性、安全性 第Ⅱ相： BIRC評価に基づくORRの確認	多施設共同、非盲検、単群、第Ib/Ⅱ相試験	第Ib相： *MET*変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者90例（予定） 第Ⅱ相： *MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者126例	◎

◎：評価資料　○：参考資料
注）本剤の承認された効能又は効果は「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

（2）臨床薬理試験

1）SCC244-102試験[10)]

日本人進行固形癌患者7例を対象に本剤200mg又は300mgを1日1回空腹時に経口投与した結果、いずれの投与量においても用量制限毒性（DLT）は報告されず（「Ⅴ-3」）、本剤の忍容性が確認された。

2）SCC244-101試験[12)]；第Ia相パート

進行非小細胞肺癌患者19例を対象に本剤100mg、200mg、300mg又は400mgを1日1回又は2回*空腹時に経口投与した結果、400mg投与群では、DLTの評価が可能な6例で1例のDLT（CTCAE Grade 3の嘔吐）が発現した。本試験ではMTDに達していない。

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>500msecは認められなかった。ベースラインに対してQTcFが60msec以上増加した症例は1例（100mg投与群）のみであった。PR間隔が200msecを超えた症例、ベースラインに対して25%以上に増加した症例はみられなかった。1例（400mg投与群）のみ、QRS間隔が120msec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、投与に関連する臨床的に重要な心臓関連事象は認められなかった。

本剤のすべての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、300mgが生物学的有効量（BED）として確定し、300mgがRP2Dとして決定した。本試験の安全性データから、進行非小細胞肺癌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、本剤は経口投与において安全かつ良好な忍容性を示した。

＊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こととした。

注）本剤の承認された効能又は効果は「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(3) 用量反応探索試験

1）SCC244-101試験[12)]；第Ia相パート

試験デザイン	海外、第Ⅰ相、非盲検、多施設、非無作為化、用量漸増、単剤単群試験
対象	標準治療が無効又は再発した局所進行性又は転移性の非小細胞肺癌患者19例
主な選択基準	・18歳以上 ・組織学的又は細胞学的に確認された非小細胞肺癌の患者 ・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非小細胞肺癌の患者 ・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 Ver1.1基準による） ・第Ia相では、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が0又は1 ・十分な臓器機能を有する 1）好中球絶対数が1.5×10^9/L以上 2）ヘモグロビンが9.0g/dL以上 3）血小板数が75×10^9/L以上 4）血清総ビリルビンが基準値上限（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） 5）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）がすべて2.5×ULN以下であり、肝転移例は5×ULN以下 6）血清クレアチニンが1.5×ULN以下又はクレアチニンクリアランスが50mL/分以上（Cockroft-Gault式に従って計算） ・PT-INR（プロトロンビン時間国際標準比）が1.5以下又は活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）は1.5×ULN以下である ・生殖能力のある男女は、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
試験方法	標準的な3＋3デザインにより用量漸増し、本剤100mg、200mg、300mg、400mgを1日1回又は2回*空腹時に経口投与した。 本剤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した。 単回投与PK試験は、最初に登録した3例で行い、単回投与PK採血に参加した症例は、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）に本剤の1回目を投与した。 各投与量で1～3例が、連続投与期間中にPK採血に参加した。 登録症例には、本剤を経口投与（1日1回投与又は1日2回投与）し、4週間ごとに連続投与した。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本剤の投与を継続する。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った。 ＊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こととした。
評価項目	主要評価項目：MTD又は生物学的等価線量（BED）、第Ib相試験の推奨用量 副次評価項目：安全性と忍容性、予備的な有効性、本剤とその代謝物のPK特性

(3) 用量反応探索試験
（つづき）

結果	※安全性については「Ⅴ-5.（2）臨床薬理試験」の項参照 BED及びRP2Dの決定 本試験の第Ia相の有効性データ（2020年4月3日時点）：本剤投与を受けた18例のうち、200mg投与群と300mg投与群の各1例でPRが得られ、200mg投与群1例、300mg投与群1例、400mg投与群2例でSDが得られた。200～400mgの全投与群で抗腫瘍効果がみられ、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。 本試験の第Ia相の安全性データ（2020年4月3日時点）：400mg投与群のDLT評価可能な6例中1例でDLT（CTCAE Grade 3の嘔吐）が発現し、これは耐性用量であった。300mg投与群のDLT評価可能4例ではDLTはみられなかった。400mg投与群での有害事象件数の平均は300mg投与群よりも多く、またGrade 2以上、Grade 3以上の本剤に関連する有害事象の件数では、いずれも400mg投与群の件数が300mg投与群よりも多かった。 以上のことから、安全性、有効性、PKデータを総合的に検討し、300mg 1日1回投与を第Ib相臨床試験のRP2Dとして推奨することを決定した。

注）本剤の承認された効能又は効果は「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

（4）検証的試験
1）有効性検証試験

①GLORY試験（国際共同第Ib/Ⅱ相試験：SCC244-108/GLORY）[7,8]；第Ⅱ相パート

目的：*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	非盲検、多国籍、多施設、単剤、非無作為化単群試験 本試験は*MET*変異陽性非小細胞肺癌患者における第Ⅰb相試験と、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ）患者における第Ⅱ相試験の2段階とした。 第Ⅰb相試験では、本剤の他の治験データを統合して最大耐量（MTD）又は第Ⅱ相推奨投与量を確認し、300mgを投与量として選択した。 第Ⅰb相試験は*MET*変異を有する患者における本剤の忍容性、安全性、予備的有効性データの収集を目的として現在進行中である。
対象	*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌（Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ）の患者84例（日本人患者10例を含む）
主な登録基準	・18歳以上 ・組織診又は細胞診により確定診断された進行（Stage Ⅲb、Ⅲc又はⅣ）非小細胞肺癌患者（肺肉腫様癌を含む） ・根治的な外科的切除又は同時化学放射線療法の適応とならず、MET阻害剤による治療歴がない患者 ・未治療（一次治療として治験治療を受ける）又は前治療歴が二次治療以下の患者 ・腫瘍組織検体を用いて*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性と判定された患者 ・RECIST Ver1.1基準に基づく測定可能病変がある患者 ・ECOG PSが0又は1の患者
主な除外基準	・標的薬物に感受性のある*EGFR*変異、*ALK*再構成、*ROS1*再構成、*BRAF*変異又は*NTRK*融合を有する患者 ・神経学的に不安定な症候性中枢神経系転移を有する、又は中枢神経系疾患のコントロールにステロイドの増量が必要な患者 ・臨床的に重大な心血管疾患を有する患者 ・間質性肺疾患の既往歴を有する患者
試験方法	1サイクル21日間として、本剤200mg又は300mgを空腹時に1日1回経口投与
主要評価項目	盲検下独立評価委員会（BIRC）評価による奏効率（ORR）【検証的な解析項目】
副次評価項目	BIRC評価による奏効期間（DoR）、病勢コントロール率（DCR）、奏効までの期間（TTR）、無増悪生存期間（PFS）、6ヵ月時点のPFS率、全生存期間（OS）等
その他の評価項目	BIRC評価による標的病変のベースラインからの変化

1）有効性検証試験
（つづき）

解析計画

有効性解析は有効性解析対象集団（EAS）を対象とし、安全性解析は安全性評価対象集団（SAS）を対象として行われた。
EAS：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）（300mg）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非小細胞肺癌患者
SAS：本剤が少なくとも1回投与されたすべての症例

〈最良総合効果〉
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、Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。
〈PFS及びOS〉
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法で推定し、生存時間の中央値（PFSの中央値及びOSの中央値）及びその95%CIを推定した。また、3、6、9、12ヵ月時点の無イベント率を推定した。
〈DoR及びTTR〉
DoRはPFSと同様に生存曲線及び中央値を推定した。TTRは要約統計量を算出した。
〈サブグループ解析〉
ORR、DoR、DCR、TTR、PFS、OSについて治療未経験の患者（未治療例）及び治療経験のある患者（既治療例）におけるサブグループ解析を行った。
日本人集団における有効性を検討した。なお、承認審査過程での評価のため、日本人集団における安全性評価を実施した。

結果

200mgの投与群は、承認外の用法及び用量のため、削除している。
〈主要評価項目〉
BIRC評価による、EAS79例における本剤のORRは65.8%［95%CI：54.3, 76.1］であった。95%CIの下限値は閾値ORRの30％を上回った。【主解析（検証的な解析結果）】
未治療例44例及び既治療例35例のORRは70.5%［95%CI：54.8, 83.2］及び60.0%［95%CI：42.1, 76.1］であった。【サブグループ解析】

		未治療例（n=44）	既治療例（n=35）	全体（n=79）
ORR［95%CI］*		70.5%（31例）［54.8, 83.2］【サブグループ解析】	60.0%（21例）［42.1, 76.1］【サブグループ解析】	65.8%（52例）［54.3, 76.1］【主要評価項目：主解析（検証的な解析結果）】
最良総合効果	CR	0	0	0
	PR	70.5%（31例）	60.0%（21例）	65.8%（52例）
	SD	18.2%（8例）	17.1%（6例）	17.7%（14例）
	PD	6.8%（3例）	14.3%（5例）	10.1%（8例）
	評価不能#	4.5%（2例）	8.6%（3例）	6.3%（5例）

RECIST Ver1.1基準に従い評価した。
＊Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。
＃該当なしを含める。

1）有効性検証試験
（つづき）

結果
（つづき）

〈副次評価項目〉

・EASでの奏効例（PR 52例）においてDoRの中央値（BIRC評価）は8.3ヵ月［95%CI：6.3, 評価不能］であった【副次評価項目】。

・未治療例における奏効例（PR 31例）でのDoRの中央値（BIRC評価）は15.0ヵ月［95%CI：6.3, 評価不能］、既治療例における奏効例（PR 21例）でのDoRの中央値（BIRC評価）は8.2ヵ月［95%CI：5.1, 評価不能］であった【サブグループ解析】。

	未治療例（n=31）【サブグループ解析】	既治療例（n=21）【サブグループ解析】	全体（n=52）【副次評価項目】
DoR中央値#（月）［95%CI］	15.0［6.3, 評価不能］	8.2［5.1, 評価不能］	8.3［6.3, 評価不能］

#Kaplan-Meier法の推定値に基づく。

・病勢コントロール率（DCR）は下表の通りであった。

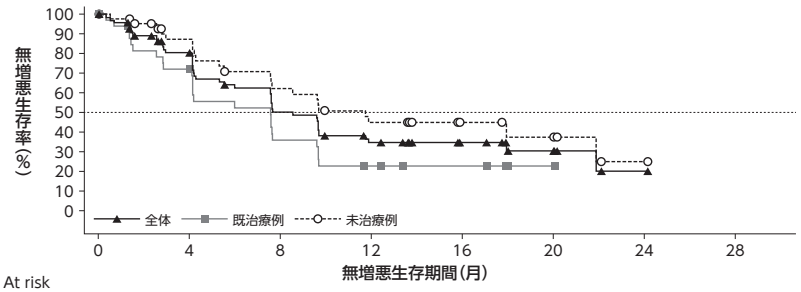
	未治療例（n=44）【サブグループ解析】	既治療例（n=35）【サブグループ解析】	全体（n=79）【副次評価項目】
DCR［95%CI］*	88.6%（39例）［75.4, 96.2］	77.1%（27例）［59.9, 89.6］	83.5%（66例）［73.5, 90.9］

