

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/チロシンキナーゼ阻害薬

テポチニブ塩酸塩水和物錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

テプミトコ[®]錠 250mg
TEPMETKO[®] Tablets 250mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	テプミトコ錠 250mg：1錠剤中テポチニブ塩酸塩水和物 250mg
一般名	和名：テポチニブ塩酸塩水和物 洋名：Tepotinib Hydrochloride Hydrate
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：2020年3月25日 薬価基準収載年月日：2020年5月20日 販売開始年月日：2020年6月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：メルクバイオフーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	メルクバイオフーマ株式会社 メディカル・インフォメーション Tel 0120-870-088 受付時間 9：00～17：30（土日・祝日・当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.merckgroup.com/jp-ja/business/healthcare.html

本 IF は 2022 年 7 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

当社の医療用医薬品に関する、Q&A 及び、添付文書・インタビューフォームは、各社の情報を横断的に検索できる、企業横断ホームページ検索プラットフォーム「PhindMI」にて検索ができます。

<https://www.phindmi.com/FAQ/>

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 (<https://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を活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	(3) 識別コード.....	9
1. 開発の経緯.....	1	(4) 製剤の物性.....	9
2. 製品の治療学的特性.....	2	(5) その他.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	2. 製剤の組成.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	(1) 有効成分（活性成分）の含量及び 添加剤.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	(2) 電解質等の濃度.....	10
(1) 承認条件.....	3	(3) 熱量.....	10
(2) 流通・使用上の制限事項.....	3	3. 添付溶解液の組成及び容量.....	10
6. RMP の概要.....	4	4. 力価.....	10
II : 名称に関する項目	5	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	10
1. 販売名.....	5	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	10
(1) 和名.....	5	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10
(2) 洋名.....	5	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10
(3) 名称の由来.....	5	9. 溶出性.....	11
2. 一般名.....	5	10. 容器・包装.....	11
(1) 和名（命名法）.....	5	(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.....	11
(2) 洋名（命名法）.....	5	(2) 包装.....	11
(3) ステム（stem）.....	5	(3) 予備容量.....	11
3. 構造式又は示性式.....	5	(4) 容器の材質.....	11
4. 分子式及び分子量.....	5	11. 別途提供される資材類.....	11
5. 化学名（命名法）又は本質.....	6	12. その他.....	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	6	V : 治療に関する項目	12
III : 有効成分に関する項目	7	1. 効能又は効果.....	12
1. 物理化学的性質.....	7	2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
(1) 外観・性状.....	7	3. 用法及び用量.....	13
(2) 溶解性.....	7	(1) 用法及び用量の解説.....	13
(3) 吸湿性.....	7	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	7	4. 用法及び用量に関連する注意.....	14
(5) 酸塩基解離定数.....	7	5. 臨床成績.....	15
(6) 分配係数.....	7	(1) 臨床データパッケージ.....	15
(7) その他の主な示性値.....	7	(2) 臨床薬理試験.....	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	8	(3) 用量反応探索試験.....	22
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	8	(4) 検証的試験.....	22
IV : 製剤に関する項目	9	(5) 患者・病態別試験.....	26
1. 剤形.....	9	(6) 治療的使用.....	26
(1) 剤形の区別.....	9	(7) その他.....	27
(2) 製剤の外観及び性状.....	9		

VI：薬効薬理に関する項目 28

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 28
2. 薬理作用 28
 - (1) 作用部位・作用機序 28
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 29
 - (3) 作用発現時間・持続時間 32

VII：薬物動態に関する項目 33

1. 血中濃度の推移 33
 - (1) 治療上有効な血中濃度 33
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 33
 - (3) 中毒域 34
 - (4) 食事・併用薬の影響 35
2. 薬物速度論的パラメータ 35
 - (1) 解析方法 35
 - (2) 吸収速度定数 35
 - (3) 消失速度定数 35
 - (4) クリアランス 36
 - (5) 分布容積 36
 - (6) その他 36
3. 母集団（ポピュレーション）解析 36
 - (1) 解析方法 36
 - (2) パラメータ変動要因 36
4. 吸収 36
5. 分布 36
 - (1) 血液－脳関門通過性 36
 - (2) 血液－胎盤関門通過性 37
 - (3) 乳汁への移行性 37
 - (4) 髄液への移行性 37
 - (5) その他の組織への移行性 37
 - (6) 血漿蛋白結合率 37
6. 代謝 38
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 38
 - (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 38
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 38
 - (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 38
7. 排泄 39
8. トランスポーターに関する情報 39
9. 透析等による除去率 39
10. 特定の背景を有する患者 39
11. その他 40

VIII：安全性(使用上の注意等)に関する項目 41

1. 警告内容とその理由 41
2. 禁忌内容とその理由 41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 42
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 42
5. 重要な基本的注意とその理由 42
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 43
 - (1) 合併症・既往歴等のある患者 43
 - (2) 腎機能障害患者 43
 - (3) 肝機能障害患者 43
 - (4) 生殖能を有する者 44
 - (5) 妊婦 44
 - (6) 授乳婦 44
 - (7) 小児等 45
 - (8) 高齢者 45
7. 相互作用 45
 - (1) 併用禁忌とその理由 45
 - (2) 併用注意とその理由 45
8. 副作用 46
 - (1) 重大な副作用と初期症状 46
 - (2) その他の副作用 48
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 51
10. 過量投与 51
11. 適用上の注意 51
12. その他の注意 51
 - (1) 臨床使用に基づく情報 51
 - (2) 非臨床試験に基づく情報 51

IX：非臨床試験に関する項目 52

1. 薬理試験 52
 - (1) 薬効薬理試験 52
 - (2) 安全性薬理試験 52
 - (3) その他の薬理試験 54
2. 毒性試験 58
 - (1) 単回投与毒性試験 58
 - (2) 反復投与毒性試験 58
 - (3) 遺伝毒性試験 59
 - (4) がん原性試験 59
 - (5) 生殖発生毒性試験 59
 - (6) 局所刺激性試験 60
 - (7) その他の特殊毒性 60

X : 管理的事項に関する項目	61	XIII : 備考	70
1. 規制区分	61	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.....	70
2. 有効期間	61	(1) 粉碎.....	70
3. 包装状態での貯法	61	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性.....	70
4. 取扱い上の注意	61	2. その他の関連資料.....	71
5. 患者向け資材	61		
6. 同一成分・同効薬	61		
7. 国際誕生年月日	61		
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...	61		
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	61		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	62		
11. 再審査期間	62		
12. 投薬期間制限に関する情報	62		
13. 各種コード	62		
14. 保険給付上の注意	62		
XI : 文献	63		
1. 引用文献	63		
2. その他の参考文献	64		
XII : 参考資料	65		
1. 主な外国での発売状況	65		
2. 海外における臨床支援情報	67		

略号表

略語/用語	英語	日本語
1L		ファーストライン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
$AUC_{0-\infty}$	area under the curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	area under the curve during 24 hours	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BOR	best overall response	最良総合効果
C_{max}	maximum concentration	最高血漿中濃度
CL/f	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CV	coefficient of variation	変動係数
DOR	duration of response	奏効期間
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors	上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤
γ -GT	gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ
HCC	hepatocellular carcinomas	肝細胞癌
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
IC_{50}	50%(half) maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
<i>MET</i>	mesenchymal-epithelial transition factor (gene)	間葉上皮転換因子 (遺伝子)
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子

略語/用語	英語	日本語
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
ORR	objective response rate	奏効率
OS	overall survival	全生存期間
Pd	pharmacodynamic(s)	薬力学
PD	progressive disease	進行
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPI	proton pump inhibitors	プロトンポンプ阻害剤
PR	partial response	部分奏効
RECIST	response evaluation criteria in solid tumors	固形がん療効果判定のためのガイドライン
RP2D	recommended phase II dose	第II相試験推奨用量
SD	stable disease	安定
SOLD	sum of longest diameter of target lesions	(標的病変の) 最長径の和
$t_{1/2}$	half-life	消失半減期
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/f	apparent volume of distribution based on the terminal phase	終末相に基づく見かけの分布容積

I : 概要に関する項目

1. 開発の経緯

テプミトコ錠（一般名テポチニブ塩酸塩水和物）（以下、本剤）は、間葉上皮転換因子（mesenchymal-epithelial transition factor : MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。本剤は、MET チロシンキナーゼ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。

MET 受容体チロシンキナーゼは細胞表面受容体であり、細胞の遊走、生存、増殖などの多面的な作用に関与している。MET は、生理的条件下において、筋肉、肝臓、胎盤などの複数の胚組織の増殖及び形態形成を制御し、発生に必須であると考えられている。また、MET は創傷治癒及び損傷臓器の再生、特に肝臓の再生に関与している^{1), 2), 3)}。MET のリガンドは肝細胞増殖因子（hepatocyte growth factor : HGF）であり、これは「細胞分散因子（scatter factor）」としても知られている。HGF が MET に結合すると、受容体の二量体化並びにキナーゼドメイン及び多機能性結合部位のチロシン残基の自己リン酸化が生じる。MET のリン酸化は数種のエフェクター及びアダプター蛋白質の動員を可能にし、Ras/Erk 及び PI3K/Akt 経路などの細胞内シグナル伝達カスケードの活性化をもたらす⁴⁾。MET/HGF 経路の異常な活性化は、癌細胞の増殖及び生存、遊走、浸潤、血管新生を促進し、アポトーシス及び他の癌治療に対する抵抗性をもたらすことにより、発癌及び腫瘍進行に関与している^{5), 6)}。この点から、MET 過剰発現、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異又は MET 遺伝子融合などの発癌性遺伝子変異が、腫瘍の進行に重要であると考えられている^{7), 8)}。

肺癌と診断された、世界における全患者の約 85%は非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer : NSCLC）である^{9), 10)}。MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の割合は 3-4%と報告されており^{11), 12), 13)}、日本では毎年 3,000 から 4,000 人の新規患者が発生すると推測される。

NSCLC では EGFR 変異や、ROS1 融合遺伝子及び ALK 融合遺伝子などの oncogenic driver が複数知られている。これらの oncogenic driver は、相互排他的に存在し、分子プロファイルに基づいた NSCLC のさらなる分類を可能にする。MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異は EGFR 変異や ALK 融合遺伝子陽性の腫瘍とは異なる NSCLC の分類であり、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異は NSCLC の腫瘍増殖及び発生における独立した oncogenic driver である。日本のガイドライン（日本肺癌学会診療ガイドライン 2020 年版）及び欧米のガイドライン〔Metastatic non small cell lungcancer:ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up¹⁴⁾〕、(National Comprehensive Cancer Network:NCCN ガイドライン、第 4 版、2021)〕では、NSCLC 患者で標的可能な oncogenic driver が特定された場合、化学療法又は免疫チェックポイント阻害薬よりも分子標的治療を優先するよう推奨している。MET 遺伝子エクソン 14 はそのような oncogenic driver として認識されているが、これまでは MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を特異的に標的とする承認された治療選択肢はなかった。

国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験）において、本剤は、MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する有効性と安全性が示された。

国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験）に基づいた製造販売承認申請を行い、2020 年 3 月に「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承認された。

なお、本剤は、2018年3月に「*MET*エクソン14スキッピング変異を有する進行（ⅢB期/Ⅳ期）非小細胞肺癌」を予定した効能又は効果として、先駆け審査指定制度の対象品目に指定された。

また、2019年11月に「*MET*遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」を予定した効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を受けた。

2. 製品の治療学的特性

1. テプミトコは、受容体型チロシンキナーゼである*MET*に対する阻害作用を有する低分子化合物である。
（「Ⅵ-2-（1）作用部位・作用機序」の項参照）

2. テプミトコは、*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。

（「Ⅵ-2-（2）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

3. 1日1回経口投与により、簡便な自己投与治療が提供できる。

（「Ⅴ-3-（1）用法及び用量の解説」の項参照）

4. *MET*遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性^{*1}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Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION試験）のコホートにおいて、患者130例（日本人患者17例を含む）に本剤500mgを1日1回経口投与した。主要評価項目である固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: RECIST）ver1.1¹⁵⁾に基づく独立評価判定による奏効率は、有効性評価対象^{*2}99例（日本人患者15例を含む）で42.4%（95%信頼区間：32.5-52.8）であった。

*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>

*2 安全性評価対象のうちデータカットオフ時点（データカットオフ日：2019年7月19日）で追跡期間を3.5ヵ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった1例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

（「Ⅴ-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

5. 国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION試験）において、安全性評価対象^{*3}130例中、副作用の発現頻度は、84.6%（110/130例）であった。主な副作用は、末梢性浮腫53.8%（70/130例）、悪心23.8%（31/130例）、及び下痢20.8%（27/130例）であった。

*3 安全性評価対象は、テボチニブを1回以上投与された全ての患者とした。

（「Ⅴ-5-（4）-1）有効性検証試験」の項参照）

6. 重大な副作用として間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害が認められている。

（「Ⅷ-8-（1）重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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
RMP	「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	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド） （「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材（テプミトコ®による治療を受けられる患者さんご家族へ） （「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
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

本剤は 2019 年 3 月 27 日付で先駆け審査指定制度の指定要件に該当することが認められ、対象品目に指定された [指定番号：先駆け審査（30 薬）第 4 号、平成 30 年 3 月 27 日付け薬生薬審発 0327 第 1 号]。

本剤は「*MET* 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」を予定効能又は効果として 2019 年 11 月 19 日に厚生労働大臣により、希少疾病医薬品の指定（指定番号：31 薬 第 449 号）を受けている。

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

<p>21. 承認条件</p> <p>21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p> <p>21.2 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
<ul style="list-style-type: none"> ・間質性肺疾患 ・体液貯留 ・肝機能障害 ・腎機能障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・QT 間隔延長 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

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
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・使用成績調査 [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] ・製造販売後臨床試験 (VISION 試験からの継続)
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ・患者向け資材 (テプミトコ®による治療を受けられる患者さんご家族へ) 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

テブミトコ錠 250mg

(2) 洋名

TEPMETKO Tablets 250mg

(3) 名称の由来

Tepotinib が、受容体型チロシンキナーゼである MET のリン酸化を阻害することを表現するため TEPMETKO とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

テポチニブ塩酸塩水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

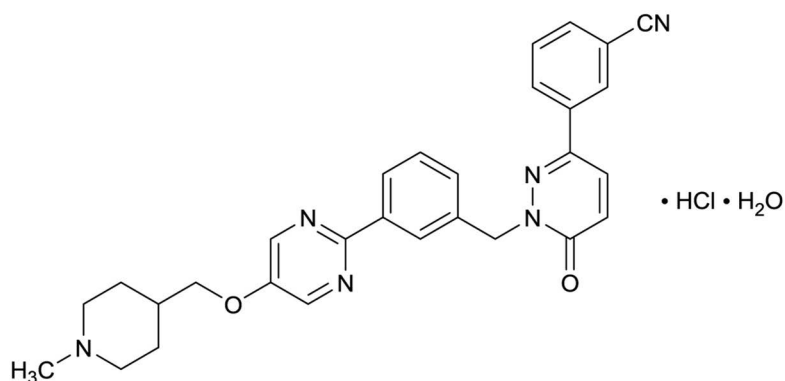
Tepotinib Hydrochloride Hydrate（JAN）

Tepotinib（INN）

(3) ステム（stem）

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：C₂₉H₂₈N₆O₂·HCl·H₂O

分子量：547.05

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

テポチニブ塩酸塩水和物：MSC2156119J、EMD1214063

テポチニブ遊離塩基：MSC2156119A、EMD1160879

Ⅲ：有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色の粉末である。

(2) 溶解性

各溶媒への溶解度

溶媒	溶解性
25% (v/v) 塩酸溶液	溶けやすい
ジメチルスルホキシド	やや溶けやすい
メタノール	溶けにくい
エタノール	溶けにくい
水	極めて溶けにくい
アセトニトリル	極めて溶けにくい
2-プロパノール	極めて溶けにくい
アセトン	ほとんど溶けない
テトラヒドロフラン	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

吸湿性は認められない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 150～200℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：9.5

(6) 分配係数

Log D=2.3 (pH7.4、実測値)、Log P=4.6

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	二重のポリエチレン袋+ポリエチレンドラム	12ヵ月*	規格内
加速試験		40℃/75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験	光安定性	光曝露	ガラス瓶（閉栓）	総照度 120 万 lux・hr 以上、総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	規格内
	温度	60℃、70℃	ガラス瓶（開栓）	1週間、4週間	規格内
	湿度	70℃/75%RH	ガラス瓶（開栓）	1週間、4週間	規格内

測定項目：性状、純度試験、確認試験、水分、定量法等

*継続中

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) 粉末 X 線回折測定法

定量法

液体クロマトグラフィー


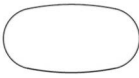
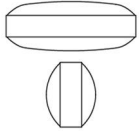
IV：製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

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

(3) 識別コード

識別コード		テブミトコ250
記載場所	PTP シート、錠剤	PTP シート

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

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

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

混入する可能性のある夾雑物は、原薬由来の不純物及び製剤由来の分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25℃/60%RH	PTP包装	12ヵ月*	規格内
加速試験		40℃/75%RH	PTP包装	12ヵ月*	規格内
苛酷試験	光安定性	光曝露	ガラス瓶（開放）	総照度 120 万 lux・hr 以上、近紫外放射線 200W・h/m ² 以上 (25℃)	規格内
	温度	60℃、70℃	ガラス瓶（閉栓）	1週間、4週間	規格内
	湿度	70℃/75%RH	ガラス瓶（開放）	1週間、4週間	崩壊時間の延長、溶出性の低下、及び硬度の低下が認められたが、規格内であった。

測定項目：性状、定量、純度試験、硬度、溶出性、微生物限度等

*継続中

「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に基づき、上記試験（長期保存試験、加速試験）の結果等から有効期間を 3 年とした。

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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法）

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) 10錠 [10錠 (PTP) × 1]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V : 治療に関する項目

