テプミトコ錠 250 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はメルクバイオファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

メルクバイオファーマ株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については、モジュール 2 に記載した（表 1）。また、開発の経緯図を表 2 に示す。

表 1　　モジュール 1.5 の内容の記載場所

モジュール 1.5 の内容	モジュール 2 の記載場所
起原又は発見の経緯	モジュール 2.5 第 1.3 項
病態及び疫学	モジュール 2.5 第 1.3 項
治療	モジュール 2.5 第 1.3 項
開発の経緯	モジュール 2.5 第 1.4 項
規制当局との相談の経緯	モジュール 2.5 第 1.5 項

表 2 開発の経緯図

資料区分	項目		
品質	安定性	原薬	
		製剤	
非臨床試験	薬理試験	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験 安全性薬理試験	
	薬物動態試験		
	毒性試験	単回投与毒性試験	
		反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		その他の毒性試験	
臨床試験	日本		
	国際共同		
	海外		

[redacted]

Document No. 0900babe8131836bv3.0
Object No. 0900babe81327c92

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は外国において未だ申請・承認されておらず、実診療での使用状況等に関する情報は現時点ではない。

1.7　同種同効品一覧表

本剤と同種同効品であるクリゾチニブ及びペムブロリズマブ（遺伝子組換え）の対比を表 1 に示す。

表 1 本剤と同種同効品との対比

販売名	テプミトコ錠 250 mg	ザーコリ®カプセル 200 mg ザーコリ®カプセル 250 mg	キイトルーダ®点滴静注 20 mg キイトルーダ®点滴静注 100 mg
一般的名称	テポチニブ塩酸塩水和物	クリゾチニブ	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
会社名	メルクバイオファーマ株式会社	ファイザー株式会社	MSD 株式会社
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	*ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 *ROS1* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌	悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
作成改訂年月		2019 年 9 月改訂（第 11 版）	2019 年 7 月改訂（第 12 版）

※※2019年９月改訂（第11版）
※2018年７月改訂

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

劇薬、処方箋医薬品注）

ザーコリ®カプセル 200mg
ザーコリ®カプセル 250mg

XALKORI® Capsules

クリゾチニブカプセル

日本標準商品分類番号
８７４２９１

	200 mg	250 mg
承認番号	22400AMX00666	22400AMX00667
薬価収載	2012年５月	
販売開始	2012年５月	
効能追加	2017年５月	
国際誕生	2011年８月	

貯　　法：室温保存
使用期限：表示の使用期限内に使用すること。
（表示の使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

注：注意－医師等の処方箋により使用すること

【警　告】

1. 本剤の投与にあたっては、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、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。
2. 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例が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）の確認及び胸部CT検査等の実施など、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、間質性肺疾患が本剤の投与初期にあらわれ、死亡に至った国内症例があることから、治療初期は入院又はそれに準ずる管理の下で、間質性肺疾患等の重篤な副作用発現に関する観察を十分に行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］
3. 本剤の投与により劇症肝炎、肝不全があらわれ、死亡に至った例が報告されているので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
※※2. ロミタピドを投与中の患者［「相互作用」の項参照］

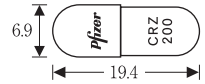
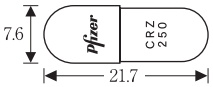
【組成・性状】

1. 組成

１カプセル中：

成分＼販売名	ザーコリカプセル200 mg	ザーコリカプセル250 mg
有効成分	クリゾチニブ　200.00 mg	クリゾチニブ　250.00 mg
添加物	軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム （カプセル本体） 酸化チタン、三二酸化鉄	

2. 性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
ザーコリカプセル 200 mg	 １号硬カプセル	Pfizer CRZ 200	キャップ：淡赤色 ボディ：白色
ザーコリカプセル 250 mg	 ０号硬カプセル	Pfizer CRZ 250	キャップ：淡赤色 ボディ：淡赤色

【効能・効果】

*ALK*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
*ROS1*融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌

［効能・効果に関連する使用上の注意］

1. 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*ALK*融合遺伝子陽性又は*ROS1*融合遺伝子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を用いること。
2. 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人にはクリゾチニブとして１回250 mgを１日２回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

［用法・用量に関連する使用上の注意］

副作用により、本剤を休薬、減量、中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮すること。［「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

副作用＼グレード注1)	1	2	3	4
血液系注2)	同一投与量を継続		グレード２以下に回復するまで休薬する。回復後は休薬前と同一投与量で投与を再開する。	グレード２以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg１日２回から投与を再開する注3)。
グレード１以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続		グレード１以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200 mg１日２回から投与を再開する注4)。	
グレード２-４の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇注5)	同一投与量を継続	投与を中止する。		
間質性肺疾患	投与を中止する。			

副作用＼グレード[注1)]	1	2	3	4
QT間隔延長	同一投与量を継続		グレード1以下に回復するまで休薬する。回復後は200 mg 1日2回から投与を再開する[注4)]。	投与を中止する。

注1：グレードはNCI-CTCAEによる。
注2：日和見感染症等の臨床的事象を伴わないリンパ球減少症を除く。
注3：再発の場合は、グレード2以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード4の再発が認められる場合は投与を中止する。
注4：再発の場合は、グレード1以下に回復するまで休薬すること。回復後は250 mg 1日1回に減量して投与を再開する。その後グレード3以上の再発が認められる場合は投与を中止する。
注5：胆汁うっ滞又は溶血がある場合を除く。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者［間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

※(2)中等度以上の肝機能障害のある患者［本剤の血中濃度が上昇することがある。「薬物動態」の項参照］

(3)QT間隔延長のおそれ又はその既往歴のある患者［QT間隔延長が起こるおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照］

(4)重度の腎機能障害のある患者［安全性は確立していない。「薬物動態」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)本剤の投与により、間質性肺疾患、視覚障害等の副作用があらわれることがある。これらの発現又は症状の増悪が疑われた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。

(2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の有無）の確認及び胸部CT検査等の実施など十分に観察すること。また、必要に応じて動脈血酸素分圧（PaO_2）、動脈血酸素飽和度（SpO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DL_{CO}）等の検査を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］

(3)劇症肝炎、肝不全、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(4)QT間隔延長、徐脈があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質検査を行い、また、脈拍、血圧測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(5)好中球減少症、白血球減少症、リンパ球減少症、血小板減少症等があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画等）を行い、患者の状態を十分に観察すること。［「重大な副作用」の項参照］

(6)視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、視野欠損、羞明、視力低下等）があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3.相互作用

本剤はCYP3A4/5により代謝され、CYP3Aに時間依存的な阻害作用を示すことが確認されている[1)]。また、CYP2B6に対して時間依存的な阻害作用を示したことから、CYP2B6の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある。

本剤はP-糖蛋白（Pgp）、有機カチオントランスポーター（OCT）1及びOCT 2に対して阻害作用を示したことから、Pgp、OCT 1又はOCT 2の基質となる薬剤と併用した場合、本剤はそれらの血中濃度を上昇させる可能性がある[2,3)]。

※※(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピド（ジャクスタピッド）	ロミタピドの血中濃度が著しく増加するおそれがある。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、ロミタピドの代謝が阻害される。

(2)併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	本剤反復投与時にミダゾラムを単回併用投与したとき、ミダゾラムのAUC及びC_{max}はミダゾラムの単独投与と比べそれぞれ3.7倍及び2.0倍となった[4)]。 併用薬の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避けること。	本剤がCYP3Aの阻害剤であることから、CYP3Aの基質となる薬剤との併用により、併用薬の代謝が阻害され、併用薬の血中濃度が増加する可能性がある。
※	CYP3A阻害剤 イトラコナゾール等	本剤反復投与時にイトラコナゾールを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ57%及び33%増加した[5)]。 本剤の血中濃度が増加し、副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A阻害剤との併用により、本剤の代謝が阻害され、本剤の血中濃度が増加する可能性がある。
	CYP3A誘導剤 リファンピシン等	本剤反復投与時にリファンピシンを併用投与したとき、本剤の定常状態におけるAUC_{tau}及びC_{max}は単独投与と比べそれぞれ84%及び79%低下した[6)]。 本剤の血中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	本剤の代謝には主にCYP3Aが関与しているため、左記のようなCYP3A誘導剤との併用により、本剤の代謝が亢進し、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
	QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等	QT間隔延長作用を増強するおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあるため、併用により作用が増強する可能性がある。

4.副作用

海外第Ⅰ相試験、国際共同第Ⅱ相2試験、及び国際共同第Ⅲ相2試験における安全性評価対象例1796例中（日本人患者188例を含む）、副作用（臨床検査値異常を含む）の発現症例は、1717例（95.6%）であった。その主なものは、視覚障害1059例（59.0%）、悪心914例（50.9%）、下痢869例（48.4%）、嘔吐788例（43.9%）、浮腫625例（34.8%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患（2.1%）

間質性肺疾患があらわれることがあり、死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

2)劇症肝炎、肝不全、肝機能障害

劇症肝炎（頻度不明[注)]）、肝不全（0.2%）、ALT（GPT）、AST（GOT）、ビリルビン、Al-P等の上昇を伴う肝機能障害（33.9%）があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至った症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

3)QT間隔延長（3.2%）、徐脈（10.1%）

QT間隔延長、徐脈（随伴症状：低血圧、失神、めまい等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照］

4)血液障害

好中球減少症（21.2%）、白血球減少症（14.3%）、リンパ球減少症（4.5%）、血小板減少症（3.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は減量するなど適切な処置を行うこと。[「用法・用量に関連する使用上の注意」、「重要な基本的注意」の項参照]

5)心不全（0.2%）

心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、体液貯留（肺水腫、胸水、心嚢液貯留等）、急激な体重増加、心不全症状（息切れ、呼吸困難、浮腫等）が認められた場合には、休薬、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注：市販後に報告された副作用のため頻度不明。

⑵その他の副作用

	10%以上	1%以上～10%未満	1%未満
眼	視覚障害（視力障害、光視症、霧視、硝子体浮遊物、複視、羞明、視野欠損、視力低下等）（59.0%）		
神経系	味覚異常（20.4%）、浮動性めまい（14.3%）、ニューロパチー（11.7%）	頭痛、不眠症	
代謝	食欲減退（20.2%）	低アルブミン血症、低リン酸血症、低カリウム血症、脱水	
心血管系		血栓塞栓症	
呼吸器		咳嗽、肺炎	
皮膚	発疹（11.1%）	そう痒症、紅斑	光線過敏症
筋骨格系		筋痙縮、関節腫脹	
消化器	悪心（50.9%）、下痢（48.4%）、嘔吐（43.9%）、便秘（32.2%）、腹痛（上腹部痛、腹部不快感等）（12.6%）	食道障害（食道炎、食道潰瘍等）、消化不良、腹部膨満、口内乾燥	
腎臓		血中クレアチニン増加、複雑性腎嚢胞	腎機能障害、腎膿瘍
その他	浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、眼窩周囲浮腫等）（34.8%）、疲労（26.8%）	発熱、血中テストステロン減少	

発現頻度の算出は次の試験に基づく。海外第Ⅰ相試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）、国際共同第Ⅱ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月、*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2015年7月）、及び国際共同第Ⅲ相2試験（*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌：2013年11月）

5.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与[7)]

⑴妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合は、本剤投与による胎児へのリスクについて患者に十分説明すること。また、妊娠可能な婦人に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。[ラット及びウサギに、クリゾチニブをそれぞれ200及び60 mg/kg/日（AUCに基づく用量比較で臨床曝露量と同等）反復投与したところ、胎児重量の減少が認められた。]

⑵授乳中の婦人に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[ヒト母乳中への移行は不明である。]

7.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない［使用経験がない］。

8.過量投与

海外第Ⅰ相試験において本剤300 mg 1日2回の投与が行われたが、過量によると考えられる症状は特に認められなかった。

9.適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10.その他の注意[8),9)]

⑴ラットにクリゾチニブ150 mg/kg/日（AUCに基づく臨床曝露量の約3倍）を反復投与したところ、成長中の長骨において骨形成の低下が認められた。

⑵ラットを用いた反復投与毒性試験において、精巣パキテン期精母細胞の軽微な変性及び卵巣における軽微な単細胞壊死が認められた。

⑶遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さないと考えられる。

【薬物動態】

1.血中濃度

⑴単回投与（健康成人被験者）[10)]

日本人健康成人男性（各投与群6例）に本剤150[注)]、250及び400 mg[注)]を単回経口投与したとき、最高血漿中濃度（C_{max}）は、73.5、164及び243 ng/mL、血漿中クリゾチニブ濃度-時間曲線下面積（AUC）は、1482、4020及び6817 ng·hr/mLであった。C_{max}及びAUCは、150及び250 mgでは用量に比例する以上に増加する傾向を示し、250及び400 mgでは用量に比例して増加した。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は用量間で概ね5時間（中央値）であり、終末相における消失半減期（平均値）は29.1～41.1時間であった。

表1.健康成人男性を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の薬物動態パラメータの要約

投与量	N	t_{max}*（hr）	C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
150 mg[注)]	6	5.00（5.00, 6.00）	73.5（26）	1482（472）	41.1（6.8）
250 mg	6	5.00（4.00, 6.00）	164（51）	4020（1313）	29.9（4.0）
400 mg[注)]	6	5.00（5.00, 6.00）	243（61）	6817（2098）	29.1（3.6）

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。
＊中央値（範囲）

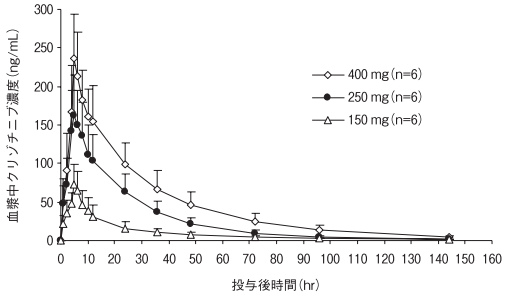


図1.健康成人を対象としてクリゾチニブを単回経口投与後の血漿中濃度推移（平均＋標準偏差）

⑵単回及び反復投与（癌患者）[11)]

*ALK*融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験において日本人癌患者（n=15）に本剤250 mgを単回及び1日2回反復経口投与したときの薬物動態パラメータを以下に示した。血漿中クリゾチニブ濃度は本剤250 mg 1日2回反復投与後15日目までに定常状態に達すると考えられた。なお、本剤反復投与時に得られた見かけの経口クリアランス（平均値）は54.7 L/hrであり、単回経口投与時に得られた値（89.3 L/hr）と比べ低下した。

表2.癌患者を対象としてクリゾチニブを単回及び反復経口投与後の薬物動態パラメータの要約

	N	t_{max}*（hr）	C_{max}（ng/mL）	AUC_{τ}（ng·hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	$t_{1/2}$（hr）
単回	5	6.00（4.00, 8.02）	131（33）	955（348）	3180（1398）	39.5（5.9）
反復	5	4.00（0.00, 6.05）	493（106）	4608（467）	NC	NC

他に記載がない限り、データは算術平均（標準偏差）で示した。NC=算出せず
単回投与時のデータは第-7日（導入期）の値を用いた。反復投与時のデータは第1サイクル第15日のデータを用いた。
＊中央値（範囲）

⑶**バイオアベイラビリティ（外国人データ）**[12]

健康成人14例に本剤250 mgを単回経口投与及び50 mgを単回静脈内投与[注]したときの絶対的バイオアベイラビリティは約43%と推定された。

⑷**食事の影響（外国人データ）**[13]

健康成人36例に本剤250 mgを食後（高脂肪、高カロリー食）単回経口投与したとき、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は空腹時投与に比べそれぞれ14%減少した。

2.分布（外国人データ）[12,14]

本剤50 mgを静脈内投与[注]したときの定常状態の分布容積は、1772 Lであった。

*in vitro*におけるヒト血漿蛋白結合率は91%で、蛋白結合率に対する薬物濃度の影響は認められなかった。

*in vitro*試験から、本剤はP-糖蛋白（Pgp）基質であることが示唆された。

3.代謝[15,16]

*in vitro*試験から、CYP3A4/5が本剤の主な薬物代謝酵素であることが示唆された。

ヒトにおける主な代謝経路は、ピペリジン環の酸化によるクリゾチニブラクタム生成、ならびに*O*-脱アルキル化とそれに続く第2相反応（*O*-脱アルキル化代謝物の抱合化）であった。

4.排泄（外国人データ）[16]

健康被験者6例に^{14}C-標識クリゾチニブ250 mgを単回投与したとき、投与480時間までに、投与放射能の63%が糞中、22%が尿中に排泄された。また、糞及び尿中に排泄されたクリゾチニブの未変化体は、それぞれ投与量の53%及び2.3%であった。

5.腎機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人データ）[17]

重度の腎機能障害を伴う被験者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に本剤250 mgを単回経口投与したときのC_{max}及びAUCは、腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランスが90 mL/分以上）と比べてそれぞれ1.3倍及び1.8倍大きかった。

※6.肝機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人データ）[18]

NCI-ODWG基準により分類した肝機能の異なる進行癌患者に本剤を反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約を表3に示した。

表3.肝機能の異なる進行癌患者にクリゾチニブを反復経口投与したときの定常状態における総クリゾチニブ及び蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータの要約*

パラメータ（単位）	A1群	A2群	B群	C群	D群
総クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
C_{max} (ng/mL)	375.1 (50)	283.9 (65)	342.1 (68)	408.3 (56)	272.4 (29)
AUC_{daily} (ng・hr/mL)	7107 (48)	5422 (66)	6476 (73)	8108 (58)	4596 (63)
t_{max} (hr)	4.0 (0.98-4.0)	4.0 (1.0-6.0)	4.0 (1.7-11)	3.0 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.1)
CL/F (L/hr)	70.39 (48)	73.79 (66)	77.21 (73)	49.26 (58)	54.36 (63)
蛋白非結合型クリゾチニブの薬物動態パラメータ					
$C_{max,u}$ (ng/mL)	13.59 (41)	8.703 (74)	14.77 (93)	16.96 (56)	9.608 (34)
$AUC_{daily,u}$ (ng・hr/mL)	257.7 (38)	166.1 (73)	279.4 (95)	337.0 (59)	161.9 (48)
CL/F_u (L/hr)	1940 (38)	2407 (73)	1791 (95)	1188 (59)	1542 (47)

A1群（n=8）：肝機能正常（クリゾチニブ250 mgを1日2回反復経口投与）
A2群（n=9）：肝機能正常（クリゾチニブ200 mgを1日2回反復経口投与[注]）
B群（n=10）：軽度の肝機能障害（クリゾチニブ250 mgを1日2回反復経口投与）
C群（n=8）：中等度の肝機能障害（クリゾチニブ200 mgを1日2回反復経口投与[注]）
D群（n=6）：重度の肝機能障害（クリゾチニブ250 mgを1日1回反復経口投与[注]）
*t_{max}は中央値（範囲）で示し、それ以外は幾何平均値（幾何%変動係数）で示す。

注：本剤の承認用法用量は250 mg 1日2回経口投与である。[「用法・用量」の項参照]

【臨床成績】

*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌

1.国際共同第Ⅲ相試験（A8081014試験）[19]

前治療歴のない*ALK*融合遺伝子陽性[注]の非扁平非小細胞肺癌患者343例（うち日本人患者32例）に、本剤又は化学療法剤（シスプラチン、ペメトレキセド併用又はカルボプラチン、ペメトレキセド併用）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表1.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（n=172）	化学療法群（n=171）	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	10.9 (8.3-13.9)	7.0 (6.8-8.2)	0.454 (0.346-0.596)	<0.0001[注]

注：層別ログランク検定

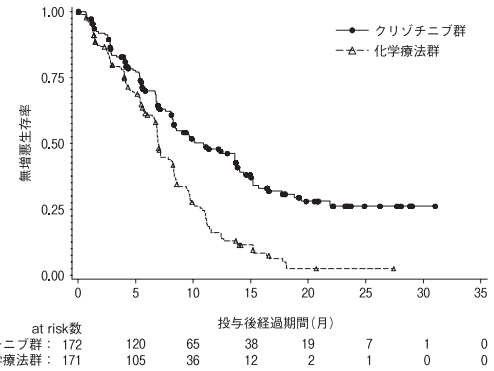


図1.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

2.国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験）[20,21]

1レジメンの化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注]の非小細胞肺癌患者347例（うち日本人患者69例）に、本剤又は化学療法剤（ペメトレキセド又はドセタキセル）を投与した結果を下表及び下図に示す。本剤は主要評価項目である無増悪生存期間において、化学療法剤に対して優越性を示した（独立判定委員会による評価）。