RECIST Ver1.1基準に従い評価した。

＊Clopper-Pearsonの方法を用いて95%CIを算出した。

・EASでの奏効例（PR 52例）におけるTTRの中央値（BIRC評価）は1.4ヵ月［四分位範囲：1.4, 1.5］であった。

・EASでのPFS中央値は8.5ヵ月［95%CI：7.6, 9.7］、6ヵ月時点のPFS率は62.6%［95%CI：50.0, 72.8］であった。また、未治療例でのPFS中央値は11.7ヵ月［95%CI：7.6, 21.9］、既治療例でのPFS中央値は7.6ヵ月［95%CI：4.1, 9.6］であった。なお、本データの評価・解釈は限定的である。



At risk

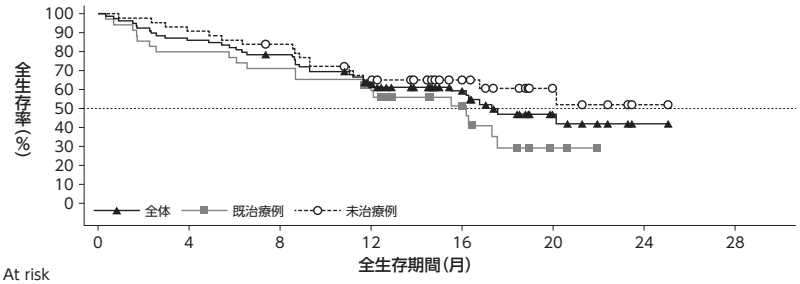
全体	79	55	33	21	11	6	1	0
既治療例	35	23	11	6	4	1	0	0
未治療例	44	32	22	15	7	5	1	0

注：△、○、□は打ち切りを示す。

1）有効性検証試験
（つづき）

結果
（つづき）

・EAS集団79例におけるOSの中央値は17.3ヵ月［95%CI：12.1, 評価不能］であった。未治療例44例でのOSの中央値は未達、既治療例35例でのOSの中央値は16.2ヵ月［95%CI：8.7, 17.5］であった。なお、本データの評価・解釈は限定的である。

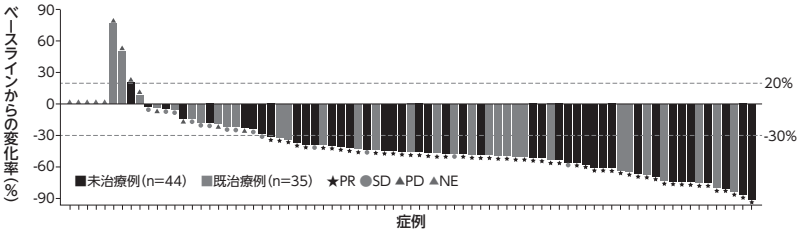


At risk

全体	79	68	61	45	27	9	1	0
既治療例	35	28	25	18	10	2	0	0
未治療例	44	40	36	27	17	7	1	0

注：△、○、□は打ち切りを示す。

〈その他の評価項目〉
BIRC評価では、EAS79例における88.6%（70/79例）がベースラインと比較して標的病変サイズが縮小した。



点線は標的病変の効果判定におけるPD及びPRの規準として、腫瘍径和の20%増加及び30%減少を示す（RECIST Ver1.1）。

1）有効性検証試験
（つづき）

結果
（つづき）

〈安全性〉
・安全性解析対象集団（SAS）84例における本剤に関連した有害事象（以下、副作用）発現率は97.6%（82例）であった。

主な副作用一覧（発現率10%以上）　n（%）

基本語(PT)	全体(n=84) 全Grade
浮腫*1)	67(79.8%)
低アルブミン血症*2)	32(38.1%)
食欲減退	27(32.1%)
頭痛	27(32.1%)
悪心	24(28.6%)
血中ビリルビン増加*3)	23(27.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22(26.2%)
嘔吐	20(23.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18(21.4%)
高血糖	15(17.9%)
貧血	14(16.7%)
疲労*4)	14(16.7%)
低カリウム血症	13(15.5%)
白血球減少症*5)	13(15.5%)
高尿酸血症	12(14.3%)
低ナトリウム血症	12(14.3%)
好中球減少症*6)	12(14.3%)
血小板減少症*7)	12(14.3%)
血中クレアチニン増加	11(13.1%)
便秘	11(13.1%)
低カルシウム血症	10(11.9%)
四肢痛	10(11.9%)
発疹	10(11.9%)
蛋白尿*8)	9(10.7%)

MedDRA ver. 24.0、GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

1）有効性検証試験（つづき）

結果（つづき）	・主な副作用（発現率20%以上）は浮腫*1) 79.8%（67例）、低アルブミン血症*2) 38.1%（32例）、食欲減退、頭痛が各32.1%（27例）、悪心28.6%（24例）、血中ビリルビン増加*3) 27.4%（23例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加26.2%（22例）、嘔吐23.8%（20例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加21.4%（18例）であった。 ・重篤な副作用は21.4%（18例）に認められ、2例以上に認められた重篤な副作用は胸水6.0%（5例）、死亡、浮腫*1) が各3.6%（3例）、低ナトリウム血症2.4%（2例）であった。 ・投与中止に至った副作用は8.3%（7例）に認められ、その内訳は浮腫*1) 4.8%（4例）、肺炎、急性左室不全、血中クレアチニン増加、食欲減退が各1.2%（1例）であった。 ・死亡に至った副作用は3例に認められた。事象名は3例とも死亡であった。 *1）浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫 *2）低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症 *3）血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加 *4）疲労：疲労、無力症 *5）白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少 *6）好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少 *7）血小板減少症：血小板減少症、血小板数減少 *8）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

2）安全性試験　該当資料なし

（5）患者・病態別試験　該当資料なし

（6）治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

以下の特定使用成績調査を実施する。

[特定使用成績調査]

安全性検討事項	間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、QT間隔延長、腎機能障害
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に係る情報の収集と評価。安全性については安全性検討事項の各事象について確認するとともに、それ以外の安全性に係る情報を収集する。
目標症例数	100例
実施方法	中央登録方式
観察期間	投与開始後1年（52週）間

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要　該当資料なし

（7）その他　該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

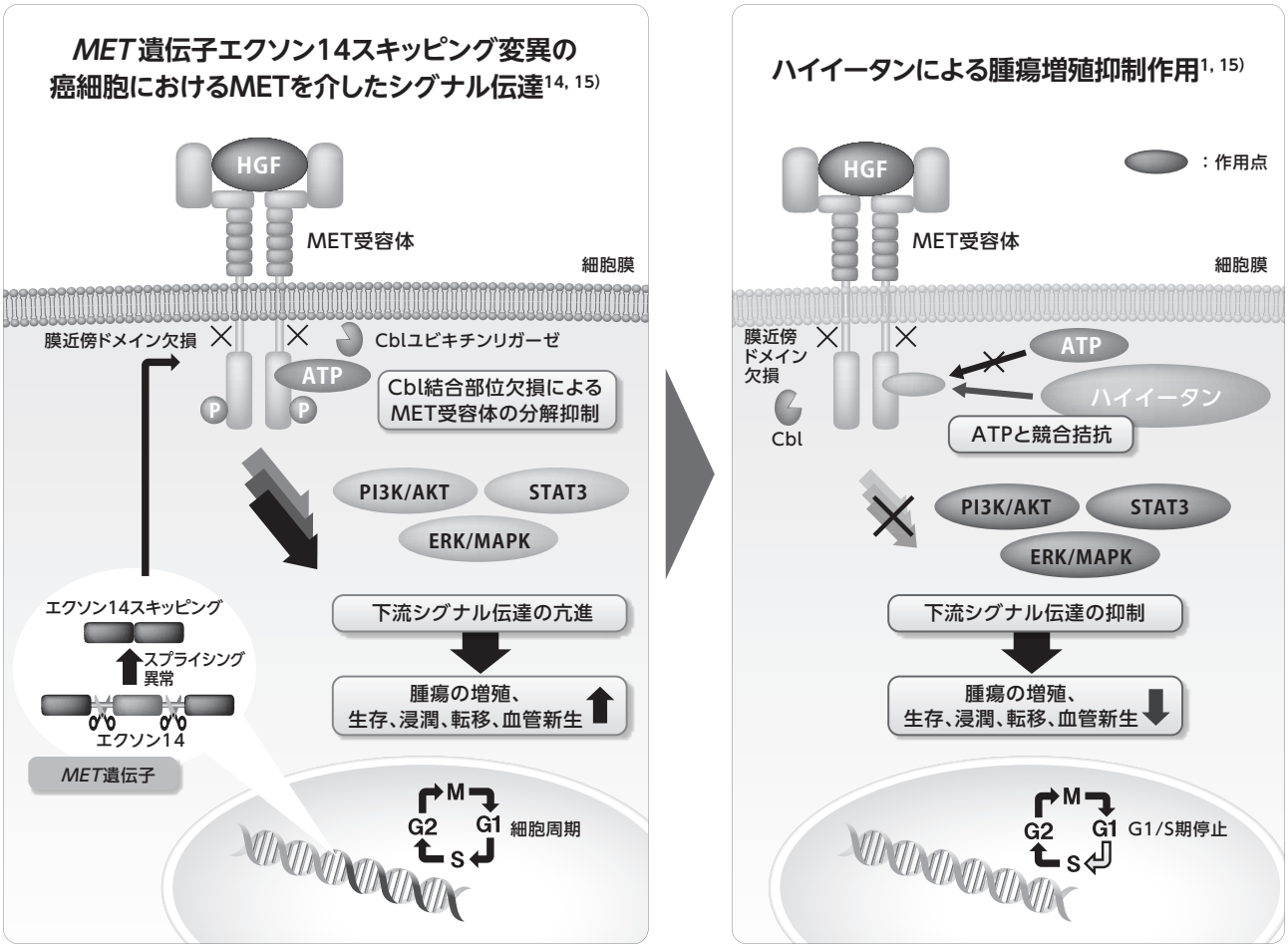
MET阻害剤：テポチニブ、カプマチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

（1）作用部位・作用機序

本剤は、間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、METのリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[1, 13]。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1）METに対する選択性と標的性（*in vitro*）[13)]