1. 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>

テポチニブは *MET* シグナル伝達を効果的に阻害することにより、抗腫瘍効果を発現することが *MET* 依存の非臨床モデルを用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験から示されている^{16), 17)}。また、Pivotal 試験である国際共同第 II 相試験 (MS200095-0022、VISION 試験) は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者を対象にテポチニブ 500mg1 日 1 回投与における抗腫瘍効果と忍容性及び安全性を評価する、国際共同、非盲検、単群、第 II 相試験であった。主要評価項目である RECIST ver1.1¹⁵⁾ に基づく独立評価判定による奏効率は、有効性評価対象*199 例 (日本人患者 15 例を含む) で 42.4% (95%信頼区間 : 32.5–52.8) であった。日本人患者 15 例を対象としたサブ解析では、日本人と非日本人集団の奏効率 (ORR)、また、全生存期間 (OS) の Kaplan-Meier 曲線も日本人と非日本人集団で一貫していた。安全性評価対象*2130 例中、副作用の発現頻度は、84.6% (110/130 例) であり、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する日本人 NSCLC 患者 (VISION 試験コホート A の 17 例) におけるテポチニブの安全性プロファイルは非日本人患者と同様であり、日本人患者に特有の安全性所見は認められなかった。以上の結果から、本剤の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能・再発の NSCLC に対する有効性及び安全性が確認されたと判断し、本剤の効能又は効果は「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能・再発の非小細胞肺癌」と設定された。

*1 安全性評価対象のうちデータカットオフ時点 (データカットオフ日 : 2019 年 7 月 19 日) で追跡期間を 3.5 カ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった 1 例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

*2 安全性評価対象は、テポチニブを 1 回以上投与された全ての患者とした。

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 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である : <https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

<解説>

5.1 本剤は、手術の補助療法として使用した際の有効性及び安全性は確立していないことから、本項を設定した。

5.2 本剤による効果が期待できる患者に対してのみ本剤の投与が行われるために、十分な経験を有する病理医又は検査施設などにおいて検査が実施されることが重要である。*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性を確認する検査にあたっては、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。当該検査により、*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患者に本剤を投与すること。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与する。
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

Pivotal試験である国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION試験）での用法及び用量は、非臨床の薬物動態（PK）及び薬力学（Pd）データ、非臨床有効性データ（腫瘍増殖阻害）及び臨床のPK及びPdデータを用いたトランスレーショナルモデルに基づく方法により設定された。また、臨床薬理試験及びVISION試験における安全性及び有効性データにより適切であることが確認されたため、本剤の用法及び用量を設定した。

KP-4細胞株のマウス異種移植モデルを用いて、非臨床でのPK、Pd及び有効性（腫瘍増殖抑制）データを収集し、マウスの血漿中テポチニブ濃度とMETリン酸化阻害及び有効性の関係を構築した。PK/Pdモデルのシミュレーションにより、腫瘍を縮小するには、持続的な95%を超えるMETリン酸化阻害が必要であることが示されたため、この95%以上のMETリン酸化阻害をヒトでの目標値とした。

ヒト初回投与試験（EMR200095-001試験）では、21日サイクルのテポチニブ1400mg1日1回連日投与までの3つの異なる投与レジメンにおいて、最大耐量を決定できなかった。テポチニブ300mg以上の投与中の生検では、評価可能なすべての試料でリン酸化METレベルの明らかな低下が認められた。臨床結果に基づき、ヒトでのMETリン酸化阻害を記述したPK/Pdモデルを更に構築した。このモデルに基づくシミュレーション結果から、テポチニブ1日1回500mg投与は、90.0%の各種固形癌患者で、持続的な95%を超えるMETリン酸化阻害を達成するために十分な用量であることが示された。

また、この用量での安全性、忍容性及びPKは、日本人固形癌患者を対象としたEMR200095-003試験で再確認された。このように、臨床での安全性評価及びPK/Pdモデルによる評価に基づき、テポチニブ500mg1日1回投与の良好な安全性プロファイルが示され、PK及びPdが生物活性を示す範囲に達すると考えられることから臨床推奨用量として設定した。

海外第Ⅰ相試験（MS200095-0044試験）の結果、本薬の曝露量は空腹時投与と比較して食後投与で増加することが示されたため、VISION試験のコホートAでは、テポチニブ500mgの投与時期を「食後」と規定した。その結果、テポチニブの設定した臨床での用法及び用量を裏付ける本試験の有効性及び忍容性を有する安全性プロファイルでの有効性が示された。VISION試験の主要な臨床指標である客観的奏効に関する曝露量－有効性解析では、臨床推奨用量である500mg投与時の曝露量範囲での奏効率（ORR）が同様であることが示された。この結果は、臨床推奨用量である500mg投与により患者集団の大部分が生物学的に意味のある阻害目標に達することを予測したトランスレーショナルPK/Pdモデルに基づくシミュレーションを裏付けるものである。

以上の結果から、テポチニブの用法及び用量は「1回500mgを1日1回食後に経口投与する」とした。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

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 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の基準を考慮して休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1、11.1.1 参照]

減量する場合の投与量

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

副作用発現時の本剤の用量調節基準

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

注) GradeはCTCAE version 4.0に準じる。

<解説>

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していないことから設定した。

7.2 臨床開発試験において、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されているため、添付文書の1.警告、8.重要な基本的注意、11.1 重大な副作用で注意喚起するとともに、本項に間質性肺炎があらわれた場合は本剤の投与を中止することを記載した。また、間質性肺疾患以外のグレード3以上の副作用が発現した場合に、本剤の投与を減量、休薬することが有効なため記載した。減量については、250mg 1日1回の投与量とする。

国際共同第Ⅱ相試験 (MS200095-0022、VISION 試験) のコホートAでは、1段階目の減量用量として300mg、2段階目の減量用量として200mgを設定した。250mgに減量した場合の臨床経験は得られていないが、本剤のトランスレーショナルPK/Pdモデリングでは、テポチニブ250mg投与により80%を超える固形癌患者で95%以上の持続的なMETリン酸化の阻害が達成できることが予測されることから【「V-5-(2)-2)薬力学的試験」の項参照】、Pdについては300mgと250mg、及び200mgと250mgの間に臨床的に重要な差は認められないことが示唆された。VISION試験コホートAでの本剤300mg及び200mg投与時の有効性及び安全性に関する臨床経験、並びに本剤投与時の曝露量-有効性、曝露量-安全性関係によれば、本剤250mg投与時においても有効性が期待でき、VISION試験コホートAの用量減量の主な原因であった末梢性浮腫の発現リスクは300mg投与時よりも低いと考えられる一方、200mgに減量後の末梢性浮腫の転帰を考慮すると、減量用量として200mgを設定することの臨床的意義は小さいと考えられた。以上、VISION試験での300mg及び200mgへの減量の臨床経験、及びトランスレーショナルPK/Pdモデリングの結果から、単一の減量レベルとして250mgを設定した。

有害事象のグレードによる減量の設定及び休薬期間（最長 21 日間）は、VISION 試験のプロトコールに従って設定した。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤は、*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に対する承認を取得した。

評価資料

試験番号 [実施国]	試験の 種類	試験 デザイン	対象	試験の目的	用法及び用量
MS200095-0022 (VISION 試験) [欧州、米国及び日本を含むアジア] (継続中) (データカットオフ日：2019年7月19日)	第II相	多施設共同、非盲検、単群	コホート A： <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者 130 例 (日本人 17 例含む)	有効性、安全性、忍容性、PK 及び Pd	500mg 1 日 1 回経口投与
EMR200095-001 [米国及びドイツ]	第I相	非盲検、非無作為化、用量漸増、ヒト初回投与	標準治療に不応又は標準治療が利用できない進行固形癌患者 149 例	MTD/RP2D、安全性、忍容性、有効性、PK 及び Pd	R1：30～400mg R2：30～315mg R3：300～1400mg 経口投与
EMR200095-003 [日本]	第I相	多施設共同、非盲検	進行固形癌の日本人患者 12 例	MTD/RP2D、安全性、忍容性、有効性、PK 及び Pd	215、300、又は 500mg 1 日 1 回経口投与 1 サイクル(21 日間)
EMR200095-004 [アジア]	第Ib /II相	第Ib相：非盲検、単群 第II相：無作為化、非盲検、比較	進行 HCC のアジア人患者、1L (ソラフェニブ未経験)、間葉上皮転換因子診断陽性腫瘍のみ Ib相：27 例 II相：45 例	第Ib相：RP2D、有効性、PK 及び Pd 第II相：有効性、安全性、忍容性	300、500mg 又は 1000mg 1 日 1 回経口投与

試験番号 [実施国]	試験の 種類	試験 デザイン	対象	試験の目的	用法及び用量
EMR200095-005 [欧州及び米国]	第 I b ／II相	多施設共 同、単群、 非無作為 化、用量漸 増 (I b)	ソラフェニブ治療 不奏効の肝機能 Child-Pugh 分類 A を有する HCC 患者、 間葉上皮転換因子 診断陽性腫瘍 (II) I b 相 : 17 例 II 相 : 49 例	RP2D (I b 相)、 有効性 (II 相)、 安全性、忍容性、 PK 及び Pd	テポチニブ : 300 又 は 500mg を 1 日 1 回 経口投与 1 サイクル (21 日間)
EMR200095-006 [欧州、米国及 び日本を含む アジア]	第 I b 相	多施設共 同、無作為 化、非盲検	1L ゲフィチニブに 不奏効であった進 行 NSCLC のアジア 人患者、 <i>MET</i> 変異陽 性腫瘍のみ 18 例	RP2D、安全性、忍 容性、PK 及び Pd	300 ~ 500mg + ゲフ ィチニブ 250mg 1 日 1 回経口投与
	第 II 相 (無作為 化)		1L EGFR-TKI に不奏 効であった EGFR 変 異陽性進行 NSCLC のアジア人患者、 <i>MET</i> 変異陽性及び EGFR T790M 変異陰 性腫瘍のみ 31 例 (日本人 1 例含む)	有効性、安全性、 忍容性、PK 及び Pd	500mg + ゲフィチニ ブ 250mg 1 日 1 回経 口投与
	第 II 相 (非無作 為化)		1L EGFR-TKI に不奏 効であった EGFR 変 異陽性進行 NSCLC のアジア人患者、 <i>MET</i> 変異陽性及び EGFR T790M 変異陽 性腫瘍のみ 15 例	安全性、忍容性、 有効性、PK 及び Pd	500mg + ゲフィチニ ブ 250mg 1 日 1 回経 口投与
EMR200095-002 [フランス]	第 I 相	非盲検、無 作為化、2 期クロス オーバー	健康成人 28 例	食事の影響、相対 的 BA、安全性、忍 容性、PK 及び Pd	30mg、単回経口投与

試験番号 [実施国]	試験の 種類	試験 デザイン	対象	試験の目的	用法及び用量
EMR200095-007 [オランダ]	第 I 相	非盲検、3 パート	パート A : 健康成人 6 例	マスバランス、 代謝物プロファ イル、安全性、 忍容性、PK	500mg (¹⁴ C 標識テポ チニブ含有) 単回経 口投与
			パート B : 健康成人 6 例	絶対的 BA、安全 性、忍容性、PK	500mg 単回経口投与 後 4 時間で ¹⁴ C 標識 テポチニブを静脈 内ボーラス注入
			パート C : 健康成人 15 例	相対的 BA、安全 性、忍容性、PK	100mg 単回経口投与
MS200095-0012 [英国]	第 I 相	非盲検、無 作為化、ク ロ ス オ ー バ ー	健康成人 24 例	相対的 BA、安全 性、忍容性、PK	500mg 単回経口投与
MS200095-028 [米国]	第 I 相	非盲検、並 行群間	健康成人並びに Child-Pugh 分類 A 及び B の肝機能障 害の患者 18 例	PK、安全性及び 忍容性	500mg 単回経口投与
EMR200095-0030 [ドイツ]	第 I 相	非盲検、単 一シーケン ス、2 期 ク ロ ス オ ー バ ー	健康成人 12 例	CYP3A4 に対する 薬物相互作用、 PK、安全性、忍 容性	テポチニブ : 500mg を 11 日間 1 日 1 回、 食後経口投与 ミダゾラム : 7.5mg をテポチニブ投与 11 日目の朝食後 4 時 間に単回経口投与
MS200095-0032 [ドイツ]	第 I 相	非盲検、単 一シーケン ス、2 期間	健康成人 20 例	P-gp に対する薬 物相互作用、PK、 安全性、忍容性	テポチニブ : 500mg を 8 日間 1 日 1 回、 食後経口投与 ダビガトランエテ キシラート : 75mg をテポチニブ投与 8 日目に食後単回経 口投与
MS200095-0039 [ドイツ]	第 I 相	非盲検、3 期ク ロ ス オ ー バ ー	健康成人 12 例	PPI に対する薬 物相互作用、PK、 安全性、忍容性	各期 500mg 単回経口 投与

試験番号 [実施国]	試験の 種類	試験 デザイン	対象	試験の目的	用法及び用量
MS200095-0044 [ドイツ]	第 I 相	非盲検、3 パート、ク ロスオー バー	健康成人 パート A : 40 例 パート B : 14 例 パート C : 12 例	生物学的同等性 (パート A)、薬 物動態に対する 食事の影響 (パ ート B)、PK、安 全性、忍容性	500mg 単回経口投与

R1=レジメン 1 : 14 日間 1 日 1 回投与後 7 日間休薬 (21 日間サイクル)

R2=レジメン 2 : 1 週間に 3 回 1 日 1 回投与 (各週の Day1、3、及び 5) を 3 週間 (21 日間サイクル)

R3=レジメン 3 : 21 日間を 1 サイクルとして継続的に 1 日 1 回投与、休薬期間なし

IL : ファーストライン、BA : bioavailability (バイオアベイラビリティ)、EGFR : epidermal growth factor receptor (上皮増殖因子受容体)、EGFR-TKI : epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤)、HCC : hepatocellular carcinomas (肝細胞癌)、MTD : maximum tolerated dose (最大耐量)、NSCLC : non-small cell lung cancer (非小細胞肺癌)、Pd : pharmacodynamic(s) (薬力学)、P-gp : P-glycoprotein (P 糖蛋白質)、PK : pharmacokinetic(s) (薬物動態)、PPI : proton pump inhibitors (プロトンポンプ阻害剤)、RP2D : recommended phase II dose (第 II 相試験推奨用量)

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

①海外第 I 相用量漸増試験 (EMR200095-001 試験) (外国人データ)¹⁸⁾

進行固形癌患者 149 例を対象に、本剤を 21 日サイクルのテポチニブ 30mg から 1400mg の範囲で 1 日 1 回連日投与までの 3 種のレジメンで投与したときの安全性及び忍容性を検討した。また、副次的評価項目として有効性を評価した。

- ・レジメン 1 : 30mg を 14 日間 1 日 1 回投与後 7 日間休薬 (21 日間サイクル)
- ・レジメン 2 : 60mg を 1 週間に 3 回、1 日 1 回投与 (各週の Day1、3、及び 5) を 3 週間 (21 日間サイクル)
- ・レジメン 3 : 21 日間を 1 サイクルとして継続的に 1 日 1 回投与、休薬期間なし

安全性及び忍容性

全体で、用量制限毒性(dose-limiting toxicity:DLT)はレジメン 1 で 1 例、レジメン 2 で 3 例(60mg、100mg、130mg、各 1 例)、レジメン 3 で 2 例(1000mg、1400mg、各 1 例)の計 6 例に認められた。最大耐用量は決定できなかった。レジメン 3 では、DLT は最高用量のテポチニブ(1000mg : Grade 3 の ALT 増加、1400mg : Grade 3 の疲労)が投与された患者のみに認められたことから、第 II 相試験推奨用量(recommended phase II dose : RP2D)である 500mg の安全性及び忍容性が確認された。

副作用は 76/149 例(51.0%)に認められ、発現率が 4%以上の副作用は、疲労(12.8%)、末梢性浮腫(12.8%)、食欲減退(8.1%)、悪心(6.0%)、嘔吐(6.0%)及びリパーゼ増加(4.0%)であった。

重篤な副作用は 1 例(悪心、嘔吐)に認めた。死亡に至った有害事象(肝不全)が 1 例に認められたが、治療薬との因果関係なしと判断された。

有効性

腫瘍縮小効果

ベースラインで測定可能病変を有し、かつ、投与開始後 1 回以上の腫瘍評価を行った全ての患者においてベースラインからベースライン後の最小値までの標的病変の SOLD における相対変化量 (%) を算出した。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、レジメン 1 では 25.67%、レジメン 2 では 16.19%、レジメン 3 では 18.87%であった。標的病変の SOLD における平均相対変化量は、投与量が 500mg 未満の患者では 20.72%、500mg 以上の患者では 18.96%であった。

最良総合効果及び奏効率

	レジメン 1 (N=42)	レジメン 2 (N=45)	レジメン 3 (N=62)	合計 (N=149)
最良総合効果 ^a (BOR)、n (%)				
部分奏効 (PR)	0	0	2 (3.2%)	2 (1.3%)
安定 (SD)	12 (28.6%)	10 (22.2%)	12 (19.4%)	34 (22.8%)
進行 (PD)	25 (59.5%)	27 (60.0%)	38 (61.3%)	90 (60.4%)
評価不能 (NE)	5 (11.9%)	8 (17.8%)	10 (16.1%)	23 (15.4%)
奏効率 (PR+完全奏効、CR)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.2%)	2 (1.3%)
[90%信頼区間 ^b]	[0.0%–6.9%]	[0.0%–6.4%]	[0.6%–9.8%]	[0.2%–4.2%]
クリニカルベネフィット率 (PR+CR+SD)	12 (28.6%)	10 (22.2%)	14 (22.6%)	36 (24.2%)
[90%信頼区間 ^b]	[17.4%–42.1%]	[12.6%–34.8%]	[14.2%–33.0%]	[18.5%–30.6%]

a : BOR は RECIST ver1.0 に従い 2 サイクルごとに評価した総合効果に基づき決定した。

b : Clopper-Pearson 法

無増悪生存期間 (PFS)

Kaplan-Meier 法で算出した PFS の中央値は、レジメン 1 では 1.38 カ月、レジメン 2 では 1.31 カ月、レジメン 3 では 1.38 カ月であった。なお、500mg 未満の被験者では 1.35 カ月、500mg 以上の被験者では 1.38 カ月であった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

