

審議結果報告書

令和 2 年 3 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] テプミトコ錠250 mg
[一 般 名] テポチニブ塩酸塩水和物
[申 請 者 名] メルクバイオファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年11月12日

[審 議 結 果]

令和 2 年 2 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

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。
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。

審査報告書

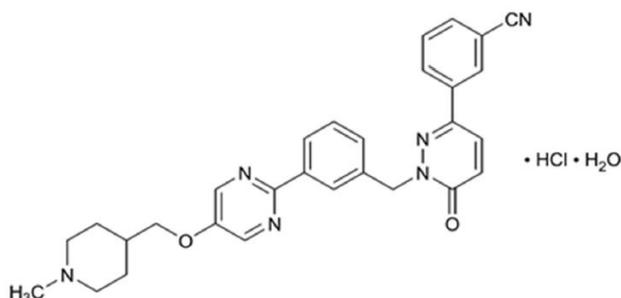
令和2年2月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] テプミトコ錠 250 mg
[一般名] テポチニブ塩酸塩水和物
[申請者] メルクバイオファーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年11月12日¹⁾
[剤形・含量] 1錠中にテポチニブ塩酸塩水和物 250 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： C₂₉H₂₈N₆O₂ · HCl · H₂O

分子量： 547.05

化学名：

(日本名) 3-{1-[(3-{5-[(1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ]ピリミジン-2-イル}フェニル)メチル]-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イル}ベンズニトリル 一塩酸塩一水和物

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

- [特記事項] 先駆け審査指定医薬品 (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)
希少疾病用医薬品 (指定番号：(31 薬) 第 449 号、令和元年 11 月 19 日付け薬生薬審発 1119 第 1 号)

¹⁾ 250 mg 製剤に加えて 100 mg 製剤についても承認申請が行われたものの、100 mg 製剤の承認申請は取り下げることとされた。

[審査担当部] 新薬審査第五部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、間質性肺疾患、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害及び QT 間隔延長について、さらに検討が必要と考える。

[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 500 mg 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。

[承認条件]

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。
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。

審査報告(1)

令和2年1月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販売名]	テブミトコ錠 100 mg、同錠 250 mg
[一般名]	テポチニブ塩酸塩水和物
[申請者]	メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日]	令和元年11月12日
[剤形・含量]	1錠中にテポチニブ塩酸塩水和物 100 mg 又は 250 mg を含有する錠剤
[申請時の効能・効果]	<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
[申請時の用法・用量]	通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回 500 mg 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。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	31
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	57
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	57

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

受容体型チロシンキナーゼである MET をコードする遺伝子の mRNA のスプライシング異常に起因するエクソン 14 のスキッピング変異により産生される MET の変異タンパクは、タンパク分解が阻害されること等により、下流のシグナル伝達経路をリガンド非依存的に活性化し、細胞増殖の亢進等を引き起こすと考えられている (J Natl Cancer Inst 2017; 109: 1-12 等)。当該変異タンパクは、発癌等における主要な原因の一つであり、腫瘍細胞の増殖・生存や正常細胞の腫瘍化に寄与していることが報告されている (Cancer Res 2017; 77: 4498-505 等)。

本薬は、ドイツ Merck KGaA 社により創製された、MET のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物であり、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、METex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

1.2 開発の経緯等

海外において、Merck KGaA 社及び米国 EMD Serono 社により、20██年██月から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (01 試験) が実施された。その後、Merck KGaA 社、EMD Serono 社及び申請者により、20██年██月から METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした国際共同第 II 相試験 (VISION 試験) が実施された。

なお、2019 年 11 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により、20██年██月から進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (03 試験) が実施された。また、20██年██月から VISION 試験への患者登録が開始された。

今般、VISION 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、本薬は、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 (III B/IV 期) 非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として先駆け審査指定制度の対象品目 (指定番号: 先駆け審査 (30 薬) 第 4 号) に、2019 年 11 月に「MET 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品 (指定番号: (31 薬) 第 449 号) にそれぞれ指定されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、吸湿性、酸解離定数、分配係数及び粒子径について検討されている。原薬には、3 種類の結晶形 (██████型、██████型及び██████型) が認められているものの、実生産における製造方法では██████型が得られること及び安定性試験において██████型は変化しないことが確認されている。

原薬の化学構造は、NMR (¹H-及び¹³C-NMR)、質量スペクトル、IR、紫外可視吸収スペクトル、単結晶 X 線構造解析、██████、水分含量及び元素分析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント等に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED]の[REDACTED]工程及び[REDACTED]の[REDACTED]工程が設定されている。

また、重要中間体として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（[REDACTED]の[REDACTED]、IR 及び粉末 X 線回折）、純度試験（有機不純物（LC）及び[REDACTED]（[REDACTED]））、水分含量、強熱残分、微生物限度、[REDACTED]及び定量法（LC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：	25℃	60%RH	[REDACTED] ポリエチレン袋（二重）	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	+ [REDACTED] ポリエチレン製ドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の[REDACTED]ポリエチレン袋に入れ、これを[REDACTED]ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、[REDACTED]カ月と設定された。なお、長期保存試験は[REDACTED]カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 100 又は 250 mg を含有する即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、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、軽質無水ケイ酸及びオパドライ II イエロー [REDACTED] (100 mg 錠) 又はオパドライ II ピンク [REDACTED] (250 mg 錠) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、第一混合、[REDACTED]、第二混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 3)。

- CQA の特定。
- 品質リスクアセスメント及び品質特性に対する影響に係る実験結果に基づく CPP の特定及び製造工程パラメータの許容範囲の検討。

表 3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]、[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
製剤均一性	[REDACTED]、規格及び試験方法
溶出性	[REDACTED]、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED] 重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程において工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (LC 及び紫外吸収スペクトル)、純度試験 (分解生成物 (LC))、製剤均一性 (質量偏差試験)、溶出性 (紫外可視吸光度測定法) 及び定量法 (LC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 4 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

含量	試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
100 mg	長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	25℃	60%RH	PTP () ()	12 カ月
	加速試験		40℃	75%RH		
250 mg	長期保存試験		25℃	60%RH	() 及びアルミニウム箔)	
	加速試験		40℃	75%RH		

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP ()
()及びアルミニウム箔) に包装して室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 12 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、特に記載のない限り、本薬及び本薬の代謝物の投与量並びに濃度は、塩酸塩水和物量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 MET に対する本薬の結合部位 (CTD 4.2.1.1.1)

MET に対する本薬の結合部位が、MET 及び本薬の共結晶を用いた X 線結晶構造解析により検討された。その結果、本薬は MET の ATP 結合部位に対して結合することが確認された。

3.1.2 各種キナーゼのリン酸化に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.2, 4.2.1.1.5, 4.2.1.1.6, 4.2.1.1.7, 4.2.1.1.27)

MET (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値 (n=2、個別値) は 1.7 及び 1.8 nmol/L であった。

305 種類のキナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 0.1 μmol/L の阻害率²⁾ が 50%以上であったキナーゼは、MET、MET^{M1250T} 及び MET^{Y1230H} であり、その阻害率は表 5 のとおりであった。

表 5 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害率

キナーゼ	阻害率 (%) (個別値)	
	本薬 0.1 μmol/L	本薬 1 μmol/L
MET	100、99	100、100
MET ^{M1250T} *1	99、99	>100、>100
MET ^{Y1230H} *2	53、54	96、96

n=2、*1：1,250 番目のメチオニンがスレオニンに置換、*2：1,230 番目のチロシンがヒスチジンに置換

399 種類のキナーゼ (組換えタンパク) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、³³P 標識した ATP の基質への取込み量を指標に検討された。その結果、本薬 1 μmol/L の阻害率¹⁾ が 50%以上であったキナーゼは、MET、IRAK1、IRAK4、TRKC、MET^{F1200I}、MET^{M1250T}、MET^{P991S}、MET^{T992I}、MET^{T1173I}、MET^{V1092I} 及び MET^{Y1235D} であり、その阻害率は表 6 のとおりであった。

²⁾ 阻害率 (%) = 100 - { (本薬群の平均値) - (無処置群の平均値) } / { (対照 (DMSO) 群の平均値) - (無処置の平均値) } × 100。

表6 各種キナーゼのリン酸化に対する本薬の阻害率

キナーゼ	阻害率 (%)	キナーゼ	阻害率 (%)	キナーゼ	阻害率 (%)
MET	99.7	MET ^{F1200I} *1	72.4	MET ^{T1173I} *4	91.5
IRAK1	56.6	MET ^{M1250T}	86.0	MET ^{V1092I} *5	90.1
IRAK4	76.5	MET ^{P991S} *2	71.9	MET ^{V1235D} *6	99.9
TRKC	90.8	MET ^{T992I} *3	84.2		

n=1、*1：1,200 番目のフェニルアラニンがイソロイシンに置換、*2：991 番目のプロリンがセリンに置換、*3：992 番目のスレオニンがイソロイシンに置換、*4：1,173 番目のスレオニンがイソロイシンに置換、*5：1,092 番目のバリンがイソロイシンに置換、*6：1,235 番目のチロシンがアスパラギン酸に置換

ヒト NSCLC 由来 A549 及び EBC-1 細胞株並びにヒト胃癌由来 GTL-16 及び Hs746T 細胞株を用いて、MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、A549、EBC-1、GTL-16 及び Hs746T 細胞株に対する本薬の IC₅₀ 値は、表7のとおりであった。

表7 各種細胞株における MET のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	由来	n	IC ₅₀ 値 (nmol/L)
A549	NSCLC	3	5.4±0.15
EBC-1		4	1.1±0.38
GTL-16	胃癌	2	3.3, 2.5
Hs746T		4	2.1±0.098

幾何平均値±標準偏差、n=2 の場合は個別値

本薬の主要代謝物である MSC2571109A について、A549 細胞株を用いて、MET のリン酸化に対する阻害作用が、ELISA 法により検討された。その結果、MSC2571109A の IC₅₀ 値 (n=2) は 13 及び 26 nmol/L であった。

3.1.3 MET シグナル伝達に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.7)

EBC-1、GTL-16 及び Hs746T 細胞株を用いて、MET 及び MET の下流シグナル分子 (GAB1、AKT 及び ERK1/2) のリン酸化に対する本薬の阻害作用が、ウェスタンブロット法により検討された。その結果、本薬の IC₅₀ 値は、表8のとおりであった。

表8 MET 及びその下流シグナル分子のリン酸化に対する本薬の阻害作用

細胞株	IC ₅₀ 値 (nmol/L)			
	MET	GAB1	AKT	ERK1/2
EBC-1	9.2	3.4	1.6	0.75
GTL-16	4.8	1.9	—	—
Hs746T	1.0	0.40	0.042	0.018

n=1、—：算出できず

3.1.4 悪性腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

3.1.4.1 *in vivo*

3.1.4.1.1 NSCLC 由来細胞株 (CTD 4.2.1.1.9)

METex14 スキッピング変異を有するヒト NSCLC 由来 H596 細胞株を皮下移植した SCID マウス (10 例/群) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100~150 mm³ に達した時点 (第0日) から本薬 100 mg/kg が QD で 23 日間経口投与された。その結果、第23日目における T/C 値³⁾ は

³⁾ T/C (%) = { (本薬群の投与終了時の平均腫瘍体積 - 本薬群の投与開始時の平均腫瘍体積) / (対照群の投与終了時の平均腫瘍体積 - 対照群の投与開始時の平均腫瘍体積) } × 100。

30%であり、対照（20%ポリエチレングリコール 15 ヒドロキシステラート含有酢酸ナトリウム緩衝液）群と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（図1）。

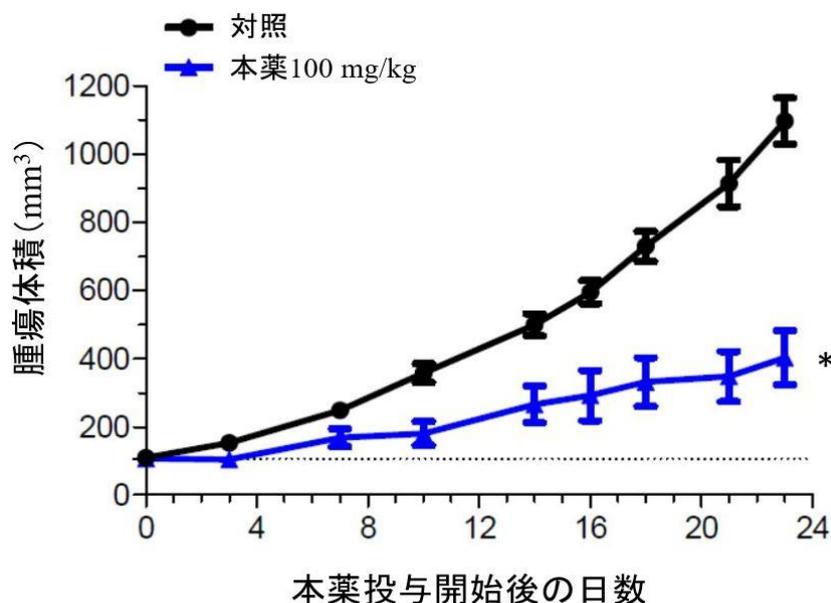


図1 H596細胞株を皮下移植したSCIDマウスにおける本薬の腫瘍増殖抑制作用
n=10、平均値±標準誤差、*：対照群に対して $p \leq 0.05$ （Mann-Whitney検定）

3.1.4.1.2 NSCLC以外の悪性腫瘍由来細胞株（CTD 4.2.1.1.10）

METex14スキッピング変異及びMET遺伝子増幅を有するHs746T細胞株を皮下移植したヌードマウス（10例/群）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。腫瘍体積が 100 mm^3 に達した時点（第0日）から本薬（遊離塩基）3又は6 mg/kgがQDで14日間経口投与された。その結果、第14日目において、本薬（遊離塩基）3及び6 mg/kg群でそれぞれ5/10例及び10/10例に腫瘍の完全退縮⁴⁾が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 創傷治癒に及ぼす影響（CTD 4.2.1.2.1）

マウス（10例/群）を用いて、皮膚（5 mm）の全層切開した後、本薬25及び50 mg/kgがQDで3及び10日間経口投与され、皮膚の創傷治癒に及ぼす影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系に及ぼす影響（CTD 4.2.1.3.15）

ラット（10例/群）に本薬25、75又は200 mg/kgが単回経口投与され、一般状態及び行動に対する本薬の影響が、機能観察総合評価法により検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.2 心血管系に及ぼす影響

⁴⁾ 視認可能及び触知可能な腫瘍がないと定義された。

3.3.2.1 hERG カリウム電流に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.7, 4.2.1.3.17)

hERGを導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対する本薬0.2、1、3及び10 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬0.2、1、3及び10 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率は、それぞれ15.7±0.8、42.3±4.3、73.3±1.4及び92.7±0.6% (平均値±標準偏差、n=3) であり、IC₅₀値は1.2 µmol/Lであった。また、対照 (0.3%DMSO含有HEPES緩衝生理食塩水⁵⁾) 群と比較して、すべての本薬群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (p<0.05、Dunnettの多重比較検定)。

hERGを導入したHEK293細胞株を用いて、hERGカリウム電流に対するMSC2571109A 0.1、0.3、1、3及び10 µmol/Lの影響が検討された。その結果、MSC2571109A 0.1、0.3、1、3及び10 µmol/LによるhERGカリウム電流の阻害率は、それぞれ5.3±4.7、4.5±1.9、14.6±8.5、18.5±10.8及び24.9±8.9% (平均値±標準偏差、n=3又は4) であった。また、対照 (0.1又は0.5%DMSO含有細胞外緩衝液⁶⁾) 群と比較して、本薬10 µmol/L群で統計学的に有意な阻害作用が認められた (p<0.05、Dunnettの多重比較検定)。

3.3.2.2 心筋イオンチャンネルに及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.9, 4.2.1.3.18)

心筋イオンチャンネル (hKCNQ1/hminK、hKv1.5、hNav1.5、hHCN4、hKv4.3/hKChIP2、hCav1.2及びhKir2.1) に対する本薬 (遊離塩基) 3及び10 µmol/L並びにMSC2571109A 10及び30 µmol/Lの影響が検討された。その結果、本薬 (遊離塩基) 及びMSC2571109Aの阻害率が50%以上であった心筋イオンチャンネルはなかった。

3.3.2.3 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.12)

イヌ (5例/群) に本薬30又は70 mg/kgが単回経口投与され、血圧 (収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧)、心拍数及び心電図 (QT間隔、RR間隔及びQTc間隔) に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.3.3 呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.14)

ラット (8例/群) に本薬25、75又は200 mg/kgが単回経口投与され、呼吸数、呼吸量、1回換気量等に対する本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬理に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。なお、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たことについては、本薬の有効性及び安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で「7.R.3.7 その他」の項に記載する。

3.R.1 本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、本薬の作用機序及びMETex14スキッピング変異を有するNSCLCに対する有効性について

⁵⁾ 137 mmol/L 塩化ナトリウム、4.0 mmol/L 塩化カリウム、1.8 mmol/L 塩化カルシウム、1 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES 及び 10 mmol/L グルコース。

⁶⁾ 140 mmol/L 塩化ナトリウム、2.5 mmol/L 塩化カリウム、2 mmol/L 塩化カルシウム、2 mmol/L 塩化マグネシウム、10 mmol/L HEPES、10 mmol/L グルコース及び 19 mmol/L スクロース。

て、以下のように説明している。

MET 遺伝子のエクソン 14 は、*MET* のユビキチン化 (*MET* のタンパク分解) に関わる重要な部位がコードされており (J Natl Cancer Inst 2017; 109: 1-12)、エクソン 14 のスキッピング変異 (*MET*ex14 スキッピング変異) が生じると、*MET* のタンパク分解が阻害されること等により、*MET* の変異タンパクが細胞内に蓄積し、下流のシグナル伝達経路がリガンド非依存的に活性化され、細胞増殖の亢進等が引き起こされると考えられる (J Natl Cancer Inst 2017; 109: 1-12 等)。また、下記の点等を考慮すると、*MET*ex14 スキッピング変異は、腫瘍細胞の増殖の本体 (oncogene driver) であることが示唆されている。

- *MET*ex14 スキッピング変異は、*MET* を介したシグナル伝達経路を亢進させることに加えて、当該変異と癌抑制遺伝子である *p53* 遺伝子の欠損によって肺腺癌を生じること等から、*MET*ex14 スキッピング変異は腫瘍細胞の生存・増殖に大きく寄与すると考えられていること (Cancer Res 2017; 77: 4498-505 等)。

MET の ATP 結合ドメインに結合する低分子化合物である本薬 (3.1.1 参照) は、*MET* 等のリン酸化を阻害し (3.1.2 参照)、下流のシグナル伝達分子 (AKT、ERK1/2 等) のリン酸化を阻害し (3.1.3 参照)、また、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して腫瘍増殖抑制作用を示した (3.1.4.1.1 参照)。

以上より、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

動物における本薬の PK は、ラット等において検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物由来の生体試料を用いて行われた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

雌雄ラットに本薬 3 mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 6 mg/kg を単回経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 9)。本薬を経口投与した際の BA は、雄及び雌でそれぞれ 21.4 及び 55.3%であった。 C_{max} 及び AUC_{last} は、雄と比較して雌で高値を示した。

表 9 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、単回静脈内又は経口投与)

投与量 (投与経路)	n	C_{max} (ng/mL)		t_{max}^* (h)		AUC_{last} (ng·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌
3 mg/kg (静脈内)	3	198 (13.4)	249 (9.12)	0.100 (0.100, 0.100)	0.100 (0.100, 0.100)	276 (14.2)	579 (14.5)
6 mg/kg (経口)	3	21.8 (25.5)	66.0 (19.0)	4.00 (4.00, 8.00)	4.00 (4.00, 4.00)	121 (22.0)	637 (13.9)

