2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

目次

1　背景及び概要 6
1.1　製剤開発 6
1.1.1　Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス分類 6
1.1.1.1　原薬の溶解性 6
1.1.1.2　膜透過性 6
1.1.2　製剤開発プロセスの概略 6
1.2　生物薬剤学試験の方法と根拠 8
1.3　分析方法の概観 9
1.3.1　血漿中テポチニブ濃度の分析法 9
1.3.2　臨床試験で使用したバイオマーカー 11
1.3.2.1　薬力学バイオマーカー 11
1.3.2.2　コンパニオン診断バイオマーカー 11
2　個々の試験結果の要約 12
2.1　製剤の in vitro 溶出試験 12
2.2　バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響 12
2.2.1　MS200095-0044 試験（TF3 と TF2 の比較） 15
2.2.2　EMR200095-002 試験（TF1） 27
2.2.3　MS200095-0012 試験（TF2 と TF1 の比較） 29
2.3　絶対的バイオアベイラビリティ 34
2.4　相対的バイオアベイラビリティ 35
2.4.1　製剤変更及び含量の差による影響 35
2.4.2　食事の影響 35
2.5　被験者内及び被験者間変動 36
3　付録 37
3.1　臨床試験で使用したテポチニブ製剤の要約 37
3.2　テポチニブの生物薬剤学試験 38
3.3　臨床試験で使用した生体サンプル中薬物濃度分析法 39
3.4　生体サンプル中薬物濃度分析法のバリデーションの性能特性の要約 42
3.4.1　テポチニブ濃度の分析法 42
3.4.2　テポチニブ濃度及び代謝物濃度の分析法 45
3.4.3　ゲフィチニブ、ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム及びダビガトラン濃度の分析法 46
3.4.4　テポチニブ濃度の分析法のクロスバリデーション 47
3.4.5　テポチニブ濃度及び代謝物濃度の分析法のクロスバリデーション 48
3.4.6　ゲフィチニブ濃度の分析法のクロスバリデーション 50

表目次

表 1 バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験 14
表 2 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験） 17
表 3 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時及び食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験） 19
表 4 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験） 24
表 5 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時及び食後単回投与したときの代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験） 25
表 6 TF1 及び CF2 を用いてテポチニブ 30 mg を食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（EMR200095-002 試験） 28
表 7 TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を食後及び空腹時単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約（EMR200095-002 試験） 29
表 8 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約（MS200095-0012 試験） 30
表 9 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの代謝物の薬物動態パラメータの要約（MS200095-0012 試験） 32

図目次

図 1 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの血漿中テポチニブ濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験） 16
図 2 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物 MSC2571109A の血漿中濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験） 22
図 3 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物 MSC2571107A の血漿中濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験） 23
図 4 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの平均血漿中濃度（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験） 31
図 5 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの MSC2571109A の平均血漿中濃度（±標準偏差）（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験） 33
図 6 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの MSC2571107A の平均血漿中濃度（±標準偏差）（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験） 34

略語表

AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-24h}	Area under the curve during 24 hours	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$\%AUC_{extra}$	Percentage of extrapolated area under the curve	最終評価時点から無限外挿した部分の AUC の割合
BA	Bioavailability	生物学的利用率
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
CF1/2	Capsule formulation 1/2	カプセル製剤 1/2
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CTA	Clinical trial assay	臨床試験用アッセイ
CV	Coefficient of variation	変動係数
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FFPE	Formalin-fixed paraffin-embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
FIM	First in man	ヒト初回投与
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝細胞増殖因子
LBx	Liquid biopsy based	リキッドバイオプシー
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LC-SCRUM	Lung Cancer – Genomic Screening Project for Individualized Medicine	日本肺癌コンソーシアム
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor gene	間葉上皮転換因子の遺伝子
*MET*ex14	*MET* exon 14	*MET* 遺伝子のエクソン 14 領域
MRA	Market ready assay	マーケット・レディー・アッセイ
NGS	Next generation sequencing	次世代シークエンシング
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	非小細胞肺癌
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
popPK	Population Pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
λ_z	Elimination rate constant	消失速度定数
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction	逆転写ポリメラーゼ連鎖反応

TBx	Tissue based	組織標本
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TF1/2/3	Tablet formulation 1/2/3	錠剤製剤 1/2/3
t_{lag}	Lag time	ラグ時間
t_{last}	time to the last quantifiable concentration	最終定量可能時間
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
V_z/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積

1 背景及び概要

テポチニブ（MSC2156119J）は、新有効成分含有医薬品である（名称及び構造は、それぞれCTD 3.2.S.1.1 及び CTD 3.2.S.1.2 参照）。テポチニブは、用量依存的に間葉上皮転換因子（MET）キナーゼ活性を阻害する可逆的なアデノシン三リン酸競合的阻害薬であり、高い選択性及び高い活性（50%阻害濃度は 1 桁前半の数 nM レベル）を有する低分子化合物である。癌遺伝子である MET 及びそのリガンドである肝細胞増殖因子（HGF）は、血管新生、癌細胞の増殖、遊走及び浸潤の促進、アポトーシスに対する耐性化に関与している。テポチニブによる阻害作用は、HGF による刺激で完全長の MET を発現する腫瘍細胞、及び MET がリガンド非依存的に活性化された腫瘍細胞の両方で確認された。

1.1 製剤開発

1.1.1 Biopharmaceutics Classification System（BCS）クラス分類

テポチニブの原薬は、低溶解性である（1.1.1.1 項）。また、in vitro での膜透過性評価（試験報告書 DMPK 140-11、CTD 2.6.4、3.3.2 項参照）によるテポチニブの透過性は中等度である（1.1.1.2 項）。テポチニブは、Biopharmaceutics Classification System（BCS）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 BCS クラス分類の評価の詳細は CTD 3.2.P.2.1 を参照のこと。

1.1.1.1 原薬の溶解性

1 回最大投与量のテポチニブ（500 mg）は、pH1.2（人口胃液）、pH4.5（酢酸緩衝液）及び pH6.8（人口腸液）の 250 mL の緩衝液に溶解しない（CTD 3.2.P.2.1 参照）。このため、米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Guidance for Industry）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（Guidelines on Investigation of Bioequivalence）では、テポチニブは低溶解性に分類される。

1.1.1.2 膜透過性

マスバランス試験（EMR 200095-007 試験、CTD 2.7.2、2.7 項参照）により評価した吸収率（腸透過性）は 85%以上には到達せず、テポチニブの膜透過性は高透過性の基準を満たさなかった。健康男性被験者 6 例に 100 mg 錠×5 錠を食後単回投与したときの錠剤製剤 1（TF1）の絶対的バイオアベイラビリティ（BA）の平均値は 71.6%であった（EMR200095-007 試験）。

1.1.2 製剤開発プロセスの概略

テポチニブの生物薬剤開発プログラムでは、複数の経口用カプセル製剤及び錠剤製剤が開発された（3.1 項）。臨床試験に用いた錠剤製剤は、いずれも[redacted]テポ

チニブの[redacted]であった。各製剤の組成及び特徴は CTD 3.2.P.2.2 を参照のこと。

[redacted]テポチニブ原薬は、開発された[redacted]を含む[redacted]ステップを介して製造された（[redacted]原薬合成経路）。[redacted]テポチニブ原薬の製造には、より製品品質[redacted]が高くなる[redacted]を含む[redacted]ステップからなる[redacted]を開発した（[redacted]原薬合成経路）。

最も新しい製剤である錠剤製剤 3（TF3）を市販用製剤とする予定である。TF3 は[redacted]フィルムコーティング錠であり、テポチニブの臨床推奨用量である 500 mg 経口投与を行うため、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。100 mg 錠及び 250 mg 錠は、形状、大きさ及び色が異なるが、[redacted]生物学的同等性及び食事の影響試験（MS200095-0044 試験、2.2.1 項）の結果並びに両製剤の溶出プロファイルが同様であったことから（2.1 項及び CTD 3.2.P.2.2 参照）、TF3（250 mg 錠×2 錠）は TF2（500 mg 錠×1 錠）と生物学的に同等であることが示された。

これまでに開発された製剤の情報を以下に示す。

- 初期のカプセル製剤 1（CF1）は、[redacted]製剤であり、ヒト初回投与（FIM）試験（EMR200095-001 試験）で使用した。
- カプセル製剤 2（CF2）は、[redacted]製剤であった。BA を高めるため、FIM 試験（EMR200095-001 試験）の初期段階で治験薬を CF1 から CF2 に切り替えた。
- 初期の錠剤製剤 1（TF1）が EMR200095-001 試験の実施中に開発され、治験薬を CF2 から TF1 に切り替えた。MS200095-0022 試験（VISION 試験）を除くすべての第 II 相試験では、TF1 を用いて試験を開始した。健康被験者を対象とした相対的 BA 試験（EMR200095-002 試験、2.2.2 項）により、TF1 と CF2 の BA が同様であることが示された。
- [redacted]非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした主要試験［MS200095-0022 試験（VISION 試験）］では、TF2 が使用されている。健康被験者を対象とした相対的 BA 試験（EMR200095-012 試験、2.2.3 項）では、TF2 の TF1 に対する相対的 BA 評価を行った。この相対的 BA 試験の結果は、生物学的同等性の基準を満たした。
- 実験用製剤及び開発を中止した製剤として、[redacted]の製剤（TF1）、^{14}C-テポチニブを添加した[redacted]原薬のカプセル製剤、経口溶液及び静脈内投与用溶液を使用した（3.1 項）。

実施中の MS200095-0022 試験（VISION 試験）では、被験者の治験薬を 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。

臨床試験で使用したテポチニブ製剤の要約を 3.1 項に示す。

製剤開発及び in vitro 溶出プロファイルの詳細は、CTD 3.2.P.2.2 を参照のこと。

1.2 生物薬剤学試験の方法と根拠

テポチニブの臨床開発プログラムでは、テポチニブの絶対的 BA、カプセル製剤及び錠剤製剤の異なる製剤間の相対的 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の可能性を評価するための 6 つの生物薬剤学的試験を完了した（3.2 項）。

試験デザイン：

6 つの生物薬剤学的試験は、いずれも非盲検下でテポチニブを投与した第 I 相試験であった。6 試験のうち、3 試験は BA 又は生物学的同等性の評価を主要目的とした試験であった［MS200095-0044 試験（2.2.1 項）、EMR200095-002 試験（2.2.2 項）、MS200095-0012 試験（2.2.3 項）］。これらの 3 試験は、いずれも無作為化試験であった。他の 3 試験のうち、EMR200095-007 試験（CTD 2.7.2、2.7 項参照）及びオメプラゾールとの併用試験である MS200095-0039 試験（CTD 2.7.2、2.12 項参照）の 2 試験は無作為化試験であった。

EMR200095-001 試験（CTD 2.7.2、2.1 項参照）は、非無作為化試験であったが、安全性及び忍容性の評価、並びに用量制限毒性及び最大耐量の決定を目的とした固形癌患者を対象とした第 I 相用量漸増試験では、非無作為化、非盲検化は適切な試験デザインであると考えられた。

対象集団の選択：

FIM 試験である EMR200095-001 試験は、進行固形癌患者のみを対象とした。他の 5 試験は、健康被験者を対象として実施した。進行癌患者では、単回投与及び投与後の頻回な血液サンプルの採取、完全な休薬は許容できないと考えられた。また、癌患者が有する他の疾患、併用薬又は臓器障害などの要因は PK パラメータに影響を及ぼす可能性があると考えられた。テポチニブの催奇形性が知られているため、すべての試験で男性を主な対象集団とした。MS200095-0012 試験、MS200095-0039 試験及び MS200095-0044 試験では、妊娠の可能性がない女性の組入れも可能とした。PK の正確な評価に影響を及ぼす可能性があるため、経口避妊薬を使用している女性の組入れは禁止した。EMR200095-007 試験では、放射標識した化合物を使用するため、妊娠の可能性がある女性の組入れを禁止した。

投与方法及び投与量：

用量漸増試験である EMR200095-001 試験（FIM 試験）でのみ、テポチニブ反復投与を行った。本試験では、投与頻度及び休薬期間の異なる 2 つの投与レジメンを並行群で評価した。非臨床試験の結果から、最小薬理作用量に相当するテポチニブ 30 mg を開始用量とした投与レジメンで用量漸増を行う計画は妥当であると判断した。用量は、3+3 デザインに従い 1400 mg まで漸増し、単回及び反復投与後の PK 評価を実施した。

他の 5 試験は、単回投与試験とした。

EMR200095-002 試験では、被験者にテポチニブ 30 mg を投与し、食事の影響（Period 1）及び製剤間の相対的 BA（Period 2）の評価を行った。本試験の結果をテポチニブの投与レジメン設定の指針とする予定で実施した。

EMR200095-007 試験は、マスバランスの評価（Part A）を主要目的とした試験であり、テポチニブ 500 mg を単回投与したときの絶対的 BA の評価（Part B）を行った。また、相対的 BA パート（Part C）として、無作為化、3 期クロスオーバー法による投与を行った。相対的 BA パートでは、休薬期間を

含む 3 期の投与期に、以下の Treatment A、B 及び C のテポチニブを無作為割付けされたいずれかの投与順（A-B-C、B-C-A 又は C-A-B）で投与した。

- Treatment A：テポチニブ 100 mg 経口溶液
- Treatment B：[redacted]原薬のテポチニブ 100 mg 錠（TF1*）
- Treatment C：TF1 のテポチニブ 100 mg 錠

試験時点での最大含量の錠剤製剤（TF1）が 100 mg 錠であり、錠剤製剤 1 錠での PK 比較を行うため、相対的 BA パートの投与量は 100 mg とした。

他のすべての試験では、ヒト悪性腫瘍の治療での臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg を単回投与した。

EMR200095-001 試験の結果、食後投与によるテポチニブ曝露量の増加が認められたため、臨床試験プログラム全体でのテポチニブ投与を食後投与に変更した。このため、他の 5 試験では、食事の影響試験の空腹時投与群を除いて、標準食の朝食摂取後にテポチニブを投与した。テポチニブ BA に対するプロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール）の影響を評価した薬物相互作用試験（MS200095-0039 試験）では、副次目的として、オメプラゾールと併用投与したときのテポチニブ PK に対する食事の影響を評価した。

各試験の投与後の観察期間及び休薬期間は、先行する試験の見かけの消失半減期の最大値に基づいて決定した。

テポチニブの PK 特性を示すため、異なる用量範囲及び TF3 を含む異なる製剤のデータを用いた母集団薬物動態（popPK）解析を実施した。popPK 解析の詳細は、CTD 2.7.2、3.1 項を参照のこと。

1.3 分析方法の概要

1.3.1 血漿中テポチニブ濃度の分析法

臨床試験で採取したヒト血漿サンプルは、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）により分析した（3.3 項）。LC-MS/MS 法は FDA 及び EMA ガイダンス（FDA Guidance for Industry on Bioanalytical Method Validation 及び EMA Guideline on Bioanalytical Method Validation）に従ってバリデーションが実施され、直線性、選択性、真度及び精度に関する要件を満たした。分析法のバリデーションの性能特性の要約を 3.4 項及び各バリデーション報告書に示す。

MR200095-001 試験及び EMR200095-002 試験でのテポチニブ濃度の定量分析に用いた LC-MS/MS 法は、0.186～93.0 ng/mL の検量線範囲でフルバリデーションを実施した（バリデーション報告書 TSLS[redacted]-155 及び 3.4.1 項）。試験での用量漸増が進み、臨床試験（EMR200095-001 試験及び EMR200095-003 試験）で予測されるヒトでのテポチニブ曝露量をバリデーション範囲とするため、ヒト血漿サンプル（高濃度）でのパーシャルバリデーションを実施した。新たな検量線範囲は 20～10000 ng/mL となった（バリデーション報告書 TSLS[redacted]-130 及び 3.4.1 項）。EMR200095-001 試験（FIM 試験）での第 II 相推奨用量である 500 mg 投与時のヒトでのテポチニブ曝露量に基づき、検量線範囲を 5.00～2500 ng/mL に変更した。分析に使用するサンプル量は EMR200095-004 試験及び EMR200095-006 試験で使用した分析法では 50 µL（バリデーション報告書 [redacted]NCD002 及び 3.4.1 項）、MR200095-005 試

験、EMR200095-006 試験及び EMR200095-007 試験で使用した分析法では 20 µL（バリデーション報告書 130811 及び 3.4.1 項）であった。ヒト血漿中テポチニブ濃度の定量分析法は、−20°C 及び−70°C での長期保存安定性の評価を含むフルバリデーションがすでに実施されていたため（バリデーション報告書 TSLS09-155 及び 3.4.1 項）、変更された分析法は、現時点のガイダンスに従いパーシャルバリデーションのみを実施した。

分析結果の分析施設間の信頼性を確認するため、ヒト血漿中テポチニブ濃度を定量する LC-MS/MS 法のクロスバリデーションを 5.00～2500 ng/mL の検量線範囲で実施した（バリデーション報告書 130812 及び 130813 並び 3.4.4 項）。

EMR200095-005 試験、MS200095-0012 試験、MS200095-0022 試験（VISION 試験）及び MS200095-0030 試験では、テポチニブ（検量線範囲 5.00～2500 ng/mL）以外に代謝物 MSC2571107A（検量線範囲 0.100～100 ng/mL）及び MSC2571109A（検量線範囲 0.500～500 ng/mL）を分析対象物質とした分析法を用いた（バリデーション報告書 150494 及び 3.4.2 項）。この代謝物を含めた分析法は、MS200095-0028 試験、MS200095-0032 試験、MS200095-0039 試験及び MS200095-0044 試験で使用する際に、同じ検量線範囲で再度パーシャルバリデーションを実施した（バリデーション報告書 N-A-BIO-[redacted]-131 及び 3.4.2 項）。

EMR200095-004 試験及び EMR200095-006 試験で使用したヒト血漿中のテポチニブ及び代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の同時定量が可能なエナンチオ選択的 LC-MS/MS 法は、血漿サンプル量 50 µL を用いて、それぞれ 5.00～2500 ng/mL、0.500～500 ng/mL 及び 0.100～100 ng/mL の検量線範囲でのパーシャルバリデーション（バリデーション報告書 8324-380 及び 3.4.2 項）及びクロスバリデーション（バリデーション報告書 150791 及び 3.4.5 項）を実施した。また、アキラル及びエナンチオ選択的分析法によるヒト血漿サンプルでのテポチニブ濃度の定量の比較可能性を保証するため、クロスバリデーションを実施した（バリデーション報告書 150793 及び 3.4.5 項）。

トレーサー量の ^{14}C-テポチニブを静脈内投与（Part B）したヒトマスバランス試験（EMR200095-007 試験）で使用した加速器質量分析によるテポチニブ濃度の定量を行う二次元及びエナンチオ選択的液体クロマトグラフ法は、フルバリデーションを実施した（バリデーション報告書 VS13014 及び 3.4.1 項）。この分析法は、血漿サンプル量 300 µL、検量線範囲 0.113～677 pg/mL で直線性を示した。

MS200095-0028 試験では、血漿中の遊離型テポチニブ濃度（検量線範囲 2.5～10000 ng/mL）を測定した（分析報告書[redacted]-DA0606-0 及び 3.4.1 項）。

ヒト血漿サンプル中では、テポチニブは常温で 24 時間以上安定であった（バリデーション報告書 TSLS[redacted]-130 及び 3.4.1 項）。また、凍結融解は 4 回以上安定であり、−20°C 及び−70°C では 1099 日以上安定であった（バリデーション報告書 TSLS09-155 及び 3.4.1 項）。全血サンプル中でのテポチニブの安定性を常温で 24 時間評価した。全血サンプル中でのテポチニブは評価した条件下で安定であった。代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A の長期保存安定性は、−20°C 及び−70°C で 1118 日以上であった（バリデーション報告書 150494 及び 3.4.2 項）。

臨床試験で使用した生体サンプル中薬物濃度分析法の要約を 3.3 項に示す。生体サンプル分析報告書は、各試験の治験総括報告書（CSR）の Appendix に示す。

また、各分析法（テポチニブ、代謝物 MSC2571107A 及び MSC2571109A、ゲフィチニブ、ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム、ダビガトラン分析法）のバリデーションパラメータの要約、並びにクロスバリデーションの結果を 3.4 項に示す。各分析法の詳細は、それぞれのバリデーション報告書に示す。

尿中及び糞中におけるテポチニブの代謝物を同定するため、探索的な分析法を用いた。これらの分析法は、該当する試験の CSR に示した。バリデーション報告書は提出されていない。

1.3.2 臨床試験で使用したバイオマーカー

1.3.2.1 薬力学バイオマーカー

テポチニブは、in vitro 及び in vivo において MET のリン酸化を阻害することから（CTD 2.6.2 参照）、リン酸化 MET レベルを薬力学指標として用いた。

EMR200095-001 試験では、腫瘍組織中のリン酸化 MET レベル（Y1234/Y1235 及び Y1349）及び総 MET レベル分析用の Luminex ベースのアッセイを用い、リン酸化 MET レベルに対するテポチニブ投与の影響を検討した（EMR200095-001 試験 CSR、Appendix 16.1.13, Biomarker Report）。

1.3.2.2 コンパニオン診断バイオマーカー

現在実施中の MS200095-0022 試験（VISION 試験、効果については CTD 2.7.3、安全性については CTD 2.7.4 参照）では、リキッドバイオプシー（LBx）及び組織標本（TBx）の臨床試験用アッセイ（CTA）を用いて、被験者組入れ時の予測バイオマーカーを測定した。日本国内では日本肺癌コンソーシアム（LC-SCRUM）が提唱する逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT-PCR）法も使用した。

CTA とマーケット・レディー・アッセイ（MRA）が同一の患者集団を選択することを確認するため、ArcherDX 社が開発した LBx 及び TBx の MRA と対応する LBx 及び TBx の CTA のブリッジング試験を行う予定である。MRA の詳細は、コンパニオン診断薬の申請資料に記載し、テポチニブの申請資料と共に別途提出する予定である。

*MET*ex14 ステータスのリキッドバイオプシー（LBx）臨床試験用アッセイ

MET 遺伝子の一塩基多型及び塩基の挿入／欠失による *MET* 遺伝子のエクソン 14 領域（*MET*ex14）スキッピング変異の同定には、次世代シークエンシング（NGS）技術を基盤とする Guardant360® CDx Test（Guardant Health, Inc. in Redwood City, CA, USA）を使用した。本アッセイは、体外診断用医療機器であり、Guardant Health 社の 1 施設で実施された。また本アッセイは、NSCLC 患者から採取した血漿中の cell-free DNA を用いて実施した（IDE G170085）。

*MET*ex14 ステータスの組織標本（TBx）臨床試験用アッセイ

- NGS 技術を基盤とする Oncomine™ Focus アッセイ（Thermo Fisher Scientific, San Francisco, CA, USA）は、肺腺癌患者のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）腫瘍組織から抽出した RNA 検体を用い、*MET* エクソン 14 の異常欠失（*MET*ex14 スキッピング）を検出する体外診断法である（IDE G160111）。
- 日本人患者では、新鮮凍結腫瘍サンプルを用いて *MET*ex14 スキッピング変異を検出する RT-PCR アッセイ法を CTA の選択肢とした。このアッセイは、LC-SCRUM と製薬企業の共同研究事業の一部である。患者の試験への組入れを高めるため、日本における患者では、このアッセ

イを利用可能とした。この選択肢の利用可能に関わらず、本邦において MS200095-0022 試験（VISION 試験）を開始した。

LBx 及び TBx のマーケット・レディー・アッセイ（MRA）

NGS 技術を基盤とする Archer RevealDX アッセイは、NSCLC 患者の FFPR 腫瘍組織から抽出した RNA 検体の *MET*ex14 スキッピング変異の検出、及び血漿中の循環腫瘍 DNA の *MET*ex14 スキッピング変異の検出を行うためのアッセイ法である。テポチニブのコンパニオン診断薬として承認申請される MRA は、NGS 技術を基盤とした *MET* を含む遺伝子パネル検査の一部である。このアッセイと CTA とのブリッジングを行う。MS200095-0022 試験（VISION 試験）の患者組入れに用いた CTA と市販時に使用する MRA とのブリッジング試験は、FDA 及び医薬品医療機器総合機構（PMDA）との合意及び適用される Clinical and Laboratory Standards Institute ガイドラインに従って実施する。

CTA と MRA のブリッジング試験

- 入手可能なすべての投与患者のサンプルを用い、LBx 及び TBx の MRA による検査を行う。
- *MET*ex14 変異が陰性であったことから MS200095-0022 試験（VISION 試験）に登録されなかった 120 例の候補患者のサンプルを用いて、分析性能比較の検証を行う。

2 個々の試験結果の要約

本項では、テポチニブの生物薬剤学的試験の結果を要約する。生物薬剤学的試験の一覧表を 3.2 項に示す。

2.1 製剤の in vitro 溶出試験

[redacted]in vitro 溶出試験の結果から、カプセル製剤では溶出試験液に関わらずカプセル殻の溶出プロセスがあるため、溶出初期の溶出プロファイルにわずかな遅延が認められた。試験に用いた溶出試験液では、フィルムコーティング錠（TF1）の溶出挙動は、カプセル製剤（CF2）の溶出挙動と同様又は早かった。

それぞれの製剤の品質管理のための溶出試験法の結果では、TF2 の溶出は最初の錠剤製剤である TF1 より早かった。TF3 と TF2 は、[redacted]同様の溶出プロファイルを示した。

各製剤の溶出プロファイルの詳細は CTD 3.2.P.2.2 を参照のこと。

2.2 バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響

本項では、絶対的 BA、相対的 BA、生物学的同等性及び食事の影響試験など、テポチニブの適応症に関する結果を支持し、本承認申請に必要な 6 つの生物薬剤学的試験の一覧を 3.2 項に示す。

本項に記載した主要目的が BA 又は生物学的同等性評価の試験（MS200095-0044 試験、EMR200095-002 試験及び MS200095-0012 試験）、及び CTD 2.7.2、2.2 項に記載した主要目的が BA 又は生物学的

同等性評価以外の試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-007 試験及び MS200095-0039 試験）の試験デザイン及び主な結果を表 1 に示す。

表 1 バイオアベイラビリティ、生物学的同等性及び食事の影響を評価した試験

Study ID (Location)	Formulation(s)	Objective(s)	Summary of Results	Location of Study Summary
Absolute Bioavailability				
EMR200095-007	TF1, tepotinib solution, and TF1*	To investigate absolute bioavailability was the primary objective in Part B of this study	Absolute bioavailability of tepotinib TF1 is 71.6% (geometric mean) within a range of 61.8% to 81.3%.	CTD 2.7.2、2.7 項参照
Relative Bioavailability and Bioequivalence				
MS200095-0044	TF3 vs. TF2	To investigate bioequivalence was a primary objective	Tepotinib TF3 is bioequivalent to TF2 under fasted conditions.	2.2.1 項参照
EMR200095-001	TF1 and CF2	To investigate relative bioavailability was a secondary objective in a dose-escalation study	Higher bioavailability of TF1 compared with CF2, program continued with TF1	CTD 2.7.2、2.1 項参照
EMR200095-002	TF1 and CF2	To investigate relative bioavailability was a coprimary objective	Comparable (slightly higher) bioavailability of TF1versus CF2	2.2.2 項参照
EMR200095-007	TF1, tepotinib solution, and TF1*	To investigate relative bioavailability was the primary objective in Part C of this study	Similar bioavailability between tepotinib TF1, solution, and TF1*	CTD 2.7.2、2.7 項参照
MS200095-012	TF2 and TF1	To investigate relative bioavailability was a primary objective	Similar bioavailability of tepotinib TF2 and TF1	2.2.3 項参照
Food Effect				
MS200095-0044	TF3 and TF2	To investigate food effect was a coprimary objective	Food increased bioavailability of tepotinib TF3 and TF2	2.2.1 項参照
EMR200095-001	CF1	To investigate food effect was a secondary objective in a dose-escalation study	Food slightly increased bioavailability of single and multiple doses of tepotinib; program switched to administration in fed state	CTD 2.7.2、2.1 項参照
EMR200095-002	TF1	To investigate food effect was a primary objective	Food slightly increased extent and rate of absorption	2.2.2 項参照
MS200095-0039	TF2	To investigate food effect under proton-pump inhibition was a secondary objective in this omeprazole interaction study	In the presence of omeprazole, food increased bioavailability of tepotinib	CTD 2.7.2、2.12 項参照

CF=capsule formulation; ID=identification; TF=tablet formulation.
Notes: TF1* [redacted] development discontinued.

2.2.1 MS200095-0044 試験（TF3 と TF2 の比較）

参考資料：MS200095-0044 試験 CSR

要約：空腹時条件下の投与において、TF3 と TF2 は生物学的に同等であった。TF3 及び TF2 ともに、テポチニブの BA は食事により増加した。

目的：市販用製剤である TF3 と TF2 の空腹時条件下での生物学的同等性の評価（Part A）、並びに TF2（Part B）及び TF3（Part C）での食事の影響の評価。

試験デザイン、対象及び方法：本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与試験であった。試験は 3 パートからなり、各パートはいずれも 2 群 2 期、2 投与順、クロスオーバー法であった。合計 66 例の健康被験者が試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた。

Part A：空腹時条件下で TF3（250 mg×2 錠）と TF2（500 mg×1 錠）の生物学的同等性を評価した。2 期、2 投与順、クロスオーバー法により、各被験者に 1 期目に TF3 又は TF2 を投与し、2 期目に 1 期目とは別の製剤を投与した。Part A に組み入れられた 40 例のうち、36 例が男性、4 例が女性であった。年齢（平均値±標準偏差）は、42±11.9 歳（範囲 18～55 歳）であった。40 例全例が TF3 の投与を完了し、38 例が TF2 の投与を完了した。3 例が試験を中止した。

Part B 及び C：TF2（Part B）及び TF3（Part C）を 500 mg 投与したときのテポチニブ PK に対する食事の影響を評価した。2 期、2 投与順、クロスオーバー法により、各被験者に TF2 500 mg×1 錠（Part B）又は TF3 250 mg×2 錠（Part C）を空腹時及び標準的な高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）／高カロリー（約 800～1000 kcal）の朝食摂取後に単回投与した。

Part B に組み入れられた 14 例の被験者のうち、13 例は男性であった。年齢（平均値±標準偏差）は、40±10.0 歳（範囲 23～54 歳）であった。Part B では 2 例が試験を中止した。

Part C に組み入れられた 12 例は全例が男性であった。年齢（平均値±標準偏差）は、40±12.0 歳（範囲 23～54 歳）であった。Part C では、試験中止例はみられなかった。

副次目的：テポチニブ PK の評価を副次目的とした。

探索目的：Part A では TF3 及び TF2 投与後の代謝物の PK の評価を探索目的とした。Part B 及び Part C ではテポチニブの代謝物の PK に対する食事の影響の評価を探索目的とした。

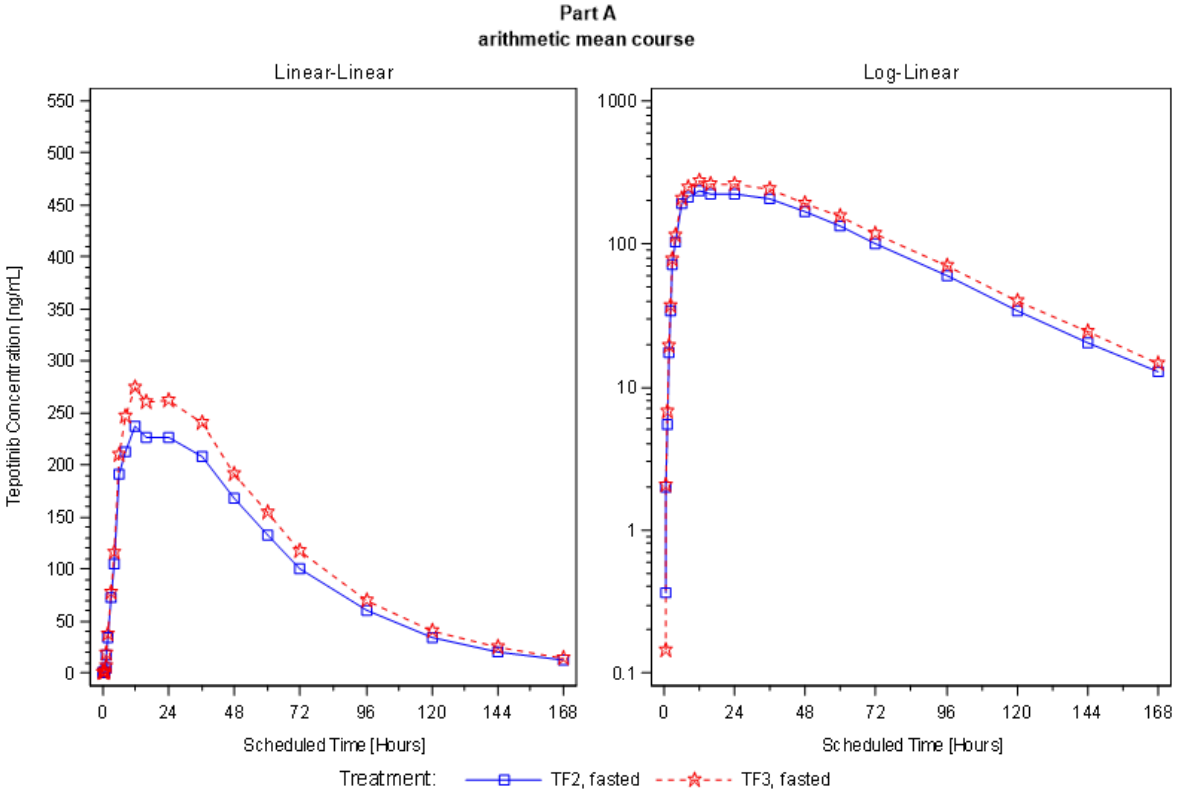
結果：

空腹時条件下での生物学的同等性及び単回投与時のテポチニブの PK（TF3 及び TF2）：

空腹時条件下において、市販用製剤である TF3 は TF2 と生物学的に同等であった。主な結果を以下に示す。

- TF3 及び TF2 投与時の血漿中テポチニブ濃度の平均値の推移は同様であった（図 1）。
- TF3 及び TF2 投与時の 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の幾何最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内（80～125%）であった（表 2）。

図 1 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの血漿中テポチニブ濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験）



Source: CSR MS200095-0044 Figure 15.4.1.2.
Part A=TF3 vs. TF2, fasted; TF=tablet formulation.

表 2 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験）

Parameter	Part A	
	TF3 (Fasted) (n = 38)[a]	**TF2 (Fasted) (n = 38)[a]**
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	288 (22.5)	253 (20.6)
95% CI	267; 309	237; 271
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**113.57** (107.62, 119.85)	
Intraindividual CV (%)	13.94	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	18,645 (21.0)	16,146 (23.4)
95% CI	17,417; 19,960	14,968; 17,417
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**115.35** (108.55, 122.58)	
Intraindividual CV (%)	15.77	
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	19,316 (21.3)	16,728 (23.9)
95% CI	18,026; 20,699	15,481; 18,076
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**115.34** (108.51, 122.60)	
Intraindiviual CV (%)	15.83	
t_{max} (h), median (range)	12.0 (8.00 – 36.0)	14.1 (6.00 – 48.0)
t_{last} (h), GeoMean (GeoCV%);	167 (5.5)	167 (2.5)
95% CI	164; 170	166; 169
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	30.9 (15.3)	31.8 (17.8)
95% CI	29.4; 32.5	30.0; 33.7
λ_z (h^{-1}), GeoMean (GeoCV%);	0.0224 (15.3)	0.0218 (17.8)
95% CI	0.0213; 0.0236	0.0206; 0.0231
CL/f (L/h), GeoMean (GeoCV%);	23.3 (21.3)	26.9 (23.9)
95% CI	21.7; 25.0	24.9; 29.1
V_z/f (L), GeoMean (GeoCV%);	1,038 (24.3)	1,232 (28.5)
95% CI	959; 1,123	1,124; 1,351
$\%AUC_{extra}$ (%), GeoMean (GeoCV%);	2.99 (59.7)	3.05 (54.9)
95% CI	2.50; 3.59	2.58; 3.61

Source: CSR MS200095-0044 Table 15.4.4.1, Table 15.4.4.2, Table 15.4.4.6.

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.

[a] n = 38, excluding 2 participants, who dropped out after Period 1.

[b] Ratio of geometric mean least squares.

Notes: TF2 administered as 1 × 500 mg, TF3 administered as 2 × 250 mg.

テポチニブ PK に対する食事の影響（TF3 及び TF2）：

TF3 投与（Part C）では、食事によるテポチニブ曝露量の増加が認められた（表 3）。主な結果を以下に示す。

- 空腹時投与と比較して、食後投与では血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）が約 1.6 倍増加した。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では C_{max} が 2 倍増加した。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）が早まった。

TF2 投与（Part B）でも、食事によるテポチニブ曝露量の増加が認められた（表 3）。主な結果を以下に示す。

- 空腹時投与と比較して、食後投与では AUC が約 1.9 倍増加した。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では C_{max} が 2.4 倍増加した。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では t_{max} が早まった

表 3 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時及び食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験）

Parameter	Part C		Part B	
	TF3 (Fasted) (n = 12)	**TF3 (Fed) (n = 12)**	**TF2 (Fasted) (n = 12)[a]**	**TF2 (Fed) (n = 14)**
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	280 (15.3)	559 (17.0)	199 (29.5)	476 (19.6)
95% CI	254; 309	503; 623	165; 239	426; 533
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**199.61** (176.44, 225.82)		**236.51** (215.69, 259.34)	
Intraindividual CV (%)	16.79		12.67	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	17,964 (19.8)	29,307 (25.0)	12,609 (38.1)	23,457 (25.1)
95% CI	15,859; 20,348	25,056; 34,279	9,978; 15,932	20,333; 27,062
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**163.15** (146.17, 182.10)		**186.37** (163.61, 212.28)	
Intraindividual CV (%)	14.93		17.96	
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	18,447 (20.0)	30,118 (25.5)	13,037 (38.2)	24,443 (25.9)[c]
95% CI	16,262; 20,927	25,674; 35,331	10,314; 16,479	20,956; 28,510
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**163.26** (146.09, 182.46)		**186.67** (163.78, 212.77)	
Intraindividual CV (%)	15.10		17.95	
t_{max} (h), median (range)	12.0 (3.00 – 36.0)	8.0 (6.00 – 12.0)	24.0 (6.00 – 48.0)	12.0 (4.00 – 12.0)
t_{last} (h), GeoMean (GeoCV%);	166 (4.5)	168 (0.2)	162 (7.0)	158 (22.9)
95% CI	161; 171	168; 168	155; 169	139; 180
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	29.2 (14.7)	29.9 (14.5)	30.8 (11.6)	30.0 (12.9)[c]
95% CI	26.6; 32.0	27.3; 32.7	28.6; 33.1	27.8; 32.4
λ_z (h^{-1}), GeoMean (GeoCV%);	0.0237 (14.7)	0.0232 (14.5)	0.0225 (11.6)	0.0231 (12.9)[c]
95% CI	0.0216; 0.0261	0.0212; 0.0254	0.0209; 0.0243	0.0214; 0.0249
CL/f (L/h), GeoMean (GeoCV%);	24.4 (20.0)	14.9 (25.5)	34.5 (38.2)	18.4 (25.9)[c]
95% CI	21.5; 27.7	12.7; 17.5	27.3; 43.6	15.8; 21.5
V_z/f (L), GeoMean (GeoCV%);	1,027 (24.9)	644 (26.3)	1,531 (40.8)	797 (27.0)[c]
95% CI	879; 1,201	546; 759	1,193; 1,966	679; 936
$\%AUC_{extra}$ (%), GeoMean (GeoCV%);	2.44 (38.9)	2.43 (50.6)	3.13 (35.4)	2.35 (49.6)[c]
95% CI	1.92; 3.10	1.79; 3.29	2.51; 3.89	1.77; 3.12
$F_{rel,fed/fasted}$ (%), GeoMean (GeoCV%);	—	163 (20.6)	—	187 (24.6)[c]
95% CI		143; 186		161; 219

Source: refer to CSR MS200095-0044 Table 15.4.4.1, Table 15.4.4.2, Table 15.4.4.8, Table 15.4.4.9.

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.

$F_{rel,fed/fasted}$: Relative bioavailability (fasted versus fed), defined as $AUC_{0-\infty,fed}$ / $AUC_{0-\infty,fasted}$.

[a] n = 12, participants with available data for summary statistics (excluding 2 participants).

[b] Ratio of geometric mean least squares.

[c] For the calculation of statistics, unreliable PK parameters were set to missing (for details, refer to CSR MS200095-0044 Listing 16.2.5.13).
Notes: TF2 administered as 1 × 500 mg, TF3 administered as 2 × 250 mg.

その他のテポチニブ PK の結果：

- 両製剤とも、空腹時において、すべての被験者の投与後 168 時間時点の血漿中テポチニブ濃度が定量可能であった。
- 両製剤とも、空腹時投与での最終評価時点から無限外挿した部分の AUC の割合（$\%AUC_{extra}$）は 3%であった（表 2）。
- 最終定量可能時間（t_{last}）、消失速度定数（λ_z）及び消失半減期（$t_{1/2}$）は、TF2 及び TF3 の間（空腹時投与）（表 2）、並びに食後及び空腹時投与の間（表 3）で同様であった。

詳細は MS200095-0044 試験 CSR、11.5.2.2 項に示す。

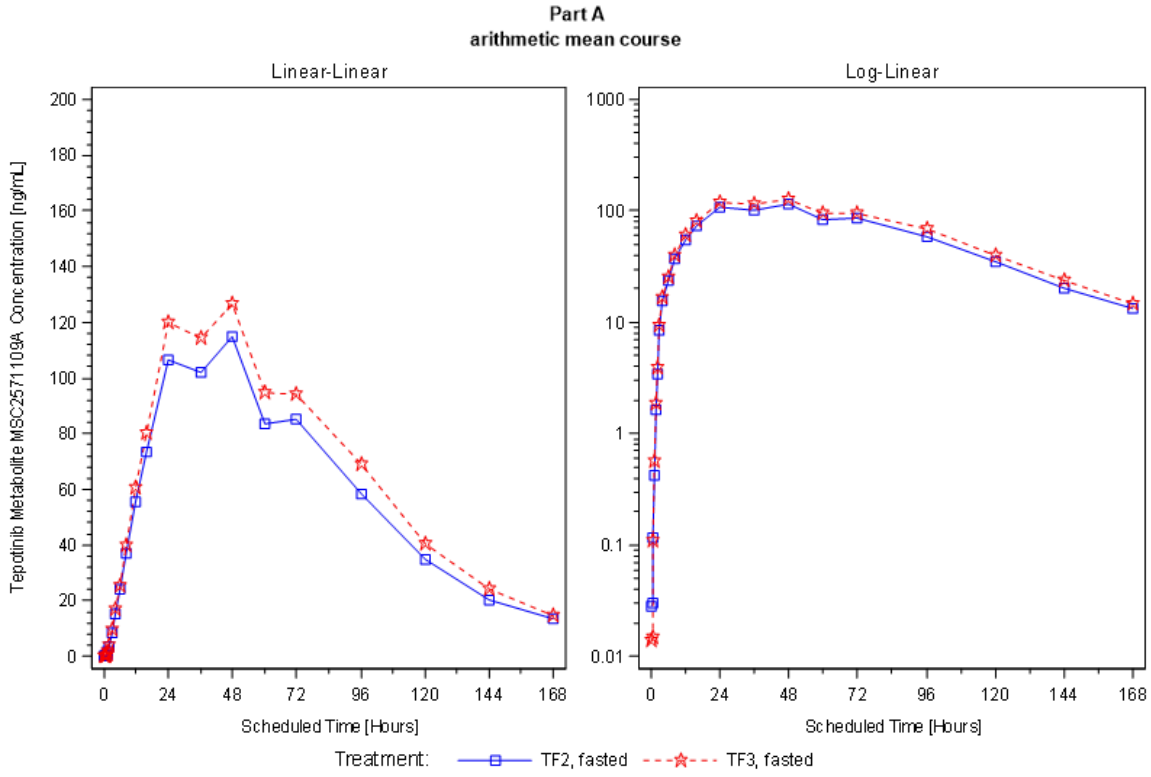
代謝物の PK：

TF3 及び TF2 の間で PK パラメータの傾向は、代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A でも概ね同様であった（表 4）。

TF3 及び TF2 を空腹時投与したときの MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度の平均値の推移は両製剤間で同様であった（図 2 及び図 3）。また、TF3 と TF2 投与時の代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の曝露量（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）も両製剤間で同様であった（表 4）。

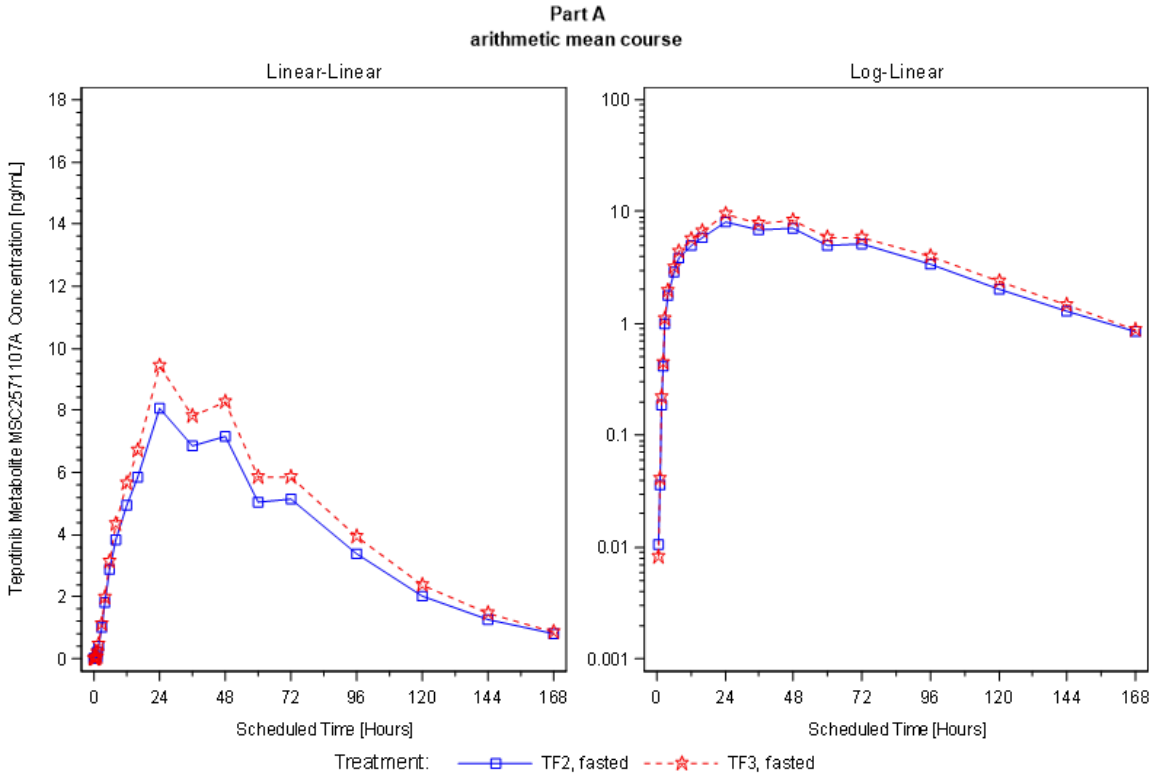
TF3 及び TF2 の食後投与では、空腹時投与と比較して、MSC2571109A 及び MSC2571107A の曝露量の増加が認められた（表 5）。空腹時投与及び食後投与したときの代謝物の PK パラメータの傾向は、未変化体（テポチニブ）と概ね同様であったが、食事による代謝物の曝露量の増加の程度は、未変化体の曝露量の増加よりわずかに小さかった（詳細は MS200095-0044 試験 CSR、11.5.2.3 項及び 11.5.2.4 項）。

図 2 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物 MSC2571109A の血漿中濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験）



Source: CSR MS200095-0044 Figure 15.4.2.2.
Part A=TF3 vs. TF2, fasted; TF=tablet formulation.

図 3 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物 MSC2571107A の血漿中濃度（ng/mL）の平均値の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）（MS200095-0044 試験）



Source: CSR MS200095-0044 Figure 15.4.3.2.
Part A=TF3 vs. TF2, fasted; TF=tablet formulation.

表 4 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時単回投与したときの代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験）

Parameter	Metabolites of Tepotinib			
	MSC2571109A		MSC2571107A	
	TF3 (Fasted) (n = 38)[a]	TF2 (Fasted) (n = 38)[a]	TF3 (Fasted) (n = 38)[a]	TF2 (Fasted) (n = 38)[a]
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	131 (22.8)	117 (22.5)	9.31 (29.8)	8.05 (30.8)
95% CI	122; 142	109; 126	8.46; 10.2	7.29; 8.89
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**112.14** (105.61, 119.08)		**115.65** (107.69, 124.19)	
Intraindividual CV (%)	15.57		18.53	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean	10,745 (26.3)	9,543 (25.9)	698 (35.6)	604 (35.8)
(GeoCV%); 95% CI	9,868; 11,700	8,775; 10,377	623; 782	539; 677
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**112.62** (105.98, 119.69)		**115.30** (107.30, 123.91)	
Intraindividual CV (%)	15.78		18.71	
$AUC_{0-\infty}$(h×ng/mL), GeoMean	11,399 (28.8)[c]	10,159 (28.2)[c]	739 (37.3)[c]	645 (37.1)
(GeoCV%);	10,345; 12,560	9,265; 11,140	655; 833	573; 726
95% CI				
Ratio TF3/TF2, % (90% CI)[b]	**115.23** (108.04, 122.89)		**114.15** (106.23, 122.66)	
Intraindividual CV (%)	15.74		18.46	
t_{max} (h), median (range)	48.0 (24.0 – 96.0)	48.0 (16.0 – 96.0)	24.0 (16.0 – 48.1)	24.0 (12.0 – 72.0)
t_{last} (h), GeoMean (GeoCV%);	167 (5.5)	168 (0.1)	167 (5.5)	168 (0.1)
95% CI	164; 170	168; 168	164; 170	168; 168
λ_z (h^{-1}), GeoMean (GeoCV%);	0.0221 (22.3)[c]	0.0215 (22.2)[c]	0.0215 (22.9)[c]	0.0197 (25.0)
95% CI	0.0205; 0.0238	0.0200; 0.0231	0.0200; 0.0232	0.0182; 0.0214
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	31.4 (22.3)[c]	32.3 (22.2)[c]	32.2 (22.9)[c]	35.2 (25.0)
95% CI	29.1; 33.9	30.0; 34.7	29.9; 34.7	32.4; 38.1
$\%AUC_{extra}$ (%), GeoMean (GeoCV%);	4.77 (61.9)[c]	4.92 (63.5)[c]	4.62 (63.0)[c]	5.28 (66.8)
95% CI	3.93; 5.81	4.05; 5.98	3.81; 5.60	4.32; 6.44

Source: CSR MS200095-0044 Table 15.4.5.2, Table 15.4.6.1, Table 15.4.6.2.

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.

[a] n = 38, excluding 2 participants who dropped out after Period 1.

[b] Ratio of geometric mean least squares.

[c] For the calculation of statistics, unreliable PK parameters were set to missing (for details, refer to CSR MS200095-0044 Listing 16.2.5.14 [metabolite MSC2571109A] and Listing 16.2.5.15 [metabolite MSC2571107A]).

Notes: TF2 administered as 1 × 500 mg, TF3 administered as 2 × 250 mg.

表 5 TF3 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を空腹時及び食後単回投与したときの代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の薬物動態パラメータの要約及び比較結果（MS200095-0044 試験）

Parameter	Part C		Part B	
	TF3 (Fasted) (n = 12)	TF3 (Fed) (n = 12)	TF2 (Fasted) (n = 12)a	TF2 (Fed) (n = 14)
MSC2571109A				
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	137 (24.1) 118; 160	196 (23.4) 169; 227	94.0 (31.6) 77.2; 114	159 (24.9) 138; 183
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**142.80 (124.06, 164.37)**		**167.99 (148.25, 190.34)**	
Intraindividual CV (%)	19.19		17.29	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	10,802 (17.0) 9,703; 12,025	15,145 (21.1) 13,266; 17,291	7,650 (34.9) 6,166; 9,492	12,081 (33.0) 10,032; 14,549
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**140.21 (126.37, 155.56)**		**161.79 (142.51, 183.68)**	
Intraindividual CV (%)	14.11		17.46	
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	11,484 (19.3) 10,169; 12,969	16,082 (22.7) 13,944; 18,546	8,055 (35.2) 6,481; 10,011	13,378 (31.2)[c] 11,126; 16,086
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**140.04 (125.65, 156.07)**		**165.63 (145.46, 188.59)**	
Intraindividual CV (%)	14.73		17.83	
t_{max} (h), median (range)	36.0 (24.0 – 48.0)	24.0 (16.0 – 48.0)	42.0 (24.0 – 48.0)	24.0 (24.0 – 48.0)
t_{last} (h), GeoMean (GeoCV%); 95%CI	168 (0.0) 168; 168	168 (0.2) 168; 168	168 (0.1) 168; 168	158 (22.9) 139; 180
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%) 95%CI	32.5 (30.8) 26.8; 39.3	34.0 (21.2) 29.7; 38.8	30.7 (20.7) 27.0; 35.0	33.2 (22.2)[c] 29.1; 37.9
λ_z (h^{-1}), GeoMean (GeoCV%) 95%CI	0.0213 (30.8) 0.0176; 0.0258	0.0204 (21.2) 0.0179; 0.0233	0.0225 (20.7) 0.0198; 0.0257	0.0209 (22.2)[c] 0.0183; 0.0239
$\%AUC_{extra}$ (%),GeoMean (GeoCV%) 95%CI	4.53 (77.7) 2.93; 7.01	5.19 (46.9) 3.91; 6.89	4.38 (57.4) 3.12; 6.15	5.16 (62.1)[c] 3.65; 7.28
$F_{rel,fed/fasted}$ (%),GeoMean (GeoCV%) 95%CI	140 (20.5) 123; 159		167 (24.3)[c] 144; 195	
MSC2571107A				
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	10.00 (24.2) 8.59; 11.6	16.5 (27.1) 13.9; 19.5	6.30 (37.4) 5.00; 7.92	12.5 (29.3) 10.6; 14.7
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b]	**164.74** (139.36, 194.75)		**195.85** (178.04, 215.44)	
Intraindividual CV (%)	22.91		13.02	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	741 (21.5) 647; 848	1,063 (28.9) 888; 1,273	466 (43.9) 357; 609	817 (33.5) 676; 986

Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b] Intraindividual CV (%)	**143.48** (127.15, 161.91) 16.44		**178.83** (157.48, 203.09) 17.45	
$AUC_{0-\infty}$ (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); 95% CI	767 (20.7)[c] 668; 880	1,123 (29.9) 933; 1,353	493 (45.1) 375; 648	887 (31.7)[c] 736; 1,069
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)[b] Intraindividual CV (%)	**146.35** (129.07, 165.96) 16.28		**179.27** (156.95, 204.76) 18.21	
t_{max} (h), median (range)	24.0 (24.0 – 72.0)	24.0 (8.0 – 24.0)	24.0 (24.0 – 48.0)	24.0 (16.0 – 24.1)
t_{last} (h), GeoMean (GeoCV%); 95%CI	168 (0.0) 168; 168	168 (0.2) 168; 168	168 (0.1) 168; 168	158 (22.9) 139; 180
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%) 95%CI	31.1 (27.3)[c] 26.0; 37.2	35.6 (18.2) 31.7; 39.9	33.9 (14.3) 30.9; 37.1	32.6 (13.8)[c] 30.0; 35.4
λ_z (h^{-1}), GeoMean (GeoCV%) 95%CI	0.0223 (27.3)[c] 0.0186; 0.0267	0.0195 (18.2) 0.0174; 0.0219	0.0205 (14.3) 0.0187; 0.0224	0.0212 (13.8)[c] 0.0196; 0.0231
$\%AUC_{extra}$ (%),GeoMean (GeoCV%) 95%CI	3.74 (72.3)[c] 2.42; 5.79	4.82 (48.1) 3.60; 6.44	4.87 (49.6) 3.62; 6.56	4.42 (44.4)[c] 3.42; 5.71
$F_{rel,fed/fasted}$ (%),GeoMean (GeoCV%) 95%CI	146 (23.0)[c] 125; 170		180 (25.1)[c] 154; 210	

Source: refer to CSR MS200095-0044 Table 15.4.5.1, Table 15.4.5.3, Table 15.4.5.4, Table 15.4.6.1, Table 15.4.6.3, Table 15.4.6.4.

CV=coefficient of variation; $F_{rel,fed/fasted}$=relative bioavailability (fasted versus fed), defined as $AUC_{0-\infty,fed}$ / $AUC_{0-\infty,fasted}$; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.

[a] n = 12, participants with available data for summary statistics (excluding 2 participants).

[b] Ratio of geometric mean least squares.

[c] For the calculation of statistics, unreliable PK parameters were set to missing (for details, refer to CSR MS200095-0044 Listing 16.2.5.13).

Notes: TF2 administered as 1 × 500 mg, TF3 administered as 2 × 250 mg. For the calculation of statistics, unreliable PK parameters were set to missing, refer to CSR MS200095-0044 Listing 16.2.5.14 [metabolite MSC2571109A] and Listing 16.2.5.15 [metabolite MSC2571107A]).

