2.5　臨床に関する概括評価

目次

1.　製品開発の根拠 7
1.1　薬効分類 7
1.2　予定している効能・効果 7
1.3　科学的背景 8
1.3.1　MET/HGF 経路 8
1.3.2　疾患の背景 9
1.3.3　作用機序 9
1.3.4　*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対するテポチニブ治療の必要性 9
1.4　臨床開発プログラム 10
1.5　規制当局からのガイダンス 17
2.　生物薬剤学に関する概括評価 18
3.　臨床薬理に関する概括評価 19
3.1　基本的な薬物動態特性 20
3.2　内因性及び外因性要因 21
3.2.1　内因性要因 21
3.2.2　外因性要因 22
3.3　曝露量－反応解析 23
3.3.1　曝露量－有効性解析 23
3.3.2　曝露量－安全性解析 23
3.4　推奨用量の設定根拠 24
4.　有効性の概括評価 26
4.1　試験デザインの概略 26
4.1.1　VISION 試験 26
4.1.2　NIS MS200095-0015 試験 27
4.2　人口統計学的及びその他の背景 29
4.2.1　VISION 試験 29
4.2.2　NIS MS200095-0015 試験 32
4.3　有効性の結果 32
4.3.1　VISION 試験 32
4.3.1.1　有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目 32
4.3.1.2　サブ解析集団での有効性 36
4.3.2　NIS MS200095-0015 試験 42
4.4　試験間の比較 43
4.5　臨床的有効性に関する結論 47
5.　安全性の概括評価 49
5.1　安全性解析計画書 49
5.2　曝露状況 49

5.3 有害事象 50
5.3.1 有害事象の概要 50
5.3.2 比較的よく見られる有害事象 51
5.3.3 有害事象の重症度及び因果関係 52
5.3.4 死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象 53
5.3.4.1 死亡 53
5.3.4.2 重篤な有害事象 53
5.3.4.3 治験薬の投与中止、休薬、減量に至った有害事象 53
5.4 臨床検査値の評価 54
5.4.1 血液学検査 54
5.4.2 生化学検査 54
5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 55
5.6 副作用とその他の安全性解釈 55
5.6.1 副作用 56
5.6.2 その他の安全性解釈 60
5.7 特別な患者集団及び特殊な状況における安全性 60
5.7.1 日本人の安全性 60
5.7.2 その他の部分集団及び特殊な状況 62
5.8 安全性の結論 63
6. ベネフィット・リスクに関する結論 64
6.1 治療背景 64
6.1.1 疾患又は病態 64
6.1.2 既存療法 66
6.2 ベネフィット 68
6.3 リスク 72
6.4 ベネフィット・リスク評価 73
7. 参考文献 76

表目次

表 1 申請時提出資料に含まれる試験の概要 13
表 2 日本の規制当局との協議の概要 17
表 3 Pivotal 試験である VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の主な試験デザイン 28
表 4 人口統計学的及びベースライン特性、VISION 試験コホート A – SAF（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 30
表 5 抗悪性腫瘍療法／外科的処置、VISION 試験コホート A – SAF（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） 31
表 6 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） 33
表 7 日本人と非日本人集団における ORR、mDOR（独立評価）、mPFS（独立評価）及び mOS – VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 36

表 8 治療ライン毎の ORR、mDOR、mPFS（独立評価）及び mOS、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） 41
表 9 NIS 試験の *MET*ex14 患者における進行に基づく治療ライン別の有効性.....42
表 10 *MET*ex14 スッキピング変異を有する NSCLC 患者に対するリアルワールドデータ及び公表されているエビデンスを参照とした際の Pivotal 試験である VISION 試験の有効性.....44
表 11 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要.....51
表 12 MedDRA 基本語に基づく治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 52
表 13 VISION 試験コホート A において日本人患者及び非日本人患者に発現した有害事象（TEAE）の概要 61
表 14 肺癌の推定罹患率及び有病率（GLOBOCAN、2018） 64
表 15 *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC を含む NSCLC の治療に利用可能な既存療法.....66

図目次

図 1 L+及び／又は T+集団（N=99）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 34
図 2 ベースライン評価とポストベースライン評価後の最長径の和、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 34
図 3 L+及び／又は T+集団（N=99）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 35
図 4 L+及び／又は T+集団（N=99）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 35
図 5 ベースライン評価とポストベースライン評価後の最長径の和、日本人患者のみ、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 38
図 6 患者毎の治療期間、奏効までの期間及び奏効期間、日本人患者のみ、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 39
図 7 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人及び非日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 40
図 8 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人及び非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者） 40
図 9 その他の治療法に関するリアルワールドエビデンス及び公表されたエビデンスに基づく VISION 試験の ORR.....70
図 10 その他の治療法に関するリアルワールドエビデンス及び公表されたエビデンスに基づく VISION 試験の PFS 中央値.....71

略語一覧

ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	Area under the curve during 24 hours	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌抵抗性蛋白
BMI	Body mass index	ボディマス指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CF	Capsule formulation	カプセル製剤
CL/F	Apparent total body clearance considering the fraction of dose absorbed	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum blood concentration	最高血中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTD	Common technical document	－
ctDNA	Circulating tumor DNA	循環腫瘍 DNA
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome p450	チトクロム P450
DILI	Drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
DOR	Duration of response	奏効期間
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
EORTC	European organization for research and treatment of cancer	欧州癌研究治療機関
ESMO	European society of medical oncology	欧州臨床腫瘍学会
EU	European union	欧州連合
GGT	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HCC	Hepatocellular carcinoma	肝細胞癌

HER2	Human epidermal growth factor receptor-related 2	ヒト上皮成長因子受容体関連物質 2
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
ICH	International council for harmonization	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ILD	Interstitial lung disease	間質性肺疾患
IO	Immuno-oncology	がん免疫療法
ITT	Intention-to-treat	Intention-to-treat（ITT）
L+	Liquid biopsy positive	血液生検陽性
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤・毒物化合物排出
$mAUC_{24h}$	Mean area under curve in 24 hours	1 日あたりの平均血中濃度
mDOR	Median duration of response	奏効期間中央値
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MET	MET gene	MET 遺伝子
*MET*ex14	MET exon 14	*MET* エクソン 14
mOS	Median overall survival	全生存期間中央値
mPFS	Median progression-free survival	無増悪生存期間中央値
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	全米総合がん情報ネットワーク
ne	Not estimable	推定不能
NIS	Non-interventional study	非介入試験
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OR	Objective response	客観的奏効
ORR	Objective response rate	客観的奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PD-1	Programmed cell death protein 1	プログラム細胞死 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1	プログラム細胞死リガンド 1
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PI	Package insert	添付文書
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
POOL	Name of the pool of studies including EMR200095 0022, EMR200095 001,	EMR200095 0022 試験、EMR200095 001 試験、EMR200095 003 試験、EMR200095 004 試験、EMR200095

	EMR200095 003, EMR200095 004, EMR200095 005	005 試験を併合した集団の名称
popPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient-report outcome	患者報告アウトカム
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT
QTcF	QT corrected using Fridericia's formula	Fridericia の補正式による QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定規準
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画書
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation	標準偏差
SmPC	Summary of product characteristics	欧州添付文書
SOC	System organ class	器官別大分類
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
T+	Tissue biopsy positive	組織生検陽性
TEAE	Treatment-emergent adverse event	試験治療下で発現した有害事象
TF	Tablet Formulation	錠剤製剤
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
TMB	Tumor mutation burden	－
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
UK	United Kingdom	英国
US	United States	米国

1. 製品開発の根拠

1.1 薬効分類

テポチニブは、間葉上皮転換因子（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、かつ強力なI型低分子阻害剤である。テポチニブは、肝細胞増殖因子（HGF）依存的及び非依存的にMETのリン酸化を抑制することでMETシグナル伝達を効果的に阻害し、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［すなわち*MET*エクソン14（*MET*ex14）スキッピング変異（*MET*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項及びCTD 2.7.2、1.1項参照）。

1.2 予定している効能・効果

肺癌は、世界的に男性における悪性腫瘍による死亡の主因であり、また、女性でも2番目の要因となっている。非小細胞肺癌（NSCLC）は肺癌と診断された全患者の85%を占めている。METシグナル伝達の異常な活性化は、侵襲性の高い癌の発現に関連している。NSCLCの約3.0%には、NSCLCにおける主なoncogenic driverの1つと認識されている*MET*ex14スキッピング変異が認められるが、現在、*MET*ex14スキッピング変異を有する進行NSCLCを特異的に標的とする既承認の治療選択肢はない。現在使用可能な非標的療法の有効性は、NSCLCにおける*MET*ex14のようなoncogenic driverにより負の影響を受けることが知られている。これらの患者に対する既存療法の臨床的有用性は不良であり、不十分と考えられることから、この患者集団では高い医療ニーズがある（詳細は1.3.2項及び6.1項）。

本文書に含む試験成績は、テポチニブが忍容性かつ管理可能な安全性プロファイルを有し、*MET*ex14スキッピング変異を有する進行NSCLC患者に対して持続的で臨床的有用性のある、高い抗腫瘍効果を有することを示している。テポチニブは、客観的奏効率（ORR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び全生存期間（OS）において実質的かつ持続可能な有効性を示しており、oncogenic driver因子を標的とする場合に予想されるように、その結果は治療ラインを問わず一貫していた。日本人患者においてもテポチニブの極めて良好な転帰が示され、非日本人患者の転帰と一致していた。テポチニブのpivotal試験において*MET*ex14スキッピング変異を有するNSCLC患者でみられた効果は、既存の治療法に関するリアルワールドエビデンス及び公表された成績に照らして、その臨床的有用性が明らかにされることで、さらに実証された。

*MET*ex14スキッピング変異を有するNSCLCに対して高い医療ニーズが存在すること、及び既承認の標的療法がないことから、治療ラインを問わず、*MET*ex14 スキッピング変異を有する切除不能な進行・再発NSCLCをテポチニブの適応症として検討する妥当性をこれらの所見は示している。

1.3 科学的背景

1.3.1 MET/HGF 経路

MET 受容体チロシンキナーゼは細胞表面受容体であり、細胞の遊走、生存、増殖などの多面的な作用に関与している。MET は、生理的条件下において、筋肉、肝臓、胎盤等の複数の胚組織の増殖及び形態形成を制御し、発生に必須であると考えられている。また、MET は創傷治癒及び損傷臓器の再生、特に肝臓の再生に関与している（Bladt, 1995; Chmielowiec, 2007; Taub, 2004）。

MET のリガンドは HGF であり、これは「細胞分散因子（scatter factor）」としても知られている。HGF が MET に結合すると、受容体の二量体化及びキナーゼドメイン及び多機能性結合部位のチロシン残基の自己リン酸化が生じる。MET のリン酸化は数種のエフェクター及びアダプター蛋白質の動員を可能にし、Ras/ERK 及び PI3K/Akt 経路などの細胞内シグナル伝達カスケードの活性化をもたらす（Comoglio, 2018）。

MET/HGF 経路の異常な活性化は、癌細胞の増殖及び生存、遊走、浸潤、血管新生を促進し、アポトーシス及び他の癌治療に対する抵抗性をもたらすことにより、発癌及び腫瘍進行に関与している（Wu, 2017; Pennacchietti, 2003）。この点から、MET 過剰発現、*MET*ex14 スキッピング変異、又は *MET* 遺伝子融合などの発癌性遺伝子変異が、腫瘍の進行に重要であると考えられている（Drilon, 2017; Van der Steen, 2016）。

MET 増幅は NSCLC、胃癌及び食道癌、並びに結腸直腸癌の肝転移など様々な癌種で報告されている（Ariyawutyakorn, 2016）。また、*MET* 遺伝子増幅は NSCLC 及び大腸癌でみられる抗上皮成長因子受容体（EGFR）標的療法に対する耐性と関連していることが報告されている（Comoglio, 2018）。より最近になって、*MET* 遺伝子エクソン 14（*MET*ex14）のスプライス部位に影響を及ぼす発癌性 *MET* 遺伝子変異が、主に NSCLC で確認された。*MET* 遺伝子のエクソン 14 は、E3 ユビキチンリガーゼである Cbl の結合部位を含め、MET 活性の負の制御部位をいくつか含む MET 受容体の膜近傍領域をコードしている。エクソン 14 の欠損、すなわちスキッピングは、安定性が高まり、シグナル伝達能力が増強・延長した truncated 型受容体を発現させ、MET を oncogenic driver に変化させることにより、MET の発癌性活性化をもたらす（Cortot, 2017）。*MET*ex14 スキッピング変異は、NSCLC において確認されている *EGFR*、*KRAS*、*ALK*、*ROS1* などの遺伝子における oncogenic driver 変異とは相互に排他的に認められている（Frampton, 2015; Awad, 2016; Cortot, 2017）。さらに、*MET*ex14 スキッピング変異は、NSCLC のすべての組織学的サブタイプで明確で機能しうる oncogenic driver として認められている（Schrock, 2016）。このため、経口投与可能で MET 選択的かつ強力な阻害剤であるテポチニブにとって、NSCLC は非常に有望な治療対象の適応症であると考えられる。

NSCLC が *MET*ex14 スキッピング変異などの発癌性遺伝子変異を有することは、その腫瘍が増殖と生存を特定の遺伝子変異に強く依存しているということ（oncogenic addiction）を示している。こうした oncogenic driver を治療標的として阻害することで、治療ラインに関わらず、強力で持続的な反応が得られることが期待される。

詳細は CTD 2.4 項及び CTD 2.6.2、2 項参照。

1.3.2 疾患の背景

肺癌は男性における悪性腫瘍による死亡の主因であり、また、女性でも 2 番目の要因となっている。全世界における 2018 年の新規患者数は 210 万人、死亡者数は 180 万人と報告されており（Ferlay, 2018）、日本では 2 番目に多い癌となっている。NSCLC は、肺癌と診断された世界における全患者の約 85%を占めており（Navada, 2006；Sher, 2008）、診断時には進行していることが多い。多くの未治療 NSCLC 患者における生存期間は、1 年以内であることが知られている（Wao, 2013）。免疫チェックポイント阻害剤により、治療体系に大きな変革が起きた。それまでの転移性癌患者に対する（プラチナ製剤を含む）化学療法では、OS 中央値は約 8～10 ヵ月だったが（Fossella, 2003; Schiller, 2002）、現状では免疫チェックポイント阻害剤との併用療法により 15.9 ヵ月の OS 中央値が見込める（表 15）。

疾患背景の詳細は、6.1.1 項に示す。

現行の National Comprehensive Cancer Network（NCCN；第 7 版, 2019 年）ガイドラインと日本肺癌学会から発行された肺癌診療ガイドライン 2018 第 1.1 版（日本肺癌学会, 2018）は、共に治療選択時に oncogenic driver の変異／転座の有無を検査することを推奨している。NSCLC 患者に oncogenic driver が判明したときは、化学療法もしくは免疫チェックポイント阻害剤ではなく、分子標的薬による治療が推奨されている。*MET*ex14 スキッピング変異は MET の oncogenic activation で発現することから、*MET*ex14 スキッピング変異は NSCLC において十分な発癌機序を有し、癌の進行を促進する oncogenic driver であると認識されている。NSCLC 患者が *MET*ex14 スキッピング変異を有している頻度は約 3%と報告されている（1.3.1 項）が、現在、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対する既承認療法はない。

NSCLC に対して利用可能な治療法には免疫療法（IO）及び IO 製剤と化学療法の併用があるが、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の治療に関するデータは限られており、これらの治療選択肢では十分な有効性が得られていない。2019 年の NCCN ガイドラインでは、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者における免疫チェックポイント阻害剤の有効性が欠如していることに言及している。

治療体系の詳細は、6.1.2 項に示す。

現在利用可能な免疫及び化学療法では十分な有効性が得られていないこと、さらに、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を特異的に標的とする既承認療法がないことは、この集団に対して高い医療ニーズがあることを意味している。

1.3.3 作用機序

テポチニブは、選択性が高く、ATP 競合的で可逆的、かつ強力な、I 型の低分子 MET 阻害剤である。テポチニブは、MET チロシンキナーゼのリン酸化、及びその下流に位置する PI3K/Akt や MAPK/ERK 経路を用量依存的に阻害することにより、HGF 依存的並びに非依存的な MET シグナル伝達を阻害する。

1.3.4 *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対するテポチニブ治療の必要性

複数の in vitro 及び in vivo 試験において、テポチニブの作用機序及び選択性プロファイルを検討した（CTD 2.4 参照）。これにより、テポチニブの 2 つの重要な特性、1）腫瘍組織での高い滞留性及び

それに伴う MET の持続的阻害、及び 2）検討した 400 種類を超える MET 非関連キナーゼによるキナーゼスクリーニングで示された MET に対する高い選択性が明らかになった。

テポチニブは HGF を介した MET の活性化、及び HGF 非依存的な恒常的 MET 活性化を阻害し、その IC_{50} 値はいずれも 1 桁ナノモルの範囲であった。発癌性 MET 活性化を示す細胞株における Akt 及び Erk リン酸化の解析から、下流のシグナル伝達はテポチニブにより効果的かつ強力に阻害されることが示された。腫瘍細胞でのテポチニブによる MET シグナル伝達の阻害は、腫瘍細胞の増殖、遊走及び足場非依存性増殖の阻害をもたらした。テポチニブの MET 選択性が高いことから、テポチニブは、その増殖と生存が MET に強く依存している腫瘍（MET 依存性腫瘍）において活性を示すことが示唆された。このことと一致して、テポチニブは *MET* の高度な増幅を有する腫瘍細胞の in vitro での増殖を強力に阻害したが、MET が活性化していない細胞では弱い増殖抑制しか示さなかった。In vivo での用量依存的なテポチニブの抗腫瘍活性が、NSCLC、肝細胞癌（HCC）、胃癌などの様々な癌種由来のヒト腫瘍を移植したマウスモデルで示された。担癌マウスにおけるテポチニブの抗腫瘍効果は、*MET*ex14 スキッピング変異、*MET* の高度な増幅、活性化 *MET* 遺伝子融合などの MET の発癌性変異を有する腫瘍で顕著であった。これらの状況下では、テポチニブの投与により、顕著な腫瘍縮小や完全な腫瘍退縮さえ認められた。これらの試験成績は、臨床現場でテポチニブ投与を受ける患者を選択する際の予測バイオマーカーとして、また、pivotal 試験である VISION 試験において患者集団を層別化する基準として、発癌性 *MET* 遺伝子変異を使用することの根拠となった（4.1.1 項に示す）。

マウス腫瘍モデルを用いた PK/薬力学（PD）試験では、ほぼ完全（> 95%）かつ持続的な MET 阻害が、最大の抗腫瘍活性を達成するために重要であることが示された。これらの試験結果は、テポチニブの臨床試験で生物学的活性を示す用法用量の決定に寄与した。

テポチニブの選択性及び臨床開発の適切性は、in vitro 及び in vivo 安全性薬理試験でさらに確認された。これらの試験では、テポチニブは、臨床推奨用量である 500 mg の 1 日 1 回投与と同等以上の濃度又は曝露量まで、オフターゲット作用、心血管系、呼吸器系又は中枢神経系作用を示さなかった。

テポチニブは、NSCLC で MET/HGF 系が果たす役割の重要性、テポチニブの作用機序、及び *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対して有効な治療法がないことを考慮し、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する治療薬として開発を進めている。

1.4 臨床開発プログラム

テポチニブの臨床データは、多様な癌種の患者及び癌患者以外を対象とした第 I 相及び第 II 相試験から構成される包括的な臨床開発プログラムに由来している。すべてのテポチニブ臨床試験は、それぞれの治験実施計画書、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E6 及び各地域の規制要件に従って実施した。

テポチニブの臨床プログラムに含まれる第 I 相及び第 II 相臨床試験、14 試験を表 1 に示す。日本人患者から得られるデータの重要性を考慮し、臨床プログラムには国内施設からも参加している。

Pivotal 試験である MS200095-0022 試験（これ以降 VISION 試験とする）を除き、すべての試験が完了している。さらに、活性型 EGFR 変異を有し、かつ第一世代から第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）による前治療への獲得耐性を有する MET 増幅、進行性又は転移性 NSCLC を対象としたテポチニブとオシメルチニブの併用療法を検討する第 II 相試験（MS200095-0031）が登録開始に向けて準備中である（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で登録された患者はいない）。

製造販売承認申請には以下に示す 14 試験から得られたデータが含まれる：

*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有する進行 NSCLC 患者を対象にテポチニブの有効性、安全性及び薬物動態を検討する進行中の第 II 相 pivotal 試験：VISION 試験

本試験は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC の申請適応におけるテポチニブの有効性及び安全性評価の pivotal 試験である。VISION 試験に基づく本申請には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータカットオフしたデータを含んでおり、データカットオフ時点で、合計 130 名の *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者にテポチニブが投与されている。有効性解析は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた 99 名の *MET*ex14 患者を対象とした（4.1.1 項）。国内から登録された患者における有効性及び安全性も解析し、申請資料に含めた。治験デザイン、有効性及び安全性の詳細な結果は、4 項及び 5 項、CTD 2.7.3 及び CTD 2.7.4 を参照。本試験の PK/PD 結果は、3 項及び CTD 2.7.2、3.4 項を参照。

試験の対象疾患が希少であり、テポチニブの作用機序が治療に対して強力な科学的根拠を有すること、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC に対して十分な治療選択肢がないことから、pivotal 試験である VISION 試験を単群で行うことは適切と考えられた。

EGFR 変異を有する MET 変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者を対象にテポチニブとゲフィチニブ併用投与の有効性、安全性及び PK/PD を検討した第 Ib/II 相試験（EMR200095-006 試験）

試験デザイン及び PK の結果は CTD 2.7.2、2.6 項を、安全性結果は CTD 2.7.4、1.1.8.1 項を参照。

HCC 患者を対象としたテポチニブ単剤療法の有効性、安全性、及び PK/PD を評価した第 Ib/II 相試験 2 試験（EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験）

試験デザイン及び試験の PK の結果は CTD 2.7.2、2.4 項及び CTD 2.7.2、2.5 項を参照し、安全性結果は CTD 2.7.4、1.1.6.4 項及び CTD 2.7.4、1.1.6.5 項を参照。

各種進行固形癌患者にテポチニブを単剤投与したときの安全性、有効性及び PK/PD を検討する第 I 相試験 2 試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験）

これらの試験から、テポチニブの推奨用量を 500 mg 1 日 1 回に設定した。EMR200095-003 は国内で実施した。試験デザイン及び PK 結果は CTD 2.7.2、2.1 項及び CTD 2.7.2、2.3 項を、安全性結果は CTD 2.7.4、1.1.6.2 項及び CTD 2.7.4、1.1.6.3 項を参照。

テポチニブ単剤投与時の PK/PD 及び安全性データが得られた、癌患者以外を対象とした第 I 相臨床薬理試験 8 試験（EMR200095-002、EMR200095-007、MS200095-0012、MS200095-0028、MS200095-0030、MS200095-0032、MS200095-0039 及び MS200095-0044）

試験デザイン及び試験の PK 結果は CTD 2.7.2、2.2 項及び CTD 2.7.2、2.7 項～CTD 2.7.2、2.13 項を、安全性結果は CTD 2.7.4、1.1.7 項を参照。

臨床試験から得られたすべての結果は、CTD 5 の各治験総括報告書（CSR）を参照。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で、合計715名［癌患者（N=508）及び癌患者以外（N=207）］がテポチニブ投与を受けていた。

さらに、*MET*ex14スキッピング変異を有する進行又は転移性NSCLC患者を対象に、現在使用されている治療実態及び患者での効果を検討し、単群である VISION 試験の有効性結果を参照するために、非介入試験（NIS）MS200095-0015試験を実施した（表 1）。NIS試験は実臨床における治療効果を検討することが目的であり、安全性データは限られていた。CTD 2.7.3、3.2 項及び NIS MS200095-0015試験総括報告書を参照。