平均値 (変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

4.1.2 反復投与

雌雄ラットに、本薬 3、10、30 又は 90 mg/kg を QD で 4 週間反復経口投与し、血漿中本薬濃度が検討された (表 10)。 C_{max} 及び AUC_{24h} は、雄と比較して雌で高値を示した。投与 28 日目における C_{max} 及び AUC_{24h} は、投与 1 日目と比較して高値を示した。

表 10 本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、4 週間反復経口投与)

測定日 (日)	投与量 (mg/kg)	n	C _{max} (ng/mL)		t _{max} [*] (h)		AUC _{24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
1	3	3	12.0 ±4.86	15.0 ±4.28	3 (3, 3)	3 (1, 6)	122 ±24.9	131 ±40.6
	10	3	48.0 ±2.04	101 ±19.9	3 (3, 3)	3 (3, 3)	358 ±6.04	725 ±185
	30	3	132 ±37.14	214 ±52.0	3 (3, 3)	3 (3, 3)	987 ±165	1,650 ±172
	90	3	252 ±33.75	421 ±41.1	3 (3, 3)	3 (3, 6)	2,130 ±118	5,970 ±1,270
28	3	3	17.7 ±4.96	27.9 ±2.39	6 (3, 6)	1 (1, 1)	158 ±36.8	223 ±64.9
	10	3	53.8 ±5.98	114 ±45.9	3 (3, 6)	6 (6, 6)	468 ±173	1,010 ±201
	30	3	184 ±87.71	394 ±61.26	3 (3, 3)	6 (3, 6)	1,600 ±576	3,320 ±308
	90	3	459 ±22.27	834 ±46.99	6 (3, 6)	6 (6, 6)	5,130 ±131	11,100 ±2,770

平均値±標準偏差、*：中央値（範囲）

ラットを用いた単回投与試験（4.1.1 参照）及び上記の反復投与試験において、C_{max} 及び AUC に性差が認められた理由について、本薬は代謝により消失すること（4.3.1 参照）を考慮すると、ラットにおいて発現する CYP 分子種の性差（Mol Pharmacol 2009; 76: 215-28 等）等が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

4.1.3 *in vitro* における膜透過性

ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株を用いて、本薬の膜透過性が検討された。その結果、¹⁴C 標識体 100 μmol/L の P_{appA→B} は、トランスポーターに対する非特異的阻害剤⁷⁾ の存在下で 157 nm/秒であった。当該結果に加えて、高膜透過性のメトプロロール 10 μmol/L の P_{appA→B} は 321 nm/秒であったことを考慮すると、本薬の膜透過性は中程度と考える、と申請者は説明している。

4.2 分布

4.2.1 組織分布

雌雄アルビノラット及び雄性有色ラットに ¹⁴C 標識体 4 mg/kg を単回経口投与し、放射能の組織分布が検討された。

雄性アルビノラットにおいて、放射能は広範な組織に分布し、大部分の組織において組織中放射能濃度は投与 6 時間後までに最高値を示した。小腸管壁、胃壁、肝臓、大腸管壁、腎臓、肺、リンパ節、膵臓及び脾臓における組織中放射能の AUC_{last}（それぞれ 114,000、53,700、48,900、28,400、28,400、23,800、21,500、12,900 及び 12,900 ng Eq·h/g）は、血漿中放射能の AUC_{last}（80 ng Eq·h/g）と比較して特に高値を示した（5.2 参照）。アルビノラットにおける放射能の組織分布に明確な性差は認められなかった。雄性有色ラットにおける放射能の組織分布は、眼を除き、雄性アルビノラットと同様であった。眼における組織中放射能濃度は、雄性アルビノラットでは投与 48 時間後に定量下限値未満となった一方、雄性有色ラットでは投与 96 時間後に 1,370 ng Eq/g であった。以上より、本薬及び本薬の代謝物はメラニンに結合することが示唆された、と申請者は説明している。

⁷⁾ PSC833（1 μmol/L）、Ko143（1 μmol/L）及びシクロスポリン A（20 μmol/L）を含有する。

4.2.2 血漿タンパク結合

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿と ^{14}C 標識体 ($0.3\sim 10\ \mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートし、平衡透析法により、本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける本薬の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ $2.7\sim 2.9$ 、 $4.0\sim 4.2$ 、 $4.2\sim 4.5$ 及び $6.3\sim 6.5\%$ であった。一方、サル及びヒトにおける本薬の血漿タンパク非結合形分率は、濃度の増加に伴い増加する傾向が認められ、検討された濃度範囲で $4.4\sim 6.2$ 及び $1.6\sim 3.4\%$ であった。サル及びヒトにおいて本薬の血漿タンパク非結合形分率が濃度依存的に増加した理由について、マウス、ラット、ウサギ及びイヌと比較して、サル及びヒトで本薬の血漿タンパク結合に対する $\alpha 1$ -酸性糖タンパクの寄与が大きいことに起因した可能性がある、と申請者は説明している。

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿と MSC2571109A ($0.2\sim 10\ \mu\text{mol/L}$) を 37°C で 3 時間インキュベートし、平衡透析法により、MSC2571109A の血漿タンパク結合が検討された。その結果、マウス、ラット、イヌ及びヒトにおける MSC2571109A の血漿タンパク非結合形分率は、検討された濃度範囲で概ね一定であり、それぞれ $1.2\sim 1.3$ 、 $0.88\sim 1.3$ 、 $2.4\sim 2.5$ 及び $1.1\sim 1.2\%$ であった。

ヒト血清アルブミン ($600\ \mu\text{mol/L}$)、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパク ($20\ \mu\text{mol/L}$)、ヒトセルロプラスミン ($3\ \mu\text{mol/L}$)、ヒト補体 C4 ($2\ \mu\text{mol/L}$) 又はヒトトランスフェリン ($38\ \mu\text{mol/L}$) と ^{14}C 標識体 ($1\ \mu\text{mol/L}$) を 37°C で 1 時間インキュベートし、平衡透析法を用いて上記の血漿タンパクに対する本薬の結合が検討された。その結果、上記の各血漿タンパクに対する本薬の非結合形分率⁸⁾ は、それぞれ $6.5\sim 8.2$ 、 $17\sim 25$ 、 84 、 75 及び 74% であった。以上より、ヒト血漿中において、本薬は主に血清アルブミン及び $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに結合すると考える、と申請者は説明している。

4.2.3 血球移行性

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血液と ^{14}C 標識体 ($0.1\sim 1\ \mu\text{mol/L}$) を 37°C で 10 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、血球/血漿間の放射活性比は、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおいて、検討された濃度範囲でそれぞれ $1.9\sim 2.1$ 、 $2.1\sim 2.2$ 、 $2.5\sim 2.6$ 、 2.5 、 $1.9\sim 2.2$ 及び $0.6\sim 1.0$ であった。以上より、ヒトにおいて、本薬は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

ヒトの血液と MSC2571109A ($0.2\sim 2\ \mu\text{mol/L}$) を 37°C で 15 分間インキュベートし、MSC2571109A の血球移行性が検討された。その結果、血液/血漿中濃度比は、検討された濃度範囲で $0.75\sim 0.78$ であった。以上より、ヒトにおいて、MSC2571109A は主に血漿に分布すると考える、と申請者は説明している。

4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性については検討されていない。申請者は、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の骨格異常等の毒性が認められていること (5.5 参照) から、本薬が胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性がある旨を説明している。

4.3 代謝

⁸⁾ ヒト血清アルブミン及びヒト $\alpha 1$ -酸性糖タンパクに対する非結合形分率に関する検討は 2 回実施されたため、範囲を記載。

4.3.1 *in vitro*

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞と ^{14}C 標識体 ($0.8\sim 1.5\ \mu\text{mol/L}$ ⁹⁾) を 37°C で 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物が検討された。その結果、いずれの動物種及びヒトにおいても M508 (N-酸化体) が検出された。その他に、ヒトにおいて M668 (グルクロン酸抱合体) が検出された。

申請者は、ヒトにおいて本薬の代謝に関与する酵素について、以下のように説明している。

遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) と ^{14}C 標識体 ($10\ \mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下において 37°C で 1 時間インキュベートし、本薬の代謝に関与する CYP 分子種が検討された。その結果、本薬の残存率は、CYP2C8 及び 3A4 存在下でそれぞれ最大 87.1 及び 77.3% に低下した。なお、検討された他の CYP 分子種の存在下における本薬の残存率は 100% であった。

以上の結果等から、本薬の代謝には CYP3A4 及び 2C8 が関与すると考える。ただし、本薬の代謝における CYP3A4 及び 2C8 の寄与は限定的であり、CYP3A 又は 2C8 の阻害剤又は誘導剤との併用投与が本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

4.3.2 *in vivo*

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 $50\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与し、本薬の血漿、尿及び糞中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 投与 10 時間後の血漿中には、主に未変化体及び M508 が認められた (①雄性及び②雌性ラットにおける血漿中の総放射能に対する割合は、それぞれ①60 及び 40%、並びに②66 及び 35%)。
- 投与 24 時間後までの尿中には、主に未変化体及び M508 が認められた (①雄性及び②雌性ラットにおける投与放射能に対する割合は、それぞれ①2 及び 2%、並びに②6 及び 4%)。
- 投与 48 時間後までの糞中には、主に未変化体が認められた (雄性及び雌性ラットにおける投与放射能に対する割合は、それぞれ 85 及び 77%)。

4.4 排泄

4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄

申請者は、以下の検討結果等から、本薬及び本薬の代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为る旨を説明している。

- 胆管カニューレ未施術の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 $4\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与した際の投与 120 時間後までの①雄性及び②雌性ラットにおける放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ①2.06 及び 96.8%、並びに②7.33 及び 89.8% であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雌雄ラットに ^{14}C 標識体 $4\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与した際の投与 24 時間後までの①雄性及び②雌性ラットにおける放射能の尿、糞及び胆汁中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ①1.54、58.2 及び 23.0%、並びに②5.34、36.5 及び 32.6% であった。

4.4.2 乳汁中排泄

⁹⁾ マウス及びラットでは $0.8\ \mu\text{mol/L}$ 、イヌ及びサルでは $1.2\ \mu\text{mol/L}$ 、ウサギ及びヒトではそれぞれ 0.9 及び $1.5\ \mu\text{mol/L}$ で検討された。

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、本薬の物理化学的性質（分子量（遊離塩基）：492.58、極性表面積：94.7 Å²、logP 値：4.6 及び logD 値：2.3）等を考慮すると、本薬は乳汁中に排泄される可能性がある旨を説明している。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害

申請者は、本薬及び MSC2571109A による代謝酵素の阻害を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

本薬を申請用法・用量で投与した際の①本薬及び MSC2571109A の C_{max,ss}（それぞれ 7.17¹⁰⁾ 及び 2.05 μmol/L¹¹⁾）及び②消化管における本薬濃度の推定値（最大 4,060 μmol/L）に加えて、③下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1、並びに UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17 の阻害、MSC2571109A による CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A、並びに UGT1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による消化管に存在する CYP3A の阻害、MSC2571109A による UGT1A1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.03～49.5 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 又は 3A）の基質¹²⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP2C8、2C9、2C19 及び 3A の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 16、27、30 及び 25¹³⁾ μmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。また、いずれの CYP 分子種の基質の代謝に対しても、本薬は明確な時間依存的阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと MSC2571109A（0.02～15 μmol/L）を CYP 分子種（1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 又は 3A）の基質¹⁴⁾ 及び NADPH 存在下でインキュベートし、各 CYP 分子種に対する MSC2571109A の阻害作用が検討された。その結果、MSC2571109A は CYP2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 8.8 μmol/L であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、MSC2571109A は明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト肝ミクロソームと本薬（0.015～15 μmol/L）又は MSC2571109A（0.008～15 μmol/L¹⁵⁾）を UGT 分子種（1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 又は 2B17）の基質¹⁶⁾ 及び UDPGA 存在下でイン

¹⁰⁾ 海外第 I 相試験（01 試験）において、本薬 500 mg を QD で経口投与した際の C_{max,ss} の値。

¹¹⁾ 国際共同第 I b/II 相試験（06 試験）において、本薬 500 mg を QD で経口投与した際の C_{max,ss} の値。

¹²⁾ CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質としてそれぞれフェナセチン、クマリン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン、デキストロメトルファン及びクロルゾキサゾン、CYP3A の基質としてテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

¹³⁾ ミダゾラムを用いた際の IC₅₀ 値。テストステロン及びニフェジピンを用いた際の IC₅₀ 値は、それぞれ 31 及び 26 μmol/L であった。

¹⁴⁾ CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 の基質としてそれぞれフェナセチン、エファビレンツ、アモジアキン、ジクロフェナク、S-メフェニトイン及びデキストロメトルファン、CYP3A の基質としてテストステロン、ミダゾラム及びニフェジピンが用いられた。

¹⁵⁾ UGT1A1、2B7、2B15 及び 2B17 の検討は 0.012～15 μmol/L、UGT1A3、1A6 及び 1A9 の検討は 0.015～15 μmol/L で行われた。

¹⁶⁾ UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A9、2B7、2B15 及び 2B17 の基質としてそれぞれエストラジオール、ケノデオキシコール酸、トリフルオペラジン、ナフトール、プロポフォール、モルヒネ、オキサゼパム及びテストステロンが用いられた。

キュベートし、各 UGT 分子種に対する本薬及び MSC2571109A の阻害作用が検討された。その結果、本薬は UGT1A9 及び 2B17 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 3.8 及び 6.1 µmol/L であった。また、MSC2571109A は UGT1A1、1A3、1A4、1A9、2B15 及び 2B17 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 1.1、5.8、6.2、3.6、9.6 及び 2.2 µmol/L であった。一方、検討された他の UGT 分子種の基質の代謝に対して、本薬及び MSC2571109A は明確な阻害作用を示さなかった。

4.5.2 酵素誘導

申請者は、本薬及び MSC2571109A による代謝酵素の誘導を介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

①下記の検討結果、②本薬を申請用法・用量で投与した際の本薬及び MSC2571109A の C_{max,ss} (それぞれ 7.17¹⁰⁾ 及び 2.05 µmol/L¹¹⁾) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬及び MSC2571109A による CYP1A2 及び 2B6 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬及び MSC2571109A による CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- ヒト初代培養肝細胞を本薬 (0.01~5 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は、CYP3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照であるリファンピシン (20 µmol/L) の最大 13.2%の誘導作用を示した。本薬による CYP3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用について、EC₅₀ 値及び E_{max} は、それぞれ 1.64 µmol/L 及び 7.35 倍であった。一方、本薬は CYP1A2 及び 2B6 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。
- ヒト初代培養肝細胞を MSC2571109A (0.003~5 µmol/L) 存在下で 3 日間インキュベートし、CYP 分子種 (1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量が検討された。その結果、MSC2571109A は、CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対して、陽性対照であるフェノバルビタール (750 µmol/L) 及びリファンピシン (20 µmol/L) のそれぞれ最大 56.9 及び 40.1%の誘導作用を示した。MSC2571109A による CYP2B6 及び 3A4 の mRNA 発現に対する誘導作用について、(i) EC₅₀ 値及び (ii) E_{max} は、それぞれ (i) 1.86 及び 1.10 µmol/L、並びに (ii) 6.98 及び 22.7 倍であった。一方、MSC2571109A は CYP1A2 の mRNA 発現に対して明確な誘導作用を示さなかった。

4.5.3 トランスポーター

申請者は、本薬及び MSC2571109A によるトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、以下のように説明している。

下記の検討結果等から、本薬は、BCRP、MRP2、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではなく、P-gp の基質であることが示唆された。また、MSC2571109A は、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質ではないことが示唆された。

- ヒト P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株、並びにヒト BCRP 又は MRP2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ¹⁴C 標識体 (1.0~15 µmol/L¹⁷⁾) の輸送が検討された。その結果、¹⁴C 標識体の efflux ratio は、検討された濃度範囲において、P-gp 阻害剤 (PSC833、3 µmol/L) 非存在下及び存在下でそれぞれ 8.9~9.3 及び 1.6~2.1、BCRP 阻害剤 (Ko143、

¹⁷⁾ P-gp 及び MRP2 の検討は、それぞれ 0.3~1.0 及び 0.1~1.0 µmol/L で行われた。

1 µmol/L) 非存在下及び存在下でそれぞれ 1.3~1.8 及び 0.84~1.1、MRP2 阻害剤(MK-571、50 µmol/L) 非存在下及び存在下でそれぞれ 1.4~2.1 及び 1.2~1.7 であった。

- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した ¹⁴C 標識体 (0.51~32 µmol/L¹⁸⁾) 又は MSC2571109A (0.03~3.0 µmol/L) の細胞内への取込みが検討された。その結果、いずれのトランスポーターにおいても、¹⁴C 標識体及び MSC2571109A の取込み比¹⁹⁾ は、検討された濃度範囲で 2 以下であった。

また、本薬を申請用法・用量で投与した際の①本薬及び MSC2571109A の C_{max,ss} (それぞれ 7.17¹⁰⁾ 及び 2.05 µmol/L¹¹⁾) 及び②消化管における本薬濃度の推定値 (最大 4,060 µmol/L) に加えて、③下記の検討結果等を考慮すると、臨床使用時において、本薬による OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の阻害、並びに MSC2571109A による OAT1、OAT3、OATP1B3 及び MATE1 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。一方、本薬による P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K の阻害、並びに MSC2571109A による OATP1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2-K の阻害を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性はあると考える。

- Caco-2 細胞株、ヒト OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株、並びにヒト BSEP を発現させた昆虫細胞由来 Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、P-gp、BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP を介した各トランスポーターの基質²⁰⁾ の輸送に対する本薬 (0.03~300 µmol/L²¹⁾) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OCT1、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.41、1.9、2.3、177、35、271、67、3.6 及び 1.1 µmol/L であった。一方、本薬は OAT3 及び BSEP の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2 を介した各トランスポーターの基質²²⁾ の輸送に対する MSC2571109A (0.05~5 µmol/L²³⁾) の阻害作用が検討された。その結果、MSC2571109A は OATP1B1、OCT1、OAT3 及び OCT2 の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値はそれぞれ 0.79、0.60、3.3 及び 0.04 µmol/L であった。一方、MSC2571109A は、OATP1B3 及び OAT1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

¹⁸⁾ OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2 及び MATE2-K の検討は 0.2~10 µmol/L で行われた。

¹⁹⁾ トランスポーター非発現細胞に対するトランスポーター発現細胞の取込み速度の比。

²⁰⁾ P-gp、BCRP、OCT1、OATP1B3、OAT1、OCT2 及び BSEP の基質としてそれぞれ ³H 標識ジゴキシン (5 µmol/L)、¹⁴C 標識 2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (2 µmol/L)、³H 標識 N-methyl-4-phenylpyridinium (37 µmol/L)、³H 標識スルホプロモフタレイン (0.86 µmol/L)、³H 標識パラアミノ馬尿酸 (90 µmol/L)、³H 標識 1-methyl-4-phenylpyridinium (57 µmol/L) 及び ³H 標識タウロコール酸 (2 µmol/L)、OATP1B1 及び OAT3 の基質として ³H 標識エストロン硫酸塩 (それぞれ 0.26 及び 20 µmol/L)、MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識メトホルミン (それぞれ 274 及び 934 µmol/L) が用いられた。

²¹⁾ P-gp、BCRP、OCT1、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BSEP の検討は、それぞれ 0.1~10、0.03~30、0.25~9.76、1~500、0.05~150、0.005~150 及び 2.6~12.8 µmol/L で行われた。

²²⁾ OATP1B1 及び OATP1B3 の基質として ³H 標識エストラジオール-17β-グルクロニド (1 µmol/L)、OCT1、OAT1、OAT3 及び OCT2 の基質としてそれぞれ ¹⁴C 標識テトラエチルアンモニウムクロリド (10 µmol/L)、³H 標識パラアミノ馬尿酸 (2 µmol/L)、³H 標識エストロン-3-硫酸塩 (2 µmol/L) 及び ¹⁴C 標識メトホルミン塩酸塩 (5 µmol/L) が用いられた。