2.2.2 EMR200095-002 試験（TF1）

参考資料：EMR200095-0002 試験 CSR

要約： TF1 の BA は、CF2 よりわずかに高かったが、ほぼ同様であった。TF1 の食後投与では、テポチニブの吸収速度及び吸収量がわずかに増加した。

目的：TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を単回投与したときのテポチニブの PK に対する食事の影響の評価並びにテポチニブ 30 mg を食後単回投与したときの TF1 と CF2 の相対的 BA の評価。

試験デザイン、対象及び方法：本試験は、健康男性被験者を対象とした第 I 相、単施設、非盲検、無作為化の 2 パートからなる試験であった。試験は 2 期（Period 1 及び Period 2）からなり、各期 2 投与順の計 4 投与順で検討を行った。試験に組み入れられた合計 28 例の被験者のうち、27 例が試験を完了した。組み入れられた被験者全体の年齢（平均値±標準偏差）は、35.3±10.1 歳であった。

Period 1：前日夜からの絶食下（Treatment B）及び標準的な高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）／高カロリー（約 800～1000 kcal）の食事摂取後（Treatment A）に TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を投与したときのテポチニブの PK に対する食事の影響を評価した。評価可能であった 13 例の被験者に TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を食後又は空腹時単回投与した（クロスオーバー法、休薬期間 3 週間）。

Period 2：男性被験者 14 例を対象に、食後条件下での TF1（30 mg×1 錠、Treatment A）と CF2（15 mg ×2 カプセル、Treatment C）の相対的 BA を評価した（クロスオーバー法、休薬期間 3 週間）。

適格となった被験者を 4 つの投与順（AB、BA、AC、CA）のいずれかに無作為に割付けた（割付け比 1：1：1：1）。

結果：

食後条件下での相対的 BA 及び単回投与時のテポチニブの PK（TF1 及び CF2）：

錠剤製剤（TF1）とカプセル製剤（CF2）を用いてテポチニブ 30 mg を単回投与したときの BA は、TF1 の方がわずかに高かったが、ほぼ同様であった。主な結果を以下に示す（表 6）。

- 両製剤の t_{max} 及び吸収ラグ時間（t_{lag}）は同様であった。
- CF2 と比較して、TF1 投与時の C_{max} はわずかに高く、TF1 ではテポチニブの吸収速度がわずかに速くなることが示唆された。
- CF2 と比較して、TF1 では AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$がわずかに増加した。一方、CF2 及び TF1 単回投与時の見かけの消失半減期は同様であった。
- AUC 及び C_{max} の比の信頼区間の結果から、CF2 と TF1 の BA は同様であることが示された。

単回投与時の PK パラメータの変動［幾何変動係数%（幾何 CV%）］は、概して小さかった（表 6）。本試験に組み入れられた男性健康被験者では、見かけの全身クリアランス（CL/F）は小さく、見かけの分布容積（V_z/F）は大きかった。

表 6 TF1 及び CF2 を用いてテポチニブ 30 mg を食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約及び比較結果（EMR200095-002 試験）

Parameter	TF1 (Fed) (n = 14)	CF2 (Fed) (n = 14)
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	33.4 (26.3)	29.0 (30.4)
range	19.7 – 51.1	17.2 – 46.2
Ratio TF1/CF2, % (90% CI)	**114.9 (105.5, 125.2)**	
t_{max} (h), median;	8.0	8.0
range	3.0 – 16.0	6.0 – 16.0
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	1,464 (21.4)	1,317 (28.7)
range	990 – 2,068	671 – 1,802
Ratio TF1/CF2, % (90% CI)	**111.2 (102.4, 120.7)**	
$AUC_{0-\infty}$(h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	1,486 (21.0)	1,341 (28.1)
range	1,012 – 2,091	691 – 1,822
Ratio TF1/CF2, % (90% CI)	**110.8 (102.3, 120.1)**	
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	60.2 (6.6)	59.1 (8.5)
range	52.6 – 66.3	49.7 – 67.6
CL/F (L/h), GeoMean (GeoCV%);	20.2 (21.0)	22.4 (28.1)
range	14.3 – 29.6	16.5 – 43.4
V_z/F (L), GeoMean (GeoCV%);	1,752 (21.8)	1,906 (24.9)
range	1,299 – 2,708	1,409 – 3,159

Sources: CSR EMR200095-002, Table 15.4.2.1, Table 15.4.2.2.
CF=capsule formulation; CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.
Notes: Participants received a high fat, high calorie breakfast.
TF1 was administered as 1 × 30 mg, CF2 as 2 × 15 mg.

テポチニブ PK に対する食事の影響（TF1）：

TF1 ではテポチニブの BA に対するわずかな食事の影響が認められた。主な結果を以下に示す（表 7）。

- 空腹時及び食後投与時の t_{max} 及び t_{lag} は同様であった。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では C_{max} が増加したことから、食後投与によりテポチニブの吸収速度がわずかに速くなることが示唆された。
- 空腹時投与と比較して、食後投与では AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$がわずかに増加した。一方、空腹時及び食後投与時の見かけの消失半減期に差はみられなかった。

表 7 TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を食後及び空腹時単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約（EMR200095-002 試験）

Parameter	TF1 (Fed) (n = 13)	TF1 (Fasted) (n = 13)
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	36.6 (14.8)	28.1 (28.2)
range	28.4 – 47.9	16.9 – 38.9
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)	**128.8 (109.1, 151.9)**	
t_{max} (h), median;	8.0	6.0
range	4.0 – 10.0	4.0 – 10.0
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	1,584 (12.9)	1,340 (18.3)
range	1,343 – 2,200	995 – 1,790
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)	**117.7 (108.8, 127.3)**	
$AUC_{0-\infty}$(h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	1,607 (12.8)	1,365 (17.9)
range	1,361 – 2,225	1,019 – 1,814
Ratio Fed/Fasted, % (90% CI)	**117.3 (108.6, 126.6)**	
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	64.6 (14.3)	60.1 (14.4)
range	49.7 – 86.6	45.0 – 80.9
CL/F (L/h), GeoMean (GeoCV%)	18.7 (12.8)	22.0 (17.9)
range	13.5 – 22.0	16.5 – 29.4
V_z/F (L), GeoMean (GeoCV%);	1,739 (18.1)	1,905 (12.0)
range	1,295 – 2,218	1,570 – 2,491

Source: CSR EMR200095-002, Table 15.4.2.1, Table 15.4.2.2.
CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.
Notes: Participants in the fed state received a high fat, high calorie breakfast.
TF1 was administered as 1 × 30 mg.

2.2.3 MS200095-0012 試験（TF2 と TF1 の比較）

参考資料：MS200095-0012 試験 CSR

要約：TF2 と TF1 の BA は同様であった。

目的：食後条件下での TF2 と TF1 の相対的 BA の評価。

試験デザイン、対象及び方法：本試験は、健康被験者を対象とした第 I 相、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験であった。試験は 2 期（Period 1 及び Period 2）からなる試験であった。合計 24 例の男性健康被験者を試験に組み入れ、治験薬の投与を行った。このうち 22 例が試験を完了した。2 例は早期中止例であり、TF1 又は TF2 の単回投与のみを行った。中止例 2 例は本試験の評価から除外した。被験者全体の平均年齢は、37.8（範囲 25～56 歳）であった。

Period 1：被験者を無作為に割付け、TF1（100 mg 錠×5 錠）又は TF2（500 mg 錠×1 錠）を用いてテポチニブを単回投与した。

Period 2：21 日間の PK 用サンプル採取及び休薬期間の後、Period 1 で TF1 投与に無作為割付けされた被験者には TF2 を単回投与し、Period 1 で TF2 投与に無作為割付けされた被験者には TF1 を単回投与した。

各 Period の投与は、高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）／高カロリー（約 800～1000 kcal）の朝食摂取後に行った。

副次目的:テポチニブ及び代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK 評価を副次目的とした。

結果：

食後条件下での相対的 BA 及び単回投与時のテポチニブの PK（TF2 及び TF1）:

テポチニブ 500 mg 単回投与時の TF2 と TF1 の相対的 BA の結果は、生物学的同等性の基準を満たしていた。主な結果を以下に示す（表 8）。

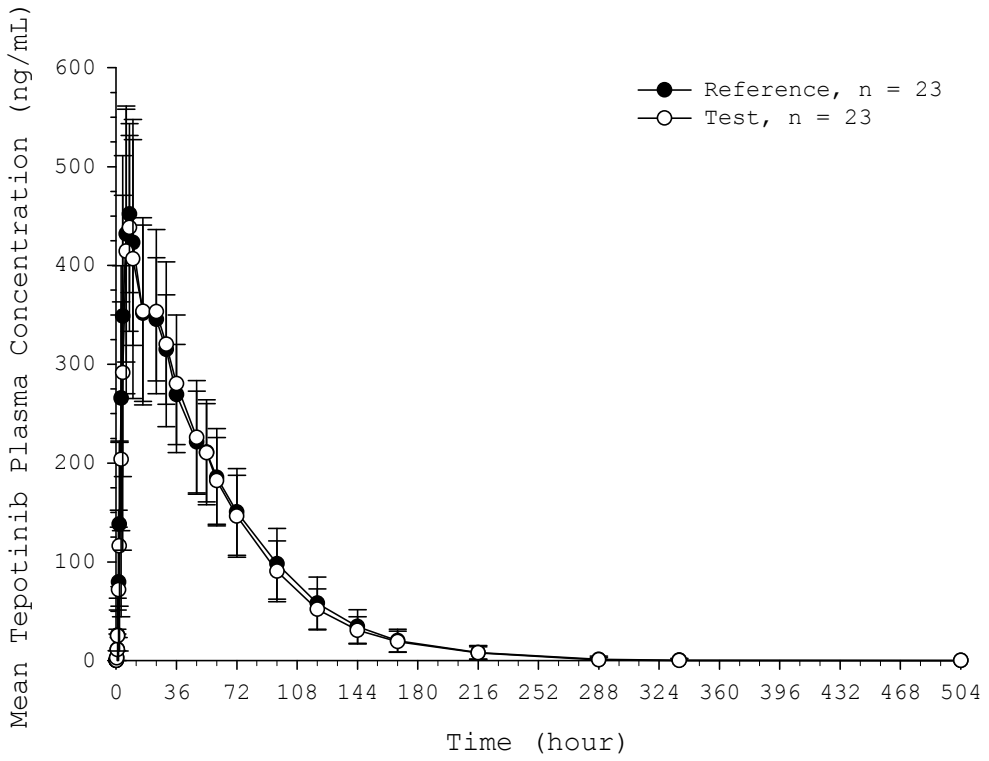
- 両製剤の血漿中テポチニブ濃度の被験者間変動は中程度から高度であり、両製剤間で同様であった。
- 両製剤ともにテポチニブの平均血漿中濃度は、一定して上昇し、投与後 8 時間時点で最大値に達した。
- 消失相でのテポチニブの平均血漿中濃度の低下は一相性であった（図 4）。

表 8　TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの薬物動態パラメータの要約（MS200095-0012 試験）

Parameter	TF2 (Fed) (n = 23)		TF1(Fed) (n = 23)
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	463.0 (26.2)		486.3 (19.8)
range	271 – 772		340 – 745
Ratio TF2/TF1, % (90% CI)		**97 (91, 103)**	
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	25,159.2 (27.0)		25,983.7 (24.0)
range	12,544 – 43,387		14,534 – 44,852
Ratio TF2/TF1, % (90% CI)		**99 (94, 104)**	
$AUC_{0-\infty}$(h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%);	25,709.6 (29.6)[a]		26,990.3 (26.1)[a]
range	12,758 – 43,793		14,807 – 45,542
Ratio TF2/TF1, % (90% CI)		**96 (88, 104)**	
t_{max} (h), median;	8.0		8.0
range	4.00 – 24.00		4.00 – 16.00
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%);	35.3 (18.1)[a]		34.3 (22.5)[a]
range	28.3 – 58.8		25.8 – 59.3
CL/F (L/h), GeoMean (GeoCV%);	17.5 (29.6)[a]		16.7 (26.1)[a]
range	10.28 – 35.27		9.88 – 30.39
V_z/F (L), GeoMean (GeoCV%);	890.7 (27.7)[a]		824.2 (21.4)[a]
range	602 – 1,438		622 – 1,314

Source: CSR MS200095-0012 Table 15.4.2.1 and Table 15.4.3.1.
CV=coefficient of variation; Geo=geometric; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.
[a] n = 18 for TF2, n = 17 for TF1.
Notes: Participants received a high fat, high calorie breakfast.
TF1 was administered as 5 × 100 mg, TF2 as 1 × 500 mg.

図 4 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの平均血漿中濃度（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）



Source: CSR MS200095-0012 Figure 15.4.4.1.
TF=tablet formulation.
Notes: “Test” treatment corresponds to TF2 and “Reference” treatment to TF1.

テポチニブ代謝物の PK：

代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A でもテポチニブと同様の結果が認められた。主な結果を以下に示す（表 9、図 5、及び MS200095-0012 試験 CSR、Section 11.5.1.2）。

- Period 1 で TF1 を投与した被験者のうち 4 例では、Period 2 の投与前に血漿中 MSC2571109A 濃度が検出された。Period 1 で TF2 を投与した被験者には、Period 2 の投与前の血漿中濃度が検出可能レベルであった被験者は認められなかった。
- 両代謝物ともに投与後 0.75 時間時点で、血漿中濃度が定量下限値を上回った。
- 両代謝物ともに血漿中濃度の平均値は一定して増加し、投与後 24 時間時点で最大値に達し、投与後 48 時間時点で 2 番目のピークが認められた。消失相での代謝物の平均血漿中濃度の低下は一相性であった。
- TF2 及び TF1 の両代謝物の血漿中濃度の変動は、すべての採取時点で同様であった（表 9、図 5 及び図 6）。

表 9 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの代謝物の薬物動態パラメータの要約（MS200095-0012 試験）

Parameter	Metabolites of Tepotinib			
	MSC2571109A		MSC2571107A	
	TF2 (Fed) (n = 23)	TF1(Fed) (n = 23)	TF2 (Fed) (n = 23)	TF1(Fed) (n = 23)
C_{max} (ng/mL), GeoMean (GeoCV%); range	160.40 (28.6) 86.6 – 328.0	160.86 (24.4) 91.3 – 263.0	11.630 (38.2) 6.23 – 25.40	11.30 (29.9) 6.50 – 18.10
MRC_{max}, GeoMean (GeoCV%); range	0.3464 (22.4) 0.215 – 0.625	0.3308 (23.4) 0.195 – 0.503	0.02512 (29.0) 0.0155 – 0.0484	0.02323 (29.3) 0.0131 – 0.0415
t_{max} (h), median; range	24.00 24.0 – 48.0	24.02 24.0 – 97.3	24.00 16.0 – 48.0	24.00 16.0 – 48.0
AUC_{0-t} (h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); range	13,637.3 (30.4) 6,753 – 20,527	14,164.7 (27.1) 8,275 – 20,889	846.2 (42.4) 399 – 1,787	849.5 (36.3) 453 – 1,695
$AUC_{0-\infty}$(h×ng/mL), GeoMean (GeoCV%); range	13,932.6 (31.0) 6,771 – 20,647	14,541.7 (25.5) 8,341 – 20,971	865.0 (39.7) 405 – 1,795	830.4 (35.6) 461 – 1,702
$MRAUC_{0-\infty}$[a,b] GeoMean (GeoCV%); range	0.5362 (16.3) 0.354 – 0.708	0.5353 (18.0) 0.390 – 0.796	0.03397 (25.9) 0.0213 – 0.0561	0.03216 (22.0) 0.0232 – 0.0495
$t_{1/2}$ (h), GeoMean (GeoCV%); range	47.33 (25.4) 31.2 – 101.6	46.39 (28.8) 35.2 – 99.9	42.39 (17.0) 30.3 – 50.9	40.18 (21.3) 25.4 – 59.3

Source: CSR MS200095-0012 Table 15.4.2.2 and Table 15.4.2.3.

CV=coefficient of variation; Geo=geometric; $MRAUC_{0-\infty}$=metabolite $AUC_{0-\infty}$ to tepotinib $AUC_{0-\infty}$ ratio; MRC_{max}=metabolite C_{max} to tepotinib C_{max} ratio; PK=pharmacokinetic; TF=tablet formulation.

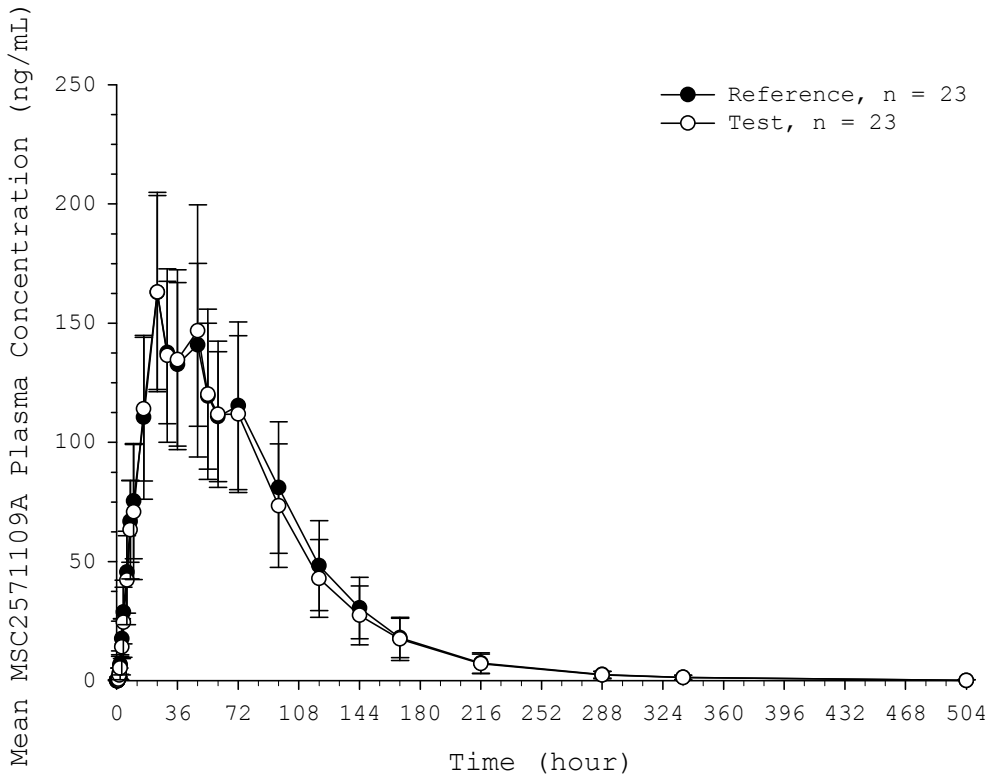
[a] MSC2571109A n = 21 for TF2, n = 22 for TF1, estimates were restricted by the length of the observation period over which the regression line is estimated.

[b] MSC2571107A n = 20 for TF2, n = 20 for TF1, estimates were restricted by the length of the observation period over which the regression line is estimated.

Notes: Participants received a high fat, high calorie breakfast.

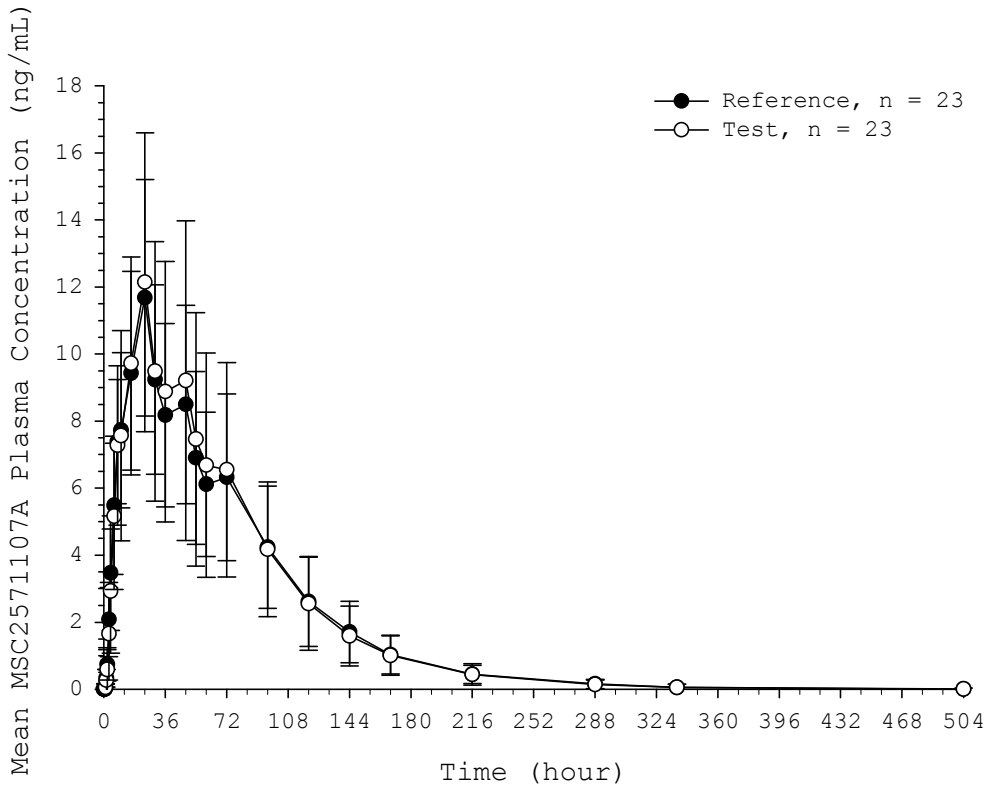
TF1 was administered as 5 × 100 mg, TF2 as 1 × 500 mg.

図 5 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの MSC2571109A の平均血漿中濃度（±標準偏差）（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）



Source: CSR MS200095-0012, Section 15.4 Figure 15.4.4.2.
TF=tablet formulation.
Notes: “Test” treatment corresponds to TF2 and “Reference” treatment to TF1.

図 6 TF1 及び TF2 を用いてテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの MSC2571107A の平均血漿中濃度（±標準偏差）（ng/mL）の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）



Source: CSR MS200095-0012, Section 15.4 Figure 15.4.4.3.
TF=tablet formulation.
Notes: “Test” treatment corresponds to TF2 and “Reference” treatment to TF1.

2.3 絶対的バイオアベイラビリティ

テポチニブの透過性は中等度である。また、テポチニブは pH4.5 では溶けにくく、pH1.2、pH6.8 及び pH7.4 ではほとんど溶けない。テポチニブは低溶解性プロファイルを示すが、臨床推奨用量のテポチニブ 500 mg（TF1）を高脂肪／高カロリー朝食摂取後に投与したときの絶対的 BA の平均値は 71.6%であった（EMR200095-007 試験、CTD2.7.2、2.1 項）。TF2 は TF1 と生物学的に同等であり、TF3 は TF2 と生物学的に同等であることが示されているため、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。

2.4 相対的バイオアベイラビリティ

2.4.1 製剤変更及び含量の差による影響

テポチニブの臨床開発プログラムでは、含量が異なる数種類の異なる製剤を投与した（3.1 項）。テポチニブの生物薬剤学的試験を通した結果から、初期のカプセル製剤（CF1）から市販用製剤（TF3）までの製剤開発によりテポチニブの BA は改善したと考えられた。

FIM 試験（EMR200095-001 試験、CTD 2.7.2、2.1 項参照）でのテポチニブの[redacted]のカプセル剤（CF1）により初期用量の空腹時投与を行った被験者では、テポチニブの曝露量が低かった。このため、追加の被験者を組み入れ、CF1 の 115 mg 投与での PK 変動に対する食事の影響の可能性を検討した。この結果、食事による PK パラメータに対するわずかな影響が認められた。また、本試験の実施中、BA を更に改善するための製剤変更が行われた。[redacted]（CF2）の食後投与では、CF1 と比較して、テポチニブ曝露量が増加した。更に、本試験の実施中に[redacted]（TF1）を導入した。テポチニブ 1 日 1 回 500 mg 投与した 12 例の並行群の追加コホートで TF1 の BA の評価を行った。その結果、CF2 と比較して、TF1 の BA はわずかに高く、単回投与時の 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び C_{max} がそれぞれ 29%及び 36%増加し、反復投与時の $AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} がそれぞれ 37%及び 38%増加した。本試験の結果から、テポチニブ 500 mg を第 II 相試験の推奨用量とした。

TF1 の開発後、CF2 と TF1 30 mg 投与での BA 比較を目的とした単回投与、クロスオーバー試験を実施した（EMR200095-002 試験、2.2.2 項）。TF1 を投与したときのテポチニブの曝露量は、CF2 投与時よりもわずかに高く、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{max} がそれぞれ 11%及び 15%増加した。しかし、これらのパラメータの比の信頼区間の上限値は、ほぼ生物学的同等性の基準の範囲であり、両製剤の食後単回投与時の BA は同様であることが示された。このため、すべての試験の治験薬を TF1 に切り替えた。また、カプセル製剤と同様、TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を投与したときの BA は食後投与でわずかに増加した（2.4.2 項）。

更に TF1 よりテポチニブ含量の高い錠剤製剤（TF2）を開発した。MS200095-0012 試験では、両錠剤製剤（TF1 及び TF2）の BA 比較を行った（2.2.3 項）。その結果、TF1（100 mg 錠×5 錠）又は TF2（500 mg 錠×1 錠）を食後単回投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の差は、それぞれ 1%及び 3%であり、両製剤は生物学的に同等であることが示された。現在実施中の NSCLC 患者を対象とした MS200095-0022 試験（VISION 試験）では、治験薬として TF2 を提供しているが、TF3 に切り替える予定である。

TF3 は、テポチニブの市販用製剤として開発された、[redacted]された製剤である。MS200095-0044 試験では、空腹時条件下での TF3（250 mg 錠×2 錠）の TF2（500 mg 錠×1 錠）に対する生物学的同等性が検証された。TF2 及び TF3 投与時のテポチニブの平均血漿中濃度推移及び曝露量は同様であった（2.2.1 項）。

2.4.2 食事の影響

市販用製剤である TF3 での食事の影響が認められた。空腹時投与と比較して、高脂肪（食事の総カロリーの約 50%）／高カロリー（約 800～1000 kcal）の朝食摂取後の投与では、AUC が約 1.6 倍、C_{max}

が 2 倍増加し、食後投与で BA が増加した（MS200095-0044 試験、2.2.1 項）。また、MS200095-0044 試験では、TF2 でも食事の影響が認められた。TF2 では、空腹時投与と比較して、AUC が約 1.9 倍、C_{max} が 2.4 倍増加し、食後投与で BA が増加した。

EMR200095-001 試験（CTD 2.7.2、2.1 項参照）及び EMR200095-002 試験（2.2.2 項）でも、初期のカプセル製剤（CF1）及び錠剤製剤（TF1）で、同様の食事摂取と BA 増加の関係が認められた。

EMR200095-001 試験（FIM 試験）では、副次目的として CF1 の食事の影響を評価した（CTD 2.7.2、2.1 項参照）。テポチニブ 115 mg 単回投与時［$AUC_{0\text{-}24h}$ の比：127%（90%信頼区間 65%～248%）］及び反復投与時［$AUC_{0\text{-}24h}$ の比：142%（90%信頼区間 51%～392%）］の曝露量の評価では、BA が 10%増加した。また、食事摂取によって反復投与時の AUC 及び C_{max} の変動が低下する傾向が認められた。CF1 を食後投与した場合、空腹時投与と比較して、曝露量が増加し、PK 変動が低下することから、臨床開発プログラムにおけるテポチニブ投与方法を食後投与に変更した。

EMR200095-002 試験（2.2.2 項）では、主要目的として TF1 を用いてテポチニブ 30 mg を単回投与したときの高脂肪／高カロリー食の影響を評価した。食事摂取により、テポチニブの吸収量及び吸収速度が高まり、BA がわずかに増加した。食後摂取による曝露量（$AUC_{0-\infty}$）の増加は約 17%であり、空腹時投与との $AUC_{0-\infty}$の比の 90%信頼区間の上限値は 125%をわずかに上回った。また、空腹時投与と比較して、食後投与では C_{max} が 29%増加し、AUC_{0-t} が 18%増加した。

MS200095-0039 試験では、オメプラゾール併用下でテポチニブを食後投与した場合、空腹時投与と比較して、テポチニブの曝露量が増加し、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値がいずれも約 46%増加し、C_{max} の幾何最小二乗平均値が約 96%増加した（CTD 2.7.2、2.12 項参照）。

2.5 被験者内及び被験者間変動

市販用製剤（TF3）を用いて臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の被験者間変動（幾何 CV%）は、それぞれ 17.0%、25.0%及び 25.5%であった（MS200095-0044 試験、表 3）。TF3 を空腹時単回投与したときの被験者間変動は、食後単回投与時よりもわずかに小さかった（MS200095-0044 試験、表 3）。

EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験及び MS200095-0012 試験の 3 試験を通した評価では、被験者内変動（CV%）は、ほぼ用量非依存的であり、30～500 mg 食後投与では 10.0%～12.8%の範囲であった（MS200095-0044 試験 CSR、Table 6）。被験者内変動の最大値は、テポチニブ 30 mg 投与での C_{max} の被験者内変動（23.7%）であった。テポチニブ 500 mg 空腹時投与時の被験者内変動のデータは得られていない。3 試験のうち、空腹時投与での評価を行ったのは 1 試験（EMR200095-002 試験）でのみであった。EMR200095-002 試験での TF1 の AUC 及び C_{max} の変動（幾何 CV%）は、12.9%～26.3%の範囲であった。

被験者内変動の詳細は、CTD 2.7.2、3.1 項（母集団薬物動態解析）参照のこと。

3 付録

3.1 臨床試験で使用したテポチニブ製剤の要約

Formulation	Tepotinib	Dose Strength (mg)	Study Number
Tablet Formulation 3 (TF3)	[redacted]	250	MS200095-0044
			MS200095-0022 (VISION)[a]
Tablet Formulation 2 (TF2)	[redacted]	500	MS200095-0044
		500	MS200095-0012
		100, 500	MS200095-0022
		500	(VISION)
		500	MS200095-0028
		500	MS200095-0030
		500	MS200095-0032
			MS200095-0039
Tablet Formulation 1 (TF1)	[redacted]	25, 100	EMR200095-001
		30	EMR200095-002
		25, 100	EMR200095-004
		25, 100	EMR200095-005
		25,100	EMR200095-006
		100	EMR200095-007
		100	MS200095-0012
Capsule Formulation 2 (CF2)	[redacted]	15, 100	EMR200095-001
		15	EMR200095-002
		15, 100	EMR200095-003
Capsule Formulation 1 (CF1)	[redacted]	15, 50, 100	EMR200095-001
Experimental Formulations and Development Discontinued			
Tablet Formulation 1* (TF1)*	[redacted]	100	EMR200095-007
Capsule Formulation 3 (CF3, containing crushed TF1)	[redacted] ^{14}C-labeled tepotinib	100 0.5 MBq each	EMR200095-007
Oral Solution	--	1 mg/mL	EMR200095-007
Intravenous Solution	^{14}C-labeled tepotinib	11.7 µg (50 kBq) ^{14}C radiolabeled tepotinib per mL	EMR200095-007

Notes: CF3, and oral and intravenous solution were experimental formulations and were not intended for clinical use in patients. The development of TF1* was discontinued.

[a] Participants in VISION will be switched from TF2 to TF3 during further course of the study.

3.2 テポチニブの生物薬剤学試験

Study ID (Study Design)	Biopharmaceutical Evaluation(s)	Formulation(s)	Participants	Dose	Study Details Reported in
EMR200095-001[a] (Phase I, open label, single and multiple dose)	Food effect	CF1	with different solid tumors	115 mg[b]	refer to Section 2.7.2.2.1
	Relative BA	CF2, TF1		500 mg (sd and multiple doses)	
EMR200095-002 (Phase I, randomized, single dose)	Relative BA	TF1, CF2	Healthy	30 mg sd	see Section 2.2.2
	Food effect	TF1		30 mg sd	
EMR200095-007 (Phase I, randomized, single dose)	Absolute BA	TF1, iv tracer	Healthy	500 mg sd	refer to Section 2.7.2.2.7
	Relative BA	TF1, TF1*, oral solution		100 mg sd	
MS200095-0012 (Phase I, randomized, single dose)	Relative BA	TF1, TF2	Healthy	500 mg sd	see Section 2.2.3
MS200095-0039[a] (Phase I, open label, randomized, single dose)	Food effect	TF2	Healthy	500 mg sd	refer to Section 2.7.2.2.12
MS200095-0044 (Phase I, randomized, single dose)	BE	TF3, TF2	Healthy	500 mg sd	see Section 2.2.1
	Food effect	TF3, TF2		500 mg sd	

BA=bioavailability; BE=bioequivalence; CF=capsule formulation; ID=identification; iv=intravenous; sd=single dose; TF=tablet formulation.

[a] Biopharmaceutical evaluations were not a primary objective in these studies.

[b] Regimen 1: 14 days on, 7 days off daily dosing within a cycle of 3 weeks; Regimen 2: 3 times per week daily dosing (Days 1, 3 and 5) within a cycle of 3 weeks.

Notes: TF1* [redacted], development discontinued.

3.3 臨床試験で使用した生体サンプル中薬物濃度分析法

Study ID (Location)	Bioanalytical Report ID (in Appendix of Study Report)	Method Validation Report ID	Analyte	Matrix	Concentration Range (LLOQ is lower end of the concentration range)	Validation Status
EMR200095-001	TSLR[redacted]-156	TSLS[redacted]-155	Tepotinib	Plasma	0.186 – 93.0 ng/mL	Fully validated, non-GLP
	TSLR[redacted]-156	TSLS[redacted]-130	Tepotinib	Plasma	20.0 – 10,000 ng/mL	Partially validated, non-GLP
EMR200095-002	DMPK 82-[redacted]	TSLS[redacted]-155	Tepotinib	Plasma	0.186 – 93.0 ng/mL	Fully validated, non-GLP
EMR200095-003	DMPK 83-[redacted]	TSLS[redacted]-130	Tepotinib	Plasma	20.0 – 10,000 ng/mL	Partially validated, non-GLP
EMR200095-004	[redacted]-BJ001-P0	[redacted]NCD002	Tepotinib	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL	Partially validated, GLP
	8326-206	8324-380	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
EMR200095-005	131021/150789	130811 (tepotinib) 150494 (metabolites)	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP Fully validated GLP
EMR200095-006	[redacted]NCD006	[redacted]NCD002	Tepotinib	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL	Partially validated, GLP
		8324-380	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
	[redacted]NCD006	8324-379	Gefitinib	Plasma	5.00 – 3,000 ng/mL	Partially validated, GLP
EMR200095-007	[redacted]-GR026-C0	130811	Tepotinib	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
	[redacted] GR002-P0	Internal procedure	^{14}C-tepotinib	Plasma, urine, feces	NA	NA
	[redacted]-GR014-C0	VS13014	^{14}C-tepotinib	Plasma	0.025 – 15.0 dpm/mL	Fully validated, non-GLP
	[redacted]-GR004-C0	Internal procedure	Metabolite pattern	Plasma, urine, feces	NA	NA
MS200095-0012	16-GR001-C0	150494	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Fully validated, GLP

Study ID (Location)	Bioanalytical Report ID (in Appendix of Study Report)	Method Validation Report ID	Analyte	Matrix	Concentration Range (LLOQ is lower end of the concentration range)	Validation Status
MS200095-0022 (VISION)	Ongoing	150494	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Fully validated, GLP
MS200095-0028	N-U-BIO-[redacted]-043A	N-A-BIO-[redacted]-131	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
	N-U-BIO-[redacted]-043B	[redacted]-DA0606-0	Free fraction of Tepotinib	Plasma	2.5 – 10,000 ng/mL	Qualified, Non-GLP
MS200095-0030	[redacted]-DA0607-0	150494	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,000 ng/mL 0.100 – 80.0 ng/mL 0.500 – 400 ng/mL	Fully validated, GLP
	[redacted]-DA0608-0	N-X-BIO-[redacted]-003	Midazolam and 1-hydromidazolam	Plasma	50.0 – 50,000 pg/mL	Fully validated, non-GLP
MS200095-0032	[redacted]-DA0364-0	N-A-BIO-[redacted]-131	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
	[redacted]-DA0363-0	N-X-BIO-[redacted]-008	Dabigatran	Plasma	1.00 – 1,000 ng/mL	Fully validated, non-GLP
MS200095-0039	N-A-BIO-[redacted]-127	N-A-BIO-[redacted]-131	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
MS200095-0044	N-A-BIO-[redacted]-017	N-A-BIO-[redacted]-131	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Partially validated, non-GLP
Cross validation	DMPK 79-[redacted]	130812	Tepotinib	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL	Non-GLP
Cross validation	DMPK 63-[redacted]	130813	Tepotinib	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL	Non-GLP
Cross validation	DMPK	150791	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Non-GLP

Study ID (Location)	Bioanalytical Report ID (in Appendix of Study Report)	Method Validation Report ID	Analyte	Matrix	Concentration Range (LLOQ is lower end of the concentration range)	Validation Status
Cross validation	[redacted]-GR060-V0	150793	Tepotinib MSC2571107A MSC2571109A	Plasma	5.00 – 2,500 ng/mL 0.100 – 100 ng/mL 0.500 – 500 ng/mL	Non-GLP
Cross validation	[redacted]BJ001V0	150250	Gefitinib	Plasma	5.00 – 3,000 ng/mL	Non-GLP
Cross validation	[redacted]-GR061-V0	150794	Gefitinib	Plasma	5.00 – 3,000 ng/mL	Non-GLP

GLP=Good Laboratory Practice; ID=identification; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable.

Notes:

131021/150789: met kinase inhibitor - 131021 and 150789 determination of msc2156119j and metabolites in human plasma.

TSLR[redacted]-156: csr-emr200095-001-app16-1-15-bioanalytical-report.

[redacted]-DA0607-0: csr-ms200095-0030-app-16-1-13-bioanalytical report tepotinib and metabolites.

[redacted]-DA0608-0: csr-ms200095-0030-app-16-1-13-bioanalytical report midazolam and metabolite.

[redacted]-DA0364-0: csr-ms200095-0032-app-16-1-13-bioanalytical report tepotinib and metabolites.

.

3.4 生体サンプル中薬物濃度分析法のバリデーションの性能特性の要約

3.4.1 テポチニブ濃度の分析法

Validation Report ID Analyte			TSLS[redacted]-155 Tepotinib	TSLS[redacted]-130 Tepotinib
Description			Assay to determine tepotinib concentrations in plasma. Fully validated over initial calibration range.	Assay to determine tepotinib concentrations in plasma. Partially validated for high calibration range to cover expected human exposure. For full validation, refer to TSLS[redacted]-155.
Used in Studies IDs			EMR200095-001 EMR200095-002	EMR200095-001 EMR200095-003
Biological matrix (method)			Human plasma (LC-MS/MS)	Human plasma (LC-MS/MS)
Calibration range (lower limit is LLOQ)			0.186 – 93.0 ng/mL	20.0 – 10,000 ng/mL
Selectivity (1 run)	Intra-assay	Accuracy Precision	2.2% 5.8%	3.0% 3.2%
QC results (LLOQ)	Intra-assay	Accuracy (%bias) Precision (%CV)	−1.1% – 3.2% 3.1% – 4.6%	1.5% – 8.0% 4.0% – 4.5%
	Inter-assay	Accuracy (%bias) Precision (%CV)	1.1% 1.7%	4.5% 2.7%
Extraction recovery (1 run)		For tepotinib	Low: 67.6% Medium: 69.0% High: 70.1%	Low: 67.6% Medium: 69.0% High: 70.1%
		For other	Medium: 72.4% (D3-tepotinib)	Medium: 72.4% (EMD1160879-2H)
Carryover			None detected	None detected
Stability in plasma	Number freeze-thaw cycles At ambient temperature At −20°C and −70°C		4: stable 6 hours: stable 1,099 days: stable	4: stable 24 hours: stable 63 and 140 days: stable
Interference for tepotinib with MSC2191634			100 ng/mL: acceptable	NA
Stability in whole blood (ambient temperature)			24 hours: stable	24 hours: stable
Extract sample stability (ambient temperature)			48 hours: acceptable	NA
Reinjection reproducibility (ambient temperature)			123 hours: acceptable	123 hours: acceptable

CV=coefficient of variation; ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification.

Validation Report ID **Analyte**			**[redacted]NCD002** **Tepotinib**	**130811** **Tepotinib**	**VS13014** **^{14}C-tepotinib**
Description			Assay to determine tepotinib concentrations in plasma. Partially validated. For full validation, refer to TSLS[redacted]-155 and TSLS[redacted]-130 (partial validation).	Assay to determine tepotinib concentrations in plasma. Partially validated. For full validation, refer to TSLS[redacted]-155 and TSLS[redacted]-130 (partial validation).	Assay to determine ^{14}C-tepotinib concentrations in plasma. Fully validated.
Used in Studies IDs			EMR200095-004 EMR200095-006	EMR200095-005 EMR200095-007	EMR200095-007
Biological matrix (method)			Human plasma (UPLC-MS/MS)	Human plasma (HPLC-MS/MS)	Human plasma (AMS)
Anticoagulant			K_2EDTA	K_2EDTA	K_2EDTA and K_3EDTA
Calibration range (lower limit is LLOQ)			5.00 – 2,500 ng/mL	5.00 – 2,500 ng/mL	0.113 – 677 pg/mL
Amount of plasma per sample			50 µL	20 µL	300 µL
Intra- and inter-run acceptability			Fulfilled requirements	Fulfilled requirement at all levels	Passed qualification criteria
QC results (LLOQ)	Intra-run	Accuracy Precision	−2.6% bias 8.9% CV	0.4% bias 3.4% CV	99.60 – 120.64% deviation 2.20 – 3.30% CV
	Inter-run	Accuracy Precision	−0.2% bias 9.4% CV	−2.6% bias 5.2% CV	NA
Dilution intra-run QC results		Dilution	10,000 ng/mL	10,000 ng/mL	45.0 dpm/mL
		Accuracy Precision	3.0% bias 3.0% CV	−5.0% bias 1.5% CV	94.64% bias 2.35% CV
Carryover			Acceptable	2nd blank < 20% of LLOQ response	2nd blank < 20% of background response
Reinjection feasibility			At 10°C after 68 hours: acceptable	At 4°C up to 99 hours: stable	NA
Long-term stability			NA, refer to TSLS[redacted]-155	NA	29 days at −85°C – −60°C stable
Refrigerated reconstitute stability			NA, refer to TSLS[redacted]-155	NA	13 days at 2°C – 10°C stable

AMS=accelerator mass spectrometric detection; CV=coefficient of variation; dpm=disintegrations per minute; HPLC-MS/MS=high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; ID=identification; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable; QC=quality control; UPLC-MS/MS=ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

Validation report ID analyte			**[redacted]-DA0606-0 Free fraction of tepotinib**
Description			Assay to determine the free fraction of tepotinib in plasma. Qualified.
Used in Studies IDs			MS200095-0028
Biological matrix (method)			Human plasma (LC-MS/MS)
Anticoagulant			K_2EDTA
Calibration range (lower limit is LLOQ)			2.5 – 10,000 ng/mL
QC results (LLOQ)	Accuracy Precision		115.3% 2.8%
Plasma stability at room temperature	Accuracy	8,000 ng/mL	100.1%
		7.50 ng/mL	100.2%

CV=coefficient of variation; ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable; QC=quality control.

3.4.2 テポチニブ濃度及び代謝物濃度の分析法

Validation Report ID			**150494**			**N-A-BIO-[redacted]-131**			**8324-380**		
Analyte			**Tepotinib**	**MSC2571107A**	**MSC2571109A**	**Tepotinib**	**MSC2571107A**	**MSC2571109A**	**Tepotinib**	**MSC2571107A**	**MSC2571109A**
Description			Assay to determine tepotinib and metabolite concentrations in plasma.			Assay to determine tepotinib and metabolite concentrations in plasma. Partially revalidated with same calibration range.			Assay allowing for simultaneous quantification of tepotinib and metabolites. Partially validated. For full validation, refer to TSLS[redacted]-155 and TSLS[redacted] 130 (partial validation)		
Used in Studies IDs			EMR200095-005 MS200095-0012 MS200095-0022 MS200095-0030			MS200095-0028 MS200095-0032 MS200095-0039 MS200095-0044			EMR200095-004 EMR200095-006		
Biological matrix (method)			Human plasma (HPLC-MS/MS)			Human plasma (LC-MS/MS)			Human plasma (HPLC-MS/MS)		
Anticoagulant			K_2EDTA			K_2EDTA			K_2EDTA		
Amount of plasma per sample			50 µL			50 µL			50 µL		
Calibration range (lower limit is LLOQ)			5.00 – 2,500 ng/mL	0.100 – 100 ng/mL	0.500 – 500 ng/mL	5.00 – 2,500 ng/mL	0.100 – 100 ng/mL	0.500 – 500 ng/mL	5.00 – 2,500 ng/mL	0.100 – 100 ng/mL	0.500 – 500 ng/mL
Intra- and inter-run acceptability			Met acceptance at all levels			Fulfilled the requirements			Met acceptance at all levels		
QC results (LLOQ)	Intra-run	Accuracy	97.6%	108.0%	102.2%	99.7%	108.5%	106.9%	−11.8 – 3.6%bias	−0.4 – 9.0%bias	−4.8 – 4.4%bias
		Precision	1.6%	10.6%	8.4%	3.0%	3.0%	3.8%	4.6 – 11.1%CV	6.1 – 14.8%CV	6.1 – 10.1%CV
	Inter-run	Accuracy	97.6%	108.0%	102.2%	97.2%	102.6%	101.3%	−6.8%bias	5.0%bias	−1.0%bias
		Precision	3.7%	8.3%	5.6%	3.9%	9.0%	5.6%	9.3%CV	10.6%CV	8.4%CV
Dilution intra-run QC results		Dilution	10,000 ng/mL	400 ng/mL	2,000 ng/mL	NA			NA, refer to TSLS09-155		
		Accuracy	105.0%	103.3%	104.0%						
		Precision	4.3%	5.0%	3.5%						
Carryover			Met acceptance			None observed			Met acceptance		
Selectivity			Met acceptance in all tests			NA			Met acceptance in all tests, except for blank matrix spiked at ULOQ without IS (interference to MSC2571109A %) and blank matrix spiked at ULOQ without IS (interference to MSC2571107A %)		
Reinjection feasibility after 114 h at 4°C			Met acceptance			NA			NA, refer to TSLS[redacted]-155		
Stability in matrix (room temperature)			Met acceptance			NA			NA, refer to TSLS[redacted]-155		
Freeze-thaw cycles			5 cycles at −20°C and −70°C, met acceptance			NA			NA, refer to TSLS[redacted]-155		
Long-term stability			−20°C and −70°C for 1,118 days, met acceptance			NA			NA, refer to TSLS[redacted]-155		
Stability in whole blood			24 h (room temperature and ice bath), met acceptance			NA			NA, refer to TSLS[redacted]-155		

CV=coefficient of variation; HPLC-MS/MS=high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; ID=identification; IS=internal standard; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable; QC=quality control; ULOQ=upper limit of quantification.

3.4.3 ゲフィチニブ、ミダゾラム、1-ヒドロキシミダゾラム及びダビガトラン濃度の分析法

Validation Report ID **Analyte**			**8324-379** **Gefitinib**	**N-X-BIO-[redacted]-003** **Midazolam**	 **1-hydromidazolam**	**N-X-BIO-[redacted]-008** **Dabigatran**
Description			Assay to determine gefitinib concentrations in plasma. Partially validated. For full validation, refer to 13NCD005.	Assay to determine midazolam and 1-hydromidazolam concentrations in plasma. Fully validated.		Assay to determine dabigatran concentrations in plasma. Fully validated.
Used in Studies IDs			EMR200095-006	EMR200095-0030		EMR200095-0032
Biological matrix (method)			Human plasma (UPLC-MS/MS)	Human plasma (LC-MS/MS)		Human plasma (LC-MS/MS)
Anticoagulant			Lithium heparin	K_2EDTA		K_2EDTA
Calibration range (lower limit is LLOQ)			5.00 – 3,000 ng/mL	50.0 – 50,000 pg/mL		1.00 – 1,000 ng/mL
Amount of plasma per sample			50 µL	50 µL		50 µL
Intra- and inter-run acceptability			Met acceptance at all levels	Met acceptance at all levels		Met acceptance at all levels
QC results (LLOQ)	Intra-run	Accuracy Precision	−5.6 – 4.8(%bias) 6.5 – 10.6(%CV)	2.4(%bias) 8.0(%CV)	−2.4(%bias) 6.2(%CV)	8.6(%bias) 10.7(%CV)
	Inter-run	Accuracy Precision	−1.4 (%bias) 9.4 (%CV)	3.1 (%bias) 7.4 (%CV)	2.0 (%bias) 7.9 (%CV)	2.4 (%bias) 9.5 (%CV)
Dilution			NA	Dilution with factor up to 5 did not comprise accuracy or precision		Met acceptance at dilution factor 10
Carryover			Met acceptance	Met acceptance		Met acceptance
Selectivity			Met acceptance in all tests	Met acceptance		Met acceptance
Stability in matrix	Number freeze-thaw cycles Room temperature		NA, refer to [redacted]NCD005	4 cycles (at −20°C ± 5°C): stable 24 h: stable		4 cycles (at −20°C ± 5°C and −75°C ± 15°C): stable 24 h: stable
Stability in whole blood (room temperature)			NA, refer to [redacted]NCD005	2 h: stable		2 h: stable

CV=coefficient of variation; ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; LLOQ=lower limit of quantification; NA=not applicable; UPLC-MS/MS=Ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry; QC=quality control.

3.4.4 テポチニブ濃度の分析法のクロスバリデーション

Validation Report ID **Analyte**	**130812** **Tepotinib**			**130813** **Tepotinib**		
Description	Cross Validation of assay between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Tandem Laboratories			Cross Validation of assay between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Merck Serono, NCD China		
Biological matrix (method)	Human plasma (LC-MS/MS)			Human plasma (LC-MS/MS)		
Anticoagulant	K_2EDTA			K_2EDTA		
Sample	Nominal concentration (ng/mL)	% Difference	Result	Nominal concentration (ng/mL)	% Difference	Result
1	2000	18.7	Fail	2000	−9.4	Passed
2	2000	18.8	Fail	2000	6.4	Passed
3	2000	24.0	Fail	2000	−4.5	Passed
4	2000	13.7	Passed	2000	−4.4	Passed
5	2000	5.0	Passed	2000	−10.9	Passed
6	2000	15.2	Fail	2000	−4.4	Passed
7	800	6.9	Passed	800	−2.7	Passed
8	800	14.8	Passed	800	−5.8	Passed
9	800	9.7	Passed	800	−13.0	Passed
10	800	15.7	Fail	800	−10.3	Passed
11	800	5.2	Passed	800	0.3	Passed
12	800	13.9	Passed	800	−16.6	Fail
13	300	6.0	Passed	200	8.3	Passed
14	300	6.8	Passed	200	1.0	Passed
15	300	8.5	Passed	200	−7.0	Passed
16	300	−4.0	Passed	200	−7.5	Passed
17	300	3.9	Passed	200	−10.1	Passed
18	300	7.9	Passed	200	0.0	Passed
19	60.0	−3.0	Passed	20	−10.6	Passed
20	60.0	8.5	Passed	20	−13.5	Passed
21	60.0	−4.3	Passed	20	−14.4	Passed
22	60.0	5.9	Passed	20	−10.2	Passed
23	60.0	−5.0	Passed	20	−7.5	Passed
24	60.0	2.4	Passed	20	−6.7	Passed

ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

3.4.5 テポチニブ濃度及び代謝物濃度の分析法のクロスバリデーション

Validation Report ID Analyte	**150791 Tepotinib**									**150793 Tepotinib**		
Description	Cross validation of assay between Bioanalytical Laboratory of Q^2 Solutions, US and Covance, Shanghai									Cross validation between achiral assay and combined enantioselective assay		
Biological matrix (method)	Human plasma (LC-MS/MS)									Human plasma (LC-MS/MS)		
Anticoagulant	K_2EDTA									K_2EDTA		
Sample	Interference from Gefitinib: all passed									Tepotinib cross validation		
	Tepotinib cross validation			MSC2571107A cross validation			MSC2571109A cross validation					
	Nominal conc. (ng/mL)	% Diff.	Result	Nominal conc. (ng/mL)	% Diff.	Result	Nominal conc. (ng/mL)	% Diff.	Result	Nominal conc. (ng/mL)	% Diff.	Result
1	30	13.4	Passed	1.2	0.8	Passed	6	0.7	Passed	30	0.0	Passed
2	30	12.1	Passed	1.2	2.6	Passed	6	−0.9	Passed	30	8.5	Passed
3	30	12.5	Passed	1.2	−4.3	Passed	6	0.4	Passed	30	6.2	Passed
4	30	11.9	Passed	1.2	3.4	Passed	6	4.2	Passed	30	4.2	Passed
5	30	12.0	Passed	1.2	−2.5	Passed	6	−1.7	Passed	30	2.8	Passed
6	30	10.5	Passed	1.2	−9.3	Passed	6	3.5	Passed	30	13.6	Passed
7	500	12.0	Passed	20	−6.4	Passed	100	−1.0	Passed	500	−2.4	Passed
8	500	15.3	Fail	20	2.5	Passed	100	1.0	Passed	500	−0.2	Passed
9	500	11.9	Passed	20	−2.0	Passed	100	1.4	Passed	500	0.4	Passed
10	500	12.9	Passed	20	−2.4	Passed	100	7.4	Passed	500	1.6	Passed
11	500	11.5	Passed	20	−2.5	Passed	100	−1.6	Passed	500	5.0	Passed
12	500	14.4	Passed	20	0.0	Passed	100	2.3	Passed	500	1.2	Passed
13	1000	13.1	Passed	40	0.8	Passed	200	0.0	Passed	1000	−2.9	Passed
14	1000	13.2	Passed	40	−3.0	Passed	200	4.6	Passed	1000	2.7	Passed
15	1000	13.1	Passed	40	−2.8	Passed	200	−1.1	Passed	1000	1.1	Passed
16	1000	10.9	Passed	40	−1.0	Passed	200	−1.0	Passed	1000	−0.9	Passed
17	1000	14.5	Passed	40	−1.0	Passed	200	2.5	Passed	1000	2.1	Passed
18	1000	14.6	Passed	40	2.2	Passed	200	3.5	Passed	1000	7.6	Passed
19	2100	10.4	Passed	84	−3.5	Passed	420	−3.0	Passed	2100	2.0	Passed
20	2100	15.5	Fail	84	−3.0	Passed	420	1.2	Passed	2100	−4.0	Passed
21	2100	13.3	Passed	84	−5.2	Passed	420	−2.5	Passed	2100	5.2	Passed

22	2100	14.4	Passed	84	1.4	Passed	420	3.5	Passed	2100	1.0	Passed
23	2100	12.5	Passed	84	−4.6	Passed	420	−1.2	Passed	2100	−9.3	Passed
24	2100	14.4	Passed	84	3.1	Passed	420	3.5	Passed	2100	−4.5	Passed

ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

3.4.6 ゲフィチニブ濃度の分析法のクロスバリデーション

Validation Report ID Analyte	**150794 Gefitinib**			**150250 Gefitinib**		
Description	Cross Validation of assay between Bioanalytical Laboratory of Q^2 Solutions, US and Covance, Shanghai			Cross Validation of assay between Bioanalytical Laboratory of Quintiles, US and Merck Serono, NCD China		
Biological matrix (method)	Human plasma (LC-MS/MS)			Human plasma (LC-MS/MS)		
Anticoagulant	K_2EDTA			Heparin		
Sample	Nominal concentration (ng/mL)	% Difference	Result	Nominal concentration (ng/mL)	% Difference	Result
1	28.6	18.2	Fail	15	−9.2	Passed
2	28.6	13.5	Passed	15	−9.5	Passed
3	28.6	11.8	Passed	15	−7.1	Passed
4	28.6	11.9	Passed	15	−2.6	Passed
5	28.6	7.4	Passed	15	−1.3	Passed
6	28.6	1.2	Passed	15	−2.5	Passed
7	300	1.1	Passed	200	2.9	Passed
8	300	4.1	Passed	200	1.0	Passed
9	300	10.8	Passed	200	−2.9	Passed
10	300	11.1	Passed	200	0.0	Passed
11	300	7.6	Passed	200	−4.9	Passed
12	300	17.1	Fail	200	−0.5	Passed
13	1100	3.7	Passed	2400	−0.8	Passed
14	1100	2.0	Passed	2400	−3.4	Passed
15	1100	5.7	Passed	2400	−2.9	Passed
16	1100	6.6	Passed	2400	−2.5	Passed
17	1100	−1.0	Passed	2400	2.1	Passed
18	1100	8.3	Passed	2400	−3.4	Passed
19	2000	3.3	Passed			
20	2000	−3.3	Passed			
21	2000	−2.2	Passed			
22	2000	−7.3	Passed			
23	2000	5.9	Passed			
24	2000	0.5	Passed			

ID=identification; LC-MS/MS=liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry.