グマロンチニブのMET及びMET以外の322種類のプロテインキナーゼに対する阻害作用と選択性を検討した。グマロンチニブのMETキナーゼに対するIC_{50}値は0.5±0.1nMであった。

一方、c-METファミリーメンバーのRONキナーゼや相同性の高いキナーゼであるAxl、Tyro3又はMerキナーゼに対し、グマロンチニブのIC_{50}値は表に示すように1000nM超えであった。試験した99%以上のキナーゼに対する阻害率は、1μM（310種類のキナーゼ）又は100nM（10種類のキナーゼ）の濃度において50%未満であった。

このことから、グマロンチニブはMETキナーゼに対して高い選択性を有する阻害剤であることが示唆された。

各受容体チロシンキナーゼの酵素活性に対するグマロンチニブの効果

キナーゼ	IC_{50}（nM）	
	グマロンチニブ（n=3又は2）	INCB28060（カプマチニブ）（n=2）
c-Met[a]	0.5±0.1	0.3±0.1
RON	>1,000	>1,000
Axl	>1,000	>1,000
Tyro3	>1,000	>1,000
Mer	>1,000	>1,000

a：n=3　　平均値±標準偏差

注：RON/Axl/Tyro3/Mer：ヒト型受容体チロシン蛋白質キナーゼ

2）MET及びその下流のシグナル伝達経路への影響（*in vitro*）[13)]

グマロンチニブのMETに対する阻害効果を細胞レベルで調べるため、ヒト肺扁平上皮癌由来細胞株EBC-1（*MET*増幅）、ヒト胃癌細胞株MKN-45（*MET*増幅）、ヒト神経膠腫細胞株U87MG（HGF/METオートクライン活性化）、遺伝子導入マウス細胞株BaF3/TPR-Met（*MET*遺伝子再配列）及び胃癌細胞株Hs746T（*MET*増幅を伴う*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異）を含む様々なMETを活性化した腫瘍細胞及び遺伝子導入マウス細胞株を用いた。各細胞にグマロンチニブを添加したところ、MET及びその下流の主要シグナル分子ERK1/2、AKTのリン酸化レベルを濃度依存的に抑制し、20nMの濃度で各細胞のMET経路の活性化を基本的にブロックできることが明らかになった。これらの結果から、グマロンチニブは、異なるメカニズムの*MET*変異により活性化された細胞において、濃度依存的にMETシグナル伝達経路を阻害することが示唆された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績（つづき）

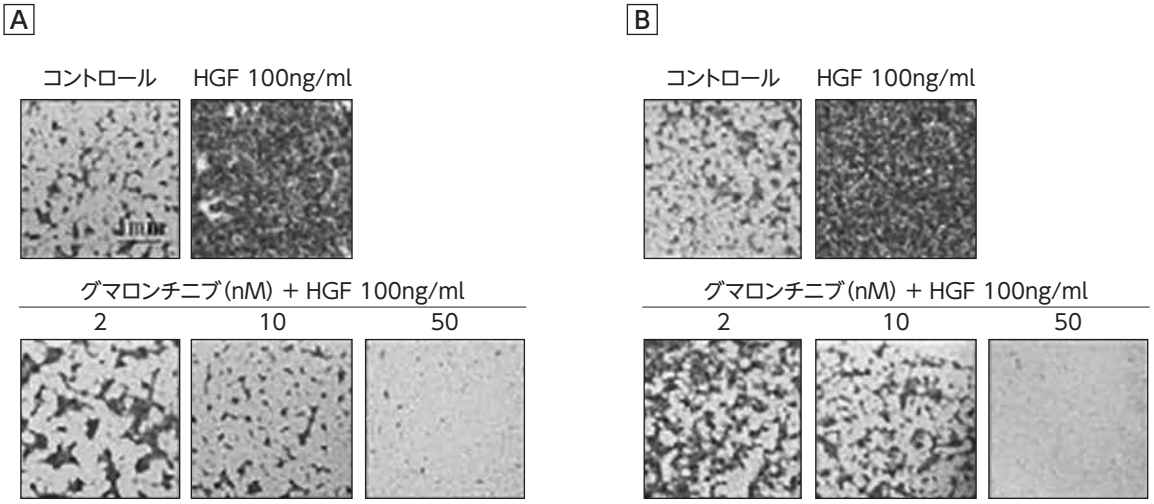
3）*in vitro*抗腫瘍効果試験（*in vitro*）[13)]

①グマロンチニブの腫瘍細胞の遊走・浸潤への影響（*in vitro*）

HGF/METシグナル軸の活性化は、腫瘍の転移と浸潤に重要な役割を果たす。そこでヒト由来の肺癌細胞株NCI-H441を用いて、HGF誘発腫瘍細胞の遊走・浸潤に対するグマロンチニブの影響を検討したところ、100ng/mLのHGFで24時間刺激した後の細胞遊走は、コントロールと比較して増加した。グマロンチニブを添加すると、グマロンチニブ2nMでHGF誘発細胞の遊走が阻害され、50nMで以下の通りであった（図A）。

また、Matrigelでコーティングしたtranswellチャンバーを用いて、化合物の細胞浸潤に対する影響も調べた結果、図Aの結果と一致するように、グマロンチニブは2nMでHGFによる細胞浸潤を阻害し、50nMで細胞浸潤は以下の通りであった（図B）。

グマロンチニブによるMETを介したNCI-H441細胞の遊走・浸潤の阻害作用



注：グラフ中のスケールバー＝1mm。複数の独立した試験で同じ傾向の結果が得られ、そのうちの代表的な結果をここに示す。

②HGFによるMDCK細胞の分散に対するグマロンチニブの影響（*in vitro*）

細胞の分散は、細胞の浸潤と転移の初期段階であり、HGFによってMET経路の活性化を介して引き起こされる可能性がある。

HGFによる細胞分散に対するグマロンチニブの影響を評価するために、MDCK細胞をモデルとして使用した。HGFで刺激していないMDCK細胞は、細胞間結合が強固なクラスターを形成して増殖した。50ng/mL HGF刺激で、細胞は緊密に結合したクラスターから離れ、分散したパターンで増殖した。20nM以上のグマロンチニブでは、この細胞分散がほぼ消失した。

以上の結果から、グマロンチニブはMETを介した細胞分散化を阻害することが示された。

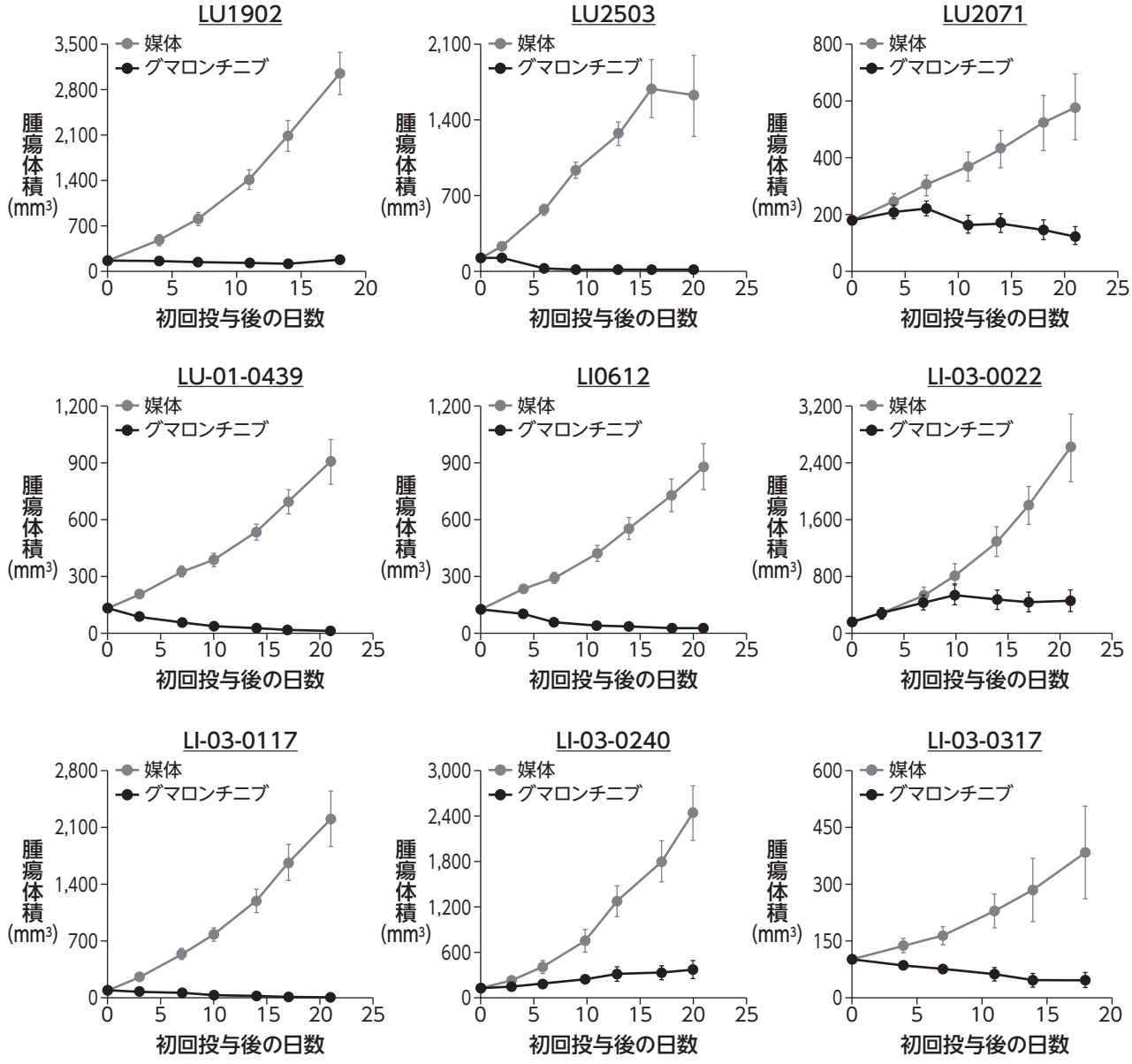
(2) 薬効を裏付ける試験成績（つづき）

4) *MET*異常のある患者由来非小細胞肺癌及び肝細胞癌の異種移植モデルにおけるグマロンチニブの増殖阻害作用（マウス）[1)]

ヒト患者由来腫瘍移植（PDX）モデルは、腫瘍細胞株由来異種移植腫瘍モデルよりも、患者の腫瘍に対する薬剤の抑制効果を評価・予測するのに適している。*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異、*MET*増幅又はMET過剰発現を有する4つの非小細胞肺癌及び5つの肝細胞癌PDXモデルを用いて、グマロンチニブの腫瘍増殖抑制効果を評価した。グマロンチニブは10mg/kgで、*MET*変異体を有する9つのPDXモデルすべてにおいて抗腫瘍活性を示し、腫瘍増殖抑制率（TGI）は87.7～115.8%の範囲であった。