²³⁾ OATP1B3 の検討は 1 及び 5 µmol/L で行われた。

- ヒト MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞株を用いて、MATE1 及び MATE2-K を介した各トランスポーターの基質²⁴⁾ の輸送に対する MSC2571109A (0.03~4.0 µmol/L²⁵⁾) の阻害作用が検討された。その結果、MSC2571109A は MATE2-K の基質の輸送を阻害し、IC₅₀ 値は 0.36 µmol/L であった。一方、MSC2571109A は MATE1 の基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の非臨床薬物動態に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、本薬又は本薬の代謝物がメラニンに結合することが示唆されたこと (4.2.1 参照) から、メラニン含有組織における本薬の安全性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

下記の点等を考慮すると、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への分布が、本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

- イヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験において、メラニン含有組織である皮膚及び眼の毒性所見は認められなかったこと (5.2 参照)。
- 国際共同第 II 相試験 (VISION 試験) において、皮膚及び皮下組織障害、並びに眼障害に関連する有害事象として、発疹 (6.2%、8/130 例)、流涙増加 (8.5%、11/130 例) 等が認められたものの、有害事象の多くは Grade 2 以下であり、臨床上的特段の懸念は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

4.R.2 薬物動態学的相互作用について

in vitro 試験の結果から、本薬の臨床使用時に、以下の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性が示唆された。

- 本薬は BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、MSC2571109A は UGT1A1、OATP1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2-K を阻害すること (4.5.1 及び 4.5.3 参照)。
- 本薬は P-gp の基質となること (4.5.3 参照)。

申請者は、本薬及び MSC2571109A の上記の代謝酵素及びトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について、上記の代謝酵素及びトランスポーターの基質又は阻害剤が併用投与された患者は限定的であること等から評価には限界があるものの、以下の点等を考慮すると、本薬の臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える旨を説明している。

- 海外第 I 相試験 (01 試験)、国内第 I 相試験 (03 試験)、海外第 I b/ II 相試験 (04 試験及び 05 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (VISION 試験) において、UGT1A1 の基質であるビリルビン (J Biol Chem 1994; 269: 17960-4) の血中濃度に臨床問題となる上昇は認められなかったこと。
- 海外第 I 相試験 (01 試験)、国内第 I 相試験 (03 試験)、海外第 I b/ II 相試験 (04 試験及び 05 試験) 及び国際共同第 II 相試験 (VISION 試験) において、本薬と BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、

²⁴⁾ MATE1 及び MATE2-K の基質として ¹⁴C 標識メトホルミン (それぞれ 274 及び 934 µmol/L) が用いられた。

²⁵⁾ MATE1 の検討は 0.04~4.1 µmol/L で行われた。

MATE1 若しくは MATE2-K の基質²⁶⁾、又は P-gp 阻害剤との併用投与時の安全性に特段の懸念は認められなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。ただし、UGT1A1、P-gp、BCRP、OATP1B1、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を介した薬物動態学的相互作用に関する情報は本薬の適正使用のために重要と考えることから、現時点で得られている情報を医療現場に適切に情報提供するとともに、引き続き当該情報を収集する必要があると判断した。

なお、下記の内容については 6.2.2 項に記載する。

- 本薬は CYP3A を阻害し、本薬及び MSC2571109A は CYP3A4 を誘導すること（4.5.2 参照）。
- 本薬は P-gp を阻害すること（4.5.3 参照）。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、代謝物・不純物毒性試験及び光毒性試験の成績が提出された。

なお、本薬の投与量はテポチニブ塩酸塩水和物として記載する。また、イヌ 14 日間反復投与毒性試験、イヌ 39 週間反復投与毒性試験、ラット 4 週間反復投与毒性試験（■-DA0061-0 試験）、ラット光毒性試験、ウサギ胚・胎児発生毒性試験では微粉化された本薬、その他の試験では微粉化されていない本薬が投与された。対照群のラット及びウサギには 0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース、イヌには空のカプセルが投与された。

5.1 単回投与毒性試験

マウス及びラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 11）。なお、イヌについて、単回投与毒性試験は実施されていないものの、13 日間経口投与用量漸増試験（T8240）の結果から 45 mg/kg が MTD であることが示唆されている。

表 11 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 マウス (NMRI)	経口	2,000	特記すべき所見なし	>2,000	4.2.3.1.1
雌雄 ラット (Wistar)	経口	2,000	特記すべき所見なし	>2,000	4.2.3.1.2

5.2 反復投与毒性試験

ラット（4 週間～26 週間）及びイヌ（13 日間～39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 12）。主な標的器官は、肝胆道系と考えられ（4.2.1 参照）、イヌでは嘔吐や便性状の変化等の消化器症状も高い発現率で認められた。なお、①ラット 26 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量(45 mg/kg/日)における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24}) は、それぞれ 90.1 (雄)、135.5 (雌) ng/mL 及び 809.9

²⁶⁾ BCRP 及び OATP の基質としてロスバスタチン、OCT 及び MATE の基質としてメトホルミンとの併用投与が検討された。

(雄)、1,312.1 (雌) ng・h/mL であり、臨床曝露量²⁷⁾と比較してそれぞれ 0.07 (雄)、0.1 (雌) 倍及び 0.03 (雄)、0.05 (雌) 倍、②イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量 (10 mg/kg/日) における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC₀₋₂₄) は、それぞれ 76.9 (雄)、105 (雌) ng/mL 及び 898 (雄)、1,370 (雌) ng・h/mL であり、臨床曝露量と比較してそれぞれ 0.06 (雄)、0.08 (雌) 倍及び 0.03 (雄)、0.05 (雌) 倍であった。

表 12 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、3、10、30、90	死亡：30 (雌 1/15 例) ^{a)} 90：流涎、B 細胞数の高値 (雌)、T 細胞総数及びヘルパー T 細胞数の低値 (雌)、サブレッサー T 細胞数の高値 (雄)、尿潜血 (雌)、脾臓重量高値 (雌)、肺胞泡沫細胞集簇 (雌) ≥30：床敷き材へのもぐり込み行動、コレステロール低値、ALT 高値、ALP 高値、肺胞マクロファージ集簇、腸間膜リンパ節傍皮質領域マクロファージ増加 回復性：あり	90	4.2.3.2.1
雌雄ラット (Wistar)	経口	4 週間 + 回復 4 週間	0、30、90、270	270：床敷き材へのもぐり込み行動、ヘモグロビン低値 (雌)、赤血球数及び血小板数の低値 (雌)、網状赤血球数の高値 (雌)、総白血球数の高値 (雌) 好酸球割合の低値 (雄)、クレアチニンの高値、胸腺重量高値 (雌)、肺胞マクロファージ集簇 ≥90：SDH の高値、グルコースの高値、肝臓・卵巣・副腎重量高値 (雌)、脾臓重量高値、下顎リンパ節組織球浸潤 ≥30：コレステロール、トリグリセリド、総タンパク、アルブミンの低値、ALT、AST、ALP の高値、腸間膜リンパ節組織球浸潤 回復性：あり ^{b)}	90	4.2.3.2.2

²⁷⁾ ヒトに本薬 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの 14 日目における C_{max} は 1,291 ng/mL、AUC は 27,438 ng・h/mL であった。

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (Wistar)	経口	4週間	0、30、90、 450、2,000	<p>瀕死安楽死：2,000 (雄 14/14 例、雌 14/14 例) 2,000：喘ぎ呼吸、立毛、全身蒼白、眼及び鼻腔からの分泌物、眼瞼下垂、便性状の変化、体重減少、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・白血球数・単球数・好中球数の高値、カリウム・無機リン (雌) ・尿素・ALT・AST・ALP の高値、ナトリウム・コレステロール・総タンパク、アルブミンの低値、胃の膨満、大腸の粘液の含有、副腎 (細胞肥大、空胞の増加、及び束状層での軽微な単細胞壊死)、大動脈 (血管周囲の脂肪組織の萎縮)、大腸 (上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜固有層への軽微な顆粒球浸潤)、肝臓 (肝細胞壊死、及び多巣性の単核球浸潤)、肺 (肺胞泡沫細胞)、リンパ系 (下顎及び腸間膜リンパ節、パイエル板、脾臓並びに胸腺におけるリンパ球壊死を伴った細胞数減少)、乳腺 (アポトーシス性の単細胞壊死、及び腺房上皮の萎縮)、膵臓 (腺房細胞のチモーゲン含有量の減少)、精囊 (分泌液の減少及び上皮の萎縮)、唾液腺 (腺房細胞の多巣性アポトーシス)、皮膚 (皮下脂肪組織の萎縮)、胃 (腺胃粘膜での多巣性の軽微な潰瘍)</p> <p>450：体重増加量の低値 (雄)、摂餌量の低値、単球数の高値、白血球数・リンパ球数の高値 (雄)、ALT・AST の高値、大腸の粘液の含有、肺の白色点、精囊小型化、胃底粘膜の赤色化、副腎 (細胞肥大、空胞の増加、及び束状層での軽微な単細胞壊死)、大腸 (上皮細胞の単細胞壊死及び粘膜固有層への軽微な顆粒球浸潤)、肝臓 (肝細胞壊死、及び多巣性の単核球浸潤)、肺 (肺胞泡沫細胞)、リンパ系 (下顎及び腸間膜リンパ節、パイエル板、脾臓並びに胸腺におけるリンパ球壊死を伴った細胞数減少)、膵臓 (腺房細胞のオートファゴソーム)、精囊 (分泌液の減少)、胃 (非腺胃粘膜における潰瘍)、甲状腺 (皮質肥大)</p> <p>≥90：流涎、床敷き材へのもぐり込み行動、ALP の高値、コレステロールの低値、脾臓・副腎・甲状腺 (雄) 重量の高値</p>	90	4.2.3.2.3
雌雄 ラット (Wistar)	経口	26週間 + 回復8週間	0、15、45、135	<p>死亡：15 (雄 1/20 例)^{a)}、135 (雌 2/20 例)^{a)}</p> <p>135：白血球数高値 (雌)、コレステロール・トリグリセリドの低値、AST・ALT・ALP の高値、肺の限局性白色化 (雌)、肝重量・副腎重量・卵巣重量の高値 (雌)、腸間膜リンパ節マクロファージ集簇及びリンパ洞における組織球症</p> <p>≥45：肺泡沫細胞の集簇</p> <p>≥15：総タンパク・アルブミンの低値、甲状腺濾胞上皮の活性化</p> <p>回復性：あり^{c)}</p>	45	4.2.3.2.4

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 日間用 量漸増	1~180	<p>≥90: 繰り返しの嘔吐、赤血球沈降速度亢進、肝酵素の高値</p> <p>≥45: 軟便</p> <p>≥30: 舌を連続的に動かす行動、摂餌量低下</p>	N/A (MTD=45)	4.2.3.2.5
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 + 回復 8 週間	0、2.5、10、40	<p>40: 便や吐物への白色物質混入、粘液・血液混入下痢、摂餌量・体重の減少(雌)、血小板数低値(雄)、網状赤血球数高値(雌)、赤血球沈降速度亢進(雌)、AST・ALT・ALP・総ビリルビン・直接ビリルビン・間接ビリルビンの高値、胆管の拡大(雌)、胆管炎、胆管周囲炎、肝臓の炎症性細胞浸潤・胆管周囲の線維化・胆管増生・胆管上皮過形成(雌)、胆管周囲の肝細胞壊死・胆管壊死(雄)、胸腺萎縮(雌)</p> <p>≥10: 嘔吐、下痢、血液混入便、GLDH の高値</p> <p>≥2.5: 軟便、粘液便</p> <p>回復性: あり</p>	10	4.2.3.2.6
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	13 週間 + 回復 12 週間	0、3、10、30	<p>30: AST・ALT・SDH (雄) の高値、A/G 比の低値</p> <p>≥10: GLDH の高値(雄)、アルブミンの低値</p> <p>≥3: 軟便、粘液混入便、散発的な下痢・嘔吐、肝重量高値(雌)、大腸のリンパ球浸潤</p> <p>回復性: あり^{d)}</p>	30	4.2.3.2.7
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	14 日間	10、40、 160/120 ^{e)}	<p>160/120: 繰り返しの嘔吐(160mg 投与時)、摂餌量低値、好中球数・白血球数の高値、リンパ球数の低値、肝臓の斑状退色、肝臓の胆管周囲炎</p> <p>≥40: 散発的な嘔吐、軟便、下痢、ALT・ALP・GLDH・GGT・胆汁酸の高値、肝臓の胆管増生、胆嚢の炎症性細胞浸潤</p>	N/A	4.2.3.2.8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 + 回復 12 週間	0、3、10、30	<p>30: AST・ALT・ALP・GLDH・GGT・SDH・胆汁酸・総ビリルビン・直接ビリルビン・間接ビリルビンの高値、アルブミン・A/G 比の低値、肝重量の高値(雌)、副腎灰色化(雌)、肝内胆管の白色化、副腎皮質の空胞減少、肝細胞巣状壊死、門脈周囲の細胆管の増加、門脈周囲へモジゲリン沈着、肝内胆管の胆汁色素貯留、胆管周囲の線維化を伴う胆管上皮乳頭状過形成、胆管へのリンパ形質細胞浸潤</p> <p>≥10: 流涙、摂餌量低値、体重減少を示す個体あり</p> <p>≥3: 散発的な嘔吐、軟便、下痢</p> <p>回復性: あり^{f)}</p>	10	4.2.3.2.9

a) 本薬投与と関連のない死亡と判断されている、b) 腸間膜リンパ節の組織球浸潤については残存、c) ALT 及び GLDH (雄) の高値、腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇、甲状腺濾胞上皮の活性化については残存、d) 軟便及び大腸のリンパ球浸潤については残存、e) 試験 3 日まで 160 mg/kg/日 で投与を行い、4~6 日は休薬、試験 7 日から 120 mg/kg/日 で投与再開、f) 肝内胆管の白色化、胆管周囲の線維化については残存

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類細胞を用いる *in vitro* 遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験として、ラット骨髄細胞を用いる小核試験が実施された（表 13）。いずれの試験においても陰性結果が得られ、本薬が生体内で遺伝毒性を誘発する可能性は低いと判断された。

表 13 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又 は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰 突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9-	0 ^{a)} 、5、15.8、50、158、500、 1580、5000 (1 回目) 0 ^{a)} 、1.58、5、15.8、50、158、 500 (2 回目)	陰性	4.2.3.3.1.1
			S9+	0 ^{a)} 、5、15.8、50、158、500、 1580、5000 (1 回目) 0 ^{a)} 、1.58、5、15.8、50、158、 500 (2 回目)		
	ほ乳類細胞を用い る遺伝子突然変異 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、0.158、0.5、1.58、5、15.8、 50	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、0.158、0.5、1.58、5、15.8	陰性	
S9 (3%) + (3 時間)			0 ^{a)} 、0.158、0.5、1.58、5、15.8、 50	陰性		
S9 (1%) + (3 時間)	0 ^{a)} 、0.158、0.5、1.58、5、15.8		陰性			
<i>in vivo</i>	ラット小核試験	雄ラット (Wistar) 骨髄	/	0、667、1,333、2,000 ^{b)} (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2.1

a) DMSO、b) 2,000 mg/kg 群について、投与 24 及び 48 時間後の 2 時点において標本を作製

5.4 がん原性試験

本薬は進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、がん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ウサギを用いた胚・胎児発生試験の予備試験が 2 試験実施された（表 14）。これらの試験結果より、本薬における催奇形性（骨格異常等）が示唆されたことから、追加の試験は実施されていない。胚・胎児発生に対する無毒性量は 0.5 mg/kg/日と判断されており、当該用量における本薬の曝露量（C_{max} 及び AUC₀₋₂₄）はそれぞれ 0.27 ng/mL 及び 3.1 ng・h/mL であり、臨床曝露量²⁷⁾ と比較してそれぞれ 0.0002 倍及び 0.0001 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生予備試験	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日 ～18 日 帝王切開: 妊娠 29 日	0、50、150、450	親動物： 死亡：150 (1/8 例)、450 (4/8 例) a) 450：下痢、軟便、摂餌量・体重増加量の低値 150：流産、摂餌量・体重増加量の低値 ≥50：腎臓石灰化、好塩基性尿管、尿管拡張 胎児： 150：体重の低値 ≥50：骨格異常の高値	親動物、胚・胎児発生共に特定できず	4.2.3.5.2.2
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日 ～18 日 帝王切開: 妊娠 29 日	0、0.5、5、25	親動物： 死亡：0 (1/8 例) ≥0.5：摂餌量の低値、体重増加量の低値、体重の低値 胎児： ≥5：骨格異常の高値、後肢の回転異常、後肢の過伸展	親動物：25 胚・胎児発生：0.5	4.2.3.5.2.3

a) 450 mg/kg/日群の生存動物は、試験から除外

5.6 局所刺激性試験

経口投与製剤であることから実施されていない。

5.7 その他の試験

5.7.1 免疫毒性評価

本薬の免疫系への影響について反復投与毒性試験のデータ（フローサイトメトリーの結果を含む）から評価が行われ、本薬が免疫毒性を有する可能性は示唆されなかった。

5.7.2 代謝物の毒性試験

ヒトにおける主要な代謝物である MSC2571109A について、*in vitro* 安全性薬理試験（3.3.2 項参照）と *in vitro* 遺伝毒性試験が実施された（表 15）。その結果、MSC2571109A について、安全性薬理及び遺伝毒性の観点から重大な懸念は示されなかった。

表 15 代謝物の遺伝毒性試験

試験の種類	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD
Ames 試験	0 ^{a)} ～1,580	陰性	4.2.3.7.5.1
マウスリンパ腫細胞遺伝子突然変異試験	0 ^{a)} ～88.9	陰性	4.2.3.7.5.2

a) DMSO

5.7.3 不純物の毒性試験

原薬に含まれる不純物のうち、ICH Q3A ガイドラインの安全性確認の閾値を超える MSC2157042B、MSC2200106A、MSC2200552B、MSC2209428A 及び MSC2270983A の安全性について、これらの不純物を添加したラット 4 週間反復投与毒性試験（CTD4.2.3.2.2 及び 4.2.3.2.3）の結果から、規格上限値にお

る安全性が確認された。また、これらの不純物について *in vitro* 遺伝毒性試験が実施され（表 16）、その結果、いずれも遺伝毒性の懸念は示されなかった。

表 16 不純物の遺伝毒性試験

不純物名	試験の種類	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$)	試験成績	添付資料 CTD
MSC2157042B	Ames 試験	0.3~5,000	陰性	4.2.3.7.6.1
	ヒトリンパ球染色体異常試験	0.5~5	陰性	4.2.3.7.6.2
MSC2200106A	Ames 試験	3~5,000	陰性	4.2.3.7.6.3
	ヒトリンパ球染色体異常試験	0.244~250	陰性	4.2.3.7.6.4
MSC2200552B	Ames 試験	3~5,000	陰性	4.2.3.7.6.5
	ヒトリンパ球染色体異常試験	0.975~15.6	陰性	4.2.3.7.6.6
MSC2209428A	Ames 試験	3~5,000	陰性	4.2.3.7.6.7
	ヒトリンパ球染色体異常試験	0.25~30	陰性	4.2.3.7.6.8
MSC2270983A	Ames 試験	1.58~1,580	陰性	4.2.3.7.6.9
	<i>in vitro</i> 小核試験	1.58~50	陰性	4.2.3.7.6.10
	<i>in vivo</i> コメットアッセイ (ラット)	0 ^{a)} 、125、250、500、1,000	陰性	4.2.3.7.6.11

a) ポリエチレングリコール

5.7.4 光毒性試験

本薬の 290 nm の波長におけるモル吸光係数は $19,300 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ であったことから、3T3 NRU 法が実施された。当該試験で陽性であったことから、有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験が実施された（表 17）。その結果、陰性であったことから、本薬が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