2.7.2　臨床薬理試験

目次

1　背景及び概要 11
1.1　背景 11
1.2　ヒト生体試料を用いた試験の主な所見 11
1.3　臨床薬理プログラムの目的及び範囲 11
1.4　臨床薬理プログラムの概要 12
1.5　製剤 19
2　個々の試験結果の要約 19
2.1　EMR200095-001 試験 19
2.2　EMR200095-002 試験 25
2.3　EMR200095-003 試験 25
2.4　EMR200095-004 試験 28
2.5　EMR200095-005 試験 34
2.6　EMR200095-006 試験 41
2.7　EMR200095-007 試験 46
2.8　MS200095-0012 試験 49
2.9　MS200095-0028 試験 52
2.10　MS200095-0030 試験 55
2.11　MS200095-0032 試験 58
2.12　MS200095-0039 試験 61
2.13　MS200095-0044 試験 67
3　全試験を通しての結果の比較と解析 68
3.1　母集団薬物動態解析 68
3.1.1　テポチニブ 68
3.1.2　代謝物 MSC2571109A 73
3.1.3　母集団薬物動態モデルの適格性 73
3.2　薬物動態 73
3.2.1　ヒトでのテポチニブの吸収、分布、代謝及び排泄 73
3.2.2　内因性要因 83
3.2.3　外因性要因 90
3.3　薬力学 97
3.4　曝露量－反応解析 97
3.4.1　曝露量－MET リン酸化阻害 98
3.4.2　曝露量－有効性解析 101
3.4.3　曝露量－安全性解析 105
3.5　用量設定根拠 112
3.5.1　臨床推奨用量の妥当性 112
3.5.2　減量レベルの妥当性 113

4 特別な試験.....114
5 付録.....115

表目次

表 1 テポチニブの臨床薬理試験の要約....14
表 2 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを単回投与したときのテポチニブの PK パラメータの要約（Regimen 3、サイクル 1、Day 1）：PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）....21
表 3 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを反復投与したときのテポチニブの PK パラメータの要約（Regimen 3、サイクル 1、Day 14）：PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）....22
表 4 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを反復投与したときのテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ による蓄積率（Regimen 3、サイクル 1、Day 1 及び Day 14）：PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）....23
表 5 カプセル製剤（CF2）及び錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブ 500 mg を単回及び反復投与したときの両製剤の PK パラメータの比及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）....23
表 6 カプセル製剤（CF1）を食後及び空腹時単回投与（Day 1）したときのテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の比（食後／空腹時）及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）....24
表 7 カプセル製剤（CF1）を食後及び空腹時反復投与（Day 14）したときのテポチニブの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の比（食後／空腹時）及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）....24
表 8 固形癌患者にカプセル製剤（CF2）を用いてテポチニブを 1 日 1 回反復投与（Day 14）したときのテポチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-003 試験）....27
表 9 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）....31
表 10 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）....32
表 11 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）....33
表 12 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）....38
表 13 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）....39
表 14 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）....40
表 15 各用量群のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約（EMR200095-006 試験）....43

表 16 テポチニブの各用量群及び全体のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のゲフィチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）.....45
表 17 テポチニブ（TF1）500 mg の単回経口投与時及びトレーサーレベルの ^{14}C 標識テポチニブの単回静脈内投与時の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-007 試験）.....48
表 18 テポチニブの TF1 及び TF1*と経口溶液との PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の比（%）の点推定値及び 90%信頼区間（EMR200095-007 試験）.....49
表 19 TF1 又は TF2 によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0012 試験）.....50
表 20 軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者と健康被験者のテポチニブの AUC 及び C_{max} の統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）.....53
表 21 ミダゾラム単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のミダゾラムの主な PK パラメータの統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0030 試験）.....57
表 22 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のダビガトランの主な PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）.....60
表 23 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のダビガトランの主な PK パラメータの統計学的比較の結果：（MS200095-0032 試験）.....60
表 24 定常状態（テポチニブ反復投与＋ダビガトラン単回併用投与：20 名）でのテポチニブ、MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）.....61
表 25 各投与群（Treatment A、B 及び C）のテポチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）.....64
表 26 各投与群（Treatment A、B 及び C）の MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）.....66
表 27 各投与群（Treatment A、B 及び C）のテポチニブの PK パラメータの統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）.....67
表 28 テポチニブの popPK 最終モデルによるパラメータ推定値.....69
表 29 ブートストラップ法により推定した標準的な癌患者でのテポチニブの PK パラメータの記述統計量.....71
表 30 日本人被験者（EMR200095-003 試験）及び非日本人被験者（EMR200095-001 試験）に CF2 によりテポチニブを 1 日 1 回反復投与したときのテポチニブの曝露量（Day 14）の比較.....86
表 31 In vitro でのテポチニブの薬物トランスポーターの阻害試験の結果と臨床的な薬物相互作用の可能性.....94
表 32 In vitro での MSC2571109A の薬物トランスポーターの阻害試験の結果と臨床的な薬物相

互作用の可能性 95
表 33 MET リン酸化阻害モデルのパラメータ推定値 100
表 34 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルでのパラメータ推定値 107
表 35 臨床推奨用量（500 mg）に対する低用量での初回の末梢性浮腫のイベントの相対ハザード比 110
表 36 定常状態でのテポチニブの C_{max} の幾何平均値（観測値）での ΔQTcF の予測値 111
表 37 定常状態でのテポチニブ及び MSC2571109A の C_{max} の幾何平均値（観測値）での ΔQTcF の予測値 111
表 38 試験及び用量範囲ごとの解析データセットの被験者数、並びにテポチニブ及び MSC2571109A のデータ件数 115
表 39 母集団薬物動態の最終解析データセットのベースライン共変量（連続変数）の記述統計量 117
表 40 テポチニブ解析データセットのベースライン共変量（カテゴリカル変数）の記述統計量 118

図目次

図 1 テポチニブ 500 mg（TF1）を単回投与（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（定常状態：Day 14）したときの血漿中テポチニブ濃度の推移（EMR200095-001 試験）.....20
図 2 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）.....29
図 3 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度［平均値（±標準偏差)］の推移：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）.....30
図 4 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）.....35
図 5 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）.....36
図 6 各用量群のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-006 試験）.....42
図 7 全被験者のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中ゲフィチニブ濃度［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-006 試験）.....44
図 8 ヒトにおける ^{14}C 標識テポチニブ経口投与後の主要代謝経路（EMR200095-007 試験）..47
図 9 TF1（標準製剤）又は TF2（試験製剤）によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの血漿中 MSC2571109A 濃度（ng/mL）［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）.....51
図 10 TF1（標準製剤）又は TF2（試験製剤）によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの血漿中 MSC2571107A 濃度（ng/mL）［平均値（±標準偏差)］の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）.....52
図 11 Child-Pugh 分類による肝機能群ごとの総テポチニブの曝露量：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）.....54
図 12 Child-Pugh 分類による肝機能群ごとの遊離型テポチニブの曝露量：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）.....55
図 13 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時の血漿中ダビガトラン濃度（平均値）の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）.....59
図 14 各投与群（Treatment A、B 及び C）の血漿中テポチニブ濃度（平均値）の推移：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）.....63
図 15 各投与群（Treatment A、B 及び C）の MSC2571109A の血漿中濃度（平均値）の推移：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）.....65

図 16 テポチニブの popPK 最終モデルによるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与での AUC_{ss} の予測値と共変量の関係のフォレストプロット（解析データセットの癌患者集団）.....72
図 17 糞中及び尿中での ^{14}C 標識投与量に対する割合による ^{14}C 標識テポチニブの主要排泄経路（平均値）.....74
図 18 MS200095-0044 試験（高脂肪／高カロリー朝食）及び MS200095-0039 試験（コンチネンタルブレックファスト）でのテポチニブ（TF2）の PK に対する食事の影響.....76
図 19 CF2 によるテポチニブ単回投与時（サイクル 1 の Day 1）及び反復投与時（サイクル 1 の Day 14）の用量で標準化した $AUC_{0\text{-}24h}$（EMR200095-001 試験）.....79
図 20 TF1 によるテポチニブ単回投与時の用量で標準化した C_{max}（EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験）.....80
図 21 TF1 によるテポチニブ単回投与時の用量で標準化した $AUC_{0\text{-}24}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$（EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験）.....80
図 22 TF1 によるテポチニブ投与時のテポチニブの投与量ごとの用量で標準化した主な PK パラメータ（サイクル 1 の Day 1 及び Day 15）（EMR200095-004 試験）.....82
図 23 テポチニブの AUC_{ss} の予測値と用量の関係.....83
図 24 日本人被験者に CF2 によりテポチニブを単回投与及び反復投与したときの用量で標準化した AUC（EMR200095-003 試験）.....87
図 25 日本人被験者（EMR200095-003 試験）及び非日本人被験者（EMR200095-001 試験）での C_{max} 及び AUC の代謝物（MSC2571109A）／未変化体（テポチニブ）の比の比較.....88
図 26 解析データセットのテポチニブの popPK 最終モデルによる人種ごとのテポチニブの AUC_{ss} の分布.....89
図 27 ヒト固形癌組織での MET リン酸化阻害率.....99
図 28 各種固形癌患者（肝硬変なし）の定常状態での MET のリン酸化阻害のシミュレーション結果.....101
図 29 テポチニブの Day 1 の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）の四分位群ごとの奏効率（独立評価委員会評価）.....103
図 30 テポチニブの Day 1 の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）の四分位群ごとの奏効率（担当医評価）.....104
図 31 末梢性浮腫イベント発現日に基づく AUC_{24h} の四分位ごとの初回の末梢性浮腫のイベント発現までの期間に関する Kaplan-Meier プロット.....106
図 32 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルの VPC.....107
図 33 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルに対する年齢の影響の VPC.....108
図 34 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルによる予測ハザード比におけるテポチニブの曝露量及び年齢の影響（相対ハザード比）のフォレストプロット.....109

略語表

AAG	α-1-acid glycoprotein	α-酸性糖タンパク質
AUC	Area under the curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{ss}	Steady state AUC	定常状態での AUC
AUC_{τ}	Area under the curve during 1 dosing interval	投与間隔の血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity	0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty,u}$	Free fraction $AUC_{0-\infty}$	遊離型の $AUC_{0-\infty}$
AUC_{0-24h}	Area under the curve during 24 hours	24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the curve from time zero to time t	0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24h}	The predicted AUC for each 24-hour interval after the start of dosing until the end of treatment	1 日あたりの AUC の予測値
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein	乳癌抵抗性蛋白質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学分類システム
C1D1	Day 1 of Cycle 1	サイクル 1 の Day 1
C1D15	Day 15 of Cycle 1	サイクル 1 の Day 15
C_{av}	Average concentration	平均血漿中濃度
CF1/2/3	Capsule formulation 1/2/3	カプセル製剤 1/2/3
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent total body clearance considering the fraction of dose absorbed	見かけの全身クリアランス
$CL/F_{,u}$	Free fraction CL/F	遊離型の CL/F
C_{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,u}$	Free fraction C_{max}	遊離型の C_{max}
C_{min}	Minimum concentration	最低血漿中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CrCL	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CSR	Clinical study report	治験総括報告書
CV	Coefficient of variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DIDB	Metabolism and Transport Drug Interaction Database	－
DOR	Duration of response	奏効期間
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮増殖因子受容体
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品局

FIM	First in man	ヒト初回投与
F_{par}	Bioavailability of parent drug	テポチニブのバイオアベイラビリティ
HSA	Human serum albumin	ヒト血清アルブミン
HGF	Hepatocyte Growth Factor	肝細胞増殖因子
[I]	Drug concentration	薬物濃度
IC_{50}	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
I_{max}	Maximum of treatment inhibition effect	最大阻害効果
Ki	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤毒物排出蛋白質
$mAUC_{24h}$	mean daily AUC	1 日あたりの平均 AUC
MET	*MET* gene	*MET* 遺伝子
*MET*ex14	*MET* exon 14	*MET* 遺伝子のエクソン 14 領域
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare	厚生労働省
mRNA	Messenger ribonucleic acid	伝令リボ核酸
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NCI	National Cancer Institution	米国国立がん研究所
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
OATP	Organic-anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
ODG	Organ dysfunction group	－
OR	Objective response	奏効
ORR	Objective response rate	奏効率
PD	Pharmacodynamic(s)	薬力学
PFS	Progression free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPD	Population pharmacodynamic(s)	母集団薬力学
popPK	Population pharmacokinetic(s)	母集団薬物動態
PPI	proton pump inhibitor	プロトンポンプ阻害薬
QTc	Corrected QT	補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to the Fridericia formula	Fridericia 補正式による補正 QT 間隔
ΔQTcF	Time-matched change from baseline in QTcF interval	時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量

R_{acc}	Accumulation ratio	蓄積率
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RSE	Relative standard error	相対標準誤差
$t_{1/2}$	Half-life	消失半減期
TEAE	Treatment-emergent adverse events	治験治療下で発現した有害事象
TF1/2/3	Tablet formulation 1/2/3	錠剤製剤 1/2/3
TKI	Tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害薬
t_{lag}	Lag time	ラグ時間
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
V_c	Apparent central volume of distribution	中央コンパートメントの見かけの分布容積
V_p	Apparent peripheral volume of distribution	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
VPC	visual predictive check	視覚的事後予測性能評価

1 背景及び概要

1.1 背景

MET 受容体及びそのリガンドである肝細胞増殖因子（HGF）を介した経路の異常は、癌細胞の増殖、生存、遊走、浸潤及び腫瘍血管新生の促進、並びにアポトーシスや他の癌治療に対する耐性化により発癌及び腫瘍増殖に関与している。

HGF/MET 系に対する薬理学的阻害は、腫瘍の増殖及び遊走を抑制する有効な戦略の一つである。テポチニブは、選択性が高く、強力かつ可逆的なアデノシン三リン酸競合阻害の低分子 MET 阻害剤である。テポチニブは、HGF 依存的及び非依存的に MET リン酸化を阻害し、多様な癌種の腫瘍モデルで抗腫瘍活性を示した。テポチニブの抗腫瘍活性は、*MET* 遺伝子のエクソン 14 領域（*MET*ex14）変異及び *MET* 遺伝子の増幅などの MET シグナルの活性化を有する腫瘍で特に顕著であった（CTD 2.4、2.2 項参照）。

1.2 ヒト生体試料を用いた試験の主な所見

テポチニブのヒト細胞又は酵素を用いた各種非臨床試験を実施した。チトクロム P450（CYP）表現型に関する試験により、テポチニブは CYP3A4 及び 2C8 の基質であるが、テポチニブの肝における酸化的代謝に対して CYP3A4 及び 2C8 は重要な役割を持たないことが示された。メカニズムに基づく静的モデルでは、臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与した場合、テポチニブ及び体循環中の主要代謝物 MSC2571109A（代謝物 M506 の R-エナンチオマー）による、主な薬物代謝酵素である CYP3A4 の mRNA レベルでの誘導の可能性が示された。また、MSC2571109A は、メカニズムに基づく阻害により、CYP3A4/5 の代謝を介した薬物クリアランスを低下させる可能性があることが示唆された。テポチニブ及び MSC2571109A は、in vitro において、各種の UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）アイソフォームを阻害した。臨床的な曝露量を考慮すると、UGT1A1/6/9 及び UGT2B17 に対する薬物相互作用のリスクの可能性は低く、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。テポチニブは、P 糖蛋白質（P-gp）の基質であり、P-gp、乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）、有機カチオントランスポーター（OCT）1、多剤毒物排出蛋白質（MATE）1 及び MATE2 の阻害剤であることが確認された。このため、腸管及び全身でのトランスポーターレベルの臨床的に問題となる薬物相互作用の可能性は否定できない。In vitro でのトランスポーターを介した薬物相互作用試験では、臨床試験での定常状態の曝露量を考慮した場合、主要代謝物 MSC2571109A による有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1、OCT1、OCT2 及び MATE2 の顕著な阻害が認められ、理論的には臨床的に問題となる薬物相互作用が生じる可能性がある。テポチニブの被相互作用薬及び相互作用薬としての薬物相互作用の可能性を評価した非臨床試験の要約は CTD 2.6.4、7 項を参照のこと。

1.3 臨床薬理プログラムの目的及び範囲

臨床薬理プログラムは、対象患者集団［*MET*ex14 遺伝子変異を有する切除不能な進行又は再発非小細胞肺癌（NSCLC）患者］での推奨用量（500 mg 1 日 1 回）、及び特別な集団での推奨用量を支持するため、テポチニブのヒトでの薬物動態（PK）、安全性及び有効性に関する曝露量－反応関係、並

びにテポチニブの薬物相互作用（被相互作用薬及び相互作用薬）の可能性についての知見を得ることを目的とした。本項では、target modulation、有効性、安全性、及び心拍数による補正 QT 間隔（QTc）との関連から、テポチニブの PK、薬力学（PD）、母集団薬物動態（popPK）、並びに PK/PD についての包括的な解析結果を示す。

臨床での安全性評価及び PK/PD モデリングの結果から、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与は安全で、かつ曝露量が生物活性を示す範囲内となる用量であり、臨床推奨用量となると考えられた（3.5 項）。

1.4 臨床薬理プログラムの概要

本文書では、テポチニブ 1400 mg 1 日 1 回投与までの用量を検討し、すでに完了した 13 試験の結果に基づく臨床薬理データを示す（表 1）。合計 570 名の被験者にテポチニブを投与した。

- 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 試験では、健康被験者 189 名を組み入れた。
- EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験では、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 試験では、上皮増殖因子受容体（EGFR）変異を有し、EGFR－チロシンキナーゼ阻害薬（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 試験では、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 名を組み入れた。

また、テポチニブの PK、有効性及び安全性の特性を示すため、各種試験から得られたデータを用いて以下の解析を実施した。

- テポチニブ及びヒト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 1 試験［MS200095-0022 試験（VISION 試験）、データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月 [redacted] 日］の合計12 試験のデータを用いて実施した。このpopPK 解析では、613 名から得た 10788 点のテポチニブ濃度、及び464 名から得た 7197 点のMSC2571109A 濃度のデータを評価した（3.1 項）。
- MS200095-0022 試験（VISION 試験）のコホートA のデータ（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）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）、奏効期間（DOR）及び無増悪生存期間（PFS）を指標とした有効性の関係を評価した。本解析には、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に初回投与を行った被験者（99 名）を含めた（3.4.2 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 1 試験［MS200095-0022 試験（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、固形癌患者でのpopPK モデルによるテポチニブの曝露量と注目した治験治療下で発現した有害事象（TEAE）（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（3.4.3 項）。

- 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 解析を実施した。4 試験の 285 名から得られた 2116 点の計画された評価時点の心電図記録を PK－心電図解析セットに含めた（3.4.3.4 項）。

テポチニブの臨床薬理特性の評価に用いた臨床試験の要約を表 1 に示す。各試験の結果は 2.1 項から 2.13 項に示す。実施中の pivotal な第 II 相単群試験［MS200095-0022 試験（VISION 試験）］ではスパースな PK 試料採取を行っているが、本試験の目的は、*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* 増幅を有する進行（IIIB/IV 期）NSCLC 患者でのテポチニブの有効性及び安全性の検討であるため、臨床薬理試験には含めず、結果の詳細は CTD 2.7.3 に示す。なお、MS200095-0022 試験（VISION 試験）の結果は、前述のファーマコメトリックス、曝露量－有効性及び曝露量－安全性解析に使用している。

表 1 テポチニブの臨床薬理試験の要約

Study (Country/ Regions) [a] Status	Short Title	Indication/ Study Population	Objectives [b]	Dose Regimen	Clinical Phase	No. of Participants Treated		Tepotinib Formulation
						Tepotinib	Active Control	
EMR200095-001 (Multicenter: US/Germany) Completed	A Phase I open-label, nonrandomized, dose escalation first in human study to investigate the MET kinase inhibitor tepotinib under 3 different regimens in patients with advanced solid tumors	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	30 - 400 mg R1 [a] 30 - 315 mg R2 [a] 300 -1400 mg R3 [a]	I	149	-	CF1 (15, 50 and 100 mg) CF2 (15 and 100 mg) TF1 (25 and 100 mg)
EMR200095-002 (Single center: France) Completed	A Phase I, open-label, randomized, crossover study to investigate the food effect and relative BA of tepotinib in 2 groups of healthy participants	Healthy participants	**Relative BA (CF2/TF1), Food effect (TF1)**, Safety, Tolerability, PK, and PD	30 mg Single dose	I	28	-	CF2 (15 mg) TF1 (30 mg)
EMR200095-003 (Multicenter: Japan) Completed	A Japanese Phase I multicenter, open-label, nonrandomized dose escalation study of MET inhibitor tepotinib given orally as monotherapy to patients with solid tumors	Japanese patients with solid tumors	**MTD/RP2D,** Safety, Tolerability, Efficacy, PK, and PD in Japanese patients	215, 300, 500 mg QD	I	12	-	CF2 (15 and 100 mg)
EMR200095-004 (Multicenter: Asia) Completed	A multicenter, randomized, Phase Ib/II study to evaluate the efficacy, safety, and PK of tepotinib as monotherapy vs. sorafenib in Asian patients with MET+ advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh Class A liver function	Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) 1L (sorafenib-naïve) MET+ tumors only	**RP2D** (Ib), **Efficacy** (II), Safety, Tolerability PK, and PD	300, 500 and 1000 mg QD	Ib II	27 45	- 44	TF1 (25 and 100 mg)

Study (Country/ Regions) [a] Status	Short Title	Indication/ Study Population	Objectives [b]	Dose Regimen	Clinical Phase	No. of Participants Treated		Tepotinib Formulation
						Tepotinib	Active Control	
EMR200095-005 (Multicenter: EU/US) Completed	A multicenter, single arm, Phase Ib/II study to evaluate efficacy, safety, and PK of tepotinib as monotherapy in patients with MET+ advanced hepatocellular carcinoma with Child-Pugh Class A liver function who have failed sorafenib treatment	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	Ib II	17 49	- -	TF1 (25 and 100 mg)
EMR200095-006 (Multicenter: Worldwide) Completed	A Phase Ib/II multicenter, randomized, open-label study to compare tepotinib combined with gefitinib vs. chemotherapy as second-line treatment in patients with MET positive, locally advanced or metastatic NSCLC harboring EGFR mutation and having acquired resistance to prior EGFR-TKI therapy.	Patients with advanced NSCLC (Phase Ib), who have previously failed on 1L EGFR-TKI (Phase II) MET + tumors only	**RP2D** (Ib), PK, and PD **Efficacy** (II) Safety, Tolerability	300 - 500 mg plus 250 mg gefitinib QD	Ib II	18 46	- 24	TF1 (25 and 100 mg)

Study (Country/ Regions) [a] Status	**Short Title**	**Indication/ Study Population**	**Objectives [b]**	**Dose Regimen**	**Clinical Phase**	**No. of Participants Treated**		**Tepotinib Formulation**
						Tepotinib	**Active Control**	
EMR200095-007 (Single center: The Netherlands) Completed	A Phase I, open-label, 3-part, single center study to investigate the absolute and relative BA, mass balance, and metabolite profile of tepotinib in healthy male participants.	Healthy participants						
	Part A		**Mass balance, metabolite profile**, Safety, Tolerability, PK	500 mg (498 mg Single dose spiked with 2.67 MBq ^{14}C-labeled tepotinib)	I	6	-	CF3 (Capsules containing crushed 100 mg TF1 spiked with ^{14}C radiolabeled drug substance)
EMR200095-007 (continued)	Part B	Healthy participants	**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	I	6	-	TF1 (100 mg) ^{14}C radiolabeled tepotinib as IV solution
	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	I	15	-	**A**: Oral solution **B**: TF1* (100 mg) **C**: TF1 (100 mg)
MS200095-0012 (Single center: United Kingdom) Completed	A Phase I, open-label, randomized, crossover study to investigate the relative BA of 2 tepotinib film-coated tablet formulations in healthy participants	Healthy participants	**Relative BA (TF1/TF2)**, Safety, Tolerability, PK	500 mg TF1 and 500 mg TF2 single dose 2-way crossover	I	24	-	TF1 (100 mg) TF2 (500 mg)

Study (Country/ Regions) [a] Status	Short Title	Indication/ Study Population	Objectives [b]	Dose Regimen	Clinical Phase	No. of Participants Treated		Tepotinib Formulation
						Tepotinib	Active Control	
MS200095-0028 (2 Centers: US) Completed	Phase I, 2-staged, open-label, parallel-group study to investigate the effect of various degrees of hepatic impairment on the PK, safety and tolerability of the MET kinase inhibitor tepotinib	Healthy participants and patients with Child-Pugh Class 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 1000 mg	I	18	-	TF2 (100 and 500 mg)
MS200095-0030 (Single center: Germany) Completed	Phase I, open-label, single sequence, 2-period crossover study to evaluate the effect of tepotinib on CYP3A by investigating the PK of the CYP3A substrate midazolam in healthy participants	Healthy participants	**DDI perpetrator potential toward CYP3A4** PK, safety, tolerability	11 administrations of 500 mg	I	12	-	TF2 (500 mg)
MS200095-0032 (Single center: Germany) Completed	Phase I, open-label, single sequence, 2-period study to evaluate the effect of tepotinib on P-gp by investigating the PK of the P-gp probe substrate dabigatran etexilate in healthy participants	Healthy participants	**DDI perpetrator potential toward P-gp** PK, safety, tolerability of tepotinib	8 administrations of 500 mg	I	20	-	TF2 (500 mg)
MS200095-0039 (Single center: Germany) Completed	Phase I, open-label, 3-period crossover study to investigate the effect of a PPI (omeprazole) on the PK of tepotinib in healthy participants	Healthy participants	**DDI victim potential toward PPI** PK, safety, tolerability of tepotinib	500 mg single dose	I	12	-	TF2 (500 mg)

Study (Country/ Regions) [a] Status	Short Title	Indication/ Study Population	Objectives [b]	Dose Regimen	Clinical Phase	No. of Participants Treated		Tepotinib Formulation
						Tepotinib	Active Control	
MS200095-0044 (Single center: Germany) Completed	Phase I, open-label, 3-parts study with crossover design in each part to investigate the BE of the tablet formulation of tepotinib TF3 compared to TF2 (part A), and to investigate the influence of food on the PK of each tablet formulation TF2 (part B) and TF3 (part C) of tepotinib in healthy participants	Healthy participants	**BE between TF3 and TF2,** **Food effect** PK, safety, tolerability of tepotinib	500 mg Single dose	I	Part A: 40 Part B: 14 Part C: 12	-	TF3 (250 mg), TF2 (500 mg)
Subtotal Monotherapy						**506**	**44**	
Subtotal Combination Therapy						**64**	**24**	
Total						**570**	**68**	

BA=bioavailability, BE=bioequivalence, CF1=Capsule Formulation 1, CF2=Capsule Formulation 2, CF3=Capsule Formulation 3, CYP=cytochrome P450, DDI=drug-drug interaction, EGFR=epidermal growth factor receptor, HCC=hepatocellular carcinoma, IV=intravenous, 1L=first line, 2L=second-line, MET=mesenchymal-epithelial transition factor, MTD=maximum tolerated dose, No.=number; NSCLC=non-small cell lung cancer, PD=pharmacodynamics, P-gp=p-glycoprotein, PK=pharmacokinetics, PPI=proton pump inhibitor, QD=once daily, RP2D=recommended Phase II dose, TF1=Tablet Formulation 1, TF1*=Tablet Formulation 1 [redacted], TF2=Tablet Formulation 2, TF3=Tablet Formulation 3, TKI=tyrosine kinase inhibitor.

a 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).

b Primary objectives are indicated in bold.

1.5 製剤

テポチニブの生物薬剤開発プログラム中の臨床試験では、各種の実験用製剤（経口溶液など）や異なるカプセル製剤及び錠剤製剤が使用された（表 1）。 [redacted]原薬（[redacted]）を 100 mg 又は 250 mg 含有するフィルムコート錠である錠剤製剤 3（TF3）を市販用製剤とする予定である。製剤に関する詳細は、CTD 2.7.1、1.1.2 項及びCTD 3.2.P.2.1 を参照のこと。

2 個々の試験結果の要約

2.1 EMR200095-001 試験

試験デザイン：EMR200095-001 試験は、進行固形癌患者 149 名を対象に、テポチニブの安全性、忍容性、PK/PD 及び臨床活性を評価した第 I 相、多施設、非盲検、無作為化、用量漸増、FIM 試験であった。本試験では 3 つの異なるテポチニブ製剤を 21 日サイクルの以下の投与レジメンに使用した。

- Regimen 1：テポチニブ 30 mg から 400 mg を 1 日 1 回 14 日間連日投与し、7 日間休薬（42 名）。
- Regimen 2：テポチニブ 30 mg から 315 mg を週 3 回投与（Day 1、3 及び 5）（45 名）。
- Regimen 3：テポチニブ 300 mg から 1400 mg を 1 日 1 回連日投与（休薬なし）（62 名）。

本試験は、初期のカプセル製剤［カプセル製剤1（CF1）］を用いて開始した。CF1 の投与ではテポチニブの曝露量が低かったため、テポチニブの[redacted]原薬を用いたカプセル製剤［カプセル製剤 2（CF2）］が開発された。CF2 の投与では、CF1 より高い曝露量が得られたため、以降のコホートでは、CF2 を用いて投与を行った。更に、テポチニブの[redacted]原薬を用いた錠剤製剤 1（TF1）が開発され、最終的にはTF1 を用いて試験を完了した。

Regimen 1 及びRegimen 2 の 4 群の並行群の被験者を対象に、[redacted]原薬のカプセル製剤（CF1）を用いてテポチニブ 115 mg を単回及び反復投与したときの食事の影響を探索的に検討した。Regimen 1 及びRegimen 2 の各 6 名にテポチニブ（CF1）を投与した。一方、Regimen 1 の他の 6 名及びRegimen 2 の他の7 名には、各投与日の朝食開始30 分後にテポチニブ（CF1）を投与した。

本試験以降の試験では、テポチニブ 1 日 1 回連日投与（Regimen 3）のみが行われた。Regimen 3 で得られた大部分のデータは、CF2 及び TF1 の投与によるものであり、本項では、CF2 及び TF1 の Regimen 3 による結果のみを示す。製剤開発過程の概要は CTD 2.7.1、1.1.2 項を参照のこと。

Regimen 1 の 42 名は、男性（57.1%）及び白人（92.9%）が多く、被験者の平均年齢は 60.0 歳（範囲：21～83 歳）であった。Regimen 2 の 45 名は、男性が 48.9%、白人が 82.2%であり、被験者の平均年齢は 59.3 歳（範囲：19～82 歳）であった。Regimen 3 の 62 名は、男性（59.7%）及び白人（91.9%）が多く、被験者の平均年齢は 56.5 歳（範囲：23～81 歳）であった。

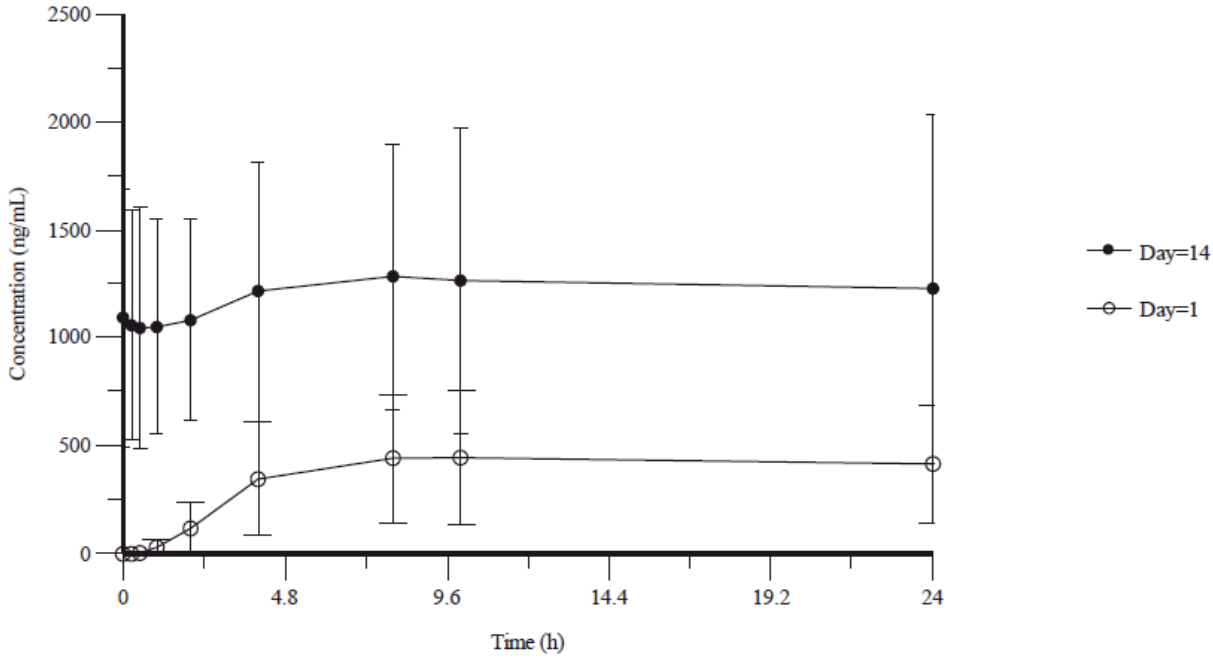
PK 結果： Day 1 の単回投与後、テポチニブは緩やかに吸収された。最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 8～10 時間であり、吸収のラグ時間（t_{lag}）の中央値は 0.25～1 時間であった（表 2）。テポチニブ（TF1）500 mg 反復投与時の 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）

による蓄積率（R_{acc}）から推定した見かけの消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 46 時間であった。t_{max} 及び見かけの $t_{1/2}$ の推定値から予想されるように、定常状態でのテポチニブの平均血漿中濃度（C_{av}）における最高血漿中濃度（C_{max}）と最低血漿中濃度（C_{min}）の変動（ピーク値－トラフ値変動）は小さく、カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いて 500 mg を 1 日 1 回投与したときのピーク値－トラフ値変動は、それぞれ 30.1%及び 32.1%であった［EMR200095-001 試験、治験総括報告書（CSR）、Section 11.5.1.2.2］。

テポチニブ（TF1）500 mg 投与を単回投与（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（定常状態：Day 14）したときの血漿中テポチニブ濃度の推移を図 1 に示す。また、単回投与時（Regimen 3、Day 1）及び反復投与時（Regimen 3、Day 14）のテポチニブ（CF2 又は TF1）の PK パラメータの要約をそれぞれ表 2 及び表 3 に示す。

本試験での 24 時間の投与間隔までの PK 用試料採取に対して、テポチニブの $t_{1/2}$ が相対的に長いため、消失速度定数及び消失速度定数から算出される PK パラメータの信頼できる推定ができなかったが、他のすべての PK パラメータに関しては、信頼できる推定値の算出が可能であった。反復投与では、テポチニブ曝露量の明らかな蓄積が認められた［C_{max} による R_{acc} の中央値（TF1 500 mg）：2.539、$AUC_{0\text{-}24h}$ による R_{acc} の中央値（TF1 500 mg）：3.306］（表 4）。

図 1　テポチニブ 500 mg（TF1）を単回投与（Day 1）及び 1 日 1 回反復投与（定常状態：Day 14）したときの血漿中テポチニブ濃度の推移（EMR200095-001 試験）



Source: Study EMR200095-001 CSR, Figure 15.4.2.9 (Figure 48).
TF1=Tablet Formulation 1.
Patients received 500 mg tepotinib as TF1 (Regimen 3). Data are presented as arithmetic mean ± SD.

表 2 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを単回投与したときのテポチニブの PK パラメータの要約（Regimen 3、サイクル 1、Day 1）：PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）

Daily Dose (mg) / Formulation	N	Geometric Mean (Geometric CV%) Median (Min – Max)			
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{lag} (h)	AUC_{0-24h} (ng × h/mL)
300 / CF2	3	246.5 (32.7) 242.0 (181 – 342)	- 8.0 (8.0 – 24.0)	- 0.25 (0.25 – 0.50)	4206.5 (33.5) 3716.1 (3291 – 6087)
500 / CF2 [a]	19	329.9 (72.4) 368.0 (61.3 – 1110)	- 10.0 (4.0 – 24.0)	- 1.00 (0.00 – 4.00)	5917.9 (74.8) [b] 6613.0 (1026 – 20200)
500 / TF1	22	460.9 (58.7) 471.0 (165 – 1430)	- 8.0 (4.0 – 24.1)	- 0.75 (0.25 – 4.03)	7637.3 (66.7) 7473.0 (1423 – 28024)
700 / CF2	3	433.5 (27.6) 447.0 (326 – 559)	- 10.0 (4.0 – 24.0)	- 0.50 (0.33 – 0.50)	7575.8 (24.6) 7687.7 (6381 – 8995)
1000 / CF2	7	666.1 (46.0) 652.0 (402 – 1100)	- 10.0 (4.0 – 10.2)	- 1.00 (0.25 – 1.00)	11796.4 (48.1) [c] 12998.2 (6575 – 19036)
1400 [a] / CF2	6	863.4 (37.4) 925.5 (529 – 1240)	- 24.0 (8.0 – 24.0)	- 1.00 (0.50 – 1.00)	15542.0 (41.9) 16928.1 (9421 – 24407)

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.1.3.

CF2=Capsule Formulation 2, CSR=clinical study report, CV=coefficient of variance, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1, t_{lag}=lag time.

a Patient [redacted] took 500 mg in a fasted condition and Patient [redacted] took 1200 mg instead of 1400 mg; both patients were excluded from descriptive statistics. Individual PK parameters for these patients are provided in Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.1.3.

b n=18.

c n=6.

表 3 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを反復投与したときのテポチニブの PK パラメータの要約（Regimen 3、サイクル 1、Day 14）: PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）

Daily Dose (mg) / Formulation	N	Geometric Mean (Geometric CV%) Median (Min – Max)				
		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} (ng × h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	C_{av} (ng/mL)
300 / CF2	3	741.6 (45.7) 923.0 (449 – 984)	- 10.0 (0.5 – 10.0)	15597.6 (50.0) 18929.2 (9104 – 22019)	19.12 (50.8) 15.85 (13.37 – 32.95)	649.8 (50.0) 788.7 (379.3 – 916.9)
500 / CF2	17	943.1 (34.6) 1040 (497 – 1570)	- 8.0 (0.0 – 24.0)	20169.3 (33.5) 20827.9 (11038 – 33507)	24.74 (33.5) 23.52 (14.92 – 45.30)	840.39 (33.5) 868.5 (459.9 – 1396.1)
500 / TF1	18	1291 (48.1) 1205 (599 – 2960)	- 8.0 (2.0 – 24.0)	27437.7 (51.7) [a] 27208.7 (13741 – 68365)	26.43 (87.5) 25.03 (7.31 – 92.60)	1097.9 (47.1) 1131.5 (540.0 – 2848.5)
700 / CF2	3	1006 (39.4) 815.0 (801 – 1560)	- 3.2 (0.3 – 8.0)	21972.2 (42.9) 17456.7 (17210 – 35309)	40.92 (3.2) 40.67 (39.76 – 42.35)	916.9 (43.2) 727.4 (717.1 – 1477.9)
1000 / CF2	6	1219 (59.2) 1116 (653 – 2940)	- 8.8 (0.0 – 24.0)	27214.4 (59.4) 24590.0 (14662 – 67062)	36.08 (58.6) 41.20 (14.68 – 68.20)	1133.4 (59.4) 1024.8 (610.9 – 2793.4)
1400 / CF2	4	1805 (31.2) 2040 (1150 – 2220)	- 9.1 (2.8 – 24.0)	39283.7 (28.0) 42306.7 (26696 – 50040)	35.24 (29.5) 33.22 (26.74 – 52.44)	1638.91 (28.1) 1762.8 (1112.3 – 2095.6)

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.1.5.

CF2=Capsule Formulation 2, CSR=clinical study report, CV=coefficient of variance, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1.

a n=13.

表 4 カプセル製剤（CF2）又は錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブを反復投与したときのテポチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} による蓄積率（Regimen 3、サイクル 1、Day 1 及び Day 14）：PK 解析対象集団（EMR200095-001 試験）

Daily Dose (mg) / Formulation	N	Median (Min – Max)	
		R_{acc} C_{max}	R_{acc} AUC_{0-24h}
300 / CF2	3	2.877 (1.86 – 5.10)	3.618 (2.45 – 5.75)
500 / CF2	17	2.705 (1.24 – 6.81)	3.268 (1.89 – 7.63) [a]
500 / TF1	18	2.539 (1.72 – 5.73)	3.306 (1.74 – 5.75) [b]
700 / CF2	3	2.457 (1.46 – 3.49)	2.325 (1.91 – 2.74) [c]
1000 / CF2	6	1.778 (0.94 – 4.26)	1.993 (1.24 – 5.73) [d]
1400 / CF2	4	2.087 (1.76 – 2.66)	2.456 (1.97 – 3.28)

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.1.7.
CF2=Capsule Formulation 2, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1.
a n=16.
b n=13.
c n=2.
d n=5.

TF1 及び CF2 によるテポチニブ投与時の相対的バイオアベイラビリティ（BA）

テポチニブ（TF1）500 mg を通常の朝食（非標準食）の食後に投与したときの吸収速度及び吸収量は、CF2 による投与時より増加した。CF2 と比較して、TF1 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 29%及び 36%増加し、TF1 反復投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、それぞれ 37%及び 38%増加した（表 5）。TF1 の BA が CF2 より高いことから、TF1 の使用を継続することとした。

表 5 カプセル製剤（CF2）及び錠剤製剤（TF1）を用いてテポチニブ 500 mg を単回及び反復投与したときの両製剤の PK パラメータの比及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）

Parameter	Single Dose (Day 1)		Multiple Dose (Day 14)	
	Ratio TF1/CF2	90% CI	Ratio TF1/CF2	90% CI
AUC_{0-24h}	1.29	0.92-1.81	1.37	1.07-1.75
C_{max}	1.36	0.10-1.85	1.38	1.10-1.73

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.8.1 and Table 15.4.8.2.
CF2=Capsule Formulation 2, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1.

CF1 によるテポチニブ投与時の PK パラメータに対する食事の影響

Regimen 1 及びRegimen 2 の 4 群の並行群の被験者を対象に、[redacted]原薬のカプセル製剤（CF1）を用いてテポチニブ 115 mg を単回及び反復投与したときの食事の影響を探索的に検討した。主として、反復投与時の比較を CF1 投与時のテポチニブの PK に対する食事の影響の可能性の評価としたが、Regimen 1 及びRegimen 2 の単回投与時のデータを併合し、単回投与時の比較も実施した。

空腹時と比較して、食事［通常の朝食（非標準食）］摂取後の投与では、テポチニブ（CF1）115 mg を単回及び反復投与したときの曝露量（AUC 及び C_{max}）が増加し、食事により BA が増加する可能性が示された。食後投与により、単回投与では AUC_{0-24h} の平均値が 27%（90%信頼区間 : 0.65～2.48）増加し（表 6）、反復投与では AUC_{0-24h} の平均値が 42%（90%信頼区間 : 0.51～3.92）増加した（表 7）。

観察数が少なく、また PK パラメータのばらつきが潜在的な要因となり、比較結果はいずれも統計学的に有意ではなったが（比の 90%信頼区間が 1 を含む）、単回及び反復投与ともに、食後投与で AUC 及び C_{max} の比が一貫して増加したことから、食事はカプセル製剤（CF1）の BA を増加させる可能性があることが示唆された。反復投与時のテポチニブの t_{max} の推定は限られていたため、t_{max} については単回投与時の比較が重要であると考えられた。t_{max} の推定値から、[redacted]原薬のカプセル製剤（CF1）を食後単回投与したときのt_{max}に変化はないことが示された。

表 6 カプセル製剤（CF1）を食後及び空腹時単回投与（Day 1）したときのテポチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比（食後／空腹時）及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）

Regimen	Parameter	Observations	Ratio	90% CIs
1 + 2	AUC_{0-24h}	24	1.27	0.65, 2.48
1 + 2	C_{max}	25	1.33	0.71, 2.50

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.7.1.
CF1=Capsule Formulation 1.
Regimen 1: 30 mg to 400 mg QD for 14 days, followed by 7 days without treatment.
Regimen 2: 60 mg to 315 mg QD 3 times per week for 3 weeks (e.g. Days 1, 3, and 5).

表 7 カプセル製剤（CF1）を食後及び空腹時反復投与（Day 14）したときのテポチニブの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の比（食後／空腹時）及び 90%信頼区間（EMR200095-001 試験）

Regimen	Parameter	Observations	Ratio	90% CIs
1	AUC_{0-24h}	9	1.42	0.51, 3.92
1	C_{max}	9	3.22	0.80, 12.96
2	AUC_{0-48h}	9	2.17	0.83, 5.64
2	C_{max}	12	1.34	0.55, 3.29

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.7.2 and Table 15.4.7.3.
CF1=Capsule Formulation 1.
Regimen 1: 30 mg to 400 mg QD for 14 days, followed by 7 days without treatment.
Regimen 2: 60 mg to 315 mg QD 3 times per week for 3 weeks (e.g. Days 1, 3, and 5).

バイオマーカー測定、変数及びバイオマーカーの評価：スクリーニング時及び投与中に採取した経時的な血液試料の血清中の HGF、MET 及び血管内皮増殖因子の投与中の変化量を評価した。テポチニブによる MET リン酸化阻害とこれらのバイオマーカーの投与中の変化量の間に有意な関係は認められなかった（EMR200095-001 試験、CSR、Appendix 16.1.13）。

2.2 EMR200095-002 試験

試験デザイン： EMR200095-002 試験は、健康被験者 28 名を対象に、CF2（30 mg）に対する TF1 の相対的 BA の評価、及び TF1 によるテポチニブ 30 mg 投与での食事の影響（高脂肪／高カロリー食）を評価した第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、2 パートからなる単回投与（30 mg）、クロスオーバー試験であった。

PK 結果： CF2 と比較して、TF1 の BA はわずかに高かった。しかし、C_{max} の幾何平均値の比（TF1/CF2）の信頼区間の上限値は 125.2%であり、生物学的同等性の基準の上限をわずかに上回ったが、0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t}）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$）の幾何平均値の比の信頼区間は、生物学的同等性の基準の範囲内であり、TF1 と CF2 の BA は同様であることが示された。

- C_{max} の幾何平均値の比（TF1/CF2）（90%信頼区間）は 114.9%（105.5%～125.2%）であった。
- AUC_{0-t} の幾何平均値の比（TF1/CF2）（90%信頼区間）は 111.2%（102.4%～120.7%）であった。
- $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（TF1/CF2）（90%信頼区間）は 110.8%（102.3%～120.1%）であった。

空腹時と比較して、食事摂取により TF1 ではテポチニブの吸収量及び吸収速度がわずかに増加した（C_{max} が 28.8%増加、AUC_{0-t} が 17.7%増加、$AUC_{0-\infty}$が 17.3%増加）。
本試験の試験デザイン及び PK 結果の詳細は CTD2.7.1、2.2.2 項を参照のこと。

2.3 EMR200095-003 試験

試験デザイン：EMR200095-003 試験は、日本人進行固形癌患者を対象に、テポチニブのカプセル製剤（CF2）の朝食直後投与の反復投与時の安全性、忍容性、PK/PD 及び臨床活性を評価した第 I 相、非無作為化、非盲検、用量漸増試験であった。215 mg コホートの 3 名、300 mg コホートの 3 名及び 500 mg コホートの 6 名から血漿中テポチニブ濃度のデータが得られた（500 mg 反復投与のデータは 5 名のみ）。12 名の被験者は、男性（66.7%）が多く、平均年齢は 63.8 歳（範囲：53～75 歳）であった。

PK 結果：評価した用量レベル（215 mg、300 mg 及び 500 mg）では、用量比を下回るテポチニブの曝露量の増加が認められた（表 8）。しかし、本試験での PK 結果が得られた被験者が少数であるため、本試験の PK の結果の解釈には注意が必要である。

日本人進行固形癌患者を対象に、FIM 試験（EMR200095-001 試験）の結果から推奨されたテポチニブの臨床用量（500 mg 1 日 1 回）の確認を行った。テポチニブ 500 mg 1 日 1 回反復投与時のテポチニブの C_{av} は、760～1127 ng/mL であり（表 8）、抗腫瘍活性が期待される目標血漿中濃度である 390～823 ng/mL を上回った（Report RF6770）。

日本人と非日本人患者のテポチニブの PK 比較の詳細は 3.2.2.6 項に示す。

表 8 固形癌患者にカプセル製剤（CF2）を用いてテポチニブを 1 日 1 回反復投与（Day 14）したときのテポチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-003 試験）

		Geometric Mean (Geometric CV%) **Median (Min - Max)**				
Dose (mg)	**N**	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng × h/mL)	CL_{ss}/F (L/h)	C_{av} (ng/mL)
215	3	808 (11.5) 850 (708 – 875)	- 8.0 (7.98 – 8.02)	16089 (12.2) 15929 (14321 – 18256)	13.4 (12.2) 13.5 (11.8 – 15.0)	672 (11.9) 665 (600 – 760)
300	3	610 (84.8) 455 (354 – 1410)	- 9.92 (1.95 – 10.23)	13313 (82.5) 9873 (7891 – 30291)	22.5 (82.5) 30.4 (9.9 – 38.0)	555 (82.7) 412 (328 – 1263)
500	5	997 (17.5) 993 (801 – 1260)	- 4.13 (3.87 – 9.87)	21509 (16.7) 22371 (18045 – 26969)	23.2 (16.7) 22.4 (18.5 – 27.7)	899 (16.4) 933 (760 – 1127)

Source: Study EMR200095-003 CSR, Table 15.4.1.7.
CF2=Capsule Formulation 2, CSR=clinical study report, CV=coefficient of variation, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic.

2.4 EMR200095-004 試験

試験デザイン： EMR200095-004 試験は、Child-Pugh A の肝機能を有する MET 陽性の進行肝細胞癌のアジア人患者を対象に、ソラフェニブと比較としたテポチニブ単剤投与の有効性、安全性及び PK を評価した多施設共同、無作為化、第 Ib/II 相試験であった。

試験の第 Ib 相パートでは、7 名を 300 mg コホート、14 名を 500 mg コホート、6 名を 1000 mg コホートに組み入れた。サイクル 1 の Day 1（C1D1）及び Day 15（C1D15）に経時的な PK 用試料の採取を行った。本試験でのテポチニブ投与は、すべて TF1 を用いて行った。被験者は男性（85.2%）が多く、平均年齢は 55.4 歳（範囲：38～69 歳）であった。被験者はすべてアジア人であり、韓国の被験者が 15 名（55.6%）、台湾の被験者が 11 名（40.7%）、中国の被験者が 1 名（3.7%）であった。

試験の第 II 相パートでは、45 名に第 Ib 相で決定した第 II 相推奨用量（臨床推奨用量の 500 mg）を投与した。本試験では、血漿中テポチニブ濃度測定用にスパースな PK 試料採取を行い、得られた PK データを popPK 解析に含めた（3.1 項）。被験者は、男性（92.1%）が多く、平均年齢は 57.0 歳（範囲：31～78 歳）であった。被験者はすべてアジア人であり、韓国の被験者が 47 名（52.8%）、中国の被験者が 26 名（29.2%）、台湾の被験者が 16 名（18.0%）であった。

両パートともに、割付けられた投与量のテポチニブを朝食直後に 200 mL の水とともに 1 日 1 回投与した。投与は 21 日間サイクルとし、連日投与した。

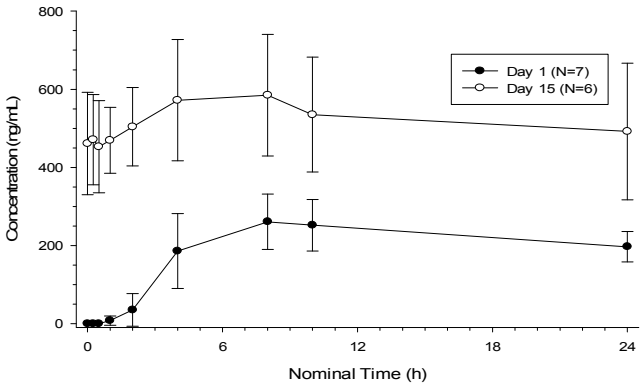
PK 結果：定常状態（C1D15）でのテポチニブの曝露量［投与間隔の AUC（AUC_{τ}）及び C_{max}］の平均値は、300 mg に対する用量比を 500 mg 投与ではそれぞれ 15%及び 16%下回り、1000 mg 投与では用量比をそれぞれ 28%及び 30%下回った。曝露量の用量比からの乖離は、テポチニブより代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の方が大きかった（表 9 及び EMR200095-004 試験 CSR Section 11.5.1.2）。

C1D15 では、テポチニブ及び代謝物の蓄積が認められた。テポチニブ及び代謝物の蓄積は、テポチニブ 1 日 1 回投与の投与間隔より、これらの半減期が長いことと一致するものであった。C1D15 のテポチニブの蓄積（AUC_{τ}を指標）は、C1D1 の約 2.5～3 倍であり、用量で標準化した AUC_{τ}（AUC_{τ}/dose）は、投与量の増加によりわずかに低下した。C1D15 における代謝物の蓄積率は、テポチニブよりも大きかった（MSC2571109A の蓄積率：約 3.5～4、MSC2571107A の蓄積率：約 4.5～5.5）。定常状態（C1D15）での主要代謝物 MSC2571109A の $AUC_{0\text{-}t}$ の代謝物／未変化体の比の平均値は、300 mg 投与では 0.283、500 mg 投与では 0.273、1000 mg 投与では 0.232 であった（表 10）。また、定常状態（C1D15）での MSC2571107A の $AUC_{0\text{-}t}$ の代謝物／未変化体の比の平均値は、300 mg 投与では 0.0395、500 mg 投与では 0.0473、1000 mg 投与では 0.0521 であった（表 11）。

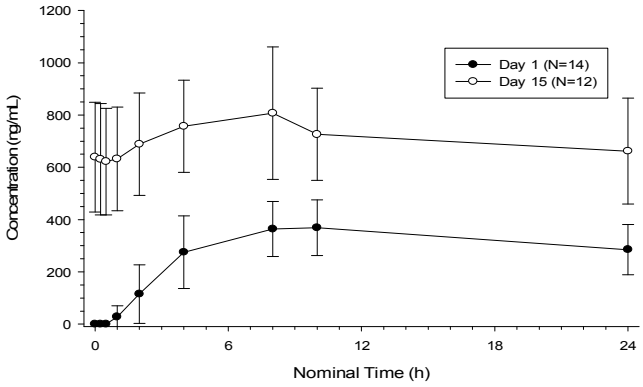
第 Ib 相の各用量コホートの単回投与時（C1D1）及び反復投与時（C1D15）のテポチニブ及び代謝物の血漿中濃度［平均値（±標準偏差）］の推移を図 2 及び図 3 に示す。

図 2 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）

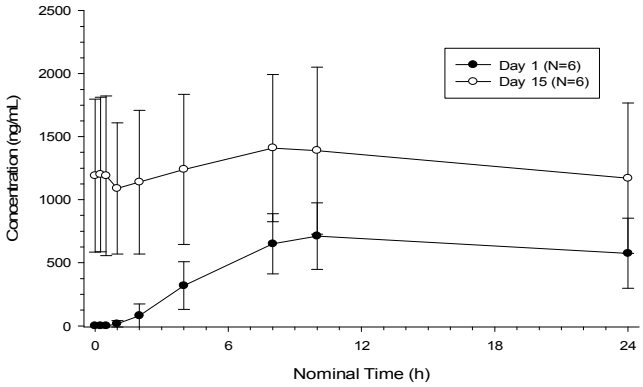
300 mg tepotinib



500 mg tepotinib



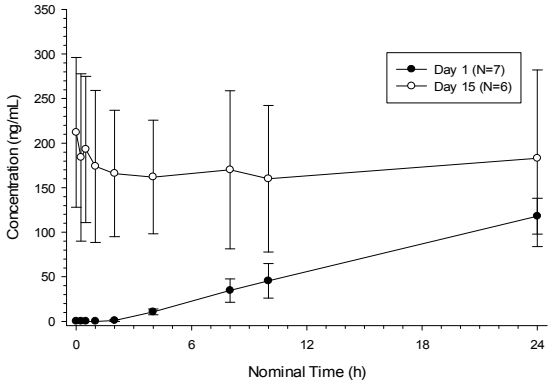
1000 mg tepotinib



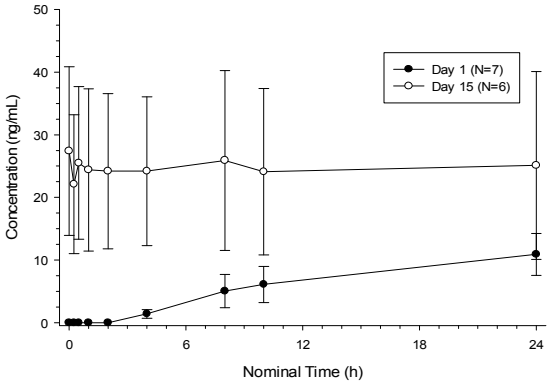
Source: Study EMR200095-004 CSR, Figure 15.4.1.1, Figure 15.4.1.2, Figure 15.4.1.3.
PK=pharmacokinetics.

図 3 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度［平均値（±標準偏差）］の推移：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）

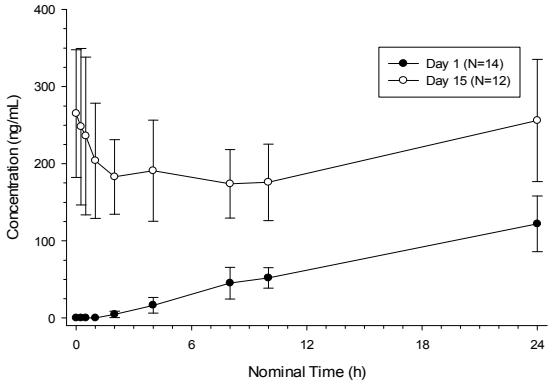
MSC2571109A (300 mg tepotinib)



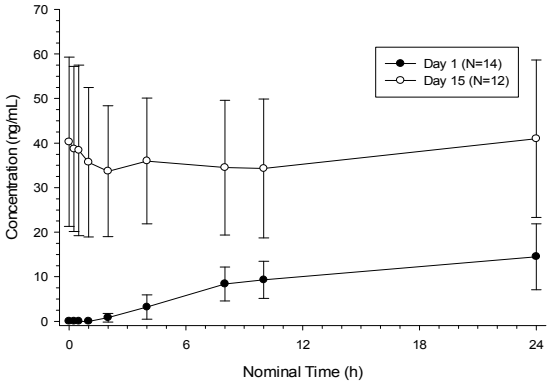
MSC2571107A (300 mg tepotinib)



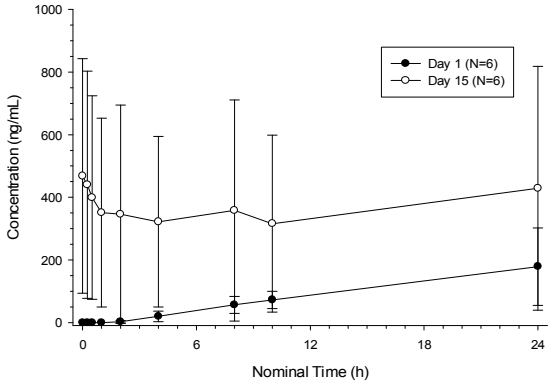
MSC2571109A (500 mg tepotinib)



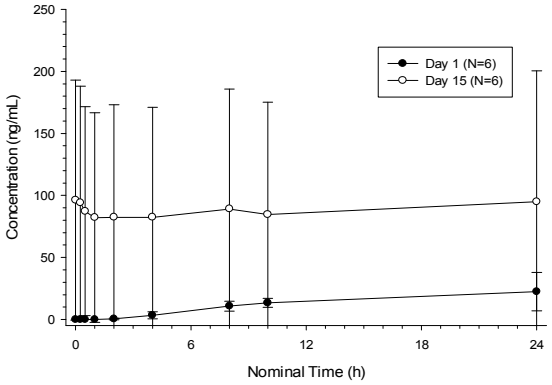
MSC2571107A (500 mg tepotinib)



MSC2571109A (1000 mg tepotinib)



MSC2571107A (1000 mg tepotinib)



Source: Study EMR200095-004 CSR Figure 15.4.2.1 to Figure 15.4.3.3.
PK=pharmacokinetics.

表 9 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib				1000 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**
AUC_τ (ng × h/mL) [a]	5	4700 (12.1)	5	11800 (35.7)	14	6760 (28.0)	11	16700 (29.7)	6	11900 (40.3)	6	28600 (38.8)
AUC_τ/Dose (ng × h/mL/mg)	5	15.7 (12.1)	5	39.5 (35.7)	14	13.5 (28.0)	11	33.4 (29.7)	6	11.9 (40.3)	6	28.6 (38.8)
C_{max} (ng/mL)	7	266 (24.7)	6	585 (30.8)	14	394 (30.4)	12	815 (31.6)	6	680 (44.0)	6	1370 (36.3)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	7	0.887 (24.7)	6	1.95 (30.8)	14	0.787 (30.4)	12	1.63 (31.6)	6	0.680 (44.0)	6	1.37 (36.3)
t_{max} (h) [b]	7	8.0 (4.0 – 10.0)	6	6.0 (0.25 – 8.0)	14	8.0 (4.0 – 24.0)	12	8.0 (0.25 – 10.0)	6	10.0 (8.0 – 10.0)	6	8.00 (0 – 10.0)
t_{lag} (h) [b]	7	1.0 (0.25 – 2.0)	-	NA	14	0.50 (0.25 – 1.00)	-	NA	6	0.75 (0.5 – 2.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	5	398 (39.0)	-	NA	11	529 (43.6)	-	NA	6	1010 (38.8)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	5	494 (35.7)	-	NA	11	696 (29.7)	-	NA	6	1190 (38.8)
PTF (%)	-	NA	5	31.4 (36.3)	-	NA	11	38.9 (49.2)	-	NA	6	29.1 (31.7)
CL/F (L/h)	-	NE	5	22.8 (35.7)	-	NE	11	27.0 (29.7)	-	NE	6	31.5 (38.8)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	4	2.98 (19.3)	-	NA	11	2.56 (34.4)	-	NA	6	2.41 (33.9)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	6	2.25 (18.4)	-	NA	12	2.11 (46.4)	-	NA	6	2.01 (37.5)

Source: Study EMR200095-004 CSR Table 15.4.2.1, Table 15.4.2.2, Table 15.4.2.3, Table 15.4.2.4.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, N=number of observations included in descriptive statistics, NA=not applicable, NE=not estimable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_τ and $AUC_{0\text{-}t}$ are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum – maximum).