表 1 申請時提出資料に含まれる試験の概要

Study (Country/ Regions)	Study Design	Indication/ Study Population	Objectives (Primary objectives are indicated in bold)	Dose Regimen	Number of Participants Treated		Study Status (as of J-NDA submission)	Included in the pooled Safety Dataset [c]
					Tepotinib	Active Control		
Pivotal Study								
MS200095-0022 - VISION (EU/US/Asia, including Japan)	Phase II, multicenter, open-label, single-arm	Patients with locally advanced or metastatic NSCLC with *MET*ex14 skipping alterations or *MET* amplification	**Efficacy**, Safety, Tolerability, PK, and PD	500 mg QD	145 (130 *MET*ex14 and 15 *MET*amp patients; [redacted] Cut-off)	-	Ongoing	Yes
Supportive Non-interventional Study								
MS200095-0015 (US)	Non-interventional descriptive cohort study using real world patient data	Advanced or metastatic NSCLC, with documented *METex*14 skipping alterations (Part A) or *MET* amplification (Part B)	**Effectiveness** (real-world)	NA	-	27 (Part A) [a]	Part A complete, Part B ongoing	No
Other Studies in Cancer Patients								
EMR200095-001 (Multicenter: US/Germany)	Phase I, open-label, non-randomized, dose escalation, first in human study	Patients with solid tumors, refractory to standard therapy or for which no effective standard therapy is available	**MTD/RP2D**, Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and PD	R1: 30-400 mg [b] R2: 30-315 mg [b] R3: 300-1,400 mg [b]	149	-	Completed	Yes
EMR200095-003 (Multicenter: Japan)	Phase I, open-label study	Japanese patients with solid tumors	**MTD/RP2D**, Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and PD	215, 300, 500 mg QD	12	-	Completed	Yes
EMR200095-004 (Multicenter: Asia)	Phase Ib/II, randomized study	Asian patients with advanced HCC (Ib), 1L sorafenib-naïve (II)	**RP2D** (Ib), **Efficacy** (II), Safety, Tolerability, PK, and	300, 500, and 1000 mg QD	27 (Ib) 45 (II)	- (Ib) 44 (II)	Completed	Yes

Study (Country/ Regions)	Study Design	Indication/ Study Population	Objectives (Primary objectives are indicated in bold)	Dose Regimen	Number of Participants Treated		Study Status (as of J-NDA submission)	Included in the pooled Safety Dataset [c]
					Tepotinib	Active Control		
		MET+ tumors only	PD					
EMR200095-005 (Multicenter: EU/US)	Phase Ib/II, single arm study	Patients with advanced HCC, 2L (after failure of sorafenib treatment), MET+ tumors only	**RP2D** (Ib), **Efficacy** (II), Safety, Tolerability PK, and PD	300 and 500 mg QD	17 (Ib) 49 (II)	- -	Completed	Yes
EMR200095-006 (Multicenter: Worldwide)	Phase Ib/II, randomized, open-label study comparing tepotinib + gefitinib vs chemotherapy: Phase Ib part	Patients with advanced NSCLC, MET+ tumors only	**RP2D**, Safety, Tolerability PK, and PD	300-500 mg + 250 mg gefitinib QD	18	-	Completed	No
	Phase II part (randomized part)	Patients with advanced EGFRm+ NSCLC, 2L (after failure of EGFR-TKI treatment), MET+ and EGFR T790M- tumors only	**Efficacy**, Safety, Tolerability, PK, and PD	500 mg + 250 mg gefitinib QD	31	24		
	Phase II part (non-randomized part)	Patients with advanced EGFRm+ NSCLC, 2L (after failure of EGFR-TKI treatment), MET+ and EGFR T790M+ tumors only	Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and PD	500 mg + 250 mg gefitinib QD	15	-		
Studies in Participants Without Cancer								
EMR200095-002 (Single center: France)	Phase I, open-label, randomized, crossover study	Healthy participants	**Relative BA (CF2/TF1), Food effect (TF1)**, Safety, Tolerability, PK, and PD	30 mg Single dose	28	-	Completed	No

Study (Country/ Regions)	Study Design	Indication/ Study Population	Objectives (Primary objectives are indicated in bold)	Dose Regimen	Number of Participants Treated		Study Status (as of J-NDA submission)	Included in the pooled Safety Dataset [c]
					Tepotinib	Active Control		
EMR200095-007 (Single center: The Netherlands)	Phase I, open-label, three-part study: Part A	Healthy participants	**Mass balance, metabolite profile**, Safety, Tolerability, PK	500 mg (498 mg spiked with 2.67 MBq ^{14}C-labeled tepotinib)	6	-	Completed	No
	Part B		**Absolute BA (TF1)**, Safety, Tolerability, PK	500 mg Single dose followed by ~50 kBq ^{14}C-labeled tepotinib IV bolus injection at 4h post oral dose	6	-		
	Part C		**Relative BA (Oral solution/ TF1) and (TF1/TF1*)**, Safety, Tolerability, PK	A: 100 mg B: 100 mg C: 100 mg Each Single dose per period in 3-way crossover	15	-		
MS200095-0012 (Single center: United Kingdom)	Phase I, open-label, randomized, crossover study	Healthy participants	**Relative BA (TF1/TF2)**, Safety, Tolerability, PK	500 mg TF1 and 500 mg TF2 Each single dose In 2-way crossover	24	-	Completed	No
MS200095-0028 (2 Centers: US)	Phase I, open-label, parallel-group study	Healthy participants and patients with Child-Pugh A and B hepatic impairment	**Relative BA (Healthy participants/ Patients with hepatic impairment)**, **PK**, Safety, Tolerability	Part 1: 500 mg single dose Part 2 (optional): 500 mg to 1,000 mg	18	-	Completed	No
MS200095-0030 (Single center: Germany)	Phase I, open-label, single sequence, two-period crossover study	Healthy participants	**DDI perpetrator potential toward CYP3A4**, PK, safety, tolerability	11 administrations of 500 mg over 11 days	12	-	Completed	No

Study (Country/ Regions)	Study Design	Indication/ Study Population	Objectives (Primary objectives are indicated in bold)	Dose Regimen	Number of Participants Treated		Study Status (as of J-NDA submission)	Included in the pooled Safety Dataset [c]
					Tepotinib	Active Control		
MS200095-0032 (Single center: Germany)	Phase I, open-label, single sequence, two-period study	Healthy participants	**DDI perpetrator potential toward P-gp**, PK, safety, tolerability of tepotinib	8 administrations of 500 mg over 8 days	20	-	Completed	No
MS200095-0039 (Single center: Germany)	Phase I, open-label, three-period crossover study	Healthy participants	**DDI victim potential toward PPI**, PK, safety, tolerability of tepotinib	500 mg single dose in each period	12	-	Completed	No
MS200095-0044 (Single center: Germany)	Phase I, open-label, 3-part crossover study	Healthy participants	**BE between TF3 and TF2 (Part A), Food effect on PK of TF2 (Part B) and TF3 (Part C)**, PK, safety, tolerability of tepotinib	500 mg single dose	Part A: 40 Part B: 14 Part C: 12	-	Completed	No
Subtotal Monotherapy					651	44		
Subtotal Combination Therapy					64	24		
Total					715	68[d]		

Source: Section 2.7.2, Table 1 and Section 2.7.4, Table 1.

1L=first line, 2L=second line, BA=bioavailability, BE, bioequivalence, CF=capsule formulation, CYP3A4=cytochrome P450 3A4, DDI=drug-drug interaction, EGFR-TKI=epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, HCC=hepatocellular carcinoma, J-NDA=Japan New Drug Application, MET=mesenchymal-epithelial transition, *MET*amp=MET amplification, *MET*ex14=MET exon 14, MTD=maximum tolerated dose, NA=not applicable, NSCLC=non-small cell lung cancer, PD=pharmacodynamic, P-gp=p-glycoprotein, PK=pharmacokinetic, PPI=proton pump inhibitors, QD=once daily, RP2D=Recommended Phase II Dose, TF=Tablet Formulation, TF1*=Tablet Formulation 1 with [redacted] drug substance.

a Patients treated with systemic treatment during real-world care.

b EMR200095-001 only: R1=Regimen 1: 14 days on, 7 days off QD dosing within a cycle of 3 weeks; R2=Regimen 2: 3 times per week dosing (Day 1, 3 and 5) within a cycle of 3 weeks; R3=Regimen 3: Continuous QD dosing within a cycle of 3 weeks (21 days).

c Data from all monotherapy studies in cancer patients with tepotinib were included in the pooled safety set. EMR200095-006 was excluded as this study assessed tepotinib in combination with gefitinib. Patients dosed at a lower or higher dose than 500 mg daily continuously or intermittently have been excluded from the pooled safety set. The clinical pharmacology studies in participants without cancer were also excluded.

d Not including the NIS MS200095-0015.

1.5 規制当局からのガイダンス

申請者と日本の規制当局間の協議の概要を表 2 に示す。

申請者は医薬品医療機器総合機構と数回にわたって薬剤開発に関する相談を行い、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日をデータカットオフ日とした VISION 試験のデータ及びその他の臨床データパッケージをもって医薬品承認申請を行うことを合意した。

表 2 日本の規制当局との協議の概要

対象及び時期	目的
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に関する相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted]3 月）	[redacted]
[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に関する相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に係る相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に関する相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に関する相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]に関する相談
[redacted]（20[redacted] 年[redacted] 月）	[redacted]

[redacted]

2. 生物薬剤学に関する概括評価

市販用製剤とする予定の錠剤製剤 3（TF3）は、[redacted]原薬を含むフィルムコーティング錠である。臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与を行うため、100 mg 錠及び 250 mg 錠を市販用製剤として、供給する予定である（CTD 2.7.1、1.1.2 項参照）。

TF3 [redacted]のテポチニブ[redacted]製造には、[redacted]を開発した[redacted] 臨床試験に用いたテポチニブ原薬は、[redacted]製造された[redacted]臨床試験に用いた錠剤製剤は、[redacted]テポチニブの[redacted]を用いて製造された錠剤製剤であった。

TF3 は[redacted]開発され、[redacted]TF3 の 2 つの含量の錠剤製剤（100 及び 250 mg）は、[redacted]用いて製造され、[redacted]であった。

VISION 試験を除き、第 II 相試験はすべて摂食下で TF1 を投与した。なお、現在実施中の VISION 試験及び臨床薬理試験（MS200095-0028 試験、MS200095-0030 試験、MS200095-0032 試験、MS200095-0039 試験及び MS200095-0044 試験）において、TF2 を投与している。現在実施中の VISION 試験では、治験薬を TF3 に切り替える予定である。また、新たな試験は TF3 を用いて実施する予定である（CTD 2.7.1、1.1.2 項参照）。テポチニブの臨床開発プログラムでは、合計 6 件の生物薬剤学試験が完了しており、テポチニブの絶対的 BA、異なるカプセル製剤及び錠剤製剤間の相対的 BA 及び生物学的同等性、並びにテポチニブの薬物動態（PK）に対する食事の影響を評価した（CTD 2.7.1、1.2 項参照）。いずれも非盲検下でテポチニブを投与する第 I 相試験であった。さらに、テポチニブの PK 特性を明らかにするため、12 試験のデータを含む母集団薬物動態（popPK）解析を実施した。

テポチニブの生物薬剤学試験で得られたデータから、テポチニブのバイオアベイラビリティは[redacted]原薬の使用及びカプセル製剤から錠剤製剤への変更によって改善されることが示唆された（CTD 2.7.1、2.4.1 項参照）。MS200095-0044 試験では、500 mg の TF2 を 1 錠及び 250 mg の TF3 を 2 錠を空腹時投与したときの生物学的同等性が検証された。相対的 BA を評価した MS200095-0012 試験において、TF1 及び TF2 の曝露量はほぼ同様であり、両製剤の C_{max} 及び AUC の比の 90%信頼区間（CI）は生物学的同等性の基準を満たしていた。臨床推奨用量である 500 mg のテポチニブを食後投与したときの絶対的 BA の平均値は 71.6%であった。また、市販用製剤である TF3 の絶対的 BA は TF1 と同様であると考えられる（CTD 2.7.1、1.1.2 項及び 2.3 項参照；3.1 項）。母集団薬物動態（popPK）解析から、製剤の種類が一次吸収速度定数に影響を及ぼし、製剤間での BA 及び BA の個体間変動に差があること、並びにテポチニブの BA は用量依存的であることが示唆された（詳細は CTD 2.7.2、3.1.1 項参照）。

テポチニブの BA は食事摂取により増加し、胃内 pH の増加は食後投与時のテポチニブの PK プロファイルに影響を及ぼさなかった（詳細は 3.1 項及び 3.2 項に示す）。

3. 臨床薬理に関する概括評価

テポチニブの PK 及び PD 特性、並びに曝露量－反応解析の結果は、*MET*ex14 遺伝子変異を有する NSCLC 患者での臨床推奨用量（500 mg 1 日 1 回）を支持するものであった（3.1 項から 3.3 項）。臨床推奨用量の妥当性は、VISION 試験の有効性及び安全性の結果によって確認された（3.4 項、4 項及び 5 項）。

完了した臨床試験 13 試験から臨床推奨用量を支持する臨床薬理データが得られた（表 1）。これらの試験では、被験者合計 570 名にテポチニブを投与した（CTD 2.7.2、1.4 項参照）。

- 7 試験（EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験、MS200095-0030 試験、MS200095-0032 試験、MS200095-0039 試験及び MS200095-0044 試験）において健康被験者 189 名にテポチニブを単剤投与した。
- 4 試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験）において各種の進行固形癌患者 299 名にテポチニブを単剤投与した。
- EMR200095-006 試験において EGFR 変異を有し、EGFR-TKI の前治療に獲得耐性がある MET 陽性局所進行又は転移 NSCLC 患者 64 名にゲフィチニブ併用下でテポチニブを投与した。
- MS200095-0028 試験において健康被験者 6 名及び Child-Pugh 分類クラス A（Child-Pugh A）又はクラス B（Child-Pugh B）の肝機能障害を有する被験者 12 名にテポチニブを単剤投与した。

さらに：

- テポチニブ及び体循環中の主要代謝物 MSC2571109A の popPK 解析は、完了した 11 試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-002 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験、EMR200095-005 試験、EMR200095-006 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験、MS200095-0028 試験、MS200095-0039 試験及び MS200095-0044 試験）、及び実施中の VISION 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、合計 12 試験のデータを用いて実施した。この popPK 解析では、613 名から得られた 10788 点のテポチニブ濃度、及び 464 名から得られた 7197 点の MSC2571109A 濃度のデータを評価した。
- VISION 試験のデータを用いて、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者での popPK モデルによるテポチニブの曝露量と奏効（OR）、DOR 及び PFS を指標とした有効性の関係を評価した（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に初回投与を行った被験者、4.1.1 項）。
- 完了した 4 試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験）及び実施中の VISION 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）の合計 440 名のデータを用いて、固形癌患者における（popPK モデルにより推定した）テポチニブの曝露量と治験治療下で発現した特定の有害事象（TEAE）及び臨床検査値（末梢性浮腫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加）の関係を評価した。
- EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験の心電図及び薬物濃度のデータセットを用いて曝露量－QTc 解析を実施し、解析には 4 試験の 285 名から得られた予定評価時点における 2,116 点の心電図記録を含めた。

テポチニブの臨床薬理特性の評価に用いた試験の要約は CTD 2.7.2 の表 1 を参照のこと。各試験の結果は CTD 2.7.2、2.1 項から 2.13 項を参照のこと。

3.1 基本的な薬物動態特性

テポチニブの原薬は低溶解性であり、in vitro での膜透過性評価によるテポチニブの透過性は中程度である。テポチニブは、Biopharmaceutics Classification System クラス分類において、クラス IV（低溶解性、低透過性）の化合物に分類される。テポチニブの吸収は緩やかで、C_{max} に到達するまでの時間は約 8 時間であった。テポチニブの BA は食事摂取により増加した。錠剤製剤を投与したときのテポチニブの曝露量は、500 mg までの臨床的に意味のある用量範囲では、用量に比例して増加した。テポチニブ 500 mg 投与時の実効半減期は約 32 時間であった。テポチニブの主な PK 特性を以下に示す。

吸収

- テポチニブは低溶解性プロファイルであるにも関わらず、TF1 によりテポチニブ 500 mg を高脂肪／高カロリー朝食の食後投与したときのテポチニブの絶対的 BA（幾何平均値）は 71.6%（範囲：62～81%）であった（CTD 2.7.2、2.7 項及び CTD 2.7.2、3.2.1.1 項参照）。
- 空腹時投与下で TF3（250 mg 錠×2 錠）と TF2（500 mg 錠×1 錠）は生物学的に同等であることが示されていること（MS200095-0044 試験）、食後投与下での TF2 と TF1 の相対的 BA 試験（MS200095-0012 試験）では、TF2 と TF1 の BA はほぼ同様であり、両製剤の PK パラメータの比が生物学的同等性の基準の範囲内であったことから、市販用製剤である TF3 の絶対的 BA は TF1 と同様であると考えられた（CTD 2.7.2、2.8 項、CTD 2.7.2、2.13 項及び CTD 2.7.2、3.2.1.1 項参照）。
- テポチニブの曝露量は食事により増加した（CTD 2.7.1、2.2.1 項及び CTD 2.7.2、3.2.1.1.1 項参照）。MS200095-0044 試験の高脂肪／高カロリー朝食摂取後のテポチニブ（TF3）投与では、空腹時投与と比較して、AUC が約 1.6 倍、C_{max} が 2 倍増加した。このため、癌患者を対象とした試験では、標準的な朝食摂取後にテポチニブを投与した。添付文書の用法用量では、テポチニブを食後投与することとした。
- TF3 によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの最高血漿中濃度到達時間の中央値は 8.0 時間（範囲：6～12 時間）であった（CTD 2.7.2、3.2.1 項参照）。
- 錠剤製剤を投与したときのテポチニブの曝露量は、500 mg までの臨床的に意味のある用量範囲では、用量に比例して増加した。また、テポチニブの曝露量は投与期間によって変化しなかった（CTD 2.7.2、3.2.1.5 項参照）。
- オメプラゾールは、食後投与でのテポチニブ及び代謝物の PK プロファイルに明らかな影響を及ぼさなかった（CTD 2.7.2、3.2.1.1 項参照）。

分布

- ヒト血漿でのテポチニブの蛋白結合率（98%）は高く、^{14}C 標識テポチニブを単回静脈内投与したときの分布容積の幾何平均値は 574 L［幾何変動係数（幾何 CV%）：14.4%］と大きかった（CTD 2.7.2、3.2.1.2 項参照）。
- テポチニブは P 糖蛋白質（P-gp）の基質として同定された（P-gp 基質としての相互作用の臨床的な意義は 3.2 項に示す）。

代謝

- テポチニブは代謝され、ヒトでは総放射能の 48%が代謝物として糞中及び尿中に回収された。テポチニブの消失への寄与が 25%を超える単一の代謝経路は認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.1.3 項参照）。
- ヒトでのテポチニブの全体の有効性に対する体循環中の主要代謝物（MSC2571109A）の寄与はごくわずかであると推察された（CTD 2.7.2、3.2.1.3 項参照）。
- popPK 解析によるテポチニブの見かけのクリアランス（CL/F）の予測値は 22.7 L/h［個体間変動（CV%）：33.5%］であった（CTD 2.7.2、3.1 項参照）。

排泄

- 健康被験者にテポチニブ 500 mg を単回投与したときの消失半減期（$t_{1/2}$）の幾何平均値は 30.9 時間（幾何 CV%：15.3%）であった。popPK 解析によるテポチニブの実効半減期は約 32 時間であった（CTD 2.7.2、3.2.1.4 項参照）。
- TF1 によりテポチニブ 500 mg を反復投与したときの蓄積率の中央値は、C_{max} で 2.5 倍及び $AUC_{0\text{-}24h}$ で 3.3 倍であった（CTD 2.7.2、3.2.1 項参照）。
- テポチニブは主に糞中（総放射能の回収率で調整した回収率：約 85%）に排泄され、尿中排泄は主要な消失経路ではなかった。^{14}C 標識テポチニブを添加したテポチニブ 500 mg を単回経口投与したときの糞中での体循環中の主要代謝物は、総放射能の約 3%のみであった（CTD 2.7.2、3.2.1.4 項参照）。

PK 特性の詳細は、CTD 2.7.2、3.2.1 項を参照のこと。

3.2 内因性及び外因性要因

3.2.1 内因性要因

年齢、人種、日本人、性別、体重及び疾患状態は、テポチニブの PK プロファイルに対して明らかな影響を及ぼさなかった。日本人被験者でのテポチニブの PK 特性は、非日本人被験者と同様であった。

軽度又は中等度の肝機能障害、又は軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者でのテポチニブの用量調節は不要と考えられる。重度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者でのテポチニブの PK の評価は行われていない。

内因性要因の詳細は CTD 2.7.2、3.2.2 項、popPK 解析の詳細は CTD 2.7.2、3.1 項を参照のこと。

3.2.2 外因性要因

テポチニブの臨床薬理プログラムでは、製剤及び薬物相互作用の可能性の 2 つの要因を検討すべき重要な外因性要因とした。

製剤

テポチニブの臨床開発では、[redacted]原薬［カプセル製剤 1（CF1）］及び[redacted]原薬［カプセル製剤 2（CF2）］を含むカプセル製剤、並びに 3 種類の錠剤製剤（TF1、TF2 及び TF3）が投与された（2 項）。Pivotal な第 II 相試験である MS200095-0022 試験（VISION 試験）は、TF2 が使用されているが、市販用製剤である TF3 に切り替える予定である。生物学的同等性試験（MS200095-0044 試験、2 項）により、市販用製剤である TF3（250 mg 錠×2 錠）と TF2（500 mg 錠×1 錠）の生物学的同等性が示されている。

被相互作用薬としてのテポチニブの薬物相互作用の可能性

投与量の 25%を超える排泄物中への排泄に寄与する単一の代謝経路は認められなかった。このため、薬物代謝酵素との相互作用を有する併用薬に対する被相互作用薬としてのテポチニブの薬物相互作用の可能性は低いと考えられる（CTD 2.7.2、3.2.3.2 項参照）。

テポチニブは P-gp の基質である（CTD 2.7.2、3.2.3.2 項参照）。しかし、P-gp 阻害薬が臨床的に意味のある程度までテポチニブの曝露量を変化させることはないと考えられる。強力な P-gp 誘導薬は、テポチニブの曝露量を低下させる可能性があるため、テポチニブの臨床試験では P-gp 誘導薬の併用を禁止した。

胃内 pH を上昇させるオメプラゾールの併用による食後投与のテポチニブの PK プロファイルへの明らかな影響は認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.2 項参照）。

popPK 解析では、オピオイド鎮痛薬の影響が示唆された。オピオイド鎮痛薬の併用により、テポチニブの CL/F が 16.7%低下した。この影響は、CL/F の被験者間のランダム変動（33.5%）よりも明らかに小さいため、臨床的な意味はないと考えられる（CTD 2.7.2、3.1.1 項参照）。

これらのことから、添付文書案では、強力な P-gp 誘導薬（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン及びセントジョーンズワートなど）との併用を避けることとした。

相互作用薬としてのテポチニブの薬物相互作用の可能性

In vitro 及び臨床データから、チトクロム P450（CYP）酵素に対するテポチニブ及び体循環中の主要代謝物の相互作用薬としてのリスクはないと考えられる。CYP3A4 誘導又は阻害の影響を評価した薬物相互作用試験（MS200095-0030 試験）では、テポチニブ反復投与と代表的な CYP3A4 基質であるミダゾラムの相互作用を示すエビデンスは認められなかった（CTD 2.7.2、3.2.3.3.1.1 項参照）。

UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1/9 及び 2B17 に対するテポチニブ及び MSC2571109A の相互作用薬としてのリスクは低いと考えられ、他の検討された UGT アイソフォームに関するリスクも排除できると考えられる（CTD 2.7.2、3.2.3.3.1.2 項参照）。

In vitro では、テポチニブは P-gp を阻害する。薬物相互作用試験（MS200095-0032 試験）では、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回反復投与により、P-gp の典型基質であるダビガトランエテキシラートに対する臨床的に問題のないと考えられる弱い影響が認められた（CTD 2.7.2、3.2.3.3.2 項参照）。非臨床及び臨床データから、テポチニブによる乳癌抵抗性蛋白（BCRP）に対する強力な影響はないと考えられる。しかし、感受性の高い BCRP 基質との薬物相互作用の可能性は排除することができない（CTD 2.7.2、3.2.3.3.2 項参照）。テポチニブ（及び代謝物）は有機カチオントランスポーター（OCT）及び多剤・毒物化合物排出（MATE）を介した腎排泄の阻害により、併用投与したメトホルミンの AUC を増加させる可能性があると考えられる（CTD 2.7.2、3.2.3.3.2 項参照）。

これらのことから、添付文書案では、テポチニブとの併用投与中は治療域の狭い P-gp の基質薬剤（ジゴキシンなど）や典型的な BCRP 基質（ロスバスタチンなど）の臨床効果のモニタリングを推奨することとした。また、テポチニブとメトホルミンの併用投与中は、メトホルミンの臨床効果のモニタリングを推奨することとした。

CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK に対するテポチニブの影響がないことから、経口避妊薬の PK に対してもテポチニブの影響はないと推察される。