表 17 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	3T3 NRU 法	本薬 0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を投与し、1 時間後に $5 \text{ J}/\text{cm}^2$ の UV-A を照射	陽性	4.2.3.7.7.1.2
<i>in vivo</i>	有色ラット (LE)	本薬 0、500、1,000、1,500 mg/kg を単回経口投与し、3 時間後に紫外線照射	陰性	4.2.3.7.7.1.3

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

5.R.1 胆管上皮の乳頭状過形成について

申請者は、イヌを用いた 39 週間反復投与試験において認められた胆管上皮の乳頭状過形成について、以下のように説明している。

上記の所見は、イヌを用いた 4 週間反復投与試験においても認められ、また、細胞増殖マーカーである Ki-67 及びリン酸化ヒストン H3 に関して IHC 法で陽性であった。しかしながら、①投与期間の延長により腫瘍化が認められなかったこと、②回復性が認められたことを考慮すると、当該所見は胆管の炎症性変化における再生/修復過程に伴う変化と考える。また、臨床試験において、AST 又は ALT の高値が認められたものの、本薬投与との因果関係が明確な胆管障害は生じていないことを考慮すると、上記の所見が本薬の臨床使用時に安全性上問題となる可能性は低いと考える。

ただし、長期的な本薬の投与により胆管における炎症が継続した場合には、炎症に伴うプロモーション作用により上記の所見が腫瘍性病変に進展する可能性は否定できないと考えることから、添付文書において、当該所見について記載し、注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について

申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

ウサギを用いた胚・胎児発生試験に関する試験において、本薬における催奇形性が示唆された（5.5 参照）。しかしながら、NSCLC は予後不良な疾患であることを考慮すると、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対して、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には、本薬投与による胎児への潜在的リスクについて十分に説明がなされることを前提として、本薬を慎重に投与することは許容されると考える。なお、添付文書においては、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験の成績を情報提供するとともに、本薬投与により胎児に悪影響を及ぼす可能性がある旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の経口製剤として、液剤、カプセル剤及び錠剤があり、当該製剤を用いて本薬の PK 等が検討された（表 18）。なお、市販予定製剤は TF3 製剤である。

表 18 各臨床試験で使用された経口製剤

経口製剤		試験名
液剤		海外第 I 相試験（07 試験）
カプセル剤	CF1 (15、50 及び 100 mg)	海外第 I 相試験（01 試験）
	CF2 (15 及び 100 mg)	国内第 I 相試験（03 試験）、海外第 I 相試験（01 試験及び 02 試験*2）
	CF3 (100 mg*1)	海外第 I 相試験（07 試験）
錠剤	TF1 (25、30 及び 100 mg)	国際共同第 I b/II 相試験（06 試験*3）、海外第 I 相試験（01 試験*3、02 試験*4、07 試験*5 及び 012 試験*5）、海外第 I b/II 相試験（04 試験*3 及び 05 試験*3）
	TF2 (100 及び 500 mg)	国際共同第 II 相試験（VISION 試験のコホート A）、海外第 I 相試験（012 試験、028 試験、030 試験、032 試験、039 試験及び 044 試験）*6
	TF3 (100 及び 250 mg)	海外第 I 相試験（044 試験*7）

*1：¹⁴C 標識体としての含量、*2：15 mg カプセルが用いられた、*3：25 及び 100 mg 錠が用いられた、*4：30 mg 錠が用いられた、*5：100 mg 錠が用いられた、*6：500 mg 錠が用いられた、*7：250 mg 錠が用いられた

6.1.1 分析法

VISION 試験のコホート A における METex14 スキッピング変異の検査法として、LBx 検査では Guardant Health 社の NGS 法である「Guardant360」、TBx 検査²⁸⁾では Thermo Fisher Scientific 社の NGS 法である「Oncomine Focus Assay」が用いられた。なお、ArcherDx, Inc 社の「ArcherMET コンパニオン診断システム」が、本薬の適応判定の補助を使用目的とする体外診断用医薬品等として、2019 年 12 月 12 日に申請された。

²⁸⁾ 日本人患者においては、RT-PCR 法を用いることも可能とされた。

6.1.2 定量法

ヒト血漿中における本薬の定量は LC-MS/MS 法により行われ、定量下限値は 5.00 ng/mL²⁹⁾ であった。

6.1.3 海外臨床試験

6.1.3.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 044 試験パート A <2018 年 8 月～2019 年 1 月>)

健康成人 40 例 (PK 解析対象は 38 例) を対象に、TF2 製剤と TF3 製剤との間の生物学的同等性を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を空腹時³⁰⁾ に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 21 日間以上とされた。

その結果、TF2 製剤投与時に対する TF3 製剤投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.14 [1.08, 1.20] 及び 1.15 [1.09, 1.23] であり、いずれも生物学的同等性の判定基準 (0.80～1.25) の範囲内であった。以上より、TF2 製剤と TF3 製剤は生物学的に同等であることが示されたと考える、と申請者は説明している。

6.1.3.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 044 試験パート C <2018 年 8 月～2019 年 1 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、食事が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を空腹時又は高脂肪食³¹⁾ の摂取 30 分後に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 21 日間以上とされた。

その結果、空腹時投与に対する高脂肪食後投与における本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.00 [1.76, 2.26] 及び 1.63 [1.46, 1.82] であった。当該増加の理由について、空腹時及び摂食時のヒトの腸液を模した人工腸液における本薬の溶解度 (それぞれ 0.0779 及び 0.324 mg/mL) 等を考慮すると、食事の摂取により本薬の溶解性が上昇し、消化管での本薬の吸収量が増加したことが影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

6.1.3.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 039 試験 <2018 年 5 月～7 月>)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、プロトンポンプ阻害剤 (オメプラゾール) が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を食後に単回経口投与、又はオメプラゾール 40 mg を QD で 5 日間経口投与するとともに、オメプラゾールの投与開始 5 日目に本薬 500 mg を空腹時³⁰⁾ 若しくは食後に単回経口投与することとされ、各本薬投与の間の休薬期間は 14 日間以上とされた。

その結果、食後投与において、本薬単独投与時に対するオメプラゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.929, 1.17] 及び 1.10 [1.02, 1.19] であった。以上より、プロトンポンプ阻害剤の投与等に伴う胃内 pH の上昇が本薬の PK に明確な影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

²⁹⁾ 01 試験の血漿検体は、試験の初期及び後期にそれぞれ定量下限値 0.186 及び 20.0 ng/mL の測定法で定量された。また、02 試験及び 03 試験の血漿検体は、それぞれ定量下限値 0.186 及び 20.0 ng/mL の測定法で定量された。

³⁰⁾ 10 時間以上 (一晚) 絶食後に投与し、投与後 4 時間絶食する。

³¹⁾ 総カロリー約 800～1,000 kcal のうち脂質を約 50%の割合で含む。

健康成人及び癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時について検討された。また、ミダゾラム及び DABE の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

6.2.1 国内臨床試験

6.2.1.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 03 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

進行固形癌患者 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 215、300 又は 500 mg を食後に QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬の PK パラメータは表 19 のとおりであった。本薬 500 mg を QD で経口投与した際の本薬の 14 日目の C_{ave} の幾何平均値 (幾何変動係数%) 及び蓄積率³²⁾ は、それぞれ 0.899 (16.4) $\mu\text{g/mL}$ 及び 2.45 であった。

表 19 本薬の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^* (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
215	1	3	0.244 (29.9)	8.00 (7.92, 8.03)	4.06 (30.7)
	14	3	0.808 (11.5)	8.00 (7.98, 8.02)	16.1 (12.2)
300	1	3	0.301 (42.6)	8.02 (8.00, 10.0)	5.41 (45.0)
	14	3	0.610 (84.8)	9.92 (1.95, 10.2)	13.3 (82.5)
500	1	6	0.442 (27.5)	10.0 (3.97, 23.9)	8.24 (30.9)
	14	5	0.997 (17.5)	4.13 (3.87, 9.87)	21.5 (16.7)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、* : 中央値 (範囲)

6.2.2 海外臨床試験

6.2.2.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 01 試験の投与スケジュール 3 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

進行固形癌患者 62 例 (PK 解析対象は 62 例) を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 (CF2 製剤) 300、500、700、1,000 若しくは 1,400 mg 又は本薬 (TF1 製剤) 500 mg を食後に QD で経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

本薬 (CF2 製剤) の PK パラメータは表 20 のとおりであった。本薬 (CF2 製剤) 500 mg を QD で経口投与した際の本薬の蓄積率³²⁾ は 3.42 であった。

表 20 本薬 (CF2 製剤) の PK パラメータ

投与量 (mg)	測定日 (日)	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max}^{*1} (h)	AUC_{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
300	1	3	0.247 (32.7)	8.00 (8.00, 24.0)	4.21 (33.5)
	14	3	0.742 (45.7)	10.0 (0.50, 10.0)	15.6 (50.0)
500	1	19	0.330 (72.4)	10.0 (4.00, 24.0)	5.92 (74.8) *2
	14	17	0.943 (34.6)	8.00 (0, 24.0)	20.2 (33.5)
700	1	3	0.434 (27.6)	10.0 (4.00, 24.0)	7.58 (24.6)
	14	3	1.01 (39.4)	3.18 (0.25, 8.00)	22.0 (42.9)
1,000	1	7	0.666 (46.0)	10.0 (4.00, 10.2)	11.8 (48.1) *3
	14	6	1.22 (59.2)	8.83 (0, 24.0)	27.2 (59.4)
1,400	1	6	0.863 (37.4)	24.0 (8.00, 24.0)	15.5 (41.9)
	14	4	1.81 (31.2)	9.08 (2.83, 24.0)	39.3 (28.0)

幾何平均値 (幾何変動係数%)、*1 : 中央値 (範囲)、*2 : n=18、*3 : n=6

³²⁾ 第 1 日目の AUC_{24h} に対する第 14 日目の AUC_{24h} の比。

国内第 I 相試験 (03 試験、6.2.1.1 参照) 及び上記の 01 試験において、本薬の C_{max} 及び AUC_{24h} は、検討された用量範囲で用量比を下回って増加した。当該理由について、用量の増加に伴う消化管内での溶解性及び吸収率の低下が影響を及ぼした可能性がある、と申請者は説明している。

6.2.2.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 07 試験パート A <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、本薬のマスバランス等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、 ^{14}C 標識体 500 mg を単回経口投与することとされ、血液、血漿、尿及び糞中の放射能濃度等が検討された。

投与 240 時間後までの血漿中において、主な代謝物として MSC2571109A が検出された (血漿中総放射能及び未変化体の AUC_{240h} に対する割合は、それぞれ 40.4 及び 74.9%)。

投与 360 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率 (投与放射能に対する割合) は、それぞれ 13.6 及び 77.9% であった。投与 360 時間後までの尿中において、主な代謝物として M508-2 及び M508-1 (いずれも *N*-酸化体) が認められ (投与放射能に対する割合は、それぞれ 3 及び 2%)、未変化体も検出された (投与放射能に対する割合は 7%)。投与 360 時間後までの糞中において、主に未変化体が認められ (投与放射能に対する割合は 45%)、主な代謝物として M478 (脱メチル体) 及び M668 (*N*-グルクロン酸抱合体) が検出された (投与放射能に対する割合は、それぞれ 9 及び 6%)。

6.2.3 薬物相互作用試験

6.2.3.1 ミダゾラムとの薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 030 試験 <20 年 月 ~ 月 >)

健康成人 12 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、ミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与、又は本薬 500 mg を食後に QD で 11 日間経口投与するとともに、本薬の投与開始 11 日目にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 2 日間とされた。

その結果、ミダゾラム単独投与時に対する本薬併用投与時におけるミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.04 [0.869, 1.24] 及び 1.01 [0.892, 1.15] であった。以上より、CYP3A 基質との併用投与に関する注意喚起は不要と考える、と申請者は説明している。

6.2.3.2 DABE との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 032 試験 <20 年 月 ~ 月 >)

健康成人 20 例 (PK 解析対象は 20 例) を対象に、本薬が DABE (P-gp 基質) の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、DABE 75 mg を食後に単回経口投与、又は本薬 500 mg を食後に QD で 8 日間経口投与するとともに、本薬の投与開始 8 日目に DABE 75 mg を食後に単回経口投与することとされ、各投与期の間の休薬期間は 72 時間以上とされた。

その結果、DABE 単独投与時に対する本薬併用投与時における DABE の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 1.38 [1.22, 1.58] 及び 1.45 [1.23, 1.70] であった。以上より、本薬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、当該内容を注意喚起する、と申請者は説明している。

6.2.4 肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討する海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 028 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する患者 12 例 (各 6 例、PK 解析対象は各 6 例)、及び中等度の肝機能障害を有する患者と被験者背景 (年齢、体重及び性別) を対応させた健康成人 6 例 (PK 解析対象は 6 例) を対象に、肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本薬 500 mg を食後に単回経口投与することとされ、血漿中本薬濃度等が検討された。

中等度の肝機能障害を有する患者と被験者背景を対応させた健康成人に対する①軽度又は②中等度の肝機能障害を有する患者の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ①1.02 [0.809, 1.30] 及び 0.950 [0.648, 1.39]、並びに②0.710 [0.561, 0.899] 及び 0.879 [0.599, 1.29] であった。

申請者は、上記の結果等に基づき、肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与について、以下のよう

に説明している。
軽度又は中等度の肝機能障害は、本薬の PK に明確な影響を及ぼさないと考えることから、軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の用量調節は不要である。一方、本薬は胆汁排泄を介して消失すること (6.2.2.2 参照) を考慮し、重度の肝機能障害を有する患者に対する本薬の投与経験はない旨を添付文書で情報提供する。

6.2.5 腎機能障害を有する患者に対する本薬の投与について

申請者は、以下の点等を考慮すると、腎機能障害を有する患者に対して本薬の用量を調節する必要はないと考える旨を説明している。

- 本薬の消失における腎排泄の寄与は小さいことが示唆されたこと (6.2.2.2 参照)。
- PPK 解析 (6.2.7 参照) において、腎機能障害を有しない患者 (eGFR が 99.8 mL/min/1.73 m³) と比較して、腎機能障害を有する患者 (eGFR が 59 mL/min/1.73 m³ 以下) では、本薬の定常状態における AUC は 2%増加したものの、国内第 I 相試験 (03 試験)、国際共同第 II 相試験 (VISION 試験のコホート A)、海外第 I 相試験 (01 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (04 試験及び 05 試験) の統合解析が実施された結果、腎機能³³⁾ が正常の患者 (105 例) 並びに軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者 (それぞれ 142 及び 58 例) における①重篤な有害事象、②Grade 3 以上の有害事象、③減量に至った有害事象及び④中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ①42.9、43.7 及び 46.6%、②50.5、53.5 及び 62.1%、③13.3、20.4 及び 24.1%、並びに④13.3、22.5 及び 34.5%であり、腎機能障害と有害事象の発現率との間に明確な関連は認められなかったこと。

6.2.6 曝露量と QT/QTc 間隔の変動との関連

国内第 I 相試験 (03 試験)、海外第 I 相試験 (01 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (04 試験及び 05 試験) において、心電図測定時点の血漿中本薬濃度が測定可能であった 285 例を対象に、血漿中本薬濃度と $\Delta QTcF$ との関連について線形混合効果モデルを用いて検討された。その結果、定常状態の平均 C_{max} における $\Delta QTcF$ の 90%CI の上限値は、本薬 500 又は 1,400 mg を QD で経口投与した際にそれぞれ 3.57 及び 7.54 ms と推定された。

³³⁾ CrCL 又は eGFR (mL/分) が 90 以上では正常、60 以上 90 未満では軽度、30 以上 60 未満では中等度、30 未満では重度と分類された。なお、国内第 I 相試験 (03 試験)、国際共同第 II 相試験 (VISION 試験のコホート A)、海外第 I 相試験 (01 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (04 試験及び 05 試験) において、重度の腎機能障害を有する患者は組み入れられなかった。

以上より、申請用法・用量で本薬を投与した際に、本薬が QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.7 PPK 解析

国内臨床試験（03 試験）、国際共同試験（06 試験及び VISION 試験のコホート A）、海外臨床試験（01 試験、02 試験、04 試験、05 試験、07 試験、012 試験、028 試験、039 試験及び 044 試験）で得られた本薬の PK データ（613 例、10,788 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.3.0）。本薬の PK は 0 次及び 1 次逐次吸収過程並びに Vc 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された。

本解析では、基本モデル³⁴⁾を用いて、本薬の①CL、②F、③Q、④Vc、⑤Vp 及び⑥D1 に対する共変量として、それぞれ①eGFR、癌腫（結腸・直腸癌、肝細胞癌）及びオピオイドの投与、②体重及び NCI ODG 分類、③血清アルブミン及び INR、④癌腫（NSCLC）及び年齢、⑤疾患の有無（癌患者）、並びに⑥NCI ODG 分類及び疾患の有無（癌患者）が検討された。その結果、①CL、②F、③Q、④Vc、⑤Vp 及び⑥D1 に対する有意な共変量として、それぞれ①eGFR、癌腫（肝細胞癌及び結腸・直腸癌）及びオピオイドの投与、②体重及び NCI ODG 分類、③血清アルブミン及び INR、④癌腫（NSCLC）及び年齢、⑤疾患の有無（癌患者）、並びに⑥NCI ODG 分類が選択された。各共変量が本薬の曝露量（定常状態における AUC）に及ぼす影響は限定的であったこと等から、各共変量が本薬の PK に临床上問題となる影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

6.2.8 曝露量と有効性及び安全性との関連

6.2.8.1 曝露量と有効性との関連

国際共同第 II 相試験（VISION 試験のコホート A）から得られたデータに基づき、METex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者における本薬の曝露量（第 1 日目の AUC_{24h} 及び 1 日あたりの平均 AUC（mAUC_{24h}）³⁵⁾）³⁶⁾の四分位点³⁷⁾で分割し、各曝露量群（Q1～Q4）での奏効率が推定された。その結果、各曝露量群（Q1～Q4）での奏効率（ORR）は概ね一定であった（図 2）。

³⁴⁾ 本薬の①D1、②F 及び③1 次吸収速度定数に対する共変量として、それぞれ①食事条件（空腹時）、②投与量、食事条件（空腹時及び高脂肪食摂取後）及び製剤（CF1 及び TF3）、並びに③食事条件（空腹時）及び製剤（CF1 及び TF1）の影響が組み込まれた PPK モデル。

³⁵⁾ 初回投与から奏効の確定日、投与終了日又は投与中止日のいずれか早い時点までの 1 日あたりの平均 AUC。

³⁶⁾ PPK 解析（6.2.7 参照）により推定された。

³⁷⁾ ①第 1 日目の AUC_{24h} 及び②1 日あたりの平均 AUC（mAUC_{24h}）（ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）の四分位点で分割した範囲は、①0 以上 7.24 未満、7.24 以上 8.97 未満、8.97 以上 11.0 未満及び 11.0 以上 20.7 以下、並びに②0 以上 17.4 未満、17.4 以上 22.2 未満、22.2 以上 29.0 未満及び 29.0 以上 46.4 以下であった。