注：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。

表2.無増悪生存期間

評価項目	クリゾチニブ群（n=173）	化学療法群（n=174）	ハザード比	p値
無増悪生存期間の中央値（月）（95%信頼区間）	7.7 (6.0-8.8)	3.0 (2.6-4.3)	0.49 (0.37-0.64)	<0.0001[注]

注：層別ログランク検定

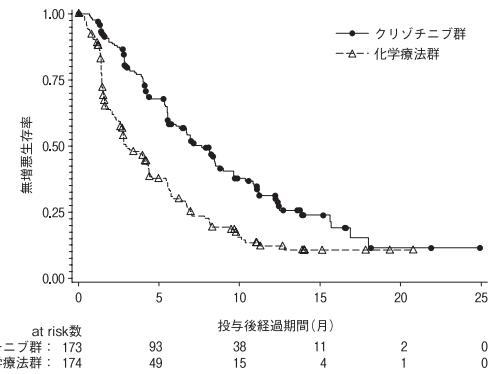


図2.主要評価項目（無増悪生存期間）のKaplan-Meier曲線

3.国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験）[22]

日本が参加した本試験において、1レジメン以上の化学療法歴を有する*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者136例[注2]（うち日本人患者6例）に本剤を1回250 mg、1日2回連日投与した結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は51%（95%信頼区間：42%、60%）であった（2011年2月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、ALK Break apart FISH法を用いて検査された。
注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

4.海外第Ⅰ相試験（A8081001試験）[23]

用量漸増コホートで決定された本剤の推奨用量における有効性及び安全性を検討する目的で試験開始後に追加された推奨用量コホートにおいて、*ALK*融合遺伝子陽性[注1]の進行非小細胞肺癌患者119例[注2]（うち日本人患者15例）に、本剤を1回250 mg、1日2回連日投与した。その結果、治験医師判定による奏効率（RECIST）は61%（95%信頼区間：52%、70%）であった（2010年9月時点までの中間集計）。

注1：*ALK*融合遺伝子は、複数の臨床試験用分析法を用いて検査された。
注2：3例は有効性評価対象集団から除外された。

***ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌**

国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験）[24]

*ROS1*融合遺伝子陽性[注]の進行非小細胞肺癌患者127例（うち日本人患者26例）に本剤を投与した結果、主要評価項目である独立判定委員会による奏効率（RECIST）は69％（95％信頼区間：61％、77％）であった（2015年7月時点までの集計）。

注：*ROS1*融合遺伝子は、コンパニオン診断薬として製造販売承認されているOncoGuide AmoyDx ROS1融合遺伝子検出キットを用いて検査された。

【薬効薬理】

1.抗腫瘍効果[25,26]

クリゾチニブは、*ALK*遺伝子座の転座/逆位により、ALK融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H3122及びNCI-H2228細胞株、並びに*ROS1*遺伝子座の転座により、ROS1融合蛋白質を発現するヒト非小細胞肺癌由来HCC78細胞株の増殖を抑制した。また、NCI-H3122細胞株を移植した免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した。

2.作用機序[25,26]

クリゾチニブはALK、肝細胞増殖因子受容体（c-Met/HGFR）、ROS1及びRecepteur d'Origine Nantais（RON）に対するチロシンキナーゼ阻害剤である。クリゾチニブは、ALK及びROS1の発がん性変異体であるALK融合蛋白質及びROS1融合蛋白質のチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

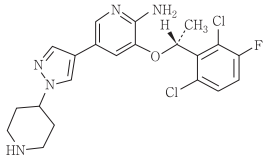
一般名：クリゾチニブ（Crizotinib）

化学名：3-[(1*R*)-1-(2,6-Dichloro-3-fluorophenyl)ethoxy]-5-[1-(piperidin-4-yl)-1*H*-pyrazol-4-yl]pyridin-2-amine

分子式：$C_{21}H_{22}Cl_2FN_5O$

分子量：450.34

構造式：



性　状：本品は白色～微黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（95）にやや溶けにくく、アセトニトリルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。本品は0.1 mol/L塩酸試液に溶ける。

分配係数（log D）：1.65（pH7.4、1-オクタノール/水）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜*ALK*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌＞

1.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。

2.本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

＜*ROS1*融合遺伝子陽性非小細胞肺癌＞

本剤の投与が、肺癌の診断、化学療法に精通し、本剤のリスク等についても十分に管理できる医師・医療機関・管理薬剤師のいる薬局のもとでのみ行われるよう、製造販売にあたって必要な措置を講じること。

【包　　装】

ザーコリカプセル200 mg：10カプセル（PTP）

ザーコリカプセル250 mg：10カプセル（PTP）

【主要文献】

1)社内資料：チトクロームP450に対する阻害作用 [L20110830213]

2)社内資料：排出トランスポーターに対する阻害作用 [L20120308001]

3)社内資料：有機イオントランスポーターを介した薬物相互作用の*in vitro*評価 [L20131212153]

4)社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用 [L20120308002]

※5)社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用 [L20180316001]

6)社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20110830245]

7)社内資料：胚・胎児発生に関する試験 [L20110830222]

8)社内資料：ラットにおける反復投与毒性試験 [L20120308003]

9)社内資料：遺伝毒性試験 [L20120308004]

10)社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与） [L20110830242]

11)社内資料：日本人癌患者における薬物動態（単回投与・反復投与） [L20110830227]

12)社内資料：バイオアベイラビリティ [L20110830239]

13)社内資料：食事の影響 [L20110830241]

14)社内資料：分布に関与する非臨床パラメータ [L20110830210]

15)社内資料：代謝酵素 [L20110830211]

16)社内資料：代謝・排泄経路 [L20110830243]

17)社内資料：腎機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20131212154]

※18)社内資料：肝機能障害を伴う被験者における薬物動態 [L20170803004]

19)Solomon, BJ. et al.：N Engl J Med 371(23)：2167, 2014 [L20141208067]

20)社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（A8081007試験） [L20131212155]

21)Shaw, AT. et al.：N Engl J Med 368(25)：2385, 2013 [L20130624006]

22)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（A8081005試験） [L20110830248]

23)社内資料：海外第Ⅰ相試験（A8081001試験） [L20110830247]

24)社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（OO12-01試験） [L20170301214]

25)社内資料：非臨床薬理試験（*in vivo*） [L20110830203]

26)社内資料：非臨床薬理試験（*in vitro*） [L20120308005]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社　製品情報センター

〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

学術情報ダイヤル　0120-664-467

FAX　03-3379-3053

【製造販売（輸入）】
ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

【販売提携】
メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒１丁目８番１号　アルコタワー

Ⓡ登録商標

014

※※2019年7月改訂（第12版）
※2019年6月改訂

日本標準商品分類番号
874291

	点滴静注 20mg	点滴静注 100mg
承認番号	22800AMX00697000	22800AMX00696000
薬価収載	2017年2月	
販売開始	2017年2月	
国際誕生	2014年9月	
効能追加	2018年12月	

－抗悪性腫瘍剤－

ヒト化抗ヒトPD-1モノクローナル抗体

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

貯法：遮光、2～8℃保存、凍結を避けること
使用期間：20mgバイアル：15箇月、100mgバイアル：24箇月
使用期限：外箱に表示

キイトルーダ®点滴静注20mg
キイトルーダ®点滴静注100mg

KEYTRUDA® Injection 20mg, 100mg
ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）製剤

MSD

【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本剤の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、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、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。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

【禁　　忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	キイトルーダ®点滴静注20mg	キイトルーダ®点滴静注100mg
有効成分	ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）注1)	
含量／容量注2)（1バイアル中）	20mg／0.8mL	100mg／4mL
添加物	L-ヒスチジン（0.24mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（1.36mg）、精製白糖（56mg）、ポリソルベート80（0.16mg）	L-ヒスチジン（1.2mg）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（6.8mg）、精製白糖（280mg）、ポリソルベート80（0.8mg）
剤形	注射剤（バイアル）	
pH	5.2～5.8	
浸透圧比	約0.9（生理食塩液対比）	
性状	無色～微黄色で澄明～乳白色の液	

注1）本剤は遺伝子組換え技術により、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの凍結保存用溶液中に、ウシ胎児血清を使用している。

注2）本剤は注射液吸引時の損失を考慮して、過量充填されているので、実充填量は23.35mg／0.934mL及び106.25mg／4.25mLである。

【効能・効果】

悪性黒色腫
切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌
がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

＜悪性黒色腫＞

臨床試験に組み入れられた患者の病期等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

(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)本剤を単独で投与する場合には、PD-L1の発現が確認された患者に投与すること。PD-L1を発現した腫瘍細胞が占める割合（TPS）について、「臨床成績」の項の内容を熟知すること。十分な経験を有する病理医又は検査施設において、承認された体外診断薬を用いること。

(3)臨床試験に組み入れられた患者の*EGFR*遺伝子変異又は*ALK*融合遺伝子の有無等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

(1)本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

(2)臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

(3)本剤の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

(1)十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-Highが確認された進行・再発の固形癌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を用いること。

(2)結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

(3)結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。

(4)本剤の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

(5)臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】

＜悪性黒色腫＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

本剤を他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合、併用する他の抗悪性腫瘍剤は「臨床成績」の項の内容を熟知し選択すること。

＜悪性黒色腫、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

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。

＜効能共通＞

本剤投与により副作用が発現した場合には、下表を参考に、本剤を休薬又は中止すること。〔「警告」「慎重投与」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照〕

副作用	程度	処置
間質性肺疾患	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。なお、4週間を超えてGrade 1以下に回復した場合には、本剤の投与間隔を3週間として再開する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上又は再発性のGrade 2の場合	本剤を中止する。
大腸炎／下痢	Grade 2又は3の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 4又は再発性のGrade 3の場合	本剤を中止する。
肝機能障害	AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の3～5倍又は総ビリルビンが基準値上限の1.5～3倍に増加した場合	左記の基準以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後も左記の基準まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	・AST（GOT）若しくはALT（GPT）が基準値上限の5倍超又は総ビリルビンが基準値上限の3倍超に増加した場合 ・肝転移がある患者では、AST（GOT）又はALT（GPT）が治療開始時にGrade 2で、かつベースラインから50%以上の増加が1週間以上持続する場合	本剤を中止する。
腎機能障害	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤を中止する。
	Grade 3以上の場合	本剤を中止する。
内分泌障害	・Grade 2以上の下垂体炎 ・症候性の内分泌障害（甲状腺機能低下症を除く） ・Grade 3以上の甲状腺機能障害 ・Grade 3以上の高血糖 ・1型糖尿病	Grade 1以下に回復するまで、本剤を休薬する。 12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合には、本剤の中止を検討する。
Infusion reaction	Grade 2の場合	本剤の投与を直ちに中止する。1時間以内に回復する場合には、投与速度を50%減速して再開する。
	Grade 3以上の場合又は再発性のGrade 2の場合	本剤を直ちに中止し、再投与しない。
上記以外の副作用	・Grade 4又は再発性のGrade 3の副作用 ・Grade 3以上の心筋炎、脳炎、ギラン・バレー症候群 ・副作用の処置としての副腎皮質ホルモン剤をプレドニゾロン換算で10mg/日相当量以下まで12週間以内に減量できない場合 ・12週間を超える休薬後もGrade 1以下まで回復しない場合	以下の場合を除き、本剤を中止する。 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者においてGrade 4の血液毒性が発現した場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬する。

Gradeは NCI-CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）v4.0に準じる。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)自己免疫疾患の合併又は慢性的若しくは再発性の自己免疫疾患の既往歴のある患者〔免疫関連の副作用が発現又は増悪するおそれがある。〕

(2)間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者〔間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。(「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照)〕

(3)臓器移植歴（造血幹細胞移植歴を含む）のある患者〔本剤の投与により移植臓器に対する拒絶反応又は移植片対宿主病が発現するおそれがある。〕

※(4)結核の感染又は既往を有する患者〔結核を発症するおそれがある。(「副作用」の項参照)〕

2. 重要な基本的注意

(1)本剤のT細胞活性化作用により、過度の免疫反応に起因すると考えられる様々な疾患や病態があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、過度の免疫反応による副作用の発現を考慮し、適切な鑑別診断を行うこと。過度の免疫反応による副作用が疑われる場合には、副腎皮質ホルモン剤の投与等を考慮すること。また、本剤投与終了後に重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤投与終了後も観察を十分に行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(2)間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、必要に応じて胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「副作用」の項参照〕

(3)甲状腺機能障害、下垂体機能障害及び副腎機能障害があらわれることがあるので、定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4等の測定）を行い、患者の状態を十分に観察すること。また、必要に応じて血中コルチゾール、ACTH等の臨床検査、画像検査等の実施も考慮すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(4)AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害、硬化性胆管炎があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

(5)ぶどう膜炎（虹彩炎及び虹彩毛様体炎を含む）等の重篤な眼障害があらわれることがあるので、定期的に眼の異常の有無を確認すること。また、眼の異常が認められた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。〔「副作用」の項参照〕

(6)Infusion reactionがあらわれることがある。Infusion reactionが認められた場合には、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「副作用」の項参照〕

3. 副作用

＜悪性黒色腫＞

1)国内臨床試験

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例42例中34例（81.0%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症6例（14.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（14.3%）及び倦怠感5例（11.9%）であった。（承認時）

2)海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例178例中121例（68.0%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例179例中133例（74.3%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労40例（22.5%）、そう痒症37例（20.8%）及び発疹21例（11.8%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労52例（29.1%）、そう痒症42例（23.5%）、下痢19例（10.6%）及び発疹18例（10.1%）であった。

海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006試験）で、本剤10mg/kgを2週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中221例（79.5%）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例277例中202例（72.9%）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤10mg/kgの2週間間隔投与で疲労58例（20.9%）、下痢47例（16.9%）、発疹41例（14.7%）、そう痒症40例（14.4%）、無力症32例（11.5%）及び悪心28例（10.1%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労53例（19.1%）、下痢40例（14.4%）、そう痒症39例（14.1%）、発疹37例（13.4%）、関節痛32例（11.6%）、悪心31例（11.2%）、無力症31例（11.2%）及び尋常性白斑31例（11.2%）であった。（承認時）

3)国際共同臨床試験

国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例509例中396例（77.8%）（日本人9例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労143例（28.1%）、下痢94例（18.5%）、そう痒症85例（16.7%）、甲状腺機能低下症73例（14.3%）、悪心58例（11.4%）及び関節痛51例（10.0%）であった。（承認時）

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

併用投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例405例中372例（91.9%）（日本人4例中3例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、悪心187例（46.2%）、貧血154例（38.0%）、疲労134例（33.1%）、好中球減少症101例（24.9%）及び食欲減退84例（20.7%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例278例中265例（95.3%）（日本人22例中22例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（20%以上）は、脱毛症126例（45.3%）、貧血123例（44.2%）、好中球減少症97例（34.9%）、悪心85例（30.6%）、血小板減少症81例（29.1%）及び下痢61例（21.9%）であった。（承認時）

単独投与時

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例636例中399例（62.7%）（日本人47例中34例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は甲状腺機能低下症69例（10.8%）であった。

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例154例中113例（73.4%）（日本人21例中20例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、下痢22例（14.3%）、疲労16例（10.4%）及び発熱16例（10.4%）であった。

国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010試験）で、本剤2mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例339例中215例（63.4%）（日本人28例中22例を含む）、及び本剤10mg/kgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例343例中226例（65.9%）（日本人34例中30例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、本剤2mg/kgの3週間間隔投与で疲労46例（13.6%）、食欲減退46例（13.6%）及び悪心37例（10.9%）、本剤10mg/kgの3週間間隔投与で疲労49例（14.3%）及び発疹44例（12.8%）であった。（承認時）

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例210例中144例（68.6%）（日本人10例中8例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、甲状腺機能低下症26例（12.4%）及び発熱22例（10.5%）であった。（承認時）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例266例中162例（60.9%）（日本人30例中16例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、そう痒症52例（19.5%）、疲労37例（13.9%）及び悪心29例（10.9%）であった。（承認時）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例61例中35例（57.4%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、関節痛10例（16.4%）、悪心9例（14.8%）、下痢8例（13.1%）、無力症7例（11.5%）及びそう痒症7例（11.5%）であった。

国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）で、本剤200mgを3週間間隔で投与された安全性解析対象例94例中58例（61.7%）（日本人7例中5例を含む）に副作用が認められた。主な副作用（10%以上）は、疲労11例（11.7%）及びそう痒症11例（11.7%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1)間質性肺疾患

間質性肺疾患（4.0%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「警告」「用法・用量に関連する使用上の注意」「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※※ 2)大腸炎、小腸炎、重度の下痢

大腸炎（1.8%）、小腸炎（頻度不明）、重度の下痢（1.4%）があらわれることがあり、腸炎から穿孔、イレウスに至る例が報告されている。観察を十分に行い、持続する下痢、腹痛、血便等の症状が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

3)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0.1%未満）、多形紅斑（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)類天疱瘡

類天疱瘡（0.1%未満）があらわれることがあるので、水疱、びらん等が認められた場合には、皮膚科医と相談し、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

5)神経障害
末梢性ニューロパチー（1.9%）、ギラン・バレー症候群（0.1% 未満）等の神経障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

6)肝機能障害、肝炎、硬化性胆管炎
AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害（9.2%）、肝炎（0.9%）、硬化性胆管炎（0.1% 未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

7)甲状腺機能障害
甲状腺機能低下症（8.7%）、甲状腺機能亢進症（4.9%）、甲状腺炎（1.0%）等の甲状腺機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

8)下垂体機能障害
下垂体炎（0.4%）、下垂体機能低下症（0.3%）等の下垂体機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法･用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

9)副腎機能障害
副腎機能不全（0.4%）等の副腎機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

10)1 型糖尿病
1 型糖尿病（劇症 1 型糖尿病を含む）（0.3%）があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至るおそれがあるので、口渇、悪心、嘔吐等の症状の発現や血糖値の上昇に十分注意すること。1 型糖尿病が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、インスリン製剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

11)腎障害
腎不全（0.9%）、尿細管間質性腎炎（0.2%）等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法･用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

12)膵炎
膵炎（0.3%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。

13)筋炎、横紋筋融解症
筋炎（0.1%）、横紋筋融解症（頻度不明）があらわれることがあるので、筋力低下、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14)重症筋無力症
重症筋無力症（0.1% 未満）があらわれることがあるので、筋力低下、眼瞼下垂、呼吸困難、嚥下障害等の観察を十分に行い、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。また、重症筋無力症によるクリーゼのため急速に呼吸不全が進行することがあるので、呼吸状態の悪化に十分注意すること。

15)心筋炎
心筋炎（0.1%）があらわれることがあるので、胸痛、CK（CPK）上昇、心電図異常等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

16)脳炎、髄膜炎
脳炎（0.1% 未満）、髄膜炎（0.1%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕

17)重篤な血液障害
免疫性血小板減少性紫斑病（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）等の重篤な血液障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

18)血球貪食症候群
血球貪食症候群（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

※ 19)結核
結核（頻度不明）を発症することがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「慎重投与」の項参照〕

20)Infusion reaction
Infusion reaction（1.6%）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与中止等の適切な処置を行うこと。〔「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の項参照〕

※(2) その他の副作用
以下の副作用が認められた場合には、症状にあわせて適切な処置を行うこと。

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満	頻度不明
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少、血小板減少、白血球減少、リンパ球減少	発熱性好中球減少症、好酸球増加症	
内分泌障害		血中 TSH 増加、血中 TSH 減少		
眼障害		流涙増加、眼乾燥	霧視、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩炎	フォークト・小柳・原田症候群
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、便秘、口内乾燥、腹痛、口内炎、上腹部痛	消化不良、腹部膨満	
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	無力症、発熱、末梢性浮腫、インフルエンザ様疾患、粘膜の炎症、悪寒、倦怠感	疼痛、胸痛	
感染症及び寄生虫症			結膜炎、肺炎、上気道感染	
代謝及び栄養障害		食欲減退、低マグネシウム血症	低ナトリウム血症、低リン酸血症、低カルシウム血症、高血糖、低カリウム血症、脱水、高トリグリセリド血症、高尿酸血症、血中コレステロール増加	
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛、筋肉痛、背部痛、四肢痛、筋痙縮	筋骨格痛、関節炎、筋力低下、骨痛、筋骨格硬直	