②国内第 I 相用量漸増試験 (EMR200095-003 試験)¹⁹⁾

進行固形癌患者 12 例を対象に、本剤 [215mg コホート (3 例)、300mg コホート (3 例) 及び 500mg コホート (6 例)] を 21 日サイクルで 1 日 1 回反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討した。

安全性及び忍容性

本試験の投与期間全体を通して DLT が発現した患者は認められなかった。

副作用は 5/12 例に認められた (215mg コホート 1 例、300mg コホート 1 例、500mg コホート 3 例)。疲労が 215mg コホートと 300mg コホートに各 1 例、味覚異常が 215mg と 500mg コホートに各 1 例で認められ、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、低アルブミン血症、疲労、味覚異常が、500mg コホートで各 2 例に認められた。重篤な副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

有効性

最良総合効果及び奏効率

	テボチニブ 1 日 1 回経口投与			
	215mg コホート (N=3)	300mg コホート (N=3)	500mg コホート (N=6)	合計 (N=12)
最良総合効果 (BOR)、n (%)				
完全奏効 (CR)	0	0	0	0
部分奏効 (PR)	0	0	0	0
安定 (SD)	0	0	2	2 (16.7%)
進行 (PD)	3	3	3	9 (75.0%)
評価不能 (NE)	0	0	1	1 (8.3%)
奏効率 (PR+CR)	0	0	0	0
[90%信頼区間] ^b				[0.0%–22.1%]
クリニカルベネフィット率 (PR+CR+SD)	0	0	2	2 (16.7%)
[90%信頼区間] ^b				[3.0%–43.8%]

a : BOR は RECIST ver1.1¹⁵⁾ に基づく担当医の評価に従い決定した。

b : Clopper-Pearson 法

無増悪生存期間 (PFS)

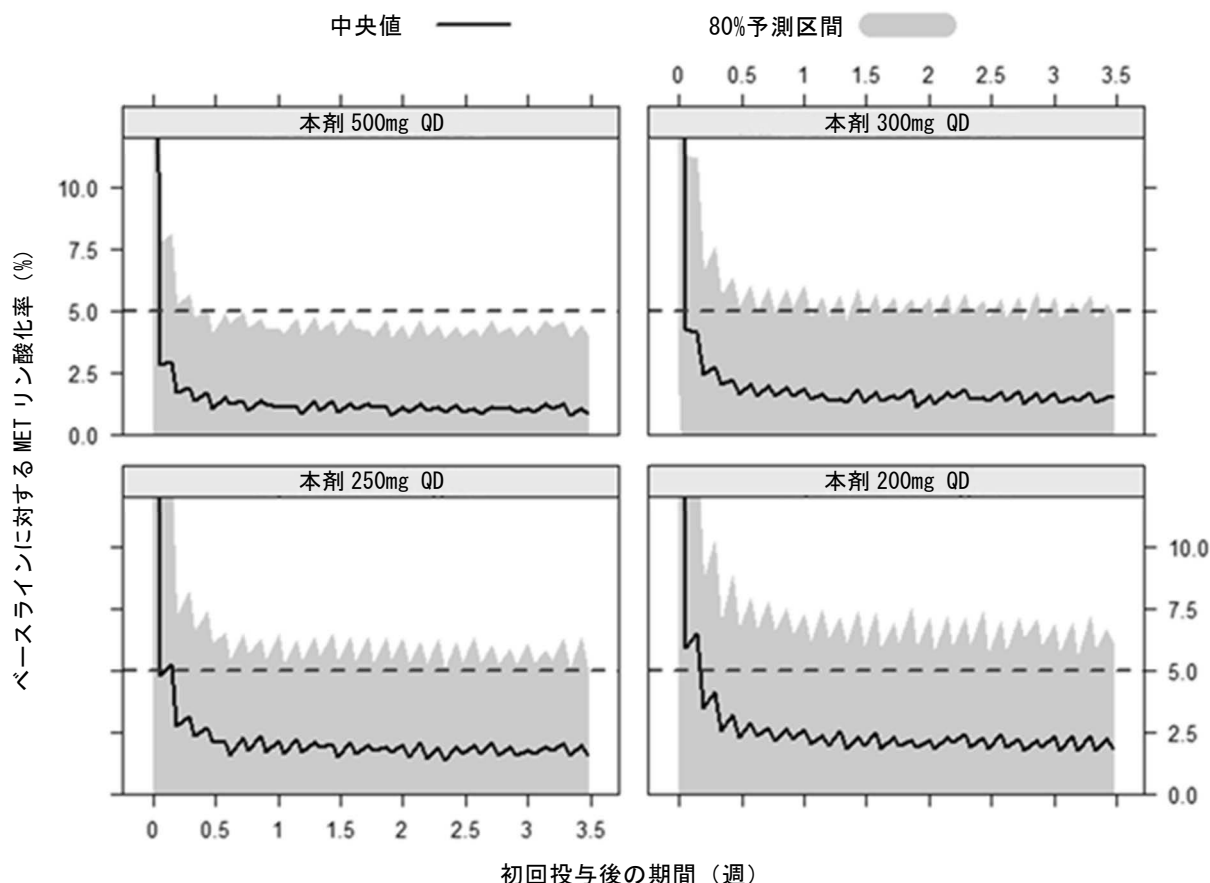
PFS 中央値 (90%信頼区間) は 1.38 ヶ月 (1.15–1.38)、範囲は 0.9–12.9 ヶ月であった。本剤与開始 1、2、4、6 ヶ月後の無増悪生存率 (90%信頼区間) は、それぞれ 90.9% (61.0%–98.2%)、18.2% (4.2%–39.9%)、18.2% (4.2%–39.9%)、9.1% (1.0%–28.7%) であった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) 薬力学的試験 (外国人データ)²⁰⁾

KP-4 細胞株のマウス異種移植モデルの MET リン酸化阻害データ及び EMR200095-001 試験の被験者 13 例で評価した固形癌組織試料中の MET リン酸化の阻害データに基づくトランスレーショナルモデリングでは、本剤 500mg 1 日 1 回投与により 90%を超える固形癌患者において 95%以上の持続的な MET リン酸化の阻害が達成できると予測され、また、本剤 250mg 1 日 1 回投与では 80%を超える固形癌患者で 95%以上の持続的な MET リン酸化の阻害が達成できると予測された。

固形癌患者（肝硬変を有さない）の定常状態での MET のリン酸化阻害のシミュレーション



水平点線は MET リン酸化の 95%阻害を示す

QD : once-daily (1日1回)

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

3) QT/QTc 評価試験（外国人データ含む）

固形癌患者を対象とした EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、及び肝細胞癌患者を対象とした EMR200095-004 試験、EMR200095-005 試験の心電図、並びにテポチニブ及びヒト循環血中主要代謝物 (MSC2571109A) の薬物濃度のデータセットを用いて、曝露量一補正QT (QTc) 解析を実施した。4 試験の 285 例から得られた、計画された評価時点での 2116 点の心電図記録を PK-心電図解析セットに含めた。

テポチニブ単独の作用とした場合、時間を一致させたベースラインからの Fridericia 補正式による QT 間隔 (QTcF) の変化量 (Δ QTcF) と血漿中テポチニブ濃度の関係の傾きは、 $0.0032\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$ (95%信頼区間： $0.0008 \sim 0.0056\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$) であった。

臨床推奨用量 500mg 投与時及び最高用量 1400mg 投与時の定常状態における C_{max} (幾何平均値) で予測される Δ QTcF (平均値) の 90%信頼区間 (上限値) は、それぞれ 3.6msec 及び 7.5msec であった。

また、テポチニブ及びヒト循環血中主要代謝物 (MSC2571109A) の両方の作用とした場合、 Δ QTcF と血漿中濃度の関係の傾きは、テポチニブ濃度では $-0.00386\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$ (95%信頼区間： $-0.00851 \sim 0.000794\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$) であり、MSC2571109A 濃度では $0.00492\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$ (95%信頼区間： $-0.00821 \sim 0.01806\text{msec} \times \text{mL}/\text{ng}$) であった。臨床推奨用量 500mg 投与時の定常状態におけるテポチニブ及び MSC2571109A の C_{max} (幾何平均値) で予測される Δ QTcF (平均値) の 90%信頼区間 (上限値) は 4.34msec

であり、MSC2571109A 濃度のデータが得られている最高用量 (1000mg) 投与時の予測される Δ QTcF (平均値) の 90%信頼区間 (上限値) は 6.75msec であった。

曝露量-QTcF 解析の結果、テポチニブ 30~1400mg (テポチニブのみの評価) 及び 1000mg まで (テポチニブと代謝物の評価) の単回又は反復投与では、10msec の閾値を超える QTcF 延長作用は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(3) 用量反応探索試験

「V-5- (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

国際共同第 II 相試験 (MS200095-0022、VISION 試験、コホート A) (外国人データを含む)²¹⁾

データカットオフ日 (2019 年 7 月 19 日)

目的	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の進行 (局所進行又は転移) 非小細胞肺癌 (NSCLC) 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	多施設、国際共同*1、非盲検、単群 *1 ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、日本、ポーランド、韓国、スペイン、台湾、オランダ及び米国の 123 施設
対象	コホート A : <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 130 例 (日本人患者 17 例を含む)
主な登録基準	以下の選択基準を満たす NSCLC 患者 <ul style="list-style-type: none"> ・組織診又は細胞診により確定診断された進行 (ⅢB/Ⅳ期) NSCLC 患者 (扁平上皮癌及び肉腫様癌を含むすべての組織型) ・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 ・血液検体及び/又は腫瘍組織検体を用いて <i>MET</i> 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 ・18 歳以上 (日本人患者は 20 歳以上) の男性又は女性 ・RECIST ver1.1¹⁵⁾ に基づく測定可能病変あり ・Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) が 0 又は 1
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・抗上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 療法に対する感受性を予測される EGFR 活性変異の特性を有する患者及び抗 ALK 療法に対する感受性を予測される ALK 再構成の特性を有する患者 ・活動性脳転移を有する患者
試験方法	本剤 500mg を 21 日間のサイクルで 1 日 1 回経口投与した。 投与期間 : RECIST ver1.1 ¹⁵⁾ による進行、死亡、投与中止に至る有害事象の発現、又は同意の撤回まで投与した。

<p>主要評価項目</p>	<p>RECIST ver1.1¹⁵⁾ に従った独立評価委員会判定に基づく ORR (確定した CR 又は PR) により評価した腫瘍縮小効果</p> <p>主要解析は、3つの主要解析対象集団 (リキッドバイオプシー陽性 (L+) 及び/又は腫瘍組織バイオプシー陽性 (T+) 集団、L+解析対象集団及び T+解析対象集団) に基づき実施した。</p> <p>主要解析対象集団での評価に加えて、以下の解析対象集団でさらなる解析を実施した (リキッドバイオプシー及び腫瘍組織バイオプシーの両方の検体を使用可能な患者が対象)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・T+/L+解析対象集団：腫瘍組織及び血漿中循環腫瘍 DNA (circulating tumor DNA : ctDNA) の両方で <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の患者 ・T+/リキッドバイオプシー陰性 (L-) 解析対象集団：腫瘍組織では <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性、血漿中 ctDNA では陰性の患者 ・腫瘍組織バイオプシー陰性 (T-) /L+解析対象集団：血漿中 ctDNA では <i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性、腫瘍組織では陰性の患者
<p>副次評価項目</p>	<p>担当医の評価による客観的奏効、独立評価委員会及び担当医判定による奏効期間、独立評価委員会及び担当医判定による客観的病勢コントロール率、独立評価委員会及び担当医判定による無増悪生存期間、全生存期間</p>

<結果>

有効性

主要評価項目である RECIST ver1.1¹⁵⁾ に基づく独立評価委員会判定による奏効率は、有効性評価対象*199例 (日本人患者15例を含む) で42.4% (95%信頼区間: 32.5-52.8)、奏効期間中央値は12.4ヵ月 (95%信頼区間: 8.4-推定不能)、また無増悪生存期間の中央値は9.5ヵ月 (95%信頼区間: 6.8-11.2)、全生存期間の中央値は19.1ヵ月 (95%信頼区間: 12.3-26.8) であった。

*1 有効性評価対象: Intention-to-Treat (ITT) 解析対象集団 (テボチニブ初回投与が2019年4月2日より前の患者)。

ITT 解析対象集団: テボチニブを1回以上投与され、バリデートされた中央検査室の分析法により *MET* 遺伝子エクソン14スキッピング変異を有すると確認された全ての患者。

最良総合効果及び奏効率

	L+ N=66	T+ N=60	全体集団 (L+and/orT+) N=99
最良総合効果 (BOR)、n (%)			
完全奏効 (CR)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
部分奏効 (PR)	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
独立評価委員会判定による奏効率 (ORR ; CR+PR) ^a n (%)	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
[95%信頼区間] ^b	[33.1-58.2]	[30.6-56.8]	[32.5-52.8]
独立評価委員会判定による奏効期間 (DOR) 中央値 (月) ^c	12.4	12.4	12.4
[95%信頼区間] ^d	[8.4-NE]	[9.7-NE]	[8.4-NE]
独立評価委員会判定による無増悪生存期間 (PFS) 中央値 (月) ^c	9.5	11.0	9.5
[95%信頼区間] ^d	[5.1-11.2]	[6.8-15.3]	[6.8-11.2]
全生存期間 (OS) 中央値 (月) ^c	22.3	19.1	19.1
[95%信頼区間] ^d	[9.7-NE]	[12.3-26.8]	[12.3-26.8]
死亡例	24 (36.4)	24 (40.0)	38 (38.4)

L+=血漿中 ctDNA で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性、T+=腫瘍組織で *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性、NE=推定不能

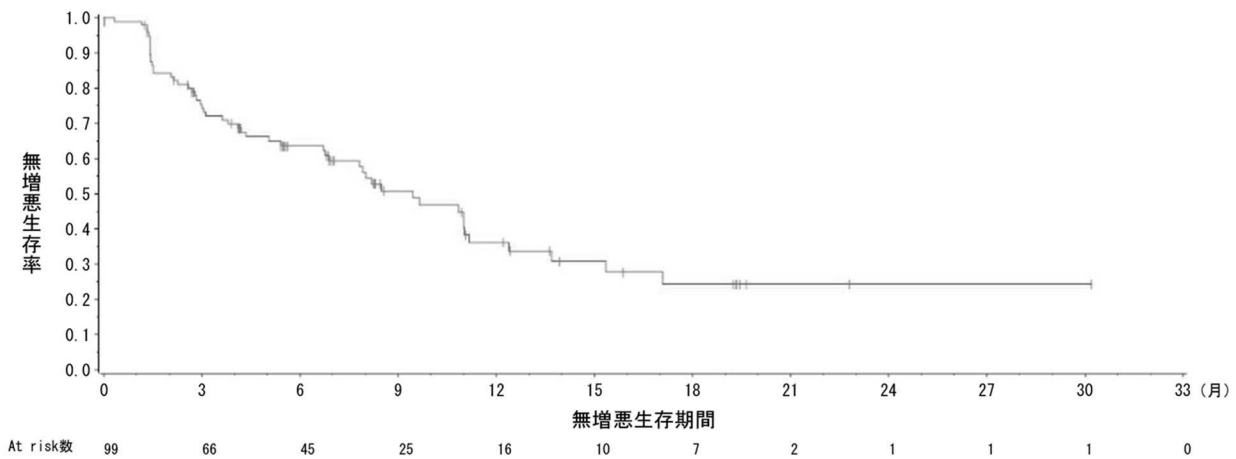
a : RECIST ver1.1¹⁵⁾ に従った独立評価委員会判定に基づく ORR (確定した CR 又は PR)

b : Clopper-Pearson 法

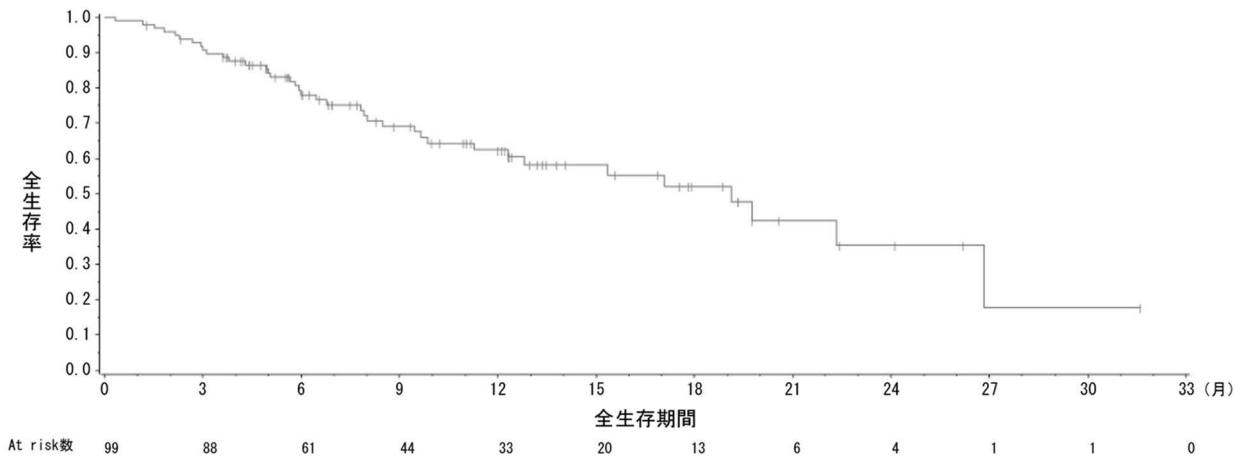
c : Product-limit (Kaplan-Meier) 推定値

d : Brookmeyer and Crowley 法を用いた中央値の 95%信頼区間

L+及び／又はT+集団 (N=99) における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価委員会判定、VISION 試験
 コホート A-ITT (2019 年 4 月 2 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者)



L+及び／又はT+集団 (N=99) における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価委員会判定、VISION 試験
 コホート A-ITT (2019 年 4 月 2 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者)