他の詳細は CTD 2.7.2、3.1 項及び CTD 2.7.2、3.2.3 項を参照のこと。

3.3 曝露量－反応解析

3.3.1 曝露量－有効性解析

VISION 試験（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）のデータを用いて、主要な有効性指標である OR に関するテポチニブの曝露量－OR 関係を評価した。曝露量－OR 関係には、2 つの曝露量指標［Day 1 の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）］及び 2 つの OR 評価（独立評価委員会、IRC、評価及び担当医評価）を用いた。DOR 及び PFS を指標とした曝露量－有効性関係は $mAUC_{24h}$ に基づいて実施した。テポチニブ曝露量と DOR 又は PFS との間に明らかな関係は認められなかった。グラフィカルな解析全般の結果、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者にテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量の範囲内において、OR、DOR 及び PFS を指標とした曝露量－有効性関係は平坦であった。詳細は CTD 2.7.2、3.4.2 項参照。

3.3.2 曝露量－安全性解析

VISION 試験及びテポチニブの安全性集積データセットによる曝露量－安全性解析では、テポチニブの曝露量の増加により末梢性浮腫のリスクがわずかに高くなる可能性が示された。末梢性浮腫のリスクに対してテポチニブの曝露量の推定される効果は小さく、かなり不確実であった。本解析は探索的であることと、観測された曝露量－反応関係に影響を及ぼすベースライン交絡因子の可能性を考慮した場合、末梢性浮腫の発現リスクに対するテポチニブ用量の影響に関する明確な結論を示すことはできないと考えられる（CTD 2.7.2、3.4.3.1 項参照）。

テポチニブの曝露量と末梢性浮腫の重症度グレード、血清リパーゼ値又は血清アミラーゼ値との間に明らかな関係は認められなかった（CTD 2.7.2、3.4.3.1 項、CTD 2.7.2、3.4.3.2 項及び CTD 2.7.2、3.4.3.3 項参照）。

統合した曝露量－Fridericia 補正式による補正 QT 間隔（QTcF）解析では、テポチニブ 30～1400 mg（テポチニブ濃度のみを考慮）及び 1000 mg まで（テポチニブ及び代謝物の濃度を考慮）の用量範囲の単回又は反復投与において、10 msec の閾値を超える QTcF 延長作用は認められなかった（CTD 2.7.2、3.4.3.4 項参照）。

曝露量－反応解析の方法及び状況の詳細は CTD 2.7.2、3.4 項を参照のこと。

3.4 推奨用量の設定根拠

*MET*ex14 スキッピング変異を有する局所進行又は転移 NSCLC 患者に対するテポチニブの臨床推奨用量は 500 mg 1 日 1 回である（CTD 2.7.2、3.5.1 項参照）。

臨床推奨用量は、非臨床の PK 及び PD（MET 経路の阻害）データ、非臨床有効性（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（CTD 2.7.2、3.5.1 項参照）。KP-4 細胞株の異種移植腫瘍での有効性及び PD プロファイルから、腫瘍縮小の達成には、MET キナーゼ活性のほぼ完全な阻害（MET リン酸化の 95%以上の低下）が必要であることが示された（CTD 2.6.2、2.3 項参照）。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。

ヒトでの PK/PD モデル構築するため、ヒト初回投与、用量漸増、第 I 相試験（EMR200095-001 試験）で得られた PK 及び PD データを非臨床 PK/PD モデルに当てはめた。ヒトでの PK/PD モデルに基づくシミュレーション結果から、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与は、90%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。また、EMR200095-001 試験及び日本人患者を対象とした EMR200095-003 試験の安全性及び忍容性データもテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を第 II 相試験の用量として選択することを支持するものであった。

実施中の pivotal な第 II 相、単群試験である VISION 試験では、テポチニブを 500 mg 1 日 1 回投与し、設定したテポチニブの臨床用法用量を裏付ける、許容可能かつ管理可能な安全性プロファイルを伴う有効性が示された（4 項、5 項、CTD 2.7.3 及び CTD 2.7.4 参照）。OR（主要評価項目）、並びに DOR 及び PFS（副次的評価項目）を指標とした曝露量－有効性解析では、VISION 試験でみられた曝露量範囲全体で同様な有効性が示された。VISION 試験で平坦な曝露量－有効性関係が認められたことは、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を達成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結果と一致するものである。

臨床推奨用量である 500 mg 投与時の有害事象の管理が必要な場合、250 mg 1 日 1 回への減量が推奨される（CTD 2.7.2、3.5.2 項参照）。

VISION 試験では、テポチニブ 500 mg 投与時に発現した有害事象の大部分は 300 mg（数名は 200 mg）への減量又は 21 日以内の一時的な投与中断によって適切に管理可能であり、減量を行わなかった患者と同様の期間、テポチニブ投与が継続可能であることが示された。

投与する医師に明確なガイダンスを提供するため、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者での単一の減量レベルを 250 mg とした。また、21 日以内の一時的な投与中断も可能である。

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 MET リン酸化の阻害を維持すると予測され、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ないと考えられる。これは曝露量－有効性解析からも裏付けられている。この解析は、250 mg 投与のかなりの割合の患者が、VISION 試験でみられた曝露量に達することを示した。

4. 有効性の概括評価

4.1 試験デザインの概略

4.1.1 VISION 試験

Pivotal な第II相試験である VISION 試験に基づき、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対するテポチニブの製造販売承認申請を行う。本試験は、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与を検討する、実施中の国際共同、非盲検、単群試験である。

主要評価項目は、固形がんの治療効果判定規準（RECIST）1.1 に則り IRC が判定した OR（確定した完全又は部分奏効、PR）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。

Pivotal 試験である VISION 試験を単群試験として実施することは、対象疾患が希少であり、また、有効な既承認薬がなく、確立した治療法がないことから妥当である。主要評価項目に設定した OR は、複数のガイドラインにおいて単群試験の評価項目としてその薬剤の有効性を示すに十分とされており、また、DOR は、その効果をさらに特徴付けるために重要だと考える。

Pivotal 試験の対象疾患は *MET* 変異を有する NSCLC であり、以下の選択基準を満たす患者を対象とした：

- 組織診又は細胞診により確定診断された進行 NSCLC 患者（扁平上皮癌及び肉腫様癌を含むすべての組織型）
- 未治療（一次治療として治験治療を受ける）、又は前治療歴が二次治療以下
- *MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を示す（詳細は CTD 2.7.3、1.4.1 項参照）

抗 EGFR 療法に対する感受性を予測される EGFR 活性変異の特性を有する患者及び抗 ALK 療法に対する感受性を予測される未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）再構成の特性を有する患者は本試験から除外した。

MET 変異の状態により 2 つのコホートのうちいずれかに患者を登録した：*MET*ex14 スキッピング変異がある患者はコホート A、*MET* 増幅がある患者はコホート B。*MET*ex14 NSCLC を対象疾患とするにあたり、コホート A（すなわち、*MET*ex14 スキッピング変異を有する患者）から得られた有効性データのみを CTD 2.7.3 及び本項に含める。詳細な VISION 試験のデザイン、治験実施計画書の改訂内容及び含めたデータの妥当性は CTD 2.7.3、1.4.1 項を参照。

*MET*ex14 スキッピング変異は、腫瘍組織検体及び／又は血液生検から得られた血漿中循環腫瘍 DNA（ctDNA）を用いて判定される。本項では、組織検体で判定された患者を T+、血液検体で判定された患者を L+とする。本項の有効性解析結果は次に述べる intention-to-treat（ITT）集団から得られたデータである：

- T+及び／又は L+集団は、腫瘍組織又は血漿中 ctDNA を用いた検査又はその両方の検査で *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定されたすべての患者と定義した

- L+集団は、血漿中 ctDNA を用いた検査で *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定されたすべての患者と定義した。
- T+集団は、腫瘍組織を用いた検査で *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定されたすべての患者と定義した。

本試験の目的は、独立評価による ORR（主要評価項目）が 40～50%の範囲であり、その正確な両側 95% CI（Clopper-Pearson 法による）の下限が 20%を超えることを示すことである。本試験の計画時における対象患者集団に対する公表された根拠資料が乏しかったため、臨床的に意義があると考えられた ORR 20%を下限値として設定した。

本試験は実施中のため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者から得られた有効性結果をまとめ、本項で述べる。この時点で治験実施計画書に予め規定していた L+と T+解析集団に各 60 名以上の患者が登録できた。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに L+集団として 66 名、T+集団として 60 名（L+及び／又は T+集団として 99 名）が VISION 試験に登録された。これにより、最終登録患者においても確定した効果が判明し、有効性が反映できるために十分な 3.5 ヵ月以上の追跡期間が得られることになった。本申請では、事前に医薬品医療機器総合機構と相談したとおり、これらの患者から得られた有効性結果を述べる。

本申請に利用した試験のデザイン及び有効性結果は、CTD 2.7.3、1.4.1 項及び CTD 2.7.3、7.1 項参照のこと。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた *MET*ex14 患者（ITT として 99 名）の他に、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までにテポチニブ初回投与を受けた *MET*ex14 患者（ITT として 129 名）の有効性を VISION 試験総括報告書に示す（VISION 試験 CSR、11 項参照）。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日カットオフ時点の患者報告アウトカム（PROs；4.3.1.1 項及び CTD 2.7.3、2.1.4.6 項参照）及び VISION 試験安全性結果（5 項及び CTD 2.7.4 参照；安全性解析集団［SAF］としては N=130）も申請のために示す。

4.1.2 NIS MS200095-0015 試験

非介入、記述的コホート試験である NIS MS200095-0015 試験では、*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* amplification を有する進行又は転移性 NSCLC 患者における実際の経験及び治療結果を検討した。この試験の解析対象集団は、VISION 試験への外部コントロールとする目的で選定した。

この試験では、[redacted]の電子カルテデータ中に収集された通常臨床データを二次利用できるよう[redacted]を通じて入手し、利用した。

患者背景、治療実態、予め定義した安全性事象及び OR、PFS、DOR 及び OS を含む疾患の転帰を収集した。追加解析は、各治療ラインにおける MET/HGF 阻害剤による治療歴の有無による集団を調査対象とした。試験の詳細は CTD 2.7.3、3.2.1 項及び CTD 2.7.3、7.2 項参照。

20[redacted] 年[redacted] 月から 20[redacted] 年[redacted] 月までの間にデータベースに登録された 2,558 名の肺癌と診断され、一度でも *MET* 検査を行い、その結果が得られている患者をスクリーニングした結果、合計 30 名が *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行又は転移性 NSCLC と診断されていた。すべての患者は腫瘍組織 RNA（組織生検、T+）及び／又は血漿 ctDNA（血液検体、L+）により *MET*ex14 スキッピング変異が確定された。

比較対照集団とするため、VISION 試験の選択／除外基準をこの 30 名に適用した。リアルワールド試験集団と VISION 試験集団の主な違いは、前者では米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）ス

コア高値、EGFR 又は ALK 変異、又は不十分な肝・腎・心機能の患者が除外されていないことだった。試験中には、患者のフォローアップ期間や期待される余命の期間の下限は設けられず、結果、生存に関する時間的なバイアスは課されなかった。

全身療法を受けた患者 27 名の有効性結果が推定された（3 名は追跡中に全身療法を受けなかった）。有効性判定の起算日は、それぞれの治療ライン内の診断日後の治療開始日とした。

VISION 試験及び NIS MS200095-0015 試験の主な試験デザインを表 3 に示す。

表 3　Pivotal 試験である VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の主な試験デザイン

Feature	Pivotal VISION study	Supportive NIS MS200095-0015
Title	A Phase II single-arm study to investigate tepotinib in advanced (locally advanced or metastatic) non-small cell lung cancer with *MET* exon 14 (*MET*ex14) skipping alterations or *MET* amplification (VISION)	Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Mutation or *MET* Amplification
Type	Prospective clinical Phase II	External control, non-interventional
Design	Single-arm	Non-interventional study with electronic medical record data review
Setting	Outpatient	Primarily community oncology centers
Location	Global, multicenter	US, multicenter
Objective	To investigate tepotinib in advanced NSCLC harboring *MET*ex14 skipping alterations or *MET* amplification	To generate evidence on specific experiences and outcomes of patients living with Stage IIIB/IV NSCLC harboring *MET*ex14 skipping alterations or *MET* amplification
Population	Advanced NSCLC, with *MET*ex14 skipping alterations or *MET* amplification	Advanced or metastatic (Stage IIIB/IV) NSCLC, with documented *MET*ex14 skipping alterations or *MET* amplification
Line of therapy	First, second or third	First, second or third
Tepotinib dose	Tepotinib 500 mg, orally, once daily in cycles of 21-day duration	Standard therapies available for patients with advanced NSCLC and emergent therapies (not including tepotinib, as not yet approved)
Duration of treatment	Tepotinib administered orally at a dose of 500 mg once daily until progression of disease, undue toxicity or withdrawal from study.	Start and end dates of anticancer therapies beginning at or after the date of advanced or metastatic NSCLC diagnosis through the end of 3 lines of therapy, or the end of the record (including death), whichever occurred first
Efficacy endpoints	**Primary:** Objective response (confirmed CR or PR) determined according to RECIST 1.1, based on independent review committee (IRC) evaluation **Secondary:** OR per Investigator, DOR per IRC, DOR per Investigator, Objective disease control per IRC, Objective disease control per Investigator, PFS per IRC, PFS per Investigator, OS	Real-world OR, DOR, PFS, OS

Feature	Pivotal VISION study	Supportive NIS MS200095-0015
Patient-Reported Outcomes	EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13.	Nonee
Statistical considerations	2-sided exact Clopper-Pearson 95% CI, summaries of BOR, Kaplan-Meier for survival analyses	Descriptive statistics, Kaplan-Meier for survival analyses

Source: Section 2.7.3, Table 26.
BOR=best overall response, CI=confidence interval, CR=complete response, DOR=duration of response, EORTC QLQ-C30=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-LC13=European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module, EQ-5D-5L=EuroQol Five Dimension Five Level Scale, HRQoL=Health-related Quality of Life, IRC=Independent Review Committee, MET=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*MET* exon 14, NIS=non-interventional study, NSCLC=non-small cell lung cancer, OR=objective response, OS=overall survival, PFS=progression-free survival, PR=partial response, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

4.2 人口統計学的及びその他の背景

4.2.1 VISION 試験

VISION 試験では、全身療法として一次から三次治療までが該当する、血液生検及び／又は腫瘍組織生検で判定されたすべての組織型の *MET*ex14 スキッピング変異（コホート A）又は *MET* amplification（コホート B）を有する NSCLC 患者を対象とした。本申請には、VISION 試験に登録された患者のうち、*MET*ex14 スキッピング変異（コホート A）を有する NSCLC 患者から得られた有効性のみを利用する。安全性データは 5.1 項に示す。

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで（カットオフの詳細は 4.1.1 項に示す）に、コホート A に登録された 100 名がテポチニブ治療を受けた（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた SAF 集団）。有効性の解析からは、*MET*ex14 スキッピング変異に関する情報が不十分だった 1 名を除いた。これにより、コホート A の 99 名が L+及び／又は T+集団、66 名が L+集団、60 名が T+集団となった。すべての患者で追跡期間が 3.5 ヵ月以上となり、81 名では追跡期間が 6 ヵ月以上だった。

試験治療は、21 日間を 1 サイクルとしてテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回経口投与し、疾患進行（RECIST 1.1 による評価）、同意の撤回、又は中止に至る有害事象の発現まで継続するものであり、治療中止に至った 65 名（65.0%）の内訳は、疾患進行（38.0%）、有害事象（14.0%）、死亡（10.0%）、同意の撤回（1.0%）、治験実施計画書の不遵守（1.0%）及びその他（1.0%）だった。治療は 35 名（35.0%）で継続中だった。患者内訳の詳細は CTD 2.7.3、2.1.1 項参照。

主な人口統計学的及びベースライン特性を表 4 に示す。ほとんどの患者（82.0%）が 65 歳以上で、46.0%が 75 歳以上であり、*MET*ex14 を有する NSCLC 患者集団を反映していた（Schrock, 2016; Awad, 2016）。試験全体の 54.0%が男性、75%が白人及び 21.0%がアジア人だった。L+と T+集団における人口統計学的及びベースライン特性は一貫していた。

表 4 人口統計学的及びベースライン特性、VISION 試験コホート A – SAF（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Gender, n (%)			
Male	32 (48.5)	39 (65.0)	54 (54.0)
Female	34 (51.5)	21 (35.0)	46 (46.0)
Race, n (%)			
Asian	11 (16.7)	15 (25.0)	21 (21.0)
White	52 (78.8)	44 (73.3)	75 (75.0)
Not collected at site	2 (3.0)	1 (1.7)	3 (3.0)
Other	1 (1.5)	0	1 (1.0)
Ethnicity, n (%)			
Not Hispanic or Latino	64 (97.0)	59 (98.3)	97 (97.0)
Missing	2 (3.0)	1 (1.7)	3 (3.0)
Age (years)			
Mean (SD)	73.4 (8.75)	73.5 (9.27)	73.5 (9.45)
Median (Q1, Q3)	74.2 (68.6, 79.7)	74.0 (67.8, 79.9)	74.2 (68.2, 80.2)
Min, Max	49, 89	40, 94	40, 90
Age groups, n (%)			
<65 years	11 (16.7)	11 (18.3)	18 (18.0)
≥65 years	55 (83.3)	49 (81.7)	82 (82.0)
65 to <75 years	25 (37.9)	23 (38.3)	36 (36.0)
75 to <85 years	26 (39.4)	22 (36.7)	39 (39.0)
≥85 years	4 (6.1)	4 (6.7)	7 (7.0)
Country, n(%)			
Japan	8 (12.1)	12 (20.0)	15 (15.0)
United States	20 (30.3)	14 (23.3)	25 (25.0)
France	13 (19.7)	14 (23.3)	23 (23.0)
Spain	10 (15.2)	8 (13.3)	14 (14.0)
Germany	7 (10.6)	6 (10.0)	9 (9.0)
Italy	5 (7.6)	1 (1.7)	6 (6.0)
Taiwan	1 (1.5)	2 (3.3)	3 (3.0)
Belgium	0	2 (3.3)	2 (2.0)
Poland	1 (1.5)	1 (1.7)	2 (2.0)
South Korea	1 (1.5)	0	1 (1.0)

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Pooled region, n (%)			
Asia	10 (15.2)	14 (23.3)	19 (19.0)
Europe	36 (54.5)	32 (53.3)	56 (56.0)
North America	20 (30.3)	14 (23.3)	25 (25.0)

Source: Section 2.7.3, Table 5.
L+=liquid biopsy positive, Max=maximum, Min=minimum; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3, SAF=safety analysis set, SD=standard deviation, T+=tissue biopsy positive.

報告された病歴に基づくと、試験全体集団は *MET*ex14-NSCLC 患者集団を反映していた。患者の88.0%が腺癌であり、97.0%が試験登録時に遠隔転移（IV 期）を有していた。患者の 44.0%に喫煙歴があり、L+及び／又は T+集団における初回診断時からの平均期間（標準偏差；SD）は 1.06 年（2.631）だった（CTD 2.7.3、表 6 参照）。L+と T+集団の病歴は一貫していた。

患者の 57.0%で抗悪性腫瘍薬による前治療歴があった（表 5）。治療ラインを問わず、L+と T+集団の前治療歴は一貫していた。

表 5　抗悪性腫瘍療法／外科的処置、VISION 試験コホート A – SAF（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 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Prior anticancer drug therapy			
n (%)	37 (56.1)	33 (55.0)	57 (57.0)
Number of prior anticancer drug therapy lines (n%)			
1	22 (33.3)	19 (31.7)	34 (34.0)
2	13 (19.7)	12 (20.0)	21 (21.0)
3	2 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.0)
Prior anticancer radiotherapy			
n (%)	29 (43.9)	33 (55.0)	49 (49.0)
Prior anticancer surgery			
n (%)	20 (30.3)	26 (43.3)	31 (31.0)

Source: Section 2.7.3, Table 9.
L+=liquid biopsy positive, SAF=safety analysis set, T+=tissue biopsy positive.
Two patients were enrolled with 3 prior lines of therapy and are listed as protocol deviations.

最も頻度が高かった抗悪性腫瘍薬は、殺細胞製剤（47.0%の患者）又は免疫チェックポイント阻害剤（21.0%の患者）であり、根治（1.0%）又は緩和目的（56.0%）で使用された（前治療薬の有効性は表 10 及び CTD 2.7.3、2.1.3.2.2 項参照）。L+と T+集団の前治療に意義のある違いはなかった。

全体的なテポチニブ投与期間の平均は 7.846 ヵ月（SD 6.4694）だった（CTD 2.7.3、2.1.3.3 項参照）。患者のほとんど（74.7%）では減量しなかった。

人口統計学的及びベースライン特性に関する詳細は、CTD 2.7.3、2.1.3 項を参照。

4.2.2 NIS MS200095-0015 試験

NIS MS200095-0015 試験と pivotal 試験である VISION 試験における主な対象集団特性のほとんどは一致しており、前者を後者の参考とすることを支持している（VISION 試験と NIS 試験患者の特性を並べて提示する。CTD 2.7.3、表 27 を参照）。主な相違点は、VISION 試験と異なり、NIS 試験では ECOG パフォーマンスステータス（PS）>1、EGFR 又は ALK 変異を有する、あるいは肝機能、腎機能又は心機能が不十分な患者も対象とした。

NIS MS200095-0015 試験では、患者の年齢中央値は 75.5 歳、30 名中 20 名が女性であり、患者の大多数が白人だった。組織型は腺癌が最も多く、患者の大部分（29 名）は NSCLC の初回診断時に遠隔転移を有していた。コホートの半数が NSCLC の初回診断時に合併症を有しており、主な合併症は、慢性閉塞性肺疾患、糖尿病及び心筋梗塞だった。

進行 NSCLC 患者には、実臨床で予想される標準治療及び新規治療が施行された。NIS 集団には、MET/HGF 阻害剤、IO 単剤療法、IO 併用療法（ペムブロリズマブと化学療法）又は化学療法のみが一次、二次及び三次治療として施行された。

詳細は CTD 2.7.3、3.2 項及び CTD 2.7.3、7.2 項を参照。

4.3 有効性の結果

4.3.1 VISION 試験

本項では、VISION 試験で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者から得られた有効性の結果を要約する。テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対して実質的、かつ持続した臨床効果を示した。有効性解析では、臨床的に意義のある奏効率と深く、かつ持続的な（1 年以上持続）効果並びに早期での効果発現の根拠が得られ、高い医療ニーズを有する患者集団に対する既存療法よりも臨床的に意義のある改善が得られた。担当医判定の結果は独立評価を支持するものであり、L+と T+集団での結果は一貫していた。テポチニブの有効性は治療ライン間、並びに日本人と非日本人集団の間でも示された。また、PRO の結果はツールを問わず一貫していた。

4.3.1.1 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目

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 6 に要約する。

表 6 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/ 66 patients	19.1 [12.3, 26.8] 24 patients with event/ 60 patients	19.1 [12.3, 26.8] 38 patients with event/ 99 patients

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+= 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.
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 6）。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 6 及び図 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（治療ライン別の swimmer 及び spider plots から読み取れる）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）。

ほとんどの患者でみられた腫瘍縮小を waterfall plot に示す（図 2 及び CTD 2.7.3、2.1.5.2.3 項参照）。

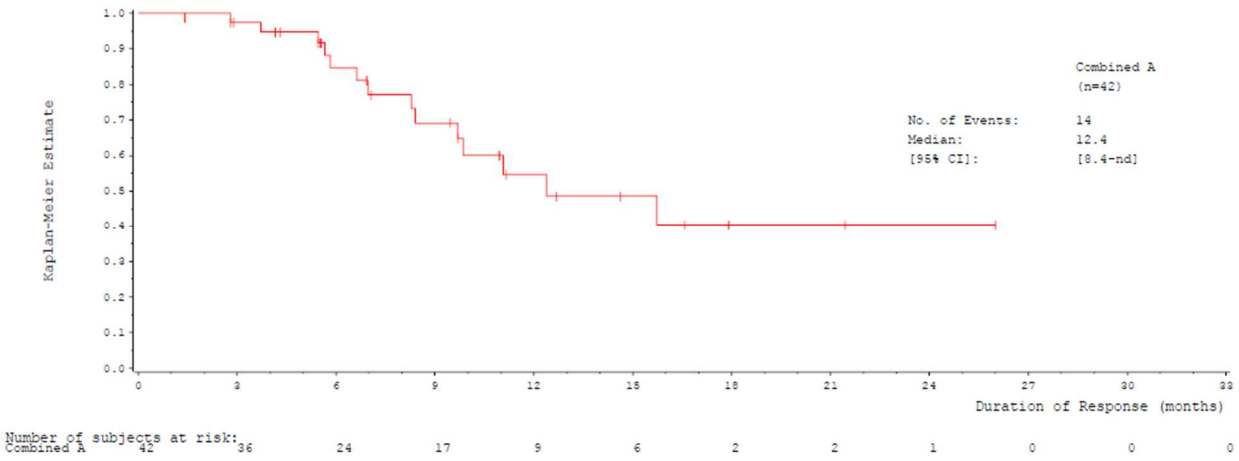
PFS 中央値（mPFS）は 9.5 ヵ月［95% CI : 6.8－11.2］及び OS 中央値（mOS）は 19.1 ヵ月（95% CI : 12.3－26.8）であり、テポチニブの臨床的に意義のある持続した効果を裏付けている（表 6、図 3 及び図 4）。

L+と T+集団の ORR、DOR、PFS 及び OS は一貫していた（CTD2.7.3、2.1.4 項）。

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 が時間の経過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）。

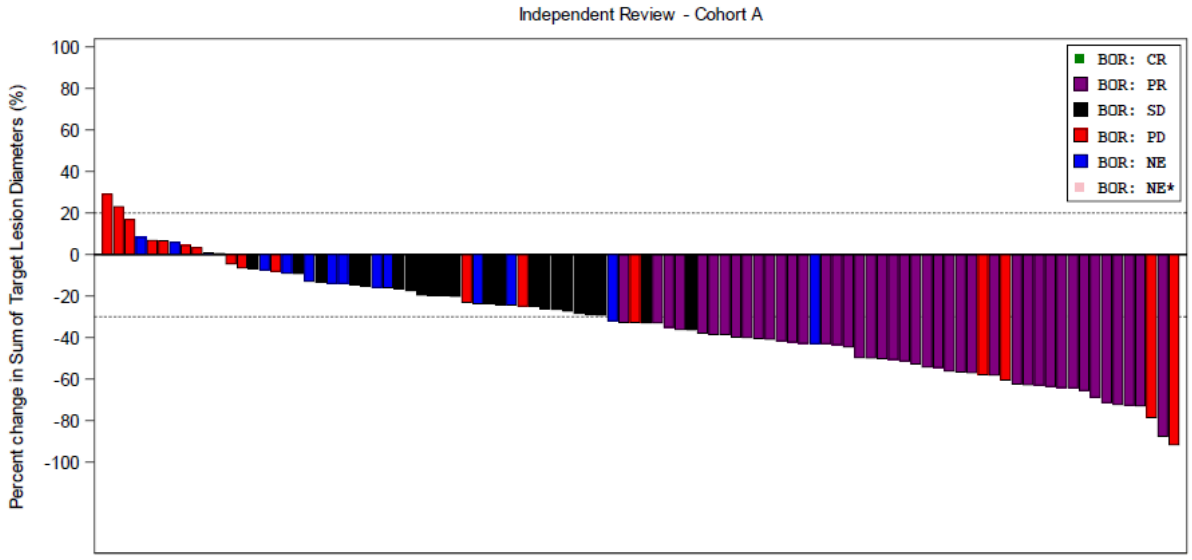
VISION 試験における有効性の詳細は CTD 2.7.3、2.1.4 項参照。

図 1 L+及び／又は T+集団（N=99）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: Section 2.7.3, Figure 5.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, nd=not determined, T+= tissue biopsy positive.