以上の結果から、グマロンチニブは、*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異、*MET*増幅又はMET過剰発現を有する非小細胞肺癌及び肝細胞癌のPDXモデルにおいて、抗腫瘍活性を有することが示された。

*MET*異常のある患者由来異種移植腫瘍モデルにおけるグマロンチニブの抗腫瘍活性



注：媒体対照又はグマロンチニブ（10mg/kg）を1日1回18日間又は21日間経口投与し、腫瘍体積を平均値±標準誤差で示した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績（つづき）

5）ヒト肺癌EBC-1ヌードマウス皮下異種移植腫瘍モデルにおけるグマロンチニブのPK/PD効果（マウス）[13)]

*MET*増幅ヒト肺扁平上皮癌由来細胞株EBC-1をヌードマウスの皮下異種移植腫瘍モデルとして選択し、グマロンチニブを単回経口投与（2.5、5、10mg/kg）して一定期間後のマウス血漿、腫瘍、脳組織における分布、腫瘍におけるMET及びその下流のシグナル伝達経路を抑制するかを検討した。組織分布測定の結果、血漿、脳及び腫瘍組織におけるグマロンチニブの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は0.5時間であった。脳及び腫瘍組織における0からt時間後の血中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$）は、血漿中曝露量のそれぞれ17%及び98%であった（3用量群の平均値）。腫瘍組織におけるグマロンチニブの曝露量は、グマロンチニブ2.5、5及び10mg/kg群において、それぞれ血漿曝露量の1.21、0.91及び0.84倍であった。2.5～10mg/kgの用量範囲では、脳及び血漿中のグマロンチニブへの曝露量の増加は、下記の通りであった。

腫瘍を有するラットにグマロンチニブを経口投与したときの組織及び血漿中の薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	組織	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/mL）	$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	MRT（h）	$t_{1/2}$（h）	投与量関係	組織/血漿
2.5	脳	0.5	264*	802**	871**	3.15	2.15	1.00	0.16
	血漿	0.5	1,847	5,000	5,319	2.71	1.89	1.00	1.00
	腫瘍	0.5	1,247*	6,030**	6,077**	4.60	3.59	1.00	1.21
5	脳	0.5	543*	1,615**	1,698**	2.85	1.86	2.02	0.17
	血漿	0.5	3,043	9,716	9,740	2.95	2.70	1.94	1.00
	腫瘍	0.5	1,684*	8,830**	8,920**	4.37	3.54	1.46	0.91
10	脳	0.5	1,278*	3,138**	3,224**	2.43	1.56	3.92	0.19
	血漿	0.5	5,967	16,669	16,707	2.63	2.66	3.33	1.00
	腫瘍	0.5	3,803*	13,938**	14,078**	3.83	3.48	2.31	0.84

＊：C_{max}（ng/g）、＊＊：$AUC_{0\text{-}t}$（ng·h/g）、$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/g）

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回及び反復投与後の薬物動態（SCC244-102試験）[10, 16]

日本人の進行固形癌患者に本剤200mg又は300mgを空腹時に、単回経口投与及び1日1回反復経口投与したときのグマロンチニブのPKパラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。

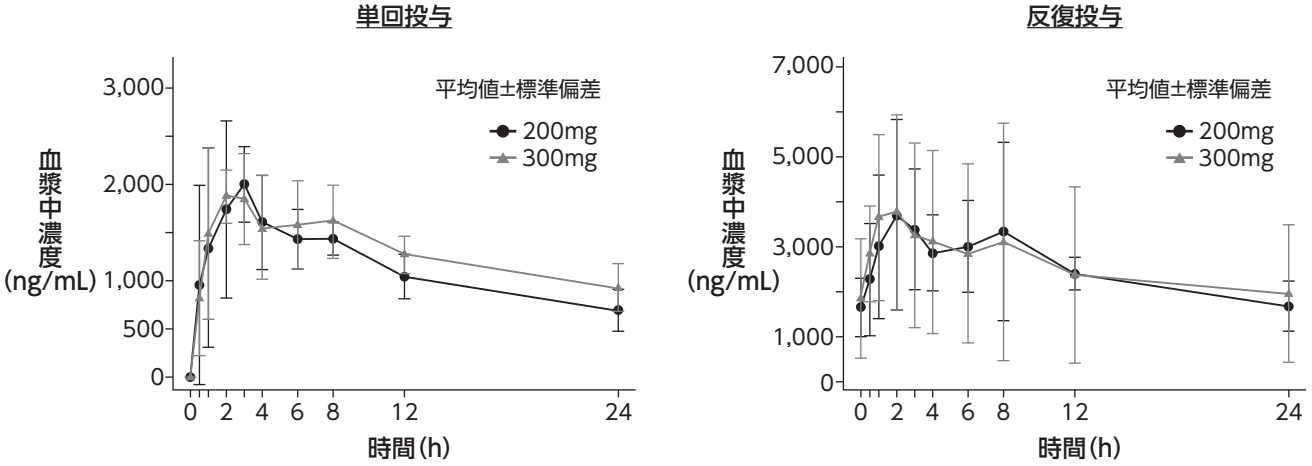
グマロンチニブ300mgを空腹時に1日1回反復経口投与したときの投与15日目におけるグマロンチニブの蓄積率は$AUC_{0\text{-}24h}$が1.89、C_{max}が1.69であった。

単回経口投与及び1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量（mg）	測定日（日）	例数	C_{max}（ng/mL）	T_{max}※（h）	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）
200	1	3	2,146（28）	2.97（1.9－3.0）	26,936（26）
	15	3	3,905（46）	2.08（2.0－3.0）	59,726（34）
300	1	4	2,199（23）	1.95（1.0－3.0）	30,969（20）
	15	3	3,838（55）	1.93（1.0－2.0）	61,874（75）

※T_{max}は中央値（最小値－最大値）　　平均値（変動係数%）

単回経口投与及び1日1回反復経口投与したときの血漿中濃度推移



4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度（つづき）

2）単回及び反復投与（進行固形癌患者）（日本人データ/外国人データ）[17]

第I相試験（SCC244-101試験、SCC244-102試験、SCC244-104試験）で進行固形癌患者に25～400mgを空腹時に、1日1回単回経口投与した結果、平均消失半減期（$t_{1/2}$）は20.9～34.6時間で、平均全身クリアランス（CL/F）は3.8～10.3L/hであり、明らかな用量依存性はないと考えられた。

同様にグマロンチニブ25～400mgを空腹時に1日1回反復経口投与した結果、グマロンチニブは反復投与開始後8日目までに定常状態に達した。反復投与後8日目における累積係数（AUC計算）（R_{ac_AUC}）は2.4～5.9、累積係数（C_{max}計算）（R_{ac_Cmax}）は2.0～5.4であった。グマロンチニブの定常状態下での全身クリアランス（CL_{ss}/F）は1.6～8.2L/hであり、単回投与したときと類似し、薬物動態プロファイルに明らかな時間依存性は認められなかった。グマロンチニブの定常状態におけるC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$は、それぞれ428～3,545ng/mL及び7,000～56,573ng・h/mLであった。

グマロンチニブ単回経口投与の包括的な薬物動態パラメータ

パラメータ	25mg (n＝2)	50mg (n＝1)	100mg (n＝4)	200mg (n＝9)	250mg (n＝2)	300mg (n＝99)	400mg (n＝6)
$t_{1/2}$（h）	20.9	29.1	30.8（28.9）	34.6	該当なし	該当なし*	24.2
T_{max}（h）	2.5（2－3）	3.1（3.1－3.1）	3（0.5－3.1）	2（1－3）	2.4（1.9－2.9）	3（1－8.1）	3（2－8）
C_{max}（ng/mL）	132	315	574（29.1）	1,433（45.7）	1,007	1,360（47.0）	1,206（34.1）
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	1,824	5,160	13,202（64.9）	19,879（37.8）	12,834	19,752*（47.2）	19,846（50）
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng・h/mL）	4,762	13,066	20,913（52.7）	29,730	該当なし	該当なし*	39,017
CL/F（L/h）	5.3	3.8	6.2（48.4）	6.7	該当なし	該当なし*	10.3
V/F（L）	150	160	250（36.5）	336	該当なし	該当なし*	358

T_{max}のみ中央値（最小値－最大値）、n＜3の場合は変動係数%を算出しない　　平均値（変動係数%）

＊n＝15

グマロンチニブ反復経口投与の包括的な薬物動態パラメータ

パラメータ	25mg (n＝2)	50mg (n＝1)	100mg (n＝4)	200mg (n＝9)	250mg (n＝2)	300mg (n＝73)	400mg (n＝6)
T_{max}（h）	1.5（1－2）	4（4－4）	0.8（0.5－1）	2（0.5－4.1）	2（1－3）	2（1－6）	3（1－3.1）
C_{max}（ng/mL）	428	1,700	1,152	3,299（41.1）	1,905	3,545（46.5）	3,418（38.4）
C_{min}（ng/mL）	239	1,010	449	1,646（57.9）	736	2,229（59.6）	1,866（60.1）
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	7,000	30,587	15,867	52,688（46）	30,365	40,088*（68.5）	56,573（51.2）
CL_{ss}/F（L/h）	3.6	1.6	6.3	3.8（40）	8.2	9.3*（38.7）	9.4（69.1）
R_{ac_Cmax}	4.3	5.4	2.2	2.5（36）	2.0	2.2（31.8）	2.9（34.5）
R_{ac_AUC}	4.5	5.9	2.6	2.9（31）	2.4	2.4*（37.5）	3.4（50）

T_{max}のみ中央値（最小値－最大値）、n＜3の場合は変動係数%を算出しない　　平均値（変動係数%）

＊n＝15

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[11)]

健康成人（18例）にグマロンチニブ300mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後又は低脂肪食後投与におけるグマロンチニブの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の幾何平均値の比は、高脂肪食後投与ではそれぞれ2.36及び1.95、低脂肪食後投与ではそれぞれ2.18及び1.95であった。また、グマロンチニブの曝露量に対する高脂肪食及び低脂肪食の影響は以下の通りであった。

食事の影響：単回投与後の薬物動態パラメータ

食事の条件（例数）	T_{max}（h）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	$t_{1/2}$（h）	V/F（L）	CL/F（L/h）
空腹時（n＝18）	4（2.5－8）	869（34）	27,727（44）	26.1（24）	462（38）	12.75（43）
高脂肪食（n＝17）	4（2－12）	1,730（31）	65,090（35）	24.7（20）	193（58）	5.71（74）
低脂肪食（n＝18）	4（2－8）	1,749（30）	60,508（32）	25.6（21）	218（68）	6.32（92）