表 10 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib				1000 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**	**N**	**Geo-Mean (Geo-CV%)**
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	4	1360 (25.4)	5	3450 (72.0)	14	1430 (20.9)	11	4690 (32.1)	6	1850 (50.2)	6	6840 (77.9)
C_{max} (ng/mL)	7	92.1 (59.5)	6	206 (53.9)	14	119 (28.4)	12	281 (35.4)	6	150 (69.8)	6	420 (73.4)
t_{max} (h) [b]	7	24.0 (10.0, 24.0)	6	0.13 (0.00, 24.0)	14	24.0 (10.0, 24.0)	12	0.13 (0.00, 24.0)	6	24.0 (23.2, 24.0)	6	0.13 (0.00, 24.0)
t_{lag} (h) [b]	7	2.0 (1.0, 2.0)	-	NA	14	1.0 (0.50, 2.0)	-	NA	6	1.5 (0.50, 2.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	5	121 (68.6)	-	NA	11	149 (39.6)	-	NA	6	235 (79.4)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	5	144 (72.0)	-	NA	11	196 (32.2)	-	NA	6	285 (77.9)
PTF (%)	-	NA	5	49.1 (52.1)	-	NA	11	61.3 (15.5)	-	NA	6	59.1 (67.5)
$MR_{(AUC)}$	4	0.271 (25.5)	5	0.283 (45.3)	14	0.206 (32.0)	11	0.273 (36.0)	6	0.151 (31.4)	6	0.232 (38.2)
$MR_{(Cmax)}$	7	0.336 (56.3)	6	0.343 (34.7)	14	0.294 (45.7)	12	0.335 (36.6)	6	0.215 (52.9)	6	0.298 (50.9)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	3	3.96 (29.2)	-	NA	11	3.38 (33.0)	-	NA	6	3.69 (47.7)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	6	2.37 (62.2)	-	NA	12	2.39 (29.1)	-	NA	6	2.79 (54.3)

Source: Study EMR200095-004 CSR Table 15.4.3.1, Table 15.4.3.2, Table 15.4.3.3, Table 15.4.5.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, N=number of observations included in descriptive statistics, $MR_{(AUC)}$=metabolic ratio based on area under the concentration-time curve, $MR_{(Cmax)}$=metabolic ratio based on maximum concentration, NA=not applicable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_{τ} and $AUC_{0\text{-}t}$ are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

表 11 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-004 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib				1000 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	4	144 (25.9)	5	481 (87.1)	14	194 (46.3)	11	812 (49.3)	6	286 (40.8)	6	1530 (90.6)
C_{max} (ng/mL)	7	8.45 (54.3)	6	24.8 (69.3)	14	13.5 (53.9)	12	41.2 (44.5)	6	19.7 (64.9)	6	82.5 (80.1)
t_{max} (h) [b]	7	24.0 (10.0, 24.0)	6	0.25 (0.00, 24.0)	14	24.0 (8.0, 24.0)	12	0.38 (0.00, 24.0)	6	24.0 (8.0, 24.0)	6	4.13 (0.00, 24.0)
t_{lag} (h) [b]	7	2.0 (1.0, 2.0)	-	NA	14	1.0 (0.50, 2.0)	-	NA	6	1.5 (0.50, 2.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	5	17.7 (94.9)	-	NA	11	27.1 (64.1)	-	NA	6	55.7 (93.8)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	5	20.0 (87.1)	-	NA	11	33.8 (49.3)	-	NA	6	63.9 (90.6)
PTF (%)	-	NA	5	28.2 (48.8)	-	NA	11	38.0 (32.2)	-	NA	6	38.7 (61.3)
$MR_{(AUC)}$	4	0.0287 (18.6)	5	0.0395 (58.4)	14	0.0279 (34.8)	11	0.0473 (48.0)	6	0.0234 (12.8)	6	0.0521 (44.5)
$MR_{(Cmax)}$	7	0.0309 (36.7)	6	0.0413 (48.8)	14	0.0333 (46.2)	12	0.0492 (45.9)	6	0.0282 (33.6)	6	0.0586 (45.6)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	3	5.17 (15.9)	-	NA	11	4.27 (50.7)	-	NA	6	5.37 (59.1)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	6	3.01 (45.0)	-	NA	12	3.13 (44.0)	-	NA	6	4.18 (54.6)

Source: Study EMR200095-004 CSR Table 15.4.4.1, Table 15.4.4.2, Table 15.4.4.3, Table 15.4.5.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, N=number of observations included in descriptive statistics, $MR_{(AUC)}$=metabolic ratio based on area under the concentration-time curve, $MR_{(Cmax)}$=metabolic ratio based on maximum concentration, NA=not applicable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_{τ} and AUC_{0-t} are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

2.5 EMR200095-005 試験

試験デザイン：EMR200095-005 試験は、Child-Pugh A の肝機能を有するソラフェニブ不応の MET 陽性の進行肝細胞癌患者を対象に、テポチニブ単剤投与の有効性、安全性及び PK を評価した多施設共同、単群、第 Ib/II 相試験であった。

試験の第 Ib 相パートでは、TF1 を用いてテポチニブ 300 mg（4 名）又は 500 mg（13 名）を朝食直後に 1 日 1 回投与した。投与は 21 日間サイクルとし、連日投与した。サイクル 1 の Day 1（C1D1）及び Day 15（C1D15）に経時的な PK 用試料の採取を行い、単回投与時及び反復投与時のテポチニブ及び代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の PK 評価を行った。第 Ib 相パートの 17 名は、男性（76.5%）及び白人（52.9%）が多く、平均年齢は 67.9 歳（範囲：51～79 歳）であった。

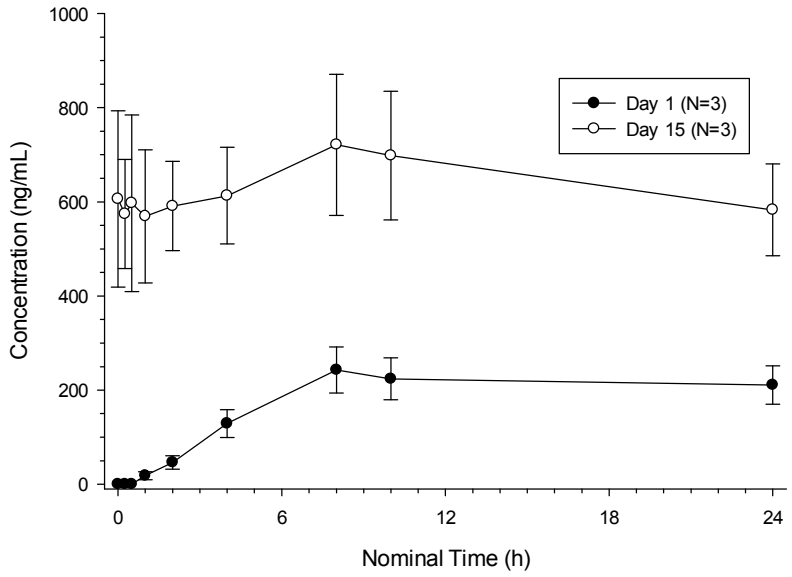
第 II 相パートでは、テポチニブ 500 mg（49 名）を朝食直後に 1 日 1 回投与した。本パートでは、スパースな PK 試料採取により PK データを収集し、popPK 解析の一部として解析した（3.1 項）。第 II 相パートの 49 名は、男性（83.7%）及び白人（53.1%）が多く、平均年齢は、64.3 歳（19～82 歳）であった。

第 Ib 相の PK 結果：17 名中 15 名（300 mg コホート：3 名、500 mg コホート：12 名）を第 Ib 相パートの PK 解析対象集団に含めた。

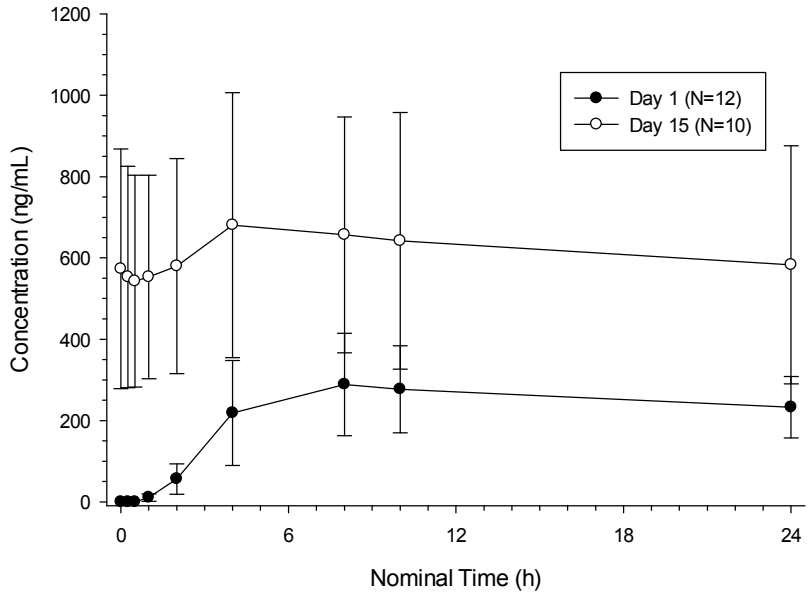
テポチニブ初回投与（C1D1）後、テポチニブ及び代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の血漿中濃度は、定量下限以上に緩やかに増加し（ラグ時間の中央値：テポチニブが 0.5 時間、代謝物が 1 時間）、テポチニブでは投与後 8～10 時間、代謝物では投与後 24 時間（次回投与の投与前の時点）でピークに達した。C1D15 では、測定期間全体のテポチニブ及び代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の血漿中濃度が、いずれも C1D1 投与時よりも高く、血漿中濃度推移が平坦であり、ピーク値－トラフ値変動は小さくなった（ピーク値－トラフ値変動の幾何平均値：テポチニブが約 30%～35%、MSC2571109A が約 25%～60%、MSC2571107A が約 20%～40%）（図 4 及び図 5）。

図 4 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

300 mg Tepotinib



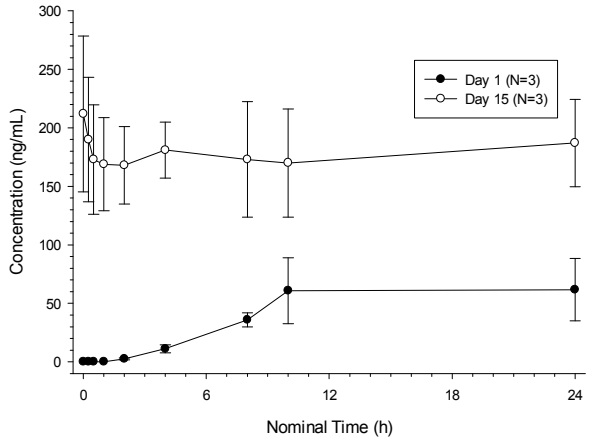
500 mg Tepotinib



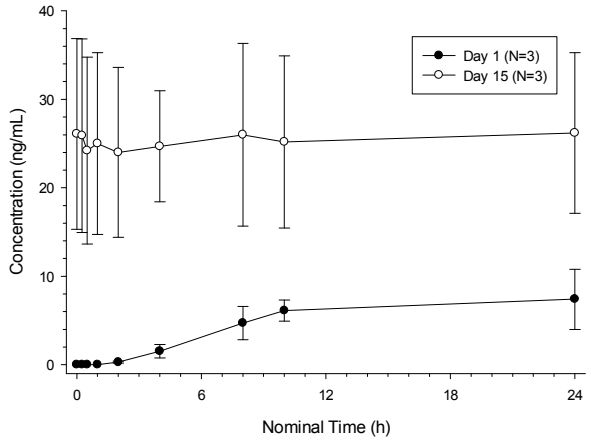
Source: Study EMR200095-005 CSR Figure 15.4.1.1 and 15.4.1.2.
PK=pharmacokinetics.

図 5 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A 及び MSC2571107A の血漿中濃度［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

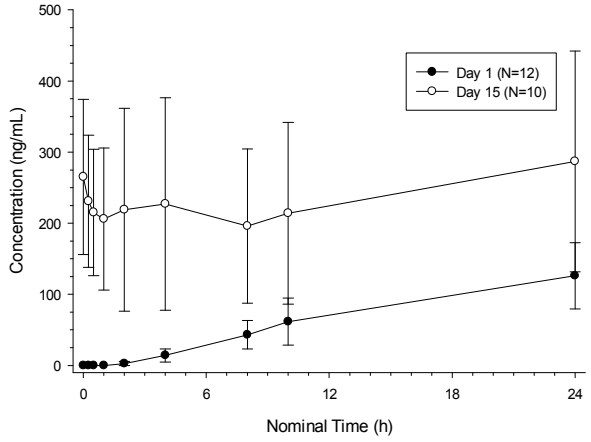
MSC2571109A (300 mg tepotinib)



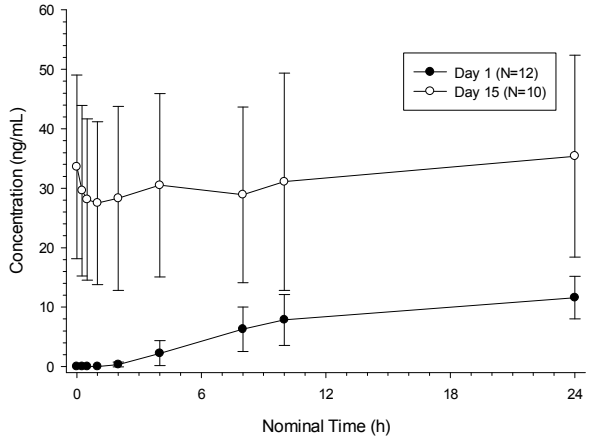
MSC2571107A (300 mg tepotinib)



MSC2571109A (500 mg tepotinib)



MSC2571107A (500 mg tepotinib)



Source: Study EMR200095-005 CSR Figures 15.4.2.1, 15.4.2.2, 15.4.3.1 and 15.4.3.2.
PK=pharmacokinetics.

500 mg 投与の定常状態（C1D15）でのテポチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）の平均値は、300 mg 投与に対する用量比をそれぞれ 45%及び 49%下回った（表 12）。曝露量の用量比からの乖離は、テポチニブより代謝物の方が大きかった（表 13 及び表 14）。

C1D15 において、テポチニブ及び代謝物の蓄積が認められた。テポチニブ及び代謝物の蓄積は、テポチニブ 1 日 1 回投与の投与間隔より、これらの半減期が長いことと一致するものであった。テポチニブの蓄積（AUC_{τ} を指標）は、C1D1 の約 2.5～3.5 倍であり、投与量に伴い蓄積率はわずかに低下した（表 12）。C1D15 での代謝物の蓄積（AUC_{τ} を指標）は、MSC2571109A では約 3.5～4、MSC2571107A では約 4.5～5 であった（表 13 及び表 14）。

定常状態（C1D15）での主要代謝物 MSC2571109A の代謝物／未変化体の比（AUC_{0-t} を指標）の平均値は、300 mg 投与では 0.267、500 mg 投与では 0.376 であった（表 13）。また、MSC2571107A の定常状態（C1D15）における代謝物／未変化体の比（AUC_{0-t} を指標）の平均値は、300 mg 投与では 0.0375、500 mg 投与では 0.0506 であった（表 14）。

表 12 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	3	4440 (6.7)	3	15200 (18.2)	12	5060 (38.9)	9	12900 (50.4)
AUC_{τ}/Dose (ng × h/mL/mg)	3	14.8 (6.7)	3	50.7 (18.2)	12	10.1 (38.9)	9	25.8 (50.4)
C_{max} (ng/mL)	3	261 (8.4)	3	734 (19.6)	12	278 (39.3)	10	677 (44.6)
C_{max}/Dose (ng/mL/mg)	3	0.871 (8.4)	3	2.45 (19.6)	12	0.556 (39.3)	10	1.35 (44.6)
t_{max} (h) [b]	3	10.0 (8.0, 24.0)	3	8.0 (0.48, 8.0)	12	8.0 (8.0, 10.0)	10	6.1 (0.0, 23.6)
t_{lag} (h) [b]	3	0.53 (0.52, 0.55)	-	NA	12	0.50 (0.25, 1.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	3	526 (28.0)	-	NA	9	435 (57.9)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	3	635 (18.2)	-	NA	9	542 (50.7)
PTF (%)	-	NA	3	31.5 (30.5)	-	NA	9	35.9 (44.1)
CL/F (L/h)	-	NE	3	17.7 (18.2)	-	NE	9	34.9 (50.4)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	3	3.43 (22.6)	-	NA	9	2.51 (22.0)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	3	2.81 (24.1)	-	NA	10	2.32 (23.0)

Source: Study EMR200095-005 CSR Table 15.4.2.1 to Table 15.4.2.4.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, N=number of observations included in descriptive statistics, NA=not applicable, NE=not estimable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_{τ} and AUC_{0-t} are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

表 13 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571109A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	3	1030 (12.9)	3	4180 (21.7)	12	1420 (43.1)	9	4980 (46.6)
C_{max} (ng/mL)	3	80.1 (20.3)	3	206 (31.3)	12	119 (37.2)	10	303 (45.2)
t_{max} (h) [b]	3	24.0 (10.0, 24.1)	3	0.00 (0.00, 24.0)	12	24.0 (22.3, 24.5)	10	5.13 (0.00, 24.2)
t_{lag} (h) [b]	3	1.0 (1.0, 1.0)	-	NA	12	1.0 (0.50, 2.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	3	156 (20.3)	-	NA	9	151 (47.4)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	3	174 (21.6)	-	NA	9	209 (46.3)
PTF (%)	-	NA	3	26.8 (53.1)	-	NA	9	60.0 (50.4)
$MR_{(AUC)}$	3	0.226 (19.5)	3	0.267 (18.5)	12	0.274 (30.7)	9	0.376 (56.6)
$MR_{(Cmax)}$	3	0.298 (28.2)	3	0.273 (25.7)	12	0.415 (38.0)	10	0.435 (53.1)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	3	4.05 (10.9)	-	NA	9	3.68 (61.9)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	3	2.58 (21.8)	-	NA	10	2.54 (54.3)

Source: Study EMR200095-005 CSR Table 15.4.4.1 to Table 15.4.4.3, and Table 15.4.5.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, $MR_{(AUC)}$=metabolic ratio based on area under the concentration-time curve , $MR_{(Cmax)}$=metabolic ratio based on maximum concentration, N=number of observations included in descriptive statistics, NA=not applicable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_{τ} and AUC_{0-t} are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

表 14 各用量コホートのサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	3	116 (29.6)	3	587 (34.6)	12	152 (52.8)	9	672 (46.9)
C_{max} (ng/mL)	3	8.03 (26.8)	3	26.5 (32.6)	12	11.0 (37.2)	10	36.4 (44.3)
t_{max} (h) [b]	3	24.0 (10.0, 24.1)	3	0.00 (0.00, 24.0)	12	24.0 (10.0, 24.5)	10	7.1 (0.00, 24.0)
t_{lag} (h) [b]	3	1.0 (1.0, 1.0)	-	NA	12	1.0 (0.50, 2.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	3	21.2 (37.6)	-	NA	9	21.4 (56.0)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	3	24.5 (34.6)	-	NA	9	28.2 (46.9)
PTF (%)	-	NA	3	20.8 (30.3)	-	NA	9	40.6 (74.4)
$MR_{(AUC)}$	3	0.0254 (25.5)	3	0.0375 (19.4)	12	0.0293 (32.2)	9	0.0506 (34.8)
$MR_{(Cmax)}$	3	0.0299 (22.8)	3	0.0351 (17.5)	12	0.0386 (31.6)	10	0.0523 (36.7)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	3	5.06 (50.5)	-	NA	9	4.65 (57.1)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	3	3.30 (41.2)	-	NA	10	3.37 (46.5)

Source: Study EMR200095-005 CSR Table 15.4.3.1 to Table 15.4.3.3, and Table 15.4.5.

Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, $MR_{(AUC)}$=metabolic ratio based on area under the concentration-time curve , $MR_{(Cmax)}$=metabolic ratio based on maximum concentration, N=number of observations included in descriptive statistics, NA=not applicable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a In this study, estimates of AUC_{τ} and AUC_{0-t} are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

2.6 EMR200095-006 試験

試験デザイン：EMR200095-006 試験は、EGFR 変異を有し、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬（EGFR-TKI）の前治療に対する獲得耐性がある MET 陽性の局所進行又は転移 NSCLC のアジア人患者を対象に、二次治療としてのテポチニブとゲフィチニブの併用療法と化学療法の比較を行った第 Ib/II 相、多施設共同、無作為化、非盲検試験であった。

テポチニブの用量コホートでは、TF1 を用いてテポチニブ 300 mg 及び 500 mg を 1 日 1 回投与し、標準用量のゲフィチニブ（250 mg 1 日 1 回）を併用投与した。テポチニブとゲフィチニブは、朝食直後に同時に投与した。

第 Ib 相パートでは、テポチニブ及びゲフィチニブの PK 評価のため、PK 用試料の頻回採取を行った。また、第 II 相パートでは、スパースな PK 試料採取を行った。

第 Ib 相パートの 18 名は、男性が 44.4%であり、平均年齢は 64.5 歳（範囲：42～78 歳）であった。被験者はすべてアジア人であり、韓国の被験者が 9 名（50.0%）、シンガポールの被験者が 4 名（22.2%）、中国の被験者が 3 名（16.7%）、台湾の被験者が 2 名（11.1%）であった。

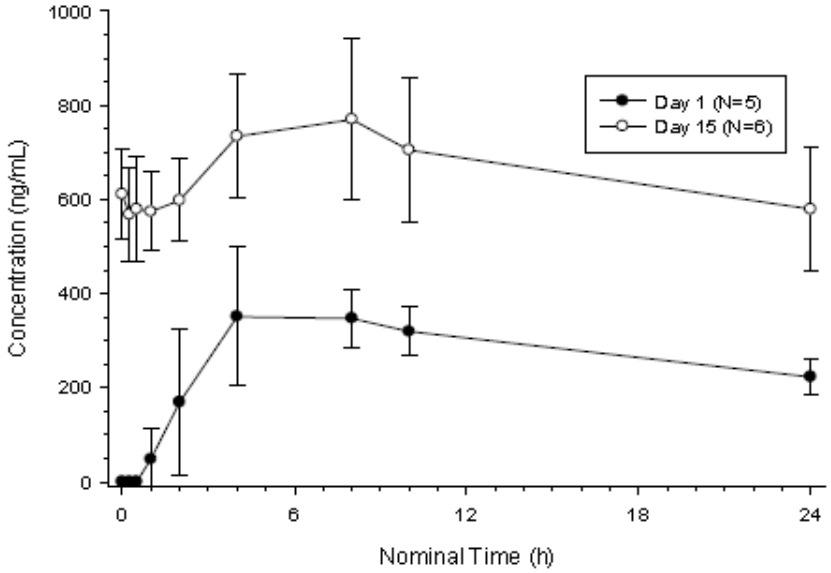
第 II 相パートの 70 名は、男性が 40.0%であり、平均年齢は 59.6 歳（範囲：42～82 歳）であった。被験者はすべてアジア人であり、中国の被験者が 46 名（65.7%）、韓国の被験者が 9 名（12.9%）、台湾の被験者が 8 名（11.4%）、マレーシアの被験者が 3 名（4.3%）、シンガポールの被験者が 3 名（4.3%）、日本の被験者が 1 名（1.4%）であった。

PK 結果：先行する試験と同様、サイクル 1 の Day 1（C1D1）の投与後、テポチニブは緩やかに吸収された。C1D1 の投与後のラグ時間の中央値は 0.5～0.75 時間、t_{max} の中央値は 8～9 時間であった（図 6）。1 日 1 回投与のサイクル 1 の Day 15（C1D15）のテポチニブの蓄積（AUC_{τ} を指標）は、C1D1 の約 2.4～3 倍であった。500 mg 投与の定常状態（C1D15）でのテポチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）の平均値は、300 mg 投与に対する用量比をわずかに下回った（15%～18%）（表 15）。

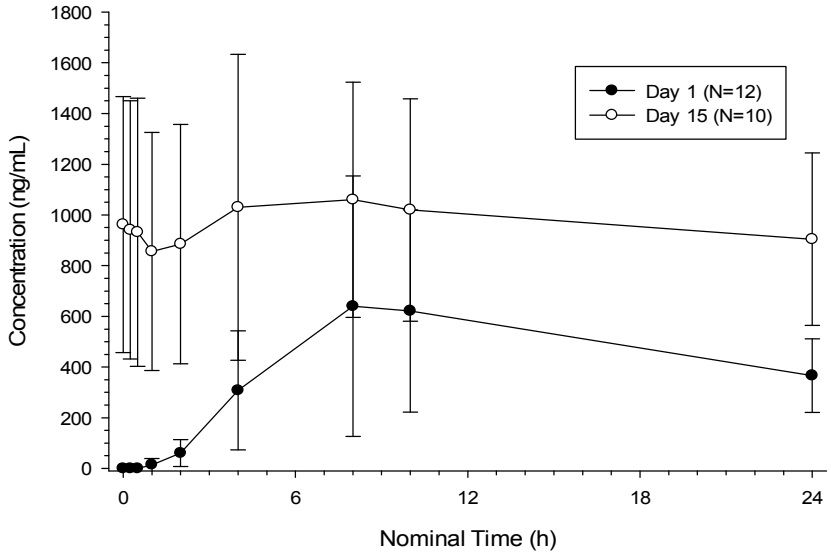
テポチニブ 1 日 1 回投与（C1D15）のテポチニブ曝露量に対する MSC2571109A 曝露量の平均値の割合（AUC_{0-t} の代謝物／未変化体の比）は、300 mg 投与では 28%、500 mg 投与では 31%であった。また、MSC2571107A の曝露量の平均値は、テポチニブの曝露量の 5%～8%（AUC_{0-t} の代謝物／未変化体の比）であった（EMR200095-006 試験 CSR, Table 27）。C1D15 の蓄積（AUC_{τ} を指標）の平均値は、MSC2571109A が約 2.5～4.3 倍、MSC2571107A が約 3.3～7.6 倍であった（EMR200095-006 試験 CSR, Table 26 及び Table 27）。

図 6 各用量群のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中テポチニブ濃度［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-006 試験）

300 mg tepotinib



500 mg tepotinib



Source: Study EMR200095-006 CSR Figure 15.4.1.1 and 15.4.1.4
PK=pharmacokinetics.

表 15 各用量群のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のテポチニブの PK パラメータ及び用量で標準化した PK パラメータの要約（EMR200095-006 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL) [a]	5	6280 (25.4)	6	15600 (19.6)	12	9210 (48.4)	9	22200 (43.3)
$AUC_{\tau/Dose}$ (ng × h/mL/mg)	5	20.9 (25.4)	6	52.2 (19.6)	12	18.4 (48.4)	9	44.3 (43.3)
C_{max} (ng/mL)	5	375 (30.4)	6	763 (22.0)	12	575 (62.6)	10	1050 (44.1)
$C_{max/Dose}$ (ng/mL/mg)	5	1.25 (30.4)	6	2.54 (22.0)	12	1.15 (62.6)	10	2.09 (44.1)
t_{max} (h) [b]	5	8.0 (4.0, 8.0)	6	6.0 (0.00, 8.0)	12	9.0 (4.0, 10.0)	10	9.0 (4.0, 24.0)
t_{lag} (h) [b]	5	0.50 (0.25, 1.0)	-	NA	12	0.75 (0.25, 1.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	6	534 (18.8)	-	NA	9	735 (47.6)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	6	654 (19.4)	-	NA	9	924 (43.3)
PTF (%)	-	NA	6	32.2 (47.4)	-	NA	9	33.3 (38.5)
CL/F (L/h)	-	NE	6	17.3 (19.6)	-	NE	9	20.3 (43.3)
R_{acc}(AUC)	-	NA	5	2.36 (21.6)	-	NA	9	2.95 (36.8)
$R_{acc}(C_{max})$	-	NA	5	1.93 (22.4)	-	NA	10	1.99 (71.6)

Source: Study EMR200095-006 CSR Table 15.4.2.1 to 15.4.2.4.

CL/F=apparent total body clearance considering the fraction of dose absorbed, Geo-CV% = geometric coefficient of variation; Geo-Mean=geometric mean; N=number of observations included in descriptive statistics; NA=not applicable; NE=not estimable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

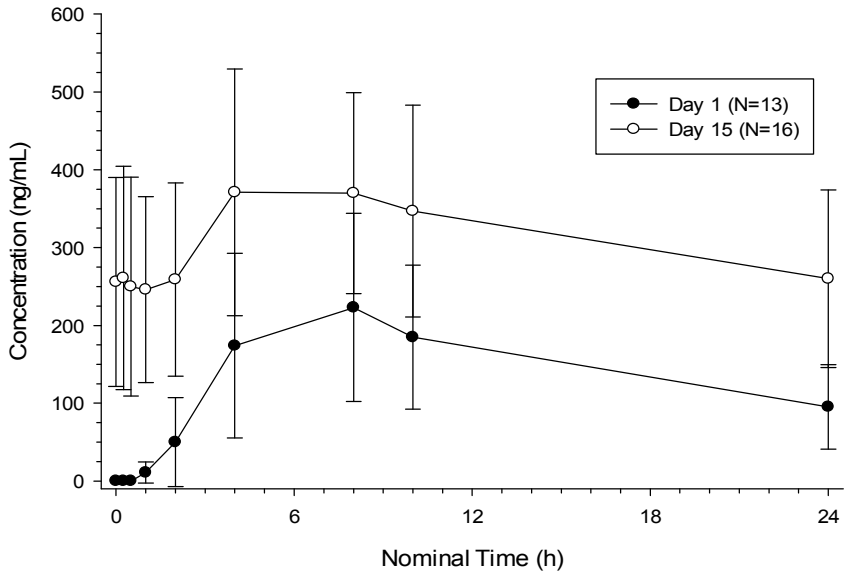
a In this study, estimates of AUC_{τ} and AUC_{0-t} are identical, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

b Results presented are median (minimum, maximum).

血漿中テポチニブ濃度と同様、C1D1 の血漿中ゲフィチニブ濃度は緩やかに増加し、その後、緩やかに低下した。C1D1 投与後のラグ時間の中央値は 0.5 時間であり、投与後 8 時間で C_{max} に到達した。C1D15 の血漿中ゲフィチニブ濃度は、C1D1 よりも高く、投与後 24 時間の血漿中濃度推移は比較的平坦であった（図 7）。

各投与日（C1D1 及び C1D15）のゲフィチニブの曝露量（AUC_{τ} 及び C_{max}）は、テポチニブ 300 mg 投与群及び 500 mg 投与群で同程度であり、文献報告されている曝露量（Horak, 2011）と同様であった。テポチニブ 300 mg 投与群と 500 mg 投与群を併合した C1D15 におけるゲフィチニブの蓄積（AUC_{τ} を指標）は約 2.6 倍であり、ピーク値－トラフ値変動（約 60%）は小さかった（表 16）。

図 7 全被験者のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 の血漿中ゲフィチニブ濃度［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）：PK 解析対象集団（EMR200095-006 試験）



Source: Study EMR200095-006 CSR, Figure 15.4. 3.5.
PK = pharmacokinetics. SD=standard deviation

表 16 テポチニブの各用量群及び全体のサイクル 1 の Day 1 及び Day 15 のゲフィチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-005 試験）

	300 mg Tepotinib				500 mg Tepotinib				Overall [b]			
	Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15		Cycle 1 Day 1		Cycle 1 Day 15	
Parameter	N	Individual Values [a]	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)	N	Geo-Mean (Geo-CV%)
AUC_{τ} (ng × h/mL)[c]	2	3830; 3980	6	7690 (44.1)	11	2930 (45.8)	9	7080 (29.0)	13	3060 (43.1)	15	7320 (34.3)
C_{max} (ng/mL)	2	302; 305	6	432 (38.3)	11	215 (48.7)	10	366 (32.6)	13	227 (46.3)	16	390 (34.6)
t_{max} (h) [d]	2	4.0; 4.0	6	4.0 (4.0; 10.0)	11	8.0 (4.0; 8.0)	10	8.0 (4.0; 10.1)	13	8.0 (4.0; 8.0)	16	8.0 (4.0; 10.1)
t_{lag} (h) [d]	2	0.25; 0.50	-	NA	11	1.0 (0.25, 4.0)	-	NA	13	0.50 (0.25; 4.0)	-	NA
C_{min} (ng/mL)	-	NA	6	231 (57.3)	-	NA	9	190 (43.5)	-	NA	15	205 (48.4)
C_{av} (ng/mL)	-	NA	6	321 (43.9)	-	NA	9	295 (29.0)	-	NA	15	305 (34.2)
PTF (%)	-	NA	6	57.4 (51.6)	-	NA	9	61.1 (56.9)	-	NA	15	59.6 (52.8)
CL/F (L/h)	-	NE	6	32.5 (44.1)	-	NE	9	35.3 (29.0)	-	NE	15	34.2 (34.3)
$R_{acc(AUC)}$	-	NA	2	1.34; 1.59 [a]	-	NA	8	2.97 (30.1)	-	NA	10	2.57 (41.5)
$R_{acc(Cmax)}$	-	NA	2	0.967; 1.25 [a]	-	NA	9	1.97 (50.7)	-	NA	11	1.77 (52.3)

Source: Study EMR200095-006 CSR Table 15.4.6.1 to Table 15.4.6.3.

CL/F=apparent total body clearance considering the fraction of dose absorbed, Geo-CV%=geometric coefficient of variation; Geo-Mean=geometric mean; N=number of observations included in descriptive statistics; NA=not applicable; NE=not estimable, PK=pharmacokinetic, PTF=peak trough fluctuation within a complete dosing interval at steady state.

a Individual values are presented for this study day and dose cohort since N=2.

b Data presented are for the 300 mg and 500 mg tepotinib dose cohorts combined.

c In this study, estimates of AUC_{τ} and $AUC_{0\text{-}t}$ are the same, since the same concentration-time data were used to calculate both parameters.

d Results presented are median (minimum, maximum).

2.7 EMR200095-007 試験

試験デザイン：EMR200095-007 試験は、男性健康被験者を対象に、テポチニブのマスバランス、代謝物プロファイル、絶対的及び相対的 BA を評価した第 I 相、非盲検、3 パート、単施設試験であった（EMR200095-007 試験、CSR）。テポチニブは高脂肪食の朝食摂取開始 30 分後に投与した。

- Part A では、カプセル製剤 3（CF3）を用いてテポチニブ 500 mg（2.67 MBq の ^{14}C 標識テポチニブを添加したテポチニブ 498 mg）を単回経口投与した男性健康被験者 6 名を対象としてマスバランス及び代謝物プロファイルを評価した。Part A の 6 名の男性被験者は、1 名を除く全例（83%）が白人で、平均年齢は 42.2 歳（範囲：25～54 歳）であった。
- Part B では、TF1 を用いてテポチニブ 500 mg（100 mg 錠×5 錠）を単回経口投与し、4 時間後にトレーサーレベルの ^{14}C 標識テポチニブ（約 50 kBq）を静脈内ボーラス投与した男性健康被験者 6 名を対象として絶対的 BA を評価した。Part B の 6 名の男性被験者は、すべて白人で、平均年齢は 22.5 歳（範囲：21～24 歳）であった。
- Part C では、クロスオーバー法によりテポチニブ 100 mg を単回経口投与した男性健康被験者 15 名に対象としてテポチニブの相対的 BA を評価した。本パートでは、製剤開発を支持し、粒子径分布の差の程度によるテポチニブの吸収に対する影響を明確にすることを目的とした。経口溶液とTF1、及び[redacted]原薬の製剤（TF1*）のBA 比較を行った（TF1*の製剤開発は中止）。Part C の 15 名の男性被験者は、1 名を除く全例（93%）が白人で、平均年齢は 35.9 歳（範囲：20～53 歳）であった。

Part A（マスバランス及び代謝物プロファイル）の結果：投与後の Day 16 までに投与した ^{14}C 標識用量の 91.9%（幾何平均値、範囲：87.1%～96.9%）が排泄物中に回収された。この結果は、本試験により、テポチニブ及び代謝物の排泄に関する信頼できる情報が得られたことを示すものであった（図 17）。放射能は、主に糞中に排泄された（幾何平均値：77.9%、範囲：69.4%～82.5%）。尿中排泄は総放射能の 13.6%（幾何平均値の範囲：8.8%～17.7%）のみであった。

尿中に排泄された未変化体は、投与した総放射能の 7%であった。

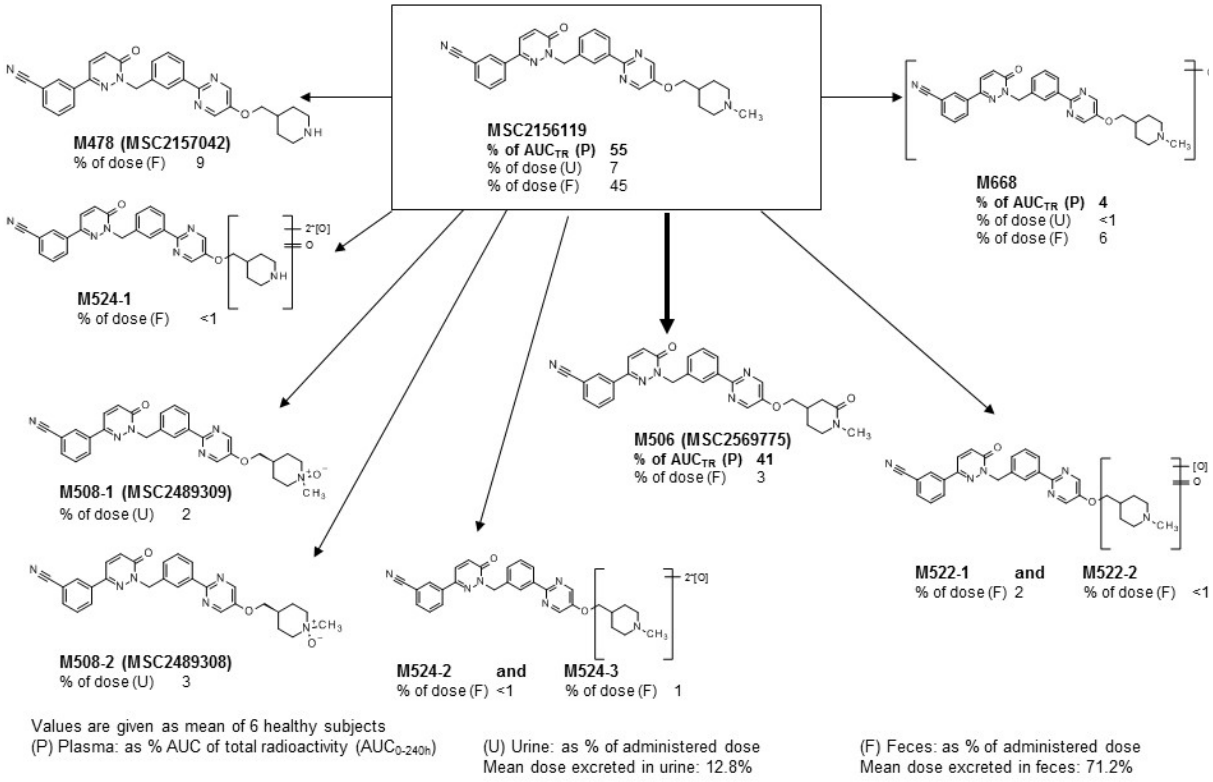
糞中に排泄された未変化体は、投与した総放射能の 45%であり、キラル代謝物である M506 は約 3%のみであった（図 17）。

ヒトにおいて、^{14}C 標識テポチニブはやや広範に代謝され、10 種類の異なる第 I 相及び第 II 相代謝物が確認された。すべての血漿中の放射能ピークの代謝物構造が推定できた。推定される代謝経路を図 8 に示す。

血漿中では、キラル代謝物である M506 が体循環中の唯一の主要代謝物として同定された。総放射能濃度及び未変化体（テポチニブ）に対する M506 の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 40.4%及び 74.9%であった。未変化体又は総放射能の 10%を上回る曝露量の他の代謝物は認められなかった。M506 はキラル混合物であり、液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトルメトリー（LC-MS/MS）法による分析では、M506 の R 体（MSC2571109A）は未変化体の曝露量の 64.6%、S 体（MSC2571107A）は未変化体の曝露量の約4.5%に相当した（Study Report DMPK[redacted]-GR009-C0）。

本試験は被験者 6 名のみの PK データによる検討であったが、MS200095-0012 試験では 23 名から PK データを収集し、より詳細な代謝物の曝露量の検討を行った（CTD 2.7.1 参照）。

図 8 ヒトにおける ^{14}C 標識テポチニブ経口投与後の主要代謝経路（EMR200095-007 試験）



Source: MSC2156119J -[redacted]-GR004-C0 - Metabolite Pattern (Metabolite Report to Study EMR200095-007 CSR) Section 7.4.
MSC2156119=tepotinib.

糞中から回収された放射能の 93%が同定され、代謝物構造を推定した。糞中の主な放射能成分は未変化体であり、総放射能の 45%であった。脱メチル体代謝物である M478 は、総放射能の 9%であり、直接グルクロン酸抱合体である M668 は投与された総放射能の 6%であった。糞中のキラル代謝物 M506 は、総放射能の約 3%であり、他の酸化代謝物（M524-1、M524-2、M524-3、M522-1 及び M522-2）は、いずれも総放射能の 2%未満であった。投与量の 25%を超える排泄物中の代謝物の代謝に寄与する単一の代謝経路は認められなかった。また、全身クリアランスに占める酸化代謝の寄与は 25%未満であった。

ヒトでのテポチニブの非結合型分率は、1.8%～2.5%であり、in vitro の結果と一致した。体循環中の主要代謝物である MSC2571109A のヒト血漿中の非結合型分率は 1.2%であった。

Part B（絶対的 BA）の結果：TF1 を用いてテポチニブ 500 mg（100 mg 錠×5 錠）を単回投与し、4 時間後にトレーサーレベルの ^{14}C 標識テポチニブ（約 50 kBq）を静脈内ボーラス投与した被験者 6 名を対象に、テポチニブの絶対的 BA を評価した。TF1 によるテポチニブ 500 mg 投与の絶対的 BA は 71.6%（幾何平均値の範囲：61.8%～81.3%）と推定された（表 17）。

表 17 テポチニブ（TF1）500 mg の単回経口投与時及びトレーサーレベルの ^{14}C 標識テポチニブの単回静脈内投与時の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（EMR200095-007 試験）

PK Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%) [a] Min – Max	
	^{14}C-Tepotinib IV Tracer N=6	Tepotinib Oral N=6
C_{max} /Dose [b] (ng/mL/mg)	19.1 (36.4) 12.9 – 35.4	1.23 (13.6) 1.04 – 1.50
t_{max} (h)	0.05 0.05 – 0.05	10.0 3.0 – 10.0
t_{lag} (h)	–	0.52 0.25 – 2.0
AUC_{0-t} /Dose [b] (ng × h/mL/mg)	78.0 (7.8) 73.8 – 91.1	55.5 (16.9) 45.1 – 71.6
F (%)	–	71.6 (10.8) 61.8 – 81.3
$AUC_{0-\infty}$ /Dose [b] (ng × h/mL/mg)	78.4 (7.8) 74.1 – 91.5	56.2 (16.7) 45.8 – 72.3
$t_{1/2}$ (h)	31.2 (13.3) 24.2 – 35.2	28.3 (16.5) 20.5 – 32.3
CL or CL/F (L/h)	12.8 (7.8) 10.9 – 13.5	17.8 (16.7) 13.8 – 21.8
Vz or Vz/F (L)	573.6 (14.4) 463.7 – 659.0	726.0 (24.8) 550.0 – 969.4

Source: Study EMR200095-007 CSR Table 15.4.2.3 to Table 15.4.2.7.
CL/F=apparent total body clearance considering the fraction of dose absorbed, CV=coefficient of variance, IV=intravenous, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1.
a The median is shown for t_{max} and t_{lag}.
b To allow for comparison, exposure parameters C_{max}, AUC_{0-t}, and $AUC_{0-\infty}$ estimated after IV tracer administration were individually adjusted to the 500 mg oral dose.

Part C（相対的 BA）の結果：TF1 及び TF1*はいずれも経口溶液と生物学的に同等であった。また、TF1 と TF1*の BA も同様であった。TF1 では、C_{max} の統計学的に有意な増加（10%の増加）が認められたが、この差は生物学的同等性の基準の範囲内であり、テポチニブ投与において臨床的に問題となるものではないと考えられた（表 18）。

表 18 テポチニブの TF1 及び TF1*と経口溶液との PK パラメータ（AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）の比（%）の点推定値及び 90%信頼区間（EMR200095-007 試験）

Parameter	Ratio	Point Estimate (%)	90% CI of Ratio
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	TF1/Solution	97.2	91.1; 103.6
	TF1*/Solution	97.4	91.5; 103.6
	TF1/ TF1*	99.8	93.6; 106.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	TF1/Solution	96.2	90.7; 101.9
	TF1*/Solution	96.6	91.3; 102.3
	TF1/ TF1*	99.5	93.9; 105.5
C_{max} (ng/mL)	TF1/Solution	102.7	94.7; 111.3
	TF1*/Solution	93.3	86.3; 101.0
	TF1/ TF1*	110.0	101.4; 119.3

Source: Study EMR20095-007 CSR, Table 15.4.3.13.
TF1=tablet formulation 1; TF1*=TF[redacted].
The model includes the log transformed PK parameters as the dependent variable. Sequence, treatment and period are used as fixed effects and participant nested within sequence is used as a random effect.

2.8 MS200095-0012 試験

試験デザイン：MS200095-0012 試験は、健康被験者を対象に、TF2 500 mg と TF1 との相対的 BA を評価した第 I 相、単施設、非盲検、無作為化、単回投与、クロスオーバー試験であった。本試験の男性被験者 24 名は、白人（83.3%）が多く、平均年齢は 37.8 歳（範囲：25～56 歳）であった。

PK 結果：両製剤の幾何平均値の比及び 90%信頼区間は以下のとおりであった（MS200095-0012 試験 CSR, Table 15.4.3.1）。

- C_{max} の幾何平均値の比（TF2/TF1）（90%信頼区間）は、96.88%（90.80%～103.36%）であった。
- AUC_{0-t} の幾何平均値の比（TF2/TF1）（90%信頼区間）は、98.68%（93.67%～103.96%）であった。
- $AUC_{0-\infty}$の幾何平均値の比（TF2/TF1）（90%信頼区間）は、95.71%（88.43%～103.59%）であった。

TF2 と TF1 との相対的 BA の結果の詳細は、CTD 2.7.1、2.2.3 項を参照のこと。
本項では、本試験での代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK プロファイルを示す。
また、本試験の 23 名から得られた代謝物／未変化体の比を含む代謝物の PK パラメータを表 19 に示す。

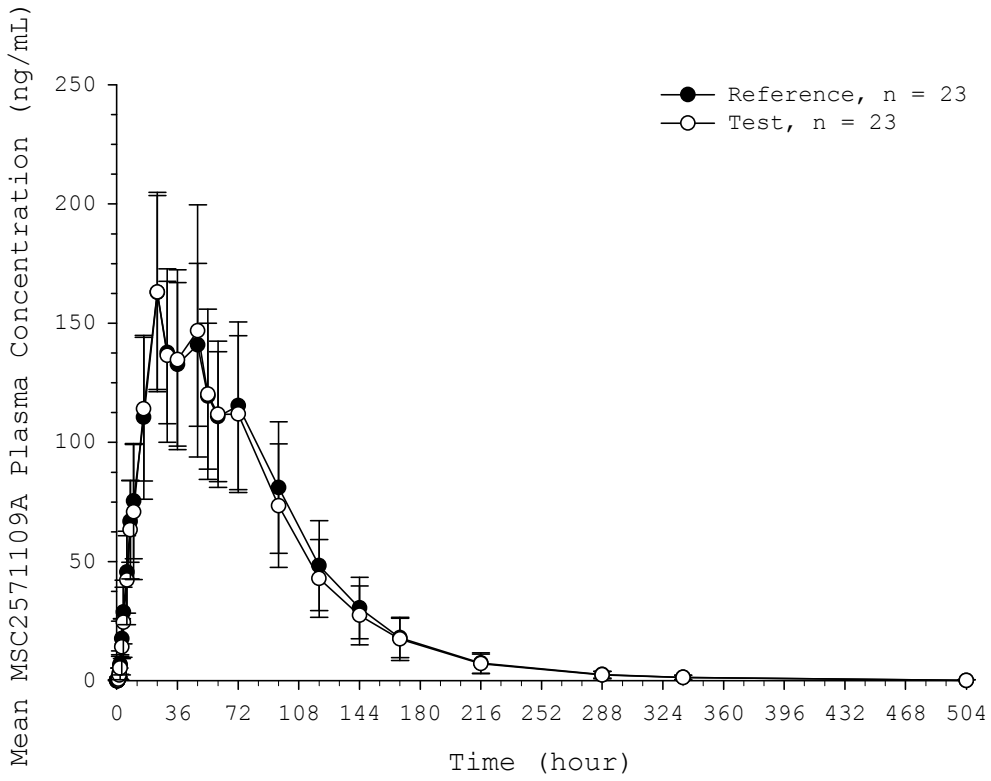
表 19 TF1 又は TF2 によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの代謝物 MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0012 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%) a Min – Max			
	MSC2571109A		MSC2571107A	
	TF2 (n=23)	TF1 (n=23)	TF2 (n=23)	TF1 (n=23)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	13637.3 (30.4) 6753 – 20527	14164.7 (27.1) 8275 – 20889	846.2 (42.4) 399 – 1787	849.5 (36.3) 453 – 1695
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL) [b]	13932.6 (31.0) 6771 – 20647	14541.7 (25.5) 8341 – 20971	865.0 (39.7) 405 – 1795	830.4 (35.6) 461 – 1702
C_{max} (ng/mL)	160.40 (28.6) 86.6 – 328.0	160.86 (24.4) 91.3 – 263.0	11.63 (38.2) 6.23 – 25.40	11.30 (29.9) 6.50 – 18.10
$t_{1/2}$ (h) [b]	47.33 (25.4) 31.2 – 101.6	46.39 (28.8) 35.2 – 99.9	42.39 (17.0) 30.3 – 50.9	40.18 (21.3) 25.4 – 59.3
t_{max} (h)	24.00 24.0 – 48.0	24.02 24.0 – 97.3	24.00 16.0 – 48.0	24.00 16.0 – 48.0
$MR_{AUC0-\infty}$ (ng × h/mL/ng × h/mL) [b]	0.5362 (16.3) 0.354 – 0.708	0.5353 (18.0) 0.390 – 0.796	0.03397 (25.9) 0.0213 – 0.0561	0.03216 (22.0) 0.0232 – 0.0495
MR_{Cmax} (ng/mL/ng/mL)	0.3464 (22.4) 0.215 – 0.625	0.3308 (23.4) 0.195 – 0.503	0.02512 (29.0) 0.0155 – 0.0484	0.02323 (29.3) 0.0131 – 0.0415

Source: Study MS200095-0012 CSR Table 15.4.2.2 and Table 15.4.2.3.
CV=coefficient of variance, max=maximum, min=minimum, $MR_{AUC0-\infty}$=metabolite $AUC_{0-\infty}$ to parent $AUC_{0-\infty}$ ratio, MR_{Cmax}=metabolite C_{max} to parent C_{max} ratio, PK=pharmacokinetic, TF1=Tablet Formulation 1, TF2=Tablet Formulation 2.
TF1 administered as 5 × 100 mg, TF2 administered as 1 × 500 mg.
$MR_{AUC0-\infty}$ and MR_{Cmax} are the ratios of the metabolites (MSC2571109A or MSC2571107A) $AUC_{0-\infty}$ to tepotinib $AUC_{0-\infty}$ and of the metabolites C_{max} to tepotinib C_{max}, respectively.
a The median is shown for t_{max}.
b MSC2571109A: n=21 for TF2, n=22 for TF1; MSC2571107A: n=20 for TF2, n=20 for TF1; estimates were restricted by the length of the observation period over which the regression line is estimated.

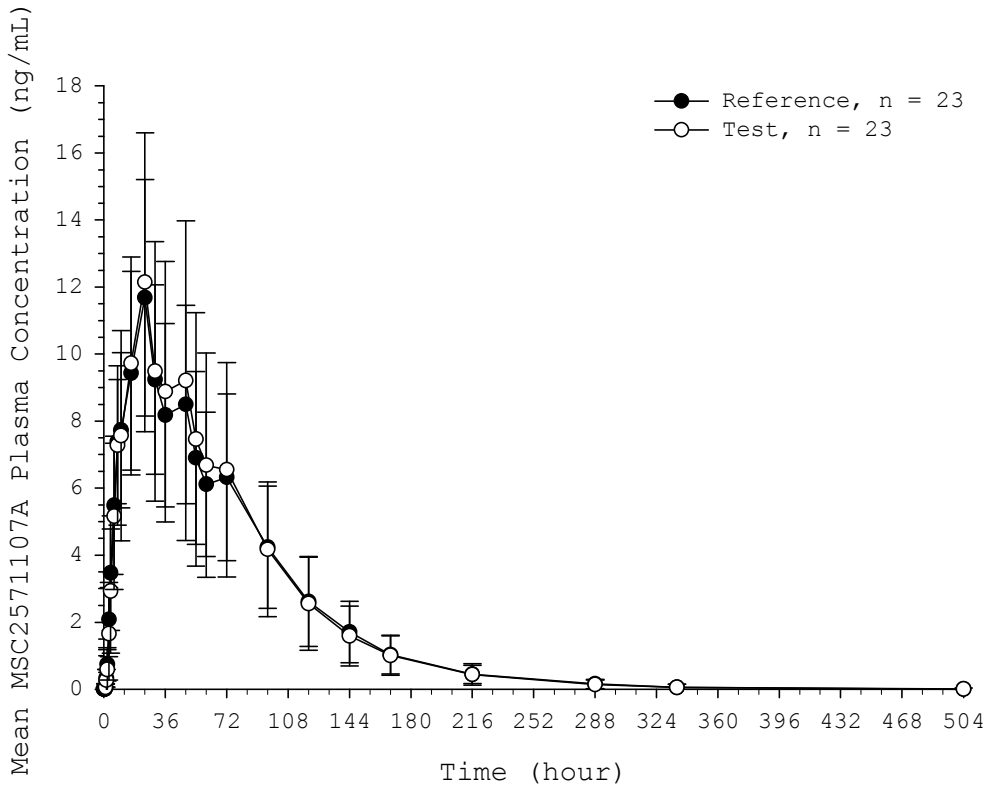
両代謝物ともに、血漿中濃度の平均値は投与後 24 時間の C_{max} まで一定して増加した。また、投与後 24 時間から 72 時間の間（分布相）では、両代謝物とも 48 時間時点で第 2 のピークが認められた。その後消失相では、代謝物の血漿中濃度は投与後 504 時間の最終採取時点まで一相性に低下した（図 9 及び図 10）。

図 9 TF1（標準製剤）又は TF2（試験製剤）によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの血漿中 MSC2571109A 濃度（ng/mL）［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）



Source: Study MS200095-0012 CSR Figure 15.4.4.2.
TF1=Tablet Formulation 1, TF2=Tablet Formulation 2.

図 10 TF1（標準製剤）又は TF2（試験製剤）によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの血漿中 MSC2571107A 濃度（ng/mL）［平均値（±標準偏差）］の推移（線形スケール）（MS200095-0012 試験）



Source: Study MS200095-0012 CSR Figure 15.4.4.3.
TF1=Tablet Formulation 1, TF2=Tablet Formulation 2.

2.9 MS200095-0028 試験

試験デザイン：MS200095-0028 試験は、テポチニブの PK、安全性及び忍容性に対する肝機能障害の程度による影響を評価した非盲検、並行群、第 I 相試験であった。

Part 1 では、確定診断された肝硬変（原発性胆汁性肝硬変を除く）及び肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh A：6 名、Child-Pugh B：6 名）及び対照として健康被験者（6 名）を組み入れた。すべての被験者に、標準食の朝食（500 kcal）を 25 分以内に摂取後、テポチニブ（TF2）500 mg を 240 mL の水とともに投与した。Part 1 の 18 名は、男性（77.8%）及び白人（77.8%）多く、被験者の平均年齢は 60 歳（範囲：47～73 歳）であった。

本試験の Part 2 は、Part 1 の安全性及び PK 結果の評価後に実施する計画（Child-Pugh A 又は B の被験者に対するテポチニブ 1000 mg までの投与）であったが、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に安全性モニタリング委員会により、本試験のPart 2 は継続しないことが決定した。

PK 結果：健康被験者と軽度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh A）でのテポチニブの曝露量（AUC 及び C_{max}）は同様であった。中等度肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh B）でのテポチニブの AUC 及び C_{max} は、健康被験者と比較して、それぞれ約 13%及び約 29%低かった（表 20 及び図 11）。しかし、少数の被験者の結果であり、変動が大きいことから、中等度肝機能障害を有する被験者で認められたテポチニブの曝露量のわずかな低下は臨床的に重要ではないと考えられた。

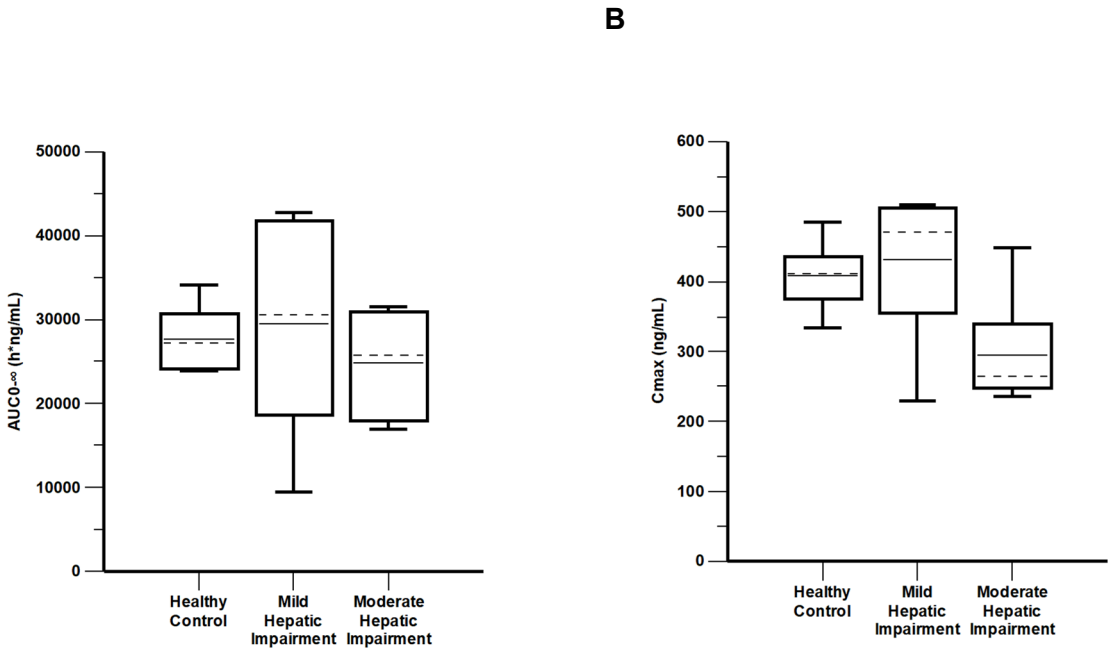
表 20　軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者と健康被験者のテポチニブの AUC 及び C_{max} の統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）

Parameter	Hepatic Function Group	n	Geo-LS Mean	95% CI of Geo-LS Mean	Comparison to Healthy Control		
					Ratio (%)	90% CI of Ratio (%)	Geo-CV%
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Healthy Control	6	27000	(19300; 37800)	-	-	40.2
	Mild Impairment	6	25600	(18300; 35800)	94.81	(64.09; 140.26)	-
	Moderate Impairment	6	23500	(16800; 33000)	87.20	(58.94; 129.00)	-
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	Healthy Control	6	27500	(19800; 38200)	-	-	39.3
	Mild Impairment	6	26100	(18800; 36300)	94.99	(64.75; 139.35)	-
	Moderate Impairment	6	24200	(17400; 33600)	87.92	(59.93; 128.98)	-
C_{max} (ng/mL)	Healthy Control	6	406	(331; 497)	-	-	23.6
	Mild Impairment	6	416	(340; 510)	102.45	(80.90; 129.73)	-
	Moderate Impairment	6	288	(235; 353)	71.02	(56.08; 89.93)	-

Source: Study MS200095-0028 CSR, Table 15.4.3.1.1.
CV=coefficient of variation, Geo=geometric, LS=least squares, PK=pharmacokinetic.
Results based on an analysis of variance model including hepatic function group as a fixed effect. The Geo CV% was derived from the residual error from the model.