安全性

安全性評価対象*3 130 例中、副作用の発現頻度は、84.6% (110/130 例) であった。主な副作用は、末梢性浮腫 53.8% (70/130 例)、悪心 23.8% (31/130 例)、及び下痢 20.8% (27/130 例) であった。Grade 3 以上の副作用は、25.4% (33/130 例) で発現し、Grade 4 が 1 例 (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加)、Grade 5 が 1 例 [急性呼吸不全と呼吸困難 (同一患者で併発)] であった。重篤な副作用は 15/130 例 (11.5%) に認められた [全身性浮腫 4 例、末梢性浮腫 3 例、無力症及び胸水各 2 例、粘膜炎症、悪心、急性呼吸不全、呼吸困難、間質性肺疾患、浮動性めまい、斑状丘疹状皮疹、過敏症、ALT 増加及び AST 増加各 1 例]。本剤の永続的な投与中止に至った副作用が 11/130 例 (8.5%) で報告され、このうち最も多くみられたのは末梢性浮腫 (5 例) 及び性器浮腫 (2 例) であった。副作用による死亡例は Grade 5 の 1 例 (急性呼吸不全及び呼吸困難) で認められた。

*3 安全性評価対象は、テポチニブを 1 回以上投与された全ての患者とした。

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、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

使用成績調査

目的	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象に、本剤を使用実態下で投与したときの安全性等を更に明らかにする。
調査方法	中央登録、全例調査方式
対象患者	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
予定症例数	100 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始日より 1 年間（最長 52 週間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・患者背景・既往歴／合併症・前治療歴・本剤投与記録・本剤の投与継続状況・併用薬・併用療法安全性検討事項として設定した有害事象・臨床検査、腫瘍評価・患者転帰・処置等の通常診療下における副作用情報 等

製造販売後臨床試験（VISION 試験からの継続）

目的	VISION 試験のコホート A 及びコホート C において、継続投与した際の有効性及び安全性を倫理的観点から検討する。
対象患者	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者
予定症例数	本剤承認時点で治験薬の投与を継続中の全症例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">・有効性・忍容性及び安全性・テポチニブ及びその代謝物の薬物動態・健康関連 Quality of life・間葉上皮転換因子（c-Met）経路の活性化、血漿、血清及び腫瘍組織におけるその他の関連する発癌経路、並びにテポチニブの活性との関連性 等

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

「I-5- (1) 承認条件」の項参照

(7) その他

該当資料なし

VI：薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害薬：クリゾチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

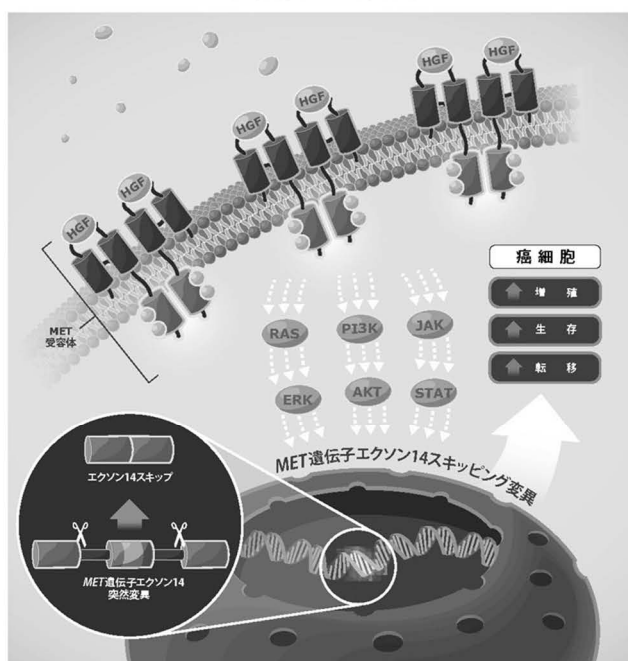
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

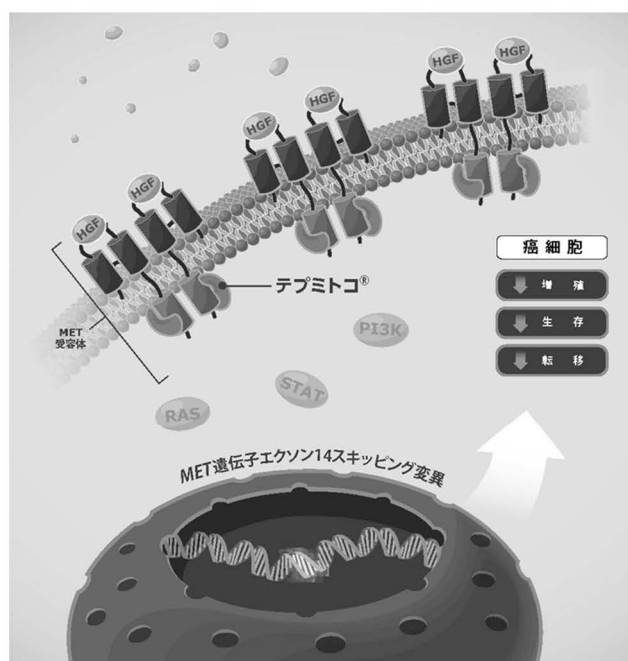
1) 作用機序

テポチニブは、受容体型チロシンキナーゼである間葉上皮転換因子（MET）に対する選択的な阻害作用を有する低分子化合物である。テポチニブは、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている^{16)、22)}。

MET遺伝子エクソン14スキッピング変異の
癌細胞への影響



テプミトコ®のMET選択的阻害作用



2) 抗腫瘍作用

テポチニブは、MET 遺伝子のエクソン 14 のスキッピング変異を有するヒト非小細胞肺癌由来 H596 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した¹⁷⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験

①腫瘍細胞での HGF 依存性及び非依存性 MET リン酸化に対するテポチニブの阻害作用¹⁶⁾

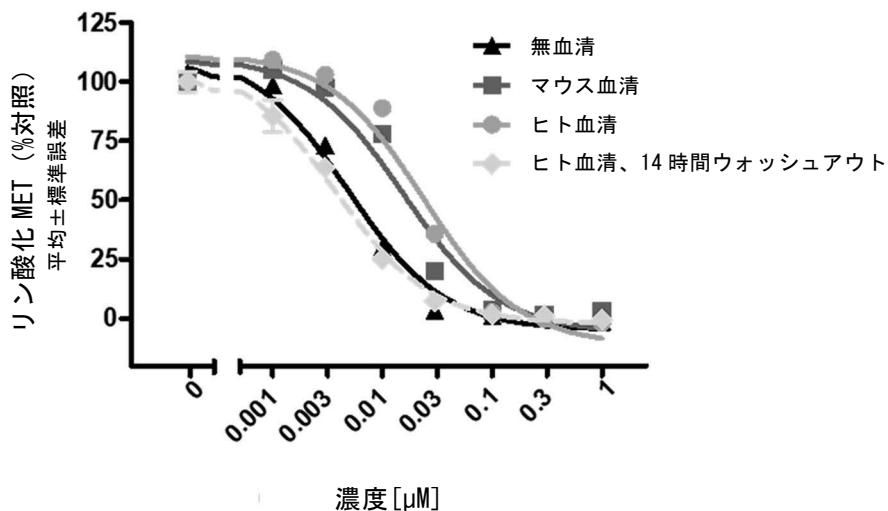
2 種類の NSCLC 細胞株 (A549 及び EBC-1) 及び 2 種類の胃癌細胞株 (GTL-16 及び Hs746T) を無血清培地中でテポチニブにより 45 分間前処理し、その後、A549 細胞は HGF 存在下で、EBC-1、GTL-16 及び Hs746T 細胞は HGF 非存在下でテポチニブ処理を行った直後に溶解した。酵素結合免疫吸着測定法で MET チロシンリン酸化レベルを測定した結果、テポチニブは 4 種類の全ての細胞株で MET リン酸化を強力に阻害した。

洗浄試験では、A549 細胞をテポチニブで 45 分間処理し、細胞をテポチニブ不含培地で 14 時間インキュベートした後、HGF で刺激した。テポチニブ除去 14 時間後でも HGF 誘導 MET リン酸化が完全に阻害され、IC₅₀ 値は 5.3nM であった。さらに、10% (v/v) マウス又はヒト血清の存在下において、A549 細胞での HGF 誘導 MET リン酸化に対するテポチニブの IC₅₀ 値はそれぞれ 21.0 及び 23.0nM であった。

腫瘍細胞での MET リン酸化に対するテポチニブの阻害作用

細胞株	MET 活性化のメカニズム	IC ₅₀
A549 (NSCLC)	HGF 100ng/mL による刺激	5.4nM
EBC-1 (NSCLC)	MET 遺伝子増幅	1.1nM
GTL-16 (胃癌)	MET 遺伝子増幅	2.9nM
Hs746T (胃癌)	MET 遺伝子増幅及び MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異	2.5nM

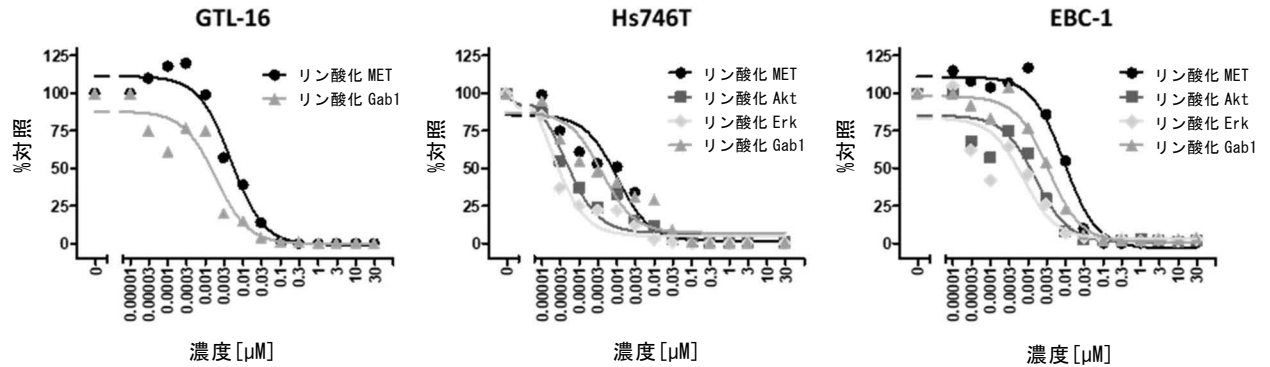
A549 (NSCLC) 細胞での HGF 依存性 MET リン酸化に対するテポチニブの阻害作用



②腫瘍細胞での MET シグナル伝達に対するテポチニブの阻害作用¹⁶⁾

テポチニブの MET 下流シグナル伝達に及ぼす作用を評価した。テポチニブは EBC-1、GTL-16 及び Hs746T 細胞において、MET リン酸化を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 9.2、4.8 及び 1.0nM であった。テポチニブはアダプター/足場蛋白質 Gab1 のリン酸化も阻害し、IC₅₀ 値は 3.4nM (EBC-1)、1.9nM (GTL-16) 及び 0.4nM (Hs746T) であった。さらに、テポチニブは EBC-1 及び Hs746T 細胞の抗アポトーシス性 Akt シグナル伝達活性化及び Erk リン酸化を阻害した。GTL-16 細胞では Akt 及び Erk のリン酸化が十分な量で検出されず、信頼性のある定量ができなかった。

GTL-16、Hs746T 及び EBC-1 細胞での MET リン酸化及び下流のシグナル伝達に対するテポチニブの阻害作用



③腫瘍細胞の増殖及び足場非依存性増殖に対するテポチニブの阻害作用²³⁾

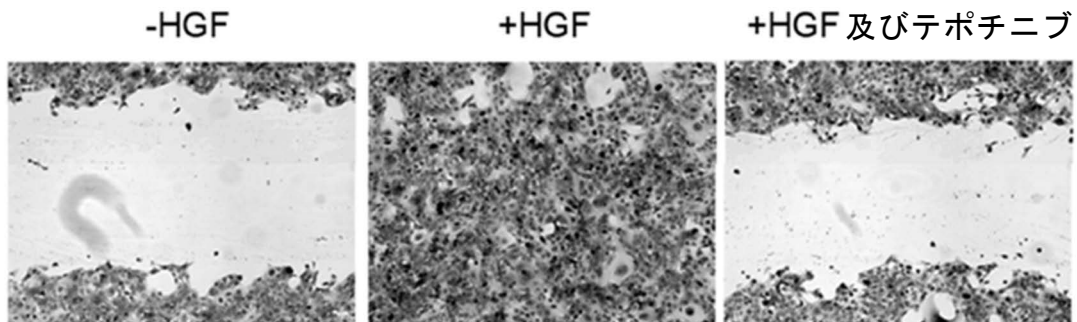
テポチニブの腫瘍細胞増殖に対する作用を、胃癌細胞株 MKN-45 及び SNU-16 を用いた水溶性テトラゾリウム塩-1 アッセイで評価した結果、テポチニブ (遊離塩基) は MET 遺伝子増幅を有する MKN-45 細胞の生存を抑制し、IC₅₀ 値は 6.2nM であった。一方、MET 遺伝子増幅のない SNU-16 細胞はテポチニブ (遊離塩基) による MET 阻害に対する感受性がより低く、IC₅₀ 値は 2.8 μM であった。

マウス NIH3T3 線維芽細胞をヒト HGF 及びヒト MET でトランスフェクトすることにより癌化させ軟寒天中で増殖した S114 細胞のコロニーをテポチニブで 5 日間処理したとき、濃度依存的に増殖が阻害され、IC₅₀ 値は 1.8nM であった。

④腫瘍細胞の遊走に対するテポチニブの阻害作用²³⁾

HGF 依存性細胞遊走に対するテポチニブの阻害作用を、MET を過剰発現している H441 (NSCLC 細胞) を用いた *in vitro* 「スクラッチアッセイ」で検討した結果、テポチニブ (0.1nM) は HGF 存在下における H441 細胞の遊走を抑制し、100nM~10 μM ではほぼ完全に抑制した。

H441 (NSCLC) 細胞の HGF 依存性遊走に対する 1 μM のテポチニブの阻害作用

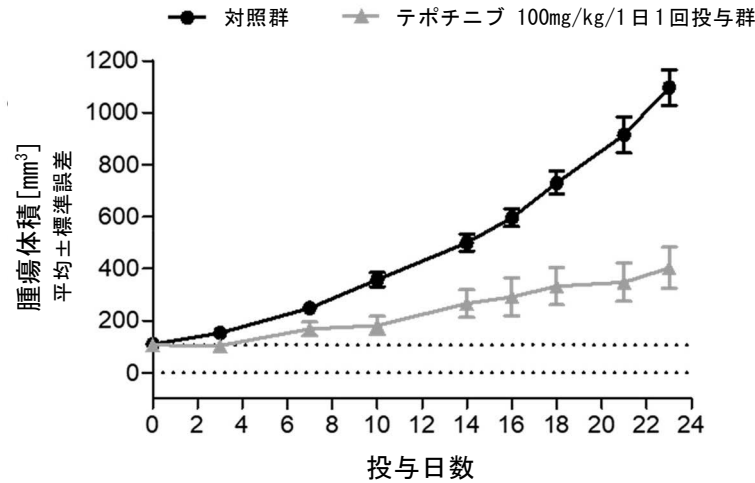


2) *in vivo* 試験

① *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する H596 (NSCLC) 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用¹⁷⁾

H596 細胞由来腫瘍 (約 100~150mm³) を有するマウスにテポチニブ 100mg/kg (1 日 1 回) を 23 日間経口投与した結果、腫瘍増殖が抑制され、投与 23 日目の対照群に対する投与群の平均腫瘍体積の割合 (T/C 値) は 30%であった。

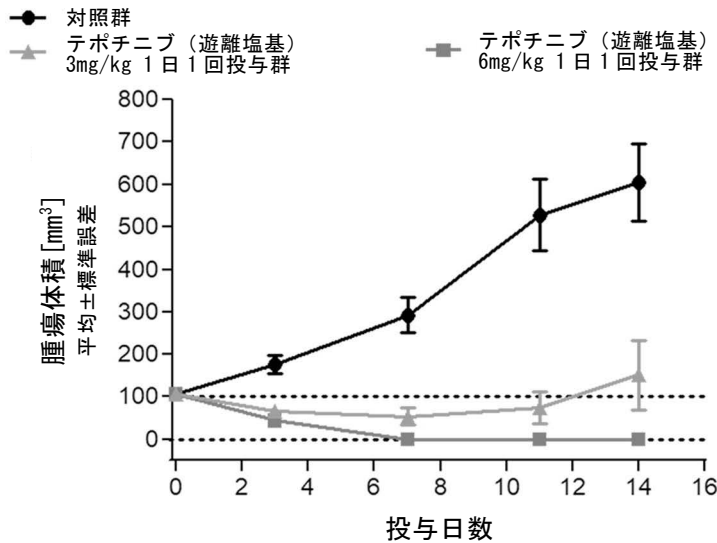
MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異を有する H596 (NSCLC) 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用



② *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異及び高度 *MET* 遺伝子増幅*を有する Hs746T (胃癌) 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用²⁴⁾

Hs746T 細胞由来腫瘍 (約 100mm³) を有するマウスにテポチニブ (遊離塩基) 3mg/kg (1 日 1 回) を 14 日間経口投与したときの T/C 値は 3%であり、10 例中 5 例で腫瘍退縮が認められた。6mg/kg (1 日 1 回、14 日間経口投与) では 10 例中 10 例で完全な腫瘍退縮が認められた。

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異及び高度 *MET* 遺伝子増幅*を有する Hs746T (胃癌) 腫瘍の増殖に対するテポチニブ (遊離塩基) の抑制作用