注：T_{max}は中央値（最小値－最大値）　　平均値（変動係数%）

食事の影響：単回投与後の薬物動態パラメータ（幾何平均比）

薬物動態パラメータ	幾何平均比［90%CI］	
	高脂肪食 vs. 空腹時（n＝17）	低脂肪食 vs. 空腹時（n＝17）
C_{max}（ng/mL）	195%［174, 218］	195%［174, 218］
AUC_{0-last}（ng・h/mL）	237%［209, 270］	219%［193, 249］
$AUC_{0-\infty}$（ng・h/mL）	236%［207, 268］	218%［192, 248］

2) 併用薬の影響[18)]

グマロンチニブによるMATE1及びMATE2-Kの阻害のIC_{50}は、それぞれ1.48μM及び1.85μMであった。臨床推奨投与量（300mg1日1回投与）においてグマロンチニブの定常状態における最高血漿中濃度$C_{max, ss}$は3,545ng/mLであり、計算上の$C_{max, free}$は0.231μM、$C_{max, free}/IC_{50}$ MATE1とMATE2-Kはそれぞれ0.156及び0.125であった。中国の国家薬品監督管理局薬品審査センターの「薬物相互作用試験技術指針（試行）」（2021年版）[19)]の基準によると、臨床濃度でグマロンチニブはMATE1及びMATE2-Kを阻害することが示唆されている。

「Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法[20)]

母集団薬物動態解析では、グマロンチニブの血漿中濃度は線形吸収（ラグタイムなし）と線形2コンパートメントモデルで記述された。

注）本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはグマロンチニブとして1回300mgを1日1回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。」である。

(2) 吸収速度定数[20)]

母集団薬物動態解析より推定された吸収速度定数は、0.60/h（相対標準誤差7.50%）であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス[20)]

母集団薬物動態解析より推定された見かけのクリアランス（CL/F）は4.39L/h（相対標準誤差3.39%）、コンパートメント間の見かけのクリアランス（Q/F）は9.53L/h（相対標準誤差28.2%）であった。

(5) 分布容積[20)]

母集団薬物動態解析より推定された中心コンパートメントの見かけの分布容積（V2/F）は198L（相対標準誤差5.56%）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V3/F）は52.2L（相対標準誤差20.3%）であった。

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法[20)]

3つの第Ⅰ相試験（SCC244-101、SCC244-102及びSCC244-104試験）と2つの第Ⅰ/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY及びSCC244-203試験）のデータ（370例）を用いて、母集団薬物動態モデルを構築した。体重、性別、人種、肝機能、腎機能、その他の生理学・病理学に関連する臨床検査値などのベースライン共変量がグマロンチニブの薬物動態パラメータ（Ka、CL/F及びV2/F）に及ぼす影響を評価した。

(2) パラメータ変動要因

1）内因性要因[21)]

①人種

人種は、本剤のPKに影響を与える共変量ではなかった。人種（中国人と日本人）と、本剤のCL/F又はKaに相関はなかった。

②年齢

年齢（範囲：32～92歳、平均：64.1歳）は本剤のPKの共変量として特定されなかった。

③性別

性別（男性58.9%、女性41.1%）は、本剤のPKに影響を与える共変量ではなかった。

④腎機能

クレアチニンクリアランスは、本剤のPKに影響を与える共変量ではなかった（ベースラインで腎機能が正常、及び軽度並びに中等度、高度の腎機能障害の患者の割合は、それぞれ27%、52%、21%、0.3%であった）。ベースラインの腎機能と本剤のCL/Fとの間に相関はなかった。

⑤肝機能

肝機能（ALT、AST、BILI）は、本剤のPKに影響を与える共変量ではなかった（ベースラインが正常、軽度及び中等度の肝機能障害患者の割合はそれぞれ88%、11%、1%）。ベースラインの肝機能と本剤のCL/Fとの間に相関はなかった。

⑥体重

ベースラインの体重範囲は35.4～116kgで、ベースラインの体重は、CL/F、V2/Fに影響を与える共変量ではなかった。

2）外因性要因

①食事の影響

②薬物間相互作用

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響」、「Ⅶ-6 代謝　(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率」、「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照

4. 吸収[9, 10, 12)]

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移　(2) 臨床試験で確認された血中濃度 2）反復投与」、「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移　(4) 食事・併用薬の影響　1）食事の影響」の項参照

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性[22)]

〈参考：ラット〉

ラットにグマロンチニブ6mg/kgを経口投与したところ、脳組織へはグマロンチニブの血漿中濃度の約10%が移行した。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 組織中放射能濃度[23]

〈参考：ラット〉

雄性LEラットに^{14}Cで標識されたグマロンチニブを6mg/100 μCi/kgで単回経口投与したとき、血漿中及び全血中の総放射能は4時間でピークに達し、C_{max}はそれぞれ3.76 μg equiv/gと2.20 μg equiv/gであった。投与48時間後の血漿中及び全血中の放射能濃度は定量下限値（0.0248 μg equiv/g（血漿）、0.0302 μg equiv/g（全血））以下であった。全血以外の組織では、総放射能は投与10時間後にほとんどの組織でピークに達し、投与168時間後で定量下限値以下となり、濃度は45.7 μg equiv/g（ブドウ膜）から0.591 μg equiv/g（骨（大腿骨））まで認められた。総放射能は、眼、内分泌系、外分泌系、脂肪、皮膚、リンパ系、生殖系、呼吸器系、消化器系、代謝・排泄系に広く分布し、中枢神経系や骨にはほとんど分布しなかった。また、LEラットのブドウ膜や有色皮膚等のメラニン含有組織にも分布が認められ、^{14}Cで標識されたグマロンチニブはメラニンに結合する可能性が示唆された。^{14}Cで標識されたグマロンチニブの経口投与後504時間においては、眼球、ブドウ膜、有色皮膚を除くほとんどの組織で定量下限を下回った。

2) 血球移行性[22]

〈参考：ラット〉

グマロンチニブの血液/血漿中濃度比は0.7であった。

(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるグロマンチニブの*in vitro*血漿タンパク結合率を迅速平衡透析法により測定した。グマロンチニブのヒト血漿タンパク結合率は97%であった 。また、100～8000ng/mLの範囲で濃度依存性は認められなかった[24]。

6. 代謝

（1）代謝部位及び代謝経路[25, 26]

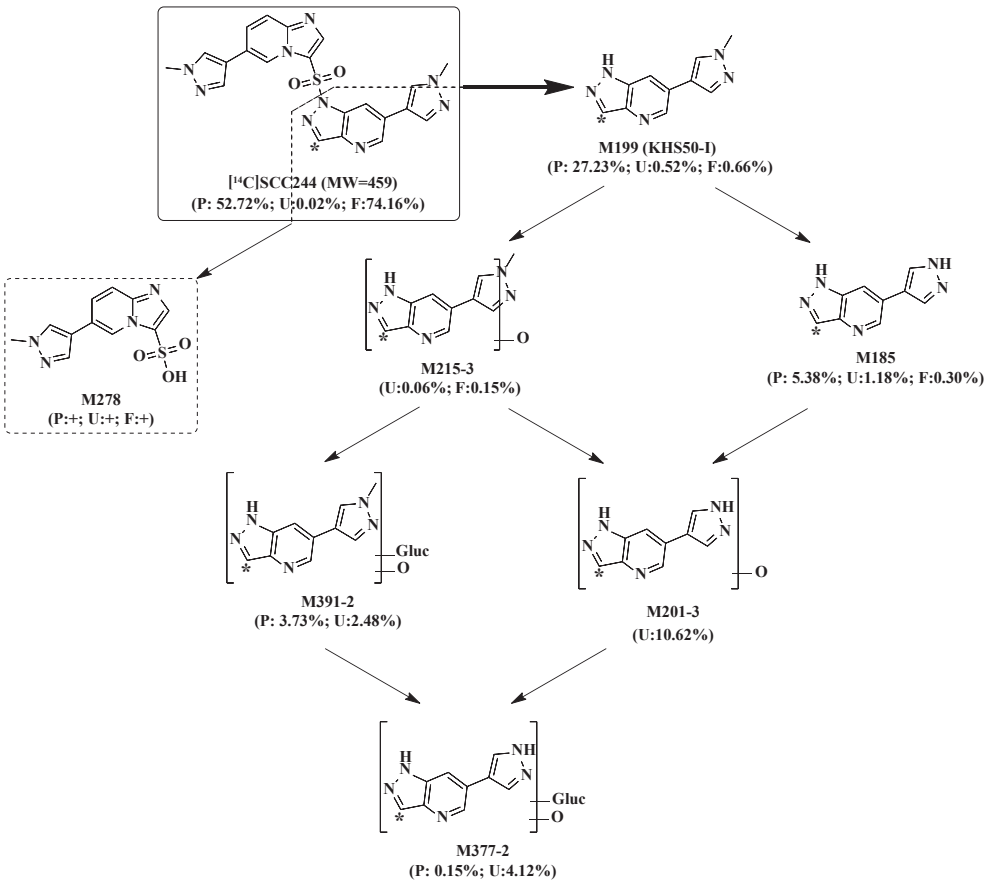
代謝部位：主に器官組織（腸管腔、小腸、肝臓など）と推定される。

海外第Ⅰ相試験（SCC244-107試験）に登録された健康成人（6例）に^{14}Cで標識されたグマロンチニブ300mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの血漿中に、主に未変化体及び薬理活性を示さない代謝物M199（スルホンアミド加水分解物）が検出された（血漿中総放射能のAUC_{168h}に対する割合は、それぞれ52.72%及び27.23%）。

*In vivo*でのグマロンチニブの主な代謝経路は、スルホンアミドの加水分解と考えられた。^{14}Cで標識されたグマロンチニブはヒト肝S9、腸S9（PMSF添加及び無添加）及び腸内細菌叢において、NADPHとは独立して少量のM199を生成し、グマロンチニブはヒト*in vivo*の様々な器官組織（腸管腔、小腸、肝臓など）で代謝産物を生成していると推測される。

推定代謝経路は以下に示す通りである。

ヒトにおける本剤の推定代謝経路[26]



注：

*ラベルの付いた位置を表す。

P：血漿（%AUC）、U：尿、F：糞便（%Dose）

+：放射性ピークは検出されず、マススペクトルデータのみが検出された。

破線のボックス内の代謝経路に関連するM278は放射性ではなく、定量化されていなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

1）代謝に関与する酵素・寄与率[25, 27]

グマロンチニブは主にCYP3A、CYP2C8、及びCYP2C9によって代謝される（*in vitro*）。CYP3Aはグマロンチニブの代謝に寄与する主なCYP分子種ではあるが、グマロンチニブの代謝に対するCYP3Aの寄与は限定的である（5%未満）[27]。健康成人（6例）に^{14}Cで標識されたグマロンチニブ300mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までの血漿中に、主に未変化体及び薬理活性を示さない代謝物M199（スルホンアミド加水分解物）が検出された（血漿中総放射能のAUC_{168h}に対する割合は、それぞれ52.72%及び27.23%）[25]（外国人データ）。

