

医薬品リスク管理計画
(RMP)本資料はRMPの一環として位置付けられた資料です
(その他適正使用情報を含む)

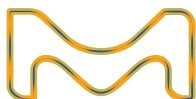
適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害薬

薬価基準収載

テプミトコ[®]錠 250mg**TEPMETKO[®] Tablets 250mg**テポチニブ塩酸塩水和物錠 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

**TEPMETKO[®]**
tepotinib

Contents

1	適正使用に関するお願い RMP	4
2	効能又は効果、用法及び用量	5
3	対象患者の選択 RMP	6
	投与前適正使用チェックシート	
	患者への説明	
4	注意すべき副作用とその対策	8
	間質性肺疾患	
	・概要～症例紹介 RMP	
	・間質性肺疾患に関する評価委員会の評価・検討結果	13
	体液貯留（浮腫、胸水等） RMP	
	肝機能障害 RMP	
	腎機能障害 RMP	
	QT間隔延長 RMP	
5	Q & A RMP	26
6	副作用発現状況	28
	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	
	国際共同第Ⅱ相試験（MS200095-0022、VISION 試験 コホートA）の日本人患者における副作用	

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、
追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています

略語表

略号	日本語
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BAL	気管支肺胞洗浄
CRP	C反応性蛋白
CTCAE	NCI 有害事象共通用語規準
DLST	薬剤リンパ球刺激試験
FDP	フィブリン分解産物
FiO ₂	吸入酸素濃度
γ-GTP	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HRCT	高分解能コンピュータ断層撮影
KL-6	シアリル化糖鎖抗原 KL-6 (糖蛋白抗原)
MET	間葉上皮転換因子
NSCLC	非小細胞肺癌
PaO ₂	動脈血酸素分圧
pO ₂	酸素分圧
QTc	補正QT (実測QTをRR間隔で補正した値)
SP-A	肺サーファクタントプロテインA
SP-D	肺サーファクタントプロテインD
SpO ₂	パルスオキシメータ表示動脈血酸素飽和度
WBC	白血球

1 適正使用に関するお願い

テプミトコ[®]錠（一般名:テポチニブ塩酸塩水和物、以下テプミトコ）は、経口チロシンキナーゼ阻害薬であり、2020年3月、「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」に対する効能又は効果で承認されました。国内外の臨床試験において、本剤投与時に特に注意すべき副作用として、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おり、これらを日本の医薬品リスク管理計画書の中では重要な特定されたリスクとしています。また、本剤投与によりQT間隔延長があらわれる可能性があるため、日本の医薬品リスク管理計画書の中では重要な潜在的なリスクに指定しています。

本適正使用ガイドは、このような副作用を未然に防止又は最小化できるように、適正使用推進及び患者の安全確保を目的として作成しました。本冊子では、対象患者の選択、患者への説明、注意すべき副作用とその対処法などについて解説しています。

本剤の使用にあたっては、最新の添付文書及び本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

本冊子では、下記臨床試験の安全性データを示しました。

試験名	試験デザイン	対象・安全性評価例数
国際共同第Ⅱ相試験 MS200095-0022 VISION 試験	多施設共同、非盲検、 第Ⅱ相試験 (テプミトコ500mg 投与)	局所進行又は転移性非小細胞肺癌 (NSCLC) 患者 ●コホートA: MET 遺伝子エクソン14スキッピング 変異が血漿検体及び／又は腫瘍組織検体で確認さ れた患者130例 (うち、日本人17例) データカットオフ日: 2019年7月19日

2 効能又は効果、用法及び用量

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。

減量する場合の投与量

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。

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	1 段階減量して投与する、又は休薬し、Grade 2 以下に回復した後再開する。 ただし、休薬が21日を超える場合は中止すること。
	Grade 4	休薬し、Grade 2 以下に回復した後再開する。 ただし、休薬が21日を超える場合は中止すること。

注) Grade は CTCAE version 4.0 に準じる。

3 対象患者の選択

投与前適正使用チェックシート

投与前開始前に、治療上の有益性及び危険性をご検討の上、本剤の使用が適切であるかご判断ください。

● ■ に該当する場合は、本剤を投与しないでください。

診断名	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*	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> いいえ	<input type="checkbox"/> はい

*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てください。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す：<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html>

● ■ に該当する場合は、慎重に投与の可否を検討し、判断してください。

既往歴・合併	間質性肺疾患 (→ P.8 間質性肺疾患参照)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがあります。
	重度の肝機能障害 (→ P.16 肝機能障害参照)	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	重度の肝機能障害患者 (Child Pugh C) を対象とした臨床試験は実施していないため、有効性及び安全性が確認されていません。

以下の内容も必ずご確認ください。

☐ 確認済

警告

・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

効能又は効果に関連する注意

・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

用法及び用量に関連する注意

・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

特定の背景を有する患者に関する注意

- ・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 (P.22 Q&A 参照)
- ・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 (P.22 Q&A 参照)
- ・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
- ・授乳中の患者は授乳しないことが望ましい

患者への説明

- 治療開始に先立ち、本剤を服用する患者又はその家族に、効能・効果、注意すべき副作用とその対策などを十分に説明し、同意を得てから投与開始してください。
- 本剤服用中に異常を感じた場合には、すみやかに医療機関に連絡するよう、患者又はその家族にご指導ください。
- 他の医療機関に受診する場合は、本剤投与中であることを申告するよう、ご指導ください。
- 妊娠の可能性がある女性患者・妊婦・授乳中の患者に対しては以下のようにご説明・ご指導ください。
 - ・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、ご指導ください。(P.22 Q&A 参照)
 - ・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、ご指導ください。(P.22 Q&A 参照)
 - ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者に本剤を投与する場合、胎児に影響が及ぶ可能性があります。催奇形性などの可能性についてご説明ください。
 - ・授乳中の患者に本剤を投与する場合、授乳をしないことが望ましいことをご説明ください。

患者への説明の際には、患者向け冊子などをご活用ください。



患者向け冊子

「テプミトコ®による治療を受けられる患者さんご家族へ」



患者向けウェブサイト

www.ptsmrkjp.com/onc-pat/tep/

4 注意すべき副作用とその対策

間質性肺疾患

対象患者の選択

- 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歴を確認した上で、投与の可否を慎重に判断してください。