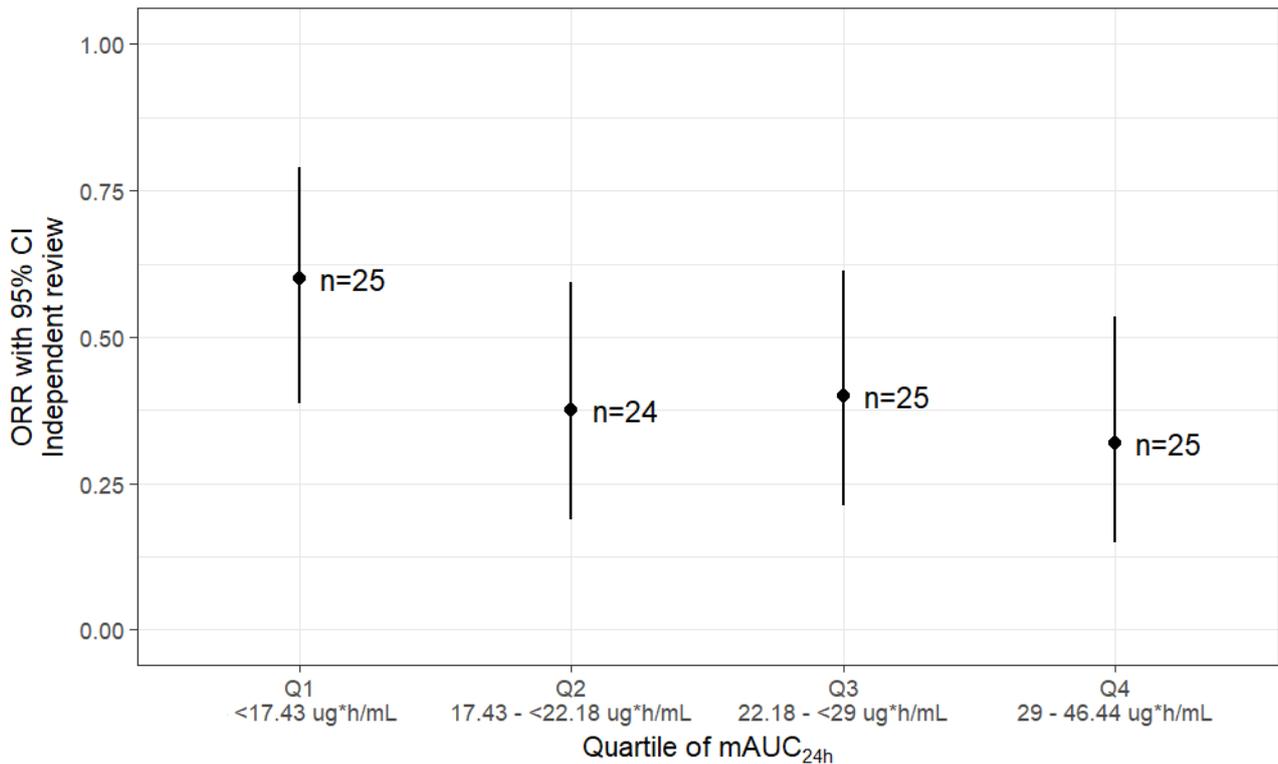


図2 1日あたりの平均 AUC (mAUC_{24h}) の四分位点で分割した各曝露量群 (Q1~Q4) での奏効率 (ORR) [95%CI] (RECIST ver.1.1、中央判定、20██年██月██日データカットオフ)

6.2.8.2 曝露量と安全性との関連

国内第 I 相試験 (03 試験)、国際共同第 II 相試験 (VISION 試験のコホート A)、海外第 I 相試験 (01 試験) 及び海外第 I b/II 相試験 (04 試験及び 05 試験) から得られたデータに基づき、METex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者における本薬の曝露量 (AUC_{24h})³⁶⁾ と有害事象 (末梢性浮腫、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加) との関連について検討された。

その結果、曝露量 (1日あたりの平均 AUC (mAUC_{24h})³⁸⁾) の四分位点³⁹⁾ で分割した各曝露量群と末梢性浮腫の初回発現のリスクとの間に関連が認められ、曝露量の増加に伴い、末梢性浮腫の初回発現のリスクが上昇することが示唆された。

また、本薬 500 mg 投与時に対する本薬 200、250 及び 300 mg 投与時⁴⁰⁾ の末梢性浮腫のハザード比 [90%CI] は、それぞれ 0.895 [0.683, 1.22]、0.921 [0.687, 1.28] 及び 0.942 [0.691, 1.34] であり、曝露量の増加に伴い、末梢性浮腫のハザード比は増加する傾向が示唆された。

6.2.9 PK の国内外差

申請者は、国内第 I 相試験 (03 試験、6.2.1.1 参照) 及び海外第 I 相試験 (01 試験、6.2.2.1 参照) において、本薬 300 及び 500 mg を QD で経口投与した際の本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) に明確な差異

³⁸⁾ 初回投与から末梢性浮腫の発現日又は投与中止日までのいずれか早い時点までの 1 日あたりの平均 AUC (mAUC_{24h})。

³⁹⁾ 1 日あたりの平均 AUC (mAUC_{24h}) の四分位点で分割した範囲は、0~10.9、10.9~18.7、18.7~26.4 及び 26.4~69.9 µg·h/mL であった。

⁴⁰⁾ 本薬 200、250、300 及び 500 mg 投与時の定常状態での AUC_{24h} は、それぞれ 11.4、14.0、16.5 及び 25.4 µg·h/mL であった。

は認められなかったこと等から、本薬の PK に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の項に示す検討に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

6.R.1 食事の影響について

申請者は、本薬のPKに及ぼす食事の影響について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（044 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（6.1.3.2 参照）。また、国際共同第 II 相試験（VISION 試験のコホート A）において、本薬の投与時期を「食後」と規定することにより、本薬の臨床的有用性が示された。

以上より、申請用法・用量において、本薬を食後に投与する旨を設定した（7.R.5 参照）。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承した。なお、本薬の用法・用量については、本薬の有効性及び安全性に係る臨床試験成績を考慮した上で「7.R.5 用法・用量について」の項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 21 に示す国内第 I 相試験 1 試験、国際共同第 I b/II 相試験 1 試験、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 I 相試験 9 試験及び海外第 I b/II 相試験 2 試験が提出された。

表 21 有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	03	I	進行固形癌患者	12	本薬 215、300 又は 500 mg（CF2 製剤）を QD 経口投与	PK 忍容性 安全性
	国際共同	06	I b	ゲフィチニブによる治療歴のある <i>MET</i> 遺伝子増幅陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	18	ゲフィチニブとの併用で、本薬 300 又は 500 mg（TF1 製剤）を QD 経口投与	PK 忍容性 安全性
			II	無作為化パート： EGFR-TKIによる一次治療後に増悪した EGFR T790M 変異陰性かつ <i>MET</i> 遺伝子増幅陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 非無作為化パート： EGFR-TKIによる一次治療後に病勢進行が認められた EGFR T790M 変異陽性かつ <i>MET</i> 遺伝子増幅陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	無作為化パート： 55 ①31 ②24 非無作為化パート： ①15	① ゲフィチニブとの併用で、本薬 500 mg（TF1 製剤）を QD 経口投与 ② 3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m ² 又は CBDCA AUC 5 mg・mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m ² を Q3W 静脈内投与	有効性 安全性

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		VISION	II	コホート A : METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者	130	本薬 500 mg (TF2 製剤) を QD 経口投与	有効性 安全性
	海外	01	I	進行固形癌患者	149 ①42 ②45 ③62	① 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 30、60、100、115、145、215、230、300 又は 400 mg (CF1 製剤又は CF2 製剤) を 2 週間 QD 経口投与した後、1 週間休薬 ② 3 週間を 1 サイクルとして、30、60、100、115、130、175 又は 315 mg (CF1 製剤又は CF2 製剤) を週 3 回 (第 1、3 及び 5 日目) QD 経口投与 ③ 本薬 300、500、700、1,000 又は 1,400 mg (TF1 製剤又は CF2 製剤) を QD で経口投与	PK 忍容性 安全性
		02	I	健康成人	28	2 種類の本薬 30 mg (TF1 製剤又は CF2 製剤) をクロスオーバーで食後及び空腹時に単回経口投与	PK
		07	I	健康成人	27 パート A : 6 パート B : 6 パート C : 15	A ¹⁴ C 標識した本薬 500 mg (CF3 製剤) を単回経口投与 B ¹⁴ C 標識した本薬 500 mg (TF1 製剤) を単回経口投与 C 2 種類の本薬 100 mg (TF1 製剤又は TF1 製剤より粒子径分布が小さい錠剤) 及び 1 種類の本薬 100 mg (液剤) をクロスオーバーで単回経口投与	PK
		012	I	健康成人	24	2 種類の本薬 500 mg (TF1 製剤又は TF2 製剤) をクロスオーバーで単回経口投与	PK
		028	I	健康成人及び肝機能障害を有する患者	18	本薬 500 mg (TF2 製剤) を単回経口投与	PK
		030	I	健康成人	12	ミダゾラムとの併用で、本薬 500 mg (TF2 製剤) を QD 経口投与	PK
		032	I	健康成人	20	ダビガトランエテキシラートとの併用で、本薬 500 mg (TF2 製剤) を QD 経口投与	PK
		039	I	健康成人	12	オメプラゾールとの併用で、本薬 500 mg (TF2 製剤) を QD 経口投与	PK
		044	I	健康成人	66 パート A : 40 パート B : 14 パート C : 12	A 本薬 500 mg (TF2 製剤及び TF3 製剤) をクロスオーバーで空腹時に単回経口投与 B 本薬 500 mg (TF2 製剤) を空腹時及び食後にクロスオーバーで単回経口投与 C 本薬 500 mg (TF3 製剤) を空腹時及び食後にクロスオーバーで単回経口投与	PK

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
		04	I b/ II	MET 陽性の進行肝細胞癌患者	第 I b 相 パート： 27 第 II 相 パート： 90 ①45 ②45	第 I b 相パート： 本薬 300、500 又は 1,000 mg (TF1 製剤) を QD 経口投与 第 II 相パート： ① 本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD 経口投与 ② ソラフェニブ 400 mg を BID 経口投与	PK 有効性 安全性
		05	I b/ II	ソラフェニブによる治療歴のある MET 陽性の進行肝細胞癌患者	第 I b 相 パート： 17 第 II 相 パート： 49	第 I b 相パート： 本薬 300 又は 500 mg (TF1 製剤) を QD 経口投与 第 II 相パート： 本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD 経口投与	PK 有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 臨床薬理試験

健康成人又は肝機能障害を有する患者を対象とした以下の臨床薬理試験 8 試験が提出され (6.1 及び 6.2 参照)、当該試験において治験薬投与期間中の死亡は認められなかった。

7.1.1.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : 02 試験 <20 年 月 月>)

7.1.1.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.1.1 : 07 試験 <20 年 月 20 年 月>)

7.1.1.3 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.3 : 012 試験 <20 年 月 月>)

7.1.1.4 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3.1 : 028 試験 <2018 年 6 月 2019 年 2 月>)

7.1.1.5 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.1 : 030 試験 <2018 年 8 月 10 月>)

7.1.1.6 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.2 : 032 試験 <2018 年 5 月 8 月>)

7.1.1.7 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.4.3 : 039 試験 <2018 年 5 月 7 月>)

7.1.1.8 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.1 : 044 試験 <2018 年 8 月 2019 年 1 月>)

7.1.2 国内試験

7.1.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.2 : 03 試験 <20 年 月 20 年 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 最大 18 例) を対象に、本薬の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 215、300 又は 500 mg (CF2 製剤) を QD で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 12 例 (215 mg コホート : 3 例、300 mg コホート : 3 例、500 mg コホート : 6 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 1 サイクル 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、RP2D は 500 mg QD に決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後30日以内の死亡は、500 mg コホートで1/6例(16.7%)に認められ、死因は呼吸困難1例であり、本薬との因果関係が否定された。

7.1.3 国際共同試験

7.1.3.1 国際共同第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.4.3 : 06 試験<2013 年 12 月～実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 12 月 12 日] >)

国際共同第 I b/II 相試験として、①第 I b 相パート、②第 II 相無作為化パート及び③非無作為化パートがそれぞれ以下のとおり実施された。

- ① ゲフィチニブによる治療歴のある *MET* 遺伝子増幅⁴¹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 最大 21 例) を対象に、ゲフィチニブ併用時の本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 7 施設で実施された。用法・用量は、ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 300 又は 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。
- ② EGFR-TKI による一次治療後に増悪した EGFR T790M 変異陰性かつ *MET* 遺伝子増幅陽性⁴²⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 156 例) を対象に、本薬/ゲフィチニブと白金系抗悪性腫瘍剤/PEM の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む 10 の国又は地域、51 施設で実施された。用法・用量は、本薬/ゲフィチニブ群ではゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群では 3 週間を 1 サイクルとして、CDDP 75 mg/m² 又は CBDCA AUC 5 mg · mL/min 相当量及び PEM 500 mg/m² を Q3W で静脈内投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。
- ③ EGFR-TKI による一次治療後に増悪した EGFR T790M 変異陽性かつ *MET* 遺伝子増幅陽性⁴¹⁾ の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 (目標症例数 : 15 例) を対象に、本薬/ゲフィチニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、中国の 15 施設で実施された。用法・用量は、ゲフィチニブ 250 mg を QD で経口投与との併用で、本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 88 例 (第 I b 相パート : 18 例、第 II 相無作為化パート : 55 例⁴³⁾ (本薬/ゲフィチニブ群 : 31 例、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群 : 24 例)、非無作為化パート : 15 例) のうち、治験薬が投与されなかった第 II 相無作為化パートの白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群の 1 例を除く、87 例 (第 I b 相パート : 18 例、第 II 相無作為化パート : 54 例 (本薬/ゲフィチニブ群 31 例、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 群 23 例)、非無作為化パート : 15 例) が、安全性の解析対象とされた (うち、日本人患者は第 I b 相パート : 0 例、第 II 相無作為化パート : 1 例 (本薬/ゲフィチニブ群 1 例、白金系抗悪性腫瘍剤/PEM 0 例)、非無作為化パート : 0 例)。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I b 相パートの 300 mg 群で 1/6 例 (16.7%)、500 mg 群で 1/12 例 (8.3%)、第 II 相無作為化パートの本薬/ゲフィチニブ群で 1/31 例 (3.2%)、非無作為化パートで 1/15 例 (6.7%) に認められた (日本人患者における死亡は認められな

⁴¹⁾ IHC 法によって判定された。

⁴²⁾ (i) IHC 法のみ又は (ii) IHC 法及び *in situ* ハイブリダイゼーション法によって判定された。

⁴³⁾ 組入れ基準を満たす患者の登録が困難であり、2017 年 6 月に患者登録が早期中止された。

かった)。疾患進行による死亡例（第Ⅰ相パートの500mg群1例、第Ⅱ相非無作為化パートの1例）を除く患者の死因は、第Ⅰb相パートの300mg群で呼吸困難1例、第Ⅱ相無作為化パートの本薬/ゲフィチニブ群で腹水1例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

7.1.3.2 国際共同第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.1：VISION試験のコホートA<2016年9月～実施中〔データカットオフ日：20■■年■■月■■日〕>）

METex14スキッピング変異陽性⁴⁴⁾の切除不能な進行・再発のNSCLC患者⁴⁵⁾（目標症例数：LBx集団及びTBx集団各60例以上）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が本邦を含む11の国又は地域、123施設で実施された。なお、試験開始時には、TBx検査によりMETex14スキッピング変異陽性と判定された患者のみが本試験に登録されたが、LBx検査により本薬の投与対象を適切に選択することが可能と考えられたことから、LBx検査によって判定された患者の登録も可能とされた（治験実施計画書改訂第4版（2017年3月15日付け））。

用法・用量は、本薬500mg（TF2製剤）をQDで経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された130例（うち、日本人患者は17例）全例が安全性の解析対象とされた。また、20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とすることで、METex14スキッピング変異陽性がLBx検査により判定された患者集団及びTBx検査により判定された患者集団がいずれも奏効率の評価が可能な例数である60例以上となったことから、当該データカットオフ日までに本薬が投与された患者の合計である100例（2019年4月2日以前に本薬の投与が開始された患者）からMETex14スキッピング変異の検査が治験実施基準を満たしていなかった1例⁴⁶⁾を除く99例（うち、日本人患者は15例）が、有効性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目として、RECIST ver.1.1に基づく中央判定による奏効率が設定された（治験実施計画書改訂第4版（2017年3月15日付け））。また、本試験のLBx集団、TBx集団及びLBx/TBx集団の3つの有効性の解析対象集団の閾値奏効率として20%⁴⁷⁾が設定された（治験実施計画書改訂第4版（2017年3月15日付け））。

本試験の主要解析は、LBx集団及びTBx集団におけるすべての患者が①6カ月以上本薬による治療を受けた時点、②死亡した時点、又は③何らかの理由で本薬による治療を終了した時点のいずれかに該当した時点で解析することとされていた。しかしながら、LBx集団及びTBx集団において、本試験の主目的の一つであるコホートAにおける奏効率の評価に必要な例数として治験実施計画書改訂第4版（2017年3月17日付け）に規定していた60例以上の患者が登録され、最終登録患者における追跡期間が3.5カ月以上となった時点において、本試験の主目的が達成されたか否かを判断するには十分であると考えられたことから、データベース固定（2019年8月15日）前に、奏効率に関する主要な位置付けの解析として、20■■年■■月■■日をデータカットオフ日とした解析を実施する旨が統計解析計画書第3版（2019年8月13日付け）に規定された。

⁴⁴⁾ LBx検査若しくはTBx検査のいずれか、又はその両方で判定された。

⁴⁵⁾ EGFR遺伝子変異陽性の患者及びALK融合遺伝子陽性の患者は除外された。

⁴⁶⁾ METex14スキッピング変異に関するデータが不十分だったため、有効性解析対象から除外された。

⁴⁷⁾ 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴を有する進行・再発の扁平上皮又は非扁平上皮NSCLC患者を対象としてニボルマブとドセタキセルの有効性及び安全性を比較することを目的とした2つの海外第Ⅲ相試験におけるニボルマブの奏効率を平均すると20%であったこと（J Clin Oncol 2017; 35: 3924-33）等を参考として設定された。

有効性について、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率（20 年 月 日データカットオフ）の結果は、表 22 のとおりであった。

表 22 最良総合効果及び奏効率
(RECIST ver.1.1、有効性の解析対象集団、中央判定、20 年 月 日データカットオフ)

最良総合効果	例数 (%)					
	全体集団			日本人集団		
	LBx 集団 66 例	TBx 集団 60 例	LBx/TBx 集団 99 例	LBx 集団 8 例	TBx 集団 12 例	LBx/TBx 集団 15 例
CR	0	0	0	0	0	0
PR	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)	6 (75.0)	4 (33.3)	7 (46.7)
SD	13 (19.7)	15 (25.0)	23 (23.2)	1 (12.5)	4 (33.3)	4 (26.7)
PD	11 (16.7)	11 (18.3)	17 (17.2)	1 (12.5)	3 (25.0)	3 (20.0)
NE	12 (18.2)	8 (13.3)	17 (17.2)	0	1 (8.3)	1 (6.7)
奏効 ^{*1} (奏効率 [95%CI ^{*2}] (%))	30 (45.5 [33.1, 58.2])	26 (43.3 [30.6, 56.8])	42 (42.4 [32.5, 52.8])	6 (75.0 [34.9, 96.8])	4 (33.3 [9.9, 65.1])	7 (46.7 [21.3, 73.4])

*1 : CR+PR、*2 : Clopper-Pearson 法

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、18/130 例 (13.8%) (うち、日本人患者における死亡は 1 例) に認められた。疾患進行による死亡 (2 例) を除く患者の死因は、全身健康状態悪化 4 例、死亡 2 例、呼吸困難/急性呼吸不全、イレウス/敗血症、肺炎、突然死、細菌感染、心不全、誤嚥性肺炎、肺出血、気道感染及び脊椎骨折各 1 例であり、うち、呼吸困難/急性呼吸不全 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった (日本人患者における死因は、肺出血 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された)。

7.1.4 海外試験

7.1.4.1 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 01 試験<2009 年 11 月~2015 年 10 月>)

進行固形癌患者 (目標症例数 : 用量漸増コホート 108 例、拡大コホート 24 例) を対象に、本薬の忍容性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

- 投与スケジュール 1 : 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 30、60、100、115⁴⁸⁾、145、215、230、300 又は 400 mg (CF1 製剤又は CF2 製剤) を QD で 2 週間経口投与した後、1 週間休薬。
- 投与スケジュール 2 : 3 週間を 1 サイクルとして、本薬 30、60、100、115⁴⁸⁾、130、175 又は 315 mg (CF1 製剤又は CF2 製剤) を QD で週 3 回 (第 1、3 及び 5 日目) 経口投与。
- 投与スケジュール 3 : 本薬 300、500、700、1,000 又は 1,400 mg (TF1 製剤又は CF2 製剤) を QD で連日経口投与 (休薬期間なし)。