2）代謝酵素に対する阻害作用・誘導作用[27, 28]

0.10-100 μMの濃度範囲において、グマロンチニブはCYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4）を阻害せず[27]、0.10-10 μM濃度範囲ではCYP1A2、CYP2B6、及びCYP3A4に対する顕著な誘導作用を示さなかった[28]。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率[25]

主な代謝物であるM199はMETキナーゼの活性に対して明らかな阻害を示さず、IC_{50}は10 μM超であった。

7. 排泄[25]

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

8. トランスポーターに関する情報[27, 29]

グマロンチニブはOAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-Kの基質ではなかった。グマロンチニブの5つのトランスポーター（OCT2/OATP1B1/OATP1B3/OAT1/OAT3）に対するIC_{50}が10 μM以上であることと、グマロンチニブの臨床曝露量を考慮すると、グマロンチニブ臨床使用における上記トランスポーターの阻害に起因する薬物相互作用の可能性は低いと思われた。

グマロンチニブはP-gp及びBCRPの基質ではなく、P-gp及びBRCPに対する阻害作用を示した（IC_{50}はそれぞれ約40 μM及び約10 μMであった）。グマロンチニブの消化管における溶解度が極めて低く、グマロンチニブ300mg投与後の患者の小腸におけるIgut（Igut = inhibitor dose/250mL）は約0.131 μMでIgut/IC_{50}は10未満、また、$I_{max,u}/IC_{50\ P\text{-}gp}$と$I_{max,u}/IC_{50\ BCRP}$は0.1未満であった。上記より、臨床上、P-gp及びBCRPの阻害によるグマロンチニブの薬物間相互作用の可能性は低いことが示唆された。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1）肝機能障害患者における検討[30)]

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

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

2）腎機能障害患者における検討

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

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

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

〈解説〉

1.1 本剤の投与は、患者の安全性確保及び適正使用の観点から、緊急時に十分対応できる医療施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行う必要があることから設定した。また、本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対し治療上の有益性と危険性について十分説明し、同意を得てから投与を開始する必要がある。

1.2 本剤投与後に間質性肺疾患が報告されている。初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の観察及び定期的な胸部画像検査等を十分に行うことで、早期に間質性肺疾患を診断し、投与の中止及び適切な処置が行われるように設定した。本剤の投与期間と間質性肺疾患の発症時期についての関連性は特定されていないことから、異常所見が認められた場合は、本剤の投与を速やかに中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を実施することとした。

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

〈解説〉

本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症が発現する可能性が考えられることから、禁忌として記載した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、9.1.1、11.1.1 参照］

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

8.3 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて電解質を補正すること。［9.1.2、11.1.4 参照］

〈解説〉

8.1 本剤を投与した患者に間質性肺疾患が発現することがある。初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。

また、患者に対し、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するように指導することが重要であることから設定した。

8.2 本剤を投与した患者にALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、ALP増加等の肝機能障害が発現することがある。本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を注意深く観察する必要があることから設定した。

8.3 本剤を投与した患者にQT間隔延長が発現しているが、死亡に至った症例の報告はない。本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図及び電解質検査（カリウム、マグネシウム、カルシウム等）を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を注意深く観察する必要があることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

（1）合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.1.2 QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者

QT間隔延長が発現又は悪化するおそれがある。［8.3、11.1.4 参照］

〈解説〉

9.1.1 臨床試験において間質性肺疾患が認められており、本剤の投与に際しては間質性肺疾患のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

9.1.2 臨床試験においてQT間隔延長が認められており、本剤の投与に際してはQT間隔延長のある患者では十分注意する必要があることから設定した。

（2）腎機能障害患者

設定されていない

（3）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に代謝により体内から消失するため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、重度（総ビリルビンが基準値上限の3倍超）の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。［16.6.1 参照］

〈解説〉

9.3 本剤の治験には重度の肝機能障害患者を登録しておらず、重度の肝機能障害患者における本剤の安全性は確立されていないことから設定した。

（4）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

〈解説〉

9.4 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、10mg/kg以上の用量で、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格の成長遅延、奇形又は変異の増加が報告されている。

固形癌患者における平均消失半減期は20.9～34.6時間であったことから、半減期を考慮して体内から消失するのに十分な期間（34.6時間の5倍＝約7日間）を避妊期間とする必要がある。

「Ⅸ. 2. 毒性試験（5）生殖発生毒性試験」の項参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍で、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格の成長遅延、奇形、又は変異の増加が報告されている。[9.4、9.6 参照]

〈解説〉

9.5 ラットを用いた生殖発生毒性試験において、胎盤及び胎児への影響が報告されていることから設定した。

「Ⅸ. 2. 毒性試験（5）生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

〈解説〉

9.6 本剤のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、母乳を摂取した小児に重篤な副作用が発現する可能性があることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈解説〉

9.7 小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、小児患者の安全性に関する情報は得られていないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、多剤及び毒素排出タンパク質1（MATE1）並びにMATE2-Kに対する阻害作用を示す。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名 等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
MATE1及びMATE2-Kの基質となる薬剤 メトホルミン等 ［16.7.1 参照］	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるため、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がMATE1及びMATE2-Kを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

〈解説〉

10.2 *in vitro*代謝試験及び薬物相互作用試験の結果に基づいて設定した。

「Ⅶ. 1. 血中濃度の推移（4）食事・併用薬の影響」の項、「Ⅶ. 8. トランスポーターに関する情報」の項参照

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患

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

〈解説〉

11.1.1 MET阻害剤、EGFR阻害剤、ALK阻害剤を含むチロシンキナーゼ阻害剤は、間質性肺疾患を引き起こすことが知られており、臨床試験で間質性肺疾患が報告されていることから設定した。

11.1.2 体液貯留

浮腫（79.8%）、低アルブミン血症（38.1%）、胸水（9.5%）、心嚢液貯留（2.4%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

〈解説〉

11.1.2 臨床試験において末梢性浮腫、低アルブミン血症、胸水、心嚢液貯留等が報告されているが、多くの事象は、休薬、減量、薬物療法、非薬物療法又は治療なしで管理可能であった。投与期間中に体液貯留の発現を注意深く観察する必要があることから設定した。

11.1.3 肝機能障害

血中ビリルビン増加（27.4%）、ALT増加（26.2%）、AST増加（21.4%）、ALP増加（8.3%）、γ-GTP増加（8.3%）、肝機能異常（4.8%）、肝損傷（1.2%）等の肝機能障害があらわれることがある。［8.2 参照］

〈解説〉

11.1.3 チロシンキナーゼ阻害剤は肝毒性関連事象を引き起こすことが知られている。臨床試験でGrade 3以上の肝機能障害が報告されていることから設定した。

11.1.4 QT間隔延長（9.5%）

［8.3、9.1.2参照］

〈解説〉

11.1.4 臨床試験でGrade 3以上のQT間隔延長が報告されているため設定した。

（2）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	5%～10%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	倦怠感
代謝及び栄養障害	食欲減退（32.1%）、高血糖、低カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、低カルシウム血症	
臨床検査		洞性頻脈、体重減少、不整脈、血中尿素増加
胃腸障害	悪心(28.6%)、嘔吐(23.8%)、便秘	上腹部痛、腹部膨満
血液及びリンパ系障害	貧血、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症	
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加、蛋白尿	
皮膚及び皮下組織障害	発疹	
筋骨格系及び結合組織障害	四肢痛	背部痛、筋肉痛
精神障害		不眠症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難
神経系障害	頭痛（32.1%）	浮動性めまい

〈解説〉

副作用の発現率は、SCC244-108/GLORY試験の第Ⅱ相パートにおいて1日1回300mgを経口投与した計84例の患者（日本人患者10例を含む）の結果に基づいて設定した。

（2）その他の副作用
（つづき）

副作用発現頻度一覧表

国際共同第Ⅰb/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験）第Ⅱ相パートで本剤を投与した患者（n=84）[31]

MedDRA ver. 24.0	発現例数（%）	
器官別大分類/基本語	全Grade	≧Grade 3
全副作用	**82（97.6%）**	**45（53.6%）**
血液およびリンパ系障害	**31（36.9%）**	**7（8.3%）**
貧血	14（16.7%）	3（3.6%）
白血球減少症[a]	13（15.5%）	1（1.2%）
好中球減少症[b]	12（14.3%）	4（4.8%）
血小板減少症[c]	12（14.3%）	0
心臓障害	**23（27.4%）**	**2（2.4%）**
洞性頻脈	7（8.3%）	0
不整脈	6（7.1%）	0
動悸	3（3.6%）	0
上室性期外収縮	3（3.6%）	0
心筋虚血	2（2.4%）	0
心嚢液貯留	2（2.4%）	1（1.2%）
頻脈	2（2.4%）	0
急性左室不全	1（1.2%）	1（1.2%）
冠動脈硬化症	1（1.2%）	0
上室性頻脈	1（1.2%）	0
心室性期外収縮	1（1.2%）	0
耳および迷路障害	**4（4.8%）**	**1（1.2%）**
耳鳴	2（2.4%）	0
聴力低下	1（1.2%）	0
回転性めまい	1（1.2%）	1（1.2%）
眼障害	**1（1.2%）**	**0**
白内障	1（1.2%）	0
胃腸障害	**48（57.1%）**	**3（3.6%）**
悪心	24（28.6%）	1（1.2%）
嘔吐	20（23.8%）	1（1.2%）
便秘	11（13.1%）	0
上腹部痛	7（8.3%）	0
腹部膨満	5（6.0%）	0
腹部不快感	2（2.4%）	0
下痢	2（2.4%）	0
胃腸障害	2（2.4%）	0
胃食道逆流性疾患	2（2.4%）	0
腹痛	1（1.2%）	0
腹壁浮腫	1（1.2%）	1（1.2%）
腹水	1（1.2%）	1（1.2%）
口内乾燥	1（1.2%）	0
消化不良	1（1.2%）	0
心窩部不快感	1（1.2%）	0
歯肉痛	1（1.2%）	0
免疫性腸炎	1（1.2%）	0
口内炎	1（1.2%）	0
歯痛	1（1.2%）	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**71（84.5%）**	**25（29.8%）**
浮腫[d]	67（79.8%）	18（21.4%）
疲労[e]	14（16.7%）	3（3.6%）
倦怠感	7（8.3%）	1（1.2%）
死亡	3（3.6%）	3（3.6%）
疼痛	1（1.2%）	0
発熱	1（1.2%）	0
温度変化不耐症	1（1.2%）	0
肝胆道系障害	**5（6.0%）**	**1（1.2%）**
肝機能異常	4（4.8%）	1（1.2%）
肝損傷	1（1.2%）	0
感染症および寄生虫症	**11（13.1%）**	**4（4.8%）**
尿路感染	4（4.8%）	0
肺炎	3（3.6%）	2（2.4%）
結膜炎	1（1.2%）	0
丹毒	1（1.2%）	1（1.2%）
皮膚真菌感染	1（1.2%）	0
帯状疱疹	1（1.2%）	1（1.2%）
臨床検査	**52（61.9%）**	**8（9.5%）**
血中ビリルビン増加[f]	23（27.4%）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22（26.2%）	1（1.2%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	18（21.4%）	1（1.2%）
血中クレアチニン増加	11（13.1%）	0
心電図QT延長	8（9.5%）	3（3.6%）
血中アルカリホスファターゼ増加	7（8.3%）	1（1.2%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7（8.3%）	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7（8.3%）	0
体重減少	7（8.3%）	1（1.2%）
血中尿素増加	5（6.0%）	0
体重増加	4（4.8%）	0
血中リン減少	3（3.6%）	0
リパーゼ増加	3（3.6%）	0