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満	頻度不明
精神・神経障害		頭痛、味覚異常、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパチー、錯感覚	不眠症、嗜眠	
腎及び尿路障害		血中クレアチニン増加		
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	しゃっくり、鼻出血、胸水、鼻漏、労作性呼吸困難	
皮膚及び皮下組織障害	そう痒症、発疹	脱毛症、皮膚乾燥、斑状丘疹状皮疹、尋常性白斑、紅斑、湿疹	ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素減少、そう痒性皮疹、皮膚炎、蕁麻疹、全身性そう痒症、寝汗、皮膚病変、斑状皮疹、光線過敏性反応、多汗症、乾癬、丘疹、毛髪変色	
血管障害			高血圧、ほてり、潮紅	
その他		体重減少	体重増加、サルコイドーシス	

頻度は、悪性黒色腫患者、切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌患者及びがん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）患者を対象とし、本剤 2mg/kg 若しくは 200mg を 3 週間間隔又は 10mg/kg を 2 週間若しくは 3 週間間隔で投与した国内試験（KEYNOTE-041 試験）、海外試験（KEYNOTE-002 及び 006 試験）又は国際共同試験（KEYNOTE-010、024、042、045、054、087、158 及び 164 試験）、本剤 200mg とペメトレキセドナトリウム水和物及びシスプラチン又はカルボプラチンの併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-189 試験）、本剤 200mg とカルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）の併用療法を 3 週間間隔で投与した国際共同試験（KEYNOTE-407 試験）で発現した副作用の併合解析結果に基づく。その他の試験及び海外製造販売後で報告された事象は頻度不明とした。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中及び本剤投与後一定期間、適切な避妊法を用いるよう指導すること。〔本剤を用いた生殖発生毒性試験は実施されていない。妊娠マウスに抗 PD-1 抗体又は抗 PD-L1 抗体を投与すると、流産率が増加することが報告されていることから、妊娠中の女性に対する本剤の投与は、胎児に対して有害な影響を及ぼす可能性がある。また、ヒト IgG は母体から胎児へ移行することが知られている。〕

(2) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を中止させること。〔本剤のヒト母乳中への移行に関するデータはないが、ヒト IgG は母乳中に移行することが知られている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕

7. 過量投与

本剤の過量投与に関する情報はない。過量投与が認められた場合には、患者の状態を十分に観察し、必要な対症療法を実施すること。

8. 適用上の注意

(1) 調製前

・凍結を避け、バイアルを振盪しないこと。
・バイアルを常温に戻し、希釈前に保存する場合には、遮光で、25℃以下で 24 時間以内に使用すること。
・投与前に、粒子状物質や変色の有無を目視により確認すること。微粒子が認められる場合には、廃棄すること。

(2) 調製時

・必要量（20mg バイアルの場合は 0.8mL 以内、100mg バイアルの場合は 4mL 以内）をバイアルから抜き取り、日局生理食塩液又は日局 5% ブドウ糖注射液の点滴バッグに注入し、最終濃度を 1～10mg/mL とする。点滴バッグをゆっくり反転させて混和すること。バイアル中の残液は廃棄すること。
・希釈液は凍結させないこと。
・本剤は保存料を含まない。希釈液をすぐに使用せず保管する場合には、25℃以下で 6 時間以内又は 2～8℃で合計 24 時間以内に使用すること。希釈液を冷所保存した場合には、投与前に点滴バッグを常温に戻すこと。

(3) 投与時

・本剤は、インラインフィルター（0.2～5 μm）を使用して、30 分間かけて静脈内投与する。本剤の急速静注は行わないこと。〔「用法・用量」の項参照〕
・同一の点滴ラインを使用して他の薬剤を併用同時投与しないこと。

9. その他の注意

(1) 国内外の臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

(2) 臨床試験において、本剤による治療後に同種造血幹細胞移植が実施された症例で、重篤な移植片対宿主病等の移植関連合併症が認められた。

【薬物動態】

血中濃度

(1) 単回投与

国内第 I 相試験（KEYNOTE-011 試験）で、日本人の進行性固形がん患者に本剤 2 又は 10mg/kg を単回静脈内持続投与したときの、血清中濃度推移を図 1 に、薬物動態パラメータを表 1 に示す。クリアランス及び分布容積の幾何平均値は用量間（2 及び 10mg/kg）で概して同様であった。

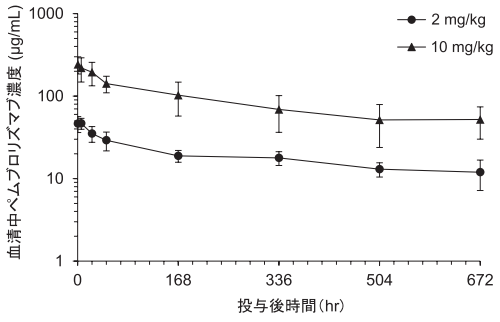


図 1　日本人患者の血清中濃度推移（平均±標準偏差）
（KEYNOTE-011 試験）

表 1　本剤 2 又は 10mg/kg を単回投与したときの薬物動態パラメータの要約統計量
（KEYNOTE-011 試験）

	C_{max} (μg/mL)	T_{max}† (day)	$AUC_{0\text{-}28day}$ (μg・day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	Vz (mL/kg)
本剤 2mg/kg (3 例)	47.4 (18.6)	0.223 (0.00208-0.233)	507 (20.0)	18.4 (56.1) ‡	2.46 (44.7)	65.3 (21.3)
本剤 10mg/kg (7 例)	250 (23.2)	0.00903 (0.000694-0.232)	2219 (32.4)	18.1 (68.4) ‡	2.93 (56.5)	76.5 (34.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：中央値（範囲）
‡：T_{last} を超える $t_{1/2}$ を有する患者 1 例を平均値に含む

(2)反復投与

＜悪性黒色腫＞

国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）で、日本人の根治切除不能な悪性黒色腫患者に本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、初回（サイクル 1）及び投与後 21 週（サイクル 8）の血清中濃度推移を図 2 に、サイクル 1 及びサイクル 8 の薬物動態パラメータを表 2 に示す。サイクル 8 における、本剤のトラフ濃度及び $AUC_{0\text{-}21day}$ の幾何平均は、それぞれ 24.5 μg/mL 及び 797 μg・day/mL であった。本剤のトラフ濃度はサイクル 8（21 週）までにおおむね定常状態に到達した。

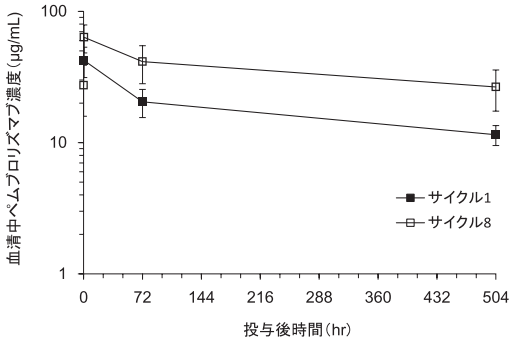


図 2　日本人患者のサイクル 1 及びサイクル 8 の血清中濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-041 試験）

表 2　本剤 2mg/kg を 3 週間間隔で投与したときの
薬物動態パラメータの要約統計量（KEYNOTE-041 試験）

	C_{max} (μg/mL)	C_{trough} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21day}$ (μg・day/mL)	CL (mL/day/kg)
サイクル 1 (42 例)	40.9 (28.1)	11.3†‡ (19.0)	393† (18.2)	NA
サイクル 8 (28 例)	61.8 (24.5)	24.5§‖ (48.8)	797§ (32.4)	2.51§ (32.4)

幾何平均（幾何変動係数［%］）
†：41 例
‡：サイクル 2 投与前の血清中濃度
§：25 例
‖：サイクル 9 投与前の血清中濃度
NA：該当なし

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）で、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（薬物動態解析対象 152 例、日本人 21 例を含む）に、本剤 200mg を 3 週間間隔で反復静脈内持続投与したときの、日本人及び外国人患者における血清中トラフ濃度推移を図 3 に示す。初回（サイクル 1）の C_{max} の幾何平均（幾何変動係数）は 67.5μg/mL（23%）で、投与後 21 週（サイクル 8）のトラフ濃度†の幾何平均（幾何変動係数）は 30.6μg/mL（50%）であった。
†：サイクル 8 投与前の血清中濃度

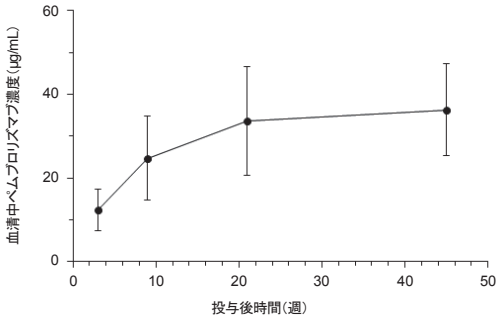


図 3　日本人及び外国人患者の血清中トラフ濃度推移
（平均±標準偏差）（KEYNOTE-024 試験）

注）本剤の承認用法・用量は、悪性黒色腫の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は 12ヵ月間までとする。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌、がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）の場合、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

【臨床成績】

＜悪性黒色腫＞

1. 国内第Ⅰ相試験（KEYNOTE-041 試験）

化学療法歴のない又はイピリムマブを含まない 2 レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者 42 例（有効性解析対象 37 例）を対象に、本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、24%（95%信頼区間：12～41）であった。

2. 海外第Ⅱ相試験（KEYNOTE-002 試験）[1)]

イピリムマブによる治療歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与及び 10mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（ダカルバジン、テモゾロミド、カルボプラチン、パクリタキセル又はカルボプラチン＋パクリタキセル）を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、PFS を有意に延長した（表 3、図 4 及び図 5）。

表 3　有効性成績（KEYNOTE-002 試験）

		本剤 2mg/kg Q3W (180 例)	本剤 10mg/kg Q3W (181 例)	化学療法 (179 例)
OS	中央値［月］ (95% 信頼区間)	13.4 (11.0, 16.4)	14.7 (11.3, 19.5)	11.0 (8.9, 13.8)
	ハザード比‡ (95% 信頼区間) P 値§	0.86 (0.67, 1.10) 0.1173	0.74 (0.57, 0.96) 0.0106	−
PFS†	中央値［月］ (95% 信頼区間)	2.9 (2.8, 3.8)	2.9 (2.8, 4.7)	2.7 (2.5, 2.8)
	ハザード比‡ (95% 信頼区間) P 値§	0.57 (0.45, 0.73) <0.0001	0.50 (0.39, 0.64) <0.0001	−

†：RECIST ガイドライン 1.1 版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与

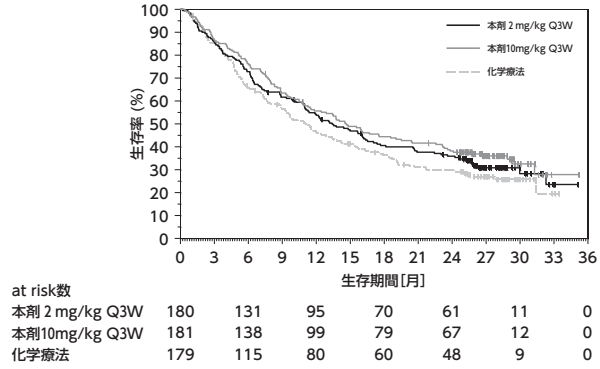


図 4　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

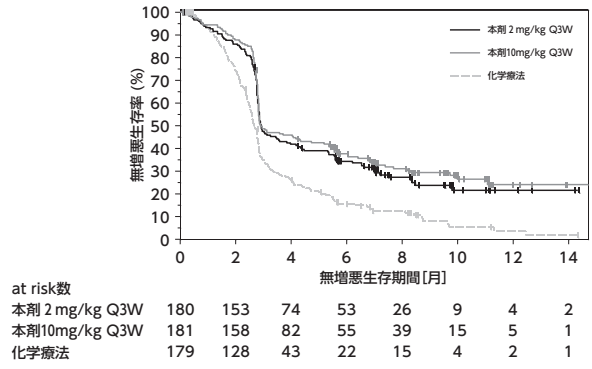


図 5　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-002 試験）

3. 海外第Ⅲ相試験（KEYNOTE-006 試験）[2)]

イピリムマブによる治療歴のない又はイピリムマブを含まない1レジメンまでの化学療法歴を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象に、本剤10mg/kg 3週間間隔投与及び10mg/kg 2週間間隔投与の有効性及び安全性が、イピリムマブを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はイピリムマブと比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表4、図6及び図7）。

表4　有効性成績（KEYNOTE-006 試験）

		本剤 10mg/kg Q3W（277 例）	本剤 10mg/kg Q2W（279 例）	イピリムマブ（278 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	NE（NE, NE）	NE（13, NE）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 69（0. 52, 0. 90） 0. 00358	0. 63（0. 47, 0. 83） 0. 00052	−
PFS‖¶	中央値［月］（95% 信頼区間）	4. 1（2. 9, 6. 9）	5. 5（3. 4, 6. 9）	2. 8（2. 8, 2. 9）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 58（0. 47, 0. 72） <0. 00001	0. 58（0. 46, 0. 72） <0. 00001	−

†：中間解析時のデータ：2015年3月3日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるイピリムマブとの比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく独立した放射線科医及び腫瘍専門医による評価
¶：中間解析時のデータ：2014年9月3日カットオフ
Q3W：3週間間隔投与、Q2W：2週間間隔投与、NE：Not Estimated

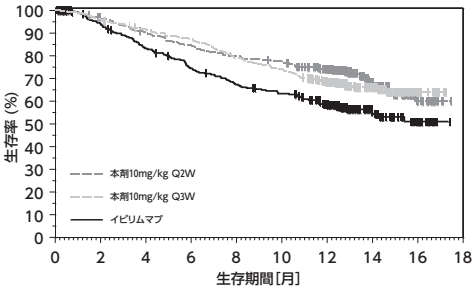


図6　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

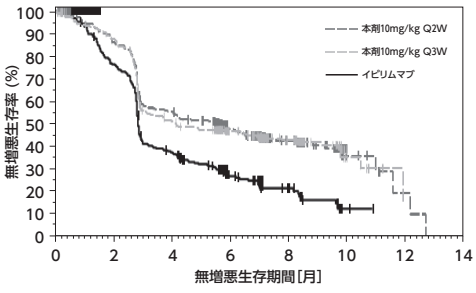


図7　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-006 試験）

4. 国際共同第Ⅲ相試験（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

完全切除後のステージⅢ［ⅢA期（リンパ節転移1mm超）、ⅢB期及びⅢC期］の悪性黒色腫患者（日本人15例を含む）を対象に、術後補助療法として本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボを対照として検討された。全患者集団で、本剤はプラセボと比較して、主要評価項目である無再発生存期間（RFS）を有意に延長した（表5及び図8）。

表5　有効性成績（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

		本剤 200mg Q3W（514 例）	プラセボ（505 例）
RFS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	20. 4（16. 2, NE）
	ハザード比‡（98% 信頼区間） P 値§	0. 57（0. 43, 0. 74） <0. 0001	−

†：中間解析時のデータ：2017年10月2日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボとの比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated

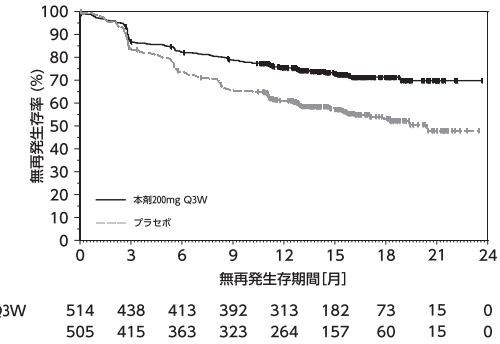


図8　RFS の Kaplan-Meier 曲線
（EORTC-1325-MG／KEYNOTE-054 試験）

注）悪性黒色腫の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1回200mgを3週間間隔で30分間かけて点滴静注する。ただし、術後補助療法の場合は、投与期間は12ヵ月間までとする。

＜切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌＞

5. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-189 試験）[3)]

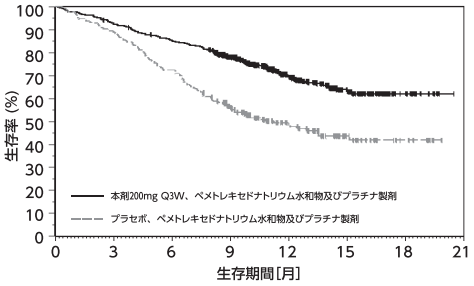
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性及び *ALK* 融合遺伝子陰性の切除不能な進行・再発の非扁平上皮非小細胞肺癌患者616例（日本人10例を含む）を対象に、本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法3週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、プラチナ製剤（シスプラチン又はカルボプラチン）は担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大4コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤とペメトレキセドナトリウム水和物の併用投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法はプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法と比較して、OS及びPFSを有意に延長した（表6、図9及び図10）。

表6　有効性成績（KEYNOTE-189 試験）

		本剤 200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注3)]（410 例）	プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤[注4)]（206 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	NE（NE, NE）	11. 3（8. 7, 15. 1）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 49（0. 38, 0. 64） <0. 00001	−
PFS†‖	中央値［月］（95% 信頼区間）	8. 8（7. 6, 9. 2）	4. 9（4. 7, 5. 5）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 52（0. 43, 0. 64） <0. 00001	−

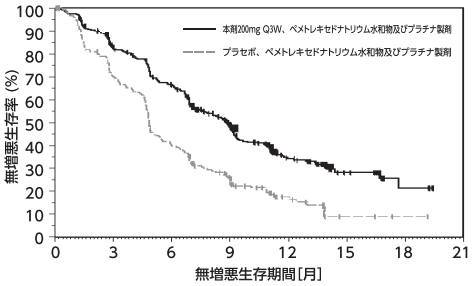
†：中間解析時のデータ：2017年11月8日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤の併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン1.1版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与、NE：Not Estimated
注3）本剤200mg、ペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^2、シスプラチン75mg/m^{2}又はカルボプラチンAUC 5（mg/mL/min）の順にQ3W（各コースの1日目に投与）で4コース投与後、本剤200mg及びペメトレキセドナトリウム水和物500mg/m^{2}をQ3Wで投与した。

注4）プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2、シスプラチン 75mg/m^2 又はカルボプラチン AUC 5（mg/mL/min）の順に Q3W（各コースの 1 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボ及びペメトレキセドナトリウム水和物 500mg/m^2 を Q3W で投与した。



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	377	347	278	163	71	18	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	183	149	104	59	25	8	0

図 9　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	410	322	256	149	60	17	5	0
プラセボ、ペメトレキセドナトリウム水和物及びプラチナ製剤	206	141	80	40	16	3	1	0

図 10　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-189 試験）

6. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-407 試験）[4]

化学療法歴のない、切除不能な進行・再発の扁平上皮非小細胞肺癌患者 559 例（日本人 50 例を含む）を対象に、本剤 200mg、カルボプラチン及びパクリタキセル又はパクリタキセル（アルブミン懸濁型）（nab-パクリタキセル）の併用療法 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法を対照とした二重盲検試験で検討された。両群とも、パクリタキセル又は nab-パクリタキセルは、担当医師が患者ごとに選択し、投与は最大 4 コースまでとした。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法はプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法と比較して、OS 及び PFS を有意に延長した（表 7、図 11 及び図 12）。

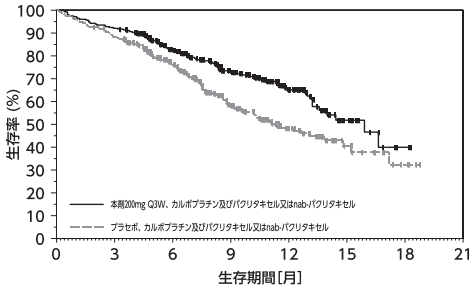
表 7　有効性成績（KEYNOTE-407 試験）

		本剤 200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注5]（278 例）	プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセル[注6]（281 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	15. 9（13. 2, NE）	11. 3（9. 5, 14. 8）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 64（0. 49, 0. 85） 0. 0008	–
PFS†‖	中央値［月］（95% 信頼区間）	6. 4（6. 2, 8. 3）	4. 8（4. 3, 5. 7）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 56（0. 45, 0. 70） <0. 0001	–

†：中間解析時のデータ：2018 年 4 月 3 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又は nab-パクリタキセルの併用療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく盲検下独立中央判定
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated

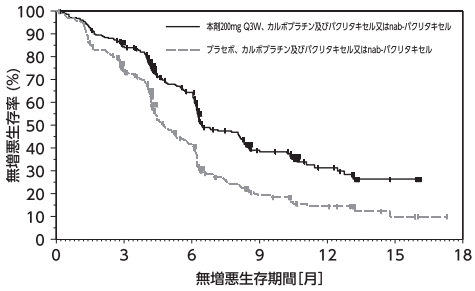
注5）本剤 200mg、パクリタキセル 200mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（本剤、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、本剤 200mg を Q3W で投与した。

注6）プラセボ、パクリタキセル 200mg/m^2 又は nab-パクリタキセル 100mg/m^2、カルボプラチン AUC 6（mg/mL/min）の順に Q3W（プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセルは各コースの 1 日目に投与、nab-パクリタキセルは各コースの 1、8、15 日目に投与）で 4 コース投与後、プラセボを Q3W で投与した。



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	256	188	124	62	17	2	0
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	246	175	93	45	16	4	0

図 11　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）



at risk数								
本剤200mg Q3W、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	278	223	142	57	23	5	0	
プラセボ、カルボプラチン及びパクリタキセル又はnab-パクリタキセル	281	190	90	26	12	4	0	

図 12　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-407 試験）

※※ 7. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-042 試験）[5]

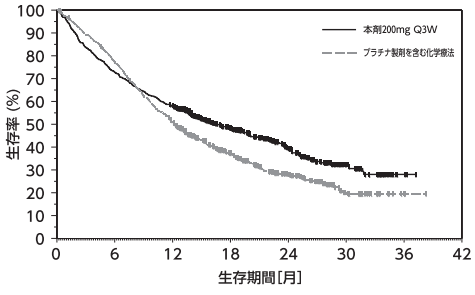
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧ 1%）[注7]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 93 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、OS を有意に延長した（表 8 及び図 13）。

注7）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表 8　有効性成績（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

		本剤 200mg Q3W（637 例）	プラチナ製剤を含む化学療法（637 例）
OS†	中央値［月］（95% 信頼区間）	16. 7（13. 9, 19. 7）	12. 1（11. 3, 13. 3）
	ハザード比‡（95% 信頼区間） P 値§	0. 81（0. 71, 0. 93） 0. 002	–

†：中間解析時のデータ：2018 年 2 月 26 日カットオフ
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与



at risk数								
本剤200mg Q3W	637	463	365	214	112	35	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	637	485	316	166	88	24	1	0

図 13　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-042 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

8. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-024 試験）[6)]

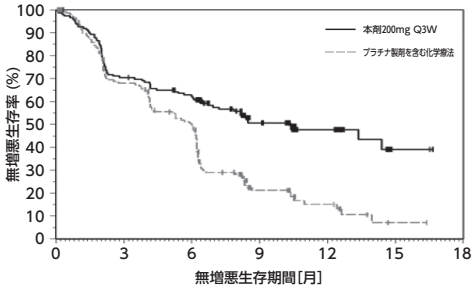
化学療法歴のない、*EGFR* 遺伝子変異陰性、*ALK* 融合遺伝子陰性及び PD-L1 陽性（TPS ≧ 50%）[注8)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 40 例を含む）を対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、プラチナ製剤を含む化学療法を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は無増悪生存期間（PFS）、副次評価項目は全生存期間（OS）とされ、本剤はプラチナ製剤を含む化学療法と比較して、PFS 及び OS を有意に延長した（表 9、図 14 及び図 15）。

注 8）コンパニオン診断薬として製造販売承認されている PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」を用いて検査された。

表 9　有効性成績（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）

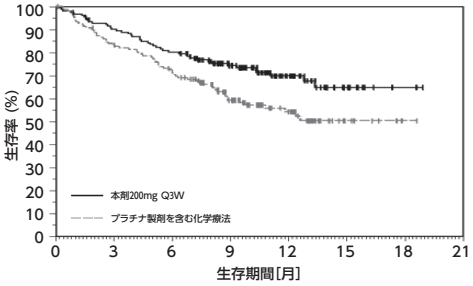
		本剤 200mg Q3W （154 例）	プラチナ製剤を含む 化学療法（151 例）
PFS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10. 3 （6. 7, NE）	6. 0 （4. 2, 6. 2）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値 §	0. 50 （0. 37, 0. 68） <0. 001	−
OS‖	中央値［月］ （95% 信頼区間）	NE （NE, NE）	NE （9. 4, NE）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P 値 §	0. 60 （0. 41, 0. 89） 0. 005	−

†：RECIST ガイドライン 1. 1 版に基づく独立中央判定
‡：層別 Cox 比例ハザードモデルによるプラチナ製剤を含む化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：中間解析時のデータ：2016 年 5 月 9 日カットオフ
Q3W：3 週間間隔投与、NE：Not Estimated



at risk数							
本剤200mg Q3W	154	104	89	44	22	3	1
プラチナ製剤を含む化学療法	151	99	70	18	9	1	0

図 14　PFS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）



at risk数								
本剤200mg Q3W	154	136	121	82	39	11	2	0
プラチナ製剤を含む化学療法	151	123	106	64	34	7	1	0

図 15　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-024 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 50% の患者）

9. 国際共同第Ⅱ／Ⅲ相試験（KEYNOTE-010 試験）[7)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注9)]を有する PD-L1 陽性（TPS ≧ 1%）[注10)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者（日本人 91 例を含む）を対象に、本剤 2mg/kg 3 週間間隔投与及び 10mg/kg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が、ドセタキセルを対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤はドセタキセルと比較して、OS を有意に延長した（表 10 及び図 16）。

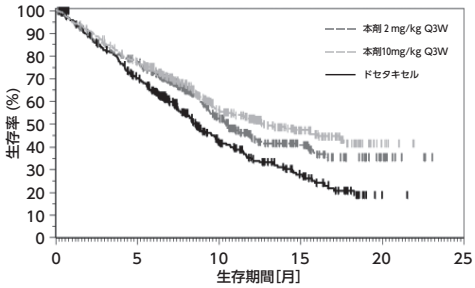
注 9）*EGFR* 遺伝子変異陽性又は *ALK* 融合遺伝子陽性の患者では、プラチナ製剤を含む化学療法による治療歴に加え、それぞれ EGFR 阻害作用又は ALK 阻害作用を有する抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する患者が組み入れられた。

注 10）PD-L1 IHC 22C3 pharmDx「ダコ」の試作キットを用いて検査された。

表 10　有効性成績（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

		本剤 2mg/kg Q3W （344 例）	本剤 10mg/kg Q3W （346 例）	ドセタキセル （343 例）
OS	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10. 4 （9. 4, 11. 9）	12. 7 （10. 0, 17. 3）	8. 5 （7. 5, 9. 8）
	ハザード比† （95% 信頼区間） P 値‡	0. 71 （0. 58, 0. 88） <0. 001	0. 61 （0. 49, 0. 75） <0. 001	−

†：層別 Cox 比例ハザードモデルによるドセタキセルとの比較
‡：層別ログランク検定
Q3W：3 週間間隔投与



at risk数						
本剤 2 mg/kg Q3W	344	259	115	49	12	0
本剤10mg/kg Q3W	346	255	124	56	6	0
ドセタキセル	343	212	79	33	1	0

図 16　OS の Kaplan-Meier 曲線（KEYNOTE-010 試験）
（PD-L1 発現が TPS ≧ 1% の患者）

注）切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の場合、本剤の承認用法・用量は、通常、成人には、ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）として、1 回 200mg を 3 週間間隔で 30 分間かけて点滴静注する。

＜再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫＞

10. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-087 試験）

再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫患者（210 例、日本人 10 例を含む）の以下の 3 つのコホートを対象に、本剤 200mg 3 週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。

・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 1）
・自家造血幹細胞移植非適応であり、かつブレンツキシマブ ベドチンによる治療を受けた患者（コホート 2）

・自家造血幹細胞移植施行後に、ブレンツキシマブ ベドチンによる治療（一次治療又は救援化学療法の一環としてのブレンツキシマブ ベドチンによる前治療は含まない）を受けていない患者（コホート3）

なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［改訂 IWG criteria（2007）に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は、表11のとおりであった。なお、事前に設定された閾値奏効率は、いずれのコホートも20%であった。

表11　有効性成績（KEYNOTE-087試験）

		コホート1 （69例）	コホート2 （81例）	コホート3 （60例）
例数（%）	完全奏効（CR）	15（21.7）	18（22.2）	13（21.7）
	部分奏効（PR）	35（50.7）	35（43.2）	27（45.0）
	安定（SD）	13（18.8）	9（11.1）	13（21.7）
	進行（PD）	3（4.3）	17（21.0）	7（11.7）
	評価不能	3（4.3）	2（2.5）	0
奏効率（CR + PR）（%） （95% 信頼区間）		72.5 （60.4, 82.5）	65.4 （54.0, 75.7）	66.7 （53.3, 78.3）

＜がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

11. 国際共同第Ⅲ相試験（KEYNOTE-045試験）[8)]

プラチナ製剤を含む化学療法歴[注11)]を有する局所進行性又は転移性の尿路上皮癌患者542例（日本人52例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が、化学療法（パクリタキセル、ドセタキセル又はvinflunine）[注12)]を対照として検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目は全生存期間（OS）及び無増悪生存期間（PFS）とされ、本剤は化学療法と比較して、OSを有意に延長した（表12及び図17）。

注11）①プラチナ製剤を含む化学療法（一次治療）後に疾患進行を認めた患者及び②プラチナ製剤を含む化学療法による術前・術後補助化学療法後12ヵ月以内に再発した患者が組み入れられた。

注12）本邦ではvinflunineは未承認であるため、パクリタキセル又はドセタキセルのいずれかを選択した。

表12　有効性成績（KEYNOTE-045試験）

		本剤200mg Q3W （270例）	化学療法 （272例）
OS†	中央値［月］ （95% 信頼区間）	10.3 （8.0, 11.8）	7.4 （6.1, 8.3）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P値§	0.73 （0.59, 0.91） 0.002	−
PFS†‖	中央値［月］ （95% 信頼区間）	2.1 （2.0, 2.2）	3.3 （2.3, 3.5）
	ハザード比‡ （95% 信頼区間） P値§	0.98 （0.81, 1.19） 0.416	−

†：中間解析時のデータ：2016年9月7日カットオフ
‡：層別Cox比例ハザードモデルによる化学療法との比較
§：層別ログランク検定
‖：RECISTガイドライン1.1版に基づく独立中央判定
Q3W：3週間間隔投与

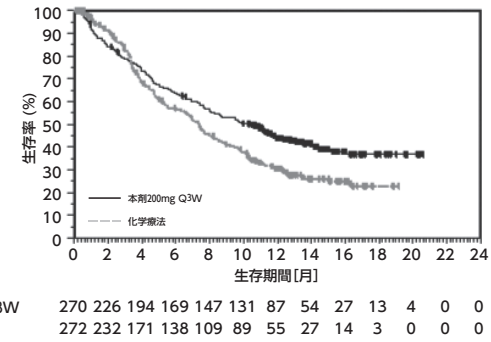


図17　OSのKaplan-Meier曲線（KEYNOTE-045試験）

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発のMSI-Highを有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

12. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-164試験）

フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注13)]を有する結腸・直腸癌患者61例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表13のとおりであった。

注13）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査され、これらとの同等性が確認された株式会社ファルコバイオシステムズのPCR法「MSI検査キット（FALCO）」がMSI-Highの判定を目的とするコンパニオン診断薬として製造販売承認されている。

表13　有効性成績（KEYNOTE-164試験）

		61例
例数（%）	完全奏効（CR）	0
	部分奏効（PR）	17（27.9）
	安定（SD）	14（23.0）
	疾患進行（PD）	28（45.9）
	評価不能（NE）	2（3.3）
奏効率（CR+PR）（%） （95% 信頼区間）		27.9（17.1, 40.8）

13. 国際共同第Ⅱ相試験（KEYNOTE-158試験）

一次治療として標準的な化学療法歴のある切除不能な局所進行又は転移性のミスマッチ修復（MMR）欠損又はMSI-High[注14)]を有する固形癌患者94例（日本人7例を含む）を対象に、本剤200mg 3週間間隔投与の有効性及び安全性が検討された。MSI-Highと診断された後に本試験に登録された83例（グループK）における主要評価項目である奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表14のとおりであった。なお、画像評価で疾患進行が認められた場合に、疾患進行を示す症状が認められない等の臨床的に安定している患者では、次回以降の画像評価で疾患進行が認められるまで本剤の投与を継続することが可能とされた。

注14）本試験ではMMR欠損及びMSI-Highの判定には、それぞれIHC法及びPCR法を用いて検査された。

表14　有効性成績（KEYNOTE-158試験）

		グループK 83例†
例数（%）	完全奏効（CR）	4（4.8）
	部分奏効（PR）	25（30.1）
	安定（SD）	20（24.1）
	疾患進行（PD）	24（28.9）
	評価不能（NE）	10（12.0）
奏効率（CR+PR）（%） （95% 信頼区間）		34.9（24.8, 46.2）

†：日本人3例を含む

本試験に登録された94例における癌腫別の奏効率［RECISTガイドライン1.1版に基づく中央判定による完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）］は表15のとおりであった。

表15　癌腫別の有効性成績（KEYNOTE-158試験）

癌腫	例数（%） 94例	奏効（CR+PR） （奏効率（%））
子宮内膜癌	24（25.5）	13（54.2）
胃癌	13（13.8）	6（46.2）
小腸癌	13（13.8）	4（30.8）
膵癌	10（10.6）	1（10.0）
胆道癌	9（9.6）	2（22.2）
副腎皮質癌	3（3.2）	1（33.3）
中皮腫	3（3.2）	0
小細胞肺癌	3（3.2）	2（66.7）
子宮頸癌	2（2.1）	1（50.0）
神経内分泌腫瘍	2（2.1）	0
甲状腺癌	2（2.1）	0
尿路上皮癌	2（2.1）	1（50.0）

癌腫	例数（%）	奏効（CR+PR）（奏効率（%））
	94 例	
脳腫瘍	1（1.1）	0
卵巣癌	1（1.1）	0
前立腺癌	1（1.1）	0
後腹膜腫瘍	1（1.1）	1（100）
唾液腺癌	1（1.1）	1（100）
肉腫	1（1.1）	1（100）
精巣腫瘍	1（1.1）	0
扁桃癌	1（1.1）	1（100）

【薬効薬理】

作用機序

本薬はヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド（PD-L1 及び PD-L2）との結合を阻害することにより、腫瘍特異的な細胞傷害性 T 細胞を活性化させ、腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペムブロリズマブ（遺伝子組換え）
Pembrolizumab（Genetical Recombination）
分子量：約 149,000
本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒト PD-1 抗体の相補性決定部、並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり、H 鎖 228 番目のアミノ酸残基が Pro に置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 2 本及び 218 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 2 本で構成される糖タンパク質である。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

＜根治切除不能な悪性黒色腫、PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫、がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌＞

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。

＜がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌（標準的な治療が困難な場合に限る）＞

1. がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌患者を対象に実施中の 2 つの第Ⅱ相試験について、終了後速やかにその結果を医療現場に提供すること。
2. MSI-High を有する固形癌のうち結腸・直腸癌を除く固形癌の有効性に関する情報が限られていることから、製造販売後、使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を十分に把握するとともに、本剤の有効性及び安全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。

【包　　装】

キイトルーダ®点滴静注 20mg　0.8mL　：1 バイアル
キイトルーダ®点滴静注 100mg　4mL　：1 バイアル

【主要文献】

1）Ribas A. et al.：Lancet Oncol., 16：908, 2015
2）Robert C. et al.：N Engl J Med., 372（26）：2521, 2015
3）Gandhi L. et al.：N Engl J Med., 378（22）：2078, 2018
4）Paz-Ares L. et al.：N Engl J Med., 379（21）：2040, 2018
※※ 5）Mok TSK. et al.：Lancet., 393（10183）：1819, 2019
6）Reck M. et al.：N Engl J Med., 375（19）：1823, 2016
7）Herbst R. et al.：Lancet., 387（10027）：1540, 2016
8）Bellmunt J. et al.：N Engl J Med., 376（11）：1015, 2017

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北 1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12
販売提携
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

7004608209

1.8　添付文書（案）

目次

1.　添付文書（案）..... 2
2.　効能又は効果、用法及び用量の設定根拠..... 13
2.1　効能又は効果..... 13
2.1.1　効能又は効果の設定根拠..... 13
2.1.2　効能又は効果に関連する注意の設定根拠..... 15
2.2　用法及び用量..... 15
2.2.1　用法及び用量の設定根拠..... 15
2.2.2　用法及び用量に関連する注意の設定根拠..... 17
3.　使用上の注意（案）及びその設定根拠..... 18

1. 添付文書（案）

2020 年 XX 月作成（第 1 版）

貯法：室温保存
有効期間：24 箇月

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	XXXAMXXXXXXXX
販売開始	—

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害薬

テポチニブ塩酸塩水和物錠

処方箋医薬品[注)]

テプミトコ錠 250 mg

TEPMETKO Tablets

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

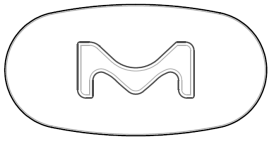
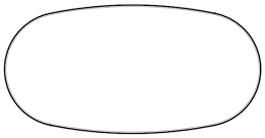
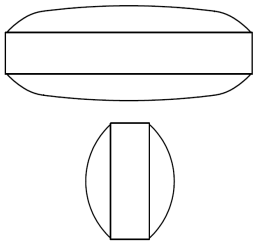
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、*MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬等を用いること。

6. 用法及び用量

通常、成人にはテポチニブ塩酸塩水和物として 1 回 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

減量する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	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。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。［1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照］

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている [1)]。［9.4、9.6 参照］

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は P 糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す［16.7 参照］。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 間質性肺疾患（3.8%）

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

11.1.2 体液貯留（61.5%）

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

11.1.3 肝機能障害（13.1%）

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

11.1.4 腎機能障害（20.0%）

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

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症、疲労	粘膜炎症
胃腸障害	悪心、下痢、上部腹痛	便秘、嘔吐、腹痛、胃食道逆流性疾患
代謝および栄養障害	食欲減退	低ナトリウム血症
臨床検査	アミラーゼ増加、リパーゼ増加	総蛋白減少、体重増加、心電図 QT 延長、体重減少

皮膚および皮下組織障害		脱毛症、発疹、そう痒症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚乾燥、紅斑、斑状丘疹状皮疹
呼吸器、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、鼻漏
神経系障害		味覚異常、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、錯感覚
眼障害		流涙増加
感染症および寄生虫症		毛包炎
血液およびリンパ系障害		血小板減少症
中毒および処置合併症		過量投与

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

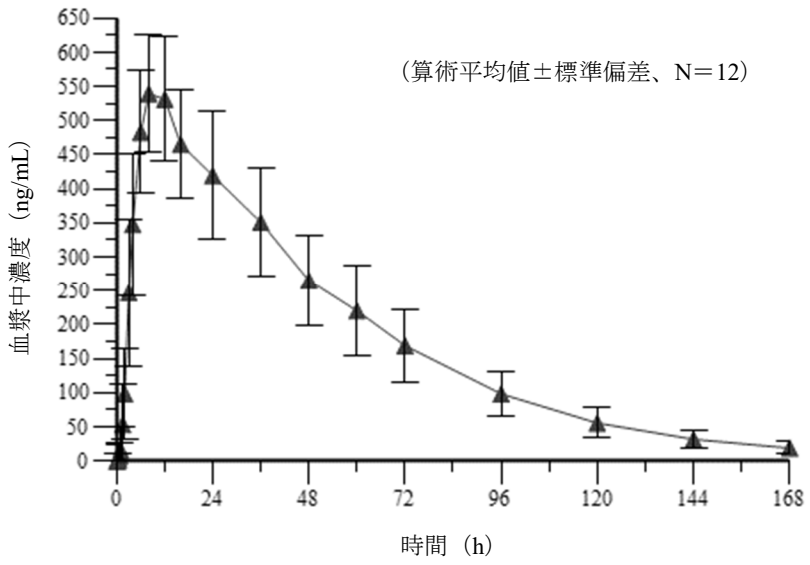
イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39 週の時点では回復性あり）が報告されている[2)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 500 mg を食後に単回経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった[3)]（外国人データ）。