本試験に登録された 149 例 (投与スケジュール 1 : 42 例、投与スケジュール 2 : 45 例、投与スケジュール 3 : 62 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

いずれの投与スケジュールにおいても、第 1 サイクル 21 日間が DLT 評価期間とされた。その結果、投与スケジュール 1 において、115 mg 群の 1/12 例 (Grade 4 のリパーゼ増加及び Grade 3 のアミラーゼ

⁴⁸⁾ 空腹時及び食後投与が別コホートとして検討された。

増加)、投与スケジュール2において、60 mg 群の 1/10 例 (Grade 3 のリパーゼ増加)、100 mg 群の 1/6 例 (Grade 3 のリパーゼ増加)、130 mg 群の 1/6 例 (Grade 3 の悪心及び嘔吐)、投与スケジュール3において、1,000 mg 群の 1/7 例 (Grade 3 の ALT 増加)、1,400 mg 群の 1/7 例 (Grade 3 の疲労) に DLT が認められたものの、MTD には達しなかった。当該 DLT 評価の結果から投与スケジュール3の QD 連日投与は忍容可能と考えられ、また、PK/PD シミュレーションの結果から投与スケジュール3の 500 mg QD は定常状態において 95%以上のリン酸化 MET 阻害を維持すると考えられたことから、本薬の RP2D 及び拡大コホートの用法・用量は 500 mg QD 連日経口投与 (休薬期間なし) と決定された。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、投与スケジュール3の 500 mg 群で 1/42 例 (2.4%) に認められ、死因は肝不全 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。

7.1.4.2 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.4.1 : 04 試験<2014 年 2 月~実施中 [データカットオフ日 : 2018 年 2 月 5 日] >)

MET 陽性の進行肝細胞癌患者 (目標症例数 : 第 I b 相パート : 21 例、第 II 相パート : 140 例) を対象に、本薬とソラフェニブの有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 43 施設で実施された。

用法・用量は、第 I b 相パートでは本薬 300、500 又は 1,000 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与、第 II 相パートでは本薬群で本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与、ソラフェニブ群でソラフェニブ 400 mg を BID で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 117 例 (第 I b 相パート : 27 例、第 II 相パート : 90 例 (本薬群 45 例、ソラフェニブ群 45 例)) 全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

第 I b 相パートの第 1 サイクル 21 日間は DLT 評価期間とされた。その結果、DLT は認められず、RP2D は 500 mg QD に決定された。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I b 相パートの 300 mg 群で 1/7 例 (14.3%)、第 II 相パートの本薬群で 6/45 例 (13.3%)、ソラフェニブ群で 1/44 例 (2.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (第 I b 相パートの 300 mg 群 1 例、第 II 相パートの本薬群 3 例、ソラフェニブ群 1 例) を除く患者の死因は、第 II 相パートの本薬群で肝不全、全身性感染及び上部消化管出血各 1 例 (2.2%) であり、うち、本薬群の上部消化管出血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.1.4.3 海外第 I b/II 相試験 (CTD 5.3.5.4.2 : 05 試験<2014 年 5 月~2018 年 2 月>)

ソラフェニブによる治療歴のある MET 陽性の進行肝細胞癌患者 (目標症例数 : 第 I b 相パート : 18 例、第 II 相パート : 48 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 30 施設で実施された。

用法・用量は、第 I b 相パートでは本薬 300 又は 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与、第 II 相パートでは本薬 500 mg (TF1 製剤) を QD で経口投与とされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 66 例 (第 I b 相パート : 17 例、第 II 相パート : 49 例) 全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、治験薬投与期間中又は投与終了後 30 日以内の死亡は、第 I b 相パートの 300 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、500 mg 群で 2/13 例 (15.4%)、第 II 相パートで 8/49 例 (16.3%) に認められた。疾患進行による死亡例 (第 I b 相パートの 300 mg 群 1 例、500 mg 群 1 例、第 II 相パートの 4 例) を除く患者の死因は、

第 I 相パートの500 mg QDで昏睡1例（7.7%）、第 II 相パートで胃腸出血、全身健康状態悪化、低血糖昏睡及び敗血症各1例であり、うち、第 II 相パートの低血糖昏睡1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で重要な臨床試験は、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第 II 相試験（VISION 試験）のコホート A であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.2.1 有効性の評価項目及び評価結果について

申請者は、VISION 試験のコホート A における主要評価項目及び METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A の対象患者とされた METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者においては、奏効が得られることにより疾患進行に伴う臨床症状の改善が期待できることが報告されており（JAMA 2003; 290: 2149-58 等）、奏効が得られることに臨床的な意義があると考えられること等から、当該試験のコホート A の主要評価項目として奏効率を設定した。

その結果、VISION 試験のコホート A の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) は LBx 集団、TBx 集団及び LBx/TBx 集団でそれぞれ 45.5 [33.1, 58.2]、43.3 [30.6, 56.8] 及び 42.4 [32.5, 52.8] であり、閾値奏効率である 20%を 3 集団すべてで上回った（7.1.3.2 参照）。また、VISION 試験のコホート A の日本人集団における奏効率 [95%CI] (%) は LBx 集団、TBx 集団及び LBx/TBx 集団でそれぞれ 75.0 [34.9, 96.8]、33.3 [9.9, 65.1] 及び 46.7 [21.3, 73.4] であった（7.1.3.2 参照）。

上記に加え、下記の点等を考慮すると、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

- METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC においては、METex14 スキッピング変異が発癌に重要な原因遺伝子（oncogene driver）であると考えられていること（3.R.1 参照）。
- VISION 試験のコホート A で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

主要解析の実施時期の変更（7.1.3.2 参照）について、結果解釈に及ぼす影響を慎重に検討した上で、データカットオフ日より前に治験実施計画書等に当該変更内容を規定すべきであったと考える。一方、データカットオフ日より前に、VISION 試験のコホート A における奏効率の評価に必要な例数として治験実施計画書に規定されていた 60 例以上の患者が LBx 集団及び TBx 集団において登録されていること

等を考慮すると、本申請において提出された VISION 試験のコホート A における成績をもって、本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

また、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者における真のエンドポイントである OS と奏効率との関係は明らかではなく、VISION 試験のコホート A の主要評価項目とされた奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難である。しかしながら、本薬の有効性に関する上記の申請者の説明は理解可能であり、VISION 試験のコホート A の奏効率等から、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬投与時に注意を要する有害事象は、ILD、体液貯留（低アルブミン血症を含む）、肝機能障害、腎機能障害及び QT/QTc 間隔延長であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると考える。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるものの、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、VISION 試験のコホート A において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A における安全性の概要は、表 23 のとおりであった。

表 23 安全性の概要（VISION 試験のコホート A）

	例数 (%)
	130 例
全有害事象	124 (95.4)
Grade 3 以上の有害事象	66 (50.8)
死亡に至った有害事象	18 (13.8)
重篤な有害事象	60 (46.2)
投与中止に至った有害事象	27 (20.8)
休薬に至った有害事象	55 (42.3)
減量に至った有害事象	33 (25.4)

VISION 試験のコホート A において、発現率が 10%以上の全 Grade の有害事象は、末梢性浮腫 77 例 (59.2%)、下痢 40 例 (30.8%)、悪心 39 例 (30.0%)、血中クレアチニン増加 31 例 (23.8%)、呼吸困難 27 例 (20.8%)、低アルブミン血症 23 例 (17.7%)、無力症、便秘及び食欲減退各 19 例 (14.6%)、咳嗽 18 例 (13.8%)、胸水 16 例 (12.3%)、背部痛、疲労及びアミラーゼ増加各 15 例 (11.5%)、ALT 増加 14 例 (10.8%) であった。発現率が 2%以上の Grade 3 以上の有害事象は、末梢性浮腫 11 例 (8.5%)、胸水 9 例 (6.9%)、ALT 増加及び全身健康状態悪化各 6 例 (4.6%)、貧血、肺炎、肺塞栓症及び全身性浮腫各 5 例 (3.8%)、低アルブミン血症及びアミラーゼ増加各 4 例 (3.1%)、疾患進行、AST 増加、GGT 増加及び性器浮腫各 3 例 (2.3%) であった。発現率が 2%以上の死亡に至った有害事象は、全身健康状

態悪化 4 例 (3.1%) であった。発現率が 2%以上の重篤な有害事象は、胸水 10 例 (7.7%)、全身健康状態悪化 7 例 (5.4%)、全身性浮腫及び肺炎各 5 例 (3.8%)、呼吸困難 4 例 (3.1%)、疾患進行、無力症、末梢性浮腫、肺塞栓症及び背部痛各 3 例 (2.3%) であった。発現率が 2%以上の投与中止に至った有害事象は、末梢性浮腫 5 例 (3.1%)、性器浮腫 3 例 (2.3%) であった。発現率が 2%以上の休薬に至った有害事象は、末梢性浮腫 19 例 (14.6%)、血中クレアチニン増加及び ALT 増加各 6 例 (4.6%)、胸水 4 例 (3.1%)、AST 増加、悪心、無力症、下痢、アミラーゼ増加、全身性浮腫、浮腫及び性器浮腫各 3 例 (2.3%) であった。発現率が 2%以上の減量に至った有害事象は、末梢性浮腫 17 例 (13.1%)、血中クレアチニン増加及び浮腫各 3 例 (2.3%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験のコホート A において発現率が高かった有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象及び Grade 3 以上の有害事象については、本薬投与時に発現する可能性が高いため、投与時には本薬との関連も考慮しつつ注意して観察する必要があるものの、大部分が本薬の休薬・減量等により対処可能であった。以上の点等を考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって有害事象の管理や観察、本薬の休薬・減量等の適切な対応がなされる場合には、本薬は忍容可能であると判断した。

7.R.3.2 安全性の国内外差について

申請者は、VISION 試験のコホート A において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A における日本人患者及び外国人患者の安全性の概要は表 24 のとおりであった。

表 24 安全性の概要 (VISION 試験のコホート A) 安全性の概要

	例数 (%)	
	日本人患者 17 例	外国人患者 113 例
全有害事象	16 (94.1)	108 (95.6)
Grade 3 以上の有害事象	10 (58.8)	56 (49.6)
死亡に至った有害事象	1 (5.9)	17 (15.0)
重篤な有害事象	7 (41.2)	53 (46.9)
投与中止に至った有害事象	5 (29.4)	22 (19.5)
休薬に至った有害事象	14 (82.4)	41 (36.3)
減量に至った有害事象	10 (58.8)	23 (20.4)

VISION 試験のコホート A において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった全 Grade の有害事象は、血中クレアチニン増加 (日本人患者: 9 例 (52.9%)、外国人患者: 22 例 (19.5%)、以下、同順)、低アルブミン血症 (6 例 (35.3%)、17 例 (15.0%))、アミラーゼ増加 (5 例 (29.4%)、10 例 (8.8%)) であった。同様に、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、低アルブミン血症 (3 例 (17.6%)、1 例 (0.9%))、GGT 増加 (2 例 (11.8%)、1 例 (0.9%))、肺感染 (2 例 (11.8%)、0 例)、10%以上高かった重篤な有害事象は、肺感染 (2 例 (11.8%)、0 例)、10%以上高かった休薬に至った有害事象は、ILD (2 例 (11.8%)、0 例)、肺感染 (2 例 (11.8%)、0 例)、10%以上高かった減量に至った有害事象は、低アルブミン血症 (2 例 (11.8%)、0 例) であり、10%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が投与された日本人患者数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、VISION 試験のコホート A において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった事象として、血中クレアチニン増加、低アルブミン血症、GGT 増加等が認められており、これらの事象については本薬投与時に注意する必要がある。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が明らかに高い傾向は認められておらず、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されること等を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

機構は、以下の項では、VISION 試験のコホート A における安全性の結果を基に、本薬で発現率の高かった有害事象及び日本人患者で注意が必要な有害事象に着目して検討を行った。

7.R.3.3 ILD

申請者は、本薬投与による ILD について、以下のように説明している。

ILD として、MedDRA SMQ の「ILD (広域)」及び「呼吸不全 (狭域)」、並びに MedDRA PT の「異型肺炎」、「誤嚥性肺炎」及び「肺出血」に該当する事象が認められたすべての患者に対して、患者プロファイル並びにベースライン時及び ILD に関連する事象発現時の放射線画像診断結果について医学的レビューが行われ、医学的レビューで ILD に一致する事象を発現した患者⁴⁹⁾を集計した。

VISION 試験のコホート A における ILD の発現状況は表 25 のとおりであった。

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
ILD	5 (3.8)	2 (1.5)
肺臓炎	2 (1.5)	1 (0.8)
ILD	2 (1.5)	0
急性呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.8)

VISION 試験のコホート A において、死亡に至った ILD は 1/130 例 (0.8% : 急性呼吸不全 1 例) に認められ、本薬との因果関係が否定されなかった。重篤な ILD は 3/130 例 (2.3% : 肺臓炎、ILD 及び急性呼吸不全各 1 例) に認められ、いずれの事象も本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った ILD は 4/130 例 (3.1% : 肺臓炎 2 例、急性呼吸不全及び ILD 各 1 例) に認められた。本薬の休薬に至った ILD は 4/130 例 (3.1% : ILD 及び肺臓炎各 2 例) に認められた。本薬の減量に至った ILD は 1/130 例 (0.8% : ILD 1 例) に認められた。

VISION 試験のコホート A における、ILD の初回発現時期の中央値 (範囲) は、54 (21~135) 日であった。

また、提出されたすべての試験において、本薬投与により、重篤又は死亡に至った ILD を発現した患者の詳細は表 26 のとおりであった。

⁴⁹⁾ データカットオフ後に Grade 3 以上かつ重篤な ILD となった肺臓炎の 1 例を含む。

表 26 重篤又は死亡に至ったILDを発現した患者一覧

試験	年齢	性	人種	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
VISION	79	男	外国人	急性呼吸不全	2	21	13	あり	中止	未回復
				急性呼吸不全	5	33	3	あり	中止	死亡
	76	男	日本人	ILD	2	21	—	あり	休薬	未回復
	75	女	外国人	肺臓炎	3	54	—	あり	中止	回復
06*	60	男	外国人	異型肺炎	3	33	—	あり	中止	未回復

*: ゲフィチニブが併用投与された

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験のコホート A において、本薬との因果関係が否定できない死亡に至ったILDが認められたこと、日本人患者においても本薬との因果関係が否定できない重篤なILDが認められたこと等から、本薬投与に際してはILDの発現に注意が必要である。したがって、臨床試験におけるILDの発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.4 体液貯留（低アルブミン血症を含む）

申請者は、本薬投与による体液貯留（低アルブミン血症を含む、以下、同様）について、以下のよう
に説明している。

体液貯留として、MedDRA SMQ の「血行動態的浮腫、蓄水及び体液過負荷（狭域）」、並びに MedDRA
PT の「顔面浮腫」、「性器浮腫」、「眼窩周囲浮腫」、「陰嚢浮腫」、「血中アルブミン異常」、「血
中アルブミン減少」及び「低アルブミン血症」に該当する事象を集計した。

VISION 試験のコホート A における体液貯留の発現状況は表 27 のとおりであった。

表 27 体液貯留の発現状況（VISION 試験のコホート A）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
体液貯留	94 (72.3)	23 (17.7)
末梢性浮腫	77 (59.2)	11 (8.5)
低アルブミン血症	23 (17.7)	4 (3.1)
胸水	16 (12.3)	9 (6.9)
浮腫	7 (5.4)	0
全身性浮腫	6 (4.6)	5 (3.8)
性器浮腫	5 (3.8)	3 (2.3)
顔面浮腫	3 (2.3)	0
血中アルブミン減少	2 (1.5)	1 (0.8)
腹水	1 (0.8)	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	0

VISION 試験のコホート A において、死亡に至った体液貯留は認められなかった。重篤な体液貯留は
15/130 例（11.5%：胸水 10 例、全身性浮腫 5 例、末梢性浮腫 3 例、低アルブミン血症 1 例（重複あり））
に認められ、うち、全身性浮腫 4 例、末梢性浮腫 3 例、胸水 2 例は、本薬との因果関係が否定されな
かった。本薬の投与中止に至った体液貯留は 7/130 例（5.4%：末梢性浮腫 5 例、性器浮腫 3 例、胸水 1 例
（重複あり））に認められた。本薬の休薬に至った体液貯留は 25/130 例（19.2%：末梢性浮腫 19 例、胸
水 4 例、浮腫、全身性浮腫及び性器浮腫各 3 例、低アルブミン血症及び血中アルブミン血症各 1 例（重

複あり)) に認められた。本薬の減量に至った体液貯留は 21/130 例 (16.2% : 末梢性浮腫 17 例、浮腫 3 例、低アルブミン血症 2 例、胸水及び全身性浮腫各 2 例 (重複あり)) に認められた。

VISION 試験のコホート A における、体液貯留の初回発現時期の中央値 (範囲) は、42.5 (1~208) 日であった。

機構は、本薬投与による体液貯留の発現機序及びリスク因子について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
本薬投与による体液貯留の発現機序及びリスク因子については明確ではないが、MET は血管及びリンパ組織に発現していること (Nat Rev Mol Cel Biol 2003; 4; 915-25 等)、MET のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する他の抗悪性腫瘍剤でも浮腫等の体液貯留に関連する有害事象の発現が認められること (Oncotarget. 2014; 5: 2866-80 等) 等を考慮すると、体液貯留は本薬の薬理作用に関連して認められる事象である可能性があると考え

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験のコホート A において、本薬との因果関係が否定できない重篤な体液貯留が認められたこと等から、本薬投与に際しては体液貯留の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における体液貯留の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

また、本薬投与と体液貯留の発現リスクとの関係については、現時点では不明であることから、製造販売後も引き続き情報収集を行い、有益な情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.3.5 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA SMQ の「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を集計した。

VISION 試験のコホート A における肝機能障害の発現状況は表 28 のとおりであった。

表 28 肝機能障害の発現状況 (VISION 試験のコホート A)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
肝機能障害	40 (30.8)	13 (10.0)
低アルブミン血症	23 (17.7)	4 (3.1)
ALT 増加	14 (10.8)	6 (4.6)
AST 増加	12 (9.2)	3 (2.3)
血中 ALP 増加	9 (6.9)	0
GGT 増加	7 (5.4)	3 (2.3)
肝機能異常	2 (1.5)	0
国際標準比増加	1 (0.8)	1 (0.8)
腹水	1 (0.8)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	0
肝酵素上昇	1 (0.8)	0
脂肪肝	1 (0.8)	0
肝細胞損傷	1 (0.8)	0

VISION 試験のコホート A において、死亡に至った肝機能障害は認められなかった。重篤な肝機能障害は 2/130 例（1.5%：ALT 増加、AST 増加及び低アルブミン血症各 1 例（重複あり））に認められ、うち、ALT 増加及び AST 増加各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った肝機能障害は認められなかった。本薬の休薬に至った肝機能障害は 7/130 例（5.4%：ALT 増加 6 例、AST 増加 3 例、GGT 増加及び低アルブミン血症各 1 例（重複あり））に認められた。本薬の減量に至った肝機能障害は 4/130 例（3.1%：ALT 増加及び低アルブミン血症各 2 例、AST 増加及び GGT 増加各 1 例（重複あり））に認められた。

VISION 試験のコホート A における、肝機能障害の初回発現時期の中央値（範囲）は、42（1～337）日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った肝機能障害を発現した患者の詳細は表 29 のとおりであった。