(2) その他の副作用
（つづき）

MedDRA ver. 24.0	発現例数（%）	
器官別大分類/基本語	全Grade	≧Grade 3
リンパ球数減少	3（3.6%）	0
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	2（2.4%）	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2（2.4%）	0
心電図T波異常	2（2.4%）	0
αヒドロキシ酪酸脱水素酵素増加	1（1.2%）	0
アミラーゼ増加	1（1.2%）	0
尿中ビリルビン陽性	1（1.2%）	0
血中ブドウ糖増加	1（1.2%）	0
血中尿酸増加	1（1.2%）	0
心電図ST部分異常	1（1.2%）	0
ヘモグロビン減少	1（1.2%）	0
ヘモグロビン増加	1（1.2%）	0
リポ蛋白増加	1（1.2%）	0
リンパ球百分率減少	1（1.2%）	0
磁気共鳴画像異常	1（1.2%）	0
頭部磁気共鳴画像異常	1（1.2%）	0
総胆汁酸増加	1（1.2%）	0
トランスアミナーゼ上昇	1（1.2%）	1（1.2%）
トロポニンT増加	1（1.2%）	1（1.2%）
尿潜血陽性	1（1.2%）	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1（1.2%）	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1（1.2%）	0
代謝および栄養障害	**56（66.7%）**	**7（8.3%）**
低アルブミン血症[g]	32（38.1%）	0
食欲減退	27（32.1%）	1（1.2%）
高血糖	15（17.9%）	0
低カリウム血症	13（15.5%）	3（3.6%）
高尿酸血症	12（14.3%）	0
低ナトリウム血症	12（14.3%）	3（3.6%）
低カルシウム血症	10（11.9%）	0
低クロール血症	4（4.8%）	0
脂質代謝障害	4（4.8%）	0
高カリウム血症	2（2.4%）	0
高脂血症	2（2.4%）	0
低リン血症	2（2.4%）	0
低マグネシウム血症	1（1.2%）	0
筋骨格系および結合組織障害	**22（26.2%）**	**3（3.6%）**
四肢痛	10（11.9%）	0
背部痛	8（9.5%）	2（2.4%）
筋肉痛	4（4.8%）	1（1.2%）
筋力低下	2（2.4%）	0
関節痛	1（1.2%）	0
筋膜炎	1（1.2%）	0
筋痙縮	1（1.2%）	0
頚部痛	1（1.2%）	0
神経系障害	**35（41.7%）**	**3（3.6%）**
頭痛	27（32.1%）	2（2.4%）
浮動性めまい	8（9.5%）	0
味覚不全	3（3.6%）	0
傾眠	3（3.6%）	0
感覚鈍麻	2（2.4%）	0
脳梗塞	1（1.2%）	0
嗅覚錯誤	1（1.2%）	0
可逆性後白質脳症症候群	1（1.2%）	0
会話障害	1（1.2%）	1（1.2%）
振戦	1（1.2%）	0
精神障害	**9（10.7%）**	**0**
不眠症	7（8.3%）	0
不安	1（1.2%）	0
睡眠の質低下	1（1.2%）	0
睡眠障害	1（1.2%）	0
腎および尿路障害	**11（13.1%）**	**0**
蛋白尿[h]	9（10.7%）	0
糖尿	1（1.2%）	0
腎不全	1（1.2%）	0
腎機能障害	1（1.2%）	0
尿失禁	1（1.2%）	0
生殖系および乳房障害	**5（6.0%）**	**0**
女性化乳房	2（2.4%）	0
乳房過形成	1（1.2%）	0
乳頭痛	1（1.2%）	0
腟出血	1（1.2%）	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18（21.4%）**	**5（6.0%）**
胸水	8（9.5%）	3（3.6%）
呼吸困難	5（6.0%）	1（1.2%）
咳嗽	3（3.6%）	0
喀血	3（3.6%）	0
しゃっくり	1（1.2%）	0
間質性肺疾患	1（1.2%）	1（1.2%）
口腔咽頭痛	1（1.2%）	0
湿性咳嗽	1（1.2%）	0

(2) その他の副作用
（つづき）

MedDRA ver. 24.0	発現例数（%）	
器官別大分類/基本語	全Grade	≧Grade 3
皮膚および皮下組織障害	**24（28.6%）**	**4（4.8%）**
発疹	10（11.9%）	2（2.4%）
脱毛症	4（4.8%）	0
皮膚乾燥	2（2.4%）	0
多汗症	2（2.4%）	0
寝汗	2（2.4%）	0
アレルギー性皮膚炎	1（1.2%）	0
紅斑	1（1.2%）	0
毛質異常	1（1.2%）	0
そう痒症	1（1.2%）	1（1.2%）
斑状丘疹状皮疹	1（1.2%）	1（1.2%）
蕁麻疹	1（1.2%）	0
血管障害	**1（1.2%）**	**1（1.2%）**
高血圧	1（1.2%）	1（1.2%）

GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる
a 白血球減少症：白血球減少症、白血球数減少
b 好中球減少症：好中球減少症、好中球数減少
c 血小板減少症：血小板減少症、血小板数減少
d 浮腫：顔面浮腫、顔面腫脹、眼窩周囲浮腫、眼窩浮腫、眼部腫脹、眼窩周囲腫脹、眼瞼腫脹、眼瞼浮腫、浮腫、腫脹、全身性浮腫、末梢性浮腫、末梢腫脹、過剰体液、眼球浮腫、限局性浮腫、性器浮腫、外陰浮腫
e 疲労：疲労、無力症
f 血中ビリルビン増加：血中ビリルビン増加、高ビリルビン血症、抱合ビリルビン増加、血中非抱合ビリルビン増加
g 低アルブミン血症：低アルブミン血症、低蛋白血症
h 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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

〈解説〉

14.1 日本製薬団体連合会の申し合わせ事項に基づき設定した。

12. その他の注意

（1）臨床使用に基づく情報

設定されていない

（2）非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験[32)]

安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼすグマロンチニブの影響を評価した

安全性薬理試験

評価対象臓器	動物種／株	投与方法	投与量	グループ及び性別ごとの動物数	主要評価項目
中枢神経系	SDラット	経口投与	2.5、15、100mg/kg	雌雄8/群	本試験条件下では、SDラットの中枢神経系に対するグマロンチニブの有害作用は認められなかった。無影響量（NOEL）は100mg/kgであった。
心血管系	hERGを安定的に発現させたHEK293細胞	*in vitro*	0.06、0.60、1.70、4.86、10.19μM	–	グマロンチニブのIC_{50}値は3.30μMで、hERG電流に対する阻害効果を示した。
心血管系	イヌ（ビーグル）	経口投与	2、8、32mg/kg	雌雄4	グマロンチニブを2、8、32mg/kg経口投与したイヌは、いずれも被験物質に伴う心電図、血圧、体温等の心血管パラメータの変化を認めなかった。
呼吸器系	イヌ（ビーグル）	経口投与	2、8、32mg/kg	雌雄4	グマロンチニブを2、8、32mg/kgの用量で覚醒下単回経口投与したとき、投与後22時間までに薬物に関連した呼吸器系の変化は認められなかった。

SD：Sprague Dawley
hERG：ヒトether-a-go-go関連遺伝子
HEK：ヒト胚性腎細胞

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[33)]

1）単回経口投与毒性試験（ラット）
単回投与毒性試験にはSDラットを使用した。SDラット24匹（雌雄各12匹）を無作為に3群（雌雄各4匹/群）に分け、媒体又はグマロンチニブの各100あるいは300mg/kg/日を約6±0.5時間間隔で24時間以内に2回経口投与した。その結果、100mg/kg/日投与群のラットで良好な忍容性を示した。ラットの最大耐量は100mg/kg/日（50mg/kgを24時間かけて2回投与）と推定された。

2）単回経口投与毒性試験（イヌ）
イヌ（ビーグル）2匹（雌雄各1匹）にグマロンチニブを1回目は50mg/kg/日を投与し、同一個体で7日目に100mg/kg/日を投与した。両投与群で死亡例はなかった。イヌの最大耐量は100mg/kg/日（50mg/kgを24時間かけて2回投与）と推定された。

(2) 反復投与毒性試験[34)]

1) 28日間反復経口投与毒性試験（ラット）
SDラットにグマロンチニブ（投与量10、30、100mg/kg/日）を1日1回28日間経口投与した。その結果、一般状態観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、血液検査、凝固検査、生化学検査、尿検査、剖検時肉眼観察、器官重量、病理学的検査において、被験物質に起因する異常は認められなかった。SDラットにおけるグマロンチニブの最大耐量は経口投与で100mg/kg/日以上であり、NOELは10mg/kg/日であった。

2) 28日間反復経口投与毒性試験（イヌ）
イヌ（ビーグル）にグマロンチニブ（投与量5、20、60mg/kg/日）を1日1回28日間経口投与し、投与終了後28日間の回復期間を設けた。無毒性量（NOAEL）は5mg/kg/日、最大耐量は60mg/kg/日であった。主な毒性所見は心電図パラメータの変化（20及び60mg/kgで心拍数増加及びPR間隔短縮、60mg/kgでQTcV延長）、胃腸反応、胸腺リンパ球萎縮、骨髄顆粒球及び巨核球の増加であり、休薬後に回復した。

3) 26週間反復経口投与毒性試験（ラット）
SDラットにグマロンチニブ（投与量10、30、100mg/kg/日）を1日1回26週間経口投与し、その後6週間の回復期間を設けた。薬剤に関連する死亡例は見られなかった。各投与量レベルで血液学的パラメータに軽微な変化が認められたが、休薬後に回復した。重篤な毒性が発現しない最大投与量（HNSTD）は100mg/kg/日であり、この用量で26週間反復投与した時のグマロンチニブの$AUC_{0\text{-}t}$は雄186,000ng·h/mL及び雌332,000ng·h/mLであった。