患者への説明

- 治療開始に際し、患者又はその家族に以下の事項を十分に説明してください。
 - ・ 間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など）があらわれる場合があります。このような症状が認められた場合には、すみやかに（当日中に）投薬を受けている医療機関あるいはがん専門施設の医師・看護師・薬剤師などに連絡すること
 - ・ 間質性肺疾患により死亡に至った症例も報告されており、医療機関での早急な診断と処置が必要であること

投与期間中の経過観察

- 本剤投与中は、以下の観察を十分に行ってください。

定期的な経過観察

- ・ 間質性肺疾患の初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱など）の確認
- ・ 胸部画像検査の実施 など
- ・ パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定 など

間質性肺疾患が疑われる場合

- 他の病因との鑑別診断（P.10: 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート）を行い、間質性肺疾患と診断された場合は必要な処置を行ってください。

発現状況

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

副作用 (MedDRA 基本語)	テプミトコ 500mg 群 ^{※1}			
	全患者 (N=130) 日本人患者含む		日本人患者 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
間質性肺疾患関連事象	5 (3.8)	2 (1.5)	2 (11.8)	0
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
間質性肺疾患	2 (1.5)	0	2 (11.8)	0
急性呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.8) ^{※2}	0	0

Grade 分類はCTCAE ver.4.03に準じた。

※1 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した患者を集計した。

※2 急性呼吸不全 1例は Grade 5であった。

発現時期

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

	テプミトコ 500mg 群	
	全患者 (n=5) 日本人患者含む	日本人患者 (n=2)
間質性肺疾患関連事象の 発現時期中央値 (範囲)	54日 (21~135日)	52.5日 (21~84日)

- 5例の本剤投与期間は21~336日でした。

間質性肺疾患の発症リスクを高める可能性のあるリスク因子

- テプミトコによる間質性肺疾患の発症リスク因子は不明です。
- これまでの報告では、薬剤性肺障害には、年齢60歳以上、既存の肺病変 (特に間質性肺炎)、肺手術後、呼吸機能の低下、酸素投与、肺への放射線照射、抗癌性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在などのリスク因子が挙げられます。

(日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版，メディカルレビュー社，2018，p3)

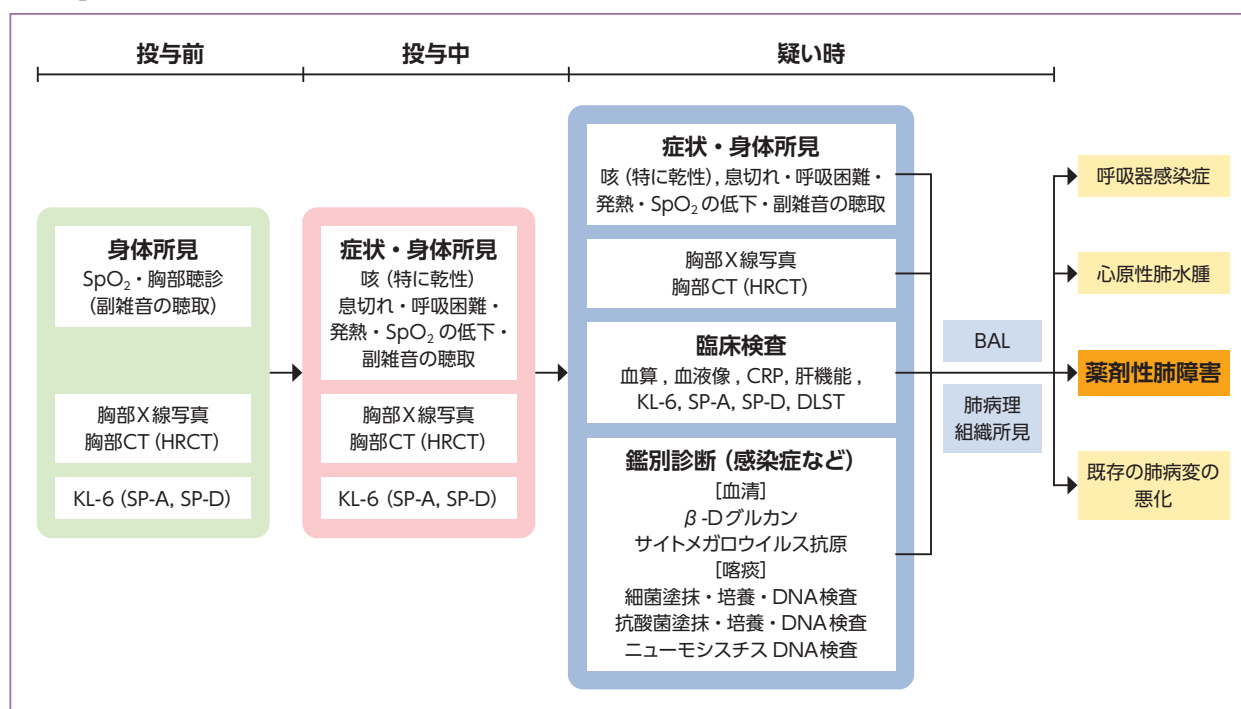
- 国際共同第Ⅱ相試験 (コホートA) において、間質性肺疾患関連事象を発現した5名はいずれも、高齢、間質性肺疾患の既往、肺への放射線治療歴、喫煙歴、免疫チェックポイント阻害薬、細胞障害性抗がん薬による治療歴のうちの1つ以上に該当していました。

4 注意すべき副作用とその対策

対処方法

- 間質性肺疾患が疑われる場合は、すみやかに本剤投与を中止してください。
- 確定診断にあたっては、間質性肺疾患に特徴的な所見、他の原因疾患との鑑別を行ってください。

【参考】薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き第2版作成委員会編：薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第2版，メディカルレビュー社，2018，p15

- 間質性肺疾患と診断された場合は、副腎皮質ホルモン剤等による治療を行ってください。

【参考】重症度別にみた間質性肺疾患の治療例

重症度	PaO ₂ (Torr)	治療
軽度	≥ 80	被疑薬中止し、経過観察
中等度	60 ～< 80	<ul style="list-style-type: none"> ● 副腎皮質ホルモン剤療法 (プレドニゾン換算 0.5 ～ 1.0mg/kg/ 日で開始) 治療期間の目安は2ヵ月程度 ● 副腎皮質ホルモン剤治療を中止する場合は、漸減し中止
重度	< 60 PaO ₂ /FiO ₂ 比< 300	<ul style="list-style-type: none"> ● 副腎皮質ホルモン剤パルス療法 (メチルプレドニゾン500～1,000mg/ 日 3日間投与) + 副腎皮質ホルモン剤維持療法 (プレドニゾン換算 0.5～1.0mg/kg/ 日 で継続、漸減) ● 副腎皮質ホルモン剤抵抗性の場合、免疫抑制薬やポリミキシンB固定化線維カラム (PMX)
びまん性肺胞傷害の疑い (胸部HRCT)		