分散分析では、Child-Pugh 分類による肝機能は、AUC に対しては統計学的に有意（有意水準 0.05）な変動要因ではなかったが、C_{max} に対しては統計学的に有意な変動要因（p=0.0271）であった（MS200095-0028 試験 CSR, Table 15.4.3.1.2）。

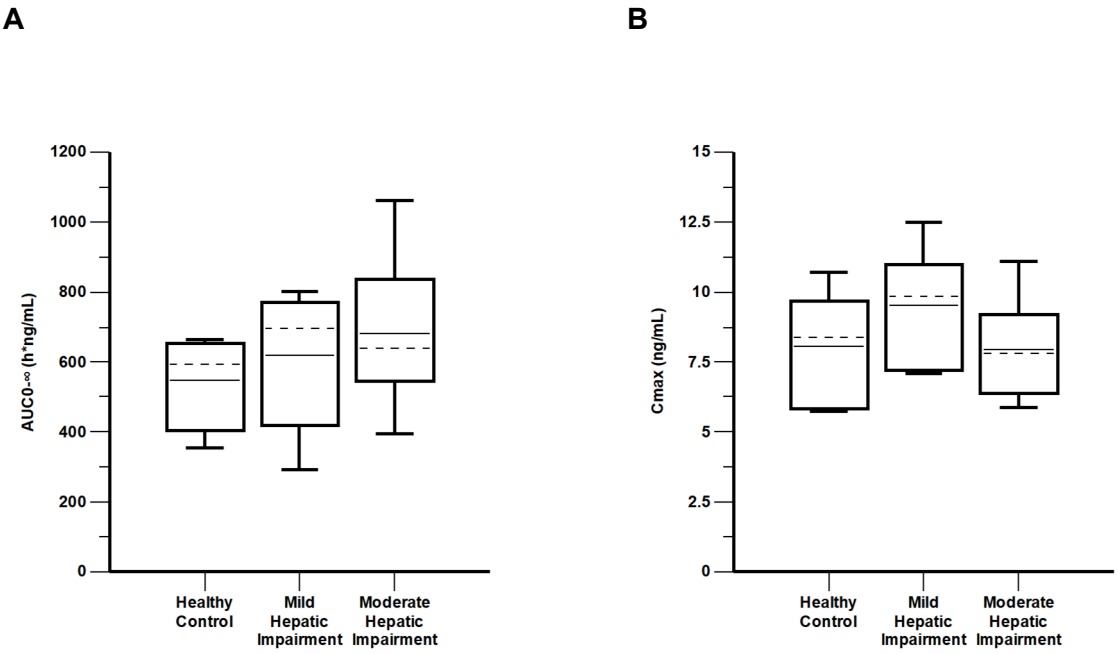
図 11 Child-Pugh 分類による肝機能群ごとの総テポチニブの曝露量：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 37.
$AUC_{0-\infty}$ (A) and C_{max} (B) by Child Pugh Class group. Boxplot showing 25%-75% quartiles, with tails to 1.5 × interquartile range. Dashed line=median; PK=pharmacokinetic; Solid line=arithmetic mean.
N=6 for all groups.

軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者での遊離型テポチニブの曝露量［遊離型テポチニブの $AUC_{0-\infty}$（$AUC_{0-\infty,u}$）及び C_{max}（$C_{max,u}$）］は、健康被験者と同様であった。テポチニブの非結合型分率の平均値は、健康被験者では 1.467%～2.267%、軽度肝機能障害を有する被験者では 1.650%～3.133%、中等度肝機能障害を有する被験者では 2.167%～3.367%であった（MS200095-0028 試験 CSR, Listing 16.2.5.3.4）。軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者での遊離型テポチニブの $AUC_{0-\infty,u}$ の平均値は、健康被験者と比較して、それぞれ約 13%及び 24%高かった（図 12）。また、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者での遊離型テポチニブの見かけのクリアランス（$CL/F_{,u}$）の平均値は、健康被験者よりわずかに低かった（それぞれ約 5%及び 17.3%低下）（MS200095-0028 試験 CSR, Table 15.4.2.1）。

図 12 Child-Pugh 分類による肝機能群ごとの遊離型テポチニブの曝露量：PK 解析対象集団（MS200095-0028 試験）



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 38.
Unbound $AUC_{0-\infty}$ (A) and C_{max} (B) by Child Pugh Class group. Boxplot showing 25%-75% quartiles, with tails to 1.5 × interquartile range.
Dashed line=median; PK=pharmacokinetic; Solid line=arithmetic mean.
N=6 for all groups.

2.10 MS200095-0030 試験

試験デザイン：MS200095-0030 試験は、健康被験者を対象に、CYP3A4 基質であるミダゾラムの PK を指標とし、CYP3A4 に対するテポチニブの影響を評価した第 I 相、非盲検、1 投与順、2 期試験であった。本試験では 12 名の男性被験者に投与を行った。12 名は、白人（83.3%）が多く、平均年齢は 35 歳（範囲：19～44 歳）であった。

Period 1 では、ミダゾラム 7.5 mg（錠剤製剤）を標準的な朝食摂取 4 時間後の空腹時に 240 mL の水とともに単回投与し、投与後 43 時間までのミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価した。

Period 2 では、テポチニブ 500 mg（TF2）をコンチネンタルブレックファストの摂取開始約 30 分後に 240 mL の水とともに 10 日間連日単剤投与した。Period 2 の Day 11 にテポチニブとミダゾラムを併用投与し、投与後 43 時間までのミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの PK を評価した。Day 11 のテポチニブの投与は朝食摂取後に行った。また、ミダゾラムの投与は、テポチニブの曝露量が上昇し、ミダゾラムの吸収に対する食事の影響が最小限となるテポチニブ投与の 4 時間後の空腹時に行った。Period 2 の Day 1 は、Period 1 のミダゾラム単回投与の 2 日後とした。

PK 結果：テポチニブは、CYP3A4 基質であるミダゾラム及び代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの PK に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。

AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} を指標としたミダゾラムの曝露量は、ミダゾラム単剤投与時（Period 1 の Day 1）とテポチニブとの併用投与時（Period 2 の Day 11）で同様であった（表 21）。ミダゾラム単剤投与時に対するテポチニブ併用投与時のミダゾラムの AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均値の比及び信頼区間の結果には、テポチニブとミダゾラムの併用投与による相互作用を示すエビデンスは認められなかった。ミダゾラムの主な PK パラメータの比（併用投与／単剤投与）は 101%～104%の範囲であり、95%信頼区間は 87%～124%の範囲であった。

表 21 ミダゾラム単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のミダゾラムの主な PK パラメータの統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0030 試験）

Parameter	Statistics	Midazolam (R) N=12	Tepotinib + Midazolam (T) N=12
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Mean ±SD	116004 ±44981	119686 ±52702
	CV%	38.8	44.0
	Median	107374	104831
	Min; Max	49690; 188674	58908; 212757
	Geo-Mean	107969	109477
	Geo-CV%	42.0	46.5
	Ratio of Geometric LS mean (%); T/R	101.40	
	90%CI of Geometric LS mean ratio	89.35;115.06	
	Intra-participant CV%	17.37	
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	Mean ±SD	117391 ±45443	120734 ±52890
	CV%	38.7	43.8
	Median	108473	105894
	Min; Max	50118; 189183	59362; 214470
	Geo-Mean	109285	110550
	Geo-CV%	41.9	46.2
	Ratio of Geometric LS mean (%); T/R	101.16	
	90%CI of Geometric LS mean ratio	89.24;114.66	
	Intra-participant CV%	17.22	
C_{max} (pg/mL)	Mean ±SD	55692 ±26260	57083 ±28069
	CV%	47.2	49.2
	Median	62000	47800
	Min; Max	16800; 102000	18800; 103000
	Geo-Mean	49172	50954
	Geo-CV%	59.7	54.1
	Ratio of Geometric LS mean (%); T/R	103.62	
	90%CI of Geometric LS mean ratio	86.91;123.56	
	Intra-participant CV%	24.35	

Source: Study MS200095-0030 CSR, Table 15.4.3.1 and Table 15.4.3.5.
CV=coefficient of variation, Geo-CV%=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, LS=least squares, max=maximum; min=minimum; PK=pharmacokinetic, R=reference treatment, T=test treatment.

2.11 MS200095-0032 試験

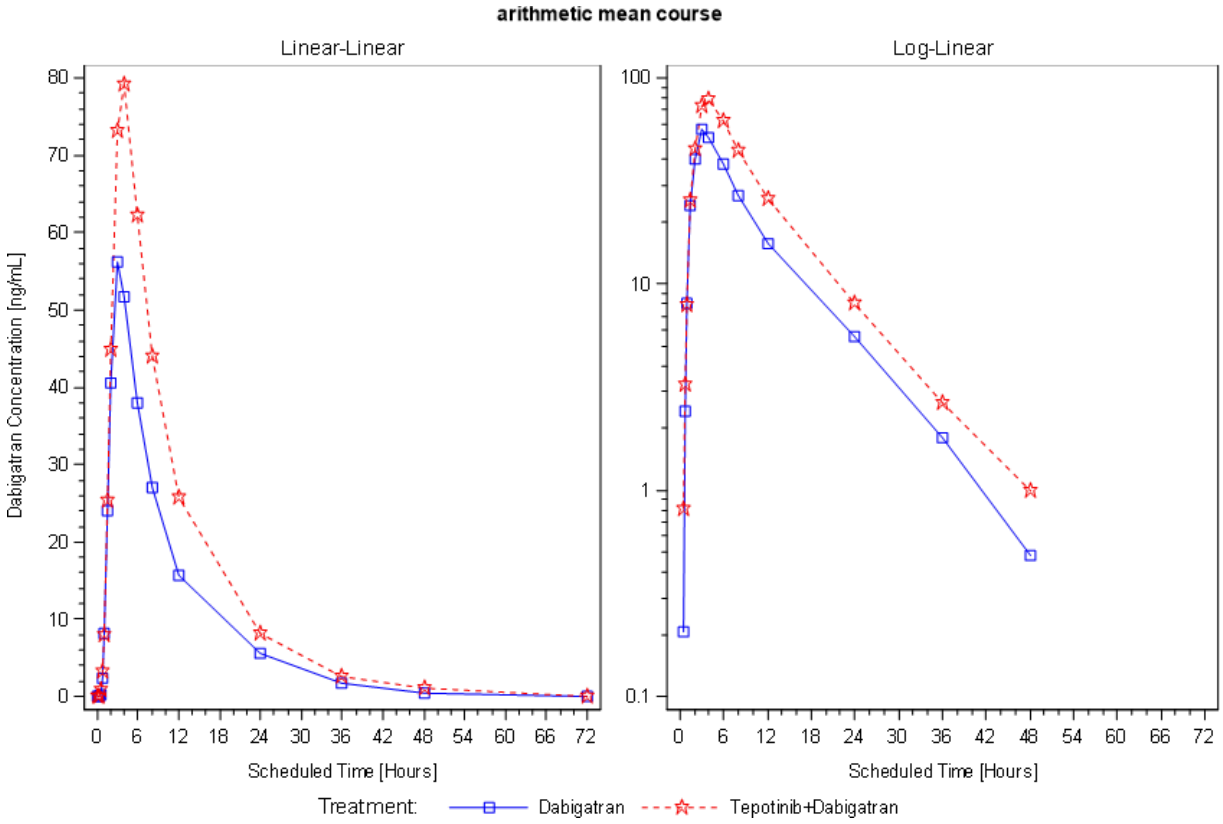
試験デザイン : MS200095-0032 試験は、健康被験者を対象に、P-gp の典型基質であるダビガトランエテキシラートの PK を指標とし、P-gp に対するテポチニブの影響を評価した第 I 相、非盲検、1 投与順、2 期試験であった。本試験では、主要指標の解析において、16 名以上の評価可能例を確保するため、20 名の被験者に投与を行った。20 名の被験者は、男性（95%）及び白人（95%）が多く、被験者の平均年齢は 33 歳（範囲：20～43 歳）であった。

Period 1 では、ダビガトランエテキシラート 75 mg を標準的なコンチネンタルブレックファストの摂取開始 30 分後に単回投与し、単回投与後のダビガトランの PK を評価した。

Period 2 では、テポチニブ 500 mg（TF2）を標準的な朝食の摂取開始約 30 分後に 7 日間連日投与した。Day 8 にテポチニブとダビガトランエテキシラートを併用投与し、投与後 72 時間までの総ダビガトラン（非抱合体+抱合体）の PK を評価した。

PK 結果（ダビガトラン）： テポチニブは、P-gp の典型基質であるダビガトランの PK にわずかに影響を及ぼした（図 13）。単剤投与と比較して、テポチニブ反復投与下でのダビガトラン併用投与では、ダビガトランの曝露量がわずかに増加した（$AUC_{0\text{-}t}$ が 51%、$AUC_{0\text{-}\infty}$ が 45%及び C_{max} が 38%増加）。

図 13 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時の血漿中ダビガトラン濃度（平均値）の推移（左図：線形スケール、右図：片対数スケール）：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）



Source: Study MS200095-0032 CSR Figure 15.4.1.2.

ダビガトラン単剤投与時に対するテポチニブ併用投与時のダビガトランの AUC 及び C_{max} の比（併用投与／単剤投与）の平均値の 90%信頼区間は、いずれも 2.0 未満であり、ダビガトランの PK パラメータに対するテポチニブの影響はわずかであることが示された（表 22 及び表 23）［MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について、薬生薬審発 0723 第 4 号（平成 30 年 7 月 23 日）; FDA Draft Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017］。

表 22 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のダビガトランの主な PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%) Min – Max	
	Treatment A (Dabigatran) N=20	Treatment B (Tepotinib + Dabigatran) N=20 [a]
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	461 (74.9) 38.8; 1011	709 (64.6) 109; 1505
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	544 (32.8) [b] 280; 1028	730 (61.8) 122; 1526
C_{max} (ng/mL)	54.5 (72.8) 5.19; 113	76.9 (61.8) 13.5; 169

Source: Study MS200095-0032 CSR, Table 15.4.5.1.
CV=coefficient of variation, max=maximum, min=minimum, PK=pharmacokinetic.
a n=19 (100%), participants with available data for summary statistics (1 participant withdrew consent before tepotinib dosing on Day 7 and dabigatran/tepotinib dosing on Day 8).
b n=19, participants with available data for summary statistics (excluding 1 participant with missing $AUC_{0-\infty}$ for dabigatran on Day 1).

表 23 ダビガトラン単剤投与時及びテポチニブとの併用投与時のダビガトランの主な PK パラメータの統計学的比較の結果：（MS200095-0032 試験）

Parameter	Treatment	n	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Mean	90% CI [a] of Ratio (%)	Intra-participant CV%
AUC_{0-t}	T: tepotinib + dabigatran	19 [b]	698	-	-	-
(ng × h/mL)	R: dabigatran	20	461	-	-	-
	T/R	-	-	151.38	127.35, 179.93	31.45
$AUC_{0-\infty}$	T: tepotinib + dabigatran	19 [b]	717	-	-	-
(ng × h/mL)	R: dabigatran	19 [c]	496	-	-	-
	T/R	-	-	144.70	122.89, 170.39	28.74
C_{max}	T: tepotinib + dabigatran	19 [b]	75.5	-	-	-
(ng/mL)	R: dabigatran	20	54.5	-	-	-
	T/R	-	-	138.45	121.59, 157.65	23.39

Source: Study MS200095-0032 CSR, Table 15.4.5.5.
CV=coefficient of variation, LS=least square, n= participants with available data for summary statistics, PK=pharmacokinetic; R=reference treatment; T=test treatment.
a Lower limit, upper limit.
b n=19 (100%), participants with available data for summary statistics (1 participant withdrew consent before tepotinib dosing on Day 7 and dabigatran/tepotinib dosing on Day 8).
c n=19, participants with available data for summary statistics (excluding 1 participant with missing $AUC_{0-\infty}$ for dabigatran on Day 1).

PK 結果（テポチニブ、MSC2571109A 及び MSC2571107A）：定常状態（ダビガトラン単回投与併用下）でのテポチニブ及び代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の PK パラメータの要約を表 24 に示す。

表 24　定常状態（テポチニブ反復投与＋ダビガトラン単回併用投与：20 名）でのテポチニブ、MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0032 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%) [b] Min – Max		
	Tepotinib	Tepotinib Metabolite MSC2571109A	Tepotinib Metabolite MSC2571107A
AUC_{τ} (ng × h/mL)	18112 (31.4) 6859; 28277	6434 (30.6) 3520; 10955	695 (45.6) 217; 1384
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	891 (32.3) 326; 1390	313 (32.4) 170; 555	32.7 (46.9) 9.99; 65.7
$C_{min,ss}$ (ng/mL)	621 (32.6) 243; 989	217 (31.2) 112; 378	23.8 (47.5) 7.19; 48.5
$t_{max,ss}$ (h)	8.00 3.00; 12.0	6.00 0; 23.5	8.05 0; 23.5
CL_{ss}/F (L/h)	24.8 (31.4) 15.9; 65.6	-	-
MR_{AUC}	-	0.355 (26.4) 0.210; 0.547	0.0384 (24.5) 0.0229; 0.0549

Source: Study MS200095-0032 CSR, Table 15.4.6.1, Table 15.4.7.1 and Table 15.4.7.2.
CV=coefficient of variance, n=number of participants with available data for summary statistics, PK=pharmacokinetic.
a n=19 (100%), participants with available data for summary statistics (1 participant withdrew consent before tepotinib dosing on Day 7 and dabigatran/tepotinib dosing on Day 8).
b Median for t_{max}.

2.12 MS200095-0039 試験

試験デザイン：MS200095-0039 試験は、健康被験者 12 名を対象に、テポチニブの PK に対するプロトンポンプ阻害薬（PPI）であるオメプラゾールの影響を評価した第 I 相、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。被験者を Treatment A、B 及び C を異なる順に行う 6 つの投与順のいずれかに無作為に割付け、割付けられた投与順で Treatment A、B 及び C の投与を行った。

Treatment A、B 及び C の投与方法を以下に示す。

- Treatment A：標準的なコンチネンタルブレックファストを 25 分以内に完全に摂取し、朝食摂取開始 30 分後にテポチニブ（TF2）500 mg を 240 mL の水とともに単回投与した。

- Treatment B：
  - Day 1 から Day 4 にオメプラゾール 40 mg を空腹時条件下で 240 mL の水とともに投与した。オメプラゾール投与 30 分後に標準的な朝食を提供した。
  - Day 5 のテポチニブ投与 2 時間前にオメプラゾール 40 mg を空腹時条件下で 240 mL の水とともに投与した。その後、テポチニブ（TF2）500 mg を空腹時条件下で 240 mL の水とともに投与した。
- Treatment C：
  - Day 1 から Day 4 にオメプラゾール 40 mg を空腹時条件下で 240 mL の水とともに投与した。オメプラゾール投与 30 分後に標準的な朝食を提供した。
  - Day 5 のテポチニブ投与 2 時間前にオメプラゾール 40 mg を空腹時条件下で 240 mL の水とともに投与した。テポチニブ投与 30 分前に標準的なコンチネンタルブレックファストを提供した。この朝食を 25 分以内に完全に摂取し、朝食摂取開始 30 分後にテポチニブ（TF2）500 mg を 240 mL の水とともに投与した。

各期のテポチニブ単回投与の間の休薬期間は、14 日間以上とした。本試験の 12 名は、男性が 9 名（75%）、女性が 3 名（25%）であった。被験者はすべて白人であり、ヒスパニック又は日本人は含まれなかった。被験者の平均年齢は 48 歳（範囲：28～55 歳）であった。

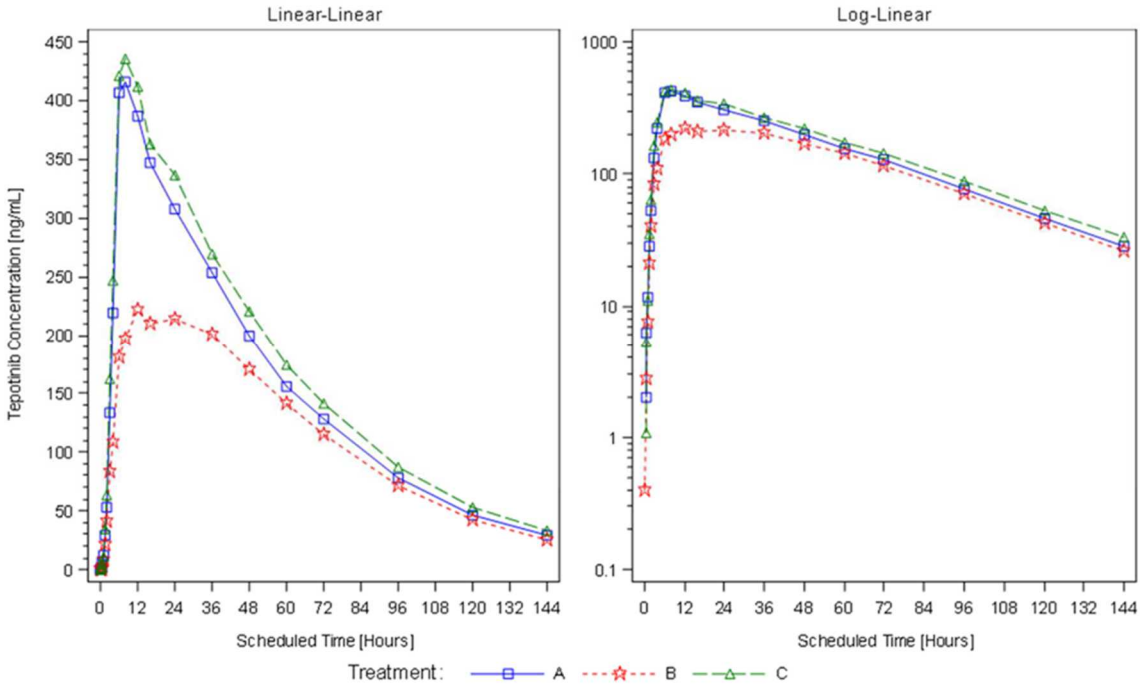
PK 結果：オメプラゾール併用下のテポチニブ食後投与とテポチニブ単剤食後投与の PK パラメータの平均値の比（Treatment C／A）は、$AUC_{0\text{-}t}$ が 108.87%、$AUC_{0\text{-}\infty}$が 109.80%、C_{max} が 104.10%であり、オメプラゾール併用投与は、食後投与でのテポチニブの PK プロファイルに明らかな影響を及ぼさなかった。オメプラゾール併用下でのテポチニブの曝露量は、空腹時投与時より食後投与時の方が増加した（AUC が約 1.5 倍、C_{max} が約 2 倍）（図 14、表 25 及び表 27）。

テポチニブの代謝物（MSC2571109A 及び MSC2571107A）の平均血漿中濃度の推移は、オメプラゾール併用下でのテポチニブ食後投与（Treatment C）が最も高く、テポチニブ単剤食後投与（Treatment A）が次に高く、オメプラゾール併用下でのテポチニブ空腹時投与（Treatment B）とは大きく異なった。この結果は、未変化体（テポチニブ）の血漿中濃度推移と一致したものであった（図 15 及び表 26）。

$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} を指標としたテポチニブの曝露量は、オメプラゾール併用下でのテポチニブ食後投与（Treatment C）とテポチニブ単剤食後投与（Treatment A）で同様であった。オメプラゾールは、テポチニブの AUC 及び C_{max} をわずかに増加させた（幾何最小二乗値でそれぞれ約 10%及び 4%増加）（表 27）。

オメプラゾール併用下でのテポチニブの食後投与（Treatment C）では、空腹時投与（Treatment B）と比較して、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の幾何最小二乗平均値が約 46%、C_{max} の幾何最小二乗平均値が 96%高く、テポチニブの曝露量が増加した（表 27）。

図 14 各投与群（Treatment A、B 及び C）の血漿中テポチニブ濃度（平均値）の推移：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）



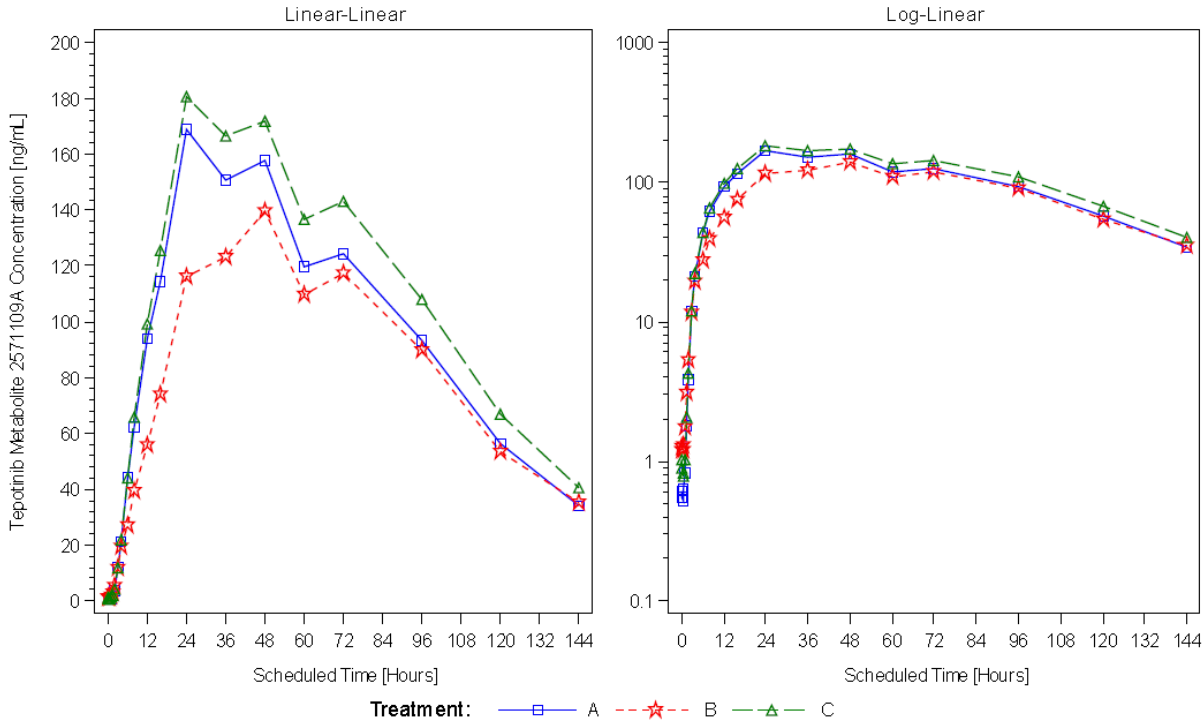
Source: Study MS200095-0039 CSR Figure 15.4.1.2.
Treatment A: Tepotinib Fed, Treatment B: Tepotinib Fasted + Omeprazole, Treatment C: Tepotinib Fed + Omeprazole.

表 25 各投与群（Treatment A、B 及び C）のテポチニブの PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）

Parameter	Geometric Mean (Geometric CV%) [a] Min – Max		
	Treatment A N=12	Treatment B N=12	Treatment C N=12
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	21722 (18.3) 15921; 28976	16220 (24.4) 12328; 24275	23649 (19.5) 18372; 35463
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	23081 (19.8) 16213; 31130	17412 (27.2) 12627; 29356	25343 (21.3) 19224; 40914
C_{max} (ng/mL)	428 (12.2) 350; 549	227 (25.7) 145; 312	445 (21.1) 293; 579
t_{max} (h)	8.0 (6.0; 12.0)	12.0 (4.0; 48.0)	8.0 (6.0; 12.0)
t_{last} (h)	144 (0.1) 144; 144	144 (0.1) 144; 144	144 (0.1) 144; 144
$t_{1/2}$ (h)	32.4 (17.7) 23.2; 40.5	31.7 (21.2) 22.4; 50.2	33.6 (21.6) 25.8; 48.0
CL/F (L/h)	19.5 (19.8) 14.5; 27.8	25.8 (27.2) 15.3; 35.6	17.8 (21.3) 11.0; 23.4
V_z/F (L)	912 (18.4) 625; 1246	1181 (21.7) 800; 1796	860 (21.9) 642; 1449

Source: Study MS200095-0039 CSR Table 15.4.4.1.
PK=pharmacokinetic.
Treatment A: Tepotinib Fed, Treatment B: Tepotinib Fasted + Omeprazole, Treatment C: Tepotinib Fed + Omeprazole.
a Median for t_{max}.

図 15 各投与群（Treatment A、B 及び C）の MSC2571109A の血漿中濃度（平均値）の推移：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）



Source: Study MS200095-0039 CSR, Figure 15.4.2.2.
Treatment A: Tepotinib Fed, Treatment B: Tepotinib Fasted + Omeprazole, Treatment C: Tepotinib Fed + Omeprazole.

表 26 各投与群（Treatment A、B 及び C）の MSC2571109A 及び MSC2571107A の PK パラメータの要約：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）

Parameter	Statistics	Metabolite MSC2571109A			Metabolite MSC2571107A		
		Treatment A (N = 12)	Treatment B (N = 12)	Treatment C (N = 12)	Treatment A (N = 12)	Treatment B (N = 12)	Treatment C (N = 12)
AUC_{0-t} (ng × h/mL)	Geo-Mean	13970	11816	15720	942	775	1065
	Geo-CV%	24.1	33.5	24.3	20.4	32.7	21.5
	95% CI[a]	12011; 16248	9604; 14538	13499; 18307	829; 1071	633; 949	930; 1219
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL)	Geo-Mean	15295[b]	12786[b]	17186[b]	1031[b]	832[c]	1194
	Geo-CV%	24.6	34.0	22.9	22.0	34.0	24.2
	95% CI[a]	12993; 18004	10237; 15969	14764; 20005	891; 1193	657; 1054	1026; 1389
C_{max} (ng/mL)	Geo-Mean	172	134	182	13.1	9.38	14.6
	Geo-CV%	19.5	33.1	21.7	21.0	31.5	23.1
	95% CI[a]	153; 195	109; 164	159; 209	11.4; 14.9	7.71; 11.4	12.6; 16.9
t_{max} (h)	Median	24.0	48.0	24.0	24.0	36.0	24.0
	Min, Max	24.0; 48.0	24.0; 72.0	24.0; 48.0	24.0; 24.0	24.0; 48.0	24.0; 24.0
t_{last} (h)	Geo-Mean	144	144	144	144	144	144
	Geo-CV%	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	95% CI[a]	144; 144	144; 144	144; 144	144; 144	144; 144	144; 144
$t_{1/2}$ (h)	Geo-Mean	31.7[b]	31.3[b]	33.3[b]	34.6[b]	33.0[c]	35.7
	Geo-CV%	24.9	27.5	24.6	26.2	22.7	23.9
	95% CI[a]	26.9; 37.4	26.1; 37.5	28.3; 39.2	29.1; 41.1	28.1; 38.7	30.7; 41.4
MR_{AUC}[d]	Geo-Mean	0.681[b]	0.770[b]	0.708[b]	0.0459[b]	0.0493[c]	0.0471
	Geo-CV%	22.7	24.3	18.3	16.1	22.5	12.4
	95% CI[a]	0.586; 0.791	0.656; 0.904	0.627; 0.800	0.0412; 0.0511	0.0421; 0.0578	0.0435; 0.0509
MR_{Cmax}[d]	Geo-Mean	0.403	0.589	0.409	0.0305	0.0413	0.0327
	Geo-CV%	18.3	17.1	11.7	16.6	19.5	13.0
	95% CI[a]	0.359; 0.452	0.529; 0.656	0.380; 0.441	0.0275; 0.0339	0.0366; 0.0467	0.0302; 0.0355
F_{rel}[e] (%)		**C/A**	**C/B**		**C/A**	**C/B**	
	Geo-Mean	112[b]	134[b]	-	111[b]	138[c]	-
	Geo-CV%	13.3	26.6	-	10.5	29.3	-
	95% CI[a]	103; 123	113; 160	-	103; 119	113; 170	-

Source: Study MS200095-0039 CSR, Tables 15.4.5.1 and 15.4.5.2.

C/A=F_{rel} of Treatment C vs. A, C/B=F_{rel} of Treatment C vs. B, F_{rel}=relative bioavailability, Geo-CV=geometric coefficient of variation, Geo-Mean=geometric mean, $MR_{AUC0-\infty}$=metabolite $AUC_{0-\infty}$ to parent $AUC_{0-\infty}$ ratio, MR_{Cmax}=metabolite C_{max} to parent C_{max} ratio, PK=pharmacokinetic.

Treatment A: Tepotinib Fed, Treatment B: Tepotinib Fasted + Omeprazole, Treatment C: Tepotinib Fed + Omeprazole.

a Lower limit, upper limit.

b n = 11.

c n = 10.

d Summary statistics were calculated from the individual metabolite-to-parent ratios.

e Relative bioavailability $AUC_{0-\infty,C}$/ $AUC_{0-\infty,A}$ or $AUC_{0-\infty,C}$/ $AUC_{0-\infty,B}$.

表 27 各投与群（Treatment A、B 及び C）のテポチニブの PK パラメータの統計学的比較の結果：PK 解析対象集団（MS200095-0039 試験）

Parameter	Treatment/ Comparison Between	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means (%)	90% CI[a] of Ratio (%)	Intra-participant CV%
AUC_{0-t} (ng × h/mL) N=12	A	21722	-	-	-
	B	16220	-	-	-
	C	23649	-	-	-
	C/A	-	108.87	101.20; 117.13	10.41
	C/B	-	145.80	135.52; 156.86	10.41
$AUC_{0-\infty}$ (ng × h/mL) N=12	A	23081	-	-	-
	B	17412	-	-	-
	C	25343	-	-	-
	C/A	-	109.80	101.69; 118.55	10.93
	C/B	-	145.55	134.80; 157.15	10.93
C_{max} (ng/mL) N=12	A	428	-	-	-
	B	227	-	-	-
	C	445	-	-	-
	C/A	-	104.10	92.93; 116.61	16.22
	C/B	-	196.34	175.28; 219.93	16.22

Source: Study MS200095-0039 CSR, Table 15.4.4.4.
CV=coefficient of variation, LS=least squares, PK=pharmacokinetic.
Treatment A: Tepotinib Fed, Treatment B: Tepotinib Fasted + Omeprazole, Treatment C: Tepotinib Fed + Omeprazole.
a Lower limit, upper limit.

2.13 MS200095-0044 試験

試験デザイン：MS200095-0044 試験は、健康被験者を対象に、空腹時条件下での TF3 と TF2 の相対的 BA の評価（Part A）、並びに TF2（Part B）及び TF3（Part C）の食事の影響を評価した第 I 相、単施設、非盲検、単回投与、3 パート試験であった。本試験では、すべてのパートで 2 投与法、2 期、2 投与順クロスオーバー法を用いた。本試験の詳細は CTD 2.7.1、2.2.1 項を参照のこと。

PK 結果：要約すると、生物学的同等性及び食事の影響については、TF2 と TF3 の生物学的同等性が示され、また、食事によりテポチニブの AUC 及び C_{max} が増加することが示された（それぞれ約 1.6 倍及び 2 倍増加）。

本試験の結果の詳細は CTD 2.7.1、2.2.1 項を参照のこと。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 母集団薬物動態解析

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1 試験［MS200095-0022 試験（VISION 試験）、データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日］の合計12 試験から得られたデータを用い、NONMEM ソフトウェアによるpopPK 解析を実施した。テポチニブ及び体循環中の主要代謝物（MSC2571109A）の解析データセットの主な特性を表 38、表 39 及び表 40 に示す。このpopPK 解析には、テポチニブ 30～1400 mg の用量のデータを含めた。613 名の 10788 点のテポチニブ濃度、及び 464 名の 7197 点の MSC2571109A 濃度のデータを解析した。最初に、テポチニブデータに関する popPK モデルの構築を行い、テポチニブのモデルを確立した。その後、確立したテポチニブのモデルを活用し、MSC2571109A の PK を記述するための構成要素を含めた。

3.1.1 テポチニブ

30～1400 mg の用量範囲での血漿中テポチニブの PK は、0 次及び 1 次逐次吸収過程、並びに中央コンパートメントからの 1 次消失過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより最もよく記述された。テポチニブの見かけのクリアランス（CL）及び中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c）は、それぞれ 22.7 L/h 及び 1140 L であり、CL の個体間変動（CV%）は 33.5%と推定された。ステップワイズ法による共変量モデル構築過程で、潜在的な共変量 - パラメータ関連性を評価した。テポチニブの popPK 最終モデルの診断の結果、モデルは十分なテポチニブ濃度の予測性能を有し、個別の曝露量の予測値を得るために利用可能であることが示された。

テポチニブの popPK 最終モデルによるパラメータ推定値を表 28 に、ブートストラップ法により推定した標準的な患者でのテポチニブの PK パラメータの記述統計量を表 29 に示す。また、テポチニブの定常状態での AUC（AUC_{ss}）に対する共変量の影響を図 16 に示す。

以下にテポチニブの PK に意味のある影響が認められなかった共変量を示す。

- 人種
- 日本人
- 肝機能障害
- 腎機能障害
- 年齢
- 性別
- 体重
- オピオイド鎮痛薬又はゲフィチニブの投与

また、以下に popPK 解析によりテポチニブの曝露量に影響を及ぼした共変量を示す。

- カプセル製剤（CF1）投与では、テポチニブの曝露量が有意に低下した（BA：65.6%低下、吸収速度定数：44.2%低下）。
- 空腹時投与では、TF2 を食後投与した標準的な被験者と比較して、テポチニブの曝露量が低下した（BA：20.9%低下、吸収速度定：56.1%低下）。

表 28 テポチニブの popPK 最終モデルによるパラメータ推定値

Variable	Final Model for Tepotinib		
	Value	RSE (%)	SHR (%)
Run		80	
OFV		-8891.44	
Condition number		56.93	
CL_{par}, L/h	22.7	2.07	
$V_{c\,par}$, L	1140	2.00	
k_a, h-1	0.278	6.16	
Q_{par}, L/h	1.47	4.22	
$V_{p\,par}$, L	1310	16.6	
D1, h	4.09	5.34	
F_{par} (CV)	1.00	(FIX)	
Fasting state covariate on D1	-0.370	5.19	
DOSE covariate on F_{par} (/100 mg)	-0.0412	9.71	
Fasting state covariate on F_{par}	-0.209	4.94	
High fat meal covariate on F_{par}	0.320	5.96	
CF1 covariate on F_{par}	-0.656	7.67	
TF3 covariate on F_{par}	0.154	7.08	
Fasting state covariate on k_a	-0.561	2.63	
CF1 covariate on k_a	-0.442	15.1	
TF1 covariate on k_a	0.305	6.35	
TF1* covariate on k_a	0.674	10.2	
eGFR at baseline covariate on CL_{par}	0.199	23.5	
Hepatocellular carcinoma covariate on CL_{par}	0.130	44.2	
Colorectal cancer covariate on CL_{par}	-0.281	16.4	
μ-opioids covariate on CL_{par}	-0.167	10.1	
NCI ODG class > 0 covariate (liver dysfunction) on D1	-0.332	6.09	
Body weight at screening covariate on F_{par}	-0.475	15.4	
NCI ODG class > 0 covariate on F_{par}	-0.0729	16.7	
INR at baseline covariate on Q_{par}	3.81	10.5	

Variable	Final Model for Tepotinib		
	Value	RSE (%)	SHR (%)
Serum albumin at baseline covariate on Q_{par}	4.14	10.9	
Age covariate on $V_{c, par}$	0.219	14.7	
Non-small cell lung cancer covariate on $V_{c, par}$	-0.232	13.2	
Patient / participant covariate on $V_{p, par}$	-0.810	4.52	
Study MS200095-0028 covariate on CL_{par}	-0.115	22.4	
IIV CL_{par} (CV)	0.335	4.57	36.4
IIV k_a (CV)	0.653	5.86	31.2
IIV D1 (CV)	0.652	4.98	26.1
IIV F_{par} (CV)	0.283	5.78	44.0
IIV F_{par} for CF1 (CV)	0.713	10.8	75.7
IIV CL_{par} for healthy participant (CV)	0.128	7.64	54.6
IIV F_{par} for healthy participant (CV)	0.188	6.38	54.7
Prop. RUV (CV)	0.337	0.351	6.39

Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Table 15.
CF1=capsule formulation 1 [redacted], CL=clearance, CLpar=apparent CL of parent drug, COV=covariance; CV=coefficient of variation, D1=zero-order absorption duration, eGFR=estimated glomerular filtration rate, F_{par}=F of parent drug, IIV=interindividual variability, INR=international normalized ratio of prothrombin time, ka=first-order absorption rate constant, NCI ODG=National Cancer Institute organ dysfunction group class, NONMEM=non-linear mixed effects modeling, OFV=objective function value, Qpar=inter-compartmental clearance of parent drug, RSE=relative standard error, RUV=residual unexplained variability, SD=standard deviation, SEs=standard errors, SHR=shrinkage, TF1=Tablet Formulation 1 [redacted], TF1*=Tablet Formulation 1 [redacted], TF3=Tablet Formulation 3, Vc par=central volume of distribution of parent drug, Vp par=peripheral volume of distribution of parent drug.
Note: The SEs were obtained from the $COV step in NONMEM using the MATRIX=S option. The RSE for IIV and RUV parameters are reported on the approximate SD scale. Values are rounded to three significant digits.

テポチニブの CL の個体間変動は 33.5%と推定された。popPK 解析により直接推定したテポチニブの CL の個体内変動は得られていないが、残差変動は 33.7%であり（個体内変動及びテポチニブ分析法による変動、モデルの誤特性の可能性、PK 評価用試料の採取時点の正確な記録作成の誤りを含む）、テポチニブの PK の個体内変動は、個体間変動より小さいと考えられた。

表 29 ブートストラップ法により推定した標準的な癌患者でのテポチニブの PK パラメータの記述統計量

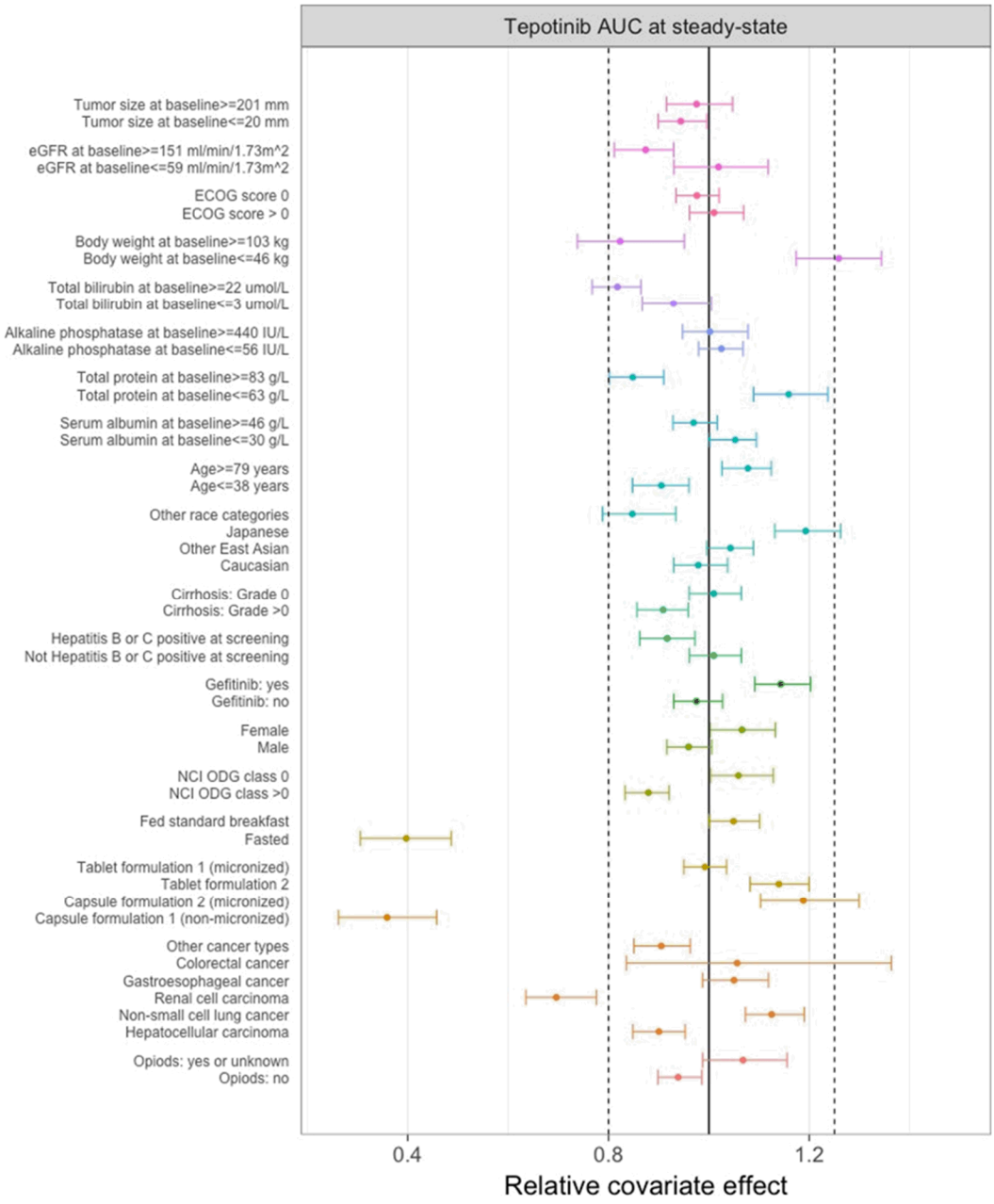
Parameter	Mean	SE	5th, 95th Percentile
CL_{par} (L/h)	21.4	0.7	20.3; 22.5
F_{par} actual doses	1.12	0.04	1.06; 1.18
F_{par} 500 mg	0.94	0.01	0.92; 0.96
F_{par} 250 mg	1.04	0.02	0.99; 1.08
AUC_{ss} 500 mg (ng × h/mL)	22272	695	21225; 23447
AUC_{ss} 250 mg (ng × h/mL)	12277	397	11701; 12914
$C_{max,ss}$ 500 mg (ng/mL)	1236	40	1175; 1299
$C_{max,ss}$ 250 mg (ng/mL)	683	33	627; 737
$C_{trough,ss}$ 500 mg (ng/mL)	952	34	903; 1008
$C_{trough,ss}$ 250 mg (ng/mL)	523	26	481; 557
V_{ss} (L)	2324	843	1315; 3922
T_{ss} (h)	128.3	1.9	125.5; 131.7
$t_{1/2eff}$ (h)	32.1	0.5	31.4; 32.9

Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Table 16.

AUC_{ss} 500/250 mg=steady-state AUC for 500/250 mg, CI=confidence interval, CL_{par}=apparent CL of parent drug, $C_{max,ss}$ 500/250 mg=maximum concentration at steady-state for 500/250 mg, $C_{trough,ss}$ 500/250 mg=trough concentration at steady-state for 500/250 mg, F_{par} actual doses=F of parent drug for the actual doses in the analysis data set, F_{par} 500/250 mg=F of parent drug for 500/250 mg, T_{ss}=time to steady-state, $t_{1/2eff}$=effective half-life, V_{ss}=volume of distribution at steady state.

Note: The results are based on 100 bootstrap samples. The mean is the bootstrap estimate of the typical individual value of the parameter, the SE is the bootstrap estimate of the precision in the typical individual value of the parameter (computed as the SD of the 100 bootstrap estimates) and the 5th and 95th provide the 90% bootstrap CI for the parameter.

図 16 テポチニブの popPK 最終モデルによるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与での AUC_{ss} の予測値と共変量の関係のフォレストプロット（解析データセットの癌患者集団）



Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Figure 36.

AUC=area under the concentration vs time curve, AUCss=steady-state AUC, CI=confidence interval, ECOG=Eastern Co-operative Oncology Group, eGFR=estimated glomerular filtration rate, NCI ODG=National Cancer Institute organ dysfunction group class, PK=pharmacokinetic.

Note: The closed symbols represent the mean ratio of individual parameter estimates for the applicable covariate category or value (5th or 95th percentile for continuous covariates) percentile relative to the mean parameter estimate (vertical solid line) for cancer patients in the analysis data set. The whiskers represent the 90% CI of the mean values, based on 100 bootstrap samples.

3.1.2 代謝物 MSC2571109A

MSC2571109A の PK は、1 次消失を伴うテポチニブのモデルの中央コンパートメントから情報を含めた 2 コンパートメントモデルにより適切に記述された。ステップワイズ法による共変量モデル構築過程では、MSC2571109A の PK に有意な影響を及ぼす複数の共変量が検出されたが、ほとんどの共変量の MSC2571109A の曝露量に対する影響は 80%～125%の範囲内であった（Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Section 6.2）。

3.1.3 母集団薬物動態モデルの適格性

PopPK 最終モデルの適格性をさらに評価するため、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフの間に得られた MS200095-0022 試験（VISION 試験）の追加データを適切に記述できるか検討した。更新したデータには 665 名から得た 10996 点のテポチニブ濃度、及び 516 名から得た 7397 点の MSC2571109A 濃度が含まれた。母集団パラメータは NONMEM で再推定せず、更新したデータを用いて popPK 最終モデル（3.1.1 項）を再度実行した。Goodness-of-fit プロット及び母集団予測値による補正を行った視覚的事後予測性能評価（VPC）の結果、更新前のデータセットを用いて構築した popPK 最終モデルにより、更新したデータ（テポチニブ及び MSC2571109A）が適切に記述されることが示された。したがって、以降の曝露量－有効性解析（3.4.2 項）のための曝露量指標は、テポチニブの popPK 最終モデル（3.1.1 項）及び更新したデータを用いて推定した。

3.2 薬物動態

3.2.1 ヒトでのテポチニブの吸収、分布、代謝及び排泄

TF1 によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときのテポチニブの絶対的 BA の幾何平均値は 71.6%であった。TF1 によりテポチニブ 500 mg を反復投与したときの C_{max} による R_{acc} の中央値は 2.539、$AUC_{0\text{-}24h}$ による R_{acc} の中央値は 3.306 であった（EMR200095-001 試験、表 4）。

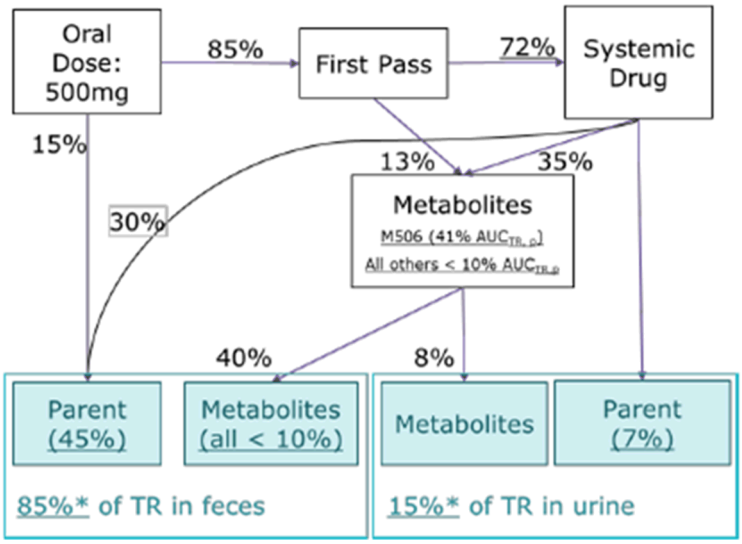
臨床開発プログラムで使用した製剤間の相対的 BA 評価の試験結果から、市販用製剤である TF3 の絶対的 BA は、TF1 と同様であると考えられた。TF3 によりテポチニブ 500 mg を食後単回投与したときの t_{max} の中央値は 8.0 時間（範囲 : 6～12 時間）であった（MS200095-0044 試験、CTD 2.7.1、2.2.1 項参照）。

食事によりテポチニブの曝露量が増加したため、テポチニブの食後投与が推奨される。

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。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った。

テポチニブは、主に糞中（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。糞中での未変化体（テポチニブ）は、総放射能の 45%であり、尿中では総放射能の 7%であった（図 17）。糞中の総放射能の約 3%は体循環中の主要代謝物に由来した。

図 17 糞中及び尿中での ^{14}C 標識投与量に対する割合による ^{14}C 標識テポチニブの主要排泄経路（平均値）



Source: Mass Balance Diagram Report [redacted]-DA0128-0.
TR=total radioactivity.
*Amounts in feces and urine adjusted for recovery (92%).
Underlined information from Study EMR200095-007.
Percentages refer to total dose administered, unless noted otherwise.
Numbers are approximate and based on assumptions as presented in the text.