*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。

(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

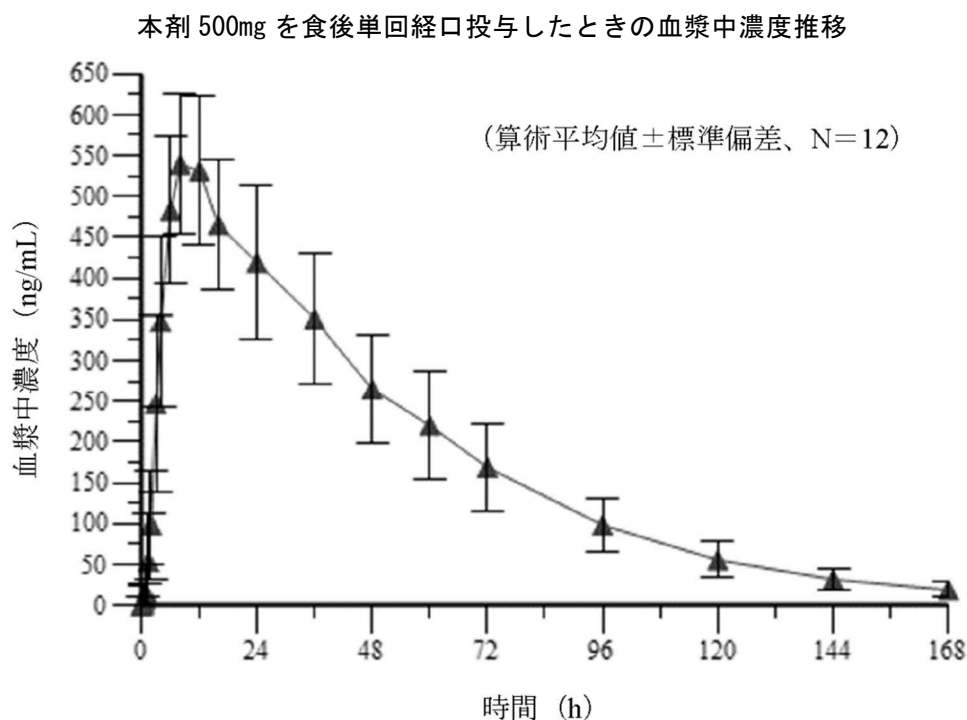
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

(外国人データ)

健康成人 12 例に本剤 500mg (250mg×2 錠) を食後に単回経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁵⁾。



本剤 500mg を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ	幾何平均値 (幾何 CV%)	95%信頼区間
N	12	
C_{max} (ng/mL)	559 (17.0)	503—623
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL)	30118 (25.5)	25674—35331
t_{max} (h) ^a	8.0 (6.00—12.0)	—
$t_{1/2}$ (h)	29.9 (14.5)	27.3—32.7
CL/f (L/h)	14.9 (25.5)	12.7—17.5
V_z/f (L)	644 (26.3)	546—759

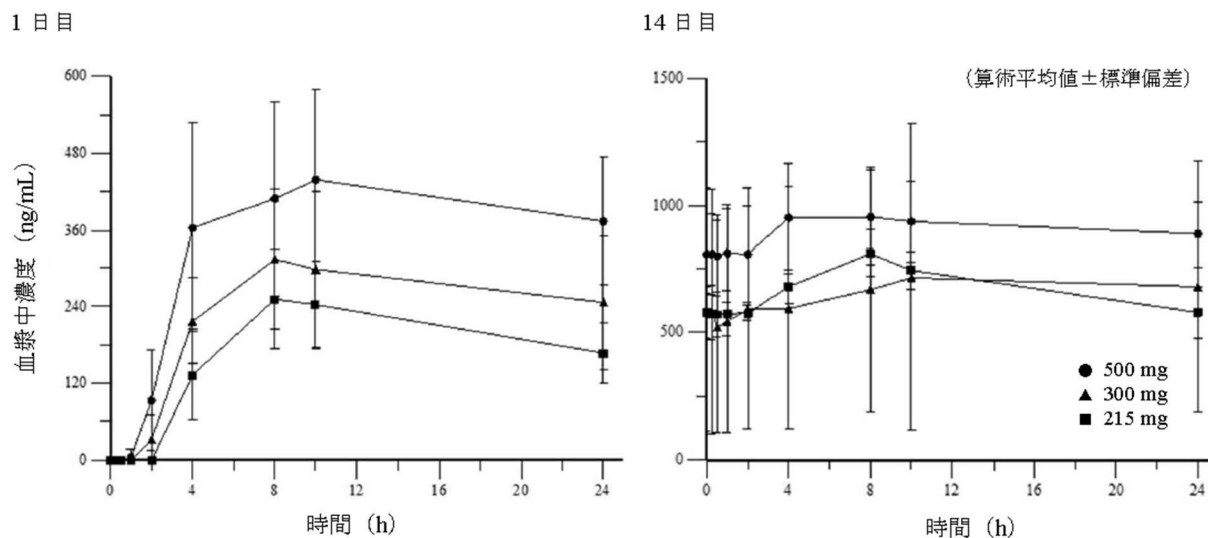
^a 中央値 (範囲)

CV：変動係数、 C_{max} ：最高血漿中濃度、 $AUC_{0-\infty}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積、 t_{max} ：最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$ ：消失半減期、CL/f：見かけの全身クリアランス、 V_z/f ：終末相に基づく見かけの分布容積

2) 反復投与

日本人の進行固形癌患者 6 例に本剤 215[※]、300[※]又は 500mg（カプセル製剤^{※※}）を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。本剤 500mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 14 日目におけるテポチニブの蓄積率は 2.45 であった¹⁹⁾。

本剤を 1 日 1 回食後反復経口投与したときの血漿中濃度推移



本剤を 1 日 1 回食後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)	N	幾何平均値 (幾何 CV%)		
			C_{max} (ng/mL)	t_{max}^a (h)	AUC_{0-24h} (h×ng/mL)
215 [※]	1	3	244.4 (29.9)	8.000 (7.92-8.03)	4060.8 (30.7)
	14	3	807.5 (11.5)	8.000 (7.98-8.02)	16088.6 (12.2)
300 [※]	1	3	301.3 (42.6)	8.017 (8.00-10.02)	5412.7 (45.0)
	14	3	610.1 (84.8)	9.917 (1.95-10.23)	13313.4 (82.5)
500	1	6	442.4 (27.5)	10.000 (3.97-23.85)	8235.0 (30.9)
	14	5	996.8 (17.5)	4.133 (3.87-9.87)	21509.0 (16.7)

^a 中央値 (範囲)

CV : 変動係数、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 AUC_{0-24h} : 24 時間の血漿中濃度-時間曲線下面積

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

※※本剤の承認された剤形はフィルムコーティング錠である。

(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)

健康成人 12 例に本剤 500mg を単回経口投与したとき、空腹時投与に対する高脂肪食後投与におけるテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 2.00 及び 1.63 であった²⁵⁾。

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

①P-gp 基質 (外国人データ)

健康成人 20 例に本剤 500mg を 1 日 1 回 8 日間反復投与した後、P-gp の基質であるダビガトランエテキシラート 75mg を単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラート単独投与時に対する本剤併用投与時におけるダビガトランエテキシラートの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.38 及び 1.45 であった²⁶⁾。

②プロトンポンプ阻害剤 (外国人データ)

健康成人 12 例にプロトンポンプ阻害剤であるオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後、本剤 500mg を食後に単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時のテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.10 であった²⁷⁾。

③CYP3A4 の基質 (外国人データ)

健康成人 12 例に本剤 500mg を 11 日間反復経口投与した後、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 7.5mg を単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.04 及び 1.01 であった²⁸⁾。

④P-gp 基質 (*in vitro*)

テポチニブは P-gp の基質であり、乳癌抵抗性蛋白質 (BCRP)、有機カチオントランスポーター (OCT) 1、多剤毒物排出蛋白質 (MATE) 1 及び MATE2-K を阻害した (IC_{50} 値は、それぞれ 1.9、2.3、3.6 及び $1.1 \mu\text{mol/L}$)。また、MSC2571109A [ケトン体 (R 体)] は UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2-K を阻害した (IC_{50} 値は、それぞれ 1.1、0.79、0.60、0.04 及び $0.36 \mu\text{mol/L}$)²⁹⁾。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

本剤 30~1400mg*の用量範囲から得たデータに基づく母集団解析

※本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 吸収速度定数

母集団解析から推定されたテポチニブの吸収速度定数 (k_a) は、0.278/h (相対標準誤差 6.16%) であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

母集団解析から推定されたテポチニブの見かけのクリアランス(CL/f)は22.7L/h(相対標準誤差2.07%)であった³⁰⁾。

(5) 分布容積

(外国人データ)

母集団解析³⁰⁾から推定された中央コンパートメントの見かけの分布容積(Vc)は1140L(相対標準誤差2.00%)であった。なお、健康成人6例に本剤500mgを単回経口投与し、4時間後に¹⁴C標識テポチニブを単回静脈内投与したときの分布容積(Vz)は573.6L(14.4%) [幾何平均値(幾何変動係数(CV)%)]であった³¹⁾。

(6) その他

母集団解析³⁰⁾では、人種は本剤の曝露量に対する統計学的に有意な共変量ではなかった。母集団薬物動態モデルから予測した本剤500mgを1日1回投与したときの曝露量の分布は白人、日本人及び他の東アジア人集団間でほぼ重複していた。

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

本剤の薬物動態を0次及び1次逐次吸収過程、並びに中央コンパートメントからの1次消失過程を伴う2コンパートメントモデルにより記述した³⁰⁾。ステップワイズ法による共変量モデル構築過程で、潜在的な共変量-パラメータ関連性を評価した³⁰⁾。

(2) パラメータ変動要因

本剤空腹時投与ではテポチニブの曝露量が低下する。

4. 吸収

(外国人データ)

健康成人男性6例にテポチニブ500mg(100mg×5錠)を朝食後(高脂肪高カロリー食)単回投与し、4時間後に¹⁴C標識テポチニブ1mL(約50kBq)を単回静脈内投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティ(幾何平均値)は71.6%(範囲61.8%~81.3%)であった³¹⁾。

また、健康成人6例に¹⁴C標識テポチニブを静脈内投与^{*}したときのクリアランス(CL)は12.8L/hであり、肝初回通過効果による消失の割合は15%と算出された³²⁾。この算出値及び絶対的バイオアベイラビリティの観測値から、テポチニブの吸収率は85%と算出された³²⁾。

※本剤の承認された剤形はフィルムコーティング錠である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(ラット)

ラットに ^{14}C 標識テポチニブを静脈内投与し、テポチニブの脳内移行性を評価した結果、定常状態 (24 時間点滴静注後) における血漿中濃度に対する脳内濃度比は 2.87 であった。しかしながら、血漿蛋白結合よりも脳組織への結合が高値であったため、脳/血漿間非結合型薬物濃度比は 0.25 であった³³⁾。脳及び脊髄の組織内濃度は血漿中濃度と同程度であった³³⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(ウサギ)

ウサギの胚-胎児発生に関する試験において、5mg/kg 以上のテポチニブで、胎児の骨格異常の頻度増加が用量依存的に認められた³⁴⁾。これらのデータから、テポチニブはヒト胎盤を通過することが間接的に示唆された。

「IX-2- (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(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

「VII-5- (1) 血液-脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(ラット)

ラットに ^{14}C 標識テポチニブを経口投与した組織内分布試験 (全身オートラジオグラフィー及び解剖法) において、総放射活性は主に胃腸管に分布することが示唆された。他の組織で高濃度の放射活性が検出されたのは肝臓、肺、脾臓、腎臓及びリンパ節であった。有色ラットの眼及び皮膚は評価した 96 時間における放射活性濃度が中程度であったことから、テポチニブ及びその代謝物はメラニン含有組織に結合する可能性が示唆された³³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*)

テポチニブのヒト血漿タンパク結合率は 98%であった³²⁾。

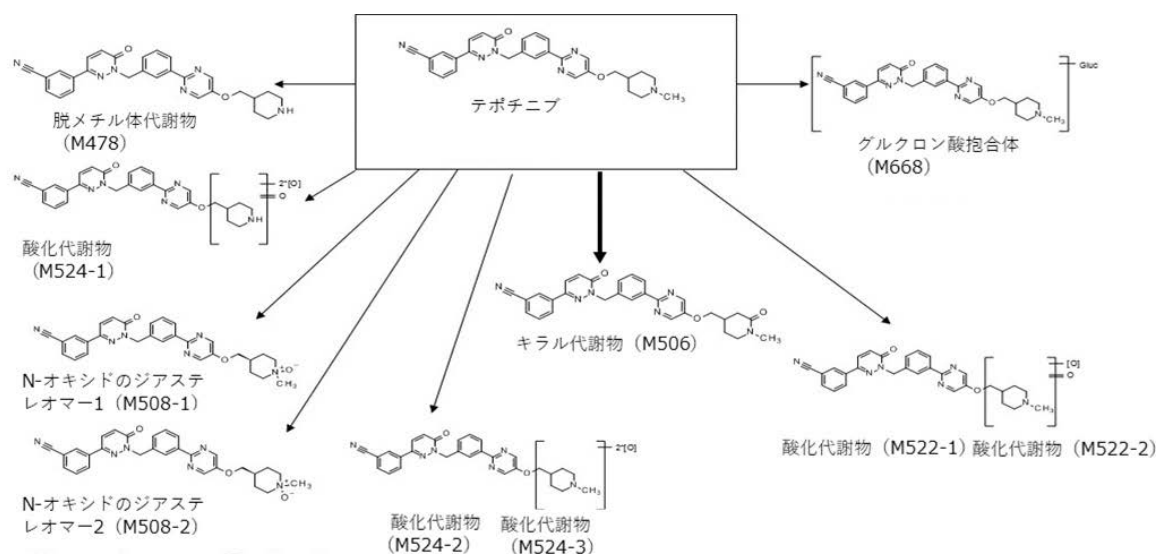
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

(外国人データ)

健康成人男性 6 例に、 ^{14}C 標識テポチニブ 500mg を単回経口投与したところ、10 種類の代謝物が確認され、ヒト循環血中主要の主代謝物はキラル代謝物 M506 であった³¹⁾。推定される代謝経路を下図に示す。

ヒトにおける ^{14}C 標識テポチニブ経口投与後の主要代謝経路 (EMR200095-007 試験、外国人データ)³¹⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

(*in vitro*)

本剤はチトクロム P450 (CYP) 3A4 及び 2C8 によって代謝される³¹⁾。しかしながら代謝は主要な消失経路ではない。本剤の消失への寄与が 25%を超える単一の代謝経路は認められなかった³¹⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒトマスマランス試験³¹⁾において、キラル代謝物 M506 は唯一のヒト循環血中主要代謝物として同定された。本剤の有効性に対するヒト循環血中主要代謝物の寄与はごくわずかである。キラル代謝物 M506 は酸化代謝物 (ケトン体) であり、MSC2571109A (R 体) 及び MSC2571107A (S 体) の非ラセミ混合物である。

(外国人データ)

健康成人 6 例に ^{14}C 標識テポチニブ 500mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの血漿中の主な代謝物としてキラル代謝物 M506 の R 体 [MSC2571109A (ケトン体)] が検出された (血漿中総放射能及び未変化体の $\text{AUC}_{240\text{h}}$ に対する割合は、それぞれ 40.4%及び 74.9%であった)³¹⁾。

7. 排泄

(外国人データ)

健康成人 6 例に ^{14}C 標識テポチニブ 500mg を単回経口投与したとき、投与 360 時間後までに糞中及び尿中において、それぞれ投与放射能の 77.9% (未変化体として 45%) 及び 13.6% (未変化体として 7%) が排泄された³¹⁾。

8. トランスポーターに関する情報

(*in vitro*)

テポチニブは P-gp の基質であることが示された³²⁾。

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) 軽度及び中等度肝機能障害を有する肝硬変患者

(外国人データ)

確定診断された肝硬変 (原発性胆汁性肝硬変を除く) 及び肝機能障害を有する者 (Child-Pugh 分類 A : 6 例、Child-Pugh 分類 B : 6 例) 及び肝機能正常被験者 (6 例) に、本剤 500mg を食後単回投与したとき、肝機能正常被験者 (6 例) に対する軽度 (Child-Pugh 分類 A) の肝機能障害患者 (6 例) のテポチニブの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 1.02 及び 0.95 であった。また、肝機能正常被験者 (6 例) に対する中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者 (6 例) のテポチニブの C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何最小二乗平均値の比は、それぞれ 0.710 及び 0.879 であった³⁵⁾。重度肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者でのテポチニブの薬物動態及び安全性の評価は行われていない。

軽度及び中等度肝機能障害を有する者と肝機能正常者のテポチニブの AUC 及び C_{max} の
統計学的比較の結果：薬物動態解析対象集団

パラメータ	肝機能障害別	N	幾何最小二乗平均値 (95%信頼区間)	健康成人との比較		
				比 (%)	比の 90%信頼区間 (%)	幾何 CV%
AUC_{0-t} (ng×h/mL)	肝機能正常	6	27000 (19300－37800)	-	-	40.2
	軽度肝機能障害	6	25600 (18300－35800)	94.81	(64.09－140.26)	-
	中等度肝機能障害	6	23500 (16800－33000)	87.20	(58.94－129.00)	-
$AUC_{0-\infty}$ (ng×h/mL)	肝機能正常	6	27500 (19800－38200)	-	-	39.3
	軽度肝機能障害	6	26100 (18800－36300)	94.99	(64.75－139.35)	-
	中等度肝機能障害	6	24200 (17400－33600)	87.92	(59.93－128.98)	-
C_{max} (ng/mL)	肝機能正常	6	406 (331－497)	-	-	23.6
	軽度肝機能障害	6	416 (340－510)	102.45	(80.90－129.73)	-
	中等度肝機能障害	6	288 (235－353)	71.02	(56.08－89.93)	-

CV：変動係数、 AUC_{0-t} ：0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、 $AUC_{0-\infty}$ ：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 C_{max} ：最高血漿中濃度、

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

<解説>

- 1.1 本剤の投与による重大な副作用等の発現に際して、迅速な臨床検査の実施等による的確な診断及び適切な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例にのみ投与を行うことが適切と考え、本項を設定した。本剤を安全に使用するため、特に間質性肺炎の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関するインフォームドコンセントや情報提供の徹底と、より適切な管理のもとでの使用が必要である。
- 1.2 本剤の投与後に、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。そのため、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状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、投与中止等の適切な処置が行われるよう本項を設定した。初期症状を早期に把握するため、これらの初期症状が現れた場合には速やかに医療機関に連絡するよう患者に説明を行うことが重要である。本剤の投与期間と間質性肺疾患の発現時期についての関連性は特定されていないことから、投与中は継続して十分な経過観察を行う。異常が認められた場合には、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。
発現時期に関する詳細及び間質性肺疾患が疑われる場合の処置は、「テブミトコ 適正使用ガイド」を参照すること。