金澤寛．日本内科学会雑誌 2007; 96(6): 1156-1162 より作成

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、全ての症例が同様な経過を示すわけではありません。

症例紹介

ケース 1：急性呼吸不全を発現した患者（70歳代男性、外国人）

診断名	肺腺癌ⅢA期 / Ⅳ期（初回診断時 / 治験登録時）
副作用名	呼吸困難、急性呼吸不全
事象転帰	死亡
合併症 / 既往歴	尋常性白癬、前立腺肥大症、高コレステロール血症、頸動脈狭窄症、虚血性心疾患、癌性疼痛（頸部）、放射線性肺臓炎（ステロイド治療により回復）
治療歴	化学療法（カルボプラチン / パクリタキセル）、縦隔及び頸部放射線療法（各 66Gy、20Gy）、手術歴なし
併用薬	タムスロシン、アトルバスタチン、アセチルサリチル酸、ビンプロロール、チカグレロル、ランソプラゾール、デキサメタゾン、プレガバリン、オキシコドン、メトクロプラミド
報告医コメント	治験薬との因果関係が否定できない
企業コメント	治験薬との因果関係が否定できない

投与日	テプミトコ投与	症状・徴候	臨床検査値		間質性肺疾患に対する治療	画像所見
			呼吸機能検査	血液検査		
投与前		ECOG PS : 1				原発部位：右肺
Day1	1日1回、500mg (Day1~21)					
Day18		•Grade 1の呼吸困難発現				
Day19						X線所見： 左下肺野に胸膜の陰影
Day21		•Grade 2の呼吸困難に悪化 •Grade 2の急性呼吸不全と診断	•酸素飽和度：87.4% •pO ₂ ：52mmHg •HCO ₃ ⁻ ：27.6mmol/L •CO ₂ ：28.7mmol/L •BE(Base Excess)：4.7mmol/L	WBC：10.86 × 10 ³ /μL		X線所見： 肺野病変の拡大
Day22	本剤投与中止	ECOG PS : 2	入院 酸素飽和度：97%	WBC：8.69 × 10 ³ /μL	酸素療法6L/分 (Day22~) レボフロキサシン 500mg 1日1回静脈内（~Day28） リネゾリド 600mg 1日2回静脈内（~Day35） スルファメトキサゾール / トリメトプリム 160/800mg 1日2回経口（~Day33）	
Day23				CRP:23mg/dL (グラム陽性ブドウ球菌陽性のため)		
Day24				サイトメガロウイルス陰性（血液培養、気管内採痰培養）		
Day28						CT所見： びまん性CT値上昇・複数のコンソリデーション（肺実質）、すりガラス状所見（左下葉の一部を除く）、軽度の間質肥厚
Day29						
Day30				•WBC：12.22 × 10 ³ /μL •CRP：9.1 mg/dL		
Day31					経過を通じて副腎皮質ホルモン剤の投与は行われなかった	
Day33		呼吸困難及び急性呼吸不全の悪化				
Day35		死亡（呼吸困難及び急性呼吸不全のため）				

4 注意すべき副作用とその対策

ケース2：間質性肺疾患を発現した患者（70歳代男性、日本人）

診断名	肺腺癌 IVA 期
副作用名	間質性肺疾患、血栓塞栓イベント（肺塞栓症）、急性心筋梗塞
事象転帰	安定（疾患進行により死亡）
合併症 / 既往歴	緑内障、高尿酸血症、狭心症、慢性腎臓病、食欲減退、咳嗽、腫瘍疼痛
治療歴	なし
併用薬	フェブキソスタット、ニコランジル、リパスジル、ラタノプロスト、プリモニジン、ドルゾラミド / チモロール
報告医コメント	治験薬との因果関係が否定できない
企業コメント	治験薬との因果関係が否定できない

投与日	テブミトコ投与	症状・徴候	臨床検査値		間質性肺疾患に対する治療	画像所見
			酸素飽和度	血液検査		
投与前		ECOG PS : 0				CT所見：両側下葉における索状影
Day1	500mg/日、1日1回（Day1～21）		96% (room air)			
Day21		初回薬剤性肺障害 Grade 2の 間質性肺疾患の診断 (症状：咳嗽、労作性呼吸困難) ECOG PS : 1	入院 96% (room air)	KL-6 : 4542U/mL	・プレドニゾン30mg / 日経口投与（～Day27） ・スルファメトキサゾール / トリメトプリム 400/80mg 1日1回経口投与（～Day63）	・CT所見：両側背側及び下肺野における顕著な浸潤性陰影、右下肺動脈血栓の疑い ・X線所見：両下肺野における浸潤性陰影
Day22	本剤投与と休薬					
Day25				KL-6 : 4839U/mL		X線所見：下肺野における浸潤性陰影の軽度改善
Day27		・間質性肺疾患（Grade 2）所見の改善 ・肺塞栓症（合併）	96% (room air)	・フィブリノゲン：308mg/dL ・FDP : 15.2μg/mL ・D-dimer : 6.3μg/mL		下肢静脈エコー所見：下肢静脈血栓の指摘（左右ヒラメ筋静脈、右膝窩静脈から右脛骨静脈）
Day33					プレドニゾン25mg / 日経口投与（～Day34）	
Day35	本剤投与再開				プレドニゾン20mg / 日経口投与（～Day63）	
Day37						CT所見・X線所見：浸潤性陰影安定
Day41		間質性肺疾患軽快	退院			
Day42～165				KL-6 : 2572U/mL (D82)	プレドニゾン 15mg / 日経口投与（Day64～84） ↓ 10mg / 日経口投与（Day85～105） ↓ 7.5mg / 日経口投与（Day106～166）	
Day166	CKDで 本剤休薬 (Day125～139) 本剤投与再開 (Day140～)	薬剤性肺障害再燃 間質性肺疾患（Grade 2）の再発現、胸水増加及び軽度の四肢浮腫の悪化（うっ血性心不全の疑い）	入院 94% (room air)	KL-6 : 4460U/mL		CT所見：両側肺野の浸潤性陰影拡大
Day167	本剤投与と休薬				・プレドニゾン30mg / 日経口投与（～Day173） ・スルファメトキサゾール / トリメトプリム 400/80mg 1日1回経口投与（Day167～）	
Day174～182					プレドニゾン 25mg / 日経口投与（～Day180） ↓ 20mg / 日経口投与（Day181～210）	X線所見：網状影の改善
Day183	本剤投与再開（300mg/日）					X線所見：安定
Day188			退院			
Day207	本剤投与中止	・高カリウム血症の発現（～Day209） ・慢性腎臓病の悪化（～Day227）				
Day217		Grade 4 急性心筋梗塞の発現（～Day225）			以降、プレドニゾン7.5mg / 日まで漸減	