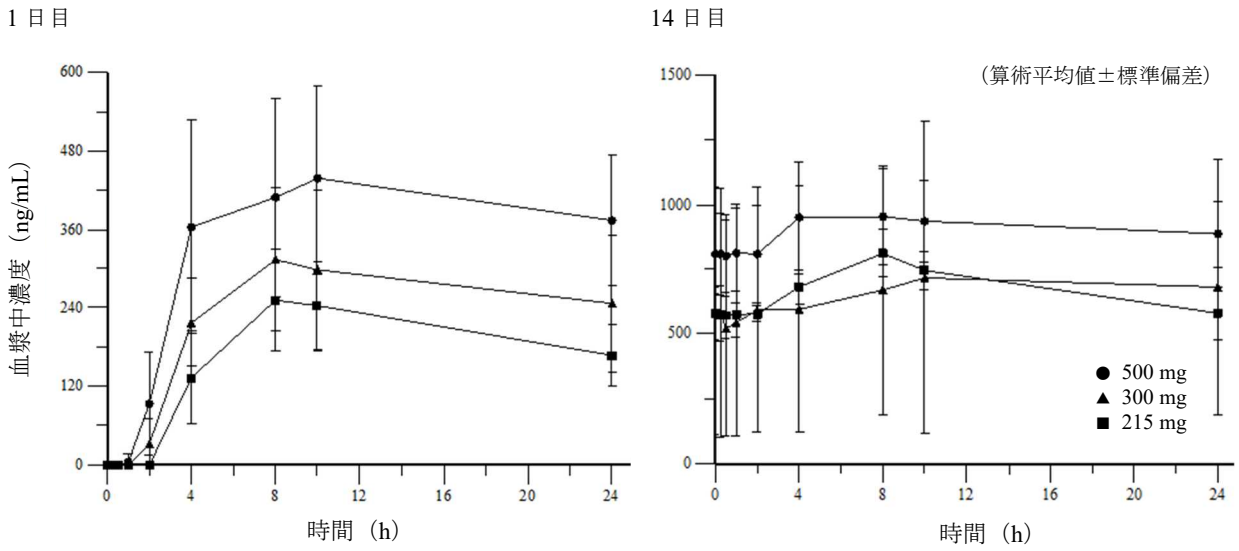


パラメータ	幾何平均値（幾何 CV%）
N	12
C_{max} (ng/mL)	559 (17.0)
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL)	30118 (25.5)
t_{max} (h) [a]	8.0 (6.00 – 12.0)
$t_{1/2}$ (h)	29.9 (14.5)
CL/f (L/h)	14.9 (25.5)
V_z/f (L)	644 (26.3)

[a] 中央値（範囲）

16.1.2 反復投与

日本人の進行固形癌患者に本剤 215 注)、300 注) 又は 500 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときのテポチニブの血漿中濃度推移及び PK パラメータは以下のとおりであった。本剤 500 mg を食後に 1 日 1 回反復経口投与したときの投与 14 日目におけるテポチニブの蓄積率は 2.45 であった[4]。



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

[a] 中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

健康成人（12 例）に本剤 500 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して高脂肪食後投与により、テポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ は、それぞれ 2.0 及び 1.6 倍に増加した [3]（外国人データ）。

16.3 分布

テポチニブのヒト血漿タンパク結合率は 98%であった [5]（*in vitro*）。

16.4 代謝

テポチニブはチトクロム P450（CYP）3A4 及び 2C8 によって代謝される（*in vitro*）。健康成人（6 例）に[^{14}C]テポチニブ 500 mg を単回経口投与したとき、投与 240 時間後までの血漿中の主な代謝物として MSC2571109A（ケトン体（R 体））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%）[6]（外国人データ）。

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

本剤 500 mg を食後に単回経口投与したとき、肝機能正常被験者（6 例）と比較して、軽度（Child-Pugh 分類 A）の肝機能障害患者（6 例）では、テポチニブの C_{max} は 2%増加し、$AUC_{0-\infty}$ は 5%低下した。また、中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者（6 例）では、テポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 29%及び 12%低下した[7)]（外国人データ）。［9.3.1 参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ダビガトランエテキシラート

健康成人（20 例）に本剤 500 mg を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与した後、ダビガトランエテキシラート（P-gp の基質）75 mg を単回経口投与したとき、ダビガトランエテキシラートの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 38%及び 45%増加した[8)]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 その他

（1）健康成人（12 例）にオメプラゾール（プロトンポンプ阻害剤）40 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与した後、本剤 500 mg を単回経口投与したとき、食後投与時のテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 4%及び 10%増加した[9)]（外国人データ）。

（2）健康成人（12 例）に本剤 500 mg を 11 日間反復経口投与した後、ミダゾラム（CYP3A の基質）7.5 mg を単回経口投与したとき、ミダゾラムの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 4%及び 1%増加した[10)]（外国人データ）。

（3）テポチニブは P-gp の基質であり、乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤毒物排出蛋白質（MATE）1 及び MATE2-K を阻害した（IC_{50} 値は、それぞれ 1.9、2.3、3.6 及び 1.1 μmol/L）。また、MSC2571109A（ケトン体（R 体））は UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2-K を阻害した（IC_{50} 値は、それぞれ 1.1、0.79、0.60、0.04 及び 0.36 μmol/L）[11)]（*in vitro*）。

注）本剤の承認用法・用量は「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」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第 II 相試験（MS200095-0022、VISION 試験）

MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性[注 1)]の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象としたコホートにおいて、被験者 130 例（日本人患者 17 例を含む）に本剤 500 mg を 1 日 1 回経口投与した。主要評価項目である RECIST 1.1 に基づく独立評価判定による奏効率は、有効性評価対象[注 2)] 99 例（日本人患者 15 例を含む）で 42.4%（95%信頼区間：32.5－52.8）であった。安全性評価対象 130 例中、副作用の発現頻度は、84.6%（110 / 130 例）であった。主な副作用は、末

梢性浮腫 53.8%（70 / 130 例）、悪心 23.8%（31 / 130 例）、及び下痢 20.8%（27 / 130 例）であった[12)]。

注 1）血液検体及び腫瘍組織検体ともに、核酸ベースの診断法を用いて検査された。当該検査との同等性が確認された Archer®MET コンパニオン診断システムが、血液検体及び腫瘍組織検体のコンパニオン診断薬等として製造販売承認されている。
®:ArcherDX, Inc.（米国）の登録商標
注 2）安全性評価対象のうちデータカットオフ時点で追跡期間が 3.5 ヵ月以上有する集団から治験実施基準を満たしていなかった 1 例を除いた集団が有効性評価対象とされた。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

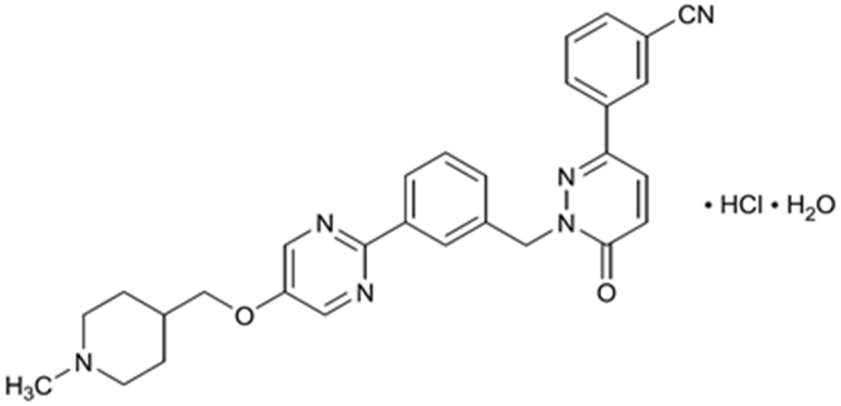
テポチニブは、受容体型チロシンキナーゼである間葉上皮転換因子（MET）に対する阻害作用を有する低分子化合物である。テポチニブは、MET のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[13)]。

18.2 抗腫瘍作用

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

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テポチニブ塩酸塩水和物（Tepotinib Hydrochloride Hydrate）
化学名：3-{1-[(3-{5-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl}phenyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile monohydrochloride monohydrate
分子式：$C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$
分子量：547.05
性状：本品は白色の粉末である。
構造式：



融点：約 150-200°C

22. 包装

（PTP）60 錠（10 錠×6）

23. 主要文献

1) 社内資料：RF0480 試験及び RF5400 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.6.6.6）
2) 社内資料：13-DA009-N0 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.6.6.3.9）
3) 社内資料：MS200095-0044 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.1.2.2）
4) 社内資料：MS200095-003 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.6.2.6）
5) 社内資料：DMPK 94-11 試験及び DMPK 55-12 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.3.2）
6) 社内資料：EMR200095-007 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.7）
7) 社内資料：MS200095-0028 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.9）
8) 社内資料：MS200095-0032 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.11）
9) 社内資料：MS200095-0039 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.12）
10) 社内資料：MS200095-0030 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.2.2.10）
11) 社内資料：XT185024 試験（2020 年 3 月承認、CTD 2.6.4.7.1）
12) 社内資料：MS200095-0022 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.7.6.2）
13) 社内資料：PSR-ONC-EMD1214063-001 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.6.2.2.1）
14) 社内資料：ONC207-1-83MFH 試験（2020 年 3 月承認、CTD2.6.2.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

メルクバイオファーマ株式会社
メディカル・インフォメーション
東京都目黒区下目黒 1 丁目 8 番 1 号　アルコタワー
0120-870-088

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MERCK メルクバイオファーマ株式会社
東京都目黒区下目黒 1 丁目 8 番 1 号　アルコタワー

2. 効能又は効果、用法及び用量の設定根拠

2.1 効能又は効果

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

2.1.1 効能又は効果の設定根拠

テポチニブは、MET に対して選択的であり、アデノシン三リン酸（ATP）競合的で可逆的な I 型低分子阻害剤である。テポチニブは、HGF 依存的及び非依存的な MET シグナル伝達を効果的に阻害することにより抗腫瘍効果を発現することが、様々な癌種由来の非臨床モデルで示されている。テポチニブは、特に MET の発癌性変異［即ち MET 遺伝子エクソン 14（*MET*ex14）スキッピング変異（*MET* 遺伝子のエクソン 14 が欠損）及び MET 遺伝子の高度な増幅（本文書では *MET* 遺伝子のコピー数が 10 を超える場合と定義）などを有する腫瘍において顕著な抗腫瘍効果を示した（CTD 2.4、2.2 項及び CTD 2.7.2、1.1 項参照）。

Pivotal 試験である MS200095-0022 試験（以下、VISION 試験）は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者を対象にテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与における抗腫瘍効果と忍容性及び安全性を評価する、国際共同、非盲検、単群、第 II 相試験である。主要評価項目は、RECIST 1.1 に則り独立評価委員会（IRC）が判定した OR（確定した完全又は部分奏効）であり、副次評価項目は、担当医判定による OR、独立評価及び担当医判定による DOR、独立評価及び担当医による客観的病勢コントロール、独立評価及び担当医判定による PFS、OS 及び健康関連 QoL を含む。評価項目の定義は CTD 2.7.3、表 3 参照。

テポチニブは、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して、高く、意義のある臨床効果を VISION 試験の評価項目を通じて示した。有効性の結果を表 1 に要約する。

表 1　有効性結果、VISION 試験コホート A - ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までにテポチニブ初回投与を受けた患者）

	L+ N=66	**T+ N=60**	**Combined (L+ and/or T+) N=99**
ORR[a] n (%) [95% CI][b]	30/66 (45.5) [33.1, 58.2]	26/60 (43.3) [30.6, 56.8]	42/99 (42.4) [32.5, 52.8]
mDOR, months [95% CI][c]	12.4 [8.4, ne]	12.4 [9.7, ne]	12.4 [8.4, ne]
mPFS[d], months [95% CI][c]	9.5 [5.1, 11.2] 36 patients with event	11.0 [6.8, 15.3] 30 patients with event	9.5 [6.8, 11.2] 52 patients with event
Median OS time[e], months[f] [95% CI][c]	22.3 [9.7, ne] 24 patients with event	19.1 [12.3, 26.8] 24 patients with event	19.1 [12.3, 26.8] 38 patients with event

Source: Section 2.7.3, Tables 11, 12, 14, and 15.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, mDOR=median duration of response,

mPFS=median progression-free survival, ne=not estimable, ORR=objective response rate, mOS=median overall survival, T+=tumor tissue biopsy positive.
a Confirmed complete response/partial response. OR evaluated by the IRC was the primary endpoint.
b 95% exact CI using the Clopper-Pearson method.
c 95% CI for the median using the Brookmeyer and Crowley method.
d A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
e An OS event is death. Patients without an event are censored. Percentages were based on the number of patients per subgroup per analysis set.
f Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.

独立評価による OR は主要評価項目であり、全体の 42 名（L+及び／又は T+集団）で効果が得られ、ORR は臨床的に意義のある 42.4%（95% CI : 32.5－52.8）だった（表 1）。さらに、23 名（23.2%）の最良総合効果は安定だった（CTD 2.7.3、表 13 参照）。

全体集団（L+及び／又は T+集団）の奏効期間中央値（mDOR）は 12.4 ヵ月（95% CI : 8.4－ne）だった（表 1）。試験は現在も実施中ではあるものの、Kaplan-Meier 推定による全患者の mDOR は 12 ヵ月を超えており、テポチニブ治療の臨床的有用性を強力に支持している。ほとんどの患者において効果の発現が早期段階（2～3 ヵ月以内）にみられたこと、並びに 24 ヵ月に及ぶ、深く、持続的な効果がみられた（CTD 2.7.3、2.1.5.2.3 項参照）。

PFS 中央値（mPFS）は 9.5 ヵ月［95% CI : 6.8－11.2］及び mOS は 19.1 ヵ月（95% CI : 12.3－26.8）であり、テポチニブの臨床的に意義のある持続した効果を裏付けている（表 1）。

L+と T+集団の ORR、DOR、PFS 及び OS は一貫していた（CTD 2.7.3、2.1.4 項参照）。

患者調査アウトカム（PRO）ツールを通じて一貫した結果が得られたことは、健康関連 QoL が時間を問わずに安定していたことを示す。EORTC QLQ-LC13 では、咳嗽スケールの改善がみられた（CTD 2.7.3、2.1.4.6 項参照）。

VISION 試験に参加した 99 名（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までにテポチニブ初回投与を受けた患者）の結果から、テポチニブは、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に実質的かつ臨床的に意義のあるベネフィットをもたらすことが示され、高い医療ニーズを有するこの集団に対する有効な治療選択肢を提供できる。他の既存療法から得られた実臨床のエビデンス及び公表されたエビデンスと比較してテポチニブの臨床的効果が明らかな改善を示したことや、他の選択的 MET 阻害剤から得られたデータと一致していることは、VISION 試験結果の頑健性をさらに裏付けている。

また、すべてのサブ解析集団で一貫した有効性が示されたことから、VISION 試験結果の頑健性がさらに裏付けられた。以下に、サブ解析集団の結果を要約する。

- 治療ライン間のベネフィット：治療ライン毎に解析した際に、高く、臨床的に意義のある ORR がみられた。結果は未治療及び既治療を問わず一貫しており、対象集団に対するテポチニブ治療の頑健性を示すと共に、METex14 が NSCLC における oncogenic driver であることを科学的に実証した。さらに、治療ラインを問わずに一貫していた mDOR（一次治療では推定不能）、深く持続的な効果、PFS 及び OS の結果はこれらの知見を支持するものだった。
- 日本人集団におけるベネフィット：カットオフ時点までに 15 名の日本人集団が本試験に登録され、テポチニブによる強力な望ましい効果がみられた。日本人患者数は限られているものの、日本人と非日本人集団の ORR は一貫していた。カットオフ時点で効果が持続している患者が多かったため、日本人集団の mDOR は推定できなかった。深く、持続した効果が日本人でもみられ、OS 曲線は日本人と非日本人集団で一貫していた。

- その他のサブ解析集団におけるベネフィット：その他にも、年齢、性別、人種、組織型、試験登録時の病期及び喫煙歴を解析した際のベネフィットも一貫していた。

METex14 スキッピング変異の特定に用いた検査法（L+集団と T+集団）に基づき、VISION 試験の結果を検討した。有効性結果は、L+と T+集団で一貫しており、テポチニブのベネフィットが得られる標的対象集団を特定するために両診断法を使用することが裏付けられた。

安全性については、Pivotal 試験である VISION 試験において、テポチニブ単独療法を 500 mg の用量で 1 日 1 回投与したところ、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者における安全性プロファイルは忍容性を有し、かつ管理可能であった。全体として、認められた有害事象は原疾患の NSCLC に典型的なもの又はテポチニブの作用機序に関連すると考えられた。安全性評価症例 130 例中、副作用の発現頻度は、84.6%（110 / 130 例）であった。主な副作用は、末梢性浮腫 53.8%（70 / 130 例）、悪心 23.8%（31 / 130 例）、及び下痢 20.8%（27 / 130 例）であった。また、*MET*ex14 スキッピング変異を有する日本人 NSCLC 患者（VISION 試験コホート A の 17 名）におけるテポチニブの安全性プロファイルは非日本人患者と同様であり、日本人患者に特有の安全性の所見は認められなかった。

以上の結果から、本薬の *MET* 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能・再発の非小細胞肺癌に対する有効性及び安全性が確認されたと判断し、本薬の効能・効果（案）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・再発の非小細胞肺癌」とした。

2.1.2 効能又は効果に関連する注意の設定根拠

5.1 手術の補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。 5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設などにより、*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。

5.1 については、術前・術後補助化学療法での検討をしておらず、本剤の有効性及び安全性が確立されていないため、設定した。

5.2 については、本剤の投与に適格となる患者を選択するために設定した。

2.2 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。

2.2.1 用法及び用量の設定根拠

Pivotal 試験での用法及び用量は、非臨床の PK 及び PD データ（MET 経路の阻害、Tepotinib Study-001 PKPD Report）、非臨床有効性データ（腫瘍増殖阻害）及び臨床の PK 及び PD データを用いたトランスレーショナルモデルに基づく方法により設定された。また、臨床薬理試験及び Pivotal 試験で

ある VISION 試験における安全性及び有効性データにより適切であることが確認されたため、本剤の用法及び用量を設定した。

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

ヒト初回投与試験（EMR200095-001 試験）では、21 日サイクルのテポチニブ 1400 mg 1 日 1 回連日投与までの 3 つの異なる投与レジメンにおいて、最大耐量を決定できなかった。テポチニブ 300 mg 以上の投与中の生検では、評価可能なすべての試料でリン酸化 MET レベルの明らかな低下が認められた。臨床結果に基づき、ヒトでの MET リン酸化阻害を記述した PK/PD モデルを更に構築した（CTD 2.7.2、3.4.1 項参照）。このモデルに基づくシミュレーション結果から、テポチニブ 1 日 1 回 500 mg 投与は、90.0%を超える各種固形癌患者で、持続的な 95%を超える MET リン酸化阻害を達成するために十分な用量であることが示された（CTD 2.7.2、図 28 参照）。また、実施している VISION 試験の安全性及び忍容性の評価はテポチニブ 1 日 1 回 500 mg の選択を支持するものであった。

さらに、この用量での安全性、忍容性及び PK は、日本人固形癌患者を対象とした EMR200095-003 試験で再確認された。このように、臨床での安全性評価及び PK/PD モデルによる評価に基づき、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与は安全であり、PK 及び PD が生物活性を示す範囲に達すると考えられることから臨床推奨用量として設定した。

VISION 試験では、錠剤製剤 2（TF2）によりテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回食後投与した。本試験では、テポチニブの設定した臨床での用法用量を裏付ける本試験の有効性及び忍容性を有する安全性プロファイルでの有効性が示された。本試験の成績については、2.1.1 項で述べた。

VISION 試験の主要な臨床指標である OR に関する曝露量－有効性解析では、臨床推奨用量である 500 mg 投与時の曝露量範囲での ORR が同様であることが示された（CTD 2.7.2、3.4.2.1 項参照）。この結果は、臨床推奨用量である 500 mg 投与により患者集団の大部分が生物学的に意味のある阻害目標に達することを予測したトランスレーショナル PK/PD モデルに基づくシミュレーションを裏付けるものである（CTD 2.7.2、3.4.1 項参照）。

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

2.2.2 用法及び用量に関連する注意の設定根拠

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.2 間質性肺疾患があらわれた場合は本剤の投与を中止すること。
7.3 本剤投与によりその他のグレード 3 以上の副作用が発現した場合には、グレード 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。