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>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、重篤なアレルギー反応を呈する可能性がある。そのため、以下に示す、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には、本剤を投与しないこと。

有効成分：テボチニブ塩酸塩水和物

添加剤：D-マンニトール、結晶セルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、乳糖水和物、マクロゴール 4000、トリアセチン、酸化チタン、三二酸化鉄

3. 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」を参照すること。

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」を参照すること。

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、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3 参照]
- 8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.4 参照]

<解説>

- 8.1 本剤の投与後に、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。本剤投与後は間質性肺疾患の発現に十分留意すること。
間質性肺疾患の重症化を最小限に留めるために、患者の初期症状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、患者に対しては、初期症状について十分説明し、異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。
- 8.2 本剤との因果関係が否定できない肝機能障害が報告されており、本剤の投与により、AST、ALT、 γ -GTP、ALP の上昇等を伴う肝機能障害が発現するおそれがある。重篤化を防ぐため、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、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、副作用の程度に合わせて、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.2 減量する場合の投与量、副作用発現時の本剤の用量調節基準を参照）
- 8.3 本剤との関連性を否定できない腎機能障害が報告されており、本剤の投与により、血中クレアチニン増加、腎不全、急性腎障害等の腎機能障害が発現するおそれがある。重篤化を防ぐため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、副作用の程度に合わせて、本剤の休薬、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。（「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項 7.2 減量する場合の投与量、副作用発現時の本剤の用量調節基準を参照）

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

9.1 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]

<解説>

本剤の投与後に、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患が報告されており、死亡に至った症例も報告されている。間質性肺疾患を合併もしくは既往歴を有する患者に本剤を投与した場合、本剤投与により間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至るおそれがあることから本項を設定した。一般に、既存の肺病変（特に間質性肺炎）は、間質性肺疾患のリスク因子と考えられている（日本呼吸器学会：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 2018³⁶⁾）ため、間質性肺疾患を合併する患者又はその既往歴のある患者へ本剤を投与する際には、間質性肺疾患の初期症状の確認と定期的な胸部画像検査を実施し、間質性肺疾患の発現及び増悪に十分留意すること。

(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

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

本剤は胆汁を介して排泄される。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.1 参照]

<解説>

本剤の開発臨床試験である、国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験）において、以下の患者は除外されていたことから、重度の肝機能障害のある患者への投与における安全性の情報が十分得られていない。

- ・肝機能が不十分な患者：総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える患者、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超える患者、又は肝転移がある場合には総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超え、AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍を超える患者

なお、本剤の代謝には CYP3A4 及び 2C8 が関与し【「Ⅶ-6-（2）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率」の項参照】、本剤及び本剤の代謝物は胆汁を介して排泄されると考えられている。重度の肝機能障害のある患者では本剤の曝露量に影響を及ぼす可能性があることから本項を設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

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

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

<解説>

9.4.1 「VIII-6-（5）妊婦」の項参照

9.4.2 パートナーが妊娠している又は妊娠する可能性のある男性患者には、精液を介したパートナー及び受精卵・胚への曝露の可能性を考慮し、本剤投与中及び最終投与後一定期間（約1週間*）はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導してください。

* テプミトコ投与を受けた男性患者の精液を介した女性パートナーの理論上最大限の曝露量が、ウサギを用いた試験での無毒性量のレベル以下となるのに要する期間として算出

(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。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている³⁴⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

<解説>

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、本剤 5mg/kg/日以上投与により用量依存的な骨格異常の頻度増加がみられ、催奇形性が示唆されたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することとした。

胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.5mg/kg/日と判断されており、当該用量における本剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) はそれぞれ 0.27ng/mL 及び 3.1ng×h/mL であり、臨床曝露量と比較してそれぞれ 0.0002 倍及び 0.0001 倍であった。（「IX-2-（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、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。[9.5 参照]

<解説>

本剤のヒト乳汁中への移行を検討する試験は実施していない。授乳中の児へのリスクを考慮し、授乳しないことが望ましいことから本項を設定した。

(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>

小児等を対象とした試験は実施しておらず、小児等への安全性に関する情報は得られていないことから本項を設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤はP糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。

(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
P-gpの基質となる薬剤 ダビガトランエテキシラート、 ジゴキシン、フェキソフェナ ジン等 [16.7.1 参照]	これらの薬剤の副作用が増強 されるおそれがあるので、患 者の状態を慎重に観察し、副 作用発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することによ り、これらの薬剤の血漿中濃度が 増加する可能性がある。

<解説>

非臨床試験 (*in vitro*) においてテポチニブはP-gpの基質であることが示された。臨床薬理試験では、健康成人20例にテポチニブ500mgを1日1回8日間反復投与したとき、P-gp基質であるダビガトランエテキシラートの曝露量(AUC)は約50%増加した²⁶⁾。以上より、本剤との併用投与によりP-gp基質の曝露量が増加する可能性があることから、本項を設定した(「VII-1-(4)-2)併用薬の影響」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 (3.8%)

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

11.1.2 体液貯留 (61.5%)

末梢性浮腫 (53.8%)、低アルブミン血症 (10.8%)、胸水 (4.6%) 等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 肝機能障害 (13.1%)

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

11.1.4 腎機能障害 (20.0%)

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

<解説>

11.1.1 国際共同第Ⅱ相試験 (MS200095-0022、VISION 試験 コホート A) (130 例) において、因果関係が否定できない間質性肺疾患に関連する事象 (MedDRA 基本語「間質性肺疾患」、「肺臓炎」及び「急性呼吸不全」) が 5 例 (うち日本人患者 2 例) に報告された。このうち 1 例 (肺臓炎、海外症例) が死亡に至っている (データカットオフ日: 2019 年 7 月 19 日。なお、データカットオフ以降にメルク社が患者プロファイル並びにベースライン時及び事象発現時の放射線画像診断結果に基づき、間質性肺疾患に一致する事象を発現する患者を集計した)。

本剤投与開始前に問診及び胸部画像検査を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往例を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。本剤投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、速やかに本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤等による治療を行うことが重要である。

11.1.2 VISION 試験 コホート A (130 例) において、因果関係が否定できない体液貯留に関連する事象 (MedDRA 基本語「末梢性浮腫」、「低アルブミン血症」、「胸水」、「浮腫」、「全身性浮腫」、「性器浮腫」、「顔面浮腫」、「血中アルブミン減少」及び「眼窩周囲浮腫」) が 80 例 (うち日本人患者 10 例) に報告された (データカットオフ日: 2019 年 7 月 19 日)。

本剤投与開始に際し、患者又はその家族には末梢性浮腫が高頻度に発現することを説明し、症状の発現や体重測定等にて患者の状態を十分に観察することが重要である。

患者には、急激な体重増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう説明するとともに、症状のグレードに応じて、本剤の減量もしくは休薬などの適切な処置を行うこと。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

11.1.3 VISION 試験 コホート A (130 例) において、因果関係が否定できない肝機能障害に関連する事象 (MedDRA 基本語「ALT 増加」、「AST 増加」、「 γ -GTP 増加」、「ALP 増加」、「肝酵素上昇」、「肝機能異常」及び「肝細胞損傷」) が 17 例 (うち日本人患者 6 例) に報告された (データカットオフ日 : 2019 年 7 月 19 日)。

本剤の投与により、肝機能障害が発現した場合には、症状のグレードに応じて、本剤の減量もしくは休薬などの適切な処置を行うこと。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

11.1.4 VISION 試験 コホート A (130 例) において、因果関係が否定できない腎機能障害に関連する事象 (MedDRA 基本語「血中クレアチニン増加」、「慢性腎臓病」、「腎不全」、「急性腎障害」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カルシウム血症」、「血中尿素増加」及び「腎機能障害」) が 26 例 (うち日本人患者 10 例) に報告された (データカットオフ日 : 2019 年 7 月 19 日)。

本剤の投与により、腎機能障害が発現した場合には、症状のグレードに応じて、本剤の減量もしくは休薬などの適切な処置を行うこと。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

(2) その他の副作用

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

<解説>

国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験 コホート A）（130*例）において認められた事象のうち、重大な副作用に含まれる事象を除き、副作用発現率が1%以上であった事象を「その他の副作用」の項に記載した。

* 安全性評価対象は、テポチニブを1回以上投与された全ての患者とした。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験 コホート A）における

副作用発現状況（全 Grade の発現率 1%以上）

副作用名 器官別大分類及び基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=130*)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
全副作用	110 (84.6)	33 (25.4)
血液およびリンパ系障害	4 (3.1)	0
血小板減少症	2 (1.5)	0
眼障害	11 (8.5)	0
流涙増加	5 (3.8)	0
胃腸障害	52 (40.0)	2 (1.5)
悪心	31 (23.8)	1 (0.8)
下痢	27 (20.8)	1 (0.8)
上腹部痛	7 (5.4)	0
便秘	5 (3.8)	0
嘔吐	5 (3.8)	0
腹痛	4 (3.1)	0
胃食道逆流性疾患	2 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (63.1)	14 (10.8)
末梢性浮腫	70 (53.8)	10 (7.7)
無力症	12 (9.2)	1 (0.8)
疲労	7 (5.4)	0
浮腫	6 (4.6)	0
全身性浮腫	5 (3.8)	4 (3.1)
粘膜の炎症	3 (2.3)	1 (0.8)
顔面浮腫	2 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	5 (3.8)	0
毛包炎	2 (1.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3)	0
過量投与	2 (1.5)	0
臨床検査	42 (32.3)	10 (7.7)
血中クレアチニン増加	18 (13.8)	0
アミラーゼ増加	13 (10.0)	3 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (8.5)	4 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (7.7)	3 (2.3)
リパーゼ増加	9 (6.9)	2 (1.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.8)	2 (1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (3.1)	0
総蛋白減少	4 (3.1)	0
体重増加	3 (2.3)	0
血中アルブミン減少	2 (1.5)	1 (0.8)
心電図 QT 延長	2 (1.5)	0
体重減少	2 (1.5)	0

副作用名 器官別大分類及び基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=130*)	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
代謝および栄養障害	21 (16.2)	4 (3.1)
低アルブミン血症	14 (10.8)	1 (0.8)
食欲減退	10 (7.7)	1 (0.8)
低ナトリウム血症	2 (1.5)	1 (0.8)
神経系障害	13 (10.0)	1 (0.8)
味覚異常	6 (4.6)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (2.3)	0
浮動性めまい	2 (1.5)	1 (0.8)
錯感覚	2 (1.5)	0
腎および尿路障害	10 (7.7)	2 (1.5)
慢性腎臓病	4 (3.1)	1 (0.8)
腎不全	3 (2.3)	1 (0.8)
急性腎障害	2 (1.5)	0
生殖系および乳房障害	5 (3.8)	2 (1.5)
生殖器浮腫	4 (3.1)	2 (1.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (13.1)	5 (3.8)
胸水	6 (4.6)	3 (2.3)
呼吸困難	5 (3.8)	1 (0.8)
肺臓炎	4 (3.1)	0
間質性肺疾患	2 (1.5)	0
鼻漏	2 (1.5)	0
皮膚および皮下組織障害	30 (23.1)	1 (0.8)
発疹	5 (3.8)	0
脱毛症	5 (3.8)	0
そう痒症	4 (3.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (2.3)	0
皮膚乾燥	3 (2.3)	0
斑状丘疹状皮疹	2 (1.5)	1 (0.8)
紅斑	2 (1.5)	0

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とし、有害事象名は MedDRA ver. 22.0 でコーディングした。

Grade 分類は CTCAE ver. 4.03 に準じた (データカットオフ日: 2019年7月19日)。

* 安全性評価対象は、テポチニブを1回以上投与された全ての患者とした。

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. 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>

PTP の誤飲対策の日薬連通知（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」）に基づいて設定した。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39 週の時点では回復性あり）が報告されている³⁷⁾。

<解説>

イヌを用いた反復投与毒性試験（39 週間、1 日 1 回）において、30mg/kg の投与量で、血清肝酵素上昇、肝臓での細胆管増加、小壊死、色素沈着、胆管周囲線維化及びリンパ形成細胞などを伴った胆管の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39 週の時点では回復性あり）が確認されたことから本項を設定した。

Ⅹ：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

1) *In vitro* 安全性薬理試験³⁸⁾

①Kv11.1 (hERG) 機能への影響

ヒト胎児腎臓 (human embryonic kidney : HEK) 293 細胞に安定的に発現させた Kv11.1 [ヒト遅延整流性カリウムイオン チャネル遺伝子 (human ether-*à*-*g*-*o*-*g*o related gene : hERG)]チャネルを介したカリウム電流に対するテポチニブの影響を、ホールセルパッチクランプ法で検討した。テポチニブは hERG 電流阻害作用を示し、その IC₅₀ 値は 1.2 μM であった。

②Kv11.1 (hERG) 蛋白質輸送への影響

hERG 遺伝子を導入した HEK293 細胞表面での Kv11.1 (hERG) チャネル蛋白質の発現を、抗体を用いた化学発光アッセイでモニタリングした結果、テポチニブは、1、3 及び 10 μM のいずれの濃度でも、関連する Kv11.1 (hERG) チャネル蛋白質の輸送に影響を及ぼさなかった。

③心臓イオンチャネルへの影響

心臓イオンチャネル Kv11.1 (hERG)、hKCNQ1/hminK、hKv1.5、hNav1.5、hHCN4、hKv4.3/hKChIP2、hCav1.2 及び hKir2.1 を発現させた細胞株にテポチニブ (遊離塩基) 3 又は 10 μM を添加した。テポチニブ (遊離塩基) は 10 μM の濃度で hNav1.5 誘導電流をわずかに阻害し、パルス 1 及びパルス 28 の阻害率はジメチルスルホキシド (dimethyl sulfoxide : DMSO) 対照よりそれぞれ 14% 及び 26% 高かった。また、10 μM のテポチニブは Kv11.1 (hERG) 電流を DMSO 対照より 47% 高く阻害した。

④摘出モルモット乳頭筋の収縮力及び不応期への影響

一定間隔で収縮する摘出モルモット心臓乳頭筋の収縮力及び不応期に対するテポチニブ (遊離塩基) の影響を 0.3、1、3、10 及び 30 μM の累積濃度で検討した。収縮力に対するテポチニブ (遊離塩基) の影響は認められなかった。テポチニブ (遊離塩基) を 10 及び 30 μM の濃度で添加したとき、不応期がわずかに延長し、溶媒対照群及び時点对照群と比較したときの変化率はそれぞれ +6% 及び +11% であった。

2) *In vivo* 安全性薬理試験³⁸⁾

①心血管系

i) 覚醒ラットの心血管系機能への影響

CD ラット (1 群雄 6 匹) を用いて、テポチニブ (遊離塩基) の心血管系機能への影響をテレメトリーシステムで検討した。テポチニブ (遊離塩基) 15 もしくは 50mg/kg/日を 8 日間経口投与したとき、ラットの心拍数、平均収縮期及び拡張期動脈血圧、自発運動量、摂餌量、摂水量、並びに体重への影響は認められなかった。テポチニブ (遊離塩基) 15 及び 50mg/kg/日の最終投与 2 時間後の血漿中濃度は、それぞれ 149 ± 14 及び 325 ± 124ng/mL (後者は遊離型 C_{max} 値 13ng/mL に相当する) であった。

ii) 覚醒イヌの心血管系機能への影響

雑種犬又はビーグル犬（1群5匹、雌雄混合）にテポチニブ 30 もしくは 70mg/kg を単回経口投与した結果、テポチニブはイヌの心拍数、収縮期、拡張期及び平均動脈血圧、並びに心拍数で補正したQT 間隔に影響を与えなかった。呼吸数の増加が 30mg/kg 群の 5 例中 3 例及び 70mg/kg 群の 5 例中 1 例にみられ、それに伴って一部の個体で断続的な呼吸が認められた。投与後 24 時間には胃腸系への影響は認められなかった。直腸温、静脈血 pH、酸塩基状態、血液ガス、ヘモグロビン含量、ヘマトクリット、並びに血漿中グルコース及び乳酸濃度への影響は認められなかった。テポチニブ 30 又は 70mg/kg を単回経口投与したときの曝露量は同程度であり、血漿中濃度は投与後 240 分まで上昇し、70mg/kg での総 C_{max} 値は 66ng/mL で、これは遊離型 C_{max} 値 4ng/mL に相当する。

iii) 麻酔イヌの心血管系機能への影響

麻酔下で開胸したイヌ（雑種犬、雌雄混合 5 匹）に 70mg/kg のテポチニブ（遊離塩基）を単回十二指腸内投与した。テポチニブ（遊離塩基）投与後 40~240 分に、左室 dP/dt_{max} （左室圧上昇速度、左室全体の収縮力のパラメータ）の軽度ではあるが有意な増加（ $p < 0.05$ ）及び拍出量の軽度増加が認められた。この所見に一致して、負荷非依存性の局所心筋仕事量（心臓サイクル期間の局所前壁厚と左室圧の積を積分した値）の軽度増加も投与後 25~240 分に認められた。これらの変化は負荷が不変の状態〔試験期間中に拡張終期前壁厚（前負荷）及び平均大動脈圧（後負荷）が変化しなかった〕で認められた。本試験で測定したその他の全身及び局所血行動態パラメータへの影響は認められなかった。テポチニブ（遊離塩基）70mg/kg 単回十二指腸内投与 2 時間後の C_{max} 値は 115.0ng/mL であった。

iv) 反復投与毒性試験で評価した覚醒ビーグル犬の心血管系機能への影響

ビーグル犬を用いた 4 週間、13 週間及び 39 週間の反復投与毒性試験で、テポチニブ投与による心拍数、動脈血圧及び心電図 (electrocardiogram: ECG) パラメータ（心拍数で補正した QT 間隔を含む）への影響は認められなかった。39 週間反復投与毒性試験の高用量 30mg/kg/日 で得られた平均総 C_{max} 値は、雄が 254ng/mL、雌が 554ng/mL であり、これらはそれぞれ遊離型 C_{max} 値 15.2 及び 33.2ng/mL に相当する。