間質性肺疾患に関する評価委員会の評価・検討結果

予後悪化因子に関する考察

間質性肺疾患に関する評価委員会*¹（以下、ILD評価委員会）にて、ILDの既往・合併がある又はベースラインにて間質性変化*²を認めた患者で致死性的転帰の割合が高い傾向が指摘されました。これは、当委員会では本剤との因果関係ありと判定されたILD症例のうち、ILDの既往・合併がある又はベースラインにて間質性変化を認めた症例（12例）で8例が致死性的転帰に至り、一方ILDの既往・合併がない又はベースラインにて間質性変化を認めなかった症例（23例）では3例が致死性的転帰に至ったことに基づいています。なお、その他の薬剤性間質性肺炎の危険因子の関与については、当委員会では指摘されませんでした。

*¹ 本剤の更なる適正使用推進のため、本剤投与後に発現したILD症例に関して、呼吸器疾患の診断及び放射線診断に精通した外部専門家で構成されたILD評価委員会を設置し、2020年6月1日から2023年12月31日までの期間に国内市販後に医療機関等から報告された全てのILD関連症例について、胸部画像及び臨床経過等の情報を収集し、診断の適切性、本剤との因果関係等を評価いたしました。

*² ILD評価委員会の判定に基づく。

次ページより市販後症例紹介

4 注意すべき副作用とその対策

市販後症例紹介

ケース1：びまん性肺胞障害 (DAD) を発現した症例 (70歳代男性、日本人)

診断名	右下葉肺癌 (第 7-9 胸椎に骨転移あり)
副作用名	間質性肺炎
事象転帰	死亡
合併症／既往歴	大腸ポリープ、放射線食道炎
治療歴	第 7-9 胸椎に対する放射線療法 (30Gy/10Fr) 薬物治療歴なし
併用薬	アルギン酸ナトリウム内用液5% (放射線食道炎に対して)
ILD評価委員会コメント	本剤との因果関係あり
喫煙歴	20本 / 日 (過去2年間)
職業性肺疾患	なし
本剤開始前のECOG PS	2
本剤投与前の主な所見	咳嗽、呼吸困難、ラ音、発熱はなし 喀痰はあり Hb値 : 11.6g/dL

【本症例の特徴】

びまん性肺胞障害 (DAD) を呈し、死亡に至った症例。

本剤投与開始1年2ヵ月前の胸部CTで、両肺下葉に軽微な間質性変化 (Interstitial lung abnormalities : ILA) を認めた。

Day44に、単純X線写真にて右上肺野及び左下肺野にすりガラス陰影を、聴診にてラ音を認めた。原疾患の進行がなく、LDH、KL-6、CRPの上昇があり、感染症を示唆する所見を認めなかったことから、本剤による薬剤性間質性肺炎(DADパターン)と診断され、同日に本剤投与は中止された。翌日 SpO₂が70%に低下し、緊急入院となった。入院時の胸部CTでは、両側肺にびまん性すりガラス陰影を認め、左上葉には牽引性気管支拡張を、左下葉には癌性リンパ管症の増悪を認めた。

入院中、ステロイドパルス、高用量ステロイド、酸素吸入、抗生剤 (メロペネム、アジスロマイシン) 等による治療が開始されたが、Day56より呼吸困難が増悪し、Day61 (薬剤性間質性肺炎発現から18日後) に死亡した。

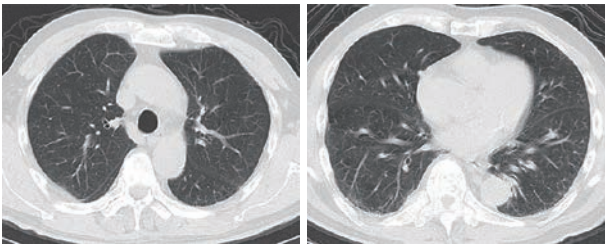
【臨床経過】

投与日	テプミコ投与	症状・徴候	間質性肺疾患に対する治療	画像所見
Day1	1日1回、500mg (Day1～)	SpO ₂ : 98% (room air)		
Day44	本剤投与中止	ILD 発現 臨床所見: ・SpO ₂ : 91% (room air) ・ラ音、喀痰はあり。咳嗽、呼吸困難、 発熱はなし。	レボフロキサシン (入院を希望せず、処方で帰宅)	単純X線写真所見: 右上肺野、左下肺野にすり ガラス陰影を認めた。
Day45		入院 臨床所見: 訪問リハビリの際に SpO ₂ 70%まで 低下。	メチルプレドニゾン 1,000mg ・メロペネム 3g/ 日 ・アジスロマイシン 500mg/ 日 ・酸素療法:	CT所見: 両側肺にびまん性すりガラス 陰影を認めた。
Day48			メチルプレドニゾン 500mg	
Day51			メチルプレドニゾン 250mg	
Day54			メチルプレドニゾン 1,000mg	
Day56		呼吸困難が増悪	塩酸モルヒネ開始	
Day57			メチルプレドニゾン 500mg	
Day60		臨床所見: ・酸素化改善せず、呼吸状態悪化。 ・SpO ₂ : 93%	メチルプレドニゾン 250mg ネーザルハイフロー60L(100%) + リザーバースマスク 15L	単純X線写真所見: 両側肺にびまん性すりガラス 陰影を認めた。
Day61		死亡		