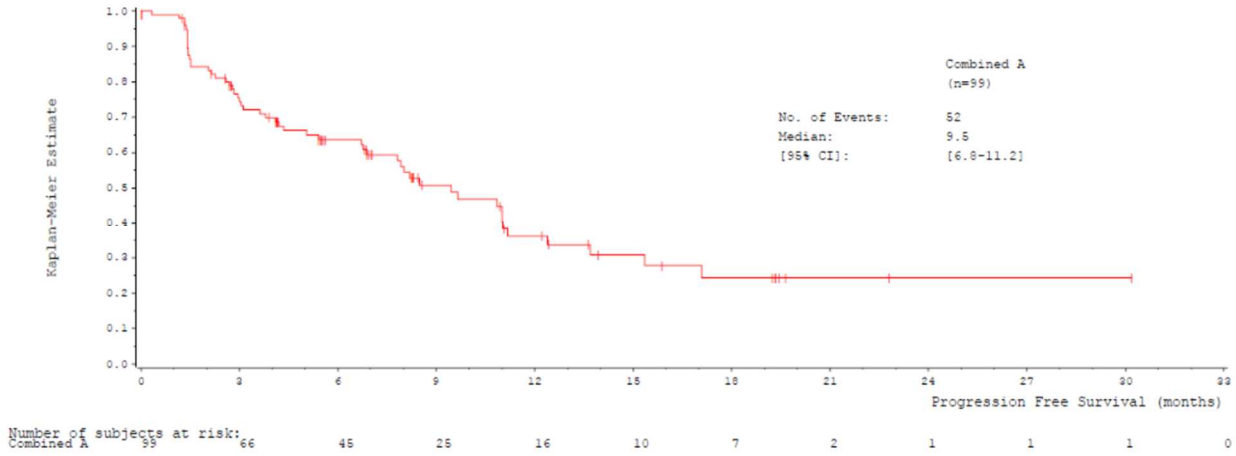
図 2 ベースライン評価とポストベースライン評価後の最長径の和、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: VISION CSR, Figure 15.2.1.14as.

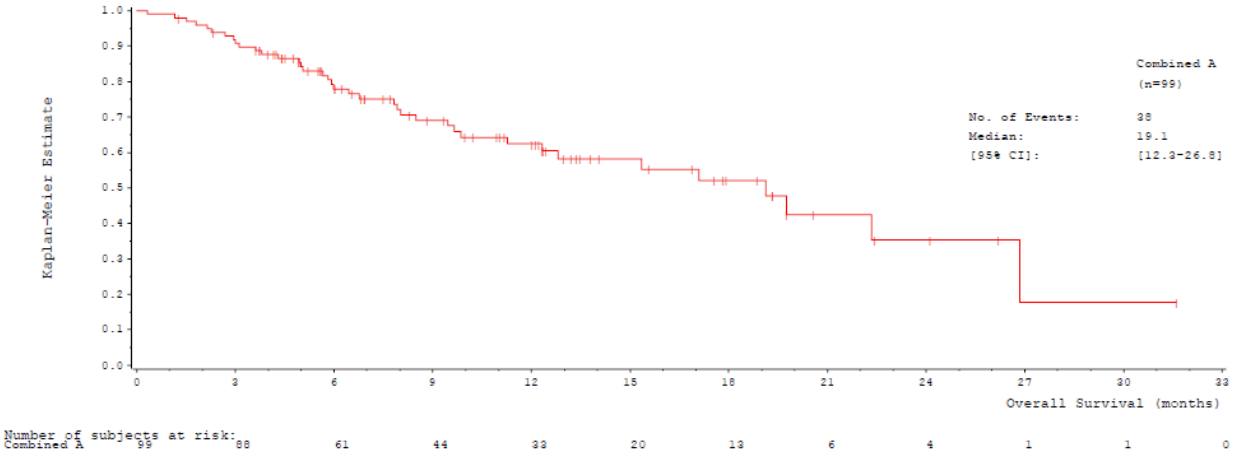
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, NE=not estimable, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease.
3 patients excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.

図 3 L+及び／又は T+集団（N=99）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: Section 2.7.3, Figure 6.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.

図 4 L+及び／又は T+集団（N=99）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: Section 2.7.3, Figure 9.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.

4.3.1.2 サブ解析集団での有効性

4.3.1.2.1 日本人集団

VISION 試験の日本人集団（n＝15、ITT の 15.2%）では、高く、臨床的に意義のあるテポチニブの効果がみられた。日本人集団は日本から登録された患者と定義し、非日本人集団は国外から登録された患者と定義した。

ORR は、日本人と非日本人集団で一貫していた（表 7）。データカットオフ時点でほとんどの日本人患者における効果が持続していたことから、日本人集団における DOR 中央値は not estimable（ne）だった。日本人集団における深く、持続的な効果がみられ（表 7、図 5 及び図 6）、これらの知見は日本人と非日本人集団で一貫した PFS により補完されていた（表 7 及び図 7）。OS の Kaplan-Meier 曲線も日本人及び非日本人集団で一貫していた（表 7 及び図 8）。

詳細は CTD 2.7.3, 2.1.5.1 項参照。

表 7 日本人と非日本人集団における ORR、BOR、mDOR（独立評価）、mPFS（独立評価）及び mOS – VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）

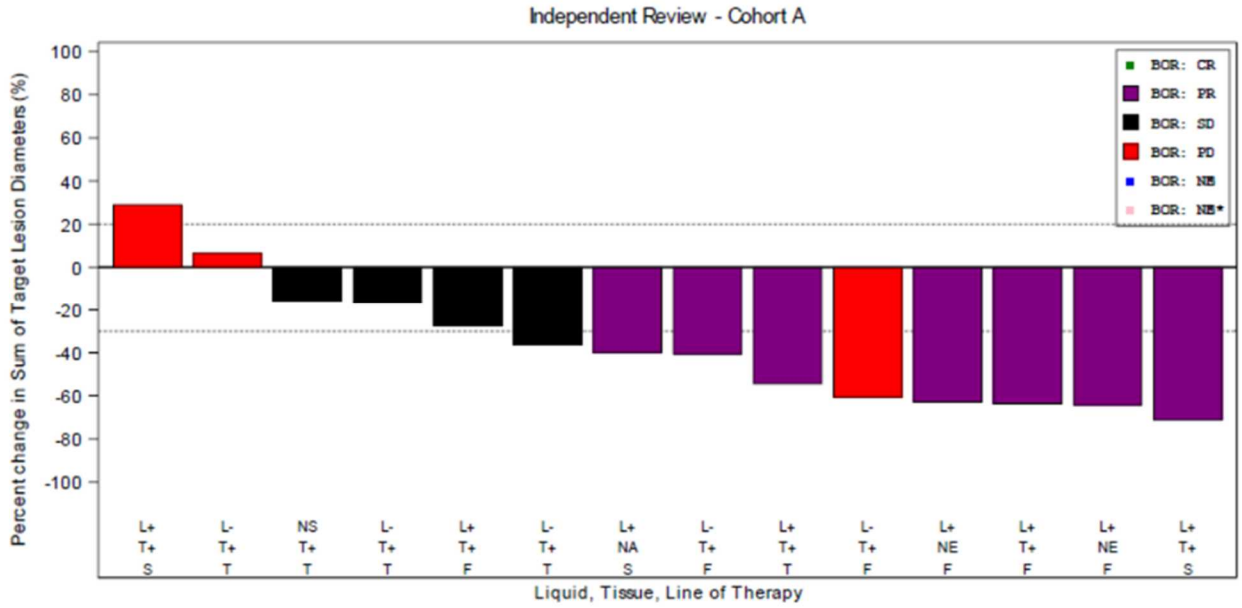
	L+ N=66	**T+ N=60**	**Combined (L+ and/or T+) N=99**
Japanese patients (n=15)	n=8	n=12	n=15
ORR [a] n (%) [95% CI]	6 (75.0) [34.9, 96.8]	4 (33.3) [9.9, 65.1]	7 (46.7) [21.3, 73.4]
Best Overall Response, n (%)			
Complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response	6 (75.0)	4 (33.3)	7 (46.7)
Stable disease	1 (12.5)	4 (33.3)	4 (26.7)
Progressive disease	1 (12.5)	3 (25.0)	3 (20.0)
Not evaluable	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (6.7)
mDOR, months [95% CI] [b]	ne [9.7, ne]	ne [9.7, ne]	ne [9.7, ne]
mPFS [c], months [95% CI] [b] n1/n2	ne [1.4, ne] 2/8	11.0 [1.3, ne] 6/12	ne [1.4, ne] 6/15
mOS time [d], months [e] [95% CI] [b] n1/n2 [f]	19.1 [11.3, ne] 2 patients with event/ 8 patients	12.3 [5.0, ne] 6 patients with event/ 12 patients	19.1 [7.9, ne] 6 patients with event/ 15 patients
Non Japanese patients (n=84)	n=58	n=48	n=84
ORR [a] n (%)	24 (41.4)	22 (45.8)	35 (41.7)

[95% CI]	[28.6, 55.1]	[31.4, 60.8]	[31.0, 52.9]
Best Overall Response, n (%)			
Complete response	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Partial response	24 (41.4)	22 (45.8)	35 (41.7)
Stable disease	12 (20.7)	11 (22.9)	19 (22.6)
Progressive disease	10 (17.2)	8 (16.7)	14 (16.7)
Not evaluable	12 (20.7)	7 (14.6)	16 (19.0)
mDOR, months [95% CI] [b]	12.4 [8.3, ne]	12.4 [7.0, ne]	12.4 [7.0, ne]
mPFS [c], months [95% CI] [b] n1/n2	8.0 [4.2, 11.0] 34/58	11.0 [5.4, 17.1] 24/48	8.5 [5.4, 11.0] 46/84
mOS time [d], months [e] [95% CI] [b] n1/n2 [f]	22.3 [8.5, ne] 22 patients with event/ 58 patients	19.7 [12.8, ne] 18 patients with event/ 48 patients	19.7 [9.9, ne] 32 patients with event/ 84 patients

Source: Section 2.7.3, Tables 16, 17, 18, and 19; Tables 15.2.1.1cs and 15.2.1.1ds.
BOR=Best overall response, CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, mDOR=median duration of response, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, ne=not estimable, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.

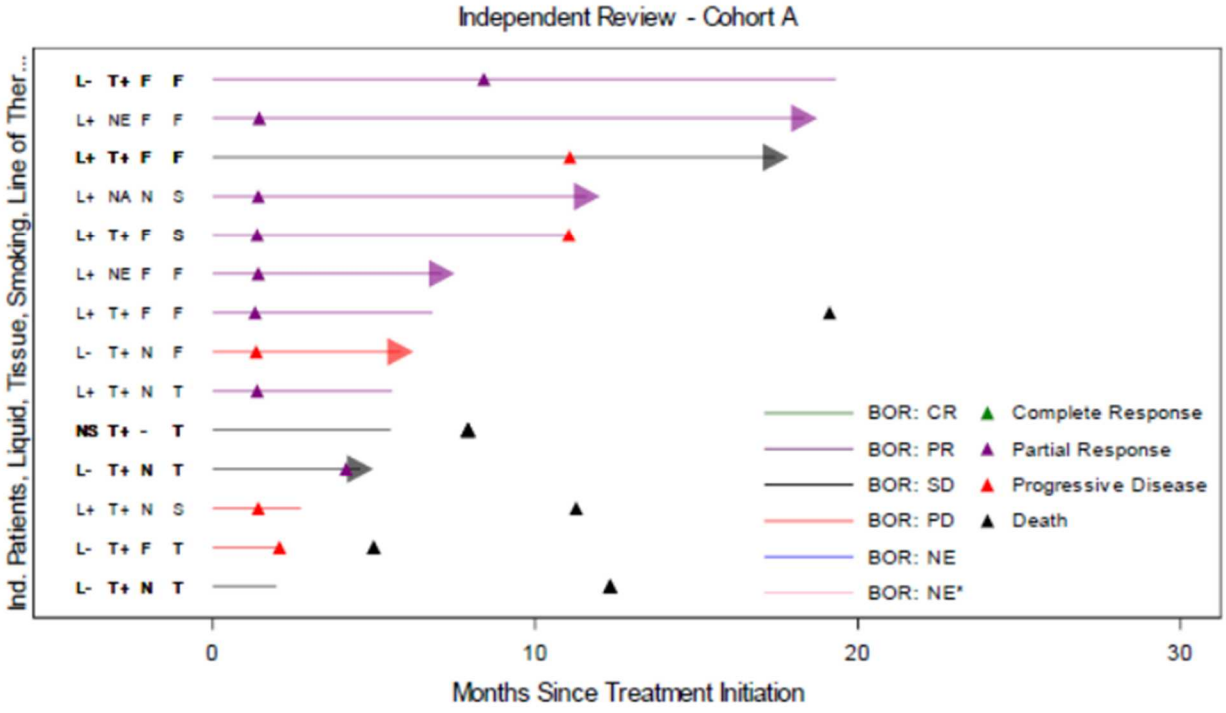
a Confirmed complete response/partial response. OR evaluated by the IRC was the primary endpoint.
b 95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
d An OS event is death. Patients without an event are censored.
e Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.
f n1/n2=patients with event/Japanese or non-Japanese patients.

図 5 ベースライン評価とポストベースライン評価後の最長径の和、日本人患者のみ、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



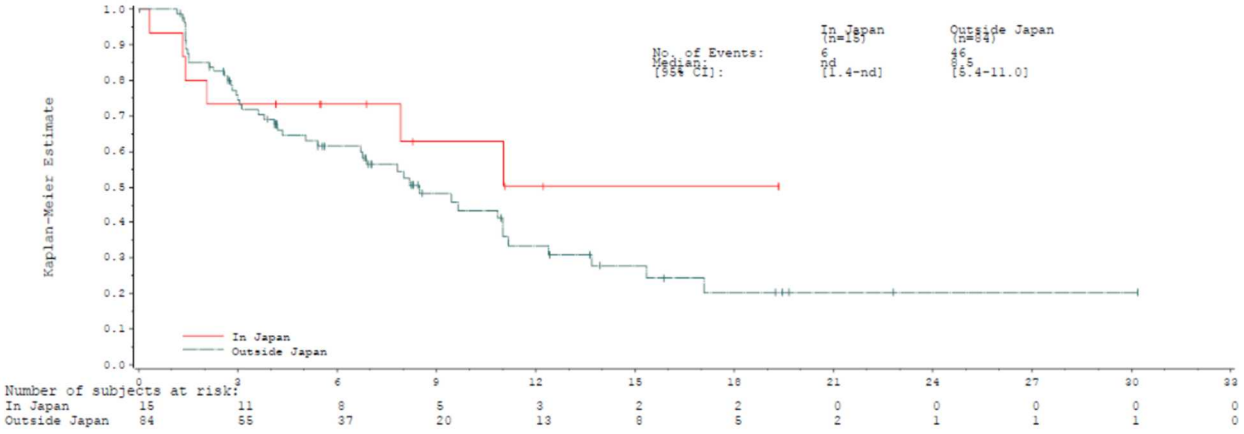
Source: Section 2.7.3, Figure 19.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, NE=not evaluable, NA=not analyzed, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive.
One patient was excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
Line of Therapy: F=First, S=Second, T=Third or later.

図 6 患者毎の治療期間、奏効までの期間及び奏効期間、日本人患者のみ、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT （20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



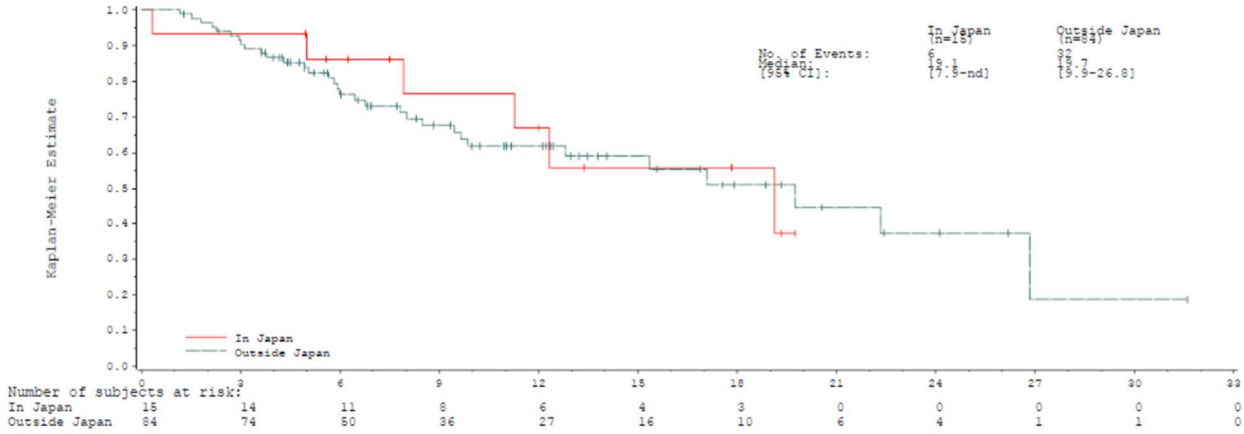
Source: Section 2.7.3, Figure 20.
BOR=best overall response , CR=complete response, F=former smoker, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, NE=not estimable, N=never smoked, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive.
Line of Therapy: F=First, S=Second, T=Third or later.
Patients with an arrow are still on treatment.

図 7 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人及び非日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: Section 2.7.3, Figure 21.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, nd=not determined, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.

図 8 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人及び非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、コホート A – ITT（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者）



Source: Section 2.7.3, Figure 24.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, nd=not determined, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.

4.3.1.2.2 治療ライン

VISION 試験の治療ライン別解析からもテポチニブの臨床的有用性がみられた。転移病変に対して未治療及び既治療の患者において有効性結果が一貫していたことは、*MET*ex14 が NSCLC の oncogenic

driver であることの科学的な証明であり、試験全体集団で観察された有効性結果の頑健性を証明するものであった（oncogenic driver の詳細は 1.3.1 項及び 1.3.4 項参照）。

L+及び／又は T+集団における ORR は治療ライン間で一貫していた（表 8）。L+及び／又は T+集団での治療ライン毎の ORR はその数値が異なっていたものの、L+及び／又は T+集団の CI は重なっていた。これらの集団では、治療ライン毎に分別したため、サンプル数が限られていたことを考慮する必要がある。

DOR 中央値、mPFS 及び mOS は治療ライン間で一貫していた。一次治療の mDOR は推測できなかった（表 8）。腫瘍縮小効果は治療ライン間で一貫していた（CTD 2.7.3、図 27～29）。ほとんどの奏効は初回投与後 2～3 ヵ月以内にみられ、深く、持続的な効果が治療ラインを問わずにみられた（CTD 2.7.3、2.1.5.2.3 項参照）。

詳細は CTD 2.7.3、2.1.5.2 項参照。

表 8　治療ライン毎の ORR、mDOR、mPFS（独立評価）及び mOS、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
First line			
ORR [a] n (%) [95% CI]	13/29 (44.8) [26.4, 64.3]	9/27 (33.3) [16.5, 54.0]	17/43 (39.5) [25.0, 55.6]
mDOR, months [95% CI] [b]	ne [5.8, ne]	ne [3.7, ne]	ne [5.7, ne]
mPFS [c], months [95% CI] [b] n1/n2	8.0 [3.1, ne] 16/29	10.8 [4.2, ne] 14/27	8.0 [3.8, 15.3] 25/43
mOS [d, e], months [95% CI] [b] n1/n2	19.1 [7.8, ne] 11/29	19.1 [9.9, ne] 9/27	19.1 [8.5, ne] 16/43
Second line or later overall population			
ORR [a] n (%) [95% CI]	17/37 (45.9) [29.5, 63.1]	17/33 (51.5) [33.5, 69.2]	25/56 (44.6) [31.3, 58.5]
mDOR, months [95% CI] [b]	12.4 [8.4, ne]	12.4 [7.0, ne]	12.4 [8.4, ne]
mPFS [c], months [95% CI] [b] n1/n2	11.0 [3.6, 12.4] 20/37	11.0 [7.9, 17.1] 16/33	11.0 [6.9, 12.4] 27/56
mOS [d, e], months [95% CI] [b] n1/n2	22.3 [11.3, ne] 13/37	17.1 [7.9, 26.8] 15/33	19.7 [11.3, 26.8] 22/56

Source: Section 2.7.3, Tables 21, 22, 23, and 24.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, mDOR=median duration of response, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, n1/n2=patients with event/patients within line of therapy, ne=not estimable, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.

a Confirmed complete response/partial response. ORR evaluated by the IRC was the primary endpoint.
b 95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
c A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
d Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.
e An OS event is death. Patients without an event are censored.