本剤の減量段階

段階	投与量
通常投与量	500 mg／日
減量	250 mg／日

7.1 については、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性が確立されていないため記載した。

7.2 については、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されているため、他セクション（1.警告、8.重要な基本的注意、9.1.1 特定の背景を有する患者に関する注意、11.1.1 重大な副作用）で注意喚起すると共に、本項に間質性肺疾患があらわれた場合は本剤の投与を中止することを記載した。

7.3 については、間質性肺疾患以外のグレード 3 以上の副作用が発現した場合に、本剤の投与を減量、休薬することが有効なため記載した。減量については、250 mg 1 日 1 回への減量が推奨される。

VISION 試験では、500 mg 1 日 1 回投与時の有害事象の管理を目的とした用量変更の計画が提示されている。一時的な投与中断に加えて、プロトコールでは、「用量を減量する場合、1 日 1 回 300 mg とする。更なる用量減量は、治験依頼者と個々の状況を検討し、合意を得た上で実施する」としていた。被験者の 72.3%は全く減量を行わなかったが、21.5%の被験者が 300 mg への減量を行い、6.2%の被験者が 200 mg への減量を行った。200 mg 未満への減量はしなかった。最も多く認められた減量に至った有害事象（13.1%）又は投与中断に至った有害事象（13.1%）は、末梢性浮腫であった。しかし、有害事象による投与中止は少数であった（すべての有害事象による投与中止：8.5%、末梢性浮腫による投与中止：3.8%）。これらの結果は、500 mg 投与時に発現した有害事象の大部分は、一時的な投与中断、300 mg 又は 200 mg への減量によって十分に管理され、患者への投与継続が可能であることを示すものである。VISION 試験のコホート A で、300 mg への減量を行った 28 名中 15 名、及び 200 mg への減量を行った 8 名中 3 名は、84 日を超える期間、減量した用量で投与を継続した（MS200095-0022 CSR, Table 15.1.7.4 参照）。

トランスレーショナル PK/PD モデルでは、テポチニブ 250 mg 投与により患者集団の 80%超が生物学的に意味のある阻害目標である 95%以上のリン酸化 MET の阻害を維持すると予測される（CTD2.7.2、3.4.1 項参照）。250 mg の減量レベルと VISION 試験での最初の減量レベルである 300 mg との間の予測される PD 反応に意味のある差は認められなかった（CTD2.7.2、図 28 参照）。

曝露量－有効性解析の結果から、250 mg の減量レベルは、高い割合の患者で臨床効果が維持されることが示されている（CTD2.7.2、3.4.2 項参照）。popPK 解析によれば、VISION 試験の被験者集団

にテポチニブ 250 mg を投与したとき予測される定常状態での AUC の平均値は 14000 ng × h/mL（90%信頼区間：11200～18400 ng × h/mL）であり（Exposure – Efficacy Analysis Report October 2019, Figure 9）、これは VISION 試験での 500 mg 投与時のテポチニブの AUC の観測値の範囲内に相当し、その領域では曝露量－有効性関係のプラトーが認められた（Exposure – Efficacy Analysis Report October 2019, Table 13）。この結果は、250 mg 投与のかなりの割合の患者の曝露量が同様の有効性を示す範囲に到達することを示すものである（CTD2.7.2、図 29 及び図 30 参照）。

VISION 試験におけるデータが限られ、個々の浮腫と減量パターンが不均一であるため、現段階では減量に対する反応による浮腫の消失に関する曝露量－反応解析は実施できない。曝露量と初回の浮腫イベント発現までの期間のモデル（CTD2.7.2、3.4.3.1 項参照）では 250 mg の減量レベルでの末梢性浮腫のハザード比が、500 mg と比較してわずかに低下した（相対ハザード比 0.92、90%信頼区間：0.69～1.28）（CTD2.7.2、図 34 参照）。250 mg 及び 300 mg の減量レベルのハザード比に意味のある差は認められなかった（CTD2.7.2、表 35 参照）。

上記の VISION 試験での 300 mg 及び 200 mg への減量の臨床経験、トランスレーショナル PK/PD モデル及び曝露量－反応解析に基づいて、NSCLC 患者での単一の減量レベルを 250 mg とした。また、市販用製剤である TF3 の含量規格（250 mg 錠を使用）で対応できるため、実用的な面からも 250 mg への減量を支持出来ると考える。

3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定の根拠
1. 警告 1.1 本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。 1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。	1.1 本剤は抗悪性腫瘍剤であり、本剤の使用に際し、患者の安全性確保及び適正使用推進の観点から必要な注意について、一般的な抗悪性腫瘍剤の記載に準じて設定した。 1.2 本剤の投与後に、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されており、注意する必要があるため。
2. 禁忌 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者では、重篤なアレルギー反応を呈する可能性があるため。

8. 重要な基本的注意 8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び定期的な胸部画像検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう指導すること。 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。 8.3 腎機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に腎機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。	8.1 本剤の投与後に、重篤な間質性肺疾患が発現し、死亡に至った例も報告されており、注意する必要があるため。 8.2 国際共同第 II 相（VISION）試験において、肝機能障害が認められたため設定した。 8.3 国際共同第 II 相（VISION）試験において、腎機能障害が認められたため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者 間質性肺疾患が発現又は増悪するおそれがある。 9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C） 本剤は胆汁を介して排泄される。これらの患者を対象とした臨床試験は実施していない。 9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胎児骨格異常の増加が報告されている [1)]。 9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。乳汁移行に関するデータはないが、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。	9.1.1 間質性肺疾患のある患者又は既往歴のある患者は発現又は増悪するおそれがあるため。 9.3 重度の肝機能障害患者に対する安全性は確立していないため。 9.4 非臨床試験において胎児毒性が確認されているため、設定した。 9.5 非臨床試験において胎児毒性が確認されているため、設定した。 9.6 本剤の乳汁移行等に関する情報はない。

<table>
<tr>
<td>9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</td>
<td>9.7 小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、小児患者の安全性に関する情報は得られていない。</td>
</tr>
<tr>
<td>10. 相互作用
本剤は P 糖蛋白質（P-gp）の阻害作用を示す。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>P-gp の基質となる薬剤
ダビガトランエテキシラート、ジゴキシン、フェキソフェナジン等</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。</td><td>本剤が P-gp を阻害することにより、これらの薬剤の血漿中濃度が増加する可能性がある。</td></tr></table></td>
<td>10. 非臨床及び臨床薬理試験の結果に基づいて設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>11. 副作用
次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
11.1.1 間質性肺疾患（3.8%）
間質性肺疾患、肺臓炎、急性呼吸不全等があらわれることがある。異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
11.1.2 体液貯留（61.5%）
末梢性浮腫（53.8%）、低アルブミン血症（10.8%）、胸水（4.6%）等の体液貯留があらわれることがある。急激な体重の増加、呼吸困難等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1.3 肝機能障害（13.1%）
AST、ALT、γ-GTP、ALP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがある。
11.1.4 腎機能障害（20.0%）
血中クレアチニン増加（13.8%）、腎不全（2.3%）、急性腎障害（1.5%）等の腎機能障害があらわれることがある。</td>
<td>11. 国際共同第 II 相（VISION）試験において認められた副作用に基づいて設定した。</td>
</tr>
</table>

11.2 その他の副作用

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

14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。	14.1 PTP の誤飲対策の日薬連自主申し合わせ通知（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」）に基づいて設定した。
15. その他の注意 15.2 非臨床試験に基づく情報 イヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量未満に相当する用量で、胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成（細胞増殖マーカー陽性ではあるものの、39 週の時点では回復性あり）が報告されている [2)]。	15. 15.2 非臨床試験において胆管炎に伴った胆管上皮の乳頭状過形成が報告されているため、設定した。

1.9　一般的名称に係る文書

目次

1.　一般的名称（JAN）　2
2.　国際一般名（INN）　2
3.　構造式等　2
3.1　化学名（本質）　2
3.2　分子式、分子量　2
3.3　化学構造式　2

1. 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成 30 年 5 月 11 日付薬生薬審発 0511 第 3 号により通知された。

JAN（日本名）：テポチニブ塩酸塩水和物

JAN（英名）：Tepotinib Hydrochloride Hydrate

2. 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、tepotinib として Recommended INN: List 73（WHO Drug Information, Vol.29, No.1, 2015）に収載された。

3. 構造式等

3.1 化学名（本質）

［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}ベンゾニトリル 一塩酸塩一水和物

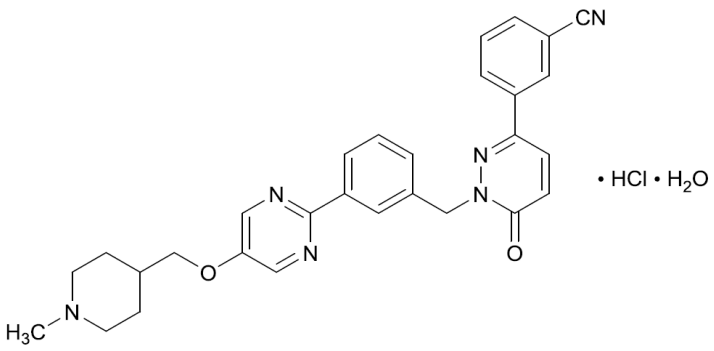
［英名］3-{1-[(3-{5-[(1-Methylpiperidin-4-yl)methoxy]pyrimidin-2-yl}phenyl)methyl]-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yl}benzonitrile monohydrochloride monohydrate

3.2 分子式、分子量

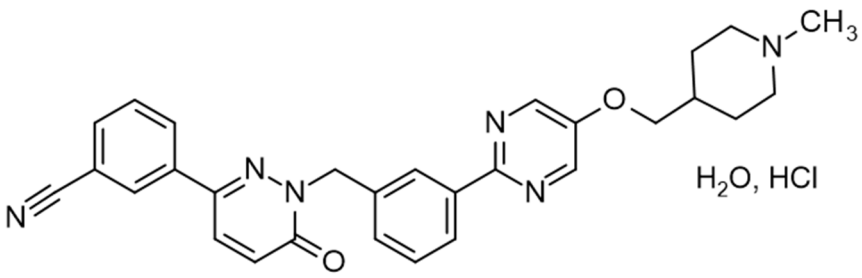
$C_{29}H_{28}N_6O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

分子量：547.05

3.3 化学構造式



1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	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}ベンゾニトリル（別名　テポチニブ），その塩類及びその製剤
構造式	
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。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	テプミトコ錠 250 mg（1 錠剤中にテポチニブ塩酸塩水和物として 250 mg 含有する）

毒性

急性

動物種	投与経路	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	♂, ♀	2000	>2000
マウス	経口	♂, ♀	2000	>2000

亜急性

動物種	投与経路 投与期間 投与頻度	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
ラット	経口 4 週間 1 日 1 回	♂, ♀	3, 10, 30, 90	90	特記すべき変化なし
ラット	経口 4 週間 1 日 1 回	♂, ♀	30, 90, 270	90	270 mg/kg: 血清コレステロール及びトリグリセリドの低下。肺胞マクロファージの集簇
ラット	経口 4 週間 1 日 1 回	♂, ♀	30, 90, 450, 2000	90	2000 mg/kg: 投与 7 日までに致死 450 mg/kg: 摂餌量及び体重増加量の減少。血清肝酵素上昇。血清コレステロール低下。肺胞炎症、肝臓での肝細胞壊死及び単核球浸潤、大腸上皮又は粘膜固有層の単細胞壊死及び粘膜固有層への顆粒球浸潤
イヌ	経口 4 週間 1 日 1 回	♂, ♀	2.5, 10, 40	10	40 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少。血清肝酵素上昇。胆管炎及び胆管周囲炎
イヌ	経口 13 週間 1 日 1 回	♂, ♀	3, 10, 30	30	特記すべき変化なし

<table>
<tr><td>副作用</td><td>
<table>
<tr><td>副作用発現率
（臨床検査異常を含む）</td><td>110／130
＝84.6%</td></tr>
<tr><td>副作用の種類</td><td>件数</td></tr>
<tr><td>末梢浮腫</td><td>70 件</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>31 件</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>27 件</td></tr>
<tr><td>血中クレアチニン増加</td><td>18 件</td></tr>
<tr><td>低アルブミン血症</td><td>14 件</td></tr>
<tr><td>アミラーゼ増加</td><td>13 件等</td></tr>
</table>
国際共同第 II 相試験（VISION）コホート A（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までの集計）
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>メルクバイオファーマ株式会社　　製剤：輸入</td></tr>
</table>

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考
3.2	データ又は報告書			
3.2.S	原薬			
3.2.S.1	一般情報			
3.2.S.1.1	Nomenclature	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.2	Structure	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.1.3	General Properties	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2	製造			
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.3	Control of Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation and or Evaluation	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3	特性			
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.3.2	Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4	原薬の管理			
3.2.S.4.1	Specification	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2	Analytical Procedures			
3.2.S.4.2.1	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.2	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.3	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.4	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.5	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.6	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.7	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.8	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.2.9	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures			
3.2.S.4.3.1	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.2	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.3	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.4	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.5	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.6	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.7	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.8	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.9	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.3.10	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.4.5	Justification of Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質			
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系			
3.2.S.6	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7	安定性			
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.2	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3	Stability Data			
3.2.S.7.3.1	Long Term Stability Studies	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.2	Accelerated Stability Studies	海外	社内報告書	評価資料
3.2.S.7.3.3	Stress Studies	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P	製剤			
3.2.P.1	製剤及び処方			
3.2.P.1.1	Description and Composition of the Drug Product - 100 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.1.2	Description and Composition of the Drug Product - 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2	製剤開発の経緯			
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.2	Drug Product	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.4	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類 （国内、海外）	掲載誌 （社内報告書/社外）	評価/参考
3.2.P.2.6	Compatibility	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3	製造			
3.2.P.3.1	Manufacturer(s)	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.1	Batch Formula - 100 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.2.2	Batch Formula - 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.4	Control of Critical Steps and Intermediates	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.3.5	Process Validation and-or Evaluation - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4	添加剤の管理			
3.2.P.4.1.1	Specifications	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.1.2	Specifications - Addendum - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.2	Analytical Procedures - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.4	Justification of Specifications - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.4.6	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5	製剤の管理			
3.2.P.5.1.1	Specification(s) - 100 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.1.2	Specification(s) - 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.1	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.2	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.3	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.2.4	Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.1	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.2	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.3	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.3.4	Validation of Analytical Procedures [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.4	Batch Analyses	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.5	Characterization of Impurities	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.5.6	Justification of Specification(s) - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質			
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系			
3.2.P.7	Container Closure System	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8	安定性			
3.2.P.8.1	Stability Summary and Conclusions - 100 and 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.2	Post-Approval Stability Protocol and Commitment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3	Stability Data			
3.2.P.8.3.1	Long Term Stability Studies [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.2	Long Term Stability Studies [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.3	Long Term Stability Studies [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.4	Long Term Stability Studies [redacted]	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.5	Accelerated Stability Studies - 100 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.6	Accelerated Stability Studies - 250 mg	海外	社内報告書	評価資料
3.2.P.8.3.7	Stress Studies	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A	その他			
3.2.A.1	Facilities and Equipment	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agent Safety Information	海外	社内報告書	評価資料
3.2.A.3	Novel Excipients	海外	社内報告書	評価資料
3.2.R	各極の要求資料			
	該当資料なし			
3.3	参考文献			
3.3.1	Patricia P., Calculation of a permitted daily exposure value for the solvent 2-methyltetrahydrofuran, Reg Tox Pharm, 87(2017) 54-63	—	—	—