錠剤製剤を投与したときのテポチニブの曝露量は、500 mg までの用量範囲では、概ね用量に比例して増加した。500 mg を超える用量では、テポチニブの曝露量の増加は、用量比をわずかに下回った。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。

popPK 解析によるテポチニブの CL/F は 22.7 L/h［相対標準誤差（RSE）：2.07%］、V_c は 1140 L（RSE：2.00%）、末梢コンパートメントの見かけの分布容積（V_p）は 1310 L（RSE：16.6%）であった（表 28）。テポチニブの実効半減期は 32.1 時間（標準誤差：9.5 時間）であった（表 29）。

テポチニブの吸収、分布、代謝及び排泄の詳細を以下に示す。

3.2.1.1 吸収

テポチニブは、FDA の Biopharmaceutics Classification System（BCS）ガイダンス（Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on BCS, Guidance for Industry, 2016）の BCS クラス分類において、クラス IV の化合物に分類される。テポチニブは pH4.5 では溶けにくく、pH1.2 及び pH6.8 ではほとんど溶けない（CTD 3.2.P.2.1 参照）。また、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（CTD 2.6.4、3.2 項参照、Study Report DMPK 140-[redacted]）。

臨床試験では、テポチニブを空腹時又は食事（各種食事）摂取後に投与した。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／高カロリー朝食摂取

後に投与したときの絶対的 BA は 71.6%であった（2.7 項）。経口溶液に対する TF1 の $AUC_{0-\infty}$に基づく相対的 BA は、96.2%であった（2.7 項）。

テポチニブの臨床開発プログラムでは、異なるカプセル製剤（CF1、CF2 及び CF3）及び錠剤製剤（TF1、TF2 及び TF3）が使用された（CTD 2.7.1、1.1.2 項参照）。MS200095-0022 試験（VISION 試験）を除く第 II 相試験は、いずれも TF1 を用いて試験を実施した。テポチニブの臨床開発プログラムで使用された異なるカプセル製剤及び錠剤製剤の製剤間の相対的 BA の評価を目的とした複数の試験が行われた。これらの試験結果により、TF1 と CF2 の BA は同様であることが示された（EMR200095-002 試験、2.2 項）。また、相対的 BA 試験での評価では、TF2 と TF1 の比較結果が生物学的同等性の基準を満たすこと（MS200095-0012 試験、2.8 項）、TF3 と TF2 の生物学的同等性評価を目的とした試験では、TF2 に対して TF3 が生物学的に同等であることが示された（MS200095-0044 試験、2.13 項）。これらの結果から、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。

TF3 によりテポチニブ 500 mg を単回投与したときのテポチニブの t_{max} の中央値は、空腹時投与では 12 時間（範囲 : 3.0～36 時間）、食後投与（高脂肪／高カロリー朝食）では 8.0 時間（範囲 6.0～12.0 時間）であった（MS200095-0044 試験、CTD 2.7.1、2.2.1 項、表 3 参照）。また、TF1 によりテポチニブ 500 mg を反復投与したときの定常状態での t_{max} の中央値は、8.0 時間（範囲 2～24 時間）であった（表 3）。

テポチニブを静脈内投与したときの CL は 12.8 L/h であり（表 17）、肝初回通過効果による消失の割合は15%と算出された。この算出値及び絶対的BA の観測値から、テポチニブの吸収率は85%と算出された（Mass Balance Diagram Report [redacted]-DA0128-0）。

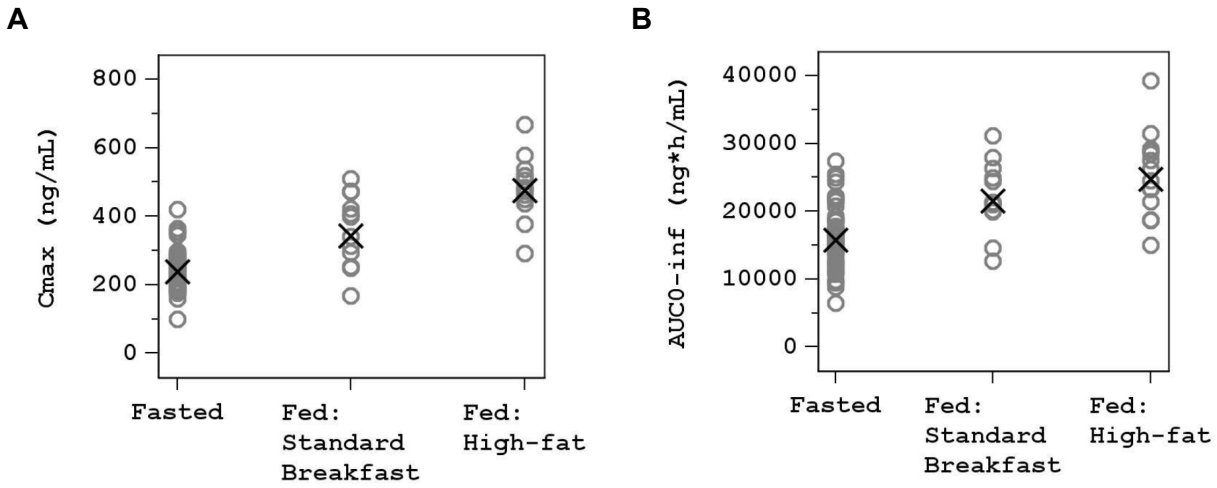
3.2.1.1.1 食事の影響

これらまでに得られた臨床データから、テポチニブは食後投与が推奨されている。

主要な食事の影響試験では、臨床推奨用量（500 mg）でのテポチニブの曝露量に対する臨床的に意味のある食事の影響が認められた（MS200095-0044 試験、Part B 及び Part C）。TF2 では、食事摂取（標準的な高脂肪／高カロリー朝食）によりテポチニブの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 1.9 倍及び 2.4 倍増加し、市販用製剤である TF3 では、食事摂取（標準的な高脂肪／高カロリー朝食）によりテポチニブの AUC 及び C_{max} がそれぞれ約 1.6 倍及び 2 倍増加した（CTD 2.7.1、2.2.1 項参照）。

テポチニブの用法は食後投与とすることとした。コンチネンタルブレックファストによるテポチニブ（TF2）の曝露量に対する食事の影響（MS200095-0039 試験）は、高脂肪／高カロリー朝食での結果（MS200095-0044 試験）と同様であった（図 18）。

図 18 MS200095-0044 試験（高脂肪／高カロリー朝食）及び MS200095-0039 試験（コンチネンタルブレックファスト）でのテポチニブ（TF2）の PK に対する食事の影響



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 23 and Figure 25.
PK=pharmacokinetic, TF2=Tablet Formulation 2.
Individual values and geometric means for C_{max} (A) and $AUC_{0-\infty}$ (B).

popPK 解析により、テポチニブの BA は、食後投与（標準的な朝食）と比較して、空腹時投与で低下（20.9%）することが示された（表 28）。

また、テポチニブの曝露量に対する食事の影響は、胃内 pH の変化による影響を受けなかった。オメプラゾール反復投与との薬物相互作用試験（MS200095-0039 試験）では、テポチニブ（TF2）の曝露量に対する食事の影響は中程度［AUC（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）が約 1.5 倍、C_{max} が約 2 倍増加］であり、オメプラゾール非併用下での食事の影響（MS200095-0044 試験：TF2 では AUC が約 1.9 倍、C_{max} が 2.4 倍増加、TF3 では AUC が約 1.6 倍、C_{max} が 2 倍増加）と同程度であった。

食事の影響に関する詳細は、CTD 2.7.1、3.3.2 項を参照のこと。

3.2.1.2 分布

^{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は大きかった［幾何平均値（幾何 CV%）574 L（14.4%）］（表 17）。

popPK 解析での V_c の予測値（変動係数%）は 1140 L（RSE：2.00%）であった。また、V_p の予想値（変動係数%）は、1310 L（RSE：16.6%）であった（表 28）。

In vitro でのテポチニブの血漿蛋白結合の程度は、中程度から高度であり、ヒト血漿での蛋白結合率（98%）は、ラット（96%）及びイヌ（94%）よりも高かった。ヒト血漿中の主な結合蛋白質は、ヒト血清アルブミン（HSA）及びα-酸性糖タンパク質（AAG）であった（CTD 2.6.4、4.1項参照、Study Reports DMPK 94-[redacted] and DMPK 55-[redacted]）。

ヒトでのテポチニブの非結合形分率は、MS200095-0028 試験では 1.8%から 2.5%の範囲（2.7 項）、EMR200095-007 試験では 1.5%から 2.3%の範囲であり（2.9 項）、in vitro の結果（CTD 2.6.4、4.1 項参照）と一致するものであった。

テポチニブは、P-gp の基質として同定された。P-gp のモジュレーターとテポチニブの薬物相互作用の可能性については 3.2.3.2.1 項に示した。

体循環中の主要代謝物（MSC2571109A）は、ヒト血漿では 98.8%が血漿蛋白質（主な結合蛋白質：HAS 及び AAG）と結合して存在する（CTD 2.6.4、4.1 項参照）。

3.2.1.3 代謝

テポチニブは代謝され、ヒトでは総放射能の 48%が糞中及び尿中に回収された（図 17）。ヒトでは、血漿中、糞中及び尿中に 10 種類の異なる第 I 相及び第 II 相代謝物が確認された。

テポチニブの消失全体への寄与が 25%を超える代謝経路は認められなかった［MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について，薬生薬審発 0723 第 4 号（平成 30 年 7 月 23 日）; FDA Draft Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017］。

3.2.1.3.1 代謝物の PK/PD

血漿中では、酸化代謝物であるキラル代謝物 M506 が唯一の主要代謝物として同定された。総放射能濃度及び未変化体（テポチニブ）に対するキラル代謝物 M506 の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 40.4%及び 74.9%であった。

その後、M506 は立体異性体である MSC2571109A 及び MSC2571107A のキラル混合物として同定された。PK 評価用試料を採取した試験では、エナンチオマーを個別に測定するバリデートされた LC-MS/MS 法によるキラル化合物分析法が使用されている。

マスバランス試験（MR200095-007 試験）での M506 の R 体（MSC2571109A）は未変化体の曝露量の64.6%、S 体（MSC2571107A）は未変化体の曝露量の約4.5%に相当した（2.7 項、Study Report DMPK [redacted]-GR009-C0）。MS200095-0012 試験（TF2 及びTF1）での未変化体の$AUC_{0-\infty}$に対する代謝物の$AUC_{0-\infty}$の比は、MSC2571109A では約 54%、MSC2571107A では約 3%であった（表 19）。これらの結果から、MSC2571107A は、マイナーな代謝物であると考えられた。

MS200095-0039 試験でのテポチニブ（TF2）500 mg 朝食後単回投与時の MSC2571109A の t_{max} の中央値は 24.0 時間（範囲：24～48 時間）であり、$t_{1/2}$ の幾何平均値は 31.7 時間（95%信頼区間：26.9～37.4 時間）であった（表 26、Treatment A）。また、MS200095-0044 試験では、TF2（Part B）及び TF3（Part C）を食後投与したときの MSC2571109A の t_{max} の中央値及び $t_{1/2}$ の幾何平均値は、ほぼ同じであった（CTD 2.7.1、2.2.1 項参照）。テポチニブの $t_{1/2}$ と MSC2571109A の $t_{1/2}$ は同様であり、代謝物の生成速度が MSC2571109A の PK を制限することが示唆された。

本剤の毒性評価の動物種では、ラット及びイヌで MSC2571109A が検出された。ラット及びイヌでの MSC2571109A の曝露量は比較的低く、ヒトにおいて、MSC2571109A は毒性評価の動物種より不均衡に高い代謝物であった。

In vitro での 50%阻害濃度（IC_{50}）及び遊離型の血漿中曝露量に基づく推定では、ヒトでのテポチニブの全体的な有効性に対する主要代謝物（MSC2571109A）の寄与（定常状態で最大 16%）はごくわずかであった（CTD 2.6.4、8.1 項参照）。

popPK モデル（Tepotinib pooled population PK report, [redacted]）から、EMR200095-001 試験でのMSC2571109A のヒト最大曝露量は、非臨床試験（402-3-12 試験）でのマウス最大曝露量と同様であると推定された。テポチニブ1400 mg を1 日1 回投与した被験者のAUC_{ss} は10212 ng × h/mL であり、MSC2571109A 50 mg/kg を 1 日 1 回投与したマウスの AUC_{ss} は 10408 ng × h/mL であった（Contribution of MSC2571109A to Clinical Efficacy）。また、ヒト及びマウスの血漿中でのMSC2571109A の非結合型分率は同様であることが示された（Study Report [redacted]-GR031-P0）。MSC2571109A 50 mg/kg の 1 日 1 回投与では、KP-4 膵癌細胞株異種移植モデルでの抗腫瘍活性を示さなかった。これらのことから、1400 mg（1 日 1 回投与）までの臨床用量でのテポチニブ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考えられた。

3.2.1.4 排泄

健康被験者にトレーサーレベルの ^{14}C 標識テポチニブを静脈内投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、31.2 時間であった（表 17）。健康被験者にテポチニブ（TF1）500 mg を単回投与したときの $t_{1/2}$ の幾何平均値は、30.9 時間（幾何 CV%：15.3%）であった（MS200095-0044 試験、CTD 2.7.1、2.2.1 項参照）。テポチニブの $t_{1/2}$ は投与間隔より長いため、反復投与時の $t_{1/2}$ の算出は行わなかった。popPK 解析によるテポチニブの実効半減期は 32.1 時間であった（表 29）。

EMR200095-007 試験では、テポチニブ 500 mg（2.67 MBq の ^{14}C 標識テポチニブを添加したテポチニブ 498 mg）を単回投与した。^{14}C 標識用量の 91.9%（幾何平均値）範囲：87.1%～96.9%）が排泄物中に回収された（2.7 項）。総放射能の大部分（77.9%）は、糞中に排泄された。尿中排泄は、主要な排泄経路ではなく、総放射能の 13.6%が回収されたのみであった。糞中及び尿中に排泄された未変化体は、総放射能のそれぞれ 45%及び 7%［回収率（92%）で調整］であった（図 17）。

マスバランス試験のデータから、経口投与した用量の 30%が未変化体として体循環から糞中に排泄されると考えられる（図 17、Mass Balance Diagram Report [redacted]-DA0128-0）。

キラル代謝物である M506 の糞中への排泄は、総放射能の約 3%のみであった。M506 は、血漿中曝露量が未変化体と比較して高く、血漿中での主要代謝物と考えられたが、M506 への代謝が主要な代謝経路ではなかった。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。また、全身クリアランスに占める酸化代謝の寄与は 25%未満であった［MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について，薬生薬審発 0723 第 4 号（平成 30 年 7 月 23 日）; FDA Draft Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017］（2.7 項）。

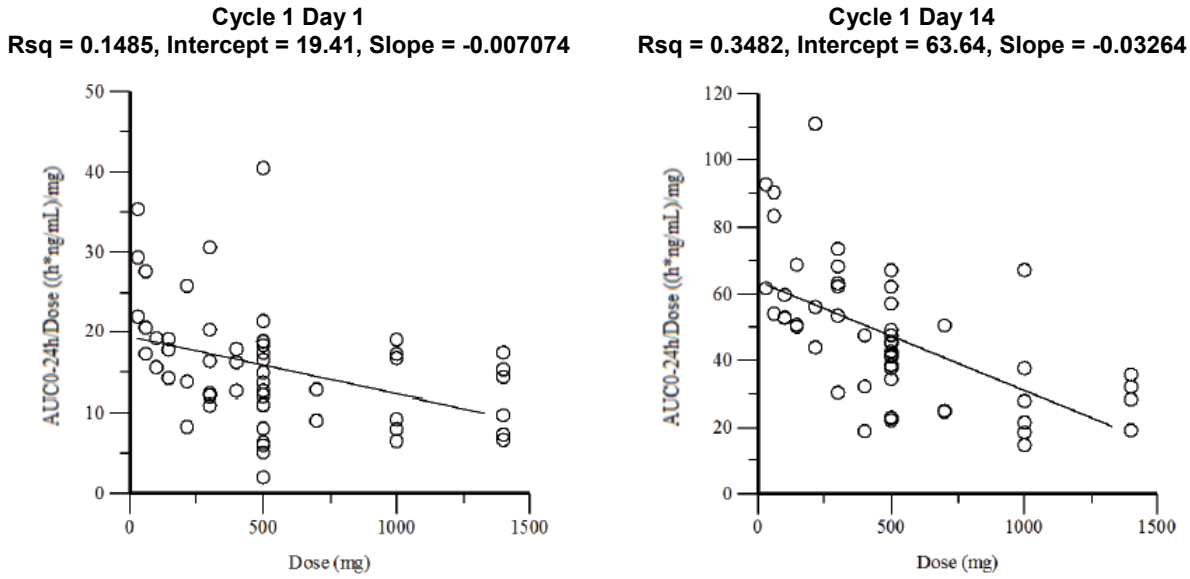
3.2.1.5 用量比例性及び投与期間に対する非依存性

錠剤製剤を投与したときのテポチニブの曝露量は、500 mg までの臨床用量の範囲では、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。

テポチニブの用量比例性の最初の評価は、進行固形癌患者に対するテポチニブ（CF2）の食後単回投与及び反復投与で行われた（EMR200095-001 試験、CSR）（図 19）。分散分析による用量比例性の

評価では、テポチニブ（CF2）300 mg を超える用量での曝露量の増加は用量比を下回ることが示された。

図 19 CF2 によるテポチニブ単回投与時（サイクル 1 の Day 1）及び反復投与時（サイクル 1 の Day 14）の用量で標準化した $AUC_{0\text{-}24h}$（EMR200095-001 試験）

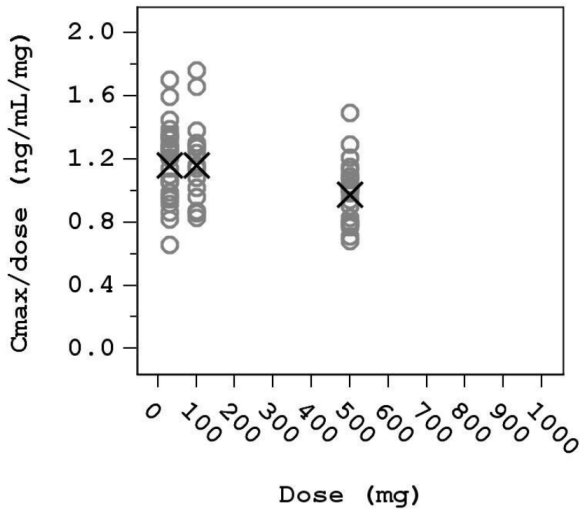


Source: Study EMR200095-001 CSR, Figure 15.4.1.18 and Figure 15.4.1.42.
CF2=capsule formulation 2, Rsq=square of the Pearson product-moment correlation coefficient.

複数の試験において、BA の改善を目的として開発された錠剤製剤（TF1）のテポチニブ 1000 mg までの用量範囲での PK データが得られている。これらの PK データは、500 mg までの臨床用量の範囲での曝露量が用量線形性であることを示した。

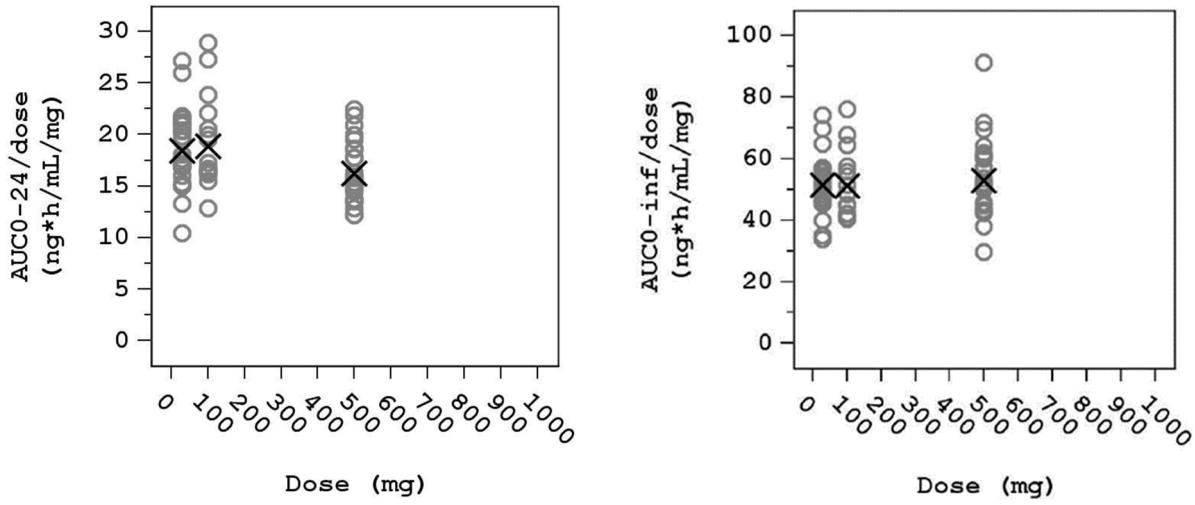
また、健康被験者を対象とした複数の試験での TF1 の食後（高脂肪／高カロリー朝食摂取後）の単回投与のデータは、30～500 mg の範囲の用量で標準化したテポチニブの C_{max} 及び AUC は一定であり、この用量範囲でのテポチニブの PK は用量に非依存的であることを示した（図 20 及び図 21）。

図 20 TF1 によるテポチニブ単回投与時の用量で標準化した C_{max}（EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験）



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 5.
TF1=Tablet Formulation 1.
Individual values and geometric means for C_{max}.

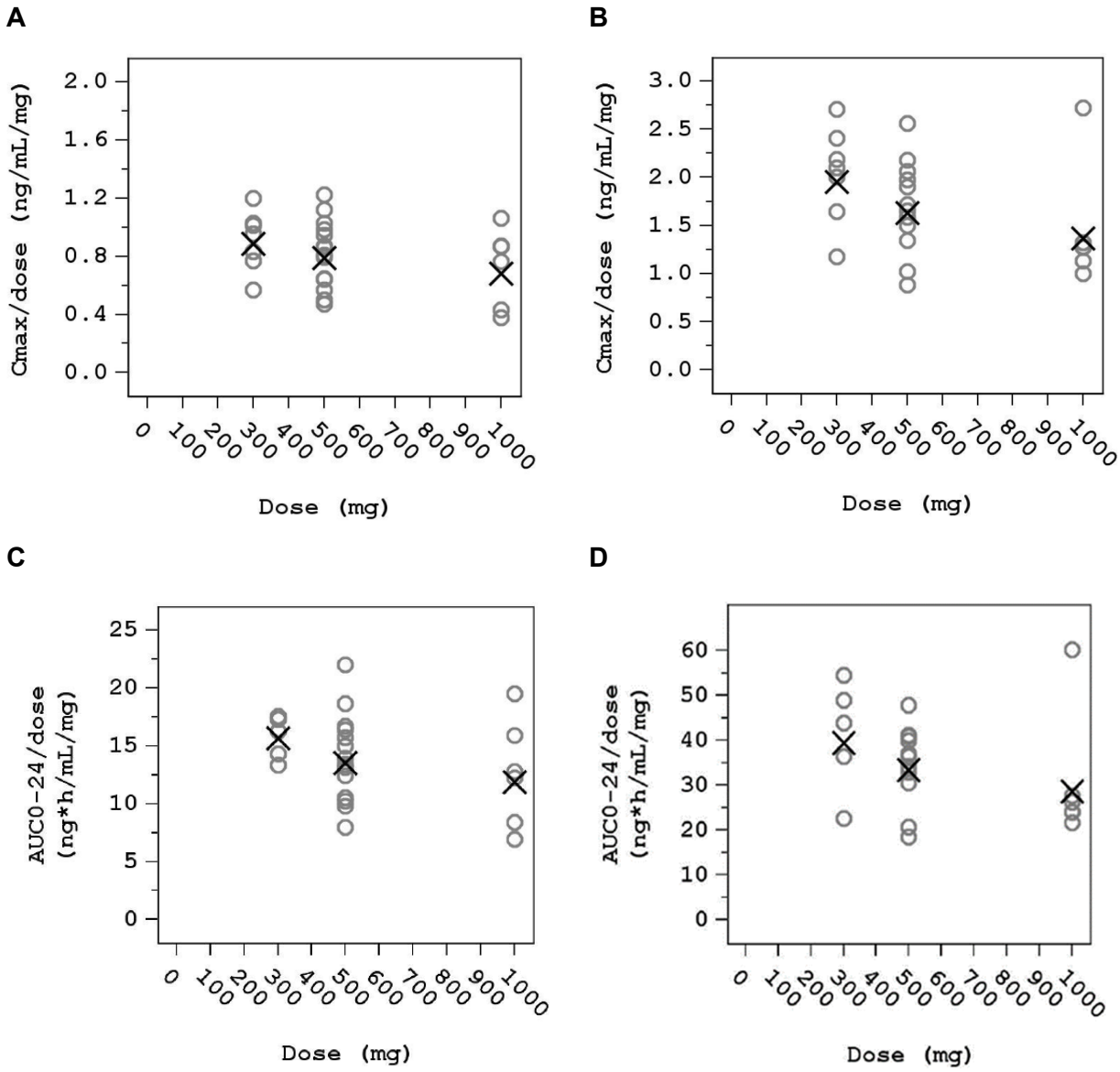
図 21 TF1 によるテポチニブ単回投与時の用量で標準化した AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$（EMR200095-002 試験、EMR200095-007 試験、MS200095-0012 試験）



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 6 and Figure 7.
TF1=Tablet Formulation 1.
Individual values and geometric means for AUC_{0-24} (A) and $AUC_{0-\infty}$ (B).

アジア人被験者にテポチニブを TF1 として朝食直後に投与した EMR200095-004 試験において、用量線形性を評価した。用量で標準化した C_{max} 及び AUC_{τ}の結果から、300～1000 mg の用量では、テポチニブの曝露量の増加は用量比を下回る傾向であることが示された（図 22）。また、日本人被験者に CF2 によりテポチニブ 215、300 及び 500 mg を朝食直後に反復投与した EMR200095-003 試験において、用量線形性を評価した。投与量の増加に伴い、CL/F は増加し、テポチニブの曝露量は、用量比を下回り増加する傾向を示した（表 8）。しかし、PK 結果が得られた被験者数（215 mg：3 名、300 mg：3 名、500 mg：5 名）が非常に少なく、この結果は決定的ではない。

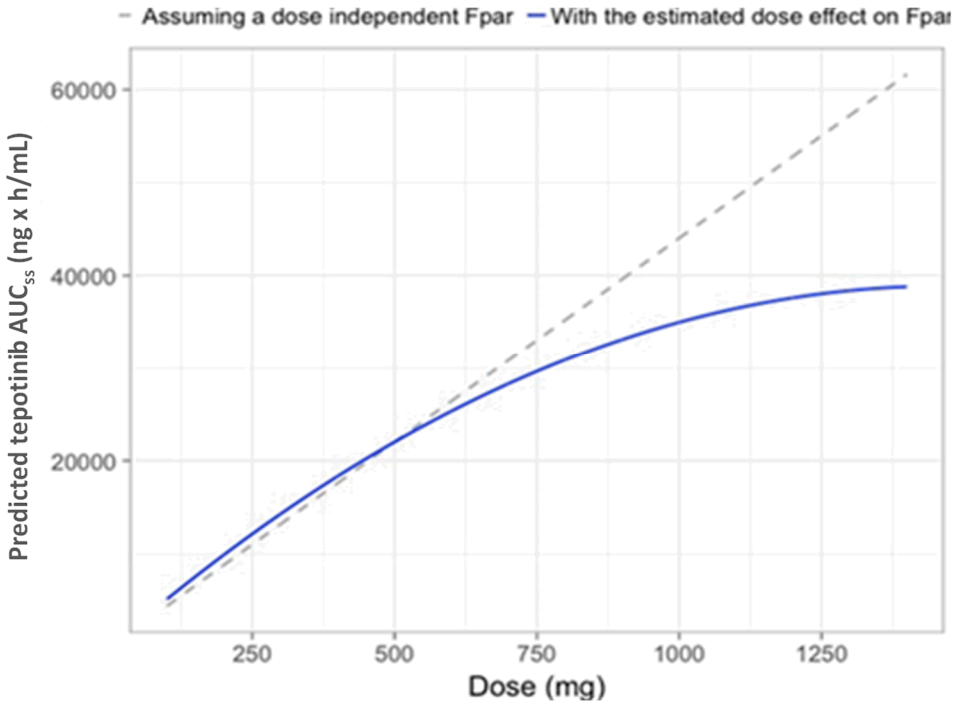
図 22 TF1 によるテポチニブ投与時のテポチニブの投与量ごとの用量で標準化した主な PK パラメータ（サイクル 1 の Day 1 及び Day 15）（EMR200095-004 試験）



Source: Integrated PK data analysis report, Figure 1, Figure 2, Figure 3 and Figure 4.
AUC_{0-24}/Dose=Area under the concentration-time curve from time 0 to 24 h after administration, divided by dose, C_{max}/Dose=maximum concentration divided by dose, PK=pharmacokinetic TF1=Tablet Formulation 1.
Individual values and geometric means for C_{max} on Day 1 (A), and Day 15 (B), and AUC_{0-24} on Day 1 (C) and Day 15 (D).

更に、popPK 解析ではその他の共変量とともに用量線形性の検討も行い、解析に含まれる用量範囲全体（30～1400 mg）において用量増加に対し用量比を下回る BA の変化をモデルに含めた（表 28）。popPK 解析から推定されるテポチニブの AUC_{ss} に対する用量の影響を図 23 に示す。この結果から、テポチニブ 500 mg までは用量線形性からの明らかな乖離がないことが示唆された。

図 23 テポチニブの AUC_{ss} の予測値と用量の関係



Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Figure 33.
AUC_{ss}=steady-state AUC, F_{par}=bioavailability of tepotinib.
The blue line represents the relationship between AUC_{ss} and dose according to the final tepotinib model while the grey dashed line displays the theoretical relationship between tepotinib AUC_{ss} and dose if there were no impact of dose on F_{par}.

以上、EMR200095-001 試験では、1400 mg までの用量範囲において、カプセル製剤（CF2）投与時の曝露量の用量線形性からの乖離が認められた。しかし、500 mg までの用量の錠剤製剤を用いた試験の結果では、臨床用量の範囲での曝露量は用量線形性であることが示された。

投与期間に対するテポチニブの PK の非依存性に関する直接的な検討は行っていないが、popPK 解析の goodness of fit プロットの評価では、投与期間に関する残差に傾向はみられず（Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Figure 19）、テポチニブのPK 特性は投与期間に関わらず一定であることが示された。

3.2.2 内因性要因

テポチニブの PK に対する潜在的な内因性要因（年齢、体重、性別、肝機能障害、腎機能障害、人種、日本人及び疾患状態）の影響を評価した。

テポチニブの PK に対する年齢、体重、性別及び疾患状態による臨床的に意味のある影響はみられなかった。また、日本人と非日本人被験者でのテポチニブの PK は同様であった。

軽度又は中等度の肝機能障害、あるいは軽度又は中等度の腎機能障害を有する患者での投与量の調整は不要と考えられる。なお、重度の肝機能障害又は重度の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。

3.2.2.1 年齢

これまでに得られた臨床データでは、高齢者に対する用量調整は不要と考えられる。

613 名（年齢18～89 歳）を含むpopPK 解析では、テポチニブの popPK モデルのパラメータに対する年齢の影響は認められなかった（Tepotinib pooled population PK report, [redacted]）。

3.2.2.2 体重

体重 35.5～136 kg の 613 名を含む popPK 解析では、テポチニブの中央コンパートメントの見かけの BA（F_{par}）に対する体重の影響が検出された。この影響はわずかであり、体重が 72.7 kg から 103 kg（体重分布の 95 パーセンタイル）までの体重が変化した場合の AUC_{ss} の低下は 18%と予測された（Tepotinib pooled population PK report, [redacted]）。体重による用量調整は不要と考えられる。

3.2.2.3 性別

613 名（男性439 名、女性174 名）を含むpopPK 解析では、テポチニブの popPK モデルのパラメータに対する性別の影響は認められなかった（Tepotinib pooled population PK report, [redacted]）。

3.2.2.4 肝機能障害

軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）肝機能障害を有する患者での用量調整は不要と考えられる。重度肝機能障害（Child-Pugh C）を有する患者でのテポチニブの PK 及び安全性の評価は行われていない。

胆汁排泄は、テポチニブの主要な消失経路の一つであるため（3.2.1.4 項）、軽度及び中等度肝機能障害を有する肝硬変患者を対象とした試験（MS200095-0028 試験）を実施し、肝機能が正常な被験者との比較を行った（表 1）。第 II/III 相試験では中等度及び重度肝機能障害を有する患者を除外したため、本試験では、重度肝機能障害を有する患者での評価は行わなかった。

本試験の試験デザイン及び PK 結果の要約は 2.9 項に示す。軽度肝機能障害（Child-Pugh A）を有する被験者でのテポチニブの曝露量は、健康被験者と同様であった。中等度肝機能障害（Child-Pugh A）を有する被験者でのテポチニブの曝露量は、健康被験者と比較して、わずかに低かった（AUC が 13%低下、C_{max} が 29%低下、幾何平均値の比の 90%信頼区間は 80%～125%の範囲外）。しかし、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者でのテポチニブの遊離型血漿中濃度の範囲は、健康被験者と同様であった。これらのことから、本試験で認められた肝機能障害による影響は、テポチニブの消失よりも分布の差によると考えられた。

一般的に、肝機能障害では肝臓での蛋白質合成が低下しているため、遊離型濃度の増加は予測できないことではない。健康被験者、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者での遊離型テポチニブ濃度は同様であったことから、軽度又は中等度肝機能障害を有する患者では、総テポチニブの曝露量が低下するものの有効性は減弱しないと考えられる。

Child-Pugh 分類に加えて、popPK 解析による米国国立がん研究所（NCI）の Organ dysfunction group（ODG）分類による肝機能障害の基準の検討を行った（3.1 項）。

肝機能障害患者での試験の結果と同様、popPK 解析の結果でも、NCI ODG 分類での肝機能障害又は肝硬変のグレードの増悪に伴い曝露量が低下し、肝機能障害による経口投与後のテポチニブの吸

収及び消失に対するわずかな影響が認められた。この曝露量の低下は、肝機能障害の各グレードを併合した全被験者、及び肝硬変の各グレードを併合した全被験者ともに 20%未満であった（Tepotinib pooled population PK report[redacted], Table 33）。

3.2.2.5 腎機能障害

投与された用量の 13.6%のみが腎排泄であり、尿中排泄は主要な消失経路ではないことが確認された（2.7 項）。軽度及び中等度腎機能障害［Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス（CrCL）：30～89 mL/min］を有する患者での投与量の調整は不要と考えられる。重度の腎機能障害又は末期腎不全の患者（CrCL < 30 mL/min）でのテポチニブの安全性及び PK の評価は行われていない。

^{14}C 標識テポチニブを用いたマスバランス試験（EMR200095-007 試験、2.7 項）では、尿中排泄された放射能は、総放射能の 13.6%のみであり、尿中排泄は主要な消失経路ではないことが確認された。このため、腎機能の低下は、臨床的に意味のある曝露量の変化を引き起こさないと考えられる（2.7 項）。

popPK 解析では、テポチニブの CL/F と推算糸球体濾過量（eGFR）との間に正の相関が認められ、軽度と中等度のボーダーラインの腎機能障害（eGFR ≤ 59 mL/min/1.73 m^3）を有する患者（Tepotinib pooled population PK report,[redacted], Table 33）では、eGFR が 99.8 mL/min/1.73 m^3 の被験者（Tepotinib pooled population PK report,[redacted], Table 8）と比較して、AUC_{ss} が 2%増加した。

早期の臨床試験（EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験、EMR200095-005 試験及び EMR200095-006）では、中等度及び重度腎機能障害（CrCL ≤ 60 mL/min）を有する患者を除外した。Pivotal な第 II 相試験［MS200095-0022 試験（VISION 試験）］では、中等度腎機能障害（CrCL ≥ 30 mL/min）を有する患者の組入れを可能とした。テポチニブの PK に対する腎機能障害の影響の可能性を検討する特別な臨床薬理試験は実施されていない。

3.2.2.6 民族的要因

ノンコンパートメント解析の結果に基づく曝露量及び用量線形性について、非日本人及び日本人集団の PK 特性を比較した。

EMR200095-003 試験では、日本人被験者でのテポチニブ（CF2：215、300 及び 500 mg）1 日 1 回反復投与時の PK プロファイルを評価した（2.3 項）。日本人被験者の定常状態での C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び CL_{ss}/F は、非日本人被験者の結果（EMR200095-001 試験、2.1 項）と同様であった（表 30）。

非日本人被験者に CF2 を投与したときと同様、日本人被験者での曝露量の平均値の増加は用量比をわずかに下回った（図 24）。

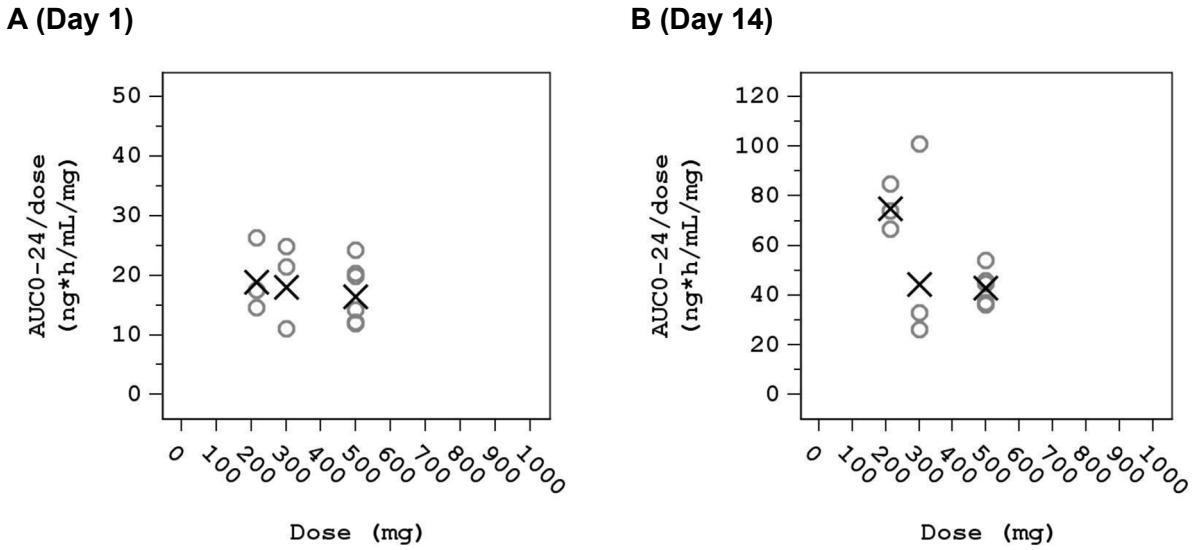
日本人及び非日本人被験者に[redacted]原薬のカプセル製剤を投与したときの、テポチニブの用量で標準化した曝露量パラメータ（C_{max}/dose 及び $AUC_{0\text{-}24h}$/dose）の結果は、Day 1 及び Day 14 の定常状態での曝露量の増加が用量比を下回ること、蓄積の程度が日本人と非日本人で同様であることを示した（図 25）。500 mg までの臨床用量の範囲で、用量に比例した曝露量の増加を示した錠剤製剤のデータ（3.2.1.5 項）は、日本人被験者では得られていない。

表 30 日本人被験者（EMR200095-003 試験）及び非日本人被験者（EMR200095-001 試験）に CF2 によりテポチニブを 1 日 1 回反復投与したときのテポチニブの曝露量（Day 14）の比較

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)				AUC_{0-t} (ng × h/mL)				CL_{ss}/F(L/h)				C_{av} (ng/mL)			
	N	Non-Japanese	N	Japanese	N	Non-Japanese	N	Japanese	N	Non-Japanese	N	Japanese	N	Non-Japanese	N	Japanese
215	3	697.2 (49.8)	3	808 (11.5)	3	13938.4 (50.9)	3	16089 (12.2)	3	15.4 (50.9)	3	13.4 (12.2)	3	580.77 (50.9)	3	672 (11.9)
300	3	741.6 (45.7)	3	610 (84.8)	3	15597.6 (50.0)	3	13313 (82.5)	3	19.12 (50.8)	3	22.5 (82.5)	3	649.8 (50.0)	3	555 (82.7)
500	17	943.1 (34.6)	5	997 (17.5)	17	20169.3 (33.5)	5	21509 (16.7)	17	24.74 (33.5)	5	23.2 (16.7)	17	840.39 (33.5)	5	899 (16.4)

Source: Study EMR200095-001 CSR, Table 15.4.1.5, and Study EMR200095-003 CSR, Table 15.4.1.7.
CF2=Capsule Formulation 2, CSR=clinical study report.
Note: Tepotinib 215 mg dose level for non-Japanese patients from EMR200095-001, Regimen 1. Data is provided as geometric mean and geometric CV%.

図 24 日本人被験者に CF2 によりテポチニブを単回投与及び反復投与したときの用量で標準化した AUC（EMR200095-003 試験）

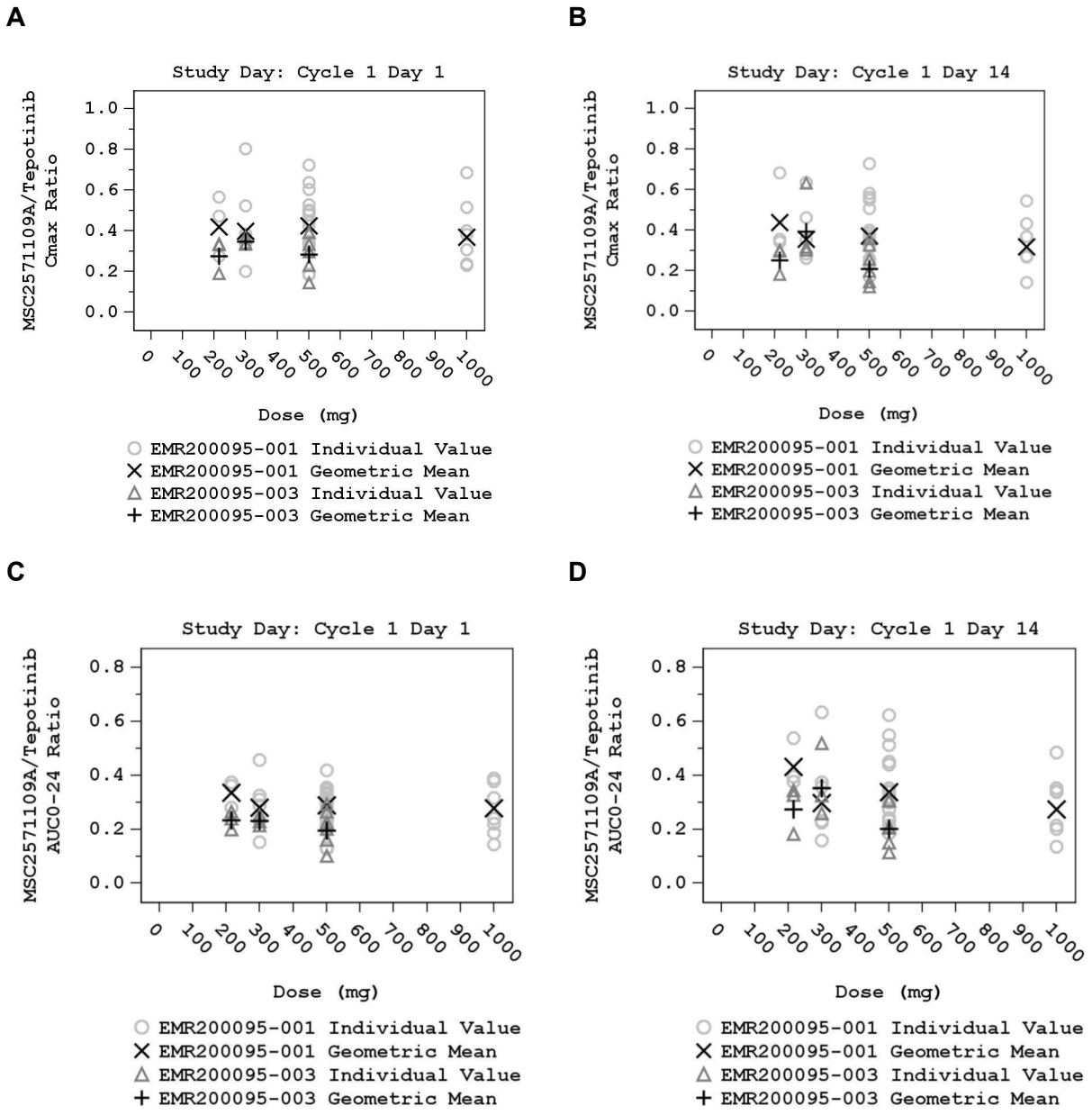


Source: Integrated PK data analysis report, Figure 10 and Figure 11.
AUC_{0-24}/dose =area under the curve from time 0 to 24 h after administration of tepotinib, divided by dose, CF2=Capsule Formulation 2; PK=pharmacokinetics
Individual values and geometric means for AUC_{0-24}/dose on Day 1 (A), and Day 14 (B).

日本人被験者と非日本人被験者での代謝の差の可能性を評価するため、両被験者集団でのテポチニブの単回投与時及び反復投与時の C_{max} 及び AUC の代謝物／未変化体の比の比較を行った（図 25）。

体循環中の主要代謝物（MSC2571109A）の曝露量の代謝物／未変化体の比は、EMR200095-001 試験（非日本人被験者）及び EMR200095-003 試験（日本人被験者）から得られた。日本人被験者と非日本人被験者での曝露量の代謝物／未変化体の比は同様であり、評価した用量範囲で一定であった（図 25）。

図 25 日本人被験者（EMR200095-003 試験）及び非日本人被験者（EMR200095-001 試験）での C_{max} 及び AUC の代謝物（MSC2571109A）／未変化体（テポチニブ）の比の比較

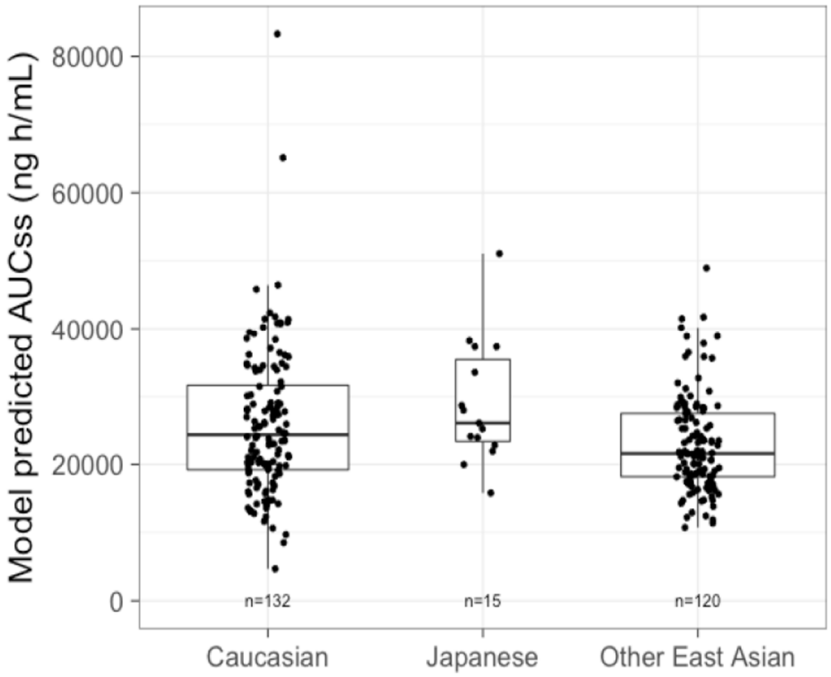


Source: Integrated PK data analysis report, Figure 29 and Figure 30.
AUC_{0-24}=area under the curve from time 0 to 24 after administration of tepotinib, C_{max}=maximum concentration.
Individual values and geometric means of the metabolite-to-parent ratios MSC2571109A/tepotinib for C_{max} on Day 1 (A) and Day 14 (B), and AUC_{0-24} on Day 1 (C) and Day 14 (D).

更に、テポチニブの PK に対する民族的要因の影響の受けやすさを評価するため、12 試験の 613 名（東アジア人 145 名及び日本人 28 名を含む）のデータを含めた popPK 解析において、人種を共変量

として評価した。この popPK 解析では、人種はテポチニブの曝露量に対する統計学的に有意な共変量として検出されなかった。また、モデルにより予測されたテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与の AUC_{ss} の箱ひげ図による比較では、白人、日本人及び他の東アジア人集団でのテポチニブの曝露量の分布がほぼ重なっていた（図 26）

図 26 解析データセットのテポチニブの popPK 最終モデルによる人種ごとのテポチニブの AUC_{ss} の分布



Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted], Figure 32.
PK=pharmacokinetics; TF1=Tablet Formulation 1; TF2=Tablet Formulation 2.
The predictions of AUC_{ss} are for Caucasian, Other East Asian and Japanese subjects in the tepotinib analysis data set receiving 500 mg tepotinib with the TF1 or TF2 formulation and having a standard breakfast. The horizontal line in the box indicates the median value, the box edges represent the 25th and 75th percentiles, and the whiskers extend from the box to the furthest data points still within a distance of 1.5 times the inter-quartile range from the box. Data points, which are jittered in the horizontal direction, show the individually predicted AUC_{ss} values. The numbers below boxes represent the number of individuals in each stratum.

3.2.2.7 疾患状態

613 名（健康被験者 175 名、固形癌患者 438 名）を含む popPK 解析では、結腸・直腸癌及び肝細胞癌のみ、テポチニブの CL/F に対する統計学的に有意な影響を示した（表 28）。

3.2.3 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。

3.2.3.1 製剤

TF3 は、市販製造用に製造能及び製造プロセスの頑健性を高めた、テポチニブの市販用製剤として開発された製剤である。MS200095-0044 試験では、食後条件下での TF2 に対する TF3 の生物学的同等性が検証された（CTD 2.7.1、2.2.1 項参照）。現在実施中の pivotal な第 II 相試験である MS200095-0022 試験（VISION 試験）では、TF2 が使用されているが、次回の治験実施計画書の改訂で TF3 に切り替える予定である。

製剤変更及び含量の違いによる影響の検討結果は、CTD 2.7.1、3.3.1 項を参照のこと。

3.2.3.2 被相互作用薬としてのテポチニブの薬物相互作用

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（2.7 項）。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。

テポチニブは P-gp の基質である。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（3.2.3.2.1 項）。

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（3.2.3.2.2 項）。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、臨床的に意味はないと考えられる（表 28）。

3.2.3.2.1 P-gp 阻害薬又は誘導薬との相互作用

In vitro では、テポチニブは中等度の受動的な膜透過性を有すること、P-gp の基質であることが示されている。腸管の頂端膜に発現した P-gp は、経口薬の吸収を制限すると考えられるが、算出されたテポチニブの吸収率は 85%であり（3.2.1.1 項）、P-gp はテポチニブの BA に顕著な影響を及ぼさないことが示唆された。

ヒトマスバランス試験（EMR200095-007 試験）の Part A では、経口投与した ^{14}C 標識用量のテポチニブの 92%が排泄物中に回収された（2.7 項）。放射能は、主に糞中に排出（回収された総放射能の 77.9%）された。尿中排泄（回収された総放射能の 13.6%）は主要な排泄経路ではないことが確認された。回収率（92%）で調整した糞中及び尿中の回収率は、それぞれ 85%及び 15%であった（図 17）。排泄物中の主な放射能成分は未変化体（テポチニブ）であり、糞中及び尿中での未変化体は総放射能のそれぞれ 45%及び 7%（回収率で調整）であった。糞中での未変化体又は代謝物の回収率は比較的高く、能動的な排出トランスポーターを介した輸送経路の関与が示唆された。P-gp がこれらの排出

に関与する可能性はあるが、P-gp 阻害薬との併用での相互作用により、臨床的に意味のある程度までテポチニブの曝露量が変化することはないと考えられる。この考察を以下に示す。

P-gp を介した胆汁排泄が最大でテポチニブの総クリアランスの 30%を占めると仮定し(3.2.1.4 項)、この排泄経路が完全に阻害されたときの AUC の増加を、投与された用量でのクリアランスは AUC と反比例することに基づいて算出した。クリアランスの 30%低下（0.7 倍）により、AUC は 1.43 倍（43%）増加すると考えられた。この潜在的な影響については、ヒトでの全般的に良好な安全性プロファイルを考慮する必要がある。テポチニブの忍容性は良好であり、EMR200095-001 試験（FIM 試験）では、曝露量が臨床用量のほぼ 2 倍となる最大用量の 1400 mg でも最大耐量に達しなかった（図 23)。このため、テポチニブの曝露量に対する P-gp 阻害薬の潜在的な影響は、臨床的に問題ではないと考えられる。

強力な P-gp の誘導は、テポチニブの曝露量を低下させる可能性があると考えられる。このため、現在の治験実施計画書では、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の P-gp の誘導が知られている薬剤の併用を禁止している。

3.2.3.2.2 胃内 pH を変化させる薬剤

胃内 pH を変化させる薬剤による、食後投与のテポチニブの PK に対する影響はないと考えられる。

テポチニブは pH に依存した溶解性を示す（低い水への溶解度、pH 及び塩化物濃度依存性の溶解度、CTD 3.2.S.3.1 参照)。このため、健康被験者 12 名を対象とした無作為化、単回投与、3 期クロスオーバー試験（MS200095-0039 試験）により、テポチニブ（TF2）500 mg の BA に対するプロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール影響を評価した（2.12 項)。

MS200095-0039 試験の Treatment A では、標準的なコンチネンタルブレックファスト摂取開始 30 分後にテポチニブ（TF2）500 mg を単回投与した。Treatment B では、Day 1 から Day 4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回空腹時投与し、Day 5 にオメプラゾール 40 mg とテポチニブ 500 mg を空腹時投与した。Treatment C では、Day 1 から Day 4 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回空腹時投与した。Day 5 には、テポチニブの予定される投与レジメン（朝食後投与）を反映し、オメプラゾール 40 mg を空腹時投与し、テポチニブ 500 mg を食後投与（朝食摂取開始 30 分後）した。

本試験の結果、オメプラゾールの併用は、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いことを示した。一方、オメプラゾール併用下でのテポチニブの曝露量は、空腹時投与時と比較して、食後投与時の方が増加した（AUC が約 1.5 倍、C_{max} が約 2 倍)。

3.2.3.3 相互作用薬としてのテポチニブの薬物相互作用

薬物代謝酵素（CYP 及び UGT）及びトランスポーター（P-gp、BCRP、OCT1/2、MATE1/2）を介した相互作用に関するテポチニブ及びヒト体循環中の主要代謝物（MSC2571109A）の相互作用薬としての可能性を広範に検討した。

- 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 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。

- UGT1A1/9 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。
- テポチニブは P-gp を阻害する。臨床試験では、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2 による輸送が知られている治療域の狭い薬剤の併用は注意することとした。
- テポチニブ（及び代謝物）は、OCT1/2 及び MATE1/2 を介した腎排泄の阻害により、ヒトでは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。

3.2.3.3.1 薬物代謝酵素に関する薬物相互作用の可能性

3.2.3.3.1.1 チトクロム P450（CYP）

ヒト肝ミクロソームにおいて、テポチニブは、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 を介したプローブ基質の反応を阻害定数（Ki）11 μM（5418 ng/mL）以上で阻害した。また、主要代謝物（MSC2571109A）は、in vitro で CYP2C9 を Ki=4.4 μM で直接阻害し、検討した最高濃度（15 μM）で CYP3A4/5 の mechanism based inhibition が認められた。初代培養肝細胞では、テポチニブによる CYP1A1/2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の臨床的に意味のある酵素活性の誘導は認められなかった。しかし、他の試験では、テポチニブ及び MSC2571109A によるそれぞれ最大 7 倍及び 23 倍の CYP3A4 の mRNA レベルの増加が濃度依存的に認められた。メカニズムに基づく静的モデルでは、CYP3A4 に関してのみ、理論的な臨床的な薬物相互作用の理論的な潜在的リスクが確認された（CTD 2.6.4、7.1.1 項参照）。

代表的な CYP3A4 基質であるミダゾラムを用い、健康被験者 12 名を対象とした薬物相互作用試験を実施し、CYP3A4 活性に対するテポチニブ及び間接的な代謝物（MSC2571109A）の相互作用薬として可能性を臨床的に評価した（MS200095-0030 試験、2.10 項）。本試験の結果から、テポチニブはミダゾラムの PK に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。

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を示した本試験の結果は、CYP3A4 が代謝に関与する経口避妊薬にも外挿可能であり、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。

3.2.3.3.1.2 UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）

テポチニブ及び主要代謝物（MSC2571109A）は、in vitro 試験において、各種の UGT アイソフォームを阻害した。しかし、臨床曝露量を考慮した場合、UGT1A1/9 及び UGT2B17 に対する臨床的な相互作用のリスクはないと考えられ、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 2.6.4、7.1.2 項参照）。

ヒト肝ミクロソームにおいて、テポチニブは、UGT1A9 及び UGT2B17 活性を阻害した（IC_{50}：それぞれ 3.8 及び 6.1 μM）。一方、検討した最高濃度（15 μM）での UGT1A1（27%まで）、UGT1A3（22%まで）、UGT1A4（23%まで）、UGT1A6（0%）、UGT2B7（4.8%まで）及び UGT2B15（23%まで）活性の直接阻害は 50%未満であった。

ヒト肝ミクロソームにおいて、主要代謝物（MSC2571109A）は、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9、UGT2B15 及び UGT2B17 活性を直接阻害した（IC_{50}：それぞれ 1.1、5.8、6.2、3.6、9.6 及び 2.2 μM）。一方、検討した最高濃度（15 μM）での UGT1A6 及び UGT2B7 活性の直接阻害はそれぞれ 0%及び最大 16%で、いずれも 50%未満であった。

3.2.3.3.2 薬物トランスポーターに関する薬物相互作用の可能性

In vitro において、P-gp、BCRP、OCT1、MATE1 及び MATE2 に対するテポチニブの影響を介した臨床的に問題となる薬物相互作用のリスクの可能性が確認された。また、in vitro において、OATPB1、OCT1 及び MATE2 に対する主要代謝物（MSC2571109A）の影響を介した臨床的な薬物相互作用のリスクの可能性が確認された。

テポチニブ及び主要代謝物（MSC2571109A）は、in vivo での影響の可能性がある複数のトランスポーターを in vitro で阻害した（CTD 2.6.4、7.1.3 項参照）。

In vitro で実施したトランスポーター試験では、データの信頼性を高めるために陰性及び陽性対照を含めた。これらの試験での阻害の程度は、テポチニブ又は MSC2571109A の存在下及び非存在下での Caco-2/TC7 細胞（P-gp 及び BCRP）又はトランスフェクトした HEK293 細胞（他のすべてのトランスポーター）による ^{3}H 又は ^{14}C 標識したプローブ基質の輸送又は取込みの定量により評価し、結果を IC_{50} として示した。臨床的な薬物相互作用のリスクの可能性を検討し、in vivo での薬物相互作用試験の要否を決定するため、臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg 投与時のヒトでの未変化体及び代謝物（MSC2571109A）の定常状態での平均曝露量を考慮し、被験薬の最高薬物濃度（[I]）と IC_{50} の比（[I]/IC_{50}）及び／又は被験薬の存在下と非存在下での基質の固有クリアランス値の比（R 値）を算出した。

In vitro でのテポチニブ及び MSC2571109A の臨床的な薬物相互作用の可能性が示唆されるトランスポーター阻害試験の結果の要約をそれぞれ表 31 及び表 32 に示す。

表 31 In vitro でのテポチニブの薬物トランスポーターの阻害試験の結果と臨床的な薬物相互作用の可能性

Transporter (study report)	Mean IC_{50} (μM)	[I]/IC_{50}	EMA criteria In vivo DDI study not needed if [I]/IC_{50}	PMDA/FDA criteria In vivo DDI study not needed if [I]/IC_{50}	Assessment (potential risk for clinical DDI)
P-gp (DMPK 57-[redacted])	0.41	9902 (int.)	< 5 (int.)	< 10 (intestinal)	Yes
		0.39 (syst.)	< 0.01 (syst.)	NA	Yes
BCRP (DMPK 55-[redacted])	1.9	2137 (int.)	< 5 (int.)	< 10 (intestinal)	Yes
		0.084 (syst.)	< 0.01 (syst.)	NA	Yes
OCT1 (DMPK 24-[redacted])	2.3	0.085	< 0.02	NA	Yes
OATP1B1 (PCT-114-[redacted])	177	0.001	< 0.02	< 0.05	No
OATP1B3 (PCT-114-[redacted])	35	0.006	< 0.02	< 0.05	No
OAT1 (PCT-114-[redacted])	271	0.001	< 0.01	< 0.05	No
OAT3 (PCT-114-[redacted])	> 300	< 0.001	< 0.01	< 0.05	No
BSEP (XS-0165)	> 12.8	< 0.013	< 0.01	NA	Remote[a]
OCT2 (PCT-063-[redacted])	67	0.002	< 0.01	< 0.05	No
MATE1 (PCT-064-[redacted])	3.6	0.044	< 0.01	< 0.01	Yes
MATE2 (PCT-064-[redacted])	1.1	0.15	< 0.01	< 0.01	Yes

Source: Study Reports [redacted]-DA0624-0; XS-0165; DMPK 57-[redacted]; DMPK 55-[redacted]; DMPK 24-[redacted]; PCT-114-[redacted]; and PCT-063-[redacted]).
BCRP=Breast cancer resistance protein, BSEP=Bile salt export pump, DDI=Drug-drug interaction, DMPK=drug metabolism and pharmacokinetics, [I]=drug concentration, EMA=European Medicines Agency, FDA=United States Food Drug Administration, IC_{50}=Half maximal inhibitory concentration, int=intestinal, syst=systemic, MATE=multidrug and toxin extrusion, NA=Not applicable, OAT=organic anion transporter, OATP=Organic anion-transporting polypeptide, OCT=organic cation transporter, P-gp=P-glycoprotein, PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
a $I/IC_{50} < 0.013$ does not formally prove that I/IC50 < 0.01. However, since there was no impact observed of 12.8 μM tepotinib (Study Report XS-0165), $IC_{50} > 16$ μM (just 3.2 μM higher) was assumed and thus [I]/IC50 < 0.01 is highly likely (Study Report [redacted]-DA0624-0).

表 32 In vitro での MSC2571109A の薬物トランスポーターの阻害試験の結果と臨床的な薬物相互作用の可能性

Transporter (study report)	Mean IC_{50} (μM)	[I]/IC_{50}	EMA criteria In vivo DDI study not needed if [I]/IC_{50}	PMDA/FDA criteria In vivo DDI study not needed if [I]/IC_{50}	Assessment (potential risk for clinical DDI)
OATP1B1 ([redacted]-GR045-P0)	0.79	0.03	< 0.02	< 0.05	Yes/No[a]
OATP1B3 ([redacted]-GR045-P0)	> 5.0	< 0.005	< 0.02	< 0.05	No
OCT1 ([redacted]-GR045-P0)	0.60	0.041	< 0.02	NA	Yes
OCT2 ([redacted]-GR046-P0)	0.04	0.6	< 0.01	< 0.05	Yes
OAT1 ([redacted] GR046 P0)	> 5.0	< 0.005	< 0.01	< 0.05	No
OAT3 ([redacted]-GR046-P0)	3.3	0.007	< 0.01	< 0.05	No
MATE1 (PCT-064-[redacted])	≥ 4.1	< 0.006	< 0.01	< 0.01	No
MATE2 (PCT-064-[redacted])	0.36	0.068	< 0.01	< 0.01	Yes

Source: Study Reports [redacted]-DA0624-0; [redacted]-GR045-P0; [redacted]-GR046-P0; and PCT-064-[redacted].
[I]=Drug concentration, EMA=European Medicines Agency, FDA=United States Federal Drug Administration, IC_{50}=Half maximal inhibitory concentration, MATE=multidrug and toxin extrusion, OAT=organic anion transporter, OATP=Organic anion-transporting polypeptide, OCT=organic cation transporter, PMDA=Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
a Potential for clinical DDI risk could be excluded based on MHLW and FDA criteria, but not based on the stricter EMA criterion.