4.3.1.2.3 その他の部分集団

L+及び／又は T+集団のすべてのサブ解析集団で一貫した奏効がみられた : 年齢（65 歳未満又は 65 歳以上）; 性別（男性又は女性）; 人種（白人又はアジア人を含むそれ以外）; 地域（北米、欧州、アジア）; ECOG PS（0 又は 1）; ベースライン時の脳転移の有無（独立評価、転移あり又は転移なし）; 組織型分類（腺癌、扁平上皮癌又はその他）; 試験参加時の病期（III 又は IV）; 初回診断時からテポチニブ初回投与までの期間（6 ヵ月未満又は 6 ヵ月以上）; 喫煙歴（喫煙者［喫煙歴のある非喫煙者、断続的な喫煙者、常用者］又は非喫煙者［喫煙歴なし］）。あるサブ解析集団では数値上のわずかな差がみられたものの、臨床的に意義がない、又は限られた患者数によるばらつきと判断した。結果は、L+と T+集団で一貫していた（CTD 2.7.3、2.1.5.3 項参照）。

4.3.2 NIS MS200095-0015 試験

米国の非介入コホート試験から得られた、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する効果及び DOR は、治療ラインを問わず不十分であり、医療ニーズの高いこのような肺癌患者層における既存療法の臨床的ベネフィットは限定的だった（表 9）。実臨床の治療実態は一貫性がなく、介入試験の設定で行う臨床試験とは一般的に観察されるものが異なる。この研究から得られた所見は、地域特有的に提供されるリアルワールド治療を反映していると考えられ、*MET*ex14 スキッピングを有する進行 NSCLC 患者における一次治療及びその後の治療に新たな選択肢が必要であることを支持していた。

表 9 NIS 試験の *MET*ex14 患者における進行に基づく治療ライン別の有効性

Line of Therapy	Description	All anti-cancer treatments	No MET/HGF inhibitors within the line
1L	N (%)	27 (100%)	24 (100%)
	Tumor Response Rate (CR + PR), n (%)	**9 (33.3%)**	**8 (33.3%)**
	mDOR, mo [95% CI]	9.2 [ne, ne]	6.8 [2.1, 10.3]
	mPFS, mo [95% CI]	4.99 [1.4, 7.4]	4.48 [1.4, 7.4]
	mOS, mo [95% CI]	20.63 [7.3, 27.1]	14.88 [5.1, 27.1]
2L	N (%)	16 (100%)	12 (100%)
	Tumor Response Rate (CR + PR), n (%)	**4 (25.0%)**	**3 (25.0%)**
	mDOR, mo [95% CI]	5.6 [4.1, 13.1]	6.9 [4.3, 13.1]
	mPFS, mo [95% CI]	4.83 [1.9, 15.9]	4.73 [1.3, 15.9]
	mOS, mo [95% CI]	18.96 [4.8, 77.6]	Not available

Line of Therapy	Description	All anti-cancer treatments	No MET/HGF inhibitors within the line
3L	N (%)	10 (100%)	6 (100%)
	Tumor Response Rate (CR + PR), n (%)	**1 (10.0%)**	**1 (16.7%)**
	mDOR, mo [95% CI]	28.6 [ne, ne]	28.6 [ne, ne]
	mPFS, mo [95% CI]	3.58 [0.0, 35.9]	3.58 [0.0, 35.9]
	mOS, mo [95% CI]	9.72 [0.3, 73.0]	Not available

Source: Section 2.7.3, Table 28 and 30.
1L=first line, 2L=second line, 3L=third line, CI=confidence interval, CR=complete response, HGF= hepatocyte growth factor, mDOR=median duration of response, MET=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*MET* exon 14, mo=months, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, ne=not estimable, NSCLC=non-small cell lung cancer, PR=partial response.
Patients in the NIS were followed over time from their advanced cancer diagnosis and described when receiving first, second, and third line therapy, and thus the same patients were followed across lines of therapy.

4.4 試験間の比較

テポチニブの臨床効果をより実証するため、VISION 試験の有効性結果をリアルワールドエビデンス及びその他の利用可能な治療法に対する公表された臨床根拠に基づいて検討した。

この目的のため、以下の 3 つのアプローチを用いた：

- VISION 試験内でのテポチニブ初回投与前データと投与後データの比較
- MS200095-0015 試験からの非介入試験データ
- NSCLC-*MET*ex14 の利用可能な治療に関する公表された根拠

これらの間接的な比較（ORR、DOR、PFS 及び OS に基づく）の結果は、いずれも *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者におけるテポチニブ投与による臨床的有用性を示唆していた（表 10、CTD 2.7.3、3 項参照）。

表 10 *MET*ex14 スッキピング変異を有する NSCLC 患者に対するリアルワールドデータ及び公表されているエビデンスを参照とした際の Pivotal 試験である VISION 試験の有効性

Population/line of therapy	VISION study cohort A, tepotinib therapy[a], combined set	VISION study before tepotinib therapy, prior anticancer drug therapies, combined set[b]	[redacted]	[redacted]	No MET inhibitor, (Awad, 2019)	No MET inhibitor (Wolf, 2018)	Anti-PD-1/ PD-L1 directed ICI (Sabari, 2018)	IMMUNO-TARGET registry data (anticancer therapies) (Mazieres, 2019)
Overall population								
ORR, n/N (%)	42/99 (42.4%) [32.5, 52.8]	11/57(19.3%)[d]	[redacted]	[redacted]	Not available	Not available	17% [6%, 36%]	Not available
mDOR, mo	12.4 [8.4, ne]	3.0 (min 1, max 9)[d]	[redacted]	[redacted]	Not available	Not available	Not available	Not available
mPFS, mo	9.5 [6.8, 11.2]	3.0 (min 0, max 16)[d]	[redacted]	[redacted]	Not available	Not available	1.9 [1.7, 2.7]	3.4 [1.7, 6.2] for MET
mOS, mo	19.1 [12.3, 26.8]	Not available	[redacted]	[redacted]	8.1 [5.3, ne]	10.9 [7.4, 16.9]	Not available	18.4 [7.0, ne] for MET
First line					Not available	Not available	Not available	Not available
ORR, n/N (%)	17/43 (39.5%) [25.0, 55.6]	15/57 (26.3%)	[redacted]	[redacted]				
mDOR, mo	ne [5.7, ne]	5.0 (min 1, max 13)	[redacted]	[redacted]				
mPFS, mo	8.0 [3.8, 15.3]	3 (mix 0, max 17)	[redacted]	[redacted]				
mOS , mo	19.1 [8.5, ne]	Not available	[redacted]	[redacted]				

Population/line of therapy	VISION study cohort A, tepotinib therapy[a], combined set	VISION study before tepotinib therapy, prior anticancer drug therapies, combined set[b]	[redacted]	[redacted]	No MET inhibitor, (Awad, 2019)	No MET inhibitor (Wolf, 2018)	Anti-PD-1/ PD-L1 directed ICI (Sabari, 2018)	IMMUNO-TARGET registry data (anticancer therapies) (Mazieres, 2019)
Second line[e]					Not available	Not available	Not available	Not available
ORR, n/N (%)	5/ 56 (44.6) [31.3, 58.5]	3/23 (13.0%)	[redacted]	[redacted]				
mDOR, mo	12.4 [8.4, ne]	3.0 (min 3, max 9)	[redacted]	[redacted]				
mPFS, mo	11.0 [6.9, 12.4]	3.0 (min 0, max 12)	[redacted]	[redacted]				
mOS, mo	19.7 [11.3, 26.8]	Not available	[redacted]	[redacted]				
Third line of therapy[f]		Not available			Not available	Not available	Not available	Not available
ORR, n/N (%)	9/23 (39.1%) [19.7, 61.5]		[redacted]	[redacted]				
mDOR, mo	9.9 [8.3, ne]		[redacted]	[redacted]				
mPFS, mo	11.0 [2.8, 17.1]		[redacted]	[redacted]				
mOS, mo	12.8 [5.9, ne]		[redacted]	[redacted]				

Source: Section 2.7.3, Table 33; Awad, 2019; Wolf, 2018; Sabari, 2018; Mazieres, 2019.
95% CIs are provided when reported in sources.
ICI=anti-PD-1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors, [redacted] MET=mesenchymal-epithelial transition factor, METex14=MET exon 14, mDOR=median duration of response, mo=months, mOS=median overall survival, mPFS=median progression-free survival, ne=not estimable, NIS=non-interventional study, NSCLC=non-small cell lung cancer, ORR=objective response rate, PD-1=programmed cell death protein 1, PD-L1=programmed cell death-ligand 1.

a The VISION data are reported for the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

b [redacted]

c [redacted]

d [redacted]

e Second or later line of therapy in the pivotal VISION study.

f Third or later line of therapy in the pivotal VISION study.

VISION 試験内の結果

リアルワールドエビデンス（下記 NIS MS200095-0015 試験）以外に VISION 試験中にテポチニブ治療から得られた OR、DOR 及び PFS に対して VISION 試験参加前直近の抗悪性腫瘍療法による OR、DOR 及び PFS も参照した。この解析には、同じ患者集団からのデータを使用したが、前治療歴がなく、参照できる ORR がない一次治療患者は解析から除外した。テポチニブ治療では、試験参加前直近の治療と比較して ORR 及び mDOR の改善がみられ、テポチニブ治療の mPFS では、試験参加前直近の治療の 2 倍を超える改善がみられた（表 10）。これらの結果は、*MET*ex14 NSCLC 患者に対するテポチニブの高い有効性を示し、また、既存療法の臨床的有用性に限界があることを示している。

NIS MS200095-0015 の有効性を参照した際の VISION 試験の有効性

VISION 試験の有効性結果は、[redacted]有効性を参照とした際も、[redacted]を示した（表 10）。VISION 試験の ORR は、[redacted]

NIS 試験と VISION 試験[redacted]（NCCN ガイドライン, 2019）。NIS 試験[redacted]

利用可能なその他の治療に関する公表された根拠を参照とした際の VISION 試験の有効性

現在、*MET*ex14 NSCLC を特異的に標的とした既承認療法はなく、患者は一般的に、NSCLC に対する既存治療薬（抗 programmed cell death protein 1, PD-1/ programmed cell death-ligand 1, PD-L1 標的免疫チェックポイント阻害薬及び化学療法など）や開発中の治験薬により治療されている。VISION 試験内の比較や NIS MS200095-0015 試験との比較と同様に、*MET*ex14 変異陽性 NSCLC に対する現在利用可能な治療法に関して公表されている限られたエビデンスに基づくと、テポチニブは 2 倍を超える ORR 及び mPFS を示し、mOS もより高かった（表 10）。

4.5 臨床的有効性に関する結論

テポチニブは 500 mg 1 日 1 回投与され、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC において実質的かつ持続的な臨床効果を示した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた患者集団に基づく有効性解析では、臨床的に意義のある奏効率、深く持続的、かつ迅速な奏効発現に対する強いエビデンスが得られた。高い医療ニーズを有する本対象集団に対して利用可能な既存療法と比べた際は、ORR、DOR 及び PFS に臨床的に意義のある改善が認められた。VISION 試験の有効性データを実際のエビデンス及びその他の既存療法に関する公表されている根拠と比較した際は、臨床的有用性がさらに裏付けられた。L+と T+集団の結果は一貫しており、治療ラインを通じて同様の高い持続的な有効性がみられ、また、日本人患者に対しても強い臨床的有用性が示された。

詳細としては：

- *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して、テポチニブは高く、臨床的に意義のある奏効率（ORR＝42.4%［95% CI：32.5－52.8］）を示した。
- 奏効は深く、持続的（1 年を超える）であり、多くの場合治療開始後 2 ヵ月以内という短期間で観察されている。
- Kaplan-Meier 推定では、mDOR が 12.4 ヵ月（95% CI：8.4－ne）であり、テポチニブの臨床的有用性を強力に支持した。
- テポチニブの高い有効性は、臨床的に意義のある PFS 及び OS の解析からもみられた。
- 様々な PRO ツール間で一貫した結果が得られ、健康関連 QoL が施行期間中一定の結果を示した時間を問わず安定していた。また、EORTC QLQ-LC13 の咳嗽スケールでは改善がみられた。
- 組織生検（T+）又は血液生検（L+）で陽性と判定された患者の有効性に意味のある差はなく、テポチニブの有用性が得られる標的患者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。
- 非日本人集団と比べて、本試験に登録された日本人集団でも高い有効性及び持続性がみられた。
- 結果は未治療患者と既治療患者で一致しており、経時的に持続したことから、*MET*ex14 スキッピング変異が NSCLC の oncogenic driver であるという科学的概念が裏付けられた（oncogenic driver に関しては 1.3.1 項及び 1.3.4 項）。
- 年齢、性別、人種、組織学的分類、試験登録時の臨床病期、診断から初回投与までの期間、喫煙状況など、解析したその他のすべてのサブ解析集団で一貫した有用性が認められた。
- VISION 試験から得られた *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対するテポチニブの臨床的有用性は、その他の既存療法に関する実際のエビデンス及び公表された根拠との検討により、さらに裏付けられた。
- VISION 試験内では、テポチニブ投与による ORR、mDOR 及び PFS が 2 倍を超えて増加し、VISION 試験全体集団における臨床的有用性を裏付けていた。

- テポチニブは高い臨床的有用性を示し、NIS 試験の転帰と比較した場合、ORR 及び DOR においては特に高い臨床的有用性を示したことから、両評価項目における差は臨床的に意義があると考えられた。
- VISION 試験データを対象集団において公表された根拠に基づいて解析した結果、ORR、PFS 及び OS は、抗 PD-1/PD-L1 標的免疫チェックポイント阻害剤を含む他の既存療法よりもテポチニブの方が高かった。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性解析計画書

本申請における安全性解析には、Pivotal 試験である VISION 試験コホート A の患者のデータを主に用いている。本集団は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者に対して、テポチニブの推奨用量である 500 mg 1 日 1 回投与で治療された申請した適応症における代表的な集団である。本試験は現在進行中であり、本申請に含まれている安全性データは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のカットオフ日までに投与を受けた VISION 試験コホート A 患者 130 名から得られたものである（VISION 試験のデザインの詳細については、4.1.1 項に記載）。

テポチニブの安全性プロファイルをさらに明らかにするため、以下の試験において、単剤療法の推奨用量である 500 mg の 1 日 1 回投与を受けた患者 314 名から得た安全性データを統合した。

- 進行中の Pivotal 試験である VISION 試験において、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで投与を受けたすべての患者［コホート A（130 名）及びコホート B（15 名）］から得られたデータ
- 進行性固形癌患者を対象とした第 I 相単群試験 2 試験［EMR200095-001 試験（42 名）及び EMR200095-003 試験（6 名）］から得られたデータ
- HCC 患者を対象とした第 Ib/II 相試験 2 試験［EMR200095-004 試験（59 名）及び EMR200095-005 試験（62 名）］から得られたデータ

併合した SAF（POOL コホート）には異なる癌種の患者が含まれるが、より多くの症例を評価し、VISION 試験の結果と比較することで、テポチニブのより包括的な安全性評価が可能となる。また、テポチニブ試験全体の安全性プロファイルは概ね一貫しており、併合された安全性集団は、予定適応症におけるテポチニブ 500 mg 単剤療法の安全性プロファイルの裏付けとなっている。

観察された VISION 試験の安全性プロファイルは POOL コホートのプロファイルによって裏付けられており、POOL コホートにおいて新たな安全性シグナルは認められていない。VISION 試験と POOL コホートの間で認められた差異は、異なる試験間での患者背景の差異によるものと考えられた。すなわち、VISION 試験では NSCLC 患者が対象であるが、POOL コホートでは幅広い固形癌患者、主には HCC 患者が含まれていることによる差異、また疾患の重症度や年齢の相違によるものと考えられた。さらに、VISION 試験では POOL コホートに比べてテポチニブの投与期間が長かったこともその一因と考えられた。

安全性に関連する試験、併合戦略及び安全性解析計画に関する詳細については CTD 2.7.4、1.1 項を参照のこと。

5.2 曝露状況

データカットオフ時点で、VISION 試験コホート A の 130 名にテポチニブが投与された（SAF）。VISION 試験におけるテポチニブの曝露期間の中央値は 18.6 週間（範囲：0～137 週間）であった。曝露期間が 6 ヵ月を超えた患者は 48 名（36.9%）、12 ヵ月を超えた患者は 23 名（17.7%）であった。

VISION 試験コホート A のほとんどの患者（94 名、72.3%）は、用量を減量せずにテポチニブ 500 mg の投与を受けた。36 名（27.7%）では、テポチニブの用量を 300 mg に減量した。このうち 25 名（19.2%）

が 300 mg の投与をさらに 42 日間以上受けることができた。300 mg に減量された 36 名のうち、200 mg への減量が必要であった患者は 8 名であった（減量に関する推奨事項を 3.4 項に示す）。

治験薬の 2 回の投与の間に 2 日以上の間隔が空いた場合を休薬（治験薬の投与中断）と定義した。VISION 試験コホート A において、休薬は 70 名（53.8%）に報告された。休薬の理由は、有害事象（TEAE；30.8%）、服薬忘れ（24.6%）又はその他の理由（16.9%）であった。21 日を超えてテポチニブを休薬した患者は 5 名（3.8%）のみであり、多くの患者が 1～2 日間の休薬であった。

VISION 試験コホート A では、70 名（53.8%）においてテポチニブの投与が中止され、中止理由は、主に疾患進行（29.2%）及び TEAE（12.3%）であった。なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で、60 名（46.2%）がテポチニブの投与を継続している。

曝露量及び患者の内訳に関する詳細については CTD 2.7.4、1.2 項及び 1.3.6 項を参照のこと。

VISION 試験における人口統計学的特性、ベースラインの疾患特性及び患者病歴は、本試験の対象集団、すなわち主に高齢の進行性癌患者で予想されたとおりであった（CTD 2.7.4、1.3 項参照）。

5.3 有害事象

VISION 試験コホート A での推奨用量 500 mg の 1 日 1 回投与では、テポチニブの忍容性は良好であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった（Grade 1 及び 2）。治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った急性呼吸不全の症例が 1 名認められたが、これは間質性肺疾患（ILD）様事象に続発した事象であった。

日本人患者における安全性については、5.7.1 項に記載した。

5.3.1 有害事象の概要

VISION 試験コホート A では、患者の 95.4%で 1 件以上の TEAE が発現し、患者の 50.8%で Grade 3 以上の TEAE が発現し、患者の 46.2%で重篤な TEAE が発現した（表 11）。治験薬との因果関係が否定できない TEAE はほとんどの患者（84.6%）に発現したが、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE の発現頻度はそれぞれ 25.4%及び 11.5%と低かった。

テポチニブの減量又は休薬に至った TEAE のほとんどは、治験薬との因果関係が否定できないと判断された。投与中止に至った TEAE の発現率は 20.8%であった。VISION 試験コホート A で報告された TEAE による死亡 18 名のうち 1 名は担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

表 11 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要

	Tepotinib 500 mg	
	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one TEAE	124 (95.4)	301 (95.9)
TEAE, Grade ≥ 3	66 (50.8)	168 (53.5)
Related TEAE	110 (84.6)	247 (78.7)
Related TEAE, Grade ≥ 3	33 (25.4)	80 (25.5)
TEAE leading to treatment dose reduction	33 (25.4)	57 (18.2)
Related TEAE leading to treatment dose reduction	32 (24.6)	53 (16.9)
TEAE leading to temporary treatment discontinuation	55 (42.3)	108 (34.4)
Related TEAE leading to temporary treatment discontinuation	45 (34.6)	78 (24.8)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	27 (20.8)	67 (21.3)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	11 (8.5)	25 (8.0)
Serious TEAE	60 (46.2)	137 (43.6)
Related serious TEAE	15 (11.5)	30 (9.6)
TEAE leading to death	18 (13.8)	38 (12.1)
Related TEAE leading to death	1 (0.8)	3 (1.0)

Source: Section 2.7.4, Table 12
TEAE=treatment-emergent adverse event.

5.3.2 比較的よく見られる有害事象

高頻度に報告された TEAE の種類は、VISION 試験における原疾患である NSCLC の典型的なもの又はテポチニブの作用機序に関連する可能性のあるもののいずれかであった。

TEAE は以下の器官別大分類（SOC）において最も高頻度に報告された。

- SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（77.7%）：主に含まれる基本語（PT）は、末梢性浮腫（59.2%）、無力症（14.6%）及び疲労（11.5%）
- SOC「胃腸障害」（62.3%）：主に含まれる PT は、下痢（30.8%）、悪心（30.0%）及び便秘（14.6%）
- SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（54.6%）：主に含まれる PT は、呼吸困難（20.8%）、咳嗽（13.8%）、胸水（12.3%）
- SOC「臨床検査」（50.0%）：主に含まれる PT は、血中クレアチニン増加（23.8%）、アミラーゼ増加（11.5%）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加（10.8%）

末梢性浮腫は、VISION 試験コホート A で最も高頻度に報告された TEAE であり、血管及びリンパ内皮組織における MET/HGF の役割と関連している可能性があり、他の MET 阻害剤でも一貫して報告されていることから、潜在的なクラス効果が示唆される（5.6 項）。患者の 20%超で報告されたその他の TEAE は、下痢、悪心、血中クレアチニン増加及び呼吸困難であった。下痢は他の MET 阻害剤

でも報告されている。血中クレアチニン増加はテポチニブが OCT 及び MATE トランスポーター蛋白質の阻害剤で、クレアチニンはそれらの基質であるという事実とおそらく関連している。呼吸困難は原疾患である NSCLC により説明可能であると考えられた。（浮腫、血中クレアチニン増加、下痢及び悪心の詳細は 5.6 項に示す）。

5.3.3 有害事象の重症度及び因果関係

Grade 3 以上の有害事象

VISION 試験コホート A において、Grade 3 以上の TEAE の特徴は、主に軽度から中等度の TEAE が含まれる発現頻度の高かった TEAE の特徴とは異なっていた（CTD 2.7.4、2.1.1.1 項参照）。Grade 3 以上の主な TEAE は、末梢性浮腫を除き、進行性 NSCLC 患者において典型的なものであった。

Grade 3 以上の主な TEAE は、末梢性浮腫 11 名（8.5%）及び胸水 9 名（6.9%）であった。その他の Grade 3 以上の TEAE の発現頻度はすべて 5%未満であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象

VISION 試験コホート A において、高頻度で報告された治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、末梢性浮腫（53.8%）、悪心（23.8%）及び下痢（20.8%）であり、高頻度で報告された TEAE と同様であった（CTD 2.7.4、2.1.1.2 項参照）。これらの治験薬との因果関係が否定できない TEAE のほとんどは軽度から中等度であった（Grade 1 又は 2）。

患者の 25.4%に治験薬との因果関係が否定できない重度（Grade 3 以上）の TEAE が発現し、末梢性浮腫（10 名、7.7%）が最も多かった（表 12）。

表 12 MedDRA 基本語に基づく治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg	
Preferred Term	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Patients with at least one treatment-related TEAE of NCI CTCAE Grade ≥ 3	**33 (25.4)**	**80 (25.5)**
末梢性浮腫	10 (7.7)	17 (5.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (3.1)	7 (2.2)
全身性浮腫	4 (3.1)	4 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	7 (2.2)
アミラーゼ増加	3 (2.3)	5 (1.6)
胸水	3 (2.3)	3 (1.0)
リパーゼ増加	2 (1.5)	11 (3.5)

Source: Refer to 2.7.4. Table 20
TEAE=treatment-emergent adverse event.