4.2 試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
4.2	試験報告書			
4.2.1	薬理試験			
4.2.1.1	効力を裏付ける試験			
4.2.1.1.1	X-ray structure analysis of human c-Met and the ligand EMD 1160879.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.2	In vitro c-Met kinase assay of EMD 1160879 and EMD 1214063.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.3	Kinase profiling of EMD 1160879 at Millipore.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.4	Evaluation of EMD 1160879 and EMD 1214063 in protein kinase assays.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.5	Evaluation of c-Met inhibitor MSC2156119J selectivity in the Eurofins standard KinaseProfiler TM panel.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.6	Reaction Biology Corporation, 2015, HotSpot Kinase profiling	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.7	Inhibition of c-Met phosphorylation by 1214063	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.8	Inhibition of cell survival and migration by EMD 1160879 and EMD 1214063.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.9	Efficacy study of tepotinib (MSC2156119J) in a human NSCLC H596 xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.10	Efficacy studies of c-Met inhibitors EMD1160879 and 1214063 in human gastric and lung carcinoma xenograft models.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.11	Efficacy study of c-Met inhibitor EMD1214063 in a human MKN-45 gastric cancer model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.12	In Vivo Evaluation of EMD1214063 as single agent in a subcutaneous human MHCC97H liver xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.13	In Vivo Evaluation of EMD1214063 as single agent in an orthotopic human MHCC97H liver xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.14	Efficacy study of c-Met inhibitor EMD1214063 in a human H441 non small cell lung cancer model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.15	Effect of c-Met inhibitor EMD1214063 in a human U87-MG glioblastoma xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.16	Efficacy study of c-Met inhibitor EMD1214063 in a human KP-4 pancreatic xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.17	Effect of c-Met inhibitor EMD1214063 in combination with Erbitux in the human NCI-H1975 non small cell lung cancer model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.18	Efficacy of c-Met inhibitor MSC2156119J in the human non-small cell lung cancer xenograft model PC-9.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.19	Efficacy study of c-MET inhibitor MSC2156119J in the human non-small cell lung cancer xenograft model HCC827.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.20	Efficacy of tepotinib in 63 PDX mouse models of human brain metastases	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.21	Molecular characterization of tumor explants derived from human brain metastasis	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.22	Tepotinib - Crown Bioscience E0177-U1708 - Efficacy in Lung PDX models	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.23	PK/PD studies of EMD 1214063.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.24	PD studies with EMD 1214063 by immunohistochemistry.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.25	Single dose PK/PD study of c-Met inhibitor MSC2156119J in human KP-4 pancreatic xenograft model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.26	Efficacy study of c-Met inhibitor MSC2156119J in human KP-4 pancreatic xenograft model	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.27	tepotinib - ONCIRA00346CK Inhibition of phospho c-Met by MSC2571109	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.28	Dose dependent efficacy of MSC2571109A-2 in the human KP4 tumor mode.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.29	Evaluation of different doses of MSC2571109 and one dose of MSC2156119J on PD marker modulation at different time points in the human pancreatic KP-4 tumor model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.30	Evaluation of different repeated doses of MSC2571109 and one dose of MSC2156119J on PD marker modulation at different time points in the human pancreatic KP-4 tumor model.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.31	tepotinib - ONCKWI00221CK PD marker analysis of KP-4 xenograft samples	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.1.32	tepotinib - ONCKWI00219CK PD marker analysis of KP-4 xenograft samples	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.2	副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	Efficacy of test agents in a model of cutaneous wound healing in mice.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3	安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	In Vitro Pharmacology: ExpresSProfile - Study of 5 Compounds -	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.2	In Vitro Pharmacology: Human M1 and M3 Receptor Functional Assays - Study of 5 Compounds -	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.3	In Vitro Pharmacology: Muscarinic Receptor Binding Assay - Study of Several Compounds -	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.4	In Vitro Pharmacology - Study of 4 Compounds -	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.5	In Vitro Pharmacology - Study of EMD 1160879 -	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.6	FASTPatch® hERG Concentration-Response Assay: Effects of 12 Test Articles on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (HEK293)	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.7	Effect of EMD1214063 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.8	HERG-Lite Assay: Effects of Ten Articles on Cloned hERG Channel Surface Expression in Mammalian Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.9	Ion Channel CardiacProfiler™ Panel Project Report	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.10	The effect of EMD 1160879 on refractory period and force of contraction in isolated guinea pig papillary muscles.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.11	Investigation of cardiovascular effects of repeated oral administration of 15 and 50 mg/kg EMD 1160879 in conscious, normotensive rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.12	EMD 1214063: Heart rate, ECG and arterial blood pressure measurement in awake dogs.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.13	EMD 1160879 Hemodynamic study in dogs	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.14	Evaluation of EMD 1214063 on respiratory function following oral administration in the rat (whole body plethysmography).	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.15	EMD 1214063 - Safety Pharmacology - CNS.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.16	In vitro Pharmacology study of MSC2571109 (Receptor profiling - Basal and Extended).	海外	社内報告書	参考資料
4.2.1.3.17	MSC2571109A - RC10 hERG potassium channel (GLP)	海外	社内報告書	評価資料
4.2.1.3.18	MSC2571109A, MSC2531331A - MRS031115-1 Ion Channel Profiler	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし			
4.2.2	薬物動態試験			
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Validation Report of the method PBTM - 066 for the quantitation of EMD1214063 as free base in Li-heparinized rat and dog plasma	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.2	Partial validation of an UPLC-MSMS method for the quantification of EMD 1214063 in dog plasma	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.3	LC-MS/MS Method for the Quantitation of MSC2156119 in Li-Heparinized Rabbit Plasma Samples,	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.1.4	Bioanalytical method validation of MSC2156119J (Tepotinib), MSC2571107A and MSC2571109A in rat plasma, including long-term storage stability assessment	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2	吸収			
4.2.2.2.1	MSC2156119J – P-gp Substrate in MDR1-LLC-PK1 Cells,	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.2	MSC2156119J – Permeability in Caco-2-TC7 Cells,	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of EMD 1160879 (Free Base) After Single Intravenous and Oral Administration of EMD 1214063 (Salt) to Male and Female NMRI Mice	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of EMD 1160879 (Free Base) After Single Intravenous and Oral Administration of EMD 1214063 (Salt) to Male and Female Wistar Rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.5	Comparative Pharmacokinetics After Single Oral Administration of different batches of MSC2156119J to Female Wistar Rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.6	Pharmacokinetics of EMD 1160879 (Free Base) After Single Intravenous and Oral Administration of EMD 1214063 (Salt) to Female Beagle Dogs,	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics of EMD 1160879 (Free Base) After Single Intravenous and Oral Administration of EMD 1214063 (Salt) to Female Cynomolgus Monkeys	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.2.8	Pharmacokinetics After Single Oral Administration of MSC2156119J to Fasted and Fed Female Cynomolgus Monkeys	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3	分布			
4.2.2.3.1	In Vitro Plasma Protein Binding of [14C]-EMD 1214063 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.2	In Vitro Distribution of [14C]-EMD 1214063 in Whole Blood of Mouse, Rat, Rabbit, Dog, Monkey and Human	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.3	MSC2156119 - Determinatin of Unbound Fraction in Rat Brain Tissue	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.4	Identification of Plasma Constituent(s) Binding to MSC2156119J	海外	社内報告書	参考資料
4.2.2.3.5	MSC2156119J – Plasma Protein Identification	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.6	MSC2156119J – Uptake in Human Hepatocytes	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.7	Distribution and Metabolism After Single po Administration of [14C]-EMD 1214063 in Tumor-Bearing (Hs746) Female Nude CD-1 Mice	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.8	Distribution by Whole Body Autoradiography After Single Oral Administration of 14C-EMD 1214063 to Male Lister Rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.9	Distribution by Dissection After Single Oral Administration of 14C-EMD 1214063 to Male and Female Wistar Rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.10	Plasma and Brain Concentrations After Intravenous Infusion of MSC2156119J to Male Wistar Rats	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.11	Amendment 1 to MSC2571109 (M506 Metabolite of Tepotinib) – In Vitro Protein Binding in Mouse, Rat, Dog, and Human Plasma and to HSA and AAG	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.12	MSC2571109 (M506 Metabolite of Tepotinib) - Distribution in Human Whole Blood	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.3.13	EMD 1214063 - DMPK 139-[redacted] - In Vitro - Interspecies comparison	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4	代謝			
4.2.2.4.1	Interspecies Comparison of in vitro Metabolism of Mouse, Rat, Dog, Rabbit, Monkey and Human Using Hepatocyte Cultures	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.2	MSC2156119J – In Vitro CYP Reaction Phenotyping	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.3	MSC2156119J: Investigation of Michaelis-Menten Parameters by CYP3A4 and CYP2C8 with Recombinant Human CYP Enzymes	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.4	MSC2156119J: Investigation of Metabolism by CYP3A4 and CYP2C8 in Human Hepatocyte Culture	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.5	Metabolism in Rats after Single Oral Administration of [14C]-MSC2156119	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.6	Bioanalysis and Pharmacokinetic Assessment of MSC2406308 and MSC2489309 in Plasma Samples From Clinical Study EMR200095-001	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.7	Quantitative Estimation of Metabolites of MSC2156119 in Human Plasma of Clinical Phase I Study in the Absence of Synthetic Standards Using a Combination of LC MS/MS and Radiometric Detection	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.8	Metabolite Pattern of MSC2156119J in Human Plasma, Urine and Feces Following Oral Administration of [14C]-MSC2156119J in Healthy Male Subject	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.9	Bioanalysis and Pharmacokinetic Assessment of MSC2571107A and MSC2571109A (Metabolites of MSC2156119J) in Plasma Samples from Clinical Study EMR200095-007	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.10	Metabolic pathway forming M506	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.4.11	Tepotinib (MSC2156119J) - Absorption, Metabolism, and Excretion in Female Dogs after Single Oral Administration of 14C-Tepotinib at 10 mg/kg	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.5	排泄			
4.2.2.5.1	Administration of 14C-Tepotinib at 10 mg/kg	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	In Vitro Evaluation of EMD 1214063 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.2	In vitro Evaluation of human Cytochrome P450 1A2, 2B6 and 3A4-5 Inducibility by EMD 1214063	海外	社内報告書	評価資料

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
4.2.2.6.3	In Vitro Evaluation of MSC2571109 as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.4	In Vitro Evaluation of MSC2156119J and its Metabolite MSC2571109A as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.5	MSC2571109A as Inducer of CYP2B6 - Physiologically based Simulations of Pharmacokinetic Interactions with Bupropion	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.6	PBPK modeling of Tepotinib and MSC2571109A as perpetrators	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.7	Tepotinib-XT[redacted]5024-([redacted]-DA0272-0) MSC2156119J and Nonclinical MSC2571109 (M506) UGT inhibition	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.8	EMD 1214063 – Inhibition of P-glycoprotein Investigated in Caco-2 Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.9	MSC2156119J – BCRP Inhibition in Caco-2 cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.10	Inhibitory Potential of MSC2156119J on hOAT1 and hOAT3 In Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.11	Inhibitory Potential of MSC2156119J on OATP1B1- and OATP1B3 in Transfected HEK-cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.12	MSC2156119J - Inhibitory Potential on hOATP1B1, hOATP1B3, hOAT1, and hOAT3 in Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.13	In Vitro Evaluation of MSC2156119J as an Inhibitor for Human BSEP	国内	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.14	Assessment whether MSC2156119J is a Substrate for the Human Transporter Protein BCRP,	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.15	In Vitro Inhibitory Potential of MSC2156119J on hOCT1 in Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.16	Inhibitory Potential of MSC2156119 (Tepotinib) on hOCT2 in Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.17	Substrate Characteristics of MSC2156119 (Tepotinib) on hMATE1 in Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.18	In Vitro Evaluation of MSC2156119J as a Substrate for the Human MRP2 Transporter using the MDCKII-MRP2 Cell Line	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.19	Inhibitory Potential of MSC2156119 (Tepotinib) and MSC2571109 (M506) on hMATE1 and hMATE2K in Transfected HEK-Cells.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.20	In Vitro Evaluation of MSC2571109A as an Inhibitor of the Human Hepatic Transporter Proteins OATP1B1, OATP1B3, and OCT1 using Transfected HEK Cell Lines	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.21	In Vitro Evaluation of MSC2571109A as an Inhibitor of the Human Renal Transporter Proteins OAT1, OAT3, and OCT2 using Transfected HEK Cell Lines	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.22	MSC2156119J (tepotinib) - Substrate characteristics on hOATP1B1, hOATP1B3, hOCT1, hOCT2, and hMATE2K in Transfected HEK-Cells.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.23	MSC2571109A (metabolite M506 of tepotinib) - Substrate characteristics on hOATP1B1, hOATP1B3, hOCT1, hOCT2, hMATE1 and hMATE2K in Transfected HEK-Cells	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.6.24	Tepotinib and its Metabolite MSC2571109A - DDI Risk Assessment	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7	その他の薬物動態試験			
4.2.2.7.1	MSC2156119: PKPD Modeling of pMet Modulation and Tumor Growth Inhibition in KP-4 Xenograft Mouse Model	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.2	Exploratory bioanalysis and toxicokinetic assessment of MSC2571107A and MSC2571109A in plasma samples from toxicity study [redacted]-DA009-N0 in beagle dogs.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.2.7.3	Exploratory bioanalysis of MSC2156119J, MSC2571107A and MSC2571109A in tissue and bile samples from toxicity study [redacted]-DA009-N0 in Beagle dogs.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3	毒性試験			
4.2.3.1	単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	EMD 1214063 – Single dose toxicity study in mice after oral administration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.1.2	EMD 1214063 – Single dose toxicity study in rats after oral administration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2	反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	EMD 1214063 – 4 week oral toxicity study in rats plus a 4 week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.2	EMD 1214063 – 4 week oral toxicity study in rats plus a 4 week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.3	Tepotinib (MSC2156119J) - 4-week oral toxicity study in rats.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.4	EMD 1214063 – 26 week oral toxicity study in rats plus an 8 week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.5	Oral tolerance study in beagle dogs.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.6	EMD 1214063 – 4 week oral toxicity study in beagle dogs with an 8 week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.7	EMD 1214063 (MSC2156119J) –. 13 week oral toxicity study in beagle dogs with a 12 week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.8	MSC2156119J - Oral pilot (bridging) study in beagle dogs.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.2.9	MSC2156119J - 39-week oral toxicity study in beagle dogs with a 12-week recovery period.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3	遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1	In vitro試験			
4.2.3.3.1.1	EMD 1214063 – Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.1.2	EMD 1214063 – In vitro mammalian cell gene mutation test (L5178Y/TK).	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.3.2	In vivo試験（トキシコキネティクスの評価を含む）			
4.2.3.3.2.1	EMD 1214063 – Micronucleus test in rats after oral administration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.4	がん原性試験			
4.2.3.4.1	長期がん原性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.4.2	短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.4.3	その他の試験			
	該当資料なし			
4.2.3.5	生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
	該当資料なし			
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	Dose-range finding study in non-pregnant rabbits treated by oral route.	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.5.2.2	Preliminary embryo-fetal development study by oral route in rabbits.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.2.3	Preliminary embryo-fetal development study by oral route in rabbits.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験(実施されている場合)			
	該当資料なし			
4.2.3.6	局所刺激性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7	その他の毒性試験			
4.2.3.7.1	抗原性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.2	免疫毒性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.4	依存性試験			
	該当資料なし			
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験			
4.2.3.7.5.1	MSC2571109A - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.5.2	MSC2571109A - In vitro mammalian cell gene mutation test (L5178Y-TK).	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	[redacted]: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.2	[redacted]: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.3	[redacted]: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.4	[redacted]: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.5	[redacted]: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.6	[redacted]: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.7	[redacted]: Salmonella typhimurium and Escherichia coli reverse mutation assay.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.8	[redacted]: In Vitro Human Lymphocyte Chromosome Aberration.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.9	[redacted] - Bacterial Mutagenicity Assay, Salmonella typhimurium and Escherichia coli.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.10	[redacted] - In vitro micronucleus test in V79 Chinese hamster cells.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.6.11	Comet Assay Analysis of DNA Damage Induced by in Vivo Exposure of Sprague Dawley Rats to [redacted]	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7	その他の試験			
4.2.3.7.7.1	光毒性			
4.2.3.7.7.1.1	UV-VIS Analysis for photosafety testing on EMD 1214063-10 (MSC2156119J-10).	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.1.2	EMD 1214063 - Evaluation of in vitro phototoxicity on Balb-c 3T3 fibroblasts using the Neutral Red uptake assay.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.1.3	Single dose phototoxicity study to determine the effects of oral administration of MSC2156119J on eyes and skin in pigmented rats.	海外	社内報告書	評価資料
4.2.3.7.7.2	投与液の分析法、均一性及び安定性			
4.2.3.7.7.2.1	EMD 1214063 - TOX1-1-[redacted] - HPLC analytical method	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2.2	EMD 1214063 - TOX-1-[redacted] - Implementation report	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2.3	EMD 1214063 - HS Homogeneity and Stability in aqueous HPMC	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2.4	Validation of an analytical method for the determination of MSC2156996E and MSC2156119J in 0.25% aqueous hydroxypropyl methylcellulose	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2.5	MSC2156996E and MSC2156119J: Homogeneity and stability in 0.25% aqueous hydroxypropyl methylcellulose	海外	社内報告書	参考資料
4.2.3.7.7.2.6	MSC2156119J – Homogeneity/Stability in 0.25% aqueous hydroxypropyl methylcellulose (Methocel® K4M Premium)	海外	社内報告書	参考資料

4.3 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
4.3.1	Asaoka Y, Tada M, Ikenoue T, et al. Gastric cancer cell line Hs746T harbors a splice site mutation of c-Met causing juxtamembrane domain deletion. Biochem Biophys Res Commun. 2010;394:1042-6.	—	—
4.3.2	Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol 2016;34:721-30.	—	—
4.3.3	Bahcall M, Sim T, Paweletz CP, et al. Acquired METD1228V Mutation and Resistance to MET Inhibition in Lung Cancer. Cancer Discov. 2016;6:1334-41.	—	—
4.3.4	Bender S, Gronych J, Warnatz HJ, et al. Recurrent MET fusion genes represent a drug target in pediatric glioblastoma. Nat Med 2016;22:1314-20.	—	—
4.3.5	Bercu J.P., Galloway S.M., Parris P. et al. Potential impurities in drug substances: Compound-specific toxicology limits for 20 synthetic reagents and by-products, and a class-specific toxicology limit for alkyl bromides. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 2018 94: 172-82.	—	—
4.3.6	Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, et al. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. Nature 1995;376:768-71.	—	—
4.3.7	Bousquet P. Identification and Characterization of I_1 Imidazoline Receptors: Their Role in Blood Pressure Regulation. AJH. 2000 13: 84S-88S.	—	—
4.3.8	Bringezu 2019 Evaluation of impurities in tepotinib (MSC2156119J) for mutagenicity / DNA reactivity. 2019 June 18.	—	—
4.3.9	Comoglio PM, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the *MET* oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. Nat Rev Cancer. 2018;18:341-58.	—	—
4.3.10	Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. J Natl Cancer Inst 2017;109(5):1	—	—
4.3.11	Caparica R, Responses to Crizotinib Can Occur in High-Level MET-Amplified Non-Small Cell Lung Cancer Independent of *MET* Exon 14 Alterations. J Thorac Oncol. 2016;12:141-4.	—	—
4.3.12	Cheng Y, Prusoff WH. Biochem Pharmacol 1973;22(23):3099-108	—	—
4.3.13	Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. J Cell Biol. 2007 177:151-62.	—	—
4.3.14	Christensen JG, Burrows J, Salgia R. c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. Cancer Lett. 2005 225:1-26.	—	—
4.3.15	Davies KD, Ng TL, Estrada-Bernal A, et al. Dramatic Response to Crizotinib in a Patient with Lung Cancer Positive for an HLA-DRB1-MET Gene Fusion. JCO. Precis Oncol 2017 (1):1-9	—	—
4.3.16	Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? J Thorac Oncol 2017;12:15-26.	—	—
4.3.17	EMEA-002345-PIP01-18	—	—
4.3.18	Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov 2015;5:850-9.	—	—
4.3.19	Garber K. MET inhibitors start on road to recovery. Nat Rev Drug Discov. 2014 Aug; 13:563-5.	—	—
4.3.20	Gow et al. Oncogenic Function of a KIF5B-MET Fusion Variant in non-Small Cell Lung Cancer. Neoplasis 2018; 20:838-47.	—	—
4.3.21	Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, et al. Liver Hypertrophy: A Review of Adaptive (Adverse and Non-adverse) Changes—Conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop. Toxicologic Pathology, 2012; 40: 971-94.	—	—
4.3.22	Hallifax D. and Houston JB. Binding of drugs to hepatic microsomes: comment and assessment of current prediction methodology with recommendation for improvement. Drug Metab Dispos. 2006;34(4):724-26.	—	—
4.3.23	Heist RS, Sequist LV, Borger D, et al. Acquired Resistance to Crizotinib in NSCLC with MET Exon 14 Skipping. J Thorac Oncol 2016;11(8):1242-1245.	—	—
4.3.24	Jin H, Yang R, Zheng Z, et al. MetMAb, the one-armed 5D5 anti-c-Met antibody, inhibits orthotopic pancreatic tumor growth and improves survival. Cancer Res. 2008 68:4360-8.	—	—
4.3.25	Kim HJ, Kang SK, Kwon WS et al. Forty-nine gastric cancer cell lines with integrative genomic profiling for development of c-MET inhibitor. Int J Cancer 2018;143:151-159.	—	—
4.3.26	Kubo T, Yamamoto H, Lockwood WW, et al. MET gene amplification or EGFR mutation activate MET in lung cancers untreated with EGFR tyrosine kinase inhibitors. Int J Cancer 2009;124:1778-84.	—	—
4.3.27	Li A, Yang JJ, Zhang XC, et al. Acquired MET Y1248H and D1246N Mutations Mediate Resistance to MET Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Cancer Res. 2017;23:4929-37.	—	—
4.3.28	Li T, Ling YH, Perez-Soler R. Tumor dependence on the EGFR signaling pathway expressed by the p-EGFR:p-AKT ratio predicts erlotinib sensitivity in human non-small cell lung cancer (NSCLC) cells expressing wild-type EGFR gene. J Thorac Oncol 2008;3:643-7.	—	—
4.3.29	Lu X; Peled N, Greer J, et al. MET Exon 14 Mutation Encodes an Actionable Therapeutic Target in Lung Adenocarcinoma. Cancer Res. 2017 77(16) August 15.	—	—
4.3.30	Lutterbach B, Zeng Q, Davis IJ, et al. Lung cancer cell lines harboring MET gene amplification are dependent on Met for growth and survival. Cancer Res 2007;67(5):2081-88.	—	—
4.3.31	Matsubara D, Ishikawa S, Sachiko O, et al. Co-activation of epidermal growth factor receptor and c-MET defines a distinct subset of lung adenocarcinomas. Am J Pathol 2010;177:2191-204.	—	—
4.3.32	Nakamura Y, Matsubara D, Goto A, et al. Constitutive activation of c-Met is correlated with c-Met overexpression and dependent on cell-matrix adhesion in lung adenocarcinoma cell lines. Cancer Sci 2008;99:14-22.	—	—
4.3.33	Nosjean O, Ferro M, Coge F, et al. Identification of the Melatonin-binding Site MT3 as the Quinone Reductase 2*. JBC. 2000 October 6; 275 (No 40), 31311-17	—	—
4.3.34	Ou SI, Young L, Schrock AB, et al. Emergence of Preexisting MET Y1230C Mutation as a Resistance Mechanism to Crizotinib in NSCLC with MET Exon 14 Skipping. J Thorac Oncol 2017 Jan;12(1):137-140.	—	—
4.3.35	Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. Cancer Cell 2003;3:347-61.	—	—