3.2.3.3.2.1 排出トランスポーター（P-gp 及び BCRP）

In vitro 試験において、テポチニブは排出トランスポーターである P-gp（見かけの IC_{50}：0.41 μM）及び BCRP（見かけの IC_{50}：1.9 μM）を阻害した。臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg 投与時の曝露量から算出した[I]/IC_{50} は、これらの排出トランスポーターを介した臨床的に問題となる腸管及び全身での相互作用のリスクの可能性を示唆するガイドラインのカットオフ値を超えていた［MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について、薬生薬審発 0723 第 4 号（平成 30 年 7 月 23 日）; FDA Draft Guidance for Industry: Clinical Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Clinical Implications. October 2017］。

P-gp の典型基質であるダビガトランエテキシラートを用い、健康被験者を対象とした薬物相互作用試験を実施し、P-gp に対するテポチニブ及び主要代謝物（MSC2571109A）の相互作用薬として可能性を評価した（MS200095-0032 試験、2.11 項）。OATP1B1/3 に対する MSC2571109A の薬物相互作

用のリスクを排除することができないため（3.2.3.3.2.2 項）、OATP1B の基質でもあるフェキソフェナジンではなく、ダビガトランエテキシラートをプローブ基質として選択した。

テポチニブ反復投与（500 mg を 1 日 1 回 8 日間投与）は、P-gp の典型基質であるダビガトランエテキシラートの PK に対して弱い影響を示し、ダビガトランの AUC が約 50%増加、C_{max} が約 40%増加した（2.11 項）。CYP3A4 阻害薬の非併用下では、この影響は臨床的に問題となる相互作用ではないと考えられたが、併用された治療域の狭い P-gp による輸送を受ける薬剤（ジゴキシンなど）の臨床的な作用については、注意深いモニターが必要である。

BCRP は P-gp と共発現していることが多く、P-gp の基質及び阻害薬との顕著な重複がみられる。チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブは BCRP の基質であり、かつ P-gp 及び BCRP の両方の阻害薬である。癌患者を対象とした試験で、BCRP によるゲフィチニブの曝露量の影響が示され、発現レベルの低下及び基質特異性の変化を引き起こす BCRP の遺伝子変異は、ゲフィチニブの曝露量の有意な増加に関与した（Li, 2007）。NSCLC 患者を対象とした試験（EMR200095-006 試験）では、ゲフィチニブとテポチニブの併用投与を行った。この試験でのゲフィチニブの曝露量は、公表されている曝露量（Horak, 2011）と同様であり、テポチニブ 300 mg と 500 mg 投与群のゲフィチニブの曝露量に意味のある差は認められなかった（2.6 項）。この結果から、テポチニブによる BCRP に対する強力な影響はないと考えられた。

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。

3.2.3.3.2.2 OATP1B1/3

薬物相互作用ガイドライン［MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」について、薬生薬審発 0723 第 4 号（平成 30 年 7 月 23 日）］に記載されたメカニズムに基づく静的薬物速度論モデルによる検討では、テポチニブ又は MSC2571109A による OATP1B1/3 に対する臨床的な薬物相互作用の可能性はないと予想される。しかし、関連する欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（EMA, Guideline on the investigation of drug interactions, June 2012）に基づいた場合、MSC2571109A による OATP1B1 に対する臨床的な薬物相互作用の可能性は排除できない。

OATP トランスポーターの阻害が関係する複数の in vivo での薬物相互作用（特にロスバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチンや他のスタチン系薬剤などの HMG-CoA 還元酵素阻害薬）が公表文献で報告されている。これらの薬剤の全身曝露量は、シクロスポリンやリファンピシンなどの相互作用薬として知られている薬剤との併用投与により明らかに増加した。

テポチニブの完了した試験及び現在実施中の試験では、スタチン系薬剤の併用投与は禁止されていない。EMR200095-001 試験（FIM 試験）では、149 名中 35 名がスタチン系薬剤を併用していた。しかし、スタチン系薬剤の使用に関連した安全性上の徴候は認められなかったことから、テポチニブは、臨床的に問題となる程度まで OATP トランスポーターを阻害しないと結論付けることができる。

3.2.3.3.2.3 OCT1/2 及び MATE1/2

テポチニブによる腎取込みトランスポーターである OCT2 の in vitro での阻害試験の結果は、in vivo でのリスクがないことを示したが、臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg での主要代謝物（MSC2571109A）の $[I]/IC_{50}$ は 0.002 であり、臨床的に問題となる薬物相互作用を示す閾値を上回っ

た。同様に、テポチニブ及び MSC2571109A による OCT1 及び MATE2 の阻害、並びにテポチニブによる MATE1 の阻害に関する臨床的リスクが確認された（CTD 2.6.4、7.1.3 項参照）。

ワシントン大学の Metabolism and Transport Drug Interaction Database（DIDB）によれば、OCT2 の基質（主にメトホルミン）を用いた少数の薬物相互作用試験でのみ、被相互作用薬の AUC に 20%を超える変化が認められた。また、DIDB の検索では、OCT1、MATE1 及び／又は MATE2 の阻害による 20%を超える in vivo での相互作用に関するエビデンスは極めて限られている。実際、テノホビル、アテセガトラン及びグリコピロニウムを除き、すべてメトホルミンを被相互作用薬とした臨床での相互作用の報告であり、取込みトランスポーター（OCT）及び排出トランスポーター（MATE）の基質としてのメトホルミンの特性が明らかにされている。得られた in vitro 阻害データ及び関連する臨床的なリスク評価では、テポチニブ（及び代謝物）は OCT 及び 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。これらのことから、メトホルミンとの薬物相互作用は排除できない。OCT2 及び MATE の代表的なプローブ薬の一つであるメトホルミンを除き、臨床薬物相互作用試験の実施が必要と考えられる OCT1/2 及び／又は MATE1/2 の阻害による安全性又は毒性の徴候を伴う in vivo での薬物相互作用については述べられていない。

3.3 薬力学

固形癌組織試料中のテポチニブによる MET リン酸化の阻害を評価した（3.4.1 項）。

3.4 曝露量－反応解析

臨床推奨用量（テポチニブ 500 mg 1 日 1 回）の設定を支持するため、EMR200095-001 試験のデータに基づくトランスレーショナルモデリングにより、ヒト固形癌での PK－標的（MET リン酸化）阻害関係を構築した（3.5 項）。

また、曝露量と有効性指標（OR、DOR 及び PFS）の関係（3.4.2 項）、及び曝露量と安全性指標（初回の末梢性浮腫のイベント発現までの期間、末梢性浮腫の重症度、アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び QTc 延長）］の関係（3.4.3 項）を評価する曝露量－反応解析を実施した。

曝露量－反応解析の主な結果を以下に示す。

PK－標的（MET リン酸化）阻害関係

EMR200095-001 試験のデータに基づくトランスレーショナルモデリングによる定常状態での MET のリン酸化の阻害率（%）のシミュレーションでは、臨床推奨用量であるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与により、90%を超える固形腫瘍患者において、PD 閾値とした持続的な 95%を上回る MET リン酸化の阻害が達成できると予測された。

曝露量－OR 解析

MS200095-0022 試験（VISION 試験）（データカットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前に初回投与を行った被験者）のデータを用い、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（独立評価委員会評価及び担当医評価）によるテポチニブの曝露量－OR 関係を評価した。テポチニブの曝露量と奏効率（ORR）の間に明らかな関

係は認められなかった。popPK 解析で影響要因として特定された体重を除いて、曝露量の四分位群ごとに共変量はバランスよく分布していた。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、平坦な曝露量－OR 関係が示された。

曝露量－DOR 解析

MS200095-0022 試験（VISION 試験）で観測された曝露量の範囲内において、曝露量（$mAUC_{24h}$）と DOR との間に明らかな関係は認められなかった。

曝露量－PFS 解析

MS200095-0022 試験（VISION 試験）で観測された曝露量の範囲内において、曝露量（$mAUC_{24h}$）と PFS との間に明らかな関係は認められなかった。

曝露量－有害事象解析

テポチニブの単剤投与を行った全被験者の集積データによる曝露量－末梢性浮腫の解析では、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する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。テポチニブ 250 mg 1 日 1 回投与時の曝露量レベルでの、モデルから推定した 500 mg 1 日 1 回投与に対する相対ハザード比の中央値は 0.92（90%信頼区間：0.68～1.28、図 34）であった。年齢は末梢性浮腫の強力なリスク因子として特定された。対照データがないため、年齢によりベースハザード、又は治療効果に対する感受性のどちらが増大するかを判断することは困難である。本解析は探索的であり、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困難と考えられる。

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。

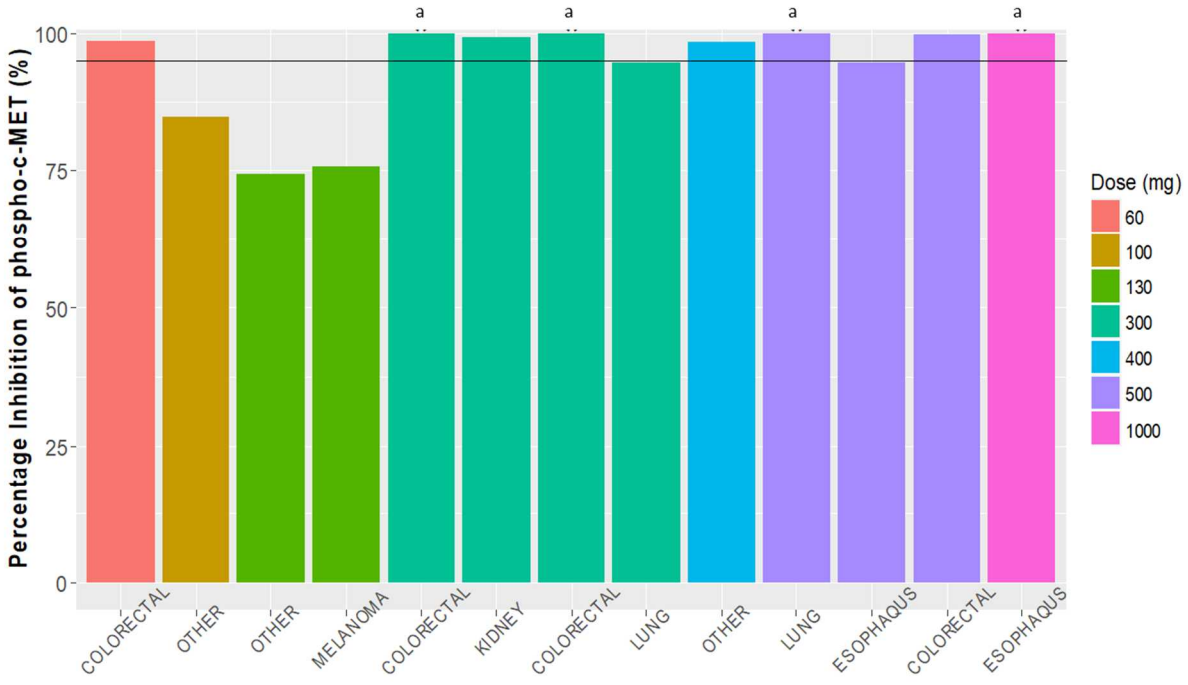
曝露量－QTc 解析

統合した曝露量－QTc 解析では、テポチニブ 30～1400 mg の用量範囲の 4 試験の心電図及び曝露量データを解析した。臨床推奨用量である 500 mg 及び最高用量の 1400 mg ともに、10 msec の閾値を超える QTc 延長作用は認められなかった。

3.4.1 曝露量－MET リン酸化阻害

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（CTD2.6.3、2.3 項参照）。テポチニブの proximal バイオマーカーである固形癌組織試料中の MET リン酸化の阻害は、EMR200095-001 試験の 13 名の被験者から採取した投与前及び投与期間中の paired tumor biopsy 試料中の MET 自己リン酸化（Y1234/Y1235）レベルの定量測定により評価した。モデルの用量範囲は 60～1000 mg（1 日 1 回投与）とした。13 名の MET 自己リン酸化の阻害率を図 27 に示す。

図 27 ヒト固形癌組織での MET リン酸化阻害率



Source: Tepotinib Study EMR200095-001 PK-PD Report Figure 3.
phospho-MET=phosphorylated-mesenchymal-epithelial transition.
The black horizontal line corresponds to the nonclinical PD threshold of 95% MET inhibition; * indicates patients being complete inhibitor of MET.

ヒト固形癌でのリン酸化 MET レベルの経時的推移は、KP-4 細胞株のマウス異種移植モデルの MET リン酸化阻害データから構造的に決定し、最大阻害効果（I_{max}）を導入した事前に構築したターンオーバーモデルを用いて評価した（CTD 2.6.2、2.3.4 項参照）。このモデルのターンオーバーパラメータであるリン酸化 MET 生成の 0 次速度定数及び消失の 1 次速度定数はマウスでの推定値と同様とした。一方、ヒトでの阻害効果のパラメータ（IC_{50}）は、利用可能なヒト腫瘍組織生検のデータを用いて推定した（表 33）。

表 33 MET リン酸化阻害モデルのパラメータ推定値

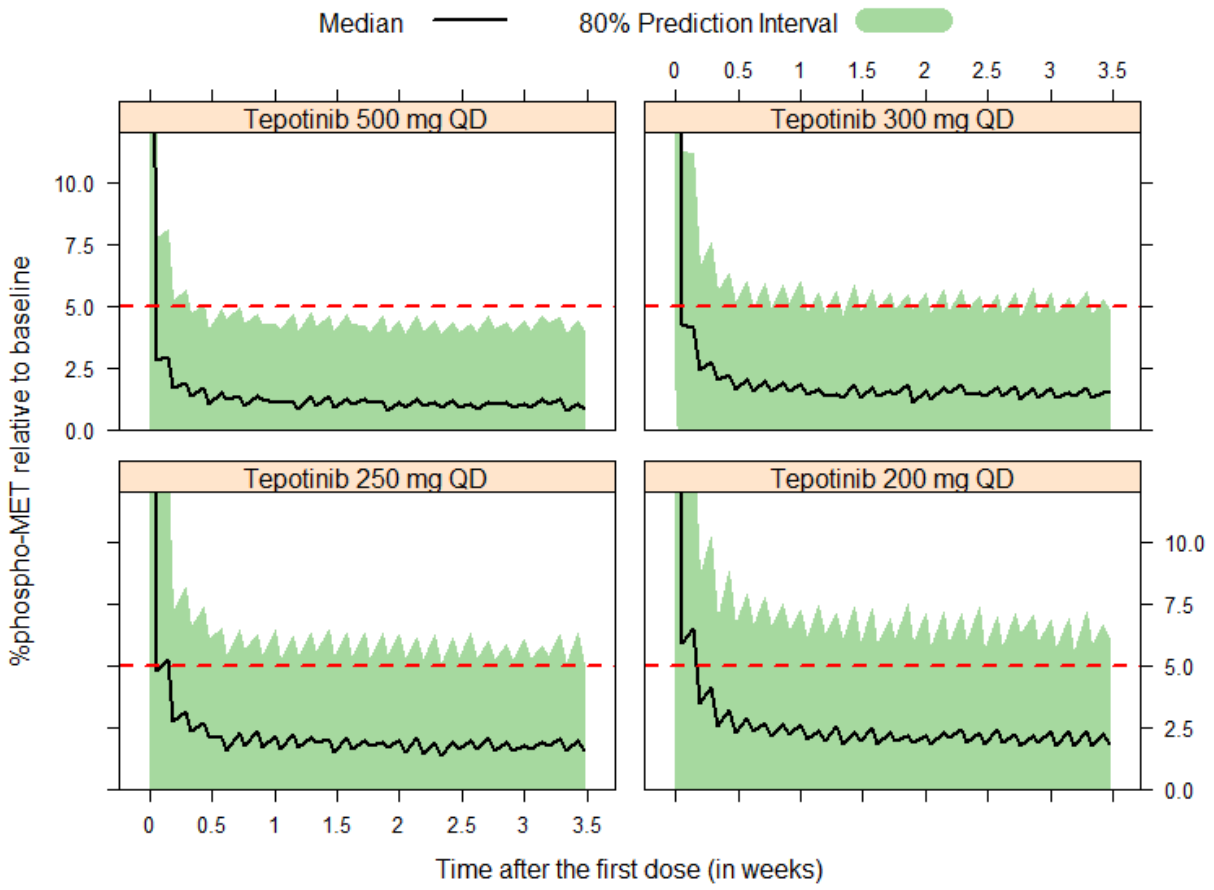
	Parameters	**Estimate**	**RSE (%)**
Human Tumors	K_{in}: zero-order rate constant of system build-up (h^{-1})	2.43 Fixed	–
	I_{max}: maximum of treatment inhibition effect	1 Fixed	–
	IC_{50}: drug concentration inducing half of the maximum inhibition effect (ng/mL)	9.43	37
	γ: Sigmoid exponent	0.984 Fixed	–
	Proportional residual error	0.773	28
	Additive residual error	2.11	30

Source: Tepotinib Study EMR200095-001 PK-PD Report, Table 4.
phospho-MET=phosphorylated-mesenchymal-epithelial transition, RSE=relative standard error.

このモデルによる母集団 PD（popPD）シミュレーションは、PK 及び PD 変動の推定値を含む popPK モデルからシミュレーションした薬物濃度により構築された完全阻害ターンオーバーI_{max} PD モデルを用いて実施した。モデル予測されたテポチニブ 250、300 及び 500 mg（1 日 1 回投与）の用量レベルでの MET のリン酸化阻害の結果を図 28 に示す

腫瘍組織での MET リン酸化の持続的なほぼ完全阻害（阻害率 95%以上）をテポチニブの PD 評価基準とした。シミュレーション結果は、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回食後投与により患者集団の 90%超が PD 評価基準を達成できることを示した（CTD 2.6.2、2.3 項参照）。テポチニブ 250 mg では、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る。

図 28 各種固形癌患者（肝硬変なし）の定常状態での MET のリン酸化阻害のシミュレーション結果



Source: Tepotinib Study-001 PK-PD Report, Figure 7.
MET=mesenchymal-epithelial transition factor; PD=pharmacodynamics; phospho-MET=phosphorylated-mesenchymal-epithelial transition factor.
Left to right and up to bottom panel: tepotinib 500 mg, 300 mg, 250 mg and 200 mg once daily, respectively. The solid black curve represents the time profile of population median prediction of percentage phospho-MET inhibition relative to baseline, and the green shaded area represents a simulation-based 10%–90% prediction interval for phospho-MET inhibition relative to baseline. The horizontal red dashed lines indicate the PD threshold of 95% phospho-MET inhibition.
End of cycle PD profiles were simulated to ensure steady state having been reached.

3.4.2 曝露量－有効性解析

曝露量－有効性解析では、MS200095-0022 試験（VISION 試験）のコホート A のデータを用いた（カットオフ日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。曝露量－有効性解析の目的は、popPK モデルによるテポチニブの曝露量と 3 種の有効性指標（OR、DOR 及びPFS）の関係を構築し、曝露量－有効性関係の変動の予測因子となる内因性及び外因性要因を評価することとした。OR は、独立評価委員会及び担当医

の評価に基づく、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）version 1.1 に従って判定及び確定した完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）とした。

曝露量－有効性解析に用いた曝露量の PK 指標は popPK モデル（3.1 項）を用いて生成した。曝露量－OR 関係の評価には、時間不変の曝露量指標である初回投与時の曝露量、すなわち初回投与時刻から 24 時間後までの Day 1 の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）を用いた。また、すべての有効性指標の曝露量－有効性解析に 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）を用いた。各 $mAUC_{24h}$ は有効性指標ごとに AUC の平均をとる期間が異なる。OR では、初回投与から OR 確定日又は投与終了日（又は投与中止日）のいずれか早い時点までの $mAUC_{24h}$ とした。PFS では、初回投与から増悪日又は投与終了日（又は投与中止日）のいずれか早い時点までの $mAUC_{24h}$ とした。DOR では、客観的奏効期間中の $mAUC_{24h}$ とした。

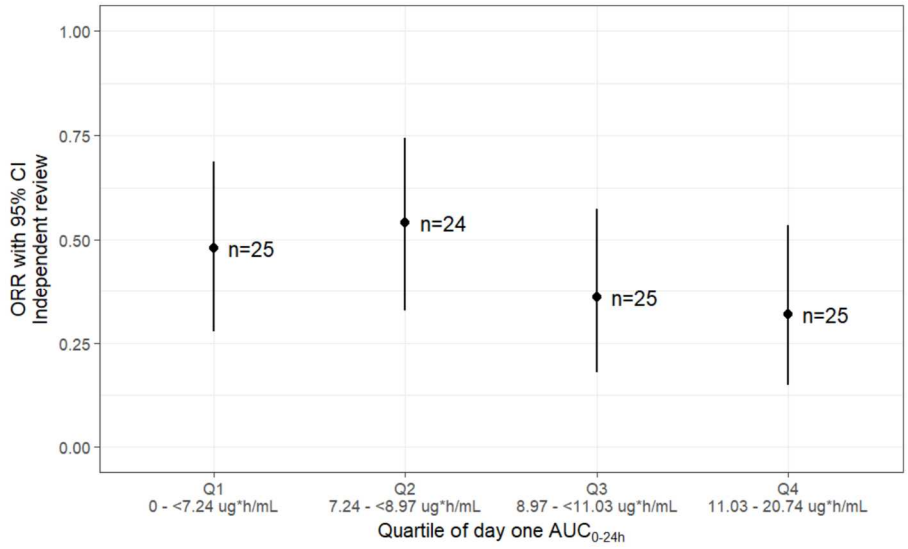
グラフィカルな解析全般の結果、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者にテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与したときに観測されたテポチニブの曝露量の範囲内において、OR、DOR 及び PSF に関する平坦な曝露量－有効性関係が示された。本項では曝露量－有効性解析の要約を示す。曝露量－有効性解析の方法及びすべての結果の詳細は、Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted] に示す。

3.4.2.1 曝露量－OR 解析の結果

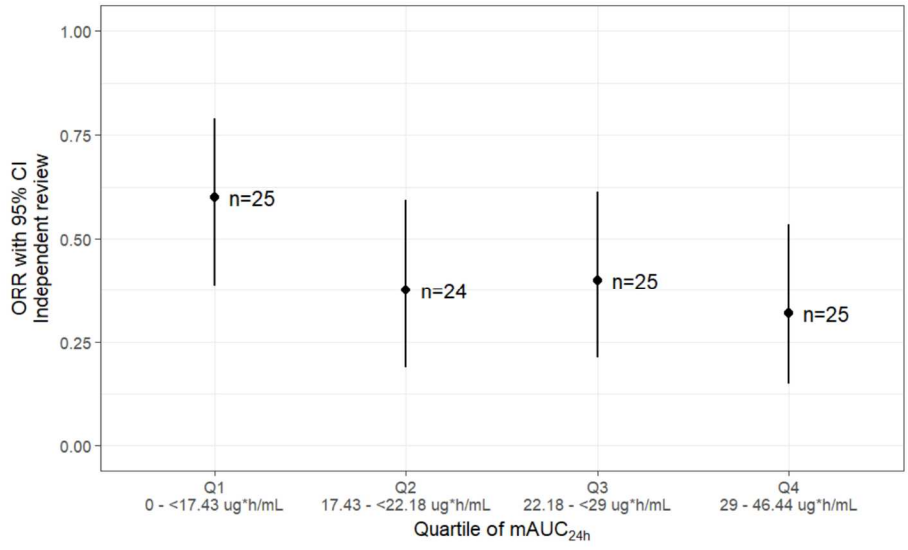
曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$ 又は $mAUC_{24h}$）の増加と独立評価委員会又は担当医の評価に基づく ORR の上昇との間に関係は認められなかった（図 29 及び図 30）。曝露量の四分位群ごとの ORR の 95%信頼区間は、ほぼ重複していた。

図 29 テポチニブの Day 1 の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）の四分位群ごとの奏効率（独立評価委員会評価）

A: $AUC_{0\text{-}24h}$



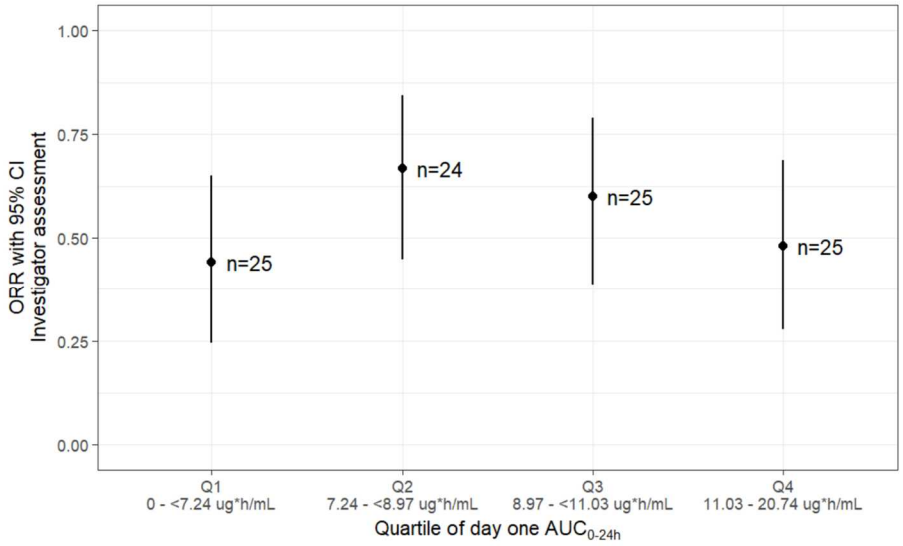
B: $mAUC_{24h}$



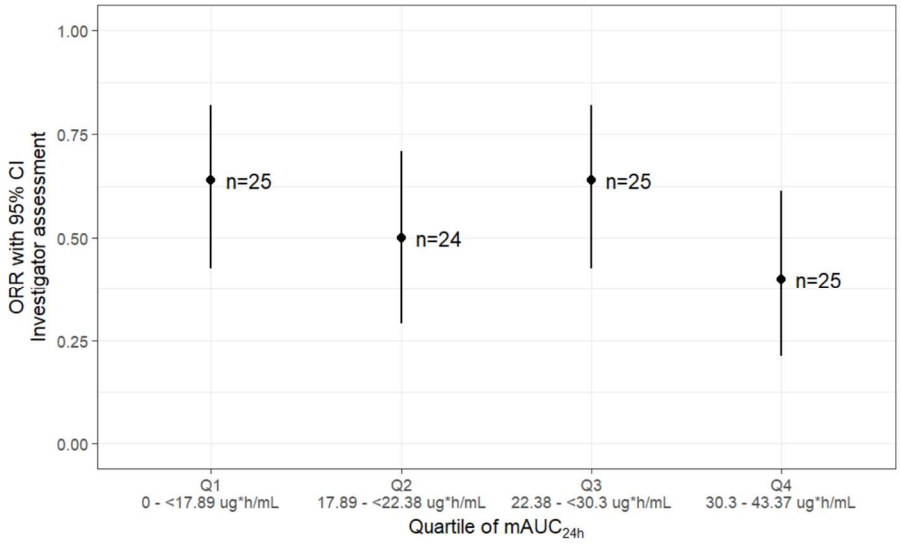
Source: Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted], Figure 5 (top) and Figure 6 (bottom).
CI=confidence interval, LBx=liquid biopsy, ORR=objective response rate, TBx=tissue biopsy.
Based on pooled data from patients positive for TBx and/or LBx. The lines represent the Clopper-Pearson 95% CI and the point is the observed ORR per quartile.

図 30 テポチニブの Day 1 の AUC（$AUC_{0\text{-}24h}$）及び 1 日あたりの平均 AUC（$mAUC_{24h}$）の四分位群ごとの奏効率（担当医評価）

A: $AUC_{0\text{-}24h}$



B: $mAUC_{24h}$



Source: Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted], Figure 9 (top) and Figure 10 (bottom).
CI=confidence interval, LBx=liquid biopsy, ORR=objective response rate, TBx=tissue biopsy.
Based on pooled data from patients positive for TBx and/or LBx. The lines represent the Clopper-Pearson 95% CI and the point is the observed ORR per quartile.

日本人と非日本人被験者のORRに明らかな差はみられなかった（Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted], Table 5）。

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、全体的に平坦な曝露量－OR関係が示された。このため、モデルに基づく解析は実施しなかった。

3.4.2.2 曝露量－DOR解析の結果

グラフィカルな解析の結果、$mAUC_{24h}$と独立評価委員会の評価（Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted] Figure 13 and Figure 14）又は担当医の評価（Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted] Figure 16 and Figure 17）に基づくDORとの関係を示すエビデンスは認められなかった。このため、モデルに基づく解析は実施しなかった。

3.4.2.3 曝露量－PFS解析の結果

グラフィカルな解析の結果、$mAUC_{24h}$と独立評価委員会の評価（Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted] Figure 19 and Figure 20）又は担当医の評価（Exposure - Efficacy Analysis Report, [redacted] Figure 22 and Figure 23）に基づくPFSとの関係を示すエビデンスは認められなかった。このため、モデルに基づく解析は実施しなかった。

3.4.3 曝露量－安全性解析

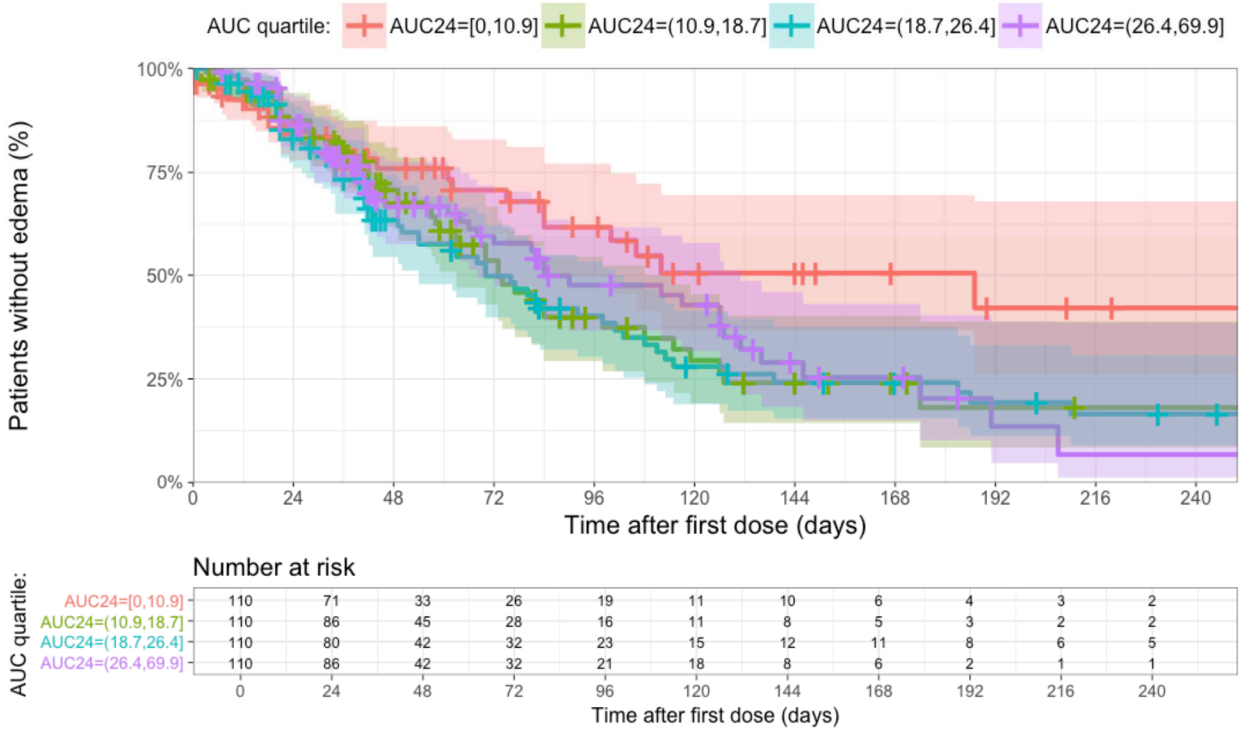
曝露量－安全性解析の目的は、popPKモデルによるテポチニブの曝露量［1日あたりのAUCの予測値（AUC_{24h}）］と固形癌患者での特定の安全性指標（末梢性浮腫、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、QTc延長）の間に関連性が構築できるか否かを探索することとした。これらの解析には、EMR200095-001試験、EMR200095-003試験、EMR200095-004試験、EMR200095-005試験及びMS200095-0022試験（VISION試験、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータを用いた。

本項では、曝露量－安全性解析の要約を示す。曝露量－安全性解析の方法及びすべての結果の詳細は、Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] に示す。

3.4.3.1 曝露量－末梢性浮腫の結果

末梢性浮腫の視覚的な探索解析として、AUC_{24h}の四分位群ごとに末梢性浮腫を発現していない被験者の割合を経時的に図 31に示す。10.9 μg × h/mL（第一四分位値）を超えるAUC_{24h}では、初回の末梢性浮腫のイベント発現のリスクが増加する可能性が示唆された（図 31）。2回目の末梢性浮腫のイベント発現までの期間と曝露量との間には明らかな関係は認められなかった（Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 6）。また、末梢性浮腫の重症度グレードと初回の末梢性浮腫のイベント発現までの期間の間に明らかな関係は認められなかった（Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 7）。

図 31 末梢性浮腫イベント発現日に基づく AUC_{24h} の四分位ごとの初回の末梢性浮腫のイベント発現までの期間に関する Kaplan-Meier プロット



Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 5.
Each line represents the percentage of patients without edema over time with vertical bars where one or multiple patients have been censored in time. The shaded areas represent the 95% CI of each line. The table shows the number of patients remaining in the study (that have not dropped out or been censored) at different time points.

視覚的な探索的解析により関係が示唆されたため、初回の末梢性浮腫のイベント発現までの期間に関するモデルに基づく解析を実施した。構築したイベント発現までの期間の基本モデル（共変量検討前のモデル）には、指数ベースハザード、及びハザードと対数変換した AUC_{24h} のデータの直線関係を含めた。曝露量効果の組入れにより、モデルの適合性は有意に改善した（目的関数 4.59 に低下）。本モデルでは、重症度グレード又は繰り返し発現するイベントを考慮する必要はなかった。

ステップワイズ法を用いて、2 つのモデルパラメータ（ベースライン時の浮腫の存在、テポチニブの曝露量と関連のある浮腫の発現の傾き）に対する共変量の影響を評価した。これらの 2 つのモデルパラメータの推定値は、相関（−0.935）が高く、いずれのパラメータが共変量によって影響を受けるかを判断に影響する可能性があることに注意する必要がある。最終モデルに含めた共変量は、テポチニブの曝露量と関連のある浮腫の発現の傾きに関する年齢の影響のみであった。モデルパラメータの推定値を表 34 に示す。

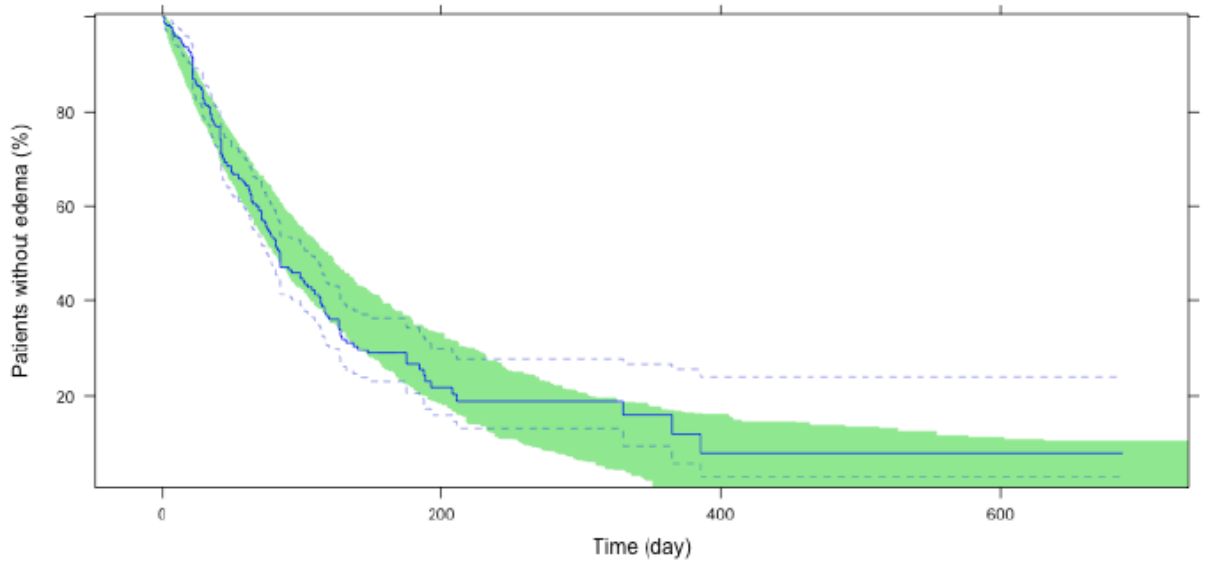
表 34 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルでのパラメータ推定値

	Value	RSE (%)	90% CI
h_0: base hazard	0.00483	20.9	0.003; 0.006
θ_1: slope of exposure effect	0.139	51.2	0.026; 0.266
θ_2: age effect on θ_1	0.0112	20.7	0.008; 0.015

Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Table 15 and Table 16.
RSE=relative standard error; CI: confidence interval
The hazard of first edema event is described as $h_i(t) = h_0(t).e^{(\theta 1 + \theta 2\ (AGE-65))} \times \ln(AUC24h)$

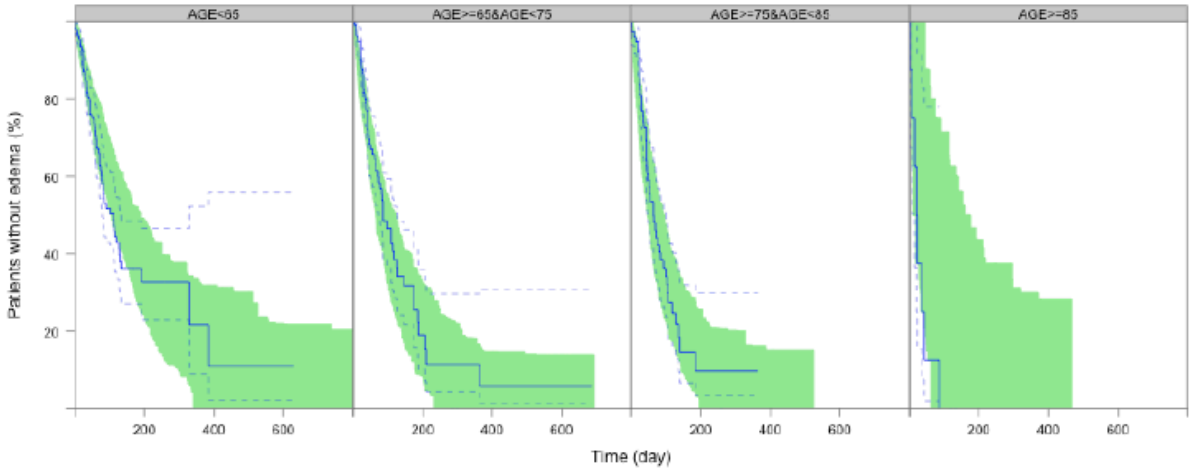
VPC により最終モデルはデータを良好に記述していることが示された（図 32）。また、最終モデルに対する年齢の影響の視覚的事後予測性能評価を図 33 に示す。

図 32 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルの VPC



Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 12.
TTE=time to event.
The solid and dashed blue lines represent the Kaplan-Meier point estimate and 95% CI, based on observed data; the shaded green areas represent the 95% CI of the Kaplan-Meier point estimate, based on 200 replicate simulations.

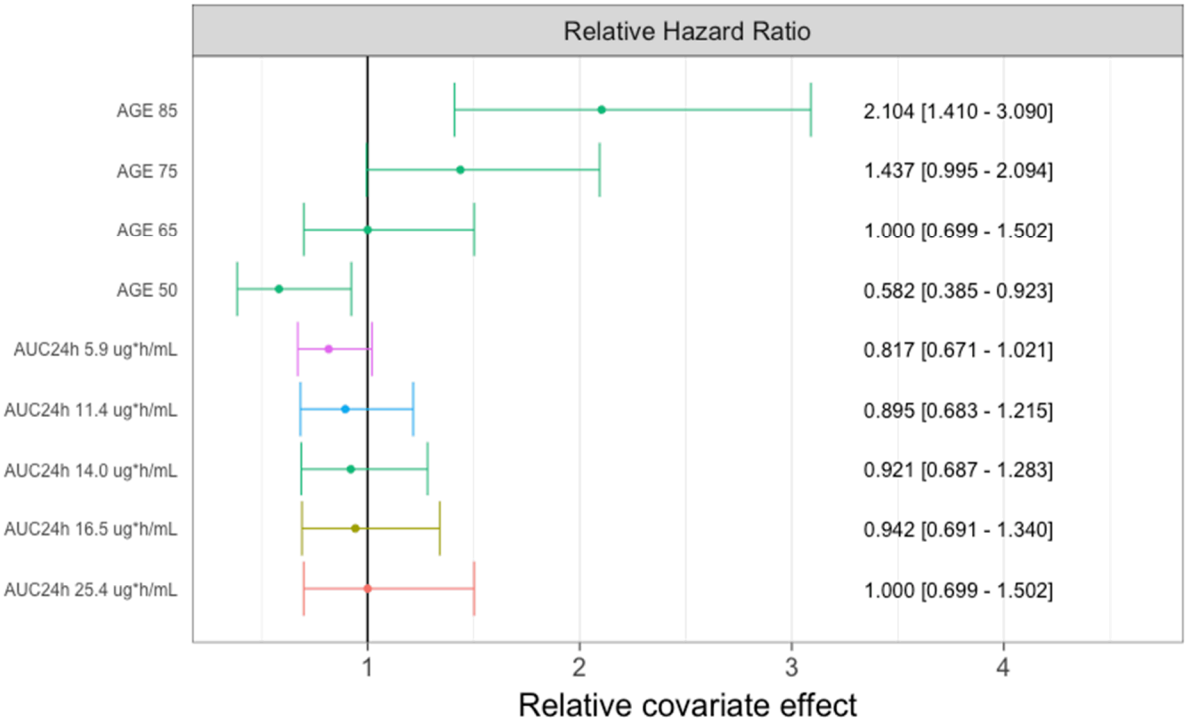
図 33 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルに対する年齢の影響の VPC



Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 14.
TTE=time to event.
The solid and dashed blue lines represent the Kaplan-Meier point estimate and 95% CI, based on observed data; the shaded green areas represent the 95% CI of the Kaplan-Meier point estimate, based on 200 replicate simulations.

popPK モデルから予測したテポチニブ 100、200、250、300 及び 500 mg 投与の定常状態での AUC_{24h}（それぞれ、5.9、11.4、14.0、16.5 及び 25.4 µg × h/mL）を用いて、末梢性浮腫のイベント発現までの期間に対するテポチニブの曝露量の影響を評価した（図 34）。

図 34 末梢性浮腫のイベント発現までの期間の最終モデルによる予測ハザード比におけるテポチニブの曝露量及び年齢の影響（相対ハザード比）のフォレストプロット



Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 15.
CI=confidence interval, TTE=time to event.
The closed symbols represent the median relative hazard ratio for the applicable exposure or age category. The whiskers represent the 90% CI of the median values, based on 100 bootstrap datasets. The vertical black line represents the relative hazard ratio for a typical patient in the analysis data set, aged 65 years and with a dose of 500 mg at steady state.

テポチニブ 250 mg 1 日 1 回投与時の曝露量レベルにおいて、モデルから推定された 500 mg 1 日 1 回投与に対する相対ハザード比の中央値（90%信頼区間）は 0.92（0.69～1.28）であり、臨床推奨用量の半量を投与した場合に予想される低い曝露量では、末梢性浮腫のリスクがわずかに低下する可能性が示唆された（図 34 及び表 35）。

表 35 臨床推奨用量（500 mg）に対する低用量での初回の末梢性浮腫のイベントの相対ハザード比

Dose	Steady state AUC24h	Hazard ratio	
		Median	90% CI
300 mg	16.5 µg × h/mL	0.94	0.69-1.34
250 mg	14.0 µg × h/mL	0.92	0.69-1.28

Source: Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Figure 15.
CI=confidence interval.

本モデルでは、末梢性浮腫のリスク因子として年齢が特定された。母集団平均の 65 歳の被験者と比較した 75 歳の相対ハザード比の中央値は 1.44（90%信頼区間 : 0.995～2.094）であった。現在のデータでは、年齢によってベースハザードが増大、又は治療効果に対する感受性が増大するかを判断するのは困難である。本解析は探索的であり、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困難と考えられる。

3.4.3.2 曝露量－アミラーゼ増加の結果

血清アミラーゼ増加の視覚的な解析において、テポチニブ曝露量との関係は示唆されなかったため、本指標に関するモデルに基づく解析は必要ないと判断した（Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Section 6.3）。

3.4.3.3 曝露量－リパーゼ増加の結果

血清リパーゼ増加の視覚的な解析において、テポチニブ曝露量との関係は示唆されなかったため、本指標に関するモデルに基づく解析は必要ないと判断した（Exposure – Adverse Events Analysis Report, [redacted] Section 6.2）。

3.4.3.4 曝露量－QTc 解析の結果

EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験の心電図、並びにテポチニブ及び MSC2571109A の薬物濃度のデータセットを用いて、曝露量－QTc 解析を実施した。4 試験の 285 名から得られた計画された評価時点での 2116 点の心電図記録をPK－心電図解析セットに含めた。本項では、曝露量－QTc 解析の結論を要約する。曝露量－QTc 解析結果の詳細は、Tepotinib Integrated ECG Report（[redacted]）に示す。

本解析では、10 msec の閾値を超える Fridericia 補正式による補正 QT 間隔（QTcF）の延長作用は認められなかった

テポチニブ単独の作用とした場合､時間を一致させたベースラインからの QTcF の変化量(ΔQTcF)と血漿中テポチニブ濃度の関係の傾きは、0.0032 msec × mL/ng（95%信頼区間 : 0.0008～0.0056 msec × mL/ng）であった。臨床推奨用量である 500 mg 投与時及び最高用量である 1400 mg 投

与時の定常状態での C_{max} の幾何平均値での予測される ΔQTcF の平均値の 90%信頼区間の上限値は、それぞれ 3.6 msec 及び 7.5 msec であった（表 36）。

表 36 定常状態でのテポチニブの C_{max} の幾何平均値（観測値）での ΔQTcF の予測値

Dose level	geoMean C_{max} (ng/mL)	Predicted mean ΔQTcF (msec)	90% CI of ΔQTcF (msec) Bootstrapped	
			Lower bound	Upper bound
500 mg	1000.2	2.00	0.48	3.57
1400 mg	1818.5	4.63	1.52	7.54

Source: Integrated ECG report, R13.
CI=Confidence Interval

また、テポチニブ及び代謝物（MSC2571109A）の両方の作用とした場合、ΔQTcF と血漿中濃度の関係の傾きは、テポチニブ濃度では−0.00386 msec × mL/ng （95%信頼区間：−0.00851 ～0.000794 msec × mL/ng）であり、MSC2571109A 濃度では 0.00492 msec × mL/ng（95%信頼区間：−0.00821 ～0.01806 msec × mL/ng)であった。臨床推奨用量である 500 mg 投与時の定常状態でのテポチニブ及び MSC2571109A の C_{max} の幾何平均値での予測される ΔQTcF の平均値の 90%信頼区間の上限値は 4.34 msec であり、MSC2571109A 濃度のデータが得られている最高用量（1000 mg）投与時の予測される ΔQTcF の平均値の 90%信頼区間の上限値は 6.75 msec であった（表 37）。

表 37 定常状態でのテポチニブ及び MSC2571109A の C_{max} の幾何平均値（観測値）での ΔQTcF の予測値

Dose level	geoMean C_{max} for tepotinib (ng/mL)	geoMean C_{max} for MSC2571109A (ng/mL)	Predicted mean ΔQTcF (msec)	90% CI of ΔQTcF (msec) Bootstrapped	
				Lower bound	Upper bound
500 mg	1000.2	319.3	3.08	1.25	4.34
1000 mg	1199.4	384.4	5.18	2.59	6.75

Source: Integrated ECG report, R15.
CI=Confidence Interval

曝露量－QTc 解析の結果、テポチニブ 30 mg から 1400 mg まで（テポチニブのみの評価）及び 1000 mg まで（テポチニブと代謝物の評価）の単回又は反復投与では、規制当局が関心を持つ基準値レベルである 10 msec（ICH E14）を超える QTcF への延長作用は認められなかった。

解析に用いた 4 試験は癌患者を対象とした試験であり、進行癌自体が QTc 延長の要因となる可能性がある。このため、薬剤誘発性の QTc 延長は、癌患者に限り ΔQTc の最大値の信頼区間の上限値が 20 msec を超えた場合にのみ臨床的に問題となると判断すべきと複数の専門家が提言している（ICH E14 Q&A 6.1 及び Sarapa, 2008）。また、20 msec は解析計画書でも閾値として定義した。用量群ごと

の解析では、臨床推奨用量（500 mg）及び最高用量（1400 mg）での ΔQTcF の最大値の平均値の 90%信頼区間の上限値は 20 msec 未満であった。

カテゴリカル解析による外れ値の結果では、500 msec を超える QTcF が 6 名（全体集団の 2%）に 20 件、ベースラインからの 60 msec を超える QTcF の増加が 3 名（全体集団の 1%）に 6 件認められた。これらの観測値は、テポチニブ 700、1000 及び 1400 mg の高用量群で限定して発現したものではないことから、薬剤の作用ではなく、併存疾患、併用薬（制吐剤）又は偶発的な現象によって発現した可能性が考えられる。

3.5 用量設定根拠

*MET*ex14 遺伝子変異を有する切除不能な進行又は再発 NSCLC 患者でのテポチニブの臨床推奨用量は 500 mg 1 日 1 回投与である。有害事象の管理のための減量は 250 mg 1 日 1 回投与である。

3.5.1 臨床推奨用量の妥当性

臨床推奨用量（テポチニブ 500 mg 1 日 1 回投与）は、非臨床の PK 及び PD データ（MET 経路の阻害、Tepotinib Study-001 PKPD Report）、非臨床有効性データ（腫瘍増殖阻害）及び臨床の PK 及び PD データを用いたトランスレーショナルモデルに基づく方法により設定された。また、臨床での安全性及び有効性データにより臨床推奨用量の確認を行った。

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

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

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

*MET*ex14 スキッピング変異又は MET 増幅を有する進行（IIIB/IV 期）NSCLC 患者を対象としたテポチニブの評価のための実施中の pivotal な第 II 相、単群試験である MS200095-0022 試験（VISION 試験）では、錠剤製剤 2（TF2）によりテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回食後投与した。本試験では、テ

ポチニブの設定した臨床での用法用量を裏付ける許容可能な安全性プロファイルでの有効性が示された（CTD 2.7.3 及び CTD 2.7.4 参照）。

MS200095-0022 試験（VISION 試験）の主要な臨床指標である OR に関する曝露量－有効性解析では、臨床推奨用量である 500 mg 投与時の曝露量範囲での ORR が同様であることが示された（3.4.2.1 項）。この結果は、臨床推奨用量である 500 mg 投与により患者集団の大部分が生物学的に意味のある阻害目標に達することを予測したトランスレーショナル PK/PD モデルに基づくシミュレーションを裏付けるものである（3.4.1 項）。

3.5.2 減量レベルの妥当性

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 回投与への減量が推奨される。

MS200095-0022 試験（VISION 試験）では、500 mg 1 日 1 回投与時の有害事象の管理のための用量変更の計画が提示されている。一時的な投与中断に加えて、治験依頼者と事例ごとの検討後の更なる減量オプションを含む 300 mg への減量が示されている。被験者の 72.3%は全く減量を行わなかったが、21.5%の被験者が 300 mg への減量を行い、6.2%の被験者が 200 mg への減量を行った。200 mg を下回る用量への減量はなかった。最も多く認められた減量に至った有害事象（13.1%）又は投与中断に至った有害事象（13.1%）は、末梢性浮腫であった。しかし、有害事象による投与中止は少数であった（すべての有害事象による投与中止：8.5%、末梢性浮腫による投与中止：3.8%）。これらの結果は、500 mg 投与時に発現した有害事象の大部分は、一時的な投与中断、300 mg 又は 200 mg への減量によって十分に管理され、患者への投与継続が可能であることを示すものである。MS200095-0022 試験（VISION 試験）のコホート A で、300 mg への減量を行った 28 名中 15 名、及び 200 mg への減量を行った 8 名中 3 名は、84 日を超える期間、減量した用量で投与を継続した（MS200095-0022 試験 CSR, Table 15.1.7.4）。

投与する医師に明確なガイダンスを提供するため、MS200095-0022 試験（VISION 試験）での 300 mg 及び 200 mg への減量の臨床経験、トランスレーショナル PK/PD モデル及び曝露量－反応解析に基づいて、NSCLC 患者での単一の減量レベルを 250 mg とした。また、250 mg への減量は、市販用製剤である TF3 の含量規格（250 mg 錠を使用）で対応できるため、実用的な面も選択の理由である。

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%以上のリン酸化 MET の阻害を維持すると予測される（3.4.1 項）。250 mg の減量レベルと MS200095-0022 試験（VISION 試験）での最初の減量レベルである 300 mg との間の予測される PD 反応に意味のある差は認められなかった（図 28）。

曝露量－有効性解析の結果から、250 mg の減量レベルでは高い割合の患者で臨床効果が維持されることが示されている（3.4.2 項）。popPK 解析によれば、MS200095-0022 試験（VISION 試験）の被験者集団にテポチニブ 250 mg を投与したときに予測される定常状態での AUC の平均値は 14000 ng × h/mL（90%信頼区間：11200～18400 ng × h/mL）であり（Exposure – Efficacy Analysis Report [redacted] Figure 9）、これはMS200095-0022 試験（VISION 試験）での 500 mg 投与時のテポチニブの AUC の観測値の範囲内に相当し、その領域では曝露量－有効性関係のプラトーが認められた（Exposure – Efficacy Analysis Report [redacted] Table 13）。この結果は、250 mg 投与のかなりの割合の患者の曝露量が同様の有効性を示す範囲に到達することを示すものである（図 29 及び図 30）。

MS200095-0022 試験（VISION 試験）におけるデータが限られ、個々の浮腫と減量パターンが不均一であるため、現段階では減量に対する反応による浮腫の消失に関する曝露量－反応解析は実施できない。曝露量と初回の浮腫イベント発現までの期間のモデル（3.4.3.1 項）では、250 mg の減量レベルでの末梢性浮腫のハザード比が 500 mg と比較してわずかに低下した（相対ハザード比 0.92、90%信頼区間：0.69～1.28）（図 34）。250 mg 及び 300 mg の減量レベルのハザード比に意味のある差は認められなかった（表 35）。

4 特別な試験

特別な試験は実施していない。

5 付録

表 38 試験及び用量範囲ごとの解析データセットの被験者数、並びにテポチニブ及びMSC2571109A のデータ件数

Study / Dose (mg) [a]	Tepotinib		MSC2571109A	
	Number of Participants	Number of PK Observations	Number of Participants	Number of PK Observations
EMR200095-001				
30-200 mg	71	1 345	0	0
215-400 mg	19	417	9	183
500 mg	42	798	39	750
700-1400 mg	17	335	7	131
All	149	2 895	55	1 064
EMR200095-002				
30-200 mg	28	1 161	0	0
EMR200095-003				
215-400 mg	6	115	6	115
500 mg	6	114	6	114
All	12	229	12	229
EMR200095-004				
215-400 mg	7	99	7	92
500 mg	59	310	59	294
700-1400 mg	6	86	6	82
All	72	495	72	468
EMR200095-005				
215-400 mg	4	54	4	50
500 mg	62	329	62	316
All	66	383	66	366
EMR200095-006				
215-400 mg	6	93	6	89
500 mg	58	338	58	314
All	64	431	64	403
EMR200095-007				
30-200 mg	15	491	0	0
500 mg	12	230	0	0
All	27	721	0	0
MS200095-0012				
500 mg	24	966	24	1 047
MS200095-0022				
215-400 mg	-	2	-	2
500 mg	75	312	75	306
All	75	314	75	308

Study / Dose (mg) [a]	Tepotinib		MSC2571109A	
	Number of Participants	Number of PK Observations	Number of Participants	Number of PK Observations
MS200095-0028				
500 mg	18	385	18	390
MS200095-0039				
500 mg	12	591	12	685
MS200095-0044				
500 mg	66	2 217	66	2 237
All				
All	613	10 788	464	7 197

Source: Refer to Tepotinib pooled population PK report, [redacted] Table 7.
PK=pharmacokinetics.
[a] Dose level (mg/day) recorded at first occasion for each subject.

表 39 母集団薬物動態の最終解析データセットのベースライン共変量（連続変数）の記述統計量

Covariate		N [a]	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
Age	(years)	613	55.8	15.7	58.0	18.0	89.0
AGP	(mg/dL)	18	63.9	26.9	62.0	29.0	124
ALP	(IU/L)	613	134	133	90.0	20.0	1310
BILI	(µmol/L)	613	10.5	6.70	9.00	2.00	66.0
eGFR	(mL/min/1.73 m^2)	591	99.8	26.2	97.4	39.4	236
INR		578	1.09	0.172	1.05	0.870	2.90
Total protein	(g/L)	535	71.7	6.16	71.0	50.0	93.0
S-Albumin	(g/L)	511	39.3	5.36	40.0	23.0	72.0
Sum of the longest diameters [b]	(mm)	425	84.8	55.5	72.0	10.0	368
Weight	(kg)	613	72.9	15.8	72.0	35.5	136

Source: Tepotinib pooled population PK report, [redacted] Table 8.

AGP=alpha-1 acid glycoprotein, ALP=alkaline phosphatase, BILI=total bilirubin, eGFR=estimated glomerular filtration rate, INR=international normalized ratio, PK=pharmacokinetics, SD=standard deviation.

Values are rounded to 3 significant digits.

[a] Number of participants with non-missing values.