表 29 本薬との因果関係が否定できない重篤又は死亡に至った肝機能障害を発現した患者一覧

試験	年齢	性	人種	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬の 処置	転帰
VISION	88	女	外国人	ALT 増加	3	22	6	減量/休薬	回復
				AST 増加	3	22	6	減量/休薬	回復
04	50	男	外国人	ALT 増加	4	20	7	休薬	未回復
				AST 増加	4	20	7	休薬	未回復
				ALT 増加	3	26	—	継続	未回復
				AST 増加	3	26	—	継続	未回復
	50	男	外国人	腹水	3	83	4	継続	未回復
				腹水	2	126	2	継続	未回復
06	70	男	外国人	腹水	3	154	—	中止	未回復
				肝機能異常	3	22	14	休薬	回復
				腹水	3	52	7	休薬	未回復
06	70	男	外国人	低アルブミン血症	2	267	13	継続	回復

さらに、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）の臨床検査値の基準に該当する肝機能障害を発現した患者は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験のコホート A において、本薬との因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が認められたこと等から、本薬投与に際しては肝機能障害の発現に注意が必要である。したがって、臨床試験における肝機能障害の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.6 腎機能障害

申請者は、本薬投与による腎機能障害について、以下のように説明している。

腎機能障害として、MedDRA SMQ の「急性腎不全（広域）」及び「慢性腎臓病（広域）」に該当する事象を集計した。

VISION 試験のコホート A における腎機能障害の発現状況は表 30 のとおりであった。

表 30 腎機能障害の発現状況 (VISION 試験のコホート A)

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	55 (42.3)	11 (8.5)
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	0
低アルブミン血症	23 (17.7)	4 (3.1)
腎不全	5 (3.8)	1 (0.8)
低カルシウム血症	5 (3.8)	0
低ナトリウム血症	4 (3.1)	2 (1.5)
急性腎障害	4 (3.1)	1 (0.8)
慢性腎臓病	4 (3.1)	1 (0.8)
高カリウム血症	4 (3.1)	1 (0.8)
血中尿素増加	3 (2.3)	0
腎機能障害	3 (2.3)	0
血中尿素増加	3 (2.3)	0
血中ナトリウム減少	2 (1.5)	1 (0.8)
脳症	1 (0.8)	1 (0.8)

VISION 試験のコホート A において、死亡に至った腎機能障害は認められなかった。重篤な腎機能障害は、4/130 例 (3.1% : 急性腎障害 2 例、低アルブミン血症及び低ナトリウム血症各 1 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係が否定された。本薬の投与中止に至った腎機能障害は認められなかった。本薬の休薬に至った腎機能障害は、11/130 例 (8.5% : 血中クレアチニン増加 6 例、急性腎障害 2 例、腎機能障害、低アルブミン血症、慢性腎臓病及び高カリウム血症各 1 例 (重複あり)) に認められた。本薬の減量に至った腎機能障害は、7/130 例 (5.4% : 血中クレアチニン増加 3 例、低アルブミン血症 2 例、急性腎障害及び慢性腎臓病各 1 例) に認められた。

VISION 試験のコホート A における、腎機能障害の初回発現時期の中央値 (範囲) は、急性腎不全では 23 (4~549) 日、慢性腎臓病では 41 (4~409) 日であった。

また、提出されたすべての臨床試験において、本薬投与により、重篤又は死亡に至った腎機能障害を発現した患者の詳細は表 31 のとおりであった。

表 31 重篤又は死亡に至った腎機能障害を発現した患者一覧

試験	年齢	性	人種	PT (MedDRA ver.22.0)	Grade	発現時期 (日)	持続期間 (日)	本薬との 因果関係	本薬の 処置	転帰
VISION	80	男	外国人	急性腎障害	2	485	6	なし	中断	回復
	83	男	外国人	急性腎障害	2	155	17	なし	—	回復
	94	男	外国人	低ナトリウム血症	3	30	5	なし	—	回復
	73	男	日本人	低アルブミン血症	3	147	24	なし	継続	未回復
01	48	女	外国人	急性腎障害	3	34	8	なし	中断	回復
	59	女	外国人	急性腎障害	3	14	4	なし	—	回復
	70	男	外国人	高カリウム血症	3	34	—	なし	休薬	未回復
	73	女	外国人	急性腎障害	3	9	9	なし	—	回復
05	70	男	外国人	急性腎障害	2	29	7	あり	—	回復
	68	女	外国人	急性腎障害	2	30	—	なし	—	未回復
	74	男	外国人	急性腎障害	2	43	8	なし	—	回復
	75	男	外国人	急性腎障害	3	36	10	あり	休薬	未回復
	60	男	外国人	高クレアチニン血症	2	99	6	なし	—	未回復
					3	104	—	なし	—	未回復
	63	男	外国人	慢性腎臓病	2	42	4	なし	継続	回復
	52	男	外国人	低ナトリウム血症	4	87	13	なし	休薬	回復
60	男	外国人	高クレアチニン血症	2	99	6	なし	—	未回復	
				3	104	—	なし	—	未回復	
06	70	男	外国人	低アルブミン血症	2	67	13	あり	継続	回復

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

臨床試験において、本薬との因果因果が否定できない腎機能障害が認められたこと、日本人で血中クレアチニン増加の発現が多いこと（7.R.3.2 参照）等から、本薬投与に際しては腎機能障害の発現に注意が必要である。したがって、定期的に血中クレアチニン検査を行うこと、臨床試験における腎機能障害の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

7.R.3.7 その他

機構は、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たこと（3.3.2.1 参照）から、本薬投与による QT/QTc 間隔延長の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

QT/QTc 間隔延長：

QT/QTc 間隔延長として、MedDRA SMQ の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」に該当する事象を集計した。

VISION 試験のコホート A における QT/QTc 間隔延長の発現状況は表 32 のとおりであった。

表 32 QT/QTc 間隔延長の発現状況（VISION 試験のコホート A）

PT (MedDRA ver.22.0)	例数 (%) 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
QT/QTc 間隔延長	5 (3.8)	0
心電図 QT 延長	4 (3.1)	0
QT 延長症候群	1 (0.8)	0

VISION 試験のコホート A において、死亡に至った QT/QTc 間隔延長、重篤な QT/QTc 間隔延長及び本薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長は認められなかった。本薬の休薬に至った QT/QTc 間隔延長は、1/130 例 (0.8% : 心電図 QT 延長 1 例) に認められた。

VISION 試験のコホート A における QTcF 値の変化について、ベースラインからの増加が >60 ms であった患者は、7/130 例 (5.4%) であった。

また、04 試験において、死亡に至った QT/QTc 間隔延長、重篤な QT/QTc 間隔延長及び治験薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長は認められなかったものの、Grade 3 以上の QT/QTc 間隔延長は 2/59 例 (3.4%)、本薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長は 1/59 例 (1.7%) が認められた。なお、Grade 3 以上及び本薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長の 1 例については本薬との因果関係が否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

VISION 試験のコホート A において本薬投与により発現した QT/QTc 間隔延長はいずれも Grade 2 以下であること、臨床試験において本薬との因果関係が否定できない QT/QTc 間隔延長を発現した患者は極めて限られること等から、本薬投与による QT/QTc 間隔延長の発現について、明確に結論付けることは困難である。しかしながら、VISION 試験のコホート A において QTcF 値の変化が認められたこと、及び 04 試験において本薬との因果関係が否定できない本薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長が認められたことを考慮すると、臨床試験における QT/QTc 間隔延長の発現状況等については、添付文書を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要がある。また、QT/QTc 間隔延長の発現に関しては製造販売後も引き続き情報収集を行い、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 手術の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 十分な経験を有する病理医又は検査施設などにより、*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投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。
- 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薬等を用いること。

7.R.4.1 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

最新の国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書において、本薬に関する記載は認められなかった。

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A の結果等から、本薬は METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。

また、VISION 試験のコホート A では前治療歴数の異なる患者が組み入れられ、前治療歴数が 0、1 つ及び 2 つ以上の患者集団における奏効率はそれぞれ 39.5% (17/43 例)、48.5% (16/33 例) 及び 39.1% (9/23 例) であり、いずれの患者集団においても一定の奏効率が得られていること等から、前治療歴数にかかわらず METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬の有効性は期待できると考える。

以上より、本薬の効能・効果を「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定した。ただし、術後補助療法の対象となる METex14 スキッピング変異陽性の NSCLC 患者に対して本薬の臨床的有用性を示した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、当該内容を効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

- 手術の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、本薬の効能・効果を申請どおり「*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。なお、申請時の効能・効果に関連する注意の項では、「手術の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない。」旨の注意喚起が設定されていたものの、NSCLC に対する手術の補助療法として、国内の診療ガイドライン等で標準的な治療とされているのは術後補助療法のみであることから、下記のように整備した上で設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

7.R.4.2 METex14 スキッピング変異の検査について

申請者は、本薬の適応患者の選択にあたって使用する METex14 スキッピング変異の検査について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A では、①Guardant Health 社の「Guardant360」による LBx 検査又は②Thermo Fisher Scientific 社の「Oncomine Focus Assay」による TBx 検査が、中央検査機関又は各治験実施医療機関のいずれかで実施され、METex14 スキッピング変異が陽性と判定された患者が有効性及び安全性の解析対象とされた (7.1.3.2 参照)。本薬のコンパニオン診断薬等として ArcherDx, Inc 社により申請された「ArcherMET コンパニオン診断システム」については、VISION 試験のコホート A に組み入れられた患者の検体を用いた同等性の検討結果に基づき、本薬の有効性及び安全性が期待される患者集団を適切に特定可能であることが確認されている。

以上より、本薬の使用にあたっては「ArcherMET コンパニオン診断システム」を用いて患者を選択することが適切であり、当該内容について効能・効果に関連する注意の項で注意喚起する。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を了承し、効能・効果に関連する注意の項において、下記のように整備した内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- 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薬等を用いること。

7.R.5 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回 500 mg 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。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する注意の項では以下の旨が設定されていた。

- 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。
- ILD があらわれた場合は本薬の投与を中止すること。
- 本薬投与によりその他の Grade 3 以上の副作用が発現した場合には、Grade 2 以下に回復するまで 250 mg に減量すること。また、休薬（最長 21 日間）も考慮すること。

表 33 本薬の減量段階

段階	投与量
通常投与量	500 mg/日
減量	250 mg/日

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討等の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として1回 500 mg 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。」と設定することが適切であると判断した。

- 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。
- 本薬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。

表 34 減量する場合の投与量

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

表 35 副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 1 以上	投与中止
ILD 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。

7.R.5.1 本薬の用法・用量について

申請者は、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬の申請用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績等を基に設定した用法・用量で VISION 試験のコホート A が実施され、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与の臨床的有用性が示されたことから、VISION 試験のコホート A における設定に基づき、本薬の申請用法・用量を設定した。

- 海外第 I 相試験 (01 試験) のコホート 3 において、1,000 mg QD 投与の 1/7 例 (Grade 3 の ALT 増加)、1,400 mg QD の 1/7 例 (Grade 3 の疲労) に DLT が認められたものの、MTD には達せず、500 mg QD の忍容性と安全性が示されたこと (7.1.4.1 参照)。
- 国内第 I 相試験 (03 試験) において、本薬 215、300 又は 500 mg 投与で DLT の発現が認められず、日本人患者における 500 mg QD の忍容性と安全性が確認されたこと (7.1.2.1 参照)。
- 国内第 I 相試験 (03 試験) において、本薬 500 mg QD の平均血漿中濃度は、腫瘍増殖抑制作用が期待される目標血漿中濃度である 390~823 ng/mL⁵⁰⁾ を上回ったこと (6.2.1.1 参照)。

ただし、NSCLC 患者に対して、他の抗悪性腫瘍剤と併用投与した際の臨床試験成績は得られていないことから、添付文書の臨床成績の項で本薬と併用する他の抗悪性腫瘍剤について情報提供した上で、用法・用量に関連する注意の項において、下記の旨を注意喚起する。

- 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。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5.2 本薬の用量調節について

申請者は、本薬の用量調節について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A では、本薬の用量調節基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の臨床的有用性が認められたことから、当該基準を基に下記の変更等を加えた内容を用法・用量に関連する注意の項に目安として設定する予定である。

- VISION 試験のコホート A においては、1 段階目の減量用量として 300 mg、2 段階目の減量用量として 200 mg が設定されていたものの、減量段階を 1 段階とした上で、減量用量として 250 mg を設定する。

機構は、減量に関する設定を上記のとおり変更した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

- 下記の点等を考慮すると、250 mg 投与時においても本薬の有効性は期待できると考えること。
 - 曝露量と有効性との関連 (6.2.8.1 参照) を踏まえると、250 及び 300 mg 投与時の曝露量の範囲 (定常状態における AUC_{24h} の中央値 [90%PI] : それぞれ 14.7 [8.13, 26.9] 及び 17.3 [9.57, 31.7] µg·h/mL)³⁶⁾ で奏効率は概ね一定と考えること。
 - VISION 試験のコホート A において、300 又は 200 mg に減量した患者の最大腫瘍径の和は、減量後も概ね一定に維持されたこと (図 3)。

⁵⁰⁾ ヒト膵臓癌由来 KP-4 細胞株を皮下移植したマウスを用いた試験成績等に基づく検討の結果、マウスにおいて 90 及び 95% の腫瘍増殖抑制作用が期待できる血漿中本薬濃度は、それぞれ 215 及び 454 ng/mL と予測された。当該結果に加え、マウス及びヒトの血漿タンパク結合率 (4.2.2 参照) を考慮し、ヒトにおいて 90 及び 95% の腫瘍増殖抑制作用が期待できる血漿中本薬濃度は、それぞれ 390 及び 823 ng/mL と予測された。

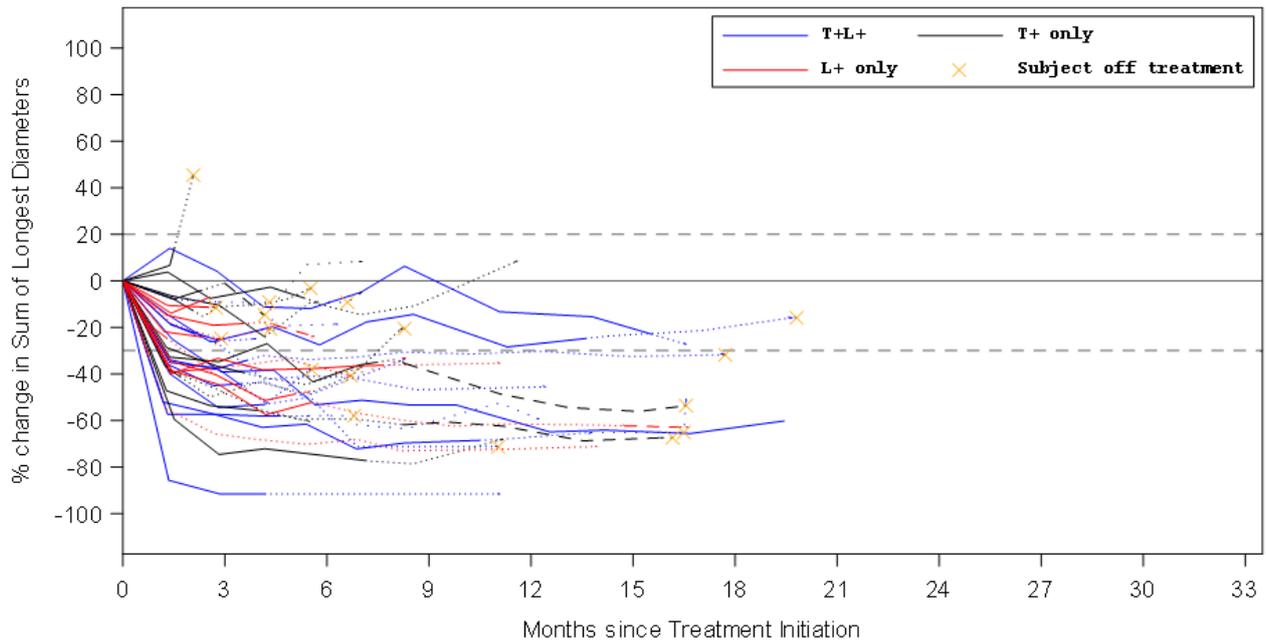


図3 300又は200 mgに減量した患者の最大腫瘍径の和の経時的変化
(RECIST ver.1.1.1、中央判定、2024年11月1日データカットオフ)

実線：500 mg投与時の最大腫瘍径の和、点線：300 mg投与時の最大腫瘍径の和、破線：200 mg投与時の最大腫瘍径の和、T+L+：TBx検査及びLBx検査で陽性と判定された集団、T+ only：TBx検査のみで陽性と判定された集団、L+only：LBx検査のみで陽性と判定された集団

- 下記の点等を考慮すると、安全性の観点から、減量用量として250 mgを設定することは適切と考えること。
 - 曝露量と安全性との関連（6.2.8.2参照）を踏まえると、300 mg投与時と比較して、250 mg投与時の末梢性浮腫の発現リスクは低いと考えること。
 - VISION試験のコホートAにおいて200 mgに減量した患者（8例）は、全例において末梢性浮腫の発現により減量に至ったものの、減量後も全例で末梢性浮腫が継続し、投与中止に至った患者（4例）も認められたこと（7.R.3.4参照）を考慮すると、減量用量として200 mgを設定することの臨床的意義は小さいと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承し、用法・用量に関連する注意の項における用量調節の目安については、下記のように設定することが適切であると判断した。

- 本薬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。

表 36 減量する場合の投与量

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

表 37 副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 1 以上	投与中止
ILD 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。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

VISION 試験のコホート A において、ILD の発現率が外国人患者と比較して日本人患者で高かったこと等を考慮し、安全性検討事項として ILD を設定した上で、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査の実施を計画している。

調査予定症例数については、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC が極めて稀な疾患であり、本邦における対象患者数を踏まえた実施可能性を考慮し、125 例と設定した。

観察期間については、VISION 試験のコホート A における ILD を含む有害事象の初回発現時期等を考慮し、本薬投与開始日より 1 年間（最長 52 週間）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人患者を含め本薬投与時の安全性情報は限られていること等から、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とした製造販売後調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

本調査の安全性検討事項については、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、申請者が設定した項目に加えて、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害及び QT 間隔延長を設定することが適切であると判断した。

調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定すべきと考える上記事象の発現状況を考慮した上で再検討する必要があると判断した。

7.2 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「7.1 評価資料」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

7.2.1 国内第 I 相試験（03 試験）

有害事象は 215 及び 300 mg コホートで 5/6 例（83.3%）、並びに 500 mg コホートで 6/6 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 2/6 例（33.3%）及び 3/6 例（50.0%）に認められた。

上記の各コホートで発現率が 50%以上の有害事象は、215 及び 300 mg コホートで疲労、便秘及び食欲減退各 3 例（50.0%）、500 mg コホートで末梢性浮腫及び低アルブミン血症各 4 例（66.7%）、便秘、悪心、嘔吐及び食欲減退各 3 例（50.0%）であった。

重篤な有害事象は 215 及び 300 mg コホートで 3/6 例 (50.0%)、500 mg コホートで 1/6 例 (16.7%) に認められた。各コホートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.2 国際共同第 I b/II 相試験 (06 試験)

有害事象は第 I b 相パートの 300 mg 群で 6/6 例 (100%)、500 mg 群で 12/12 例 (100%)、第 II 相無作為化パートのゲフィチニブ併用群で 31/31 (100%)、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群で 23/23 例 (100%)、非無作為化パートで 13/15 例 (86.7%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 6/6 例 (100%)、9/12 例 (75.0%)、28/31 例 (90.3%)、23/23 例 (100%) 及び 11/15 例 (73.3%) に認められた。

上記の各群・パートで発現率が 60%以上の有害事象は、第 I b 相パート 300 mg 群で下痢及びアミラーゼ増加各 4 例 (66.7%)、500 mg 群で下痢 10 例 (83.3%)、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群で貧血 16 例 (69.6%)、悪心 14 例 (60.9%) であった。