添付資料番号	著者・タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
4.3.36	Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thoracic Oncol 2016;11:1493-502	—	—
4.3.37	Schuler MH, Berardi R, Lim WT, et al. Phase (Ph) I study of the safety and efficacy of the cMET inhibitor capmatinib (INC280) in patients (pts) with advanced cMET+ non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO 2016, Abstract 9067.	—	—
4.3.38	Smith MA, Licita T, Lakhani A, et al. MET-GRB2 Signaling-Associated Complexes Correlate with Oncogenic MET Signaling and Sensitivity to MET Kinase Inhibitors. Clin Cancer Res 2017;23:7084-96	—	—
4.3.39	Soman NR, Correa P, Ruiz BA, et al. The TPR-MET oncogenic rearrangement is present and expressed in human gastric carcinoma and precursor lesions. Proc Natl Acad Sci. 1991;88:4892-6.	—	—
4.3.40	Stransky N; Cerami E; Schalm S, et al. The landscape of kinase fusions in cancer. Nature communications 2014; 5: 4846 1-10	—	—
4.3.41	Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, et al. MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to MET alterations. J Thorac Oncol 2011;6:1624-31.	—	—
4.3.42	Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol 2004;5:836-47.	—	—
4.3.43	Tian J, Tang ZJ, Ye SL, et al. New human hepatocellular carcinoma (HCC) cell line with highly metastatic potential (MHCC97) and its expressions of the factors associated with metastasis. Brit J Cancer 1999;81:814-21.	—	—
4.3.44	Tovar EA, Graveel CR. MET in human cancer: germline and somatic mutations. Ann Transl Med 2017;5:205.	—	—
4.3.45	Utesch D, EMD 614684 - T17161 Micronucleus test in rats after intravenous admininstration. 2008 December 09.	—	—
4.3.46	Wu W, Bi C, Credille KM, et al. Inhibition of tumor growth and metastasis in non-small cell lung cancer by LY2801653, an inhibitor of several oncokinases, including MET. Clin Cancer Res 2013;19:5699-710.	—	—
4.3.47	Wu YL, Soo RA, Locatelli G, et al. Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? Cancer Treat Rev 2017;61:70-81.	—	—
4.3.48	Xie Q, Su Y, Dykema K, et al. Overexpression of HGF Promotes HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma Progression and Is an Effective Indicator for Met-Targeting Therapy. Genes Cancer 2013;4:247-60.	—	—
4.3.49	Zhang Y, Farenholtz KE, Yang Y, et al. Hepatocyte growth factor sensitizes brain tumors to c-MET kinase inhibition. Clin Cancer Res 2013;19:1433-44.	—	—
4.3.50	Zhang Y, Gao X, Zhu Y, et al. The dual blockade of MET and VEGFR2 signaling demonstrates pronounced inhibition on tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma. J Exp Clin Cancer Res 2018;37:93.	—	—
4.3.51	Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. Sensitivity of selected human tumor models to PF-04217903, a novel selective c-Met kinase inhibitor. Mol Cancer Ther 2012;11:1036-47.	—	—

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
5.2	臨床試験一覧表			
5.3	臨床試験報告書			
5.3.1	生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
5.3.1.1.1	EMR200095-007	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2.2	EMR200095-002	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.3	MS200095-0012	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.2.1	MS200095-0044	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.3	In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Full Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Quantification of EMD 1214063 in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.2	Partial Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of MSC2156119 in Human Plasma,	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.3	Cross Validation of an LC/MS/MS Method Between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Tandem Laboratories for the Quantitation of MSC2156119 in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.4	Cross Validation of an LC/MS/MS Method Between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Merck Serono, NCD China for the Quantitation of MSC2156119 in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.5	Amendment 2 to Validation of a UPLC-MS-MS Method for the Quantification of Gefitinib in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.6	Partial Validation of an HPLC-MS/MS Method for the Quantification of EMD 1214063 in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.7	Validation of a Method for Analysis of [14C]-MSC2156119 in Human Plasma by AMS	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.8	Partial Validation of a UPLC/MS/MS Method for the Quantitation of Gefitinib in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.9	Cross Validation of an LC/MS/MS Method Between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Merck Serono, GED China for the Quantitation of Gefitinib in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.10	Transfer and Validation of a Method for the Determination of MSC2156119J, MSC2571109A and MSC2571107A in Human Plasma by LC/MS/MS	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.11	Cross Validation of an LC/MS/MS Method Between Bioanalytical Laboratory of Q2 Solutions, US and Covance, Shanghai for the Quantitation of MSC2156119J, MSC2571107A, and MSC2571109A in Human Plasma,	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.12	Cross Validation of an LC/MS/MS Method Within Q2 Solutions for the Quantitation of MSC2156119J in Human Plasma Between the MSC2156119J Achiral Assay and the MSC2156119J, MSC2571107A, and MSC2571109A Combined Enantioselective Assay	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.13	Transfer and Validation of a Method for the Determination of Gefitinib in Human Plasma by LC/MS/MS	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.14	Cross-Validation of an LC/MS/MS Method Between Bioanalytical Laboratory of Q2 Solutions, US and Covance, Shanghai for the Quantitation of Gefitinib in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.15	Validation of an LC/MS/MS Method for the Quantitation of MSC2156119J and Two MSC2156119 Metabolites (MSC2571107A and MSC2571109A) in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.16	Partial validation of a LC-MS/MS method determination of MSC2156119J (Tepotinib) and its metabolites MSC2571107A and MSC2571109A in human K2-EDTA plasma samples	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.17	Method qualification for the determination of the free fraction of tepotinib in human K2-EDTA plasma samples	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.18	Partial Validation of a UPLC-MS/MS Method for the Quantification of MSC2156119 in Human Plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.19	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of Midazolam in human K2-EDTA plasma (high range)	海外	社内報告書	評価資料
5.3.1.4.20	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of total dabigatran (unconjugated plus conjugated) in human K2-EDTA plasma	海外	社内報告書	評価資料
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
	該当資料なし			

添付資料番号	タイトル	報種類（国内、海外）	掲載誌（社内報告書/社外）	評価/参考の別
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.3.1	健康被験者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.3.2	患者におけるPK 及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.2.1	EMR200095-001	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.2.2	EMR200095-003	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK 試験報告書			
5.3.3.3.1	MS200095-0028	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK 試験報告書			
5.3.3.4.1	MS200095-0030	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.2	MS200095-0032	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.4.3	MS200095-0039	海外	社内報告書	評価資料
5.3.3.5	ポピュレーションPK 試験報告書			
5.3.3.5.1	ポピュレーションPK 試験報告書			
5.3.3.5.1.1	Population Pharmacokinetic Analysis of Tepotinib and Metabolite MSC2571109A from 7 Studies	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1.2	Memo Report of Tepotinib pop-PK Update from 7 Studies	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1.3	Population Pharmacokinetic Analysis of Tepotinib and Metabolite MSC2571109A from 12 Studies	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1.4	Population Pharmacokinetic Report Addendum of Tepotinib and Metabolite MSC2571109A from 12 Studies	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.2	暴露量―有効性解析報告書			
5.3.3.5.2.1	Exposure - efficacy analysis report for tepotinib	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.3	暴露量―安全性解析報告書			
5.3.3.5.3.1	Exposure - adverse events analysis report for Tepotinib	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.4	心電図統合解析報告書（暴露量―QT解析報告書）			
5.3.3.5.4.1	Integrated ECG report (Exposure/QTc report)	海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.4.2	QTc Report for 022			
5.3.3.5.5	代謝物の検討報告書			
5.3.3.5.5.1	Contribution of MSC2571109A to Clinical Efficacy	海外	社内報告書	参考資料
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.4.1	健康被験者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.4.2	患者におけるPD 試験及びPK/PD 試験報告書			
5.3.4.2.1	PK/PD 試験報告書			
5.3.4.2.1.1	Tepotinib Study-001 PKPD Report	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5	有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1	申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1	MS200095-0022	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.2	非対照試験報告書			
	該当資料なし			
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Tepotinib-ISS-SAP-NSCLC	海外	―	―
5.3.5.3.2	Tepotinib-ISS-TLFs [redacted]	海外	―	―
5.3.5.3.3	tepotinib integrated pk analysis plan for dossier submission [redacted]	海外	―	―
5.3.5.3.4	tepotinib integrated data analysis report for dossier submission [redacted]	海外	―	―
5.3.5.3.5	ARISg Safety Database MS200095-0022 – Frequency Tables, CIOMS II Line Listings, CIOMS I Reports [redacted]	海外	―	―
5.3.5.4	その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	EMR200095-004	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.2	EMR200095-005	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.3	EMR200095-006	海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.4.4	MS200095_0015	海外	社内報告書	参考資料
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録			
	患者データ一覧表及び症例記録	海外	―	―

5.4 参考文献

添付資料番号	著者・タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4.1	Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018;379(1):54-63	—	—
5.4.2	Arakawa H, Omote S, Tamai I. Inhibitory Effect of Crizotinib on Creatinine Uptake by Renal Secretory Transporter OCT2. J Pharm Sci 2017;106:2899-903	—	—
5.4.3	Ariyawutyakorn W, Saichaemchan S, Varella-Garcia M. Understanding and Targeting MET Signaling in Solid Tumors – Are We There Yet?. J Cancer 2016;7(6):633-49	—	—
5.4.4	Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, et al. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. J Clin Oncol 2016;34(7):721-30	—	—
5.4.5	Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET Inhibitors on Survival Among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Mutations: A Retrospective Analysis. Lung Cancer 2019;133:96-102	—	—
5.4.6	Azoury SC, Straughan DM, Shukla V. Immune Checkpoint Inhibitors for Cancer Therapy: Clinical Efficacy and Safety. Curr Cancer Drug Targets 2015;15(6):452-62	—	—
5.4.7	Azuma A, Shoji K. High prevalence of drug-induced pneumonia in japan. Jpn Med Assoc J 2007;50:405-11	—	—
5.4.8	Bladt F, Riethmacher D, Isenmann S, et al. Essential role for the c-met receptor in the migration of myogenic precursor cells into the limb bud. Nature 1995;376:768-71	—	—
5.4.9	Brigatinib (alunbrig), US Prescribing Information, 2018	—	—
5.4.10	Bubendorf L, Dafni U, Schöbel M, et al. Prevalence and clinical association of MET gene overexpression and amplification in patients with NSCLC: Results from the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) Lungscape project. Lung Cancer 2017;111:143-9	—	—
5.4.11	Borghaei H. GEOMETRY mono-1. Capmatinib in METex14-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. Post ASCO Review and Discussion. Presentation given at Axiom Healthcare Strategies 17 July 2019. Last access on 29 October 19 from “https://axiomhcs.com/wp-content/uploads/2019/07/Axiom-Podium-to-Patients-7.17.19-Final.pdf”.	—	—
5.4.12	Cabometys Product Information - EU/1/16/1136/001-6, 09 September 2016	—	—
5.4.13	Camus P, Kudoh S, Ebina, M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. Br J Cancer 2004;91:S18–S23	—	—
5.4.14	Chmielowiec J, Borowiak M, Morkel M, et al. c-Met is essential for wound healing in the skin. J Cell Biol 2007;177(1):151-62	—	—
5.4.15	Cole S, Zibelman M, Bertino E, et al. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2019:96-104	—	—
5.4.16	Comoglio P, Trusolino L, Boccaccio C. Known and novel roles of the MET oncogene in cancer: a coherent approach to targeted therapy. Nat Rev Cancer 2018;18(6):341-58	—	—
5.4.17	Cortot AB, Kherrouche Z, Descarpentries C, et al. Exon 14 Deleted MET Receptor as a New Biomarker and Target in Cancers. J Natl Cancer Inst 2017;109(5):1	—	—
5.4.18	Crizotinib (Xalkori), capsules for oral use, US Prescribing Information, 2019	—	—
5.4.19	Cyramza (ramucirumab) Prescribing Information, Eli Lilly and Company 2018. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125477s030lbl.pdf	—	—
5.4.20	Danson S, Blackhall F, Hulse P, et al. Interstitial lung disease in lung cancer: separating disease progression from treatment effects. Drug Saf 2005;28:103-13	—	—
5.4.21	Docetaxel (Taxotere), EU Summary of Product Characteristics, March 2019	—	—
5.4.22	Docetaxel (Taxotere), US Prescribing Information. June 2019	—	—
5.4.23	Drilon A, Cappuzzo F, Ou SI, et al. Targeting MET in Lung Cancer: Will Expectations Finally Be MET? J Thorac Oncol 2017;12(1):15-26	—	—
5.4.24	Estimated Incidence and Prevalence for Lung Cancer - GLOBOCAN 2018	—	—
5.4.25	The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance, Center for Drug Evaluation and Research FDA, 2016. Downloaded on 9-Jan-2018.	—	—
5.4.26	Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018:1-2. Available from: https://gco.iarc.fr/today	—	—
5.4.27	Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, Multinational, Phase III Study of Docetaxel Plus Platinum Combinations Versus Vinorelbine Plus Cisplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003;21:3016-23	—	—
5.4.28	Frampton GM, Ali SM, Rosenzweig M, Chmielecki J, Lu X, Bauer TM et al. Activation of MET via diverse exon 14 splicing alterations occurs in multiple tumor types and confers clinical sensitivity to MET inhibitors. Cancer Discov. 2015 Aug;5(8):850-9.	—	—
5.4.29	Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res 2016 S;22(18):4585-93	—	—
5.4.30	Gan HK, Millward M, Hua Y, et al. First-in-Human Phase I Study of the Selective MET Inhibitor, Savolitinib, in Patients with Advanced Solid Tumors: Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity. Clin Cancer Res 2019;25(16):4924–32	—	—
5.4.31	Garajova I, Giovannetti E, Biasco G, et al. c-Met as a Target for Personalized Therapy. Transl Oncogenomics 2015;7(Suppl 1):13-31	—	—
5.4.32	Gow CH, Hsieh MS, Wu SG, et al. A comprehensive analysis of clinical outcomes in lung cancer patients harboring a MET exon 14 skipping mutation compared to other driver mutations in an East Asian population. Lung Cancer 2017;103:82-9	—	—
5.4.33	Hack SP, Bruey JM, Koeppen H. HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development. Oncotarget 2014;5(10):2866-80	—	—
5.4.34	Heigener D, Küchler T. Measurement of quality of life in second-line patients with advanced NSCLC without targetable mutations:a review. Lung Cancer Manag 2016;5(2):105–16	—	—
5.4.35	Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet 2016;387:1540-50.	—	—

添付資料番号	著者・タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4.36	Horak J, White J, Harris AL, et al. The effect of different etiologies of hepatic impairment on the pharmacokinetics of gefitinib. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1485-95	—	—
5.4.37	Hospira. Carboplatin, UK Summary of Product Characteristics, November 2018	—	—
5.4.38	Hospira. Cisplatin, UK Summary of Product Characteristics, May 2019	—	—
5.4.39	IRESSA INN Gefitinib SmPC, 2019	—	—
5.4.40	Japan Lung Cancer Society, Lung cancer treatment guideline version 1.1, 2018	—	—
5.4.41	Li J, Cusatis G, Brahmer J, et al. Association of Variant ABCG2 and the Pharmacokinetics of Epidermal Growth factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Patients. Cancer Biol Ther 2007;6(3):432-8	—	—
5.4.42	Lu S, Fang J, Cao L, et al. Abstract CT031: Preliminary efficacy and safety results of savolitinib treating patients with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations. Cancer Res 2019;79(13 Suppl):Abstract number CT031	—	—
5.4.43	Mathialagan S, Rodrigues AD, Feng B. Evaluation of Renal Transporter Inhibition Using Creatinine as a Substrate In Vitro to Assess the Clinical Risk of Elevated Serum Creatinine. J Pharm Sci 2017;106:2535-41	—	—
5.4.44	Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune Checkpoint Inhibitors for Patients with Advanced Lung Cancer and Oncogenic Driver Alterations: Results from the IMMUNOTARGET Registry. Ann Oncol 2019. Epub	—	—
5.4.45	Navada S, Lai P, Schwartz AG, et al. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End- Results (SEER) database. J Clin Oncol 2006, Abstract.	—	—
5.4.46	NCT02127710A. Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of AZD6094 (HMPL-504) in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02127710, last accessed on 30 Oct 2019	—	—
5.4.47	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)Non-Small Cell Lung Cancer. Version 7.2019 - August 30, 2019. Available from www.nccn.org/patients	—	—
5.4.48	Novello S, Kaiser R, Mellemgaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUMELung 1 trial: A randomised, double-blind, placebocontrolled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. Eur J Cancer 2015;51:317-26	—	—
5.4.49	Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. Sci Rep 2018;8. Epub	—	—
5.4.50	Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, et al. Activation of MET by Gene Amplification or by Splice Mutations Deleting the Juxtamembrane Domain in Primary Resected Lung Cancers. J Thoracic Oncol 2009;4:5-11	—	—
5.4.51	Opdivo (nivolumab) Prescribing Information,2019. Available at https://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf	—	—
5.4.52	Panganiban RA, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. Acta Pharmacol Sin 2011;13:12-20	—	—
5.4.53	Pembrolizumab (Keytruda), EU Summary of Product Characteristics. September 2019	—	—
5.4.54	Pembrolizumab (Keytruda), US Prescribing Information, July 2019	—	—
5.4.55	Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. Cancer Cell 2003;3:347-61	—	—
5.4.56	Pezzilli R, Fabbri D, Imbrogno A, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors, Pancreatic Hyperenzymemia and Acute Pancreatitis: A Review. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2011;5:165-8.	—	—
5.4.57	Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018;29(Supp 4):iv192–237	—	—
5.4.58	Rios J, Gosain R, Goulart BH, et al. Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity. Cancer Manag Res. 2018;10:167–75.	—	—
5.4.59	Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017;389:255-65	—	—
5.4.60	Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA et al. PD-L1 expression and response to immunotherapy in patients with MET exon 14-altered non-small cell lung cancers. Annals Oncology 2018; 29:2085-90	—	—
5.4.61	Sarapa N, Britto MR. Challenges of characterizing proarrhythmic risk due to QTc prolongation induced by nonadjuvant anticancer agents. Exp Opin Drug Safety 2008;7(3):305-18	—	—
5.4.62	Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8	—	—
5.4.63	Schrock AB, Frampton GM, Suh J et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thoracic Oncol 2016;11:1493-502.	—	—
5.4.64	Shen H. A pharmaceutical industry perspective on transporter and CYP-mediated drug–drug nteractions: kidney transporter biomarkers. Bioanalysis 2018;10(9):625-31	—	—
5.4.65	Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small Cell Lung Cancer. Mayo Clin Proc 2008;83(3):355-67	—	—
5.4.66	Shojaei F, Lee JH, Simmons BH, et al. HGF/c-Met Acts as an Alternative Angiogenic Pathway in Sunitinib-Resistant Tumors. Cancer Res 2010;70(24):10090-100	—	—
5.4.67	Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med 2018;7(356). Epub	—	—
5.4.68	Spigel DR, Edelman MJ, O'Byrne K, et al. Results From the Phase III Randomized Trial of Onartuzumab Plus Erlotinib Versus Erlotinib in Previously Treated Stage IIIB or IV Non–Small-Cell Lung Cancer: METLung J Clin Oncol 2017;35(4):412-20	—	—
5.4.69	Taub R. Liver regeneration. From myth to mechanism. Nature Review 2004;5:836-47	—	—
5.4.70	Tecentriq® (atezolizumab) Prescribing Information, Genentech, 2019. Available at https://www.gene.com/download/pdf/tecentriq_prescribing.pdf	—	—
5.4.71	Tecentriq 1,200 mg concentrate for solution for infusion, SmPC, 2019	—	—
5.4.72	TECENTRIQ® (atezolizumab) injection, for intravenous use, US Prescribing Information, 2019	—	—
5.4.73	Teva. Carboplatin, US Prescribing Information. August 2018	—	—

添付資料番号	著者・タイトル	報種類（国内、海外）	評価/参考の別
5.4.74	The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature 2014. Epub	—	—
5.4.75	Tong JH et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non–Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. Clin Cancer Res; 22(12) June 15, 2016: 3048- 3056.	—	—
5.4.76	Van der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, et al. cMET Exon 14 Skipping: From the Structure to the Clinic. Journal of Thoracic Oncology 2016;11(9):1423-1432.	—	—
5.4.77	Walters S, Maringe C, Coleman MP, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. Thorax 2013;68:551-64	—	—
5.4.78	Wao H, Mhaskar R, Kumar A, et al. Survival of patients with non-small cell lung cancer without treatment: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2013. Epub	—	—
5.4.79	WG Critical Care. Cisplatin, US Prescribing Information. February 2019	—	—
5.4.80	Wolf J, Baik C, Heist SR, et al. Natural History, Treatment (Tx) Patterns, and Outcomes in MET Dysregulated Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients (Pts). EORTC/AACR/NCI symposium (ENA), Dublin, 2018, Presentation	—	—
5.4.81	Wolf J, Seto T, Han Ji-Youn, et al. Capmatinib in METLlex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. ASCO Annual Meeting, McCormick Place (Chicago), 2019, Presentation	—	—
5.4.82	Wu YL, Soo RA, Locatelli G, et al. Does c-Met remain a rational target for therapy in patients with EGFR TKI-resistant non-small cell lung cancer? Cancer Treat Rev 2017;61:70-81	—	—
5.4.83	Wu YL, Zhang L, Kim DW, et al. Phase Ib/II Study of Capmatinib (INC280) Plus Gefitinib After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitor Therapy in Patients With EGFR-Mutated, MET Factor–Dysregulated Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2018. Epub	—	—
5.4.84	Yoshioka H, Azuma K, Yamamoto N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of erlotinib with or without a c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) in Asian patients. Ann Oncol 2015;26(10):2066-72	—	—
5.4.85	You WK, Donald MM. The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis BMB Rep. 2008; 41(12):833–839.	—	—