4) 39週間反復経口投与毒性試験（イヌ）
イヌ（ビーグル）にグマロンチニブ（投与量2、6、20/60mg/kg/日）を1日1回39週間経口投与し、その後6週間の回復期間を設けた。20mg/kgは232日目に60mg/kgに変更し273日目まで投与した。すべての投与群で忍容性が認められた。NOAELは6mg/kg/日、HNSTDは20/60mg/kg/日（273日目の雄及び雌における平均$AUC_{0\text{-}t}$はそれぞれ43,600ng·h/mL及び25,000ng·h/mL）であった。主な毒性変化は心電図パラメータの変化（20/60mg/kg投与した際の心拍数増加、PR間隔短縮、雄にQTcVの延長）、胃腸反応及び血液学的パラメータの変化であり、休薬後に回復した。

(3) 遺伝毒性試験[35)]

1）細菌復帰突然変異試験（エームズ試験）（*in vitro*）
グマロンチニブは、50～2,000μg/plateの曝露範囲において、代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても復帰突然変異コロニー数の増加を誘導しなかった。グマロンチニブの細菌復帰突然変異検査は陰性であった。

2）CHL染色体異常試験（*in vitro*）
チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL）を用いてグマロンチニブの染色体に対する変異原性を評価した。4時間（-S9）条件では染色体の構造異常（ギャップを除く）は25、100、200μg/mLでそれぞれ2.5%、4%、3.5%であり、24時間（-S9）条件では12.5、50、100μg/mLでそれぞれ2.5%、2%、3%、4時間（+S9）条件では100、200、300μg/mLでそれぞれ3.5%、4.5%、4.5%であった。本試験のすべての試験条件において、染色体構造異常（ギャップを除く）の発生率は5%未満であった。グマロンチニブは、代謝活性化系の有無にかかわらずCHL細胞において染色体異常を誘発しなかった。

3）骨髄小核試験（マウス）
雄ICR系マウスにシクロホスファミド一水和物（80mg/kg単回投与）及びグマロンチニブ（50、100、200mg/kg1日1回2日間反復）を経口投与した。その結果200mg/kgの投与で軽度又は中程度の活動性低下が認められたが、他の投与群では顕著な異常は認められなかった。媒体対照群の全赤血球に対する多染性赤血球の割合（0.49）と比較して、投与群に変化は認められなかった。グマロンチニブは雄マウスの骨髄において多染性赤血球小核の増加を誘発する作用はなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験[36)]

SDラットにグマロンチニブ（投与量1、10、100mg/kg/日）を妊娠6日～15日で経口投与した。その結果10mg/kg/日及び100mg/kg/日群で胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児の小型化、骨格成長遅延、奇形又は変異の発生率の増加がみられた。1mg/kg/日投与群では胎児の外観、内臓、骨格に顕著な異常や変異は認められなかった。グマロンチニブの妊娠ラットと胚の発生に対するNOAELは100mg/kg/日で、胎児の発達に対して1mg/kg/日と推定された。
トキシコキネティクス試験の結果、妊娠ラットのグマロンチニブ曝露量は、1、10、100mg/kg/日のグマロンチニブ最終投与後に11,700、101,000、188,000ng·h/mL（それぞれ臨床推奨投与量300mg/日の0.3、2.5、4.7倍）であった。代謝物M199の曝露量はそれぞれ11.8、239、613ng·h/mLであった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

光毒性試験（*in vitro*）[37)]
In vitro Balb/c 3T3細胞ニュートラルレッド取り込み光毒性試験においてグロマンチニブの光毒性を評価した結果、光照射、非光照射ともに50μg/mL（析出濃度）までの濃度で細胞毒性を示さなかった。したがって、グマロンチニブの光毒性係数(PIF)は得られなかった。グマロンチニブの平均光効果（MPE）は0.020であり、0.1未満であったことから光毒性がないことの基準を満たし、グマロンチニブは光毒性作用を有さないと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	・劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること） ・有効成分 グマロンチニブ：劇薬
2. 有効期間	有効期間：36ヵ月
3. 包装状態での貯法	室温保存
4. 取扱い上の注意	該当資料なし
5. 患者向け資材	患者向医薬品ガイド：有 くすりのしおり：有 その他の患者向け資材：ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ
6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同効薬：カプマチニブ、テポチニブ
7. 国際誕生年月日	2023年3月7日（中国）
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	承認年月日：2024年6月24日 承認番号：30600AMX00158000 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	該当しない
11. 再審査期間	8年（2024年6月24日～2032年6月23日）

12. 投薬期間制限に関する情報

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード （YJコード）	HOT（9桁） 番号	レセプト電算 処理システム用 コード
ハイイータン錠 50mg			1297010010101	

14. 保険給付上の注意

XI. 文献

1. 引用文献

1）Ai J, et al.: Mol Cancer Ther., 2018. 17（4）, 751-762.［PMID: 29237805］
2）Frampton GM, et al.: Cancer Discov., 2015. 5（8）, 850-859.［PMID: 25971938］
3）Awad MM, et al.: Lung Cancer., 2019. 133, 96-102.［PMID: 31200835］
4）Vuong HG, et al.: Lung Cancer., 2018. 123, 76-82.［PMID: 30089599］
5）Pasquini G, Giaccone G.: Expert Opin Investig Drugs., 2018. 27（4）, 363-375.［PMID: 29621416］
6）Maneenil K, et al.: Clin Lung Cancer., 2018. 19（3）, e323-e333.［PMID: 29454534］
7）社内資料：国際共同第Ib/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験）［2024年6月24日承認、CTD 2.7.3.3.2、2.7.4、2.7.6.5.2］
8）Yu Y, et al.: eClinicalMedicine., 2023. 59, 101952-101964.
9）社内資料：SCC244-104試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.6.6］
10）社内資料：SCC244-102 試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.2.3］
11）社内資料：SCC244-106 試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.2.4］
12）社内資料：SCC244-101 試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.6.3.1］
13）社内資料：薬効薬理試験［2024年6月24日承認、CTD 2.6.2.2］
14）Drilon A.: Clin. Cancer Res., 2016, 22（12）, 2832-2834.［PMID: 27009743］
15）Wang C and Lu X.: J. Med. Chem., 2023, 66（12）, 7670-7697.［PMID: 37262349］
16）日本人の進行固形腫瘍患者を対象とした国内第Ⅰ相試験（SCC244-102試験），社内資料
17）社内資料：SCC244-PPK 試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.3.1］
18）社内資料：薬物相互作用［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.9］
19）国家薬品監督管理局薬品審査センター、薬物相互作用試験技術指針（試行）. 2021.
20）社内資料：母集団薬物動態解析［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.4.1］
21）社内資料：内因性要因［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.4.2］
22）社内資料：薬物動態試験［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.4.2］
23）社内資料：組織中放射能濃度［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.4.3］
24）社内資料：薬物動態試験［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.4.1］
25）社内資料：SCC244-107 試験［2024年6月24日承認、CTD 2.7.2.2.5］
26）健康男性を対象とした海外第Ⅰ相試験（SCC244-107試験），社内資料
27）社内資料：薬物動態試験［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.9］
28）社内資料：薬物相互作用［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.7.2］
29）社内資料：薬物相互作用［2024年6月24日承認、CTD 2.6.4.7.4］
30）臨床薬理試験（SCC244-PPK試験），社内資料
31）*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の局所進行性又は転移性非小細胞肺癌患者を対象とした国際共同第Ib/Ⅱ相試験（SCC244-108/GLORY試験），社内資料
32）社内資料：安全性薬理試験［2024年6月24日承認、CTD 2.6.3.4］
33）社内資料：単回投与毒性試験［2024年6月24日承認、CTD 2.4.4.1］
34）社内資料：反復投与毒性試験［2024年6月24日承認、CTD 2.4.4.2］
35）社内資料：遺伝毒性試験［2024年6月24日承認、CTD 2.4.4.4］
36）社内資料：生殖発生毒性試験［2024年6月24日承認、CTD 2.4.4.3］
37）社内資料：光毒性試験［2024年6月24日承認、CTD 2.4.4.5］

2. その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は中国で承認されており、販売名、承認年月日、剤形・含量、効能又は効果、用法及び用量は次のとおりである。

外国における承認状況（2023年6月時点）

国　名 （販売名） 承認年月日	剤形・含量 （グマロンチニブ）	効能又は効果	用法及び用量	備考
中国 （海益坦®） 2023年3月7日	錠剤　50mg	間葉上皮転換因子（*MET*）遺伝子エクソン14スキッピング変異を伴う局所進行又は転移性の非小細胞肺癌	空腹時*に、1回300mgを1日1回経口投与	中国国家薬品監督管理局より優先審査品目リストに収載

＊ 空腹時：投与2時間前から投与後1時間以内は禁食が必要である。但し、その間の飲水は可能

注）本剤の承認された効能又は効果は「*MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」である。

2. 海外における臨床支援情報

1）妊婦に関する海外情報

本邦における電子添文「9.4 生殖能を有する者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりで、中国の添付文書の記載とは異なる。

本邦の電子添文

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量の2.5倍で、胎盤重量及び胎児体重の減少、胎児個体の小型化、骨格の成長遅延、奇形、又は変異の増加が報告されている。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重大な副作用が発現するおそれがある。［9.5 参照］

2. 海外における臨床支援情報（つづき）

中国の添付文書（2023年3月）

【妊婦及び授乳婦の投与】

避妊

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

妊娠

現在、本剤による妊婦の治療に関する臨床データはない。

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

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

授乳

本剤又はその代謝物が母乳中に排泄されるかどうかは不明であり、母乳で育てられた乳児又は母乳産生に対する本剤の影響についてのデータはない。母乳育児中の乳児に本剤による潜在的な重篤な副作用の可能性があることから、授乳中の女性は、本剤での治療中及び本剤の最終投与後1週間以内の授乳を避けることを推奨する。

2）小児等に関する記載

本邦における電子添文「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりで、中国の添付文書の記載とは異なる。

本邦の電子添文

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

中国の添付文書（2023年3月）

【小児の投与】

18歳未満の小児又は青少年に対する本剤の安全性と有効性は確立されていない。

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

個別に照会すること
照会先：大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
TEL 0120-20-4527
（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること
照会先：大鵬薬品工業株式会社 医薬品情報課
TEL 0120-20-4527
（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く）

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材：ハイイータン錠適正使用ガイド
患者向け資材：ハイイータン錠による治療を受けられる患者さんへ

製造販売元
（輸入先）
Haihe 海和製薬株式会社
東京都港区赤坂2-14-11

販売元
文献請求先及び問い合わせ先
大鵬薬品工業株式会社
〒101-8444 東京都千代田区神田錦町1-27
TEL.0120-20-4527 https://www.taiho.co.jp/

37-0002-1
2024年6月作成