5.3.4 死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象

5.3.4.1 死亡

VISION試験コホートAにおいて、死亡（死因は問わない）は41名（31.5%）に認められた（CTD 2.7.4、2.1.2.1 項参照）。主な死因は、疾患進行 29 名（22.3%）であった。9 名は、投与期間中（治験薬最終投与後 30 日以内）に TEAE により死亡した。そのうち 8 名において、TEAE は担当医によりテポチニブとの因果関係がないと判断され、残り 1 名では治験薬との因果関係が否定できないと判断された（急性呼吸不全の詳細は CTD 2.7.4、2.1.2.3 項を参照）。

VISION 試験コホート A において、死亡に至った TEAE は、18 名（13.8%）の患者に認められた（CTD 2.7.4、2.1.2.2 項参照）。死亡に至った主な TEAE は、全身健康状態悪化 4 名、疾患進行 2 名及び死亡 2 名であった（臨床経過については CTD 2.7.4、2.2 項を参照）。併発した肺疾患に関する事象が主な死因であった。1 名が ILD 様事象に続発した治験薬との因果関係が否定できない急性呼吸不全により死亡した（詳細は CTD 2.7.4、2.1.2.3 項参照）。

5.3.4.2 重篤な有害事象

VISION 試験コホート A において、重篤な TEAE は 46.2%の患者に認められた。主な重篤な TEAE は、胸水（7.7%）及び全身健康状態悪化（5.4%）であり、原疾患に典型的なものであった。治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（11.5%）のうち、2%以上の患者に認められたのは全身性浮腫（3.1%）及び末梢性浮腫（2.3%）のみであった（CTD 2.7.4、2.1.3 項参照）。

5.3.4.3 治験薬の投与中止、休薬、減量に至った有害事象

VISION 試験コホート A では、治験薬の投与中止に至った TEAE は 27 名（20.8%）の患者に認められた（CTD 2.7.4、2.1.4.1 項参照）。2%以上の患者に発現した治験薬の投与中止に至った TEAE は、末梢性浮腫（3.8%）及び性器浮腫（2.3%）のみであった。これらの事象のほとんどは担当医によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。4 名は、呼吸器系の有害事象のために投与を中止した。事象は、急性呼吸不全（ILD 様事象を続発した致死的事象）及び呼吸困難、（いずれも同一患者に報告された）、間質性肺疾患、肺障害及び肺臓炎であった。いずれの事象も担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

VISION 試験コホート A では、治験薬の休薬に至った TEAE は 55 名（42.3%）の患者に認められた。治験薬の休薬に至った主な TEAE は、末梢性浮腫 19 名（14.6%）であった。その他の治験薬の休薬に至った TEAE の発現頻度はいずれも 5%未満であった（CTD 2.7.4、2.1.4.2 項参照）。末梢性浮腫の事象の大部分（19 名中 17 名）は担当医によって治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

VISION 試験コホート A では、治験薬の減量に至った TEAE は 33 名（25.4%）の患者に認められた。主な減量理由は、末梢性浮腫（13.1%）、浮腫（2.3%）及び血中クレアチニン増加（2.3%）であった（CTD 2.7.4、2.1.4.3 項参照）。いずれも担当医により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

5.4 臨床検査値の評価

実施中の安全性モニタリングの一環として、すべての臨床検査値を評価した。臨床検査値の変化は、担当医が報告した TEAE と併せて評価した。

5.4.1 血液学検査

VISION 試験コホート A において、血液学検査値に臨床的に意味のある傾向は認められなかった（CTD 2.7.4、3.1 項参照）。投与期間中に認められた発現率が 5%以上であった Grade 3 以上の血液学的検査値異常は、リンパ球数減少のみであった。リンパ球数減少の変化を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のリンパ球減少の TEAE は報告されなかった。このようなリンパ球数の減少は前治療歴を有する進行性固形癌患者において稀ではなく、疾患の進行によって説明できる可能性がある。

5.4.2 生化学検査

VISION 試験コホート A では、テポチニブ投与期間中に認められた生化学的パラメータの変動のほとんどは、正常範囲内であった。臨床的に注目すべき変化は、肝機能検査値の上昇、クレアチニン増加、アルブミン減少、アミラーゼ及びリパーゼ増加であった。これらの臨床検査結果及び関連する有害事象プロファイルを 5.6 項に示す。

肝機能検査

VISION 試験コホート A において、発現率が 5%以上であった Grade 3 以上の肝機能検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加（6.2%）のみであった。GGT が Grade 3 に変化した患者は 1-Grade シフト（ベースライン値 Grade 2 から Grade 3 への変化）のみであった（CTD 2.7.4、3.2.1.1 項参照）。GGT 増加の変動を伴う Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、1.5%の患者で認められた。

ALT 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加はテポチニブの副作用と考えられ、5.6 項で考察する。進行性固形癌患者では、肝酵素の上昇が認められることは稀ではない。

薬剤性肝障害

潜在的な薬剤性肝障害（DILI）/Hy's Law 症例を特定するために、投与期間中の AST 又は ALT、総ビリルビン及びアルカリホスファターゼ（ALP）の臨床検査値の変化について評価した。VISION 試験コホート A では、DILI/Hy's Law の基準に該当した患者はいなかった（CTD 2.7.4、3.2.1.2 項参照）。全体として、DILI の徴候は認められなかった。

クレアチニン

クレアチニン増加はテポチニブの副作用と考えられ、5.6 項で考察する。

アミラーゼ及びリパーゼ

アミラーゼ増加及びリパーゼ増加はテポチニブの副作用と考えられ、5.6 項で考察する。

アルブミン

低アルブミン血症はテポチニブの副作用と考えられ、5.6 項で考察する。

グルコース

VISION 試験コホート A において、投与期間中、Grade 3 以上の低血糖が 1 名（0.8%）、Grade 3 以上の高血糖が 3 名（2.3%）に認められた（CTD 2.7.4、3.2.5 項）。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の低血糖又は高血糖は認められなかった。

電解質

VISION 試験コホート A において、投与期間中に認められた電解質異常のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。5%以上の患者に認められた Grade 3 以上の電解質異常は、ナトリウム低値（7.7%）のみであった（CTD 2.7.4、3.2.6 項参照）。1 名が投与期間中に Grade 4 のカリウム低値を示した。他のすべてのパラメータ（ナトリウム低値、カリウム高値、補正カルシウム低値、補正カルシウム高値及びマグネシウム低値）については、投与期間中に Grade 4 の値を示した患者はいなかった。ナトリウム減少及びカリウム増加の変動を伴う Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、それぞれ 0.8%の患者に認められた。

5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサイン及び身体所見［体重、ボディマス指数；BMI、収縮期及び拡張期血圧］を評価した結果、新たな安全性の所見は認められなかった（CTD 2.7.4、4 項参照）。

全体として、テポチニブが QT 延長リスクと関連しているという根拠は認められなかった（3.3.2 項及び CTD 2.7.4、4.4 項参照）。

テポチニブの試験では、その他に臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。

5.6 副作用とその他の安全性解釈

テポチニブ投与に伴うリスクを特定し、その特徴を明らかにするため、事前に定義した医学的概念に基づいて広範な解析を実施した（定義については CTD 2.7.4、表 2 参照）。本解析では、通常の有害事象の収集及び評価に加え、非臨床の安全性所見、公表文献、疫学データ、テポチニブの作用機序及びクラス効果も考慮した。

5.6.1 副作用

間質性肺疾患（ILD）

ILD は、重症化及び死亡に至る可能性があること、またテポチニブのベネフィット・リスクに対して影響を与える可能性があることから、進行性 NSCLC 患者におけるテポチニブの重要な特定されたリスクであると考えられる。

VISION 試験（進行性 NSCLC 患者におけるテポチニブ単剤療法）では、コホート A の患者 5 名に ILD 又は ILD 様事象が発現し、その内訳は、コホート A では 3.8%（130 名中 5 名）、コホート A 及び B では 3.4%（145 名中 5 名）であった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.1 項参照）。これら 5 名のうち、2 名は ILD、2 名は肺臓炎、1 名は急性呼吸不全と報告された。また 5 名のうち 4 名においては、放射線画像診断の根拠が得られている。この発現率は、NSCLC に対して承認されている他の TKI 又は MET 阻害薬で示されている発現率と同様であった（クリゾチニブ米国添付文書、brigatinib 米国添付文書）。

1 名が ILD 関連事象に続発した急性呼吸不全のため死亡した。当該患者は、呼吸窮迫を呈し、テポチニブを休薬した。なお、酸素投与及び複数の抗生物質による治療が行われたが、ステロイドは投与されなかった（CTD 2.7.4、2.1.2.3 項参照）。当該事象は担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと判断された。ILD 又は ILD 様事象 5 件のうち 3 件は重篤であり、1 件は重度（Grade 3 以上）であった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.1 項参照）。また、担当医により、5 件はいずれも治験薬との因果関係が否定できない事象と考えられた。ILD 発現までの投与期間は、テポチニブの初回投与後 3 週間～4.5 ヵ月であった。5 名の投与期間は 21 日～336 日であった。

NSCLC 及び高齢は ILD の既知のリスク因子である（Skeoch, 2018）。他のリスク因子には、既存の ILD、肺への放射線治療歴、喫煙、男性、タキサン系製剤や免疫チェックポイント阻害剤などの抗癌剤治療歴がある。VISION 試験コホート A の ILD 又は ILD 様事象を発現した 5 名全例がこれらのリスク因子のうち 1 つ以上を有していた（CTD 2.7.4、2.1.5.1.1 項及び CTD 2.7.4、9.1 項参照）。患者はすべて 60 歳以上であり、そのうち 3 名は男性、2 名は元喫煙者であり、2 名は化学療法又は免疫チェックポイント阻害薬による治療歴があった。死亡に至った急性呼吸不全が発現した 1 名は、VISION 試験コホート A 登録前に放射線性肺臓炎の既往があり、ステロイド投与で回復していた。

ILD は、MET 阻害薬を含むいくつかの TKI で報告されている（Skeoch, 2018、クリゾチニブ米国添付文書、brigatinib 米国添付文書、CTD 2.7.4、1.1.1 項参照）。線維症からの組織修復及び保護における MET/HGF の潜在的機序は、筋線維芽細胞の調節である。筋線維芽細胞は、肺線維症において上皮細胞及び内皮細胞の細胞死を誘発する多くのアポトーシス促進因子の主な供給源である。HGF は正常な組織再生を促進し、肺、心臓、腎臓及び肝臓における線維化リモデリングを抑制することが提唱されている（Panganiban, 2011）。

日本人における ILD：VISION 試験には、登録された日本人 18 名（コホート A の 17 名、コホート B の 1 名）中 2 名に ILD 又は ILD 様事象が発現した（CTD 2.7.4、5.3.9.1.1 項参照）。これらは ILD と報告された。このうち、ILD の放射線画像所見が認められたのは 1 名のみであった。1 名は重篤で、両事象は Grade 2 の重症度であった。両名は治験薬を休薬した。いずれの患者も、テポチニブの減薬及びステロイドの投与を実施したが、回復には至らなかった。この 1 名は肺線維症に増悪した（詳細は CTD 2.7.4、5.3.9.1.1 項参照）。なお、ILD は日本人患者でより高頻度に報告されていることが知られている（Azuma, 2007; Camus, 2004; Danson, 2005）。

ILD 及び ILD 様事象のリスクを管理するためのリスク最小化活動を実施している（6.3 項）。
臨床試験全体の ILD に関する詳細については CTD 2.7.4、2.1.5.1.1 項参照のこと。

以下のリスクは、VISION 試験で高頻度に認められたため、テポチニブの副作用と判断した。しかし、これらのリスクはすべて、通常のリスク最小化活動により管理可能であると考えられた（6.3 項）。

浮腫

VISION 試験コホート A において、浮腫は 85 名（65.4%）の患者で高頻度に報告され、主に末梢性浮腫（59.2%）によるものであった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.2 項参照）。
浮腫のほとんどは軽度から中等度（Grade 1～2）であり、非重篤であった。浮腫の 1/4（161 件中 38 件）はテポチニブ投与中に回復した。浮腫による治験薬の休薬が 22 名（16.9%）に、治験薬の減量が 19 名（14.6%）に報告された。いずれも、主に末梢性浮腫によるものであった（末梢性浮腫による治験薬の休薬が 14.6%、治験薬の減量が 13.1%）。投与中止に至った浮腫は 6 名（4.6%）に認められ、そのうち 5 名（3.8%）に末梢性浮腫が認められた（CTD 2.7.4、表 27 及び表 35 参照）。部分集団解析では、高齢患者で浮腫の発現率が数値的に高いことが示された（CTD 2.7.4、5.1.1 項参照）。曝露量－安全性解析では、テポチニブの曝露量が増加すると末梢性浮腫のリスクがわずかに高くなることが示された（3.3.2 項）。
浮腫が認められた 85 名中 80 名では、臨床検査値の測定によって Grade 1 以上のアルブミン低値も認められた（CTD 2.7.4、2.1.5.1.2 項参照）。浮腫が認められなかった 45 名中 30 名においても、Grade 1 以上のアルブミン低値が認められ、浮腫が低アルブミン血症と関連は少ないことを示唆している。
テポチニブ投与中に浮腫が発現する機序は明らかではないが、MET 経路を阻害する薬剤のクラス効果の可能性がある。実際に、MET 阻害薬では複数の適応症で浮腫の事象がしばしば報告されており（Hack, 2014; Garajova, 2015）、また、開発中のその他の選択的 MET 阻害薬においても同様の報告がなされている（Wolf, 2019; Gan, 2019; CTD 2.7.4、1.1.1 項参照）。浮腫の発現機序には血管及びリンパ内皮組織における MET の役割が関連している可能性も考えられる。HGF 及び血管内皮増殖因子は血管内皮バリアの機能を相乗的に改善することが示されており（Shojaei, 2010; You, 2008; Hack, 2014）、したがって MET 阻害がこの作用を弱める可能性がある。

クレアチニン増加

VISION 試験コホート A において、クレアチニン増加に関連する事象が高頻度（31 名、23.8%）に認められた（CTD 2.7.4、2.1.5.1.3 項参照）。これらの事象は軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であり、非重篤であった。クレアチニン増加により投与を中止した患者はいなかった。クレアチニン増加により、患者の 4.6%が治験薬の休薬、2.3%が治験薬の減量に至った。VISION 試験コホート A におけるクレアチニン増加の発現までの期間の中央値は約 3 週間であった。回復までの期間の中央値は約 10 週間であった。62.7%の患者においてクレアチニン増加は回復した。
VISION 試験コホート A の臨床検査値として、ベースライン時に Grade 1 のクレアチニン・クリアランス減少が 62 名（47.7%）、ベースライン時に Grade 2 のクレアチニン・クリアランス減少が 42 名（32.3%）に認められた（CTD 2.7.4、3.2.2 項参照）。経時的にクレアチニン・クリアランスは減少し、血清クレアチニン濃度は増加する傾向が認められた。投与期間中、Grade 3 以上のクレアチニン・ク

リアランス低値が 12 名（9.2%）、Grade 3 以上のクレアチニン高値が 2 名（1.5%）に認められた。投与期間中に認められたクレアチニン・クリアランスの 1-Grade のシフトは、主に血清クレアチニンの増加によるものと考えられた。血中尿素窒素増加を伴う Grade 3 のクレアチニン増加が報告されたのは 1 名だけだった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.3 項参照）。

VISION 試験コホート A では、蛋白尿の有害事象は報告されなかった。

医学概念上の急性腎不全についての広範な解析（CTD 2.7.4、2.1.5.3.2 項参照）では、合計 43 名（33.1%）に事前に定義した医学的概念内の TEAE が認められ、このうち 31 名（23.8%）に上述の血中クレアチニン増加が認められた。43 名中 2 名（1.5%）に Grade 3 以上の TEAE が認められ、残りの 41 名には軽度から中等度（Grade 1～2）の TEAE が認められた。投与中止に至った TEAE は認められなかった（CTD 2.7.4、2.1.4.1 項参照）。テポチニブ投与を受けた患者で報告された慢性腎臓病の有害事象は、これらのほとんど（4 名中 3 名）でベースライン時にクレアチニン増加が認められたことから、投与期間中の新たな事象ではないと考えられた（CTD 2.7.4、2.1.5.3.2 項参照）。これらの事象は軽度又は中等度であり、非重篤であった。急性腎不全関連事象及び慢性腎疾患の事象は、他の有害事象、患者の病歴、基礎疾患又は併用薬と交絡していた。

通常、血清クレアチニン濃度の上昇は、糸球体濾過の低下と同時に血中尿素の上昇を伴う。しかし、クレアチニンが単独で増加する状況は様々であり、糸球体濾過とは無関係である場合は、全体的な腎機能に真の変化はない。糸球体濾過の低下を伴わないクレアチニン増加は、クレアチニン分泌の減少、血清検査の干渉又はクレアチニン産生の亢進の 3 つの要因のうちの 1 つによる可能性がある。

テポチニブは OCT 及び MATE トランスポーターの阻害剤であり（3.2.2 項）クレアチニンは、これらトランスポーターの基質である。OCT トランスポーター（主に OCT1 及び OCT2）は、クレアチニンの能動的尿細管分泌を媒介し、MATE1 トランスポーターは、尿中へのクレアチニンの管腔側排出に関与している（Mathialagan, 2017）。いくつかの薬剤（例：クリゾチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ）は、OCT2（Arakawa, 2017）及び MATE1 トランスポーター（Omote, 2018; Shen, 2018）の阻害により、血清クレアチニン濃度の上昇を引き起こすことが確認されている。

テポチニブで観察された血清クレアチニンの増加も、潜在的な薬物性腎不全に起因するものではなく、おそらくクレアチニントランスポーターの阻害によるものと考えられる。

低アルブミン血症

VISION 試験コホート A において、低アルブミン血症に関連する事象は 25 名（19.2%）の患者に報告されたが、ほとんどの事象は重度ではなく（Grade 3 未満）、また非重篤であった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.4 項参照）。減量又は休薬はいずれも 2 名（1.5%）の患者のみで報告された。低アルブミン血症により投与が中止された患者はいなかった。低アルブミン血症（Grade を問わない）の発現までの期間の中央値は、9.14 週間であった。7 名（5.4%）の患者において低アルブミン血症は回復した。

VISION 試験コホート A では、6.9%の症例において、投与期間中にアルブミンが Grade 3 のレベルにまで低下した（CTD 2.7.4、3.2.4 項参照）。また、約 40%の患者において、アルブミン減少の 1-Grade シフトが認められた。低アルブミン血症は蛋白尿又はアルブミン尿を伴わなかった。したがって、低アルブミン血症が腎機能不全によって引き起こされたとは考えられなかった。

また、VISION 試験コホート A のアルブミン値が低下した 110 名のうち 80 名（72.7%）においては浮腫も認められた（CTD 2.7.4、2.1.5.1.4 項参照）。低アルブミン血症を発現した症例と浮腫を発現した症例には広範に重なりが認められた。浮腫は低アルブミン血症のない患者 4 名（3.1%）でも報告はされているものの、ベースライン時及び投与期間中の低アルブミン血症患者の割合が高かったため、低アルブミン血症が浮腫の潜在的寄与因子である可能性は否定できない。

低アルブミン血症は、他の MET 阻害薬においても報告されており（Wu, 2018; Spigel, 2017; CTD 2.7.4、1.1.1 項参照）、潜在的なクラス効果である可能性がある。MET 阻害剤投与下によるアルブミン減少の発現機序は十分に解明されていない。

アミラーゼ増加及びリパーゼ増加

重度（Grade 3 以上）の膵酵素増加は、特に注目すべき有害事象として治験実施計画書で予め定義し、有害事象として報告することとした。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は概ね無症候性であり、膵炎との関連は認められなかった（CTD 2.7.4、2.1.5.1.5 項参照）。

VISION 試験コホート A では Grade 1 以上の血中リパーゼ及びアミラーゼの臨床検査値上昇がそれぞれ 26.2%及び 22.3%の患者で認められた（CTD 2.7.4、3.2.3 項参照）。これらの臨床検査値の投与期間中の変化は、ほとんどは 1-Grade シフトであった。2-Grade シフト及び 3-Grade シフトは低頻度（2.3%以下）であった。

膵酵素の増加は、他の TKI においても報告されている（Pezzilli, 2011; brigatinib 米国添付文書）。

ALT 及び AST 増加

VISION 試験コホート A において、15 名（11.5%）に ALT 及び AST の増加に関連する TEAE が認められた（CTD 2.7.4、2.1.5.1.6 項参照）。これらの事象のほとんどは重度ではなく、また非重篤であった。ALT 及び AST 増加（Grade を問わない）の初回発現までの期間の中央値は 3.14 週間であった。事象は 12 名（9.2%）で回復し、回復までの期間の中央値は 25 日であった。トランスアミナーゼ上昇により投与を中止した患者はいなかった。トランスアミナーゼ上昇により、2 名（1.5%）で治験薬の減量、6 名（4.6%）で休薬に至った。DILI を発現した患者はいなかった。

VISION 試験コホート A において、Grade 1 以上の ALT 及び AST の臨床検査値上昇は、それぞれ 36.9%及び 34.6%の患者に認められた（CTD 2.7.4、3.2.1.1 項参照）。これらの臨床検査値において、投与期間中 2-Grade シフトないしは 4-Grade シフトによって、Grade 3 以上へのシフトが認められた患者の割合は 2.3%以下であった。

肝酵素の上昇は、他の MET 阻害剤においても報告されているが（クリゾチニブ米国添付文書）、これらは原疾患である転移性 NSCLC に伴っているとも考えられる。イヌを用いたすべての毒性試験において、肝胆道系が主要な毒性の標的器官であることが確認された（CTD 2.4、4.2 項参照）。

下痢

下痢は、患者 40 名（30.8%）と最も高頻度に認められた TEAE の 1 つであり、27 名（20.8%）の患者でテポチニブとの因果関係が否定できないと判断された（CTD 2.7.4、2.1.5.1.7 項参照）。これらの事象はほとんどが軽度から中等度であり、また非重篤であった。1 名（0.8%）は下痢のために治験薬

の投与を中止した。下痢は、他の MET 阻害剤においても認められている（クリゾチニブ米国添付文書）。

5.6.2 その他の安全性解釈

テポチニブの潜在的リスク（重要でない）には悪心及び嘔吐がある（CTD 2.7.4、2.1.5.2 項参照）。これらは、VISION 試験コホート A でよく認められる事象（悪心 30.0%、嘔吐 9.2%）で、ほとんどが重症ではなく、投与中止又は減量に至った事象はわずかであった。テポチニブの毒性試験において、消化管は標的器官として特定された（CTD 2.4、6 項参照）。悪心及び嘔吐は、適応症に関わらず癌患者に高頻度に認められる。したがって、対照群を設定していない単群の VISION 試験において、認められた悪心及び嘔吐の発現頻度とテポチニブとの関連性を評価することは困難である。

テポチニブの投与に伴い、胚・胎児毒性が認められている。ウサギを用いた胚・胎児発生毒性の予備試験を 2 試験実施した結果、50 mg/kg/日以上で母体毒性がみられ、5 mg/kg/日以上で用量依存的な骨格奇形（催奇形性）が認められた（CTD 2.4、4.4 項参照）。これらの所見及び作用機序に基づき、テポチニブは妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性が考えられた。そのため、妊婦にはテポチニブが胎児に与える潜在的リスクを説明する必要がある。妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な女性をパートナーに持つ男性患者は、テポチニブ投与期間中及び最終投与後 1 週間以上にわたり効果の高い避妊法を使用するよう、添付文書案に記載されている。なお、妊婦へのテポチニブ投与に関する臨床データはない。テポチニブの一般毒性試験では生殖器に対する有害作用は認められず、受胎能障害のリスクは示されなかった（CTD 2.4、4.4 項参照）。

テポチニブは、in vitro 及び in vivo で遺伝毒性を示さなかった。本開発は進行性癌患者を対象としていること、また ICH S9 ガイドラインに基づき、がん原性試験は計画していない。

5.7 特別な患者集団及び特殊な状況における安全性

5.7.1 日本人の安全性

VISION 試験コホート A において、日本人患者（17 名）に認められた安全性プロファイルは、非日本人患者（113 名）に認められた安全性プロファイルと概ね一致していた。（日本人患者を対象としたすべての安全性解析については CTD 2.7.4、5.3 項参照）。日本人患者は日本の治験実施施設で登録された日本人患者、非日本人患者は日本以外の治験実施施設で登録された患者と定義した。観察された差異は、日本人患者集団の症例数が少ないため、明確な結論を引き出すものではない。報告された TEAE の一部の差異は、実際の診療方法や TEAE を報告対象として特定する方法に起因する可能性がある。VISION 試験における日本人患者及び非日本人患者の有害事象の概要を表 13 に示す。

表 13 VISION 試験コホート A において日本人患者及び非日本人患者に発現した有害事象（TEAE）の概要

	Tepotinib 500 mg – SAF VISION Cohort A	
	Japanese Subgroup (N=17)	Non-Japanese Subgroup (N=113)
Patients with at least one TEAE	16 (94.1)	108 (95.6)
TEAE, grade ≥3	10 (58.8)	56 (49.6)
Related TEAE	15 (88.2)	95 (84.1)
Related TEAE, grade ≥3	8 (47.1)	25 (22.1)
TEAE leading to treatment dose reduction	10 (58.8)	23 (20.4)
Related TEAE leading to treatment dose reduction	9 (52.9)	23 (20.4)
TEAE leading to temporary treatment discontinuation	14 (82.4)	41 (36.3)
Related TEAE leading to temporary treatment discontinuation	12 (70.6)	33 (29.2)
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	5 (29.4)	22 (19.5)
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	3 (17.6)	8 (7.1)
Serious TEAE	7 (41.2)	53 (46.9)
Related serious TEAE	1 (5.9)	14 (12.4)
TEAE leading to death	1 (5.9)	17 (15.0)
Related TEAE leading to death	0	1 (0.9)

Source: Section 2.7.4, Table 68
SAF=safety analysis set, TEAE=treatment-emergent adverse event

PT レベルにおいて、最も多く報告された TEAE は日本人患者と非日本人患者で概ね一致していた。特筆すべき差異（発現頻度の差が 20%以上）として、日本人患者において非日本人患者より発現頻度が低かった事象は末梢性浮腫（日本人患者 35.3% vs. 非日本人患者 62.8%）、日本人患者において非日本人患者より発現頻度が高かった事象は血中クレアチニン増加（52.9% vs. 19.5%）、低アルブミン血症（35.3% vs. 15.0%）及びアミラーゼ増加（29.4% vs. 8.8%）があげられた（CTD 2.7.4、5.3.5 項参照）。

Grade 3 以上の TEAE の発現頻度は日本人患者（58.8%）と非日本人患者（49.6%）で同程度であった。日本人患者で 2 名以上に発現した Grade 3 以上の TEAE の発現率は、低アルブミン血症 3 名（17.6%）、GGT 増加及び肺感染各 2 名（11.8%）であった。全体として、治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告された患者の割合は、日本人患者（88.2%）と非日本人患者（84.1%）で同程度であったが、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、日本人患者（47.1%）で非日本人患者（22.1%）より多かった。