重篤な有害事象は第 I b 相パートの 300 mg 群で 4/6 例 (66.7%)、500 mg 群で 7/12 例 (58.3%)、第 II 相無作為化パートのゲフィチニブ併用群で 13/31 例 (41.9%)、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群で 8/23 例 (34.8%)、非無作為化パートで 5/15 例 (33.3%) に認められた。各群・パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 II 相無作為化パートのゲフィチニブ併用群で胸水 3 例 (9.7%)、末梢性浮腫 2 例 (6.5%)、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群で貧血、好中球数減少各 2 例 (8.7%) であった。このうち、第 II 相無作為化パートのゲフィチニブ併用群の末梢性浮腫 2 例、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群の貧血、好中球数減少各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は第 I b 相パート 500 mg 群で 2/12 例 (16.7%)、第 II 相無作為化パートのゲフィチニブ併用群で 3/31 例 (9.7%)、PEM 及び白金系抗悪性腫瘍剤投与群で 1/23 例 (4.3%)、非無作為化パートで 2/15 例 (13.3%) に認められた。各群・パートで 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.3 国際共同第 II 相試験 (VISION 試験のコホート A)

有害事象は 24/130 例 (95.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 110/130 例 (84.6%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象はコホート A で表 38 のとおりであった。

表 38 発現率が 10%以上の有害事象 (VISION 試験のコホート A)

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)	
	130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	124 (95.4)	66 (50.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
末梢性浮腫	77 (59.2)	11 (8.5)
無力症	19 (14.6)	2 (1.5)
疲労	15 (11.5)	0 (0.0)
胃腸障害		
下痢	40 (30.8)	1 (0.8)
悪心	39 (30.0)	1 (0.8)
便秘	19 (14.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	27 (20.8)	2 (1.5)
咳嗽	18 (13.8)	1 (0.8)
胸水	16 (12.3)	9 (6.9)

SOC PT (MedDRA/J ver.22.0)	例数 (%)	
	130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査		
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	15 (11.5)	4 (3.1)
ALT 増加	14 (10.8)	6 (4.6)
代謝及び栄養障害		
低アルブミン血症	23 (17.7)	4 (3.1)
食欲減退	19 (14.6)	2 (1.5)
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	15 (11.5)	2 (1.5)

重篤な有害事象は 60/130 例 (46.2%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、胸水 10 例 (7.7%)、全身健康状態悪化 7 例 (5.4%)、肺炎及び全身性浮腫各 5 例 (3.8%)、呼吸困難 4 例 (3.1%)、疾患進行、末梢性浮腫、無力症、背部痛及び肺塞栓症各 3 例 (2.3%)、死亡、イレウス、肺感染、急性腎障害、心不全、脊椎骨折、錯乱状態及び塞栓症各 2 例 (1.5%) であった。このうち、全身性浮腫 4 例、末梢性浮腫 3 例、無力症及び胸水各 2 例、呼吸困難 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 27/130 例 (20.8%) に認められた。2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、末梢性浮腫 5 例 (3.8%)、性器浮腫 3 例 (2.3%)、疾患進行、全身健康状態悪化及び脊椎骨折各 2 例 (1.5%) であった。このうち、末梢性浮腫 5 例、性器浮腫 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.4 海外第 I 相試験 (01 試験)

有害事象は投与スケジュール 1 で 41/42 例 (97.6%)、投与スケジュール 2 で 45/45 例 (100%)、投与スケジュール 3 の 300 mg 群で 3/3 例 (100%)、500 mg 群で 39/42 例 (92.9%)、700 mg 群で 3/3 例 (100%)、1,000 mg 群で 7/7 例 (100%) 及び 1,400 mg 群で 7/7 例 (100%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 14/42 例 (33.3%)、23/45 例 (51.1%)、2/3 例 (66.7%)、27/42 例 (64.3%)、1/3 例 (33.3%)、3/7 例 (42.9%) 及び 6/7 例 (85.7%) に認められた。

上記の各投与スケジュール・群で発現率が 50%以上の有害事象は、投与スケジュール 3 の 300 mg 群で食欲減退 2 例 (66.7%)、700 mg 群で腹痛、便秘、悪心、脱水、低ナトリウム血症及び末梢性浮腫各 2 例 (66.7%)、1,000 mg 群で食欲減退 4 例 (57.1%)、1,400 mg 群で食欲減退 5 例 (71.4%)、末梢性浮腫 4 例 (57.1%) であった。

重篤な有害事象は投与スケジュール 1 で 14/42 例 (33.3%)、投与スケジュール 2 で 17/45 例 (37.8%)、投与スケジュール 3 の 300 mg 群で 1/3 例 (33.3%)、500 mg 群で 14/42 例 (33.3%)、700 mg 群で 2/3 例 (66.7%)、1,000 mg 群で 4/7 例 (57.1%)、1,400 mg 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。各投与スケジュール・群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、投与スケジュール 1 で腹痛、胸水及び肺塞栓症各 2 例 (4.8%)、投与スケジュール 2 で小腸閉塞 4 例 (8.9%)、急性腎障害、脱水、肺塞栓症、敗血症性ショック及び嘔吐各 2 例 (4.4%)、投与スケジュール 3 の 500 mg 群で腹痛 3 例 (7.1%)、腹水、悪心、嘔吐及び精神状態変化各 2 例 (4.8%)、1,000 mg 群で便秘 2 例 (28.6%) であった。このうち、投与スケジュール 2 の嘔吐 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は投与スケジュール 1 で 3/42 例 (7.1%)、投与スケジュール 2 で 4/45 例 (8.9%)、投与スケジュール 3 の 300 mg 群で 1/3 例 (33.3%)、500 mg 群で 9/42 例 (21.4%)、700 mg 群で 1/3 例 (33.3%)、1,000 mg 群で 1/7 例 (14.3%)、1,400 mg 群で 1/7 例 (14.3%) に認められた。各投与スケジュール・群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、投与スケジュール 3 の 500 mg 群で疲労、腹水、腹痛及び前立腺特異性抗原増加各 2 例 (4.8%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

7.2.5 海外第 I 相試験 (02 試験)

有害事象は 19/28 例 (67.9%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/28 例 (21.4%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、上気道感染 5 例 (17.9%)、アミラーゼ増加及び背部痛各 4 例 (14.3%)、リパーゼ増加及び頭痛各 3 例 (10.7%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.6 海外第 I 相試験 (07 試験)

有害事象はパート A で 3/6 例 (50.0%)、パート B で 6/6 例 (100.0%)、及びパート C で 14/15 例 (93.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 0 例、2/6 例 (33.3%) 及び 5/15 例 (33.3%) に認められた。各パートで 2 例以上に認められた有害事象は、パート B で腹痛及び失神寸前の状態各 2 例 (33.3%)、パート C で頭痛 6 例 (40.0%)、腹痛 4 例 (26.7%)、腹部膨満 3 例 (20.0%)、傾眠、下痢、上咽頭炎、鼻炎及び筋肉痛各 2 例 (13.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.7 海外第 I 相試験 (012 試験)

有害事象は 14/24 例 (58.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/24 例 (25.0%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 2/24 例 (8.3%) に認められた。2 例以上に認められた認められた本薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

7.2.8 海外第 I 相試験 (028 試験)

有害事象は健康成人で 1/6 例 (16.7%)、及び中等度の肝機能障害を有する患者で 2/6 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 1/6 例 (16.7%) 及び 1/6 例 (16.7%) に認められた。

2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.9 海外第 I 相試験 (030 試験)

有害事象は 10/12 例 (83.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 8/12 例 (66.7%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、頭痛 5 例 (41.7%)、上腹部痛及び下痢各 4 例 (33.3%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.10 海外第 I 相試験 (032 試験)

有害事象は 15/20 例 (75.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 14/20 例 (70.0%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、下痢 11 例 (55.0%)、上腹部痛 7 例 (35.0%)、悪心 6 例 (30.0%) であった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.11 海外第 I 相試験 (039 試験)

有害事象は 4/12 例 (33.3%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 2/12 例 (16.7%) に認められた。

2 例以上に認められた有害事象、重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.12 海外第 I 相試験 (044 試験)

有害事象はパート A で 25/40 例 (62.5%)、パート B で 11/14 例 (78.6%)、及びパート C で 9/12 例 (75.0%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 17/40 例 (42.5%)、6/14 例 (42.9%) 及び 7/12 例 (58.3%) に認められた。

各パートで発現率が 20%以上の有害事象は、パート A で頭痛 10 例 (25.0%)、パート B で頭痛 4 例 (28.6%)、腹痛 3 例 (21.4%)、パート C で頭痛 6 例 (50.0%)、上腹部痛及び四肢痛各 3 例 (25.0%) であった。

重篤な有害事象はパート B で大腿骨頸部骨折が 1/14 例 (7.1%) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。パート A 及び C では重篤な有害事象は認められなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2.13 海外第 I b/II 相試験 (04 試験)

有害事象は第 I b 相パートの 300 mg 群で 7/7 例 (100%)、500 mg 群で 14/14 例 (100%)、1,000 mg 群で 6/6 例 (100%)、及び第 II 相パートの本薬群で 45/45 例 (100%)、ソラフェニブ群で 43/44 例 (97.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 6/7 例 (85.7%)、10/14 例 (71.4%)、6/6 例 (100%)、38/45 例 (84.4%) 及び 43/44 例 (97.7%) に認められた。

上記の各群で発現率が 50%以上の有害事象は、第 I b 相パートの 300 mg 群で腹部膨満及び AST 増加各 4 例 (57.1%)、500 mg 群で腹痛 7 例 (50%)、1,000 mg 群で便秘、下痢、AST 増加及び低アルブミン血症各 4 例 (66.7%)、腹水、ALT 増加、血中 ALP 増加及び血中クレアチニン増加各 3 例 (50.0%)、第 II 相パートのソラフェニブ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群 27 例 (61.4%)、であった。

重篤な有害事象は第 I b 相パートの 300 mg 群で 2/7 例 (28.6%)、500 mg 群で 9/14 例 (64.3%)、1,000 mg 群で 4/6 例 (6.7%)、第 II 相パートの本薬群で 23/45 例 (51.1%)、ソラフェニブ群で 11/44 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 II 相パートの本薬群で疾患進行 7 例 (15.6%)、腹痛、腹水、肝性脳症、末梢性浮腫及び錯感覚各 2 例 (4.4%)、ソラフェニブ群で腹痛、疾患進行各 2 例 (4.5%) であった。このうち、第 II 相パートの本薬群の腹水及び末梢性浮腫各 2 例、疾患進行 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は第 I b 相パートの 500 mg 群で 3/14 例 (21.4%)、第 II 相パートの本薬群で 7/45 例 (15.6%)、ソラフェニブ群で 6/44 例 (13.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、第 II 相パートの本薬群で疲労 2 例 (4.4%)、ソラフェニブ群で下痢 2 例 (4.5%) であった。このうち、第 II 相パートの本薬群の疲労 1 例、ソラフェニブ群の下痢 2 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.14 海外第 I b/II 相試験 (05 試験)

有害事象は第 I 相パート 300 mg 群で 4/4 例 (100%)、500 mg 群で 12/13 例 (92.3%)、第 II 相パートで 48/49 例 (98.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 3/4 例 (75.0%)、11/13 例 (84.6%) 及び 41/49 例 (83.7%) に認められた。

上記の各群・パートで発現率が 50%以上の有害事象は、第 I 相パートの 300 mg 群で腹痛及び末梢性浮腫各 3 例 (75.0%)、便秘、嘔吐、ALT 増加及び血中 ALP 増加各 2 例 (50.0%)、500 mg 群で末梢性浮腫 10 例 (76.9%)、第 II 相パートで末梢性浮腫 32 例 (65.3%) であった。

重篤な有害事象は第 I 相パートの 300 mg 群で 2/4 例 (50.0%)、500 mg 群で 5/13 例 (38.5%)、第 II 相パートで 21/49 例 (42.9%) に認められた。各群・パートで 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、第 I 相パートの 500 mg 群で腹水及び末梢性浮腫各 2 例 (15.4%)、第 II 相パートで疾患進行 7 例 (14.3%)、急性腎障害及び腹水各 3 例 (6.1%) であった。このうち、第 I 相パートの 500 mg 群の末梢性浮腫 2 例、第 II 相パートの急性腎障害 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は第 I 相パート 300 mg 群で 1/4 例 (25.0%)、500 mg 群で 2/13 例 (15.4%)、第 II 相パートで 17/49 例 (34.7%) に認められた。各群・パートで 2 例以上に認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、第 II 相パートで腹水 5 例 (10.2%)、末梢性浮腫 4 例 (8.2%)、低ナトリウム血症及び限局性浮腫各 2 例 (4.1%) であった。このうち、第 II 相パートの末梢性浮腫 4 例、限局性浮腫 2 例、腹水及び低ナトリウム血症各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1.1、CTD 5.3.5.4.3) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、MET のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有すると考えられている新有効成分含有医薬品であり、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する治療選択肢の一つとし

て臨床的意義があると考え。また、機構は、効能・効果、製造販売後の検討事項等については、さらに検討が必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年2月6日

申請品目

[販売名] テプミトコ錠 250 mg
[一般名] テポチニブ塩酸塩水和物
[申請者] メルクバイオフーマ株式会社
[申請年月日] 令和元年11月12日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

METex14 スキッピング変異陽性⁵¹⁾の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験 (VISION 試験) のコホート A において、主要評価項目とされた RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は LBx 検査で判定された患者集団、TBx 検査で判定された患者集団及びいずれかの検査で判定された患者集団でそれぞれ 45.5 [33.1, 58.2] (30/66 例)、43.3 [30.6, 56.8] (26/60 例) 及び 42.4 [32.5, 52.8] (42/99 例) であった。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、本薬は発癌に重要な原因遺伝子 (oncogene driver) である METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、上記の奏効率の結果等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.2 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬投与時に注意を要する有害事象は、ILD、体液貯留 (低アルブミン血症を含む)、肝機能障害、腎機能障害及び QT/QTc 間隔延長であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意する必要があると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記の有害事象の発現に注意すべきであるが、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

⁵¹⁾ LBx 検査又は TBx 検査のいずれか (又はその両方) の検査で METex14 スキッピング変異が確認された患者が対象とされた。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

1.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、効能・効果に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「MET遺伝子エクソン14スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」と設定することが適切であると判断した。

<効能・効果に関連する注意>

- 本薬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。
- 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薬等を用いること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の用法・用量を「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。」と設定することが適切であると判断した。

<用法・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。
- 本薬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。

表 39 減量する場合の投与量

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

表 40 副作用発現時の本薬の用量調節基準

副作用	程度	処置
ILD	Grade 1 以上	投与中止
ILD 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。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

1.5 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与された全例を対象に、調査予定症例数を 125 例、観察期間を本薬投与開始日より 1 年間（最長 52 週間）とする製造販売後調査の実施を計画している。

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象とする調査を実施し、迅速かつ偏りなく安全性情報を収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。

また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害及び QT 間隔延長を設定することが適切である。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮した上で再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の検討を踏まえ、本調査の実施計画を再検討するよう申請者に指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査の安全性検討事項については、ILD、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害及び QT 間隔延長を設定する。
- 調査予定症例数及び観察期間については、本調査の安全性検討事項に設定する事象の臨床試験における発現状況を考慮し、それぞれ 100 例及び 1 年間（最長 52 週間）。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 41 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 42 及び 43 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 41 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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"> • ILD • 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		

表 42 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査 • 使用成績調査（全例調査） • 製造販売後臨床試験（VISION 試験の継続試験） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> • 市販直後調査による情報提供 • 医療従事者向け資材の作成及び提供 • 患者向け資材の作成及び提供

表 43 製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	本薬が投与された全例
観察期間	1 年間（最長 52 週間）
予定症例数	100 例
主な調査項目	安全性検討事項：ILD、体液貯留、肝機能障害、腎機能障害及び QT 間隔延長 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、病期分類、合併症、前治療歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、有害事象、最良総合効果等

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

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

[用法・用量]

通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として 1 回 500 mg 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。

[承認条件]

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。
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。

[警告]

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。
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。

[禁忌]

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[効能・効果に関連する注意]

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。
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薬等を用いること。

[用法・用量に関連する注意]

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。
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。

減量する場合の投与量

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	albumin/globulin	アルブミン/グロブリン
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
CBDCA	carboplatin	カルボプラチン
CDDP	cisplatin	シスプラチン
CF	capsule formulation	カプセル製剤
CI	confidence interval	信頼区間
C _{max,ss}	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
CPP	critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	critical quality attribute	重要品質特性
CR	complete response	完全奏効
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
¹⁴ C 標識体		¹⁴ C 標識したテポチニブ塩酸塩水和物
DABE		ダビガトランエテキシラート
DLT	dose-limiting toxicity	用量制限毒性
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
efflux ratio		吸収方向の透過係数に対する分泌方向の透過係数の比
EGFR	epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EGFR-TKI	epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor	EGFR チロシンキナーゼ阻害剤
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
ERK1/2	extracellular signal-regulated kinase 1 and 2	細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2
hERG	human <i>ether-a-go-go</i> -related gene	ヒト <i>ether-a-go-go</i> 関連遺伝子
GAB1	growth factor receptor bound protein 2-associated protein 1	
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
GLDH	glutamate dehydrogenase	グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン		「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日付け医薬審発第0603004号)
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
INR	international normalized ratio	国際標準比
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IRAK	interleukin-1 receptor-associated kinase	
LBx 検査		血漿検体を用いた検査
LBx 集団		LBx 検査で陽性判定であった集団
LBx/TBx 集団		LBx 又は TBx 検査で陽性判定であった集団
LC	liquid chromatography	液体クロマトグラフィー
MATE	multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MET	mesenchymal epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
METex14		<i>MET</i> 遺伝子のエクソン 14
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	multidrug resistance associated protein	多剤耐性関連タンパク
MSC2571109A		本薬が酸化された代謝物 (ケトン体 (R 体))
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NCI ODG	national cancer institute organ dysfunction group	
NE	not evaluable	評価不能
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSCLC	non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OS	overall survival	全生存期間
P _{app A→B}	apparent permeability in apical to basal direction	頂端膜側から基底膜側への見かけの透過係数
PD	progressive disease	進行
PEM	pemetrexed sodium hydrate	ペメトレキセドナトリウム水和物
PI	prediction interval	
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PR	partial response	部分奏効
PT	preferred term	基本語
PTP	press through packaging	
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	quaque die	1日1回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定

RP2D	recommended Phase 2 dose	第Ⅱ相試験推奨用量
SCID マウス	severe combined immunodeficient mouse	重症複合型免疫不全マウス
SD	stable disease	安定
SDH	sorbitol dehydrogenase	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
TBx 検査		腫瘍組織を用いた検査
TBx 集団		TBx 検査で陽性判定であった集団
TF	tablet formulation	錠剤
T790M		EGFR のエクソン 20 の 790 番目のスレオニン (T) のメチオニン (M) への置換
3T3 NRU 法		Balb/c 3T3 由来線維芽細胞を用いたニュートラルレッド取り込み法
TRK	tropomyosin receptor kinase	トロポミオシン受容体キナーゼ
UDPGA	uridine diphosphate glucuronic acid	ウリジン二リン酸グルクロン酸
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
申請		製造販売承認申請
ソラフェニブ	sorafenib tosilate	ソラフェニブトシル酸塩
白金系抗悪性腫瘍剤		CBDCA 又は CDDP
白金系抗悪性腫瘍剤/PEM		白金系抗悪性腫瘍剤と PEM の併用
本薬		テポチニブ塩酸塩水和物
本薬/ゲフィチニブ		本薬とゲフィチニブの併用
01 試験		EMR200095-001 試験
02 試験		EMR200095-002 試験
03 試験		EMR200095-003 試験
04 試験		EMR200095-004 試験
05 試験		EMR200095-005 試験
06 試験		EMR200095-006 試験
07 試験		EMR200095-007 試験
012 試験		MS200095-0012 試験
028 試験		MS200095-0028 試験
030 試験		MS200095-0030 試験
032 試験		MS200095-0032 試験
039 試験		MS200095-0039 試験
044 試験		MS200095-0044 試験
VISION 試験		MS200095-0022 試験