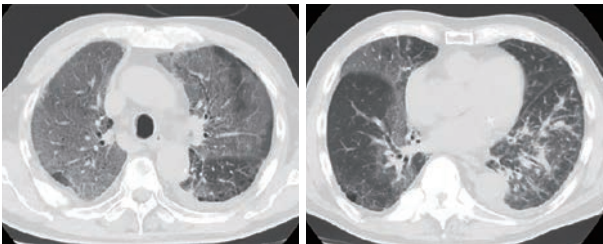
※ 上記の症例紹介にて提示したILD発現後の処置は、担当医のご判断で実施されています。
本剤のILDに対する処置については、本剤の電子添文をご参照ください。

【臨床検査値】

	Day-2 (初回投与2日前)	Day1 (採血なし)	Day44 (ILD発現日)	Day60 (転帰日前日)
WBC(個 / μ L)	6,890	未実施	12,670	39,040
LDH(IU/L)	1,025	未実施	3,025	1,515
CRP(mg/dL)	1.5	未実施	14.8	8.3
KL-6(U/mL)	3,580	未実施	6,858	9,460(Day55)
SpO ₂ (%)	98%	98%	91%	93%
pH(mmH ₂ O)	未実施	未実施	7.5 (Day45, room air)	未実施
PaO ₂ (mmHg)	未実施	未実施	60.7 (Day45, room air)	未実施
PaCO ₂ (mmHg)	未実施	未実施	36.2 (Day45, room air)	未実施



本剤投与開始前 (Day-430) のCT画像



ILD 発現翌日 (Day45) のCT画像

4 注意すべき副作用とその対策

ケース 2：器質化肺炎（OP）を発現した症例（70歳代男性、日本人）

診断名	左上葉肺癌
副作用名	間質性肺疾患
事象転帰	回復
合併症／既往歴	なし
治療歴	左上葉に対する放射線療法（28Gy/7Fr） 薬物治療歴なし
併用薬	なし
ILD評価委員会コメント	本剤との因果関係あり
喫煙歴	15本／日（過去35年間：15～50歳まで）
職業性肺疾患	なし
本剤開始前のECOG PS	2
本剤投与前の主な所見	咳嗽、呼吸困難、ラ音、喀痰、発熱はなし Hb 値：12.1g/dL

【本症例の特徴】

器質化肺炎（OP）を呈し、ステロイド治療後に回復した症例。

本剤初回投与開始 16 日前の胸部CTでは、明らかな間質性肺炎等の所見は認められなかった。

Day90に、乾性咳嗽が出現した。胸部CTでは両側肺末梢に斑状のコンソリデーション及びすりガラス陰影を認め、本剤による薬剤性間質性肺炎（OPパターン）と診断され、同日に本剤の投与が中止された。

その後、皮疹を合併したが、皮疹が改善しないことからプレドニゾロン10mg/日を開始した。Day134に撮影された胸部CTで、すりガラス陰影の増悪を認めたため、薬剤性間質性肺炎に対してプレドニゾロン25mg/日を開始した。Day176の胸部CTでは、両側肺のすりガラス陰影が完全に消失し、薬剤性間質性肺炎の回復を確認した。その後肺内転移が増悪し、Day222に原疾患の進行により死亡した。

間質性肺疾患

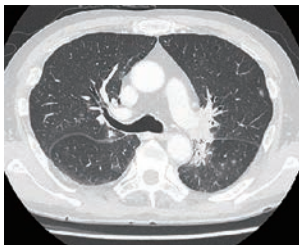
【臨床経過】

投与日	テブミトコ投与	症状・徴候	間質性肺疾患に対する治療	画像所見
Day1	1日1回、500mg (Day1～)			
Day90	本剤投与中止	ILD発現 臨床所見 ・呼吸困難、ラ音、喀痰、 発熱なし ・咳嗽(乾性)あり	皮疹に対してプレドニゾンを 10mg/日で治療開始 10mg/日 (Day118～)	単純X線写真及びCT所見： 両側肺(左上下葉及び右上葉)に すりガラス陰影を認めた。
Day134			25mg/日 (Day153～) ↓ 20mg/日 (Day167～)	CT： すりガラス陰影の増悪を認めた。
Day176		回復	病勢進行により15mg/日を継続投与 (Day189～Day222(死亡))	単純X線写真及びCT所見： 両側肺のすりガラス陰影が完全に 消失するも肺内転移が増悪。
Day222		原疾患の進行により死亡。		

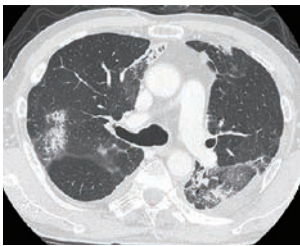
※上記の症例紹介にて提示したILD発現後の処置は、担当医のご判断で実施されています。
本剤のILDに対する処置については、本剤の電子添文をご参照ください。

【臨床検査値】

	Day-30 (初回投与30日前)	Day93 (ILD発現直後)	Day176 (転帰日：回復)
WBC(個/μL)	7,150	6,030	14,180
LDH(IU/L)	186	293	200
CRP(mg/dL)	4.0	6.8	6.6
KL-6(U/mL)	195	280	未実施
β-D-glucan(pg/mL)	未実施	未実施	9.8
pH(mmol/L)	6.5	未実施	未実施



本剤投与開始前 (Day-16) のCT画像



ILD発現時 (Day90) のCT画像

4 注意すべき副作用とその対策

体液貯留（浮腫、胸水等）

患者への説明

- 治療開始に際し、患者又はその家族に以下の事項を十分に説明してください。
 - ・ 国際共同第Ⅱ相試験などの臨床試験において、末梢性浮腫の高頻度の発現、低アルブミン血症、胸水等が報告されているため、注意が必要であること
 - ・ 急激な体重増加、呼吸困難等の異常が認められた場合は、すみやかに医療機関の医師・看護師・薬剤師などに連絡すること

投与期間中の経過観察

- 本剤投与中は末梢性浮腫などの体液貯留があらわれることがあるので、症状の発現や体重測定等を行い、患者の状態を十分に観察してください。
- 呼吸困難等の胸水を示唆する症状が認められた場合には、胸部X線検査を実施してください。

体液貯留が疑われる場合

- 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、本剤の減量もしくは休薬などの適切な処置を行ってください。