②呼吸系

i) 覚醒ラットの呼吸系機能への影響

Wistar ラット（1群雄8匹）に、25、75 もしくは 200mg/kg のテポチニブを単回経口投与し、投与後 240 分間にわたってパラメータ（呼吸数、呼吸量、1 回換気量、吸気、呼気及び休止時間、最大吸気及び呼気流量、並びにポーズ及びエンハンスドポーズ）を全身プレチスモグラフィにより測定した。テポチニブは、240 分間の測定期間全体で、評価したいずれのパラメータにも明らかな影響を与えなかった。

ii) 反復投与毒性試験で評価した覚醒イヌの呼吸機能への影響

イヌを用いた 4 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験では、40mg/kg/日までの用量のテポチニブによる呼吸数への影響は認められなかった。

③中枢神経系

i) 覚醒ラットの中枢神経系機能への影響

Wistar ラット (5 匹/性/群) に 25、75 又は 200mg/kg のテポチニブを単回経口投与し、機能観察総合評価及び体温測定を行った。テポチニブは、機能観察総合評価法で測定した種々の神経系領域に対して病態生理学的に意義のある影響を及ぼさなかった。また、いずれの用量でも自発運動量及び体温に意義のある変化は認められなかった。

ii) 反復投与毒性試験で検査した覚醒イヌの反射機能への影響

ビーグル犬を用いた 4 週間及び 13 週間の反復投与毒性試験において、テポチニブは試験した最高用量の 40mg/kg/日まで自律神経系の反射 (瞳孔対光反射、眼瞼反射、膝蓋腱反射及び肛門反射) に影響を及ぼさなかった。

3) ヒト主要循環血中代謝物 MSC2571109A の安全性薬理試験³⁸⁾

①Kv11.1 (hERG) 機能への影響 (*in vitro*)

HEK293 細胞に安定的に発現させた Kv11.1 (hERG) チャネルを介したカリウム電流に対する MSC2571109A の影響を、ホールセルパッチクランプ法により名目濃度 0.1、0.3、1、3 及び 10 μ M で検討した。MSC2571109A は (調製時に意図した) 名目濃度で 3 μ M (試験後の試験液を分析して得られた実濃度: 約 2.7 μ M) まで影響を及ぼさなかったが、名目濃度 10 μ M (実濃度: 約 7 μ M) では、hERG テール電流振幅を 24.9%減少させた。

②心臓イオンチャネルへの影響 (*in vitro*)

オートパッチクランプ装置を用いて、心臓イオンチャネル hNav1.5、hKv4.3/hKChIP2、hCav1.2、hKv1.5、hKCNQ1/hminK、hHCN4 及び hKir2.1 に対する MSC2571109A の活性を 10 又は 30 μ M の濃度で検討した結果、いずれのイオンチャネル電流に対しても 10%を超える変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

<参考>

1) マウス皮膚の創傷治癒への影響

C57BL6/J マウス (1 群 10 匹) にテポチニブ 25 又は 50mg/kg/日を 3 又は 10 日間連日経口投与したとき、創傷治癒 (創幅、視覚的重症度スコア、創面積、再上皮化率及び肉芽組織成熟度) に対する作用は認められなかった。

2) テポチニブの受容体結合、ヒト循環血中主要代謝物 MSC2571109A の酵素阻害及び機能阻害プロファイリング³⁸⁾

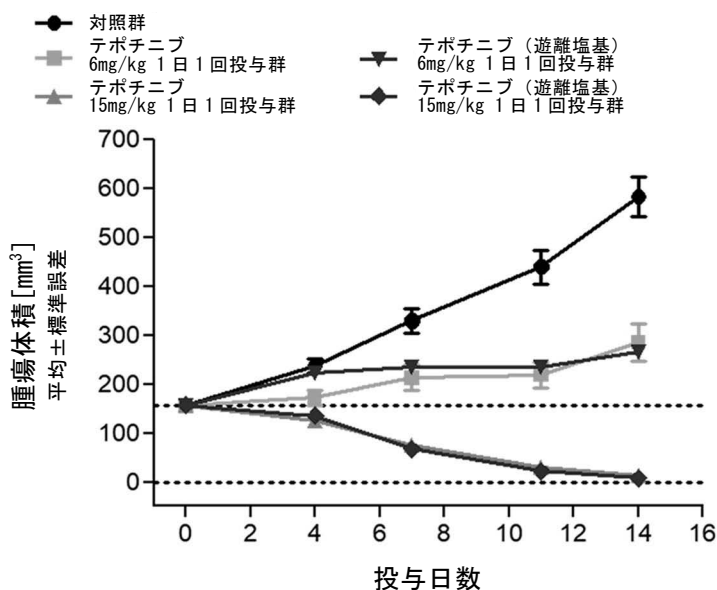
オフターゲット相互作用の有無を検討するため、143 種類の細胞受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対してテポチニブ (遊離塩基) を単一濃度 10 μ M で評価した。受容体結合及び酵素プロファイリングアッセイでテポチニブ (遊離塩基) により 50%を超える阻害がみられたオフターゲットは 33 種類 (受容体結合アッセイで 27 種類、酵素アッセイで 6 種類) であったが、<オフターゲットへの結合の IC₅₀ 値>/<MET キナーゼへの結合の IC₅₀ 値> (1.7nM) 比が 50 未満であったのは、メラトニン ML2 (MT3) 受容体 (IC₅₀ 値 2.4nM)、イミダズリン I1 受容体 (IC₅₀ 値 35nM) であった。受容体結合がみられた 27 種類のうち 9 種類で機能アッセイ又は取込みアッセイを実施したところ、テポチニブ (遊離塩基) は α 2c アドレナリン受容体、ムスカリン (M1~M3) 受容体、ノルエピネフリン (NE) トランスポーター及びドーパミン (DA) トランスポーターにアンタゴニスト作用を示した。それぞれ

の IC₅₀ 値は、 α 2c アドレナリン受容体が 19 μ M、NE トランスポーターが 2 μ M、DA トランスポーターが 0.55 μ M、ムスカリン M1 受容体が 1.3 μ M、ムスカリン M2 受容体が 22 μ M、ムスカリン M3 受容体が 1.3 μ M であった。

3) ヒト循環血中主要代謝物 MSC2571109A の受容体結合及び酵素阻害プロファイリング (*in vitro*)³⁸⁾
 141 種類の細胞受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する結合及び酵素阻害の *in vitro* オフターゲットプロファイリングアッセイを MSC2571109A の単一濃度 10 μ M で実施した結果、ヒトアデノシン A3 受容体、ヒトムスカリン M1 及び M2 受容体における阻害率はそれぞれ 57.7%、57.8% 及び 56.2% であった。また、MSC2571109A は PDE6 酵素活性も 74.6% 阻害した。

4) 高度 *MET* 遺伝子増幅を有する*EBC-1 (NSCLC) 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用
 EBC-1 異種移植腫瘍 (約 150 mm³) を有するマウスに対してテポチニブ及びその遊離塩基 6mg/kg (1 日 1 回、14 日間経口投与) は、同程度の腫瘍増殖抑制作用 (T/C 値はそれぞれ 48% 及び 43%) を示した。テポチニブ及びその遊離塩基 15mg/kg (1 日 1 回、14 日間経口投与) では、それぞれ 10 例中 5 例及び 10 例中 7 例で完全な腫瘍退縮が認められた。この *in vivo* 試験では、テポチニブとその遊離塩基の薬理学的同等性が確認された。

高度 *MET* 遺伝子増幅*を有する EBC-1 (NSCLC) 腫瘍の増殖に対するテポチニブ及びその遊離塩基の抑制作用



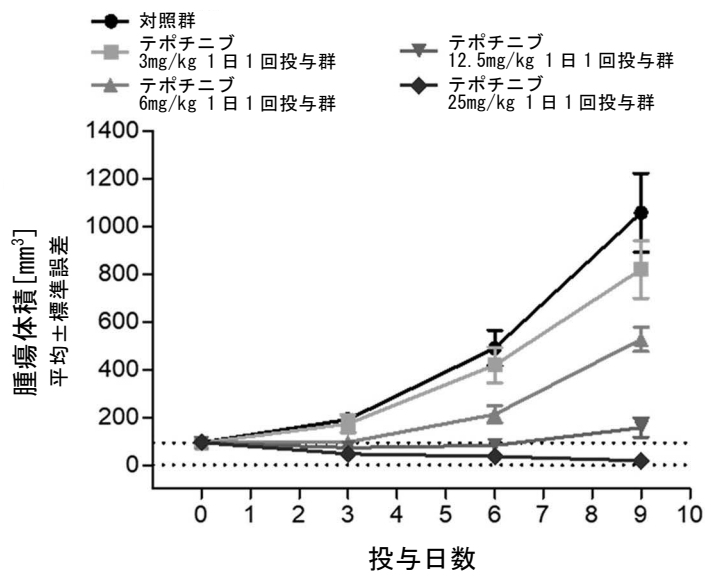
※本剤の承認された効能又は効果は、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌である。

5) 高度 *MET* 遺伝子増幅を有する*MHCC97H (HCC) 細胞の同所性移植腫瘍の増殖、 α -フェトプロテイン (alpha-fetoprotein : AFP) 分泌及び肺転移巣形成に対するテポチニブの抑制作用
 マウスの肝臓左葉に MHCC97H 腫瘍片を移植し、移植 7 日後にテポチニブ 100mg/kg (5 日間連日投与後 2 日間休薬) の経口投与を開始した。5 週間後の原発性腫瘍の体積 (図 A) 及び重量並びに循環血中 AFP 濃度 (図 B) は対照群に比べてテポチニブ投与群で有意に低い値であった ($p < 0.001$)。肝臓に移植した MHCC97H 腫瘍は高頻度で肺に転移するが、テポチニブ投与により、対照群と比較して肺内転移巣の数が有意に減少した ($p < 0.01$, 図 C)

6) MET 融合蛋白質 [転座プロモーター領域 (translocated promoter region: Tpr)-Met] を発現する *NIH3T3 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用

Tpr-Met 発現 NIH3T3 腫瘍 (約 90mm³) を有するマウスに対してテポチニブ 12.5mg/kg (1日1回、9日間経口投与) は、腫瘍増殖を強力に抑制し、25mg/kg (1日1回、9日間経口投与) では8例中4例で完全な腫瘍退縮 (視認可能及び触知可能な腫瘍がない場合と定義) が認められた。

MET 融合蛋白質 (Tpr-Met) を発現する *NIH3T3 腫瘍の増殖に対するテポチニブの抑制作用



※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. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット及びマウスを用いた単回投与毒性試験³⁹⁾では、2000mg/kgの用量で毒性は認められなかった。イヌの急性毒性に関する情報は、13日間経口投与用量漸増試験から得られ、45mg/kgまでの忍容性は良好であったが、90及び180mg/kgでは摂餌量減少及び体重減少が認められた。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	経口 4週間 1日1回	雄、雌	3、10、30、 90	90	特記すべき所見なし
ラット	経口 4週間 1日1回	雄、雌	30、90、 270	90	270mg/kg: 肺泡マクロファージの集簇
ラット	経口 4週間 1日1回	雄、雌	30、90、 450、2000	90	2000mg/kg: 忍容性なく、投与開始後1週間内に安楽死。450mg/kg: 摂餌量及び体重増加量の減少。血清肝酵素上昇。血清コレステロール低下。肺炎症、肝臓での肝細胞壊死及び単核球浸潤、大腸上皮又は粘膜固有層の単細胞壊死及び粘膜固有層への顆粒球浸潤。
ラット	経口 26週間 1日1回	雄、雌	15、45、 135	45	135mg/kg: 血清コレステロール低下、血清肝酵素上昇。
イヌ	経口 4週間 1日1回	雄、雌	2.5、10、 40	10	40mg/kg: 体重及び摂餌量の減少。時に胆管壊死、胆管上皮の過形成又は肝細胞壊死を伴う胆管炎及び胆管周囲炎。
イヌ	経口 13週間 1日1回	雄、雌	3、10、30	30	特記すべき所見なし
イヌ ³⁷⁾	経口 39週間 1日1回	雄、雌	3、10、30	10	30mg/kg: 血清肝酵素上昇。肝臓での細胆管増加、小壊死、色素沈着、胆管周囲線維化及びリンパ形質細胞浸潤などを伴った胆管の乳頭状過形成。

長期の反復投与毒性試験（ラット26週間投与試験、イヌ39週間投与試験）⁴⁰⁾の無毒性量における総AUCは、臨床用量の500mg/日を投与した患者で得られた曝露量に対して、ラット、イヌともに約4%であった。蛋白結合率の差を考慮すると、遊離型AUCは患者での曝露量に対して、ラットで約8%、イヌで約13%であった。

(3) 遺伝毒性試験

細菌及び哺乳類細胞を用いた2種の *in vitro* 試験、及びラット *in vivo* 小核試験で、テポチニブに遺伝毒性は認められなかった⁴¹⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

<参考>

「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン (ICH S9)」に基づき、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ウサギにおける胚・胎児発生に関する2回の予備試験において、50mg/kg/日以上で母体毒性がみられ、5mg/kg/日以上で用量依存的な胎児の骨格異常(肩胛骨の奇形あるいは鎖骨・踵骨・距骨の位置異常を伴った前肢又は後肢の奇形)の頻度増加がみられた。また、5mg/kg/日でのAUCの平均値は、投与期間終了時で56.7ng・h/mLであった³⁴⁾。以上の結果から、テポチニブに催奇形性があるとの結論には十分であると考えられ、ICH S9 ガイドラインに従い、それ以上の胚・胎児発生に関する試験は実施しなかった。

動物種	例数	投与量 (mg/kg/日)	投与期間	主な所見
ニュージール ランド白色ウサ ギ(胚・胎児 発生に関する 試験)	1群雌8例	0、50、150、 450	妊娠6日目～18日目 経口投与	>50mg/kg:母体の体重増加量減少、腎臓での石灰化、尿細管拡張及び好塩基性尿細管。胎児の骨格異常増加。 450mg/kg:母体死亡、下痢、摂餌量減少。 母体・胎児ともに無毒性量なし。
ニュージール ランド白色ウサ ギ(胚・胎児 発生に関する 試験)	1群雌8例	0、0.5、5、 25	妊娠6日目～18日目 経口投与	>5mg/kg:胎児の骨格異常増加。 母体への無毒性量:25mg/kg/日 胎児への無毒性量:0.5mg/kg/日

ウサギを用いた胚・胎児発生試験の予備試験より、胚・胎児発生に対する無毒性量は0.5mg/kg/日であった³⁴⁾。当該用量における本剤の曝露量(C_{max} 及び AUC_{0-24})はそれぞれ0.27ng/mL及び3.1ng×h/mLであった³⁴⁾。

テポチニブの適応が進行癌であることから、ICH S9 ガイドラインに従い、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、及び出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験は実施しなかった。

テポチニブの一般毒性試験における生殖器の病理組織学的検査では、影響は認められなかった。ラット26週間反復経口投与毒性試験の投与期間終了時に実施した精子検査(精子の形態及び運動性を確認)では、投与の影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験

本剤は経口投与される錠剤として開発されており、局所刺激性試験は実施していない。胃及び腸管の病理組織学的検査が反復経口投与毒性試験⁴⁰⁾に含まれており、局所刺激性として毒性学的意義のある所見は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で得られた血液学的検査、血液生化学的検査、リンパ器官（胸腺、脾臓、リンパ節など）の絶対及び相対臓器重量、並びに病理組織学的検査の結果は、テポチニブの免疫毒性を示唆するものではなかった。さらに、ラット反復投与毒性試験で実施した血中免疫細胞のフローサイトメトリー（総B細胞数、総T細胞数、ヘルパーT細胞数、細胞傷害性T細胞数、及びナチュラルキラー細胞数、並びにそれらの割合）では、毒性学的に意味のある所見は認められなかった⁴²⁾。

光毒性

テポチニブの紫外-可視光吸収帯及び吸光係数の測定結果、及び *in vitro* 光毒性試験の結果は、テポチニブが光毒性を有する可能性を示唆したが、その後のラットを用いた *in vivo* 光毒性試験では、光毒性が認められなかった⁴³⁾。

X：管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：テブミトコ錠 250mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：テポチニブ塩酸塩水和物 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：テブミトコ[®]による治療を受けられる患者さんご家族へ（RMP のリスク最小化活動のために作成された資材）

（「I. 6. RMP の概要」「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

テブミトコ[®]錠治療確認カード

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

7. 国際誕生年月日

2020年3月25日（日本）

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

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
テブミトコ錠 250mg	2020年3月25日	30200AMX00435000	2020年5月20日	2020年6月1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

10年：2020年3月25日～2030年3月24日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、2021年5月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

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
テブミトコ錠 250mg	4291065F1024	4291065F1024	127941201	622794101