VISION 試験コホート A において日本人患者の死亡は 6 名であり、このうち 5 名は疾患進行によるもので、1 名（5.9%）のみが TEAE（肺出血）により死亡したが、当該事象は担当医によりテポチニブとの因果関係が関連なしと判断された（CTD 2.7.4、5.3.6 項参照）。

重篤な TEAE の発現頻度は日本人患者（41.2%）と非日本人患者（46.9%）で同程度であった。2 名（11.8%）に認められた肺感染を除き、日本人患者における重篤な TEAE は、いずれも 1 名のみで認

められた。担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は、ILD の 1 名のみであった。

治験薬の減量に至った TEAE、治験薬の休薬に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE の発現頻度は、日本人患者の方が非日本人患者よりも 20%以上高かった（表 13）。これらの違いは、日本における診療又は TEAE の報告の差異による可能性がある。一方、治験薬の投与中止に至った TEAE の発現頻度は、両群で一貫していた。

日本人患者及び非日本人患者のいずれにおいても、治験薬の休薬に至った主な TEAE は末梢性浮腫であった［日本人患者 3 名（17.6%）vs 非日本人患者 16 名（14.2%）］。さらに 2 名以上の日本人患者で治験薬の減量に至った TEAE は、末梢性浮腫及び低アルブミン血症各 2 名（11.8%）のみであった。治験薬の休薬又は減量に至ったその他の TEAE は各 1 名であった。

ILD をテポチニブの重要な特定されたリスクとして定めている。日本人患者 2 名に ILD 又は ILD 様事象が確認された（5.6.1 項）。

解析したその他の副作用及び潜在的リスクは、浮腫、クレアチニン増加、低アルブミン血症、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加、ALT 及び AST 増加、下痢、悪心及び嘔吐であった。これらの解析において、日本人患者に特有の安全性所見は認められなかった（CTD 2.7.4、5.3.9 項参照）。

VISION 試験コホート A において、日本人患者 17 名の投与期間中の臨床検査値は、ほとんどの項目で VISION 試験コホート A の全集団の臨床検査値と同程度であった（CTD 2.7.4、5.3.10 項参照）。投与期間中の Grade 3 以上の臨床検査値異常の最悪値の発現頻度についても、日本人患者と VISION 試験コホート A の全集団の間で著しい差は認められなかった。

日本人患者において 1 Grade 以上の増加が高頻度に認められた臨床検査値は、ALT（64.7%）、AST（64.7%）、ALP（88.2%）、クレアチニン（94.1%）、アミラーゼ（41.2%）及びリパーゼ（41.2%）であった。しかし、随伴する臨床症状はなく、Grade 3 以上の臨床検査値の上昇については、日本人患者と非日本人患者で差は認められなかった。

日本人患者では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目において問題は認められなかった。

要約すると、日本人患者におけるテポチニブの TEAE プロファイルは、非日本人患者で認められた TEAE プロファイルと概ね一致しており、日本人患者では非日本人患者と比較して新たな安全性所見は認められなかった。

5.7.2 その他の部分集団及び特殊な状況

テポチニブの安全性データに対する年齢、性別、人種、BMI、クレアチニン・クリアランスなどの内因性要因の影響について検討した。全体として、規定した部分集団間でテポチニブの安全性に臨床的に重要な差は認められなかった（CTD 2.7.4、5.1 項参照）。治験薬の休薬又は投与中止に至った有害事象、SOC「心臓障害」に分類される TEAE 並びに末梢性浮腫及び転倒の TEAE が高齢の患者でより多く報告された。

作用機序及び動物試験での所見から、テポチニブは妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦及び授乳婦はテポチニブの臨床試験から除外されている（5.6.2 項）。テポチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への分泌、並びにその乳児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。添付文書案に記載するとおり、テポチニブ投与期間中は授乳の中止が必要である。

過量投与の症状は確認されておらず、テポチニブの過量投与が発生した場合の特別な治療法はない（CTD 2.7.4、5.7 項参照）。テポチニブは 1400 mg/日まで検討されている。過量投与が発生した場合、医師は一般的な支持療法に従い、テポチニブの投与を中断し、対処療法を行う。

入手した安全性データからは、テポチニブの乱用の可能性、離脱症状及び反跳現象のリスク、自動車の運転や機械操作の能力に対するリスク、又は精神機能の障害に関するエビデンスはない（CTD 2.7.4、5.8～5.10 項参照）。

5.8 安全性の結論

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。

VISION 試験コホート A の安全性について、以下に詳細を示した。

- 末梢性浮腫が最も高頻度に報告された TEAE（59.2%）であった。浮腫は他の MET 阻害薬でも一貫して報告されており、クラス効果と考えられる。
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE の重症度は主に Grade 1 又は 2 であった。
- 進行中の VISION 試験コホート A では 31.5%の患者が死亡した。ほとんどの死亡は疾患進行によるものであった。死亡に至った有害事象が 18 名（13.8%）に発現し、このうち 1 名は治験薬との因果関係が否定できない ILD 関連事象に続発した急性呼吸不全であった。
- 主な重篤な TEAE は、胸水（7.7%）及び全身健康状態悪化（5.4%）であり、原疾患に典型的なものであった。
- 治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率（20.8%）は、テポチニブの良好な忍容性を示している。
- 治験薬の投与中止に至った主な TEAE は、末梢性浮腫（3.8%）及び性器浮腫（2.3%）であり、治験薬の減量に至った TEAE は、末梢性浮腫（13.1%）、浮腫（2.3%）及び血中クレアチニン増加（2.3%）であった。
- ILD、浮腫、クレアチニン増加、低アルブミン血症、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加、AST 及び ALT 増加、並びに下痢は、テポチニブの特定されたリスク及び副作用と考えられる。ILD は進行 NSCLC 患者における重要な特定されたリスクである。
- 臨床検査値（テポチニブの副作用として特定されたものを除く）、バイタルサイン及び心電図の結果を精査したが、新たな安全性所見は認められなかった。
- テポチニブの安全性は、解析した部分集団間で概ね一致していた。
- *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。

6. ベネフィット・リスクに関する結論

6.1 治療背景

6.1.1 疾患又は病態

肺癌は男性における悪性腫瘍による死亡の主因であり、また、女性でも 2 番目の要因となっている。全世界における 2018 年の新規患者数は 210 万人、死亡者数は 180 万人と報告されており（Ferlay, 2018）。地域別の推定される肺癌の罹患率及び有病率を表 14 に示す。肺癌はアジアにおける最も頻度の高い癌種であり、日本では結腸直腸癌に次いで二番目に多く、2018 年の新規罹患数は 118,971 人、死亡者数は 81,820 人と推測される（GLOBOCAN, 2018）。

表 14 肺癌の推定罹患率及び有病率（GLOBOCAN、2018）

Region or Country	Incidence (estimated number of new cases in 2018[a])	Prevalence		
		1-year (prop.) [b]	3-year (prop.) [b]	5-year (prop.) [b]
Asia	1,225,029	574,606 (12.6)	986,743 (21.7)	1,206,528 (26.6)
Japan	118,971	64,466 (50.7)	118,459 (93.1)	156,968 (123.4)
China	774,323	351,213 (24.7)	595,351 (41.8)	716,411 (50.3)
WHO South-East Asia Region (SEARO)	160,068	73,910 (3.7)	126,171 (6.3)	152,541 (7.7)
EU-5 [c]	233,542	124,243 (38.9)	209,854 (65.6)	252,661 (79.0)
WHO Europe region (EURO)	519,304	268,033 (29.0)	452,673 (49.1)	544,309 (59.0)
Germany	66,749	36,983 (44.9)	62,691 (76.2)	75,518 (91.8)
United States America	227,356	124,751 (38.2)	212,073 (64.9)	255,904 (78.3)

Source: Data extracted from GLOBOCAN, 2018. The International Agency for Research on Cancer, World Health Organization (WHO) Global Cancer Observatory Database; last accessed 23 September 2019

a All ages, both sexes, 2018.
b Proportions per 100,000;
c Germany, France, Italy, Spain, United Kingdom;

肺癌と診断された世界における全患者の約 85%は NSCLC である（Navada, 2006 ; Sher, 2008）。地域性の違いはあるものの、新たに NSCLC と診断される患者の病期が IV 期の割合は 47～55%、III 期の割合は 25～30%とされている（Walters, 2013）。多くの未治療 NSCLC 患者における生存期間は、1 年以内であることが知られている（Wao, 2013）。従来の転移性癌患者に対する（プラチナ製剤を含む）化学療法では、OS 中央値は約 8～10 ヵ月だった（Fossella, 2003; Schiller, 2002）。化学療法の毒性は治

療期間と共に増加し、患者の QoL を悪化させるだけでなく、治療選択肢を狭め、さらに、疲労、食欲不振、呼吸困難、咳嗽、疼痛などの疾患症状自体がさらなる身体的、精神的、認知的障害に至らせる。

NSCLC の約 25%で KRAS、EGFR、BRAF などの oncogenic driver 変異がみられる（NCCN ガイドライン, 第 7 版）。*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の割合は約 3%と報告されており（Schrock, 2016; Awad, 2016; Bubendorf, 2017; Tong, 2016; Gow, 2017）、日本では毎年 3,000 から 4,000 人が報告されると推測される。*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC は高齢者で最も多く報告されている（Schrock, 2016; Awad, 2016）。

NSCLC では EGFR 変異や、ROS fusion 及び ALK fusion などの oncogenic driver が複数知られており、これらは抗悪性腫瘍治療の有望な標的となる。適切な標的治療として EGFR 及び ALK 阻害剤などを適切に選択された患者集団に適用した場合、従来の化学療法よりも大きく改善することが示されている。これらの oncogenic 変異の特徴としては、相互排他的に存在し、分子プロファイルに基づいた NSCLC のさらなる分類を可能にしていることにある。その結果、標的となる分子の特定と、特定された分子を標的とする治療法で患者を選択することに重点が置かれる。

上記 1.3.1 項で述べたように、*MET*ex14 スキッピング変異は EGFR 変異や ALK 由来の腫瘍とは異なる NSCLC の分類となる。*MET*ex14 スキッピングは NSCLC の腫瘍増殖及び発生における独立した oncogenic driver 事象である。

肺腺癌における *MET*ex14 スプライス変異の役割が最近公表された論文で明らかにされた：Cancer Genome Atlas Research Network は未治療の肺腺癌患者から採取した 230 の腫瘍検体で、4%にスプライス異型がみつかったことを発表し（TCGA, 2014）、Onozato らは 211 検体中 7 検体（3.3%）にスプライス異型がみつかったことを発表している（Onozato, 2009）。また、両論文では、MET 変異がその他のよく知られている oncogenic 変異（EGFR、HER2、ALK 及び KRAS など）とは相互排他的であることを報告しており、スプライス変異は oncogene により引き起こされた現象である仮説を裏付けている。

Frampton ら（2015）は、38,028 の腫瘍検体から得たゲノムプロファイルの解析を報告し、221 名の *MET*ex14 スキッピング変異（0.6%）を同定し、最も高頻度に認められたのは肺腺癌（3.0%）、他の肺新生物（2.3%）、神経膠腫（0.4%）、原発巣不明の腫瘍（0.4%）だった。興味深いことに、本グループは、選択性の高い低分子 MET 阻害薬 capmatinib が、*MET*ex14 スキッピング変異を有する腫瘍細胞株の細胞増殖を阻害し、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者 3 名で 50%を超える腫瘍サイズの縮小を伴う著しい PR を示したことを実証した。

Schrock ら（2016）は、11,205 の肺癌検体を用いてそのゲノムプロファイルを解析した。このうち 298 検体に *MET*ex14 スキッピング変異がみつかり（2.7%）、最も頻度の高い NSCLC の組織型も観察された：腺癌（2.9%）、扁平上皮癌（2.1%）、腺扁平上皮癌（8.2%）、肉腫様癌（7.7%）、非特定の肺癌（3.0%）。

要約すると、*MET*ex14 スキッピング変異は、NSCLC のあらゆる組織型における新規予測マーカーであり、EGFR や ALK などの NSCLC における他の主要な oncogenic driver とは相互排他的であると考えられる。選択的な治療法によりこのような明確、かつ薬剤が作用すると考えられる oncogenic driver を標的とすることは、非常に有望で必要な治療パラダイムである。このアプローチは、oncogenic driver が特定された場合、化学療法又は免疫チェックポイント阻害剤よりも標的治療を推奨している

現行の治療ガイドライン(6.1.2 項)と一致している。現在、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して承認されている標的療法はない。

6.1.2 既存療法

現在、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を特異的に標的として承認された治療選択肢はない。実臨床における *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の転帰に関する十分な成績は公表されていない。*MET*ex14 スキッピング変異は NSCLC 患者における予後不良因子であり、PD-L1 発現及び変異量が高くても、免疫療法など既存の標準治療に対する効果不良と関連する。*MET*ex14 のような oncogenic driver は、既存の非標的療法の奏効に対して負の影響を及ぼすことが知られている。

現行の 2019 年 NCCN ガイドライン（第 7 版）では、日本及び欧州連合（EU）のガイドライン（日本肺癌学会診療ガイドライン 1.1, 2018; Metastatic non small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up）と同様、治療選択に先立ち、NSCLC の oncogenic driver に関する分子検査を実施することを推奨している。NSCLC 患者で標的可能な oncogenic driver が特定された場合、化学療法又は免疫チェックポイント阻害薬よりも標的治療を優先するよう推奨している。*MET*ex14 はそのような予測マーカーとして認識されているが、現状では *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を特異的に標的とする承認された治療選択肢はないため、これらの患者は標的療法による有益性を受けることなく、進行 NSCLC に対する標準治療を受けている（表 15）。

表 15 *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC を含む NSCLC の治療に利用可能な既存療法

Available Therapy	NSCLC Patient Population	ORR	mDOR (months)	mPFS, mOS, OS (months)
First Line				
Platinum doublet	Advanced or Metastatic	~30%		mOS 8-10
Pembrolizumab (monotherapy)	Unresectable Stage III or metastatic NSCLC, PD-L1 TPS ≥ 1%, no EGFR or ALK aberrations	27%	47% ≥12 26% ≥16	mPFS 5.4 mOS 16.7
Pembrolizumab + pemetrexed + platinum	Metastatic, non-squamous, no EGFR or ALK aberrations	48%	11.2	mPFS 8.8
Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel or paclitaxel protein-bound	Metastatic, squamous	58%	7.2	mPFS 6.4 mOS 15.9
Atezolizumab + bevacizumab + paclitaxel + carboplatin	Metastatic, non-squamous, no EGFR or ALK aberrations	55%	10.8	mPFS 8.5 mOS 19.2
Second Line				
Atezolizumab	metastatic NSCLC following platinum chemotherapy or disease progression in case of EGFR or ALK positivity	14%	16.3	mPFS 2.8 mOS 13.8

Available Therapy	NSCLC Patient Population	ORR	mDOR (months)	mPFS, mOS, OS (months)
Nivolumab	metastatic, squamous, following platinum chemotherapy or disease progression in case of EGFR or ALK positivity	20%	NR	mPFS 3.5 mOS 9.2
Nivolumab	metastatic, non-squamous, following platinum chemotherapy or disease progression in case of EGFR or ALK positivity	19%	17	mPFS 2.3 mOS 12.2
Pembrolizumab	metastatic NSCLC following platinum chemotherapy or EGFR or ALK targeted therapy PD-L1 TPS≥1%	19%	NR	mPFS 4.0 mOS 12.7
Ramucirumab + docetaxel	Metastatic NSCLC, following platinum chemotherapy or disease progression in case of EGFR or ALK positivity	23%	NR	mPFS 4.5 mOS 10.5
Third Line				
Docetaxel	Advanced or metastatic	~10%	6	mPFS 4.0 OS 8.5-9.6

Source: Section 2.7.3, Table 1.
ALK=anaplastic lymphoma kinase, EGFR=epidermal growth factor receptor, mDOR=median duration of response, METex14=MET exon 14, mOS=median overall survival, mPFS=median progression free survival, NR=not reported, NSCLC=non small cell lung cancer, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PD-L1= programmed cell death ligand 1, TPS=tumor proportion score.
The table does not refer to drugs that target other oncogenic drivers in NSCLC such as EGFR or ALK, because their mutual exclusivity restricts their use to the respective stratified population in line with NCCN

*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に関する実臨床からの公表論文は限られているが、NSCLC に対する治療法は、昨今の免疫チェックポイント阻害剤などの新規治療薬の到来などにより大きな変革が起きている。EGFR や ALK 活性変異でもみられたように、*MET*ex14 スキッピング変異がこのような変異を有する NSCLC 患者における免疫チェックポイント阻害剤や同剤と化学療法との併用療法による効果を減少させることが公表されている（Awad, 2019; Sabari, 2018; Gainor, 2016）。NCCN ガイドライン 2019 年（第 7 版）では、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者における免疫チェックポイント阻害剤の減少した効果に言及している。

2 つのレトロスペクティブ解析で *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者を対象とした MET 阻害剤とそれ以外の治療を検討した結果があり、MET 阻害剤の有意な臨床的意義と対象疾患の高い医療ニーズが報告されている（Awad, 2019; Sabari, 2018）。

Awad らは米国の 11 施設及び香港の 1 施設において合計 148 名の *MET*ex14 陽性 NSCLC 患者を特定し（Awad, 2019）、そのほとんど（77%）が腺癌、年齢中央値 72 歳、男性 63 名及び女性 85 名だった。合計で 61 名の IV 期の *MET*ex14 陽性 NSCLC のうち、MET 阻害剤治療（クリゾチニブ、gleasatinib 又は capmatinib）を受けた 27 名とこれらの治療を受けていない、免疫療法及び／又は化学療法既治療例並びに未治療例 34 名を比較している。OS 中央値は c-MET 阻害剤投与例で 24.6 ヵ月（95% CI：12.1－ne）、それ以外で 8.1 ヵ月（95% CI：5.3－ne）だった。さらに短い OS 中央値が MET 阻害剤を受けていない非腺癌患者（2.9 ヵ月）、非喫煙者（5.3 ヵ月）及び MET amplification 陽性患者（5.2 ヵ

月）でみられた。前治療ライン数は MET 阻害剤投与例で多く、それ以外の患者における主な前治療はプラチナ製剤又はペメトレキセドを中心とした化学療法だった。MET 阻害剤未投与で PD-1 阻害剤を受けた 3 名中 2 名の効果は PD であり、1 名は PR だった。また、PD-1 阻害剤と MET 阻害剤が投与された 10 名の PD-1 阻害剤に対する効果は、8 名が PD、1 名が SD、1 名が評価不能だった。

米国ニューヨークに拠点を置く 2 施設からの経験を基に、免疫チェックポイント阻害剤から得られる効果が限られていることが Sabari らから報告されている（Sabari, 2018）。*MET*ex14 を有する NSCLC 患者 24 名中 4 名で PD-1 阻害剤に対する部分的、かつ、短期間の効果が得られた。効果がみられたのは、PD-L1 高値の患者ではなく（11 名中 2 名、18%）、また、tumor mutational burden（TMB；該当コホートの全 NSCLC 患者の中央値を超える）高値の患者でもなかった（8 名中 0 名、0%）。TMB は他の対象疾患では免疫療法の効果と関連することが知られている。追加解析では（Sabari, 2018）、*MET*ex14 を有する NSCLC 患者では有意に低い TMB が示され、報告者は、このことが免疫チェックポイント阻害剤の効果が減少させると結論づけている。

Geometry mono-1 試験結果でも *MET*ex14 集団の治療ライン全体で腫瘍組織の TMB 中央値が 6 変異／MB 未満であったことから、この知見をさらに裏付けている（Wolf, 2019）。これらの結果は、*MET*ex14-NSCLC 患者に対する PD-1 / PD-L1 阻害剤の効果が、試験全体集団ほど高くない理由を説明している可能性がある。

*MET*ex14-NSCLC における有効性が不十分であるというエビデンスに加えて、利用可能な免疫及び化学療法には安全性及び投与による負担があり、患者の QoL に悪影響を及ぼしている。プラチナ製剤及びペメトレキセドを用いた化学療法は、血液毒性、腎毒性及び神経毒性、並びに腫瘍崩壊症候群のリスクを特徴とする。ドセタキセル投与では心毒性及び重度の皮膚反応が報告されている。免疫チェックポイント阻害剤では過敏症及び免疫関連反応（甲状腺炎や肺臓炎など）がしばしば発現し、生命が脅かされる可能性がある。また、これらの治療は主に病院で行われ、頻繁な来院及びモニタリングのほか、用量調節が必要であり、進行 NSCLC 患者の負担を増大させる（Atezolizumab EU SmPC and US PI; Azoury, 2015; Carboplatin UK SmPC and US PI; Cisplatin UK SmPC and US PI; Cole, 2019; Docetaxel EU SmPC and US PI; Pembrolizumab EU SmPC and US PI）。

これらの所見は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者において、簡便な投与法で、効果的で忍容性が良好な選択的治療に対する高い医療ニーズがあることを強調している。*MET*ex14 スキッピング変異は、NSCLC における他の主要な oncogenic driver とは相互排他的な NSCLC における oncogenic driver であることが確認されており、NSCLC のすべての組織型における MET 活性化の明確かつ実質的な機序として記述されている（Schrock, 2016）。現在の既存療法は、この重度疾患を有する集団の医療ニーズに十分対応できておらず、公表されている利用可能なエビデンスに基づくと、MET 標的治療（未承認）のみで生存期間の改善が認められている。その結果、有効かつ十分な忍容性を持つテポチニブは、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する有望な治療選択肢を提供できる。

6.2 ベネフィット

VISION 試験に参加した *MET*ex14 NSCLC 患者 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。

VISION 試験からは、高く、臨床的に意義のある試験全体集団での ORR、42.4%（95%CI：32.5－52.8）が得られている。また、mDOR は 1 年（mDOR は 12.4 ヵ月［95% CI: 8.4－ne］）だった。ほとんどのテポチニブによる効果は早期（初回投与後 2～3 ヵ月以内）に発現し、深く、持続性があったことは重要である。

対照群が設定されていない中でデータを解釈するには限界があるが、PFS 及び OS の解析から、観察された ORR 及び DOR 結果との関連性が一貫して支持された。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、臨床的に意義があった。

PRO の結果はツールを問わず一貫しており、健康関連 QoL が経時的に安定していたことを示しており、EORTC QLQ-LC13 の咳嗽スケールでは改善がみられた。QoL の悪化は薬剤の無効性又は薬剤毒性を示唆することから、安定していた QoL は、進行性／転移性疾患においてテポチニブが病状をコントロールしていることを示唆していた。

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。

- 全治療ラインにわたるベネフィット：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、全対象集団に対するテポチニブの有効性の頑健性を示すと共に、*MET*ex14 が NSCLC における oncogenic driver であることを科学的に実証した（oncogenic driver に関しては 1.3.1 項及び 1.3.4 項に示す）。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、診断から初回投与までの期間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。

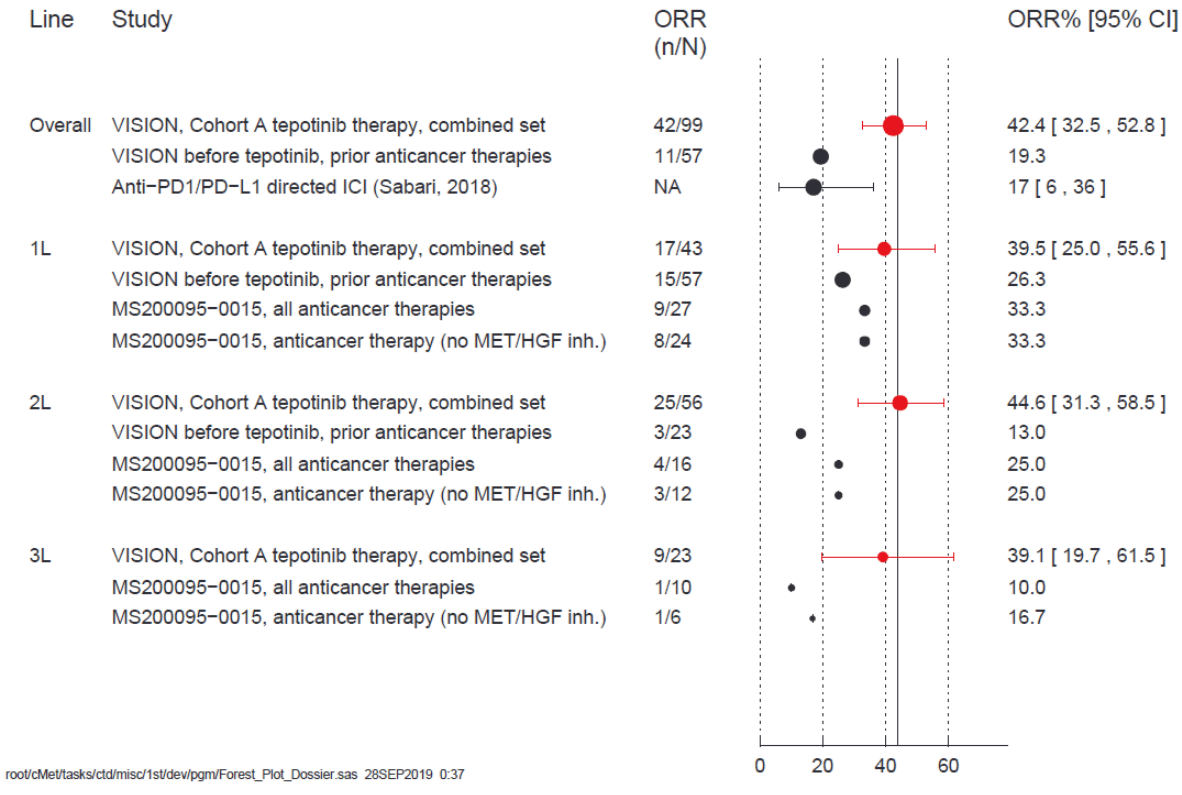
*MET*ex14 スキッピング変異の特定に用いた検査法（L+集団と T+集団）に基づき、VISION 試験の結果を検討した。有効性結果は、L+と T+集団で一貫しており、テポチニブのベネフィットが得られる標的対象集団を特定するために両診断法を使用することが裏付けられた。