主な自覚症状

体重増加、四肢や顔面の腫脹（むくみ）、呼吸困難等

診断・検査所見

定期的に、体重測定、浮腫のある部分の周囲径測定、尿量測定を行い、浮腫の発現の有無を確認してください。また、胸水が疑われる場合は、胸部X線検査を行ってください。

発現状況

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

副作用 (MedDRA 基本語)	テブミトコ 500mg 群			
	全患者 (N=130) 日本人患者含む		日本人患者 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
体液貯留関連事象	80 (61.5)	15 (11.5)	10 (58.8)	2 (11.8)
末梢性浮腫	70 (53.8)	10 (7.7)	6 (35.3)	1 (5.9)
低アルブミン血症	14 (10.8)	1 (0.8)	5 (29.4)	1 (5.9)
胸水	6 (4.6)	3 (2.3)	0	0
浮腫	6 (4.6)	0	3 (17.6)	0
全身性浮腫	5 (3.8)	4 (3.1)	0	0
性器浮腫	4 (3.1)	2 (1.5)	0	0
顔面浮腫	2 (1.5)	0	0	0
血中アルブミン減少	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0	0	0

Grade分類はCTCAE ver.4.03に準じた。

発現時期

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

	テブミトコ 500mg 群	
	全患者 (n=80) 日本人患者含む	日本人患者 (n=10)
体液貯留関連事象の 発現時期中央値（範囲）	43日（5～797日）	58日（5～208日）

対処方法

本剤投与により副作用が発現した場合には、Gradeにより本剤の用量調節基準が異なるため、P.5の「副作用発現時の本剤の用量調節基準」を参照し、本剤の休薬・減量・中止を判断してください。

末梢性浮腫の機序は不明な点が多く、適切な治療は明らかになっていません。（なお、治験時はフロセミド、副腎皮質ホルモン剤の投与、リンパドレナージ、本剤の減量 / 休薬等による対処法が行われました。）

浮腫の発現部位は脆弱化している可能性があるため、皮膚を保護するためのスキンケアを考慮してください。

4 注意すべき副作用とその対策

肝機能障害

患者への説明

- 治療開始に際し、患者又はその家族に以下の事項を十分に説明してください。
 - ・ 肝機能障害は進行するまで自覚症状があらわれないこともあるため、本剤投与中は定期的な肝機能検査が必要であること
 - ・ 倦怠感や食欲不振などの症状が認められた場合は、すみやかに医療機関の医師・看護師・薬剤師などに連絡すること

投与期間中の経過観察

- ALT、AST、 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実施してください。

主な自覚症状

倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、嘔気・嘔吐、かゆみ など

診断・検査所見

自覚症状がない場合でも、定期的に肝機能検査（ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP、ALP）を実施してください。

薬物服用期間と肝機能障害発現時期との関連を評価し、他の原因の肝機能障害を除外することで診断を確定してください。原因検索のために、消化器専門医又は肝臓専門医と連携してください。

（厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害、令和元年9月改定）

発現状況

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

副作用 (MedDRA 基本語)	テブミトコ 500mg 群			
	全患者 (N=130) 日本人患者含む		日本人患者 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
肝機能障害関連事象	17 (13.1)	6 (4.6)	5 (29.4)	2 (11.8)
ALT 増加	11 (8.5)	4 (3.1)	4 (23.5)	0
AST 増加	10 (7.7)	3 (2.3)	3 (17.6)	0
γ-GTP 増加	5 (3.8)	2 (1.5)	2 (11.8)	2 (11.8)
ALP 増加	4 (3.1)	0	2 (11.8)	0
肝酵素上昇	1 (0.8)	0	1 (5.9)	0
肝機能異常	1 (0.8)	0	0	0
肝細胞損傷	1 (0.8)	0	0	0

Grade分類はCTCAE ver.4.03に準じた。

なお、VISION 試験では、Hy's Lawの生化学的基準* に該当した患者は確認されませんでした。

* Hy's Lawの生化学的基準 (開発段階の薬剤における薬物性肝障害の重症化の評価指標)

- ・トランスアミナーゼ値 (AST、ALT) が基準値上限の3倍超
- ・総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上
- ・ALP値が基準値上限の2倍未満

に該当する患者

発現時期

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

	テブミトコ 500mg 群	
	全患者 (n=17) 日本人患者含む	日本人患者 (n=5)
肝機能障害関連事象の 発現時期中央値 (範囲)	22日 (5～211日)	10日 (5～21日)

対処方法

本剤投与により副作用が発現した場合には、Gradeにより本剤の用量調節基準が異なるため、P.5の「副作用発現時の本剤の用量調節基準」を参照し、本剤の休薬・減量・中止を判断してください。

必要に応じて消化器専門医又は肝臓専門医と連携し、すみやかに適切な治療を行ってください。

(厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害，令和元年9月改定)

4 注意すべき副作用とその対策

腎機能障害

対象患者の選択

- 高齢、腎機能低下、脱水、発熱などが急性腎障害発現の危険因子となるため、このような患者には慎重に投与してください。

(厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害（急性尿細管壊死），平成30年6月改定）

患者への説明

- 治療開始に際し、患者又はその家族に以下の事項を十分に説明してください。
 - ・ 進行するまで自覚症状があらわれないこともあるため、本剤投与中は定期的な腎機能検査が必要であること
 - ・ むくみや尿量減少などの症状が認められた場合は、すみやかに医療機関の医師・看護師・薬剤師などに連絡すること

投与期間中の経過観察

- 血中クレアチニン増加、腎不全、急性腎機能障害などがあらわれることがあるので、投与開始前及び投与中は、定期的に腎機能検査（血液検査と尿検査）を行ってください。

主な自覚症状

むくみ、尿量の減少、倦怠感、食欲不振、吐き気・嘔吐 など

診断・検査所見

定期的に、症状発現の確認、血液検査（血清クレアチニン値の上昇、尿素窒素等）、尿検査（尿量測定等）を行ってください。

48時間以内に血清クレアチニンの0.3mg/dL以上の上昇、血清クレアチニンの基礎値から1.5倍上昇（7日以内）、尿量 0.5mL/kg/時以下が6時間以上持続の中で1つ該当する場合、急性腎障害と診断されます。

(厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害（急性尿細管壊死），平成30年6月改定）

発現状況

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

副作用 (MedDRA 基本語)	テブミトコ 500mg 群			
	全患者 (N=130) 日本人患者含む		日本人患者 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
腎機能障害関連事象	26 (20.0)	2 (1.5)	10 (58.8)	1 (5.9)
血中クレアチニン増加	18 (13.8)	0	9 (52.9)	0
慢性腎臓病	4 (3.1)	1 (0.8)	3 (17.6)	1 (5.9)
腎不全	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
急性腎障害	2 (1.5)	0	1 (5.9)	0
高カリウム血症	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (5.9)	1 (5.9)
低カルシウム血症	1 (0.8)	0	0	0
血中尿素増加	1 (0.8)	0	0	0
腎機能障害	1 (0.8)	0	0	0

Grade分類はCTCAE ver.4.03に準じた。

- ・その他の臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤な腎機能障害の事象が2例に認められ、いずれも急性腎障害 (Grade 2 及び Grade 3) であった。日本人における発現は認められなかった。

発現時期

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

	テブミトコ 500mg 群	
	全患者 (n=26) 日本人患者含む	日本人患者 (n=10)
腎機能障害関連事象の 発現時期中央値 (範囲)	21.5 日 (4～549日)	17.0 日 (4～549日)

対処方法

本剤投与により副作用が発現した場合には、Gradeにより本剤の用量調節基準が異なるため、P.5 の「副作用発現時の本剤の用量調節基準」を参照し、本剤の休薬・減量・中止を判断してください。

必要に応じて腎臓専門医と連携し、補液投与、電解質代謝の維持、利尿薬投与などを検討してください。

(厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性腎障害 (急性尿細管壊死)、平成30年6月改定)

4 注意すべき副作用とその対策

QT間隔延長

対象患者の選択

- 安全性薬理試験において、hERGカリウム電流に対する本薬の阻害作用が認められています。
- 低カリウム血症、徐脈等はQT間隔延長の増悪因子となるので*、患者の既往について確認の上、慎重に投与してください。

* 2011年度合同研究班報告 QT延長症候群（先天性・二次性）とBrugada症候群の診療に関するガイドライン（2012年改訂版）

投与期間中の経過観察

- 心電図QT延長があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、必要に応じて心電図検査を行ってください。

診断・検査所見

投与期間中は、定期的に心電図検査を実施してください。重篤な不整脈の症状 / 兆候を伴うQTc値延長を含め、異常が認められた場合は、循環器内科医等と連携して、すみやかに対応してください。

発現状況

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

副作用 (MedDRA 基本語)	テプミトコ 500mg群			
	全患者 (N=130) 日本人患者含む		日本人患者 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
心電図QT延長	2 (1.5)	0	1 (5.9)	0

Grade分類はCTCAE ver.4.03に準じた。(P.21CTCAE ver.4.0 Grade分類参照)

- ・ VISION試験のコホートAにおいてQTcF値のベースラインからの増加が> 60msであった患者の割合は、5.4% (7/130例) であった。

発現時期

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

	テプミトコ 500mg群	
	全患者 (n=2) 日本人患者含む	日本人患者 (n=1)
QT間隔延長の 発現時期中央値 (範囲)	204.5日 (153 ~ 256日)	256日

対処方法

本剤投与により副作用が発現した場合には、Gradeにより本剤の用量調節基準が異なるため、P.5の「副作用発現時の本剤の用量調節基準」を参照し、本剤の休薬・減量・中止を判断してください。

QT間隔延長に関連する異常が認められた場合には、循環器内科医等と連携して、対応してください。

＜参考＞CTCAE ver.4.0 Grade分類

QT間隔延長の判定基準

有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
心電図 QT補正(QTc) 間隔延長	QTc 450-480ms	QTc 481-500ms	少なくとも 2回の心電図で QTc ≥ 501ms	QTc ≥ 501ms または ベースラインから > 60ms の変化があり、Torsade de pointes、多型性心室 頻拍、重篤な不整脈の徴候 / 症状のいずれかを認める	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0 - JCOG) 一部改変
[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v20.1) 対応 - 2017年9月12日]

5 Q&A

Q 1 妊娠の可能性のある女性患者にテプミトコを投与できますか？

A 1 妊娠の可能性のある女性患者には、本剤投与中及び最終投与後一定期間（約3週間*¹）は、適切な避妊法を用いるよう指導してください。

本剤を用いた生殖発生毒性試験（ウサギにおける胚・胎児発生）において、用量依存的な胎児の骨格異常の頻度増加がみられています。また、本剤の臨床試験において、妊婦に対する使用経験がなく、安全性は確立していません。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してください。

Q 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テプミトコを投与できますか？

A 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*²）はバリア法（コンドーム）を用いるよう指導してください。

*1 本剤の血中半減期（約30時間）を考慮し、ウサギを用いた試験での無毒性量のレベル（ヒト曝露量（AUC）比0.0001）に血中濃度が低下するのに要する期間として算出

*2 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

1 適正使用に関するお願い

2 効能又は効果、用法及び用量

3 対象患者の選択

4 注意すべき副作用とその対策

5 Q & A

6 副作用発現状況

6 副作用発現状況

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

- 安全性評価対象の患者130例中、副作用の発現頻度は84.6% (110/130例) で、主な副作用は、末梢性浮腫70例 (53.8%)、悪心31例 (23.8%)、及び下痢27例 (20.8%) でした。
- 重篤な副作用は15例 (11.5%) に認められ、その内訳は、全身性浮腫4例 (3.1%)、末梢性浮腫3例 (2.3%)、無力症及び胸水各2例 (1.5%)、悪心、粘膜炎症、過敏症、ALT増加、AST増加、浮動性めまい、急性呼吸不全、呼吸困難、間質性肺疾患及び斑状丘疹状皮疹各1例 (0.8%) でした。そのうち、死亡に至った副作用は急性呼吸不全及び呼吸困難を認めた1例でした。
- 投与中止に至った副作用は11例 (8.5%) で、末梢性浮腫5例 (3.8%)、性器浮腫2例 (1.5%)、下痢、悪心、粘膜の炎症、急性呼吸不全、呼吸困難、間質性肺疾患、肺障害及び肺臓炎各1例 (0.8%) でした。

副作用発現状況 (全Gradeの発現率1%以上)

副作用 器官別大分類 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)

副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=130)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
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)

副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=130)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
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
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)
性器浮腫	4 (3.1)	2 (1.5)

副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=130)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
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）。