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI : 文献

1. 引用文献

- 1) Bladt F, et al.: Nature. 1995; 376: 768-771 (PMID: 7651534)
- 2) Chmielowiec J, et al.: J Cell Biol. 2007; 177(1): 151-162 (PMID: 17403932)
- 3) Taub R: Nat Rev Mol Cell Biol. 2004; 5(10): 836-847 (PMID: 15459664)
- 4) Comoglio PM, et al.: Nat Rev Cancer. 2018; 18(6): 341-358 (PMID: 29674709)
- 5) Wu YL, et al.: Cancer Treat Rev. 2017; 61: 70-81 (PMID: 29121501)
- 6) Pennacchietti S, et al.: Cancer Cell. 2003; 3(4): 347-361 (PMID: 12726861)
- 7) Drilon A, et al.: J Thorac Oncol. 2017; 12(1): 15-26 (PMID: 27794501)
- 8) Van Der Steen N, et al.: J Thorac Oncol. 2016; 11(9): 1423-1432 (PMID: 27223456)
- 9) Navada S, et al.: J Clin Oncol. 2006; 24(18S)suppl: 384S
- 10) Sher T, et al.: Mayo Clin Proc. 2008; 83(3): 355-367 (PMID: 18316005)
- 11) Schrock AB, et al.: J Thorac Oncol. 2016; 11(9): 1493-1502 (PMID: 27343443)
- 12) Awad MM, et al.: J Clin Oncol. 2016; 34(7): 721-730 (PMID: 26729443)
- 13) Frampton GM, et al.: Cancer Discov. 2015; 5(8): 850-859 (PMID: 25971938)
- 14) Planchard D, et al.: Ann Oncol. 2018; 29(Suppl 4): iv192-iv237 (PMID: 30285222)
- 15) Eisenhauer EA, et al.: Eur J Cancer. 2009; 45(2): 228-247 (PMID: 19097774)
- 16) 社内資料: PSR-ONC-EMD1214063-001試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 17) 社内資料: ONC207-1-83MFH試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 18) Falchook GS, et al.: Clin Cancer Res. 2020; 26(6): 1237-1246 (PMID: 31822497)
- 19) 社内資料: EMR200095-003試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2.6)
- 20) 社内資料: 薬力学的試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.3)
- 21) 社内資料: MS200095-0022試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.6.2)
- 22) Bladt F, et al.: Clin Cancer Res. 2013; 19: 2941-2951 (PMID: 23553846)
- 23) 社内資料: PSR-ONC-EMD1214063-002試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 24) 社内資料: PSR-ONC-EMD1214063-004試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2.1.2)
- 25) 社内資料: MS200095-0044試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.1.2.2)
- 26) 社内資料: MS200095-0032試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.11)
- 27) 社内資料: MS200095-0039試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.12)
- 28) 社内資料: MS200095-0030試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.10)
- 29) 社内資料: XT185024試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.4.7.1)
- 30) 社内資料: 母集団薬物動態解析報告書 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.3.1)
- 31) 社内資料: EMR200095-007試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.7)
- 32) 社内資料: DMPK94-11試験及びDMPK55-12試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.3.2)
- 33) 社内資料: DMPK38試験、DMPK65試験及びDMPK149試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.4.4.2)
- 34) 社内資料: RF0480試験及びRF5400試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.6)
- 35) 社内資料: MS200095-0028試験 (2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2.9)
- 36) 日本呼吸器学会 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会; 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き2018
- 37) 社内資料: 13-DA009-N0試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3.9)
- 38) 社内資料: 安全性薬理試験 (2020年3月25日承認、CTD2.6.2.4)
- 39) 社内資料: 単回投与毒性 (2020年3月25日承認、CTD2.6.6.2)

- 40) 社内資料：反復投与毒性（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3）
- 41) 社内資料：遺伝毒性（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
- 42) 社内資料：免疫毒性（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8.1）
- 43) 社内資料：光毒性（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.8.4）

2. その他の参考文献

特になし

XII：参考資料

1. 主な外国での発売状況

2022年5月現在、米国、カナダ、スイス、ブラジル、台湾、英国、韓国、シンガポール、オーストラリア、香港、イスラエル、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイスランド、アイルランド共和国、イタリア、ラトビア、リヒテンシュタイン、リトアニア、ルクセンブルグ、マルタ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、北アイルランドで承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、米国や欧州での承認状況とは異なる。

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

用法及び用量

通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回500mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<米国で承認されている効能又は効果、用法及び用量>

(2022年9月現在)

販売名	TEPMETKO
会社名	EMD Serono, Inc.
承認年	2021年2月
剤形	錠剤
含量	テポチニブとして225mg ※テポチニブ塩酸塩水和物250mgに相当
効能又は効果	間葉上皮転換因子(MET)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の成人患者の治療に適応される。 本適応は、奏効率及び奏効期間に基づき、迅速承認制度により承認されている。 本適応での承認取得には、検証的試験における臨床的ベネフィットの検証及び説明が条件となっている。
用法及び用量	MET遺伝子エクソン14スキッピング変異を有する患者の選択 血漿又は腫瘍標本におけるMET遺伝子エクソン14スキッピング変異の存在に基づいて、TEPMETKOで治療を受ける患者を選択すること。腫瘍生検が得られない患者においてのみ血漿検体を用いてMET遺伝子エクソン14スキッピング変異を確認すること。血漿検体において変異が検出できない場合には、腫瘍生検での再評価を考慮すること。TEPMETKOで治療を受ける患者の選択にはFDAで承認された検査法を用いることはできない。 推奨用量 疾患の進行又は許容できない毒性が生じるまで、食事とともに1日1回450mg経口投与する。 毎日ほぼ同時刻に服用すること。錠剤はそのまま飲み込み、割ったり、砕いたり、嚙んだりしないこと。 服用を忘れた場合、次に予定された服用の8時間以内にその分を補わないように患者に指導すること。 服用後に嘔吐した場合は、その分を補わず、予定された時刻に次の服用を行うよう患者に指導すること。

<p>副作用による用量調整 副作用により減量する場合は1日1回225mgの経口投与が推奨される。 1日1回225mgの経口投与で忍容性が認められない場合はTEPMETKOの投与を完全に中止する。 副作用に基づき推奨される用量調整を表1に示す。</p> <p>表1 副作用に基づくTEPMETKOの推奨される用量調整</p>		
副作用	重症度	用量調整
間質性肺疾患(ILD)/肺臓炎	全グレード	ILDが疑われる場合は、TEPMETKOを休薬する。 ILDが確認された場合は、TEPMETKOの投与を完全に中止する。
総ビリルビンの上昇を伴わないALTおよび/またはASTの上昇	Grade3	ALT/ASTのベースラインに回復するまでTEPMETKOを休薬する。 7日以内にベースラインに回復した場合は、同じ用量でTEPMETKOの投与を再開する。それ以外の場合は、減量して投与を再開する。
	Grade4	TEPMETKOの投与を完全に中止する。
胆汁うっ滞または溶血がない場合の総ビリルビンの上昇を伴うALTおよび/またはASTの上昇	ALTおよび/またはASTがULNの3倍以上、総ビリルビンがULNの2倍以上	TEPMETKOの投与を完全に中止する。
ALTおよび/またはASTの上昇を伴わない総ビリルビンの上昇	Grade3	ビリルビンのベースラインに回復するまでTEPMETKOを休薬する。 7日以内にベースラインに回復した場合は、減量してTEPMETKOの投与を再開する。それ以外の場合は、TEPMETKOの投与を完全に中止する。
	Grade4	TEPMETKOの投与を完全に中止する。
その他の副作用	Grade2	用量を維持するが、忍容できない場合は回復するまで休薬を考慮する。その後、減量し投与を再開する。
	Grade3	回復するまで、TEPMETKOを休薬する。その後、減量し投与を再開する。
	Grade4	TEPMETKOの投与を完全に中止する。

<欧州で承認されている効能又は効果、用法及び用量>

(2022年9月現在)

販売名	TEPMETKO
会社名	Merck Europe B.V.
承認年	2022年2月
剤形	錠剤
含量	テポチニブ（塩酸塩水和物）として225mg

<p>効能又は効果</p>	<p>免疫療法および/またはプラチナベースの化学療法による前治療後に全身療法を必要とする間葉上皮転換因子遺伝子エクソン 14 (<i>MET</i>_{ex14}) スキッピング変異を有する進行性非小細胞肺癌 (NSCLC) の成人患者の単剤療法に適応される。</p>																	
<p>用法及び用量</p>	<p>抗がん剤治療の経験を積んだ医師により治療を開始し、抗がん剤治療の経験を積んだ医師のもとで治療を行うこと。</p> <p>TEPMETKO による治療を開始する前に、<i>MET</i> エクソン 14 スキッピング変異の有無を検証済みの試験で確認すること。</p> <p>用量 推奨用量：テポチニブ 450mg (2錠) を 1 日 1 回服用する。臨床的有用性が観察される限り、治療を継続すること。 服用を忘れた場合は、次の服用が 8 時間以内でない限り、気づいたときにすぐに同じ日に服用すること。</p> <p>副作用による用量調整 副作用により減量する場合は 1 日 225mg (1錠) が推奨される。用量調整のための詳細な推奨事項を以下の表に示す。</p> <table border="1" data-bbox="427 712 1430 1480"> <thead> <tr> <th data-bbox="427 712 767 752">副作用</th> <th data-bbox="767 712 1038 752">重症度</th> <th data-bbox="1038 712 1430 752">用量調整</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="427 752 767 920">間質性肺疾患 (ILD)</td> <td data-bbox="767 752 1038 920">全グレード</td> <td data-bbox="1038 752 1430 920">ILD が疑われる場合は、TEPMETKO を休薬する。 ILD が確認された場合は、TEPMETKO の投与を完全に中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 920 767 1216" rowspan="2">総ビリルビンの上昇を伴わない ALT および/または AST の上昇</td> <td data-bbox="767 920 1038 1144">ALT および/または AST が、ULN の 5 倍～20 倍</td> <td data-bbox="1038 920 1430 1144">ALT/AST のベースラインに回復するまで TEPMETKO を休薬する。7 日以内にベースラインに回復した場合は、同じ用量で TEPMETKO の投与を再開する。それ以外の場合は、減量して投与を再開する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="767 1144 1038 1216">ALT および/または AST が、ULN の 20 倍以上</td> <td data-bbox="1038 1144 1430 1216">TEPMETKO の投与を完全に中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1216 767 1350">胆汁うっ滞または溶血がない場合の総ビリルビンの上昇を伴う ALT および/または AST の上昇</td> <td data-bbox="767 1216 1038 1350">ALT および/または AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上</td> <td data-bbox="1038 1216 1430 1350">TEPMETKO の投与を完全に中止する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="427 1350 767 1480">その他の副作用</td> <td data-bbox="767 1350 1038 1480">Grade3 以上</td> <td data-bbox="1038 1350 1430 1480">副作用がグレード 2 以下に回復するまで、TEPMETKO を 225mg に減量する。 21 日以内の休薬も考慮する。</td> </tr> </tbody> </table>	副作用	重症度	用量調整	間質性肺疾患 (ILD)	全グレード	ILD が疑われる場合は、TEPMETKO を休薬する。 ILD が確認された場合は、TEPMETKO の投与を完全に中止する。	総ビリルビンの上昇を伴わない ALT および/または AST の上昇	ALT および/または AST が、ULN の 5 倍～20 倍	ALT/AST のベースラインに回復するまで TEPMETKO を休薬する。7 日以内にベースラインに回復した場合は、同じ用量で TEPMETKO の投与を再開する。それ以外の場合は、減量して投与を再開する。	ALT および/または AST が、ULN の 20 倍以上	TEPMETKO の投与を完全に中止する。	胆汁うっ滞または溶血がない場合の総ビリルビンの上昇を伴う ALT および/または AST の上昇	ALT および/または AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上	TEPMETKO の投与を完全に中止する。	その他の副作用	Grade3 以上	副作用がグレード 2 以下に回復するまで、TEPMETKO を 225mg に減量する。 21 日以内の休薬も考慮する。
副作用	重症度	用量調整																
間質性肺疾患 (ILD)	全グレード	ILD が疑われる場合は、TEPMETKO を休薬する。 ILD が確認された場合は、TEPMETKO の投与を完全に中止する。																
総ビリルビンの上昇を伴わない ALT および/または AST の上昇	ALT および/または AST が、ULN の 5 倍～20 倍	ALT/AST のベースラインに回復するまで TEPMETKO を休薬する。7 日以内にベースラインに回復した場合は、同じ用量で TEPMETKO の投与を再開する。それ以外の場合は、減量して投与を再開する。																
	ALT および/または AST が、ULN の 20 倍以上	TEPMETKO の投与を完全に中止する。																
胆汁うっ滞または溶血がない場合の総ビリルビンの上昇を伴う ALT および/または AST の上昇	ALT および/または AST が ULN の 3 倍以上、総ビリルビンが ULN の 2 倍以上	TEPMETKO の投与を完全に中止する。																
その他の副作用	Grade3 以上	副作用がグレード 2 以下に回復するまで、TEPMETKO を 225mg に減量する。 21 日以内の休薬も考慮する。																

ULN=upper limit of normal

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「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あり、米国の添付文書とは異なる。

9.4 生殖能を有する者

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

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている³⁴⁾。[9.4.1、9.4.2、9.6 参照]

9.6 授乳婦

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

米国の添付文書（2021年2月）

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Based on findings in animal studies and the mechanism of action [*see Clinical Pharmacology (12.1)*], TEPMETKO can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on the use of TEPMETKO in pregnant women. Oral administration of tepotinib to pregnant rabbits during the period of organogenesis resulted in malformations (teratogenicity) and anomalies at maternal exposures less than the human exposure based on area under the curve (AUC) at the 450 mg daily clinical dose (*see Data*). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

Data

Animal Data

In embryo-fetal development studies, pregnant rabbits received oral doses of 0.5, 5, 25, 50, 150, or 450 mg/kg tepotinib hydrochloride hydrate daily during organogenesis. Severe maternal toxicity occurred at the 450 mg/kg dose (approximately 0.75 times the human exposure at the 450 mg clinical dose). At 150 mg/kg (approximately 0.5 times the human exposure by AUC at the 450 mg clinical dose), two animals aborted and one animal died prematurely; mean fetal body weight was also decreased. A dosedependent increase of skeletal malformations, including malrotations of fore and/or hind paws with concomitant misshapen scapula and/or malpositioned clavicle and/or calcaneous and/or talus, occurred at doses \geq 5 mg/kg (approximately 0.003 times the human exposure by AUC at the 450 mg clinical dose); there was also an incidence of spina bifida at the 5 mg/kg dose level.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data regarding the secretion of tepotinib or its metabolites in human milk or its effects on the breastfed infant or milk production. Advise women not to breastfeed during treatment with TEPMETKO and for one week after the final dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Based on animal data, TEPMETKO can cause malformations at doses less than the human exposure based on AUC at the 450 mg clinical dose [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Pregnancy Testing

Verify pregnancy status in females of reproductive potential prior to initiating TEPMETKO [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during TEPMETKO treatment and for one week after the final dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during TEPMETKO treatment and for one week after the final dose.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2021年2月）

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of TEPMETKO in pediatric patients have not been established.

欧州の添付文書（2022年5月）

4.2 Posology and method of administration

Posology

Special populations

Paediatric population

Safety and efficacy of tepotinib in paediatric patients below 18 years of age have not been established. No data are available.

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) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

テブミトコ錠の懸濁しての投与（簡易懸濁法を含む）は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性および有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から推奨していません。なお、本剤を懸濁しての投与（簡易懸濁法を含む）につきましては、医師の裁量と判断により行って頂きますようお願い致します。

1) 崩壊性及び懸濁液の経管通過性

懸濁条件*¹：テブミトコ錠 250mg 2錠を粉碎せずにシリンジに入れ、20mLの空気を吸引したのちに水*² 30mLを加え、手袋をして端を抑えて1分間攪拌した後、懸濁液を経腸栄養チューブを介してシリンジからフラスコに1時間かけてゆっくりと徐々に移しチューブの通過性を確認した。

《試験結果》

テブミトコ錠 250mg (LOT No : 016447)

測定項目	検体内容	通過性試験
経腸栄養チューブ（ポリ塩化ビニル内径 1.8mm；フレンチサイズ 8.0；長さ 120cm）	コーティング破壊操作なし	通過した
経腸栄養チューブ（ポリ塩化ビニル内径 2.2mm；フレンチサイズ 10.0；長さ 120cm）	コーティング破壊操作なし	通過した
経腸栄養チューブ（ポリウレタン内径 1.7mm；フレンチサイズ 8.0；長さ 120cm）	コーティング破壊操作なし	通過した
経腸栄養チューブ（ポリウレタン内径 2.0mm；フレンチサイズ 10.0；長さ 120cm）	コーティング破壊操作なし	通過した

*¹：当試験は、簡易懸濁法の手順に準拠して実施された試験ではありません。テブミトコ錠にはマクロゴール 4000 を含有しています。簡易懸濁法で用いられる温湯（55℃）ではマクロゴール 4000 が溶解する可能性があります。その後、湯温が下がると経管チューブ内で凝固し、詰まる可能性があります。

*²：水温は測定しておらず、20-25℃の室内温度下での水道水を使用した。

2) 懸濁液の安定性

懸濁条件*¹：テブミトコ錠 250mg 2錠を、粉碎せずにシリンジに入れ、20mLの空気を吸引したのちに水*² 30mLを加え、手袋をして端を抑えて1分間攪拌した後、フラスコに排出し、さらに30mLの水でシリンジを2回洗浄して同フラスコに排出し、含量及び類縁物質を測定した。

保存条件： 室温

結果： 2時間後でも含量に有意な変化は認められなかった。

《試験結果》

テブミトコ錠 250mg (LOT No : 016447)

測定項目	イニシャル	2時間後
類縁物質総量 (% w/w)	< 0.1	< 0.1
含量 (% w/w)	98.9	97.8

*1 : 当試験は、簡易懸濁法の手順に準拠して実施された試験ではありません。テブミトコ錠にはマクロゴール 4000 を含有しています。簡易懸濁法で用いられる温湯 (55°C) ではマクロゴール 4000 が溶解する可能性があります。その後、湯温が下がると経管チューブ内で凝固し、詰まる可能性があります。

*2 : 水温は測定しておらず、20-25°Cの室内温度下での水道水を使用した。

2. その他の関連資料

- ・医療従事者向け資料 (適正使用ガイド)

[<https://hcp.merckgroup.com/jp-ja/oncology/tepmetko.html>] 参照

- ・患者向け資料 (テブミトコ[®]による治療を受けられる患者さんご家族へ)

[<https://hcp.merckgroup.com/jp-ja/oncology/tepmetko.html>] 参照

- ・テブミトコ[®]錠治療確認カード

- ・患者さん向け情報サイト

[www.tepmetko-patients.jp] 参照

医薬品情報検索サイト（社外）

PhindMI（横断的FAQ検索サイト）
<https://www.phindmi.com/FAQ/>



医療用医薬品 添付文書等情報検索 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

MERCK

メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー
メディカル・インフォメーション TEL 0120-870-088（フリーダイヤル）