VISION 試験でみられたテポチニブの効果は、選択された *MET*ex14 患者集団に対して臨床的な意義があり、リアルワールドエビデンス並びに利用可能な既存療法及びその他（未承認）の選択的 MET 阻害剤で公表された根拠を参照した場合の臨床的有用性を明らかにすることで、さらに確認された：

- VISION 試験結果を NIS MS200095-0015 試験から得られたリアルワールドエビデンスと関連付けたところ、ORR、DOR、PFS 及び OS でテポチニブによる大幅な改善がみられた。この記述コホート試験は、既存療法を受けた VISION 試験と類似した患者集団を対象として実施した。
- 既存療法を受けた *MET*ex14-NSCLC 患者に関して発表されている結果を参照すると、VISION 試験の ORR、PFS 及び OS は、抗 PD-1/PD-L1 免疫チェックポイント阻害剤又は化学療法など、他の治療法よりもテポチニブで臨床的に良好だった。
- VISION 試験参加前直近に受けた治療の臨床成績を参照すると、VISION 試験でのテポチニブ治療による結果が良好であったことが強く支持されることがわかる。テポチニブ投与による ORR、mDOR 及び mPFS は、他の抗悪性腫瘍剤による直近の前治療時と比較して 2 倍を超えていた。
- テポチニブとその他治療法との直接的な比較評価は、それぞれの正確な対象患者集団及びデザインが異なるため限られるが、これらの結果は、*MET*ex14-NSCLC 患者の予後が不良であり、この適応におけるテポチニブなどの選択的かつ有効な治療の必要性を裏付けている。

VISION 試験におけるテポチニブの ORR 及び PFS での良好な転帰を、これらの外部対照に照らして視覚的に示す（図 9 及び図 10）。

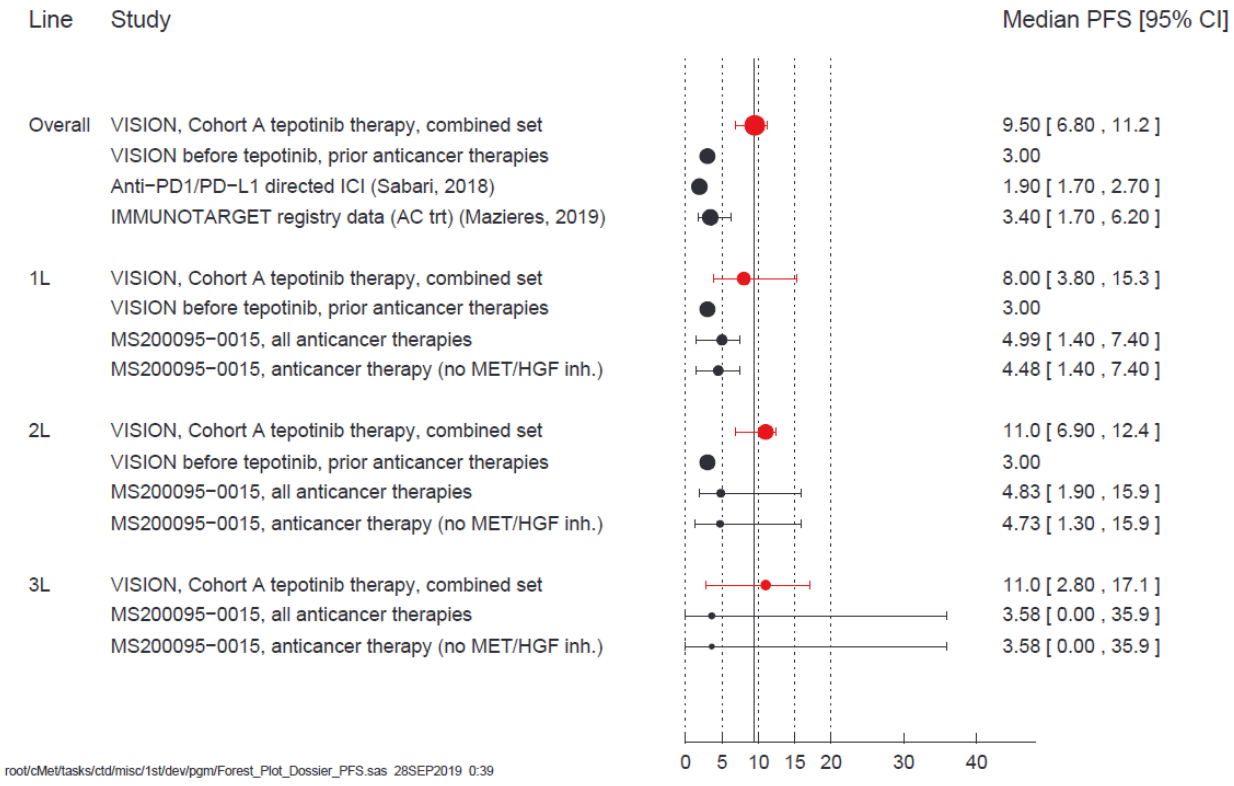
図 9　その他の治療法に関するリアルワールドエビデンス及び公表されたエビデンスに基づく VISION 試験の ORR



Source: Table 10.

1L=first line, 2L=second line, 3L=third line, CI=confidence interval, HGF=hepatocyte growth factor, ICI=anti-PD-1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors, inh.=inhibitors, MET=mesenchymal-epithelial transition factor, ORR=objective response rate, PD-1=programmed cell death protein 1, PD-L1=programmed cell death-ligand 1.
95% CIs are included when available.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 10 その他の治療法に関するリアルワールドエビデンス及び公表されたエビデンスに基づく VISION 試験の PFS 中央値



Source: Table 10.
1L=first line, 2L=second line, 3L=third line, AC=anticancer, CI=confidence interval, HGF=hepatocyte growth factor, ICI=anti-PD-1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors, inh.=inhibitors, MET=mesenchymal-epithelial transition factor, PFS=progression-free survival, PD-1=programmed cell death protein 1, PD-L1=programmed cell death-ligand 1, trt=treatment.
95% CIs are included when available.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

- *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC に対するテポチニブの効果が確認されたことから、テポチニブの有効性は、同じ適応症における同薬効・薬理学的分類の他剤（未承認）でみられた有効性と一致することが示唆された。現在、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を適応として承認された選択的 MET 阻害薬は世界的にないが、様々な分子製剤が開発中であり、MET 阻害薬である capmatinib と savolitinib に関するデータが最近も学会で発表されている（Wolf, 2019; Lu, 2019）。Capmatinib の ORR 及び mDOR は、一次治療で 67.9%（95% CI：47.6－84.1）及び 11.14 ヵ月（95% CI：5.55－ne）、二次及び三次治療で 40.6%（95% CI：28.9－53.1）及び 9.72 ヵ月（95% CI：5.55－12.98）だった。Savolitinib の ORR は全試験対象集

団で 51.6%だった。したがって、VISION 試験の有効性は、試験デザイン、バイオマーカーの特定法、限られたデータの細分性、登録された患者集団において異なる可能性はあるものの、他の MET 阻害薬でみられた有効性と同じ傾向を示していた。

エビデンスの完全性の観点から、VISION 試験の *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対するデータ、また、リアルワールドエビデンス及び他の既存療法に関する公表された臨床データを参照として、テポチニブの有効性プロファイルは臨床的に非常に意義があった。テポチニブは、高い臨床的に意義のある抗腫瘍効果を示し、高い奏効率、迅速な効果発現（早い場合は 2 ヵ月）及び深く、持続する奏効を示し、外部対照では有効性の転帰の差が 2 倍を超えた。*MET*ex14 NSCLC が予後不良であり、また、これらの患者に対して特異的かつ標的を絞った治療法が現在ないことを考慮すると、テポチニブは、この患者集団における医療ニーズに対して、新規の、選択的かつ極めて有効な治療選択肢を提供できる。

6.3 リスク

Pivotal 試験である VISION 試験では、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対してテポチニブ 500 mg 1 日 1 回を単剤投与し、その安全性プロファイルは忍容性を有し、かつ管理可能だった。

テポチニブの安全性プロファイルを精査し、テポチニブの投与によるリスクを特定した。詳細は 5.6 項に記載する。本項では唯一の重要な特定されたリスクである ILD に焦点をあて、申請者が考えるリスク回避及び ILD 発現時の対応を、その他の（非重要な）特定されたリスクと共に述べる。

VISION 試験全体では、5 名の ILD もしくは ILD 様疾患が TEAE として報告され、いずれもコホート A の患者だった。そのうち、1 名はテポチニブと関連する急性呼吸不全により死亡し、また、2 名は日本人患者だった（5.6 項）。5 名中 2 名は ILD、2 名は肺臓炎、1 名は急性呼吸不全と報告され、担当医により、いずれも治験薬との因果関係が否定できないとされた。ILD は、日本人でより高い頻度で報告され（Azuma, 2007; Camus, 2004; Danson, 2005）、MET 阻害剤を含む他の TKI のリスクとして知られている（Skeoch, 2018; crizotinib US PI; brigatinib US PI）。

一般に、ILD とテポチニブとの因果関係の評価には以下の因子が交絡している。:

- ILD 関連の有害事象を発現しやすい構造的及び機能的に障害された肺組織を有する肺癌患者
- 喫煙による二次疾患、併用薬及び前治療（放射線療法及び過去の抗癌治療による ILD の可能性等）など、ILD の潜在的寄与因子
- ILD の複数の病因及び ILD の臨床徴候の変動による症状の不均一性
- 報告症例において ILD の診断未確定が含まれる

VISION 試験コホート A 及び B において、ILD が発現した全 5 名でこれらの ILD 関連リスク因子が認められた。重症度と潜在的に致命的となる可能性を考慮し、ILD を進行性 NSCLC 患者における重要な特定されたリスクとした。

添付文書案及び医薬品リスク管理計画書（RMP）では、ILD 又は ILD に関連する有害事象の発現がテポチニブの臨床試験でみられたことを記載し、ILD が疑われる肺症状又は肺臓炎が発現した際の注意喚起をする。詳しくは、症状がみられた場合はテポチニブの投与を中断して早急に患者を検査し、ILD が確定した場合は、治療を中止して適切に治療する（例：ステロイド投与）を患者に施行する。

要約すると、症状の深刻な状態を考慮し、添付文書案と RMP に示すように迅速な診断とテポチニブの投与中止をすることによってリスクは十分に管理できる。

添付文書案に副作用として含まれる非重要な特定されたリスクは、ほとんどがテポチニブの作用機序と潜在的に関連し、TKI の既知のクラス効果か、他の MET 阻害剤で報告されている（5.6.1 項）。特定されたリスクとした事象は、用量の変更を含め、通常の実臨床で管理できる。これらのリスクについては、添付文書案で患者と担当医へ十分に通知する。

テポチニブは P-gp の基質であり、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2 の臨床における DDI の潜在的なリスクが考えられる。同時に、添付文書案は、強力な P-gp 誘導物質の併用を避けることを記載している。安全域が狭い P-gp 依存性薬剤の臨床効果、高感度 BCRP 基質の臨床効果及びメトホルミンの臨床効果のモニタリングがテポチニブとの併用投与中に推奨される。

全体的にテポチニブと関連するリスクは、主に薬剤のクラス効果に関連しており、TKI 及び／又は他の MET 阻害剤からも報告されている（5.6 項）。テポチニブは、*MET*ex14 NSCLC 患者に利用可能な他の治療と比較して好ましい安全性プロファイルを持っている。化学療法と関連する血液毒性、腎毒性、神経毒性、並びに免疫療法と関連する過敏症及び免疫関連反応（生命を脅かす急速な発症を含む）は、テポチニブの安全性プロファイルに含まれない（6.1.2 項）。

テポチニブの全般的な安全性プロファイルは、非臨床調査で予測されたように選択的な標的療法を示唆している。テポチニブは、良好な忍容性を有し、かつ管理しやすい安全性プロファイルを持つ。特定された重要なリスクである ILD に対する適切な対処方法は、添付文書案と RMP に記載した。

6.4 ベネフィット・リスク評価

申請者は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対するテポチニブのベネフィット・リスク評価が、医療ニーズの高いこの集団における使用を支持すると考えている。*MET*ex14 変異は aggressive な腫瘍を引き起こし、予後不良となるため、治療選択肢が限られる可能性がある。現在、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC を特異的に標的とする既承認療法はない。化学療法及び免疫チェックポイント阻害剤によるリアルワールドエビデンス及び公表されているエビデンスは、これらの治療法が満足のいくものではなく、*MET*ex14 スキッピングを有する NSCLC の転帰が悪いことを示している。テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与は、*MET*ex14 進行 NSCLC 患者に臨床的に意義のある有用性を有し、忍容性を有し、かつ管理可能な安全性プロファイルを持つことから、対象集団に魅力的な治療選択肢を提供できる。

テポチニブの有効性は、高く、臨床的に意義のある ORR と 1 年以上持続した mDOR が特徴的だった。テポチニブの効果は発現が早く、持続的であることが二次的評価項目である PFS 及び OS によって裏付けられた。テポチニブの有効性は、未治療患者（一次治療）と既治療患者（二次及び三次治療）でも一貫しており、oncogenic driver に対する選択的な標的療法としてのテポチニブ作用が確認された。日本人集団の高い臨床的有用性とすべてのサブ解析集団で一貫した有用性もみられ、全体集団でみられる有効性の頑健性が確認された。

テポチニブは、リアルワールドエビデンスやその他の既存療法から発表された文献と比較して、複数の臨床評価項目で 2 倍を超える増加を示し、より高い有効性を示した。既存療法を参照した際にみられたテポチニブの良好な結果は、治療ラインにわたって一貫した有効性も考慮して、テポチニブで

期待できる有用性は前治療に非依存的であり、かついずれの治療ラインでもテポチニブが使用できることを強調している。

テポチニブは、既存療法と比較してより好ましい有効性プロファイルを有するだけではなく、好ましい安全性プロファイルも示した。化学療法でみられる細胞毒性、又は免疫チェックポイント阻害剤でみられるサイトカイン及び免疫関連有害事象は、テポチニブではみられない。PRO は、これらの観察結果をさらに裏付けた。評価が悪化した場合は、無効及び／又は治療による毒性の悪化が示唆されるが、テポチニブが投与された患者の QoL 評価でみられた安定性は、進行疾患を有するこの集団での症状制御を示す。

さらに、これまで得られているテポチニブの PK 分析からは、人口統計学的特性、疾患状態、又は肝機能・腎機能障害に基づいて用量を調整する必要性は示唆されていない。1 日 1 回の非侵襲的な経口投与により、入院、長期の通院、過度のモニタリングなしに、簡便な自己投与治療が提供できる。

最後に、テポチニブと他剤の併用を妨げるリスクは明確になっておらず、合併症に対する治療を柔軟にしている。予防的措置として、PK データに基づき、強力な P-gp 誘導物質を回避すること、治療域の狭い P-gp 依存性物質（ジゴキシンなど）や、感受性の高い BCRP 基質（ロスバスタチンなど）及びメトホルミンとの併用下では十分な観察をすることを添付文書で推奨している。

これらの特性は、有効で一般的に安全かつ使いやすい治療法であることを明確に示唆しており、高齢者が主な患者集団となる *MET*ex14-NSCLC では、忍容不可な有害事象を引き起こす可能性があり、点滴による治療が必要な化学療法や免疫チェックポイント阻害剤との重要な差異になる。

テポチニブの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。これまでにみられた有害事象は、原疾患又はテポチニブの作用機序から予測されるものだった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE の重症度は主に Grade 1 又は 2 だった。日本人集団におけるテポチニブの安全性プロファイルは、非日本人集団のそれと一致していた。

ILD は、*MET*ex14-NSCLC 患者に対してテポチニブを投与する際の唯一の重要な特定されたリスクである。この症状は、NSCLC の治療として他の TKI 又は他の MET 阻害薬を投与した際にも発現することが知られている。VISION 試験では、ILD 様疾患の二次的な事象であり、担当医によりテポチニブとの因果関係が否定できないと判定された急性呼吸不全による死亡例 1 名が認められた。ILD とテポチニブの因果関係は、原疾患である NSCLC、喫煙、悪性腫瘍に対する前治療、症状の不均一性、又は一部の報告された症例でみられた部分的に未確定の ILD 診断など、他の因子の存在と混同される。しかしながら、この種の事象では高い重症度と死亡率が予測されるため、発現時の注意深い観察、ILD が疑われる場合は治療を中止する、ILD と診断された場合には治療を中断し、適切な処置（ステロイドなど）をすることが添付文書案及び RMP に含まれている。

その他に特定された（非重要な）リスクはテポチニブ治療により発現するが、すべて減量など、通常の実臨床における処置で対応可能である。これらのリスクには、浮腫、クレアチニン上昇、高アルブミン血症、アミラーゼ及びリパーゼ上昇、ALT 及び AST 上昇、並びに下痢を含む。これらは主にテポチニブの作用機序と関係しており、他の MET 阻害剤からも報告されていることから、クラス効果と考えられる。

提案したリスクを最小化するための対策の効果はファーマコビジランス活動において監視し、これまでに特定された安全性プロファイルと比較して、特定されたリスクの発生頻度、重症度及び転帰を検討する。

テポチニブは、この患者集団における既存療法と比較してより好ましい安全性プロファイルを有することが示された。テポチニブプログラム中では、化学療法と関連する血液毒性、腎毒性、神経毒性、並びに免疫療法と関連する過敏症や免疫関連反応（急速に発症する生命に関わる症例を含む）はみられていない。約 7 日間のウォッシュアウト期間を設けた際のテポチニブ PK プロファイルから、投与中断又は減量による良好な薬物制御が可能と考えられる。

結論として、テポチニブ 500 mg を 1 日用量として投与したときのベネフィット・リスク評価は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対する治療として良好だと申請者は考える。また、日本人と非日本人集団で同等の有効性及び安全性を有することから、日本人患者に対するテポチニブのベネフィット・リスク評価も良好だと考える。テポチニブは高い選択性を持つ標的療法剤であり、実質的かつ持続的な有効性、良好な忍容性、十分に管理可能な安全性プロファイルを有し、投与法も簡便であることから、高い医療ニーズのある提案した適応症に対して効果的な治療選択肢を提供できると考える。

7. 参考文献

Arakawa H, Omote S, Tamai I. Inhibitory effect of crizotinib on creatinine uptake by renal secretory transporter OCT2. Journal of pharmaceutical sciences. 2017;106(9):2899-903.

Atezolizumab (Tecentriq), EU Summary of Product Characteristics. June 2019.

Atezolizumab (Tecentriq), US Prescribing Information. May 2019.

Ariyawutyakorn W, Saichaemchan S, Varella-Garcia M. Understanding and targeting MET signaling in solid tumors - are we there yet?. Journal of Cancer. 2016;7(6):633-49.

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.

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.

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.

Azuma A, Kudoh S. High prevalence of drug-induced pneumonia in Japan. Japan Medical Association Journal. 2007;50(5):405-11.

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.

Brigatinib (Alunbrig), US Prescribing Information. December 2018.

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.

Camus P, Kudoh S, Ebina M. Interstitial lung disease associated with drug therapy. British journal of cancer. 2004;91(S2):S18-23.

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.

Cole S, Zibelman M, Bertino E, et al. Managing Immuno-Oncology Toxicity: Top 10 Innovative Institutional Solutions. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2019;39:96-104. doi: 10.1200/EDBK_100018. Epub 2019 May 17.

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(6):341-58.

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):1-12.

Crizotinib (Xalkori), US Prescribing Information. June 2019.

Danson S, Blackhall F, Hulse P, et al. Interstitial lung disease in lung cancer: separating disease progression from treatment effects. Drug safety. 2005;28(2):103-13.

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.

Docetaxel (Taxotere), EU Summary of Product Characteristics. March 2019.

Docetaxel (Taxotere), US Prescribing Information. June 2019.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. https://gco.iarc.fr/today. Accessed on 05 July 2019.

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 TAX326 study group. J Clin Oncol. 2003;21(16):3016-24.

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(8):850-9.

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;22(18):4585-93.

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.

Garajová I, Giovannetti E, Biasco G, et al. c-Met as a target for personalized therapy. Translational oncogenomics. 2015;7(Suppl 1):13-31.

GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), 2018. https://gco.iarc.fr/today/home. Accessed on 23 September 2019.

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.

Japan Lung Cancer Society, Lung cancer treatment guideline version 1.1, 2018. Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3. Accessed on 04 September 2019.

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.

Hospira. Carboplatin, UK Summary of Product Characteristics. November 2018.

Hospira. Cisplatin, UK Summary of Product Characteristics. May 2019.

Lu S, Fang J, Cao L., et al. 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. AACR: Atlanta. 2019.

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. Journal of pharmaceutical sciences. 2017;106(9):2535-41.

Mazières 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 May 24 [Epub ahead of print]

Metastatic non small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer. Assessed on 04 September 2019. Published at: Planchard D, Popat S, Kerr K et al, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275.

National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 7, 2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Assessed on 04 September 2019.

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 [abstract 7082]. J Clin Oncol. 2006;24(18S) suppl:384S.

Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. Scientific reports. 2018;8(1):9237.

Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, et al. Activation of MET by gene amplification or by splice mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(1):5-11.

Panganiban RA, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. Acta Pharmacologica Sinica. 2011;32(1):12-20.

Pembrolizumab (Keytruda), EU Summary of Product Characteristics. September 2019.

Pembrolizumab (Keytruda), US Prescribing Information. July 2019.

Pennacchietti S, Michieli P, Galluzzo M, et al. Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. Cancer Cell. 2003;3(4):347-61.

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(2):165-68.

Sabari JK, Leonardi GC, Shu CA, et al. PD-L1 expression, tumor mutational burden, and response to immunotherapy in patients with MET exon 14 altered lung cancers. Ann Oncol. 2018;29(10):2085-91.

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(2):92-8.

Schrock AB, Frampton GM, Suh J, et al. Characterization of 298 Patients with Lung Cancer Harboring MET Exon 14 Skipping Alterations. J Thorac Oncol. 2016;11(9):1493-502.

Shen H. A pharmaceutical industry perspective on transporter and CYP-mediated drug–drug interactions: kidney transporter biomarkers. Bioanalysis. 2018;10(9):625-31

Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small cell lung cancer. Mayo Clin Proc. 2008;83(3):355-67.

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.

Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med. 2018;7(10). pii: E356. doi: 10.3390/jcm7100356.

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.

Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. Nat Rev Mol Cell Biol. 2004;5(10):836-47.

Teva. Carboplatin, US Prescribing Information. August 2018.

The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. Nature. 2014;511(7511):543-50.

Tong JH, Yeung SF, Chan AW, 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. 2016;22(12):3048-56.

Van Der Steen N, Giovannetti E, Pauwels P, et al. cMET exon 14 skipping: From the structure to the clinic. J Thorac Oncol. 2016;11(9):1423-32.

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(6):551-64.

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;2:10.

WG Critical Care. Cisplatin, US Prescribing Information. March 2019.

Wolf J, Baik C, Heist RS, et al. Natural history, treatment (Tx) patterns, and outcomes in MET dysregulated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). In: Proceedings of the 30th EORTC/AACR/NCI symposium (ENA); 2018; Dublin, Ireland.

Wolf J, Seto T, Han J, et al. Capmatinib in METex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the Phase II GEOMETRY mono-1 study. Presented at ASCO 2019 Annual Meeting. (Abstract no. 9004).

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.

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;36(31):3101-09.

You WK, McDonald M. The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis. BMB Rep. 2008;41(12):833–39.