6 副作用発現状況

国際共同第Ⅱ相試験 (MS200095-0022、VISION試験 コホートA) の日本人患者における副作用

- 安全性評価対象の日本人患者17例中、副作用の発現頻度は88.2% (15/17例) で、主な副作用は、血中クレアチニン増加9例 (52.9%)、末梢性浮腫及び下痢各6例 (35.3%) でした。
- 重篤な副作用は間質性肺疾患1例 (5.9%) でした。そのうち、死亡に至った副作用は認められませんでした。
- 投与中止に至った副作用は3例 (17.6%) で、間質性肺疾患、肺障害、下痢及び悪心各1例 (5.9%) でした。

副作用発現状況

副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
副作用発現例数	15 (88.2)	8 (47.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	0
血小板減少症	1 (5.9)	0
胃腸障害	7 (41.2)	1 (5.9)
下痢	6 (35.3)	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)	0
腹痛	1 (5.9)	0
上腹部痛	1 (5.9)	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	11 (64.7)	1 (5.9)
末梢性浮腫	6 (35.3)	1 (5.9)
浮腫	3 (17.6)	0
疲労	1 (5.9)	0
発熱	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	1 (5.9)	0
上気道感染	1 (5.9)	0
臨床検査	13 (76.5)	3 (17.6)
血中クレアチニン増加	9 (52.9)	0
アミラーゼ増加	5 (29.4)	1 (5.9)


副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	4 (23.5)	0
リパーゼ増加	3 (17.6)	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	3 (17.6)	0
血中アルカリホスファ ターゼ増加	2 (11.8)	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2 (11.8)	2 (11.8)
心電図QT延長	1 (5.9)	0
肝酵素上昇	1 (5.9)	0
好中球数減少	1 (5.9)	0
総蛋白減少	1 (5.9)	0
白血球数減少	1 (5.9)	0
代謝および栄養障害	5 (29.4)	3 (17.6)
低アルブミン血症	5 (29.4)	1 (5.9)
食欲減退	1 (5.9)	1 (5.9)
高カリウム血症	1 (5.9)	1 (5.9)

副作用 器官別大分類 基本語	テプミトコ 500mg 群 (N=17)	
	全Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
筋骨格系および 結合組織障害	1 (5.9)	0
筋肉痛	1 (5.9)	0
腱炎	1 (5.9)	0
神経系障害	4 (23.5)	0
味覚異常	3 (17.6)	0
末梢性感覚ニューロパ チー	2 (11.8)	0
感覚鈍麻	1 (5.9)	0
腎および尿路障害	4 (23.5)	1 (5.9)
慢性腎臓病	3 (17.6)	1 (5.9)
急性腎障害	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	3 (17.6)	0
間質性肺疾患	2 (11.8)	0
肺障害	1 (5.9)	0
肺臓炎	1 (5.9)	0
皮膚および 皮下組織障害	8 (47.1)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (11.8)	0
そう痒症	2 (11.8)	0
脱毛症	1 (5.9)	0
皮膚乾燥	1 (5.9)	0
手皮膚炎	1 (5.9)	0
爪変色	1 (5.9)	0
皮膚色素過剰	1 (5.9)	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）。

テプミトコ錠250mg

テポチニブ塩酸塩水和物錠 劇薬 処方箋医薬品^{注)}

TEPMETKO[®]
tepotinib

注) 注意 – 医師等の処方箋により使用すること

製品名	和名	テプミトコ錠 250mg	日本標準商品分類番号	874291	販売開始年月	2020年6月
	洋名	TEPMETKO [®] Tablets 250mg	承認番号	30200AMX00435000	国際誕生年月	2020年3月(日本)
一般名	和名	テポチニブ塩酸塩水和物	承認年月	2020年3月	再審査期間満了年月	2030年3月(10年)
	洋名	Tepotinib Hydrochloride Hydrate	薬価基準収載年月	2020年5月		

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]



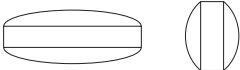

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	テプミトコ錠 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、クロスボイドン、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

3.2 製剤の性状

販売名	テプミトコ錠 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
識別コード	 TEPMETKO [®] 250

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
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>
6. 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。
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。

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]
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]
- 9.3 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]
- 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¹⁾。[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]
- 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。
10. 相互作用
- 本剤は P 糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。
- 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 タ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。

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。
- 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

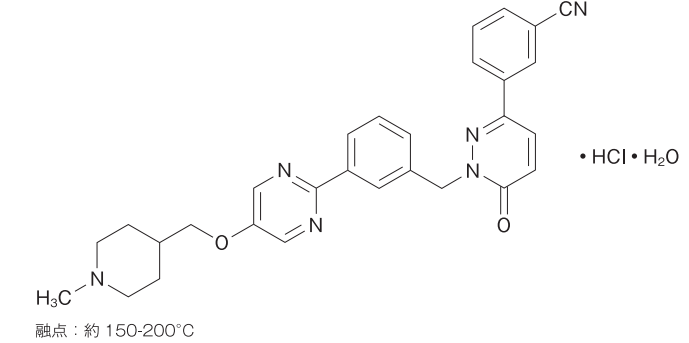
- あらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 肝機能障害**（13.1%）
AST、ALT、γ-GTP、ALPの上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2 参照]
- 11.1.4 腎機能障害**（20.0%）
血中クレアチニン増加（13.8%）、腎不全（2.3%）、急性腎障害（1.5%）等の腎機能障害があらわれることがある。[8.3 参照]
- 11.2 その他の副作用**

	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、さ瘡様皮膚炎、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

- 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。
- 15. その他の注意**
- 15.2 非臨床試験に基づく情報**
イス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。

●その他の詳細につきましては、電子添文をご参照ください。電子添文の改訂に十分にご留意ください。

- 19. 有効成分に関する理化学的知見**
一般的名称：テボチニブ塩酸塩水和物（Tepotinib Hydrochloride Hydrate）
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
分子式：C₂₉H₂₈N₆O₂・HCl・H₂O
分子量：547.05
性状：本品は白色の粉末である。
化学構造式：



- * 21. 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。
- 22. 包装**
10錠 [10錠 (PTP) × 1]

** 2025年1月改訂 (第6版)
* 2024年12月改訂 (第5版)

監修：東京都立駒込病院 臨床研究・治験センター 部長 加藤 晃史 先生
(50音順) 近畿大学医学部 内科学腫瘍内科部門 主任教授 中川 和彦 先生

製造販売元

メルクバイオフーマ株式会社

東京都港区麻布台一丁目 3 番 1 号

[資料請求先] メディカル・インフォメーション
(TEL) 0120-870-088