[b] Sum of the longest diameters for target lesion at baseline, assessed by investigator

表 40 テポチニブ解析データセットのベースライン共変量（カテゴリカル変数）の記述統計量

Covariate		**N**	**%**
Sex	Male	439	71.6
	Female	174	28.4
Tumor type	Subject without cancer	175	28.5
	Hepatocellular carcinoma	144	23.5
	Non-small cell lung cancer	157	25.6
	Renal cell carcinoma	5	0.8
	Head and neck cancer	20	3.3
	Gastroesophageal cancer	31	5.1
	Colorectal cancer	29	4.7
	Breast cancer	10	1.6
	Prostate cancer	6	1.0
	Pancreatic cancer	3	0.5
	Other solid tumor	33	5.4
Food intake[a]	Fasted	93	15.2
	Fed standard breakfast	455	74.2
	Fed high fat breakfast	65	10.6
Formulation[a]	CF1	41	6.7
	CF2	111	18.1
	TF1	273	44.5
	TF1*	5	0.8
	TF2	151	24.6
	TF3	32	5.2
ECOG	ECOG 0	130	21.2
	ECOG 1	299	48.8
	ECOG 2	8	1.3
	ECOG 3	1	0.2
	(Missing)	175	28.5
Race	Caucasian	362	59.1
	African Origin	17	2.8
	Japanese	28[b]	4.6
	Other East Asian	145	23.7
	Hispanic	25	4.1
	Other	14	2.3
	(Missing)	22	3.6
Cirrhosis	Grade 0	560	91.4
	Grade 1	33	5.4

Covariate		N	%
	Grade 2	18	2.9
	Grade 3	1	0.2
	(Missing)	1	0.2
Hepatitis viral status	HBV/HCV-	445	72.6
	HBV/HCV+	55	9.0
	(Missing)	113	18.4
NCI ODG class	NCI 0	448	73.1
	NCI 1	146	23.8
	NCI 2	16	2.6
	NCI 3	3	0.5

Source: Refer to Tepotinib pooled population PK report, [redacted] Table 9.

CF=capsule formulation; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; HBV=hepatitis B virus; HCV=hepatitis C virus; NCI=National Cancer Institute; ODG=organ dysfunction group; TF=Tablet Formulation.

a Covariate category at first dosing occasion for each subject.

b One patient of Japanese origin, enrolled in Spain, was not included as Japanese in the population PK analyses.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

略語一覧 6

1. 臨床的有効性の背景及び概要 8
   1.1 申請効能・効果（*MET*ex14 スキッピング変異を有する非小細胞肺癌）における医療ニーズ 8
   1.2 テポチニブの作用機序 11
   1.3 本邦で予定される効能・効果 11
   1.4 *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC における有効性を支持する試験 11
      1.4.1 Pivotal 試験：VISION 試験 11
      1.4.2 補足的試験：NIS MS200095-0015 試験 18

2. 各試験結果の概要 19
   2.1 Pivotal VISION 試験の有効性結果 19
      2.1.1 患者内訳 19
      2.1.2 プレスクリーニング／スクリーニングにおける *MET*ex14 の結果 20
      2.1.3 人口統計学的及びベースラインの特徴 20
      2.1.4 主要及び副次的有効性評価項目 28
      2.1.5 サブ解析集団での有効性 40
   2.2 補足的試験 NIS MS200095-0015 試験からの有用性結果 69

3. 試験間における比較及び解析結果 69
   3.1 VISION 試験内データの検討結果 69
   3.2 Pivotal 試験である VISION 試験と補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の有効性の比較 70
      3.2.1 補足的試験 NIS MS200095-0015 の試験デザイン及び患者集団 70
      3.2.2 補足的試験 NIS MS200095-0015 試験の有効性結果 72
      3.2.3 補足的試験である NIS MS200095-0015 試験を参照とした Pivotal 試験である VISION 試験の有効性 75
   3.3 公表文献のデータに基づくその他の治療法に対する Pivotal 試験である VISION 試験の相対的な有効性 79
   3.4 リアルワールド根拠及び既存療法を参照とした際の Pivotal 試験である VISION 試験の有効性概要 81

4. 推奨用量に関する臨床情報解析 84
   4.1 曝露量－有効性解析 84

5. 持続した有効性及び忍容性 84
   5.1 持続した有効性 84
   5.2 試験後の抗悪性腫瘍療法 84

6. 有効性の概要及び総論 84
   6.1 VISION 試験の有効性 84

6.2 リアルワールドエビデンス及び既存療法を参照とした VISION 試験 85
6.3 有効性結果の総論 85

7. 添付資料 85
7.1 VISION 試験の概要 86
7.2 NIS MS200095-0015 試験の概要 87

表目次

表 1 *MET*ex14 を有する NSCLC を含む、NSCLC を対象とした既承認薬 9
表 2 VISION 試験の概要 15
表 3 VISION 試験の主要及び副次的評価項目 16
表 4 VISION 試験の解析対象集団 19
表 5 人口統計学的及びベースラインの特徴、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 21
表 6 疾患の特徴（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 23
表 7 標的病変部位（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 24
表 8 非標的病変部位（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 25
表 9 抗悪性腫瘍療法／外科的処置による前治療歴 - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 26
表 10 治療期間 - VSION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 28
表 11 ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 29
表 12 mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 31
表 13 最良総合効果、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 32
表 14 mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 34
表 15 OS 中央値、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 36
表 16 ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 41
表 17 mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 43
表 18 日本人と非日本人集団における mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 47
表 19 日本人と非日本人集団における OS 中央値、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 49
表 20 治療ライン毎の人口統計学的患者背景、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF 52
表 21 治療ライン毎の ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 53
表 22 治療ライン毎の mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 55

表 23 治療ライン毎の mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 65
表 24 治療ライン毎の OS 中央値（mOS）、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 66
表 25 VISION 試験に登録された *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者内での前治療との比較 70
表 26 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 71
表 27 Pivotal 試験である VISION 試験と補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の主な患者背景 72
表 28 補足的試験である NIS MS200095-0015 試験における *MET*ex14 患者に対する治療ライン毎の奏効率 74
表 29 VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の奏効率 76
表 30 NIS を参照とした VISION 試験における *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者での有効性 77
表 31 VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の効果 79
表 32 *MET* 変異を有する進行性 NSCLC 患者における VISION 試験及び公表文献の有効性 80
表 33 *MET*ex14 スキッ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根拠を参照とした際の Pivotal 試験である VISION 試験の有効性 82

図目次

図 1 VISION 試験デザイン 12
図 2 VISION 試験の患者内訳（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日より前の患者） 20
図 3 L+集団（N=66）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 30
図 4 T+集団（N=60）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 30
図 5 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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 31
図 6 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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 33
図 7 L+集団（N=66）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 33
図 8 T+集団（N=60）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 34
図 9 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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 35
図 10 L+集団（N=66）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 35
図 11 T+集団（N=60）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 36

図 12 Visit 毎の QLQ-LC13 咳嗽スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....38
図 13 Visit 毎の QLQ-LC13 呼吸困難スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....39
図 14 Visit 毎の QLQ-LC13 胸痛スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....40
図 15 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と非日本人集団における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....42
図 16 L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における DOR の Kapan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....42
図 17 T+集団（N=60）の日本人と非日本人集団における DOR の Kapan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....43
図 18 RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、日本人患者のみ、独立評価、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....44
図 19 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、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....45
図 20 患者毎の治療期間、奏効までの期間及び奏効期間、独立評価、日本人患者のみ、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....46
図 21 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....47
図 22 L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....48
図 23 T+集団（N=60）の日本人と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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....48
図 24 L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....50
図 25 L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....50
図 26 T+集団（N=60）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....51
図 27 ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....57
図 28 ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....57
図 29 ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....58
図 30 RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT....59

図 31 RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 60
図 32 RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 61
図 33 患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 62
図 34 患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 63
図 35 患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 64
図 36 L+及び／又は T+集団（N=99）の治療ライン毎における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 65
図 37 L+及び／又は T+集団（N=99）の治療ライン毎における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 66
図 38 L+及び／又は T+集団（N=99）における OR の forest plot、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT 68

略語一覧

AE	Adverse event	有害事象
ALK	Anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BOR	Best overall response	最良総合効果
CI	Confidence interval	信頼区間
CR	Complete response	完全奏効
CSR	Clinical study report	総括報告書
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
ctDNA	Circulating tumor DNA	循環腫瘍デオキシリボ核酸
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
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	抗上皮成長因子受容体
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	欧州癌研究治療機関
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
HGF	Hepatocyte growth factor	肝細胞成長因子
HRQoL	Health-related quality of life	健康関連 QoL
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	独立データモニタリング委員会
IO	Immuno-oncology	免疫腫瘍療法
IRC	Independent Review Committee	独立評価委員会
L+ or LBx	Liquid biopsy positive (L+ is used to report data set and LBx is used to report diagnosis method)	血液検体陽性（L+は報告されたデータセットに対して、LBx は報告された検査法に対して使用）
Max	Max value	最大値
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* 遺伝子エクソン 14
Min	Minimum value	最小値

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
MTD	Maximum tolerated dose	最大耐量
NA	Not applicable	該当なし
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	ー
nd	Not determined	確定不能
ne / 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
OR	Objective response	奏効
ORR	Objective response rate	奏効率
OS	Overall survival	全生存期間
PD	Progression disease	進行
PD-1	Programmed cell death-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
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PR	Partial response	部分奏効
PRO	Patient report outcome	患者調査報告
PS	Performance status	パフォーマンスステータス
QD	Quaque die	1 日 1 回
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のためのガイドライン
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard deviation / Stable disease	標準偏差／安定
T+ or TBx	Tissue biopsy positive (T+ is used to report data set and TBx is used to report diagnosis method)	組織検体陽性（T+は報告されたデータセットに対して、TBx は報告された検査法に対して使用）
TMB	Tumor mutational burden	ー

1. 臨床的有効性の背景及び概要

本臨床的有効性の概要は、pivotal 試験である MS200095-0022（VISION 試験）のコホートに登録された患者（間葉上皮転換因子［*MET*］遺伝子エクソン 14［*MET*ex14］スキッピング変異を有する）から得られたデータであり（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ、初回投与が 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前）、申請する効能・効果を支持するものである。VISION 試験は、進行中の単群、第 II 相試験であり、*MET*ex14 スキッピング変異または *MET* amplification（今回の申請対象外）を有する進行非小細胞肺癌（NSCLC）を対象としてテポチニブの有効性及び安全性／忍容性を確認する試験である。

本項の目的は、*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臨床的有用性を示すことである。また、本文書では、治療ラインによらず臨床結果に一貫性があり、全体の結果が各ラインの治療の結果を代表していることを提示する。さらに、本文書内では日本人と非日本人集団における一貫性も示す。最後に、VISION 試験の結果と公表されている既存療法から得られているデータとも検討する。

1.1 申請効能・効果（*MET*ex14 スキッピング変異を有する非小細胞肺癌）における医療ニーズ

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 万人と報告されている（Ferlay, 2018 参照）。日本では 2 番目に多い癌となっており、2018 年の新規肺癌症例は 118,971 人、死亡者数は 81,820 人と推定されている（GLOBOCAN, 2018 参照）。

非小細胞肺癌（NSCLC）は、肺癌と診断された世界における全患者の約 85%を占めている（Navada, 2006 及び Sher, 2008 参照）。特に oncogenic driver を有する患者において、NSCLC には高い医療ニーズがある。NSCLC における *MET*ex14 スキッピング変異は、シグナル伝達受容体異常を引き起こし、選択的な間葉上皮転換因子（MET）阻害剤による標的となる。

未治療の NSCLC 患者における生存期間は、1 年もしくはそれ未満であることが知られている（Wao, 2013 参照）。患者が未治療になる理由は様々であるが、多くの場合、合併症が NSCLC 患者の治療を制限することが知られている（Rios, 2018 参照）。新たに NSCLC と診断されるほとんどの場合で疾患が進行しており、地域性の違いはあるものの、診断時の病期が IV 期の割合は 47～55%、III 期の割合は 25～30%とされている（Walters, 2013 参照）。

免疫チェックポイント阻害剤により、治療環境が抜本的に変化した。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、全生存期間（OS）中央値は約 8～10 ヵ月だったが（Fossella, 2003 及び Schiller, 2002 参照）、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 1）。

日本肺癌学会から発行された 2018 年診療ガイドライン第 1.1 版（日本肺癌学会, 2018 参照）では、治療選択時に oncogenic driver を検査する。また、現行の National Comprehensive Cancer Network（NCCN；第 7 版, 2019 参照）ガイドラインでも、治療選択時に検査することが推奨されている。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療法ではなく、分子標的薬による治療が推奨される。

受容体の調節不全、又はそのリガンドである肝細胞成長因子（HGF）の過剰発現に起因する MET シグナル伝達経路の変異は、アグレッシブな癌の表現型と関連している。様々なヒトの悪性腫瘍では、高レベル MET などの異常な MET 活性化が示される。

*MET*ex14 スキッピング変異により MET が腫瘍形成性に活性化されることから、*MET*ex14 は予測因子と考えられ、かつ、治療選択時の早期段階で検査することが推奨される。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%と報告されており（Schrock, 2016; Awad, 2019; Bubendorf, 2017; Tong, 2016; Gow, 2017 参照）、国内では年間約 3,000～4,000 人の新規患者が発生することになる。*MET*ex14 スキッピング変異は主に高齢 NSCLC 患者でみられる（Wolf, 2019 参照）。

現在発行されている NCCN ガイドライン（第 7 版, 2019 参照）でも oncogenic drivers に対する分子標的薬の使用が推奨されているが、*MET*ex14 スキッピング変異を特異的に標的としている既承認薬はない。VISION 試験で対象としている集団における現在利用可能な薬剤の臨床現場における成績を示した公表データは限られている。また、近年免疫チェックポイント療法が到来するなど、NSCLC に対する治療体系に変革が起きているものの、それらの治療法による臨床現場における使用成績は不十分である。

NSCLC での *MET*ex14 を標的とした既承認薬はなく、このような患者では NSCLC に対する既承認薬もしくは治験薬による治療が施行されている。表 1 に現在 NSCLC 患者に使用可能な既承認薬を示す（これらは *MET*ex14 スキッピングを有する NSCLC 患者に用いられることもあるが *MET*ex14 スキッピングを特異的に標的とするわけではない）。

表 1　*MET*ex14 を有する NSCLC を含む、NSCLC を対象とした既承認薬

Available Therapy	NSCLC Patient Population	ORR	mDOR (months)	mPFS, mOS, OS (months)
1st Line				
Platinum doublet	Advanced or metastatic	~30%	NR	mOS 8-10
Pembrolizumab (monotherapy)	Unresectable Stage III or metastatic NSCLC, PD-L1 TPS ≥ 1%, no EGFR or ALK aberrations	27%	47% ≥ 12 26% ≥ 18	mPFS 5.4 mOS 16.7
Pembrolizumab + pemetrexed + platinum	Metastatic, non-squamous, no EGFR or ALK aberrations	48%	11.2	mPFS 8.8 mOS NR
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
2nd 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
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	19%	17	mPFS 2.3

Available Therapy	NSCLC Patient Population	ORR	mDOR (months)	mPFS, mOS, OS (months)
	chemotherapy or disease progression in case of EGFR or ALK positivity			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
3rd Line				
Docetaxel	Advanced or metastatic	~10%	6	mPFS 4.0 OS 8.5-9.6

Sources: Atezolizumab Prescribing Information 2019; Herbst, 2016; NCCN Guideline v7.0 2019; Nivolumab Prescribing Information 2019; Pembrolizumab Prescribing Information 2019; Ramucirumab Prescribing Information 2018; Rittmeyer, 2017; Schiller 2002.

ALK=anaplastic lymphoma kinase, EGFR=epidermal growth factor receptor, mDOR=median duration of response, *MET*ex14=*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.

Table 1 does not refer to drugs that target other oncogenic driver in NSCLC such as EGFR or ALK, because their mutual exclusivity restricts their use to the respective stratified population in line with NCCN.

既承認治療である免疫療法及び免疫チェックポイント製剤と化学療法による併用療法が *MET*ex14 スキッピングを対象として施行できるものの、これまでに報告されている化学療法と免疫チェックポイント製剤の併用による有効性は低い（Awad, 2019 及び Sabari, 2018 参照）。Awad らは *MET*ex14 スキッピングを有する NSCLC 患者を対象としたレトロスペクティブ解析を行い、MET/HGF 阻害剤による治療歴のない IV 期患者における生存期間中央値が 8.1 ヵ月（95% CI : 5.3－ne）、治療歴がある患者では 24.6 ヵ月（95% CI：12.1－ne）と報告している。

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は、米国ニューヨークに拠点を置く 2 施設での経験をレトロスペクティブ解析した結果でも報告されている（Sabari, 2018 参照）。*MET*ex14 を有する NSCLC 患者 24 名中 PD-1 阻害剤治療を受けた 4 名のみで部分奏効が得られたにすぎず、かつ、その効果は短期間であった。効果が見られたのは、PD-L1 が高値の患者ではなく（11 名中 2 名、18%）、また、tumor mutational burden（TMB）高値（当該コホートの全 NSCLC 患者における TMB 中央値を超える）の患者でもなかった（8 名中 0 名、0%）。

TMB は免疫チェックポイント製剤に対する有効性と関係する因子であることが知られている。解析では、*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を低下させたと結論づけている（Sabari, 2018 参照）。

現在、*MET*ex14 変異を有する進行性 NSCLC を特異的に標的とした治療選択肢は承認されておらず、これらの患者に対して満足できる治療選択肢は存在しない。現状施行可能な非標的療法は限られた臨床的有用性しか示していない。*MET*ex14 スキッピング変異などの oncogenic driver は、非標的療法の有効性に負の影響を与える。このことから、*MET*ex14 スキッピング変異 NSCLC 患者における医療ニーズは高いと考えられる。

1.2 テポチニブの作用機序

テポチニブの作用機序と対象となる *MET*ex14 スキッピングを有する NSCLC は、以下に示す様に、深い関係がある。テポチニブは MET シグナル伝達を効果的に阻害することにより、抗腫瘍効果を発現することが MET 依存の非臨床モデルを用いた in vitro 及び in vivo 試験から示されている。

テポチニブは、選択性の高い、強力、かつ、アデノシン三リン酸（ATP）競合的で可逆的なクラス I 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 依存的及び非依存的に MET 伝達を阻害する。テポチニブは強力（IC_{50} 値が一桁のナノモル範囲）で、400 種以上のキナーゼを使用したキナーゼスクリーンにおいて、高い選択性を示した。

テポチニブの高い選択性は、推奨される 500 mg 1 日 1 回を投与した際の標的外への作用から発生するリスクを軽減できる。テポチニブによる MET 伝達の阻害は、腫瘍細胞の分裂、生存、浸潤及び転位を減少させ、腫瘍の退縮をもたらす。

MET 因子は腫瘍形成における主要なドライバーであり、oncogene addiction と呼ばれる MET シグナル伝達に依存する腫瘍の発生及び進行を起こす。

1.3 本邦で予定される効能・効果

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

1.4 *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC における有効性を支持する試験

この概要は、予定している効能・効果を対象とした臨床的有効性を示すため（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日データカットオフ、テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前の患者のみ）*MET*ex14 スキッピング変異及び *MET* amplification を有する進行性 NSCLC におけるテポチニブの有効性を検討することを目的とした、pivotal 試験として進行中の単群試験である第 II 相 MS200095-0022（VISION）試験のうち、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC を対象としたコホートのデータを示す。非介入試験（NIS）である MS200095-0015 から得られているデータも関連する追加情報として示す。

1.4.1 Pivotal 試験：VISION 試験

Pivotal 試験である VISION 試験は実施中の単群、第 II 相試験であり、血液（LBx）及び／又は腫瘍組織（TBx）を用いて判定された *MET*ex14 スキッピング変異もしくは *MET* amplification を有する一次から三次治療までの全身療法となる進行 NSCLC 患者を対象とした試験である。

VISION 試験では、腫瘍組織又は血漿検体を用いた next generation sequence により *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定された進行性 NSCLC 患者を対象に、テポチニブの有効性及び安全性／忍容性を検討する。*MET*ex14 スキッピングの発現頻度が低いことから、登録を完了させるために、[redacted] を超える施設が [redacted] ヵ国から VISION 試験に参加している。*MET*ex14 スキッピング変異の低頻度は実施中の pivotal 試験である VISION 試験のみならず、実施しているテポチニブの開発そのものに影響を及ぼしている。この低頻度の患者集団における効果的な既存治療又はエビデンスに基づく治療がないことから、単群試験を行うことは適切と考えられた。

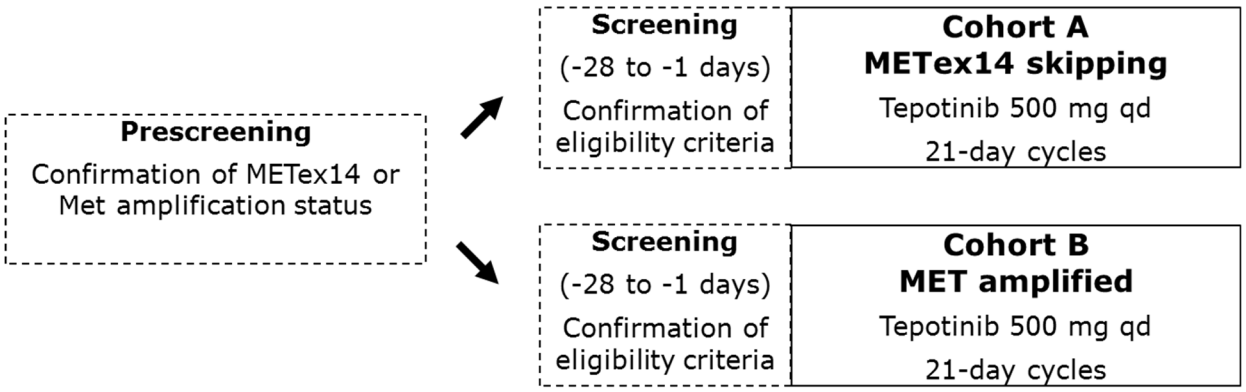
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では、VISION 試験の治験実施計画書第 7 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付改訂）が全世界的に使用可能となっている。これまでの主要な治験実施計画書改訂内容を以下に示す：

- 治験実施計画書第 4 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付改訂）では、VISION 試験中にテポチニブが一次治療となる患者を対象に含めた。これまでの治験実施計画書では、二次治療もしくは三次治療が対象となる患者のみを対象としていた。このため、一次治療患者における観察期間がそれ以外の患者よりも短期間となっている。
- 治験実施計画書第 5 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付改訂）では、*MET* amplification を有する NSCLC 患者を対象に含んだ（コホート B）。
- 治験実施計画書第 6 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付改訂）では、コホート C を追加し、第 7 版（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付改訂）では新たな安全性に関する情報（間質性肺疾患が確定した患者は、テポチニブ投与を中止すること）を追加した。

しかしながら、第 6 版及び第 7 版はデータカットオフ時点で施行されておらず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点では第 6 版及び第 7 版施行後の登録患者はいないため、本文書にはコホート C からの詳細は記載していない。

*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* amplification が確定した進行性 NSCLC 患者ではコホート A（*MET*ex14）又はコホート B（*MET* amplification）への登録確認をそれぞれ行う（図 1）。本文書の有効性データはコホート A の結果のみに基づく。VISION 試験の主要な情報を表 2 に示す。試験の narrative を 7.1 項に示す。

図 1　　VISION 試験デザイン



*MET*ex14=*MET* exon 14, qd=once daily
Cohort B data are not presented in this document. Cohort C is not presented in this figure.
In the “Prescreening” text box, “*Met* amplification” should be referred to “*MET* amplification”, where *MET* is a gene.

治験実施計画書では、L+と T+解析集団に 60 名以上ずつを含めるようにコホート A へ登録することを規定している（臨床的有効性の要約で使用される解析集団は下記に示す定義を参照）。登録は各解析集団で 60 名以上になるまで継続した。

20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日までに L+66 名、T+60 名が登録され、この規定は満たされた。腫瘍組織と血漿から得られた血中循環DNA（ctDNA）の両方で*MET*ex14　スキッピング変異陽性と判定された患者がいたため、この時点で計 100 名が登録された。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から得られた有効性データを用いることに関してPMDA と相談した（20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日）。これにより、最終登録患者においても追跡期間が3.5 ヵ月以上となり、奏効を確定するのに十分な期間であり、有効性の決定が可能となった。このアプローチを使用した奏効（OR）が主要な解析結果であり、L+及び／又はT+集団では 81 名の患者がデータカットオフ時点までに6 ヵ月以上追跡された。

20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日以前にテポチニブ初回投与を受けた全ての患者における有効性を追加解析として試験総括報告書（CSR）に記載する（VISION 試験 CSR、11 項参照）。20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日以前にテポチニブ初回投与を受けた全患者を、安全性の評価対象（CTD 2.7.4 参照）及び患者調査報告（PRO）データの解析対象とした（2.1.4.6 項参照）。

試験の対象集団

本試験の患者は、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（RECIST） 1.1 において測定可能病変を有し、かつ、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status が 0 もしくは 1 の成人男女（日本では 20 歳以上、その他では 18 歳以上）だった。患者は、組織診又は細胞診により確定された進行 NSCLC 患者（扁平上皮癌及び肉腫様癌を含むすべてのタイプ）であり、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を対象とした。

以下に示す MET 変異を有する患者を適格とした：

1) 有効な中央検査により、血漿及び／又は組織検体で *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定された患者。このような患者では、追加検査のために十分な腫瘍組織及び／又は血漿検体が要求される
2) 有効な中央検査により、血液検体検査（LBx）陽性によって、血漿検体での *MET* amplification のみが陽性と判定された患者
3) LBx の結果にて選定された 12 名を対象とする中間解析結果に基づき、有効な中央検査により、組織検体検査（TBx）陽性によって、組織検体での *MET* amplification のみが陽性と判定され、*MET* gene copy number 増加が 4 以上である患者

抗上皮成長因子受容体（EGFR）療法に対する感受性を予測される EGFR 活性変異の特性を有する患者及び抗 ALK 療法に対する感受性を予測される ALK 再構成の特性を有する患者は本試験から除外した。

試験治療及び治療期間

患者は、疾患進行（RECIST 1.1 に従って評価）、同意撤回、治験治療の中止に至る AE 発現、または死亡するまで、21 日を 1 サイクルとしてテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回服用する。

用量の設定根拠

テポチニブは最大耐量（MTD）に至らなかったため、ヒトにおける最初の試験（EMR200095-001 試験）で得られた薬物動態（PK）/薬力学（PD）の他、非臨床試験での PK/PD モデル及び腫瘍増殖デー

タに基づき、生物学的に活性を示すと考えられる 500 mg 1 日 1 回を推奨用量と設定した。EMR200095-001 から得られたこの用量での安全性及び忍容性結果は、日本人固形癌患者を対象とした EMR200095-003 試験で確認され、テポチニブ単独投与又は他剤と併用したすべての第 II 相試験（VISION 試験を含む）でも確認されている。詳細は CTD 2.7.2 参照。

表 2 VISION 試験の概要

Study	Study Design	Study objective(s)	Study population	Endpoints	Dosing Regimen/ Duration (planned)	N of patients ITT (Cohort A)	ORR n (%) [95% CI]
MS200095-0022 (VISION Study) Pivotal study Ongoing; Data cut-off date: [redacted] 20[redacted] Japan, [redacted]	Phase II, multicenter, open-label, single-arm study to assess the antitumor activity and tolerability of tepotinib in patients with advanced NSCLC	To assess the antitumor activity and tolerability of tepotinib, a highly selective SMI of c-Met in patients with advanced NSCLC harboring *MET*ex14 skipping alterations or *MET*amp	Patients with advanced NSCLC Cohort A: *MET*ex14 alterations Cohort B: *MET*amp	Primary: Objective response (OR; confirmed clinical response or partial response) as per IRC Secondary: Objective response as per Investigator DOR as per IRC DOR as per Investigator Objective disease control as per IRC Objective disease control as per Investigator PFS as per IRC PFS as per Investigator OS HRQoL	500 mg tepotinib orally QD during each 21-day cycle until disease progression, withdrawal of consent, AE leading to discontinuation, or death	Combined (L+ and/or T+): 99 L+: 66 T+: 60	Combined: 42/99 (42.4) [32.5, 52.8] L+: 30/66 (45.5) [33.1, 58.2] T+: 26/60 (43.3) [30.6, 56.8]

Source: Refer to VISION Study Clinical Study Report Table 6.
AE=adverse event, c-MET=mesenchymal-epithelial transition factor, CI=confidence interval, DOR=duration of response, HRQoL=health-related quality of life, IRC=independent review committee, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*amp=*MET* amplification, *MET*ex14=*MET* exon 14, NSCLC=non-small cell lung cancer, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PFS=progression-free survival, QD=once daily, SMI=small molecule inhibitor, T+= tissue biopsy positive.
The data are reported for patients who received their first dose before [redacted] 20[redacted]

解析方法

VISION 試験の主要評価項目及び副次的評価項目を表 3 に示す。

本臨床的有効性の概要には OR 及び奏効期間（DOR）の結果に焦点をあて、無増悪生存期間及び全生存期間も提示する。一般的に OR は、発現頻度の少ない疾患を対象とした単群試験における評価項目として受けられており、DOR は効果の更なる特徴付けに重要な項目と考えられる。本治験の目的は、独立判定による奏効率（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。

患者からの PRO に関して、EORTC QLQ-LC13 に欠損データがある場合は、古典的な記述統計（欠損データの代入なし、欠損データとして処理）と mixed model repeated measures（MMRM、特定の患者で欠損しているデータを補完するために利用可能なすべてのデータを使用）の 2 つのアプローチが使用された。

本試験は実施中であり、申請時には 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付データカットオフ、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブを初回投与した患者から得られた有効性結果をここに要約する。有効性変数（主要及び副次評価項目）の全解析は非検証的に実施した。

本臨床的有効性の概要に含む解析対象集団

プレスクリーニング解析対象集団は、プレスクリーニング検査に同意したすべての患者を含む。

スクリーニング解析対象集団は、本試験の治療状況にかかわらず、スクリーニング検査に同意したすべての患者を含む。

Intent to treat（ITT）集団は、テポチニブを少なくとも 1 回以上服用した、有効な中央検査により、*MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定された患者を含む。

安全性解析対象集団（SAF）は、テポチニブを少なくとも 1 回以上服用した患者を含む。

表 3　VISION 試験の主要及び副次的評価項目

Type	Endpoint	Definition
Primary	**OR (confirmed complete response or partial response) as per IRC** determined according to RECIST 1.1	Patients were identified as having an objective response (OR) if they achieved either a confirmed complete response or partial response from first administration of study treatment to first observation of progressive disease. Confirmation took place by a tumor assessment at least 4 weeks (28 days) after the tumor assessments initially indicating complete response or partial response.
Secondary		
Antitumor activity	**OR as per Investigator** determined according to RECIST 1.1	Patients were identified as having an objective response if they achieved either a confirmed complete response or partial response. Confirmation took place by a tumor assessment at least 4 weeks (28 days) after the tumor assessments initially indicating complete response or partial response.
	Duration of response as per IRC	The time from when the complete response/partial response (whichever was first) criteria were first met until progressive disease or death due to any cause within 84 days of the last tumor assessment, whichever occurred first. DOR data were censored on the date of the last adequate tumor assessment for patients who did not have an event (progressive disease or death) or for patients with an event after 84 days of the last tumor assessment. Patients who did not have a tumor assessment after OR were censored at the date

Type	Endpoint	Definition
		complete response/partial response criteria were first met.
	DOR as per Investigator	DOR was also determined for patients with an OR based on Investigator assessment.
	Objective disease control as per IRC	Patients were identified as having objective disease control if they achieved either a confirmed complete response or partial response (confirmation had to take place by a tumor assessment at least 4 weeks [28 days] after the tumor assessment initially indicating complete response or partial response), or stable disease lasting at least 12 weeks (84 days) based on independent review.
	Objective disease control as per Investigator	Objective disease control was assessed based on Investigator assessment.
	PFS as per IRC	The time (in months) from the first administration of study treatment to the date of the first documentation of progressive disease (based on independent review) or death due to any cause within 84 days of the last tumor assessment, whichever occurred first. The PFS data were censored on the date of the last evaluable tumor assessment for patients who did not have an event (progressive disease or death) or for patients with an event occurring later than 84 days after the last tumor assessment. Patients who did not have a baseline tumor assessment or who did not have any post-baseline tumor assessments were censored at the date of the start of study treatment.
	PFS as per Investigator	PFS was also assessed by the Investigator.
	OS	OS was measured as the time (in months) from first study treatment administration to the date of death. For patients not known to be deceased at the time of analysis, OS time was censored at the last date the patient was known to be alive.
Patient-reported outcomes	**HRQoL**	Assessed by the PROs, EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 (Section 2.1.4.6)

DOR=duration of response, EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ 5D 5L=EuroQoL Five Dimension Five Level Scale, HRQoL=health-related quality of life, IRC=independent review committee, OR=objective response, OS=overall survival, PFS=progression-free survival, PROs=patient-reported outcomes, QLQ-C30=Quality of Life Questionnaire Core 30, QLQ LC13=Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

コホート A（*MET*ex14 変異）

有効性の解析には、*MET*ex14 スキッピング変異の判定方法を考慮し、次の主要な ITT 解析セットを定義した：

- “ITT TBx 又は ITT LBx”解析セット（本文書では T+及び／又は L+とする）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。
- “ITT LBx”解析セット（本文書では L+とする）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。
- “ITT TBx”解析セット（本文書では T+とする）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。

判定委員会

VISION 試験では 2 つの独立した判定委員会を設定した。独立評価委員会（IRC）は、すべての患者に対して同じ基準で評価するため、評価の詳細を規定したチャーターに基づいてすべての患者から得られた腫瘍評価用画像の独立評価を行った。独立データモニタリング委員会（IDMC）は、定期的及び中間解析時の有効性が得られた際に本試験のすべての患者における安全性を確認した。

1.4.2 補足的試験：NIS MS200095-0015 試験

NIS MS200095-0015 試験は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性又は転移性 NSCLC 患者における治療実態及びその効果を確認し、VISION 試験への参照とすることを目的に実施した。この試験では、血液又は組織生検により *MET*ex14 スキッピング変異が確定された成人 NSCLC 患者を対象とした。患者背景、治療実態、安全性に関する事象並びに治療ラインにおける増悪に基づいた OR、PFS、DOR、OS を含む病状の転帰を検討した。詳細な試験デザインは 3.2.1 項及び 7.2 項を参照。

2. 各試験結果の概要

VISION 試験の有効性結果を 2.1 項に述べる。補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の有効性結果を 3.2.2 項に述べる。VISION 試験及び NIS MS200095-0015 試験の概要を添付資料 7.1 項及び 7.2 項に述べる。

2.1 Pivotal VISION 試験の有効性結果

Pivotal 試験である VISION 試験の患者内訳、患者背景、試験全体集団における主要目的及び副次的目的並びにサブグループ（非日本人集団を比較対照とした際の日本人集団や治療ライン別の結果を含む）における有効性結果を示す。

VISION 試験では *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者におけるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回の臨床的有用性が示された。深く、頑健な効果が全体及び治療ライン別でも示された。独立評価による VISION 試験の全体試験集団の ORR は 42.4%（95% CI：32.5－52.8）であり、DOR の中央値は 12.4 ヵ月（95% CI：8.4－not estimable [ne]）だったことから、臨床的に意義のある結果と考えられる。

サブグループの有効性結果は頑健だった。

2.1.1 患者内訳

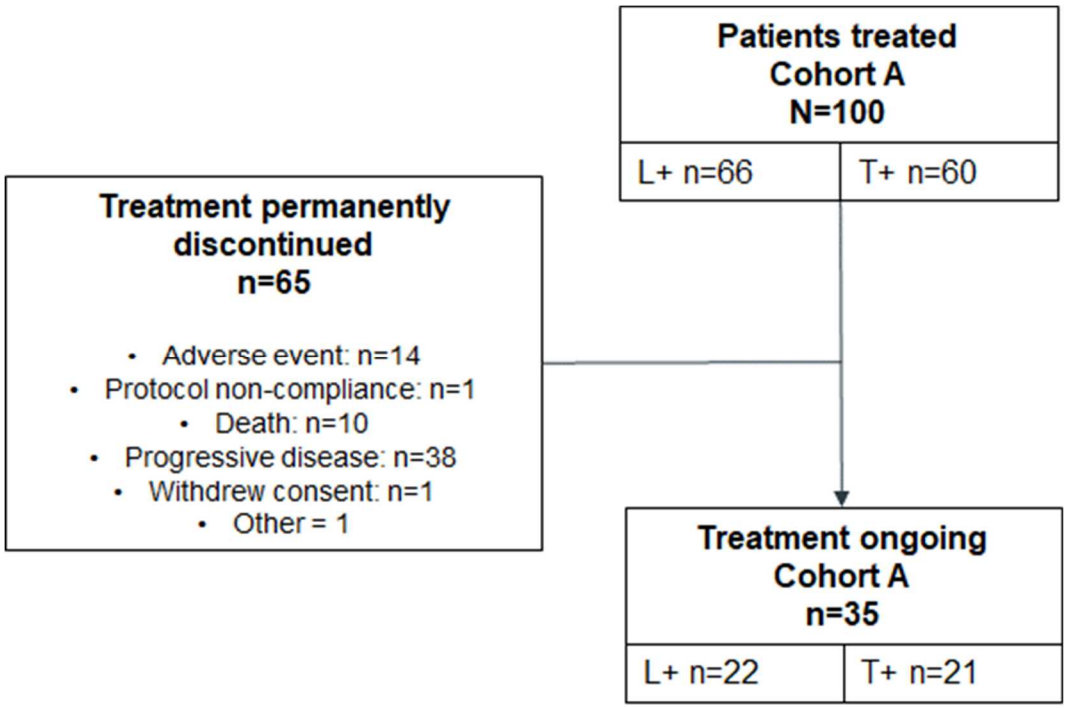
本項ではコホート A のみを対象とする。コホート A の 100 名が SAF（治療された症例）として扱われた。ITT の内訳は 99 名が L+及び／又は T+集団（L+又は T+、もしくは両方）、66 名が L+集団及び 60 名が T+集団だった。患者番号[redacted] は、*MET*ex14 スキッピング変異に関するデータが不十分だったため、有効性解析対象から除外した。治療中止に至った 65 名（65.0%）の内訳は、疾患進行（38.0%）、有害事象（14.0%）、死亡（10.0%）、同意の撤回（1.0%）、治験実施計画書の不遵守（1.0%）及びその他（1.0%）だった。治療は 35 名（35.0%）で継続中だった（VISION 試験 CSR、表 15.1.1.1s を参照）。患者内訳の概要を表 4 及び図 2 に示す。

表 4 VISION 試験の解析対象集団

Number of patients in analysis set	Combined (L+ and/or T+) Cohort A
SAF analysis set	100
ITT analysis set	99 (100.0 of ITT)
ITT-L+ analysis set	66 (66.7 of ITT)
ITT-T+ analysis set	60 (60.6 of ITT)
ITT-T+/L+ analysis set	27 (27.3 of ITT)

Source: CSR VISION study, Table 15.1.1.2s.
ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, SAF=safety analysis set, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patient with the first tepotinib dose before [redacted]i20[redacted].

図 2　VISION 試験の患者内訳（テポチニブ初回投与が 20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted] 日より前の患者）



Source: CSR VISION Study, Table 15.1.1.1s.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]. This figure is based on the safety analysis set (100 patients). The efficacy analysis was based on the ITT set (99 patients). One patient was excluded from all efficacy analyses due to insufficient *MET*ex14 skipping alteration data. Patients may be both L+ and T+ positive (L+=*MET*ex14-mutation-positive in ctDNA; T+=*MET*ex14-skipping-positive in tissue).

2.1.2　プレスクリーニング／スクリーニングにおける *MET*ex14 の結果

患者は、腫瘍組織又は血液検体を用いて *MET*ex14 に関してスクリーニングされ（いずれか一方の検査で登録可能だが、両検査の実施も許容できる）、L+集団、T+集団、L+及び／又は T+集団に分類された。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに、合計 5,397 名の患者をプレスクリーニングし、組織及び血液検体で MET 変異を測定した。適切な規制要件を満たす検査法（LC-SCRUM）により MET 変異が特定されている場合は、プレスクリーニングを不要とした。このような場合、MET 変異を組織及び／又は血液で再確認することは不要とした。VISION 試験 CSR、表 15.1.1.1s を参照。

2.1.3　人口統計学的及びベースラインの特徴

試験全体集団の 54.0%が男性患者であり、21.0%がアジア人種だった。ほとんどの患者（82.0%）が 65 歳以上で、46.0%が 75 歳以上だった。L+集団と T+集団における人口統計学的及びベースラインの特徴は一貫していた（表 5）。

表 5　人口統計学的及びベースラインの特徴、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	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, 94
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%)
Geographic 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: CSR VISION Study, Table 15.1.3.1as.
L+=liquid biopsy positive, Max=maximum, *MET*ex14=*MET* exon 14; Min=minimum; Q1=quartile 1, Q3=quartile 3, SAF=safety analysis set, SD=standard deviation, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

2.1.3.1 治療歴

VISION 試験に登録された患者の治療歴は、選択された集団が高齢進行 NSCLC 患者であり、一貫していた（CTD 2.7.4、1.3.3 項参照）。

2.1.3.2 病歴

報告された病歴は、試験全体集団が対象となる集団（*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者）を代表するものだった。L+及び／又は T+集団の 97.0%は試験登録時の病期がステージ IV だった；試験登録時の病期がステージ IIIb だった患者は低い割合（3.0%）だった。VISION 試験 CSR、表 15.1.5.1as を参照のこと。

L+及び／又は T+集団の 45.0%は喫煙歴がなく（ニコチン未摂取者）、44.0%は喫煙歴があった（ニコチン摂取者）。L+及び／又は T+集団における初回診断からの期間中央値（範囲）は 0.54 年（0－25.3）であり、L+集団では 0.47 年（0－4.4）、T+集団では 0.69 年（0－25.3）だった。85%を超える患者が腺癌であり、L+及び／又は T+集団では 88.0%、L+集団では 86.4%、T+集団では 91.7%だった。L+集団と T+集団の病歴は一貫していた。表 6 に示す。

表 6　疾患の特徴（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Nicotine consumption, n (%)			
Never used	34 (51.5)	22 (36.7)	45 (45.0)
Regular user	2 (3.0)	2 (3.3)	3 (3.0)
Former user	26 (39.4)	28 (46.7)	44 (44.0)
Missing	4 (6.1)	8 (13.3)	8 (8.0)
Time since initial diagnosis (years)			
n (%)	66 (100.0)	59 (98.3)	99 (99.0)
Missing	0	1 (1.7)	1 (1.0)
Mean (SD)	0.68 (0.778)	1.45 (3.344)	1.06 (2.631)
Median	0.47	0.69	0.54
(Q1, Q3)	(0.11, 0.92)	(0.16, 1.57)	(0.13, 1.20)
Min, Max	0, 4.4	0, 25.3	0, 25.3
Histopathological classification, n (%)			
Adenocarcinoma	57 (86.4)	55 (91.7)	88 (88.0)
Squamous	6 (9.1)	3 (5.0)	8 (8.0)
Sarcomatoid	1 (1.5)	0	1 (1.0)
Other	1 (1.5)	2 (3.3)	2 (2.0)

Source: CSR VISION Study, Table 15.1.5.1as and Table 15.1.5.2s.
L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, Max=maximum, Min=minimum, Q1=quartile 1, Q3=quartile 3, SAF=safety analysis set, SD=standard deviation, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

頻度の高い（L+及び／又は T+集団の 10%を超える患者）独立評価による標的病変は、右肺（L+及び／又は T+集団で 48.0%、L+集団で 45.5%、T+集団で 46.7%）、左肺（L+及び／又は T+集団で 32.0%、L+集団で 33.3%、T+集団で 28.3%）、縦隔リンパ節（L+及び／又は T+集団で 19.0%、L+集団で 24.2%、T+集団で 16.7%）及び肝（L+及び／又は T+集団で 11.0%、L+集団で 10.6%、T+集団で 13.3%）だった。表 7 に示す。

表 7　標的病変部位（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Site of target lesion(s) (IRC), n (%), > 2% of patients in the combined group			
Lung, right	30 (45.5)	28 (46.7)	48 (48.0)
Lung, left	22 (33.3)	17 (28.3)	32 (32.0)
Mediastinal lymph node	16 (24.2)	10 (16.7)	19 (19.0)
Liver	7 (10.6)	8 (13.3)	11 (11.0)
Adrenal Gland	5 (7.6)	5 (8.3)	9 (9.0)
Pleura	5 (7.6)	7 (11.7)	8 (8.0)
Paratracheal lymph node	5 (7.6)	4 (6.7)	6 (6.0)
Axillary lymph node	4 (6.1)	5 (8.3)	5 (5.0)
Subcarinal lymph node	4 (6.1)	2 (3.3)	5 (5.0)
Hilar lymph node	5 (7.6)	2 (3.3)	5 (5.0)

Refer to CSR VISION Study, Table 15.1.5.1as.
IRC=Independent Review Committee, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, SAF=safety analysis set, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

頻度の高い（L+及び／又は T+集団の 20%を超える患者）独立評価による非標的病変は、胸腔（L+及び／又は T+集団で 42.0%、L+集団で 45.5%、T+集団で 40.0%）、骨（L+及び／又は T+集団で 28.0%、L+集団で 31.8%、T+集団で 21.7%）、縦隔リンパ節（L+及び／又は T+集団で 25.0%、L+集団で 31.8%、T+集団で 20.0%）及び肺（L+及び／又は T+集団で 24.0%、L+集団で 24.2%、T+集団で 21.7%）だった。表 8 に示す。

半分以上（56.0%）の L+及び／又は T+集団患者における原発巣部位は、上肺葉であり（表 15.1.5.1as を参照）、L+集団と T+集団でも一貫していた。ECOG PS の分布も集団間で一貫していた（表 15.1.5.3as と 15.1.5.3bs）。

表 8　非標的病変部位（病歴） - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Site of non-target lesion(s) (IRC), n(%), > 2% of patients in the combined group			
Pleural cavity	30 (45.5)	24 (40.0)	42 (42.0)
Bone	21 (31.8)	13 (21.7)	28 (28.0)
Mediastinal lymph node	21 (31.8)	12 (20.0)	25 (25.0)
Lung	16 (24.2)	13 (21.7)	24 (24.0)
Lung, left	11 (16.7)	13 (21.7)	16 (16.0)
Lung, right	9 (13.6)	9 (15.0)	15 (15.0)
Pleura	8 (12.1)	10 (16.7)	13 (13.0)
Brain	9 (13.6)	3 (5.0)	11 (11.0)
Liver	6 (9.1)	6 (10.0)	9 (9.0)
Subcarinal lymph node	4 (6.1)	4 (6.7)	7 (7.0)
Missing	3 (4.5)	6 (10.0)	7 (7.0)
Adrenal gland	4 (6.1)	2 (3.3)	6 (6.0)
Axillary lymph node	6 (9.1)	3 (5.0)	6 (6.0)
Hilar lymph node	3 (4.5)	3 (5.0)	5 (5.0)
Supraclavicular lymph node	4 (6.1)	2 (3.3)	4 (4.0)
Retroperitoneal lymph node	2 (3.0)	1 (1.7)	3 (3.0)

Source: CSR VISION Study, Table 15.1.5.1as.
IRC=Independent Review Committee, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, SAF=safety analysis set, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

2.1.3.2.1　原疾患に対する前治療

VISION 試験の患者における前治療歴は、現在の NSCLC に対する標準療法を反映していた。前治療（抗悪性腫瘍薬、放射線療法及び外科的処置）の概要を表 9 に示す。各前治療の詳細は表以降の各項に示す。

表 9　抗悪性腫瘍療法／外科的処置による前治療歴 - VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	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)

Refer to CSR VISION Study, Tables 15.1.4.2s, 15.1.4.3s, and 15.1.4.4s.
L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, SAF=safety analysis set, T+= tissue biopsy positive.
Two patients were enrolled with 3 prior lines of therapy and are listed as protocol deviations.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

2.1.3.2.2　抗悪性腫瘍薬による前治療

合計 57.0%の患者が抗悪性腫瘍薬による前治療を受けていた(術後補助療法を除く;表 9 に示す)。最も頻度が高かった（コホート A で 10%を超える患者；頻度の高い順に示す）抗悪性腫瘍薬は、カルボプラチン（35.0%の患者)、ペメトレキセド（26.0%)、シスプラチン（17.0%)、ペムブロリズマブ（15.0%)、パクリタキセル（11.0%)、ペメトレキセド二ナトリウム（11.0%）だった。

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。薬物療法により完全奏効に至ったのは少数（3.5%）であり、部分奏効が 24.6%の患者でみられた。安定は 28.1%の患者にみられ、31.6%では進行が前治療の最良効果だった。RECIST 1.1 の基準に基づいて最良効果が評価されたのは、67.4%の患者だった。

L+及び／又は T+集団の 14 名で前治療の DOR が報告され、最長 DOR 中央値は 6.0 ヵ月（Q1－Q3 : 3.0－9.0 ; 最小－最大 : 1 から 13）だった。L+及び／又は T+集団の 47 名で前治療の PFS が報告された。各患者における最長 PFS 中央値は 3.0 ヵ月（Q1－Q3 : 2.0－8.0 ; 最小－最大 : 0 から 17）だった。VISION 試験 CSR、表 15.1.4.2s 参照。

2.1.3.2.3　放射線療法による前治療

放射線療法による前治療を受けたのは L+及び／又は T+集団の 49.0%であり、L+集団では 43.9%、T+集団では 55.0%だった（表 9)。放射線前治療により完全奏効に至ったのは少数（6.4%）だった。

部分奏効は合計で 12.8%、安定は 14.9%にみられた。RECIST 1.1 に基づいて放射線療法の最良効果が評価されたのは、51.6%だった。詳細は VISION 試験 CSR、表 15.1.4.3s 参照。

2.1.3.2.4 外科的処置による前治療

外科的処置による前治療を受けたのは L+及び／又は T+集団の 31.0%であり、L+集団では 30.3%、T+集団では 43.3%だった（表 9）。最も頻度の高かった外科的処置は肺葉切除（4.0%の患者）及び楔状切除、リンパ節郭清、右上葉切除（各 2.0%の患者）だった。他の外科的処置はいずれかの集団（L+もしくは T+）の 1 名から報告された（全体の 1.0%）。患者の 22.0%では外科的処置が根治目的で施行された。外科的処置による前治療の最良効果は 66.7%の患者でみられた完全切除（R0）だった。詳細は VISION 試験 CSR、表 15.1.4.4s 参照。

2.1.3.3 治療遵守及び曝露

ここでは治療期間、減量及び休薬の概要を簡単に触れる。累積用量、用量強度及び相対用量強度に関しては CTD2.7.4、5.3.2 項を参照。

2.1.3.3.1 治療期間

テポチニブの平均治療期間は、L+及び／又は T+集団で 7.846 ヵ月（標準偏差、SD：6.4694）、L+集団で 8.061 ヵ月（SD：6.7349）、T+集団で 8.722 ヵ月（SD：7.1772）だった。データカットオフ時点では、多くの患者の治療期間は 3 ヵ月未満（L+及び／又は T+集団の 25.0%）、3 ヵ月以上 6 ヵ月未満（L+及び／又は T+集団の 27.0%）、6 ヵ月以上 9 ヵ月未満（L+及び／又は T+集団の 17.0%）だった。表 10 に示す。

表 10　治療期間 - VSION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=100 (100%)
Duration of tepotinib therapy (months), n%			
< 3 months	18 (27.3)	12 (20.0)	25 (25.0)
≥ 3 to < 6 months	15 (22.7)	19 (31.7)	27 (27.0)
≥ 6 to < 9 months	11 (16.7)	8 (13.3)	17 (17.0)
≥ 9 to < 12 months	7 (10.6)	3 (5.0)	8 (8.0)
≥ 12 to < 15 months	3 (4.5)	5 (8.3)	6 (6.0)
≥ 15 to < 18 months	5 (7.6)	6 (10.0)	8 (8.0)
≥ 18 to < 21 months	4 (6.1)	3 (5.0)	5 (5.0)
≥ 21 to < 24 months	2 (3.0)	2 (3.3)	2 (2.0)
≥ 24 to < 27 months	0	1 (1.7)	1 (1.0)
≥ 27 to < 30 months	0	0	0
≥ 30 to < 33 months	1 (1.5)	1 (1.7)	1 (1.0)
Mean duration (SD)	8.061 (6.7349)	8.722 (7.1772)	7.846 (6.4694)
Median duration (Q1, Q3)	5.963 (2.825; 11.170)	5.585 (4.025; 13.207)	5.552 (2.990; 11.105)
Min, Max	0.69; 31.61	0.03; 31.61	0.03; 31.61

Source: CSR VISION Study, Table 15.1.7.1s.
L+=liquid biopsy positive, Max=maximum, *MET*ex14=*MET* exon 14, Min=minimum, Q1=quartile 1, Q3=quartile 3, SAF=safety analysis set, SD=standard deviation, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

2.1.3.3.2　テポチニブの減量及び休薬

本項の記述は SAF に基づく。治験実施計画書において推奨される最初の減量は 300 mg である。薬剤との関連性がある有害事象発現時には、個々の事象を検討し、更に減量が可能である。ほとんどの患者（L+及び／又は T+集団の 74.7%、L+集団の 78.9%及び T+集団の 67.2%）は減量しなかった。休薬は 2 回の服薬間で 2 日以上の間隔が空いたときと定義し、薬剤と関連性がある有害事象発現時には休薬可とした。

2.1.4　主要及び副次的有効性評価項目

ここでは pivotal 試験である VISION 試験の全体集団における有効性結果の概要を記述する。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。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における有効性解析では、エビデンスとして臨床的に意義のある奏効率、深く、1 年以上持続する奏効、並びに早期での効果発現が得られた。特に記載しない場合、有効性は ITT 集団である、20[redacted] 年 [redacted] 月

[redacted]日より前にテポチニブ初回投与を受けたコホート A の 99 名を対象として解析し、コホート A の L+及び／又は T+集団（L+、T+又は両方を含む）、L+解析集団と T+解析集団それぞれにおいて独立評価した結果を示した。結果は、L+集団と T+集団間で一貫しており、独立評価の結果は担当医評価により支持された（VISION 試験 CSR、11 項参照）。

2.1.4.1 奏効（OR）

独立評価による全体集団での奏効率（ORR）は、L+及び／又は T+集団で 42.4%（95% CI：32.5－52.8）、L+集団で 45.5%（95% CI：33.1－58.2）、T+集団で 43.3%（95% CI：30.6－56.8）だった。ORR は L+と T+集団で一貫していた（表 11）。

表 11 ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

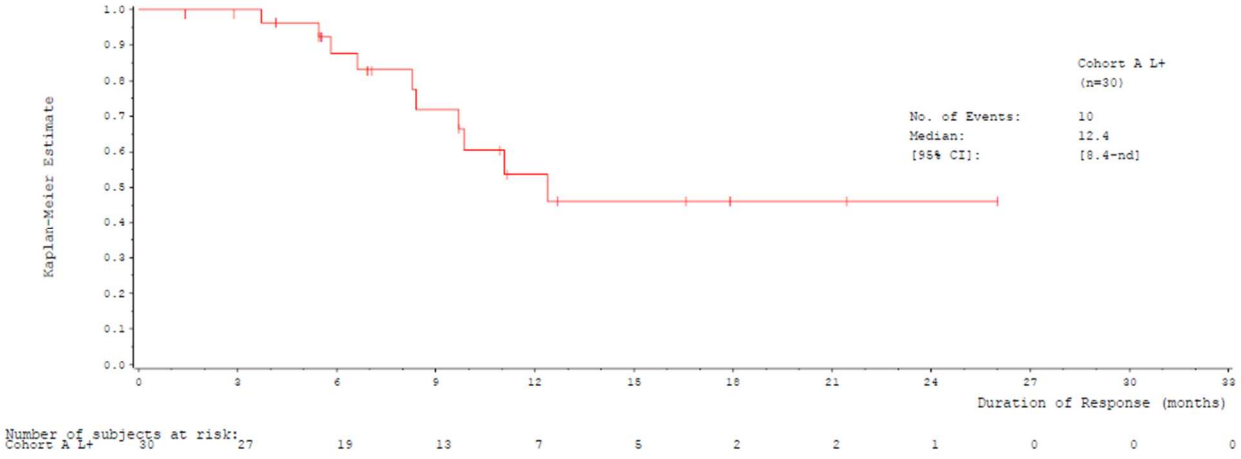
	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=99 (100%)
ORR [a] n (%) [95% CI] [b]	30/66 (45.5) [33.1, 58.2]	26/60 (43.3) [30.6, 56.8]	42/99 (42.4) [32.5, 52.8]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.1.1bs.
CI=confidence interval, IRC=Independent Review Committee, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a Confirmed complete response/partial response. OR evaluated by the IRC was the primary endpoint.
b 95% exact CI using the Clopper-Pearson method.

2.1.4.2 奏効期間

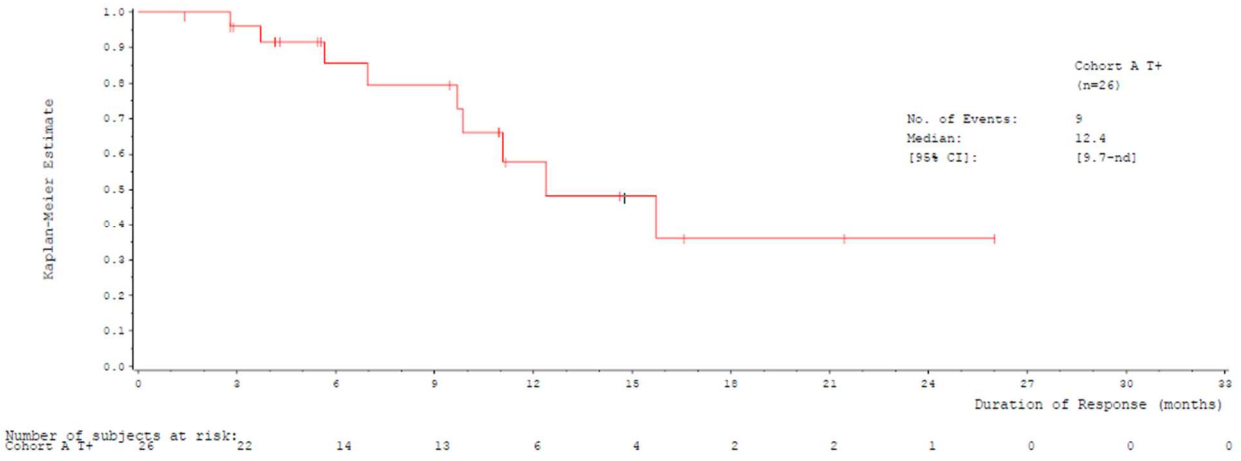
DOR 中央値（mDOR）は L+と T+集団で一貫していた。L+集団では 12.4 ヵ月［95% CI：8.4－ne］、T+集団では 12.4 ヵ月［95% CI：9.7－ne］、L+及び／又は T+集団では 12.4 ヵ月［95% CI：8.4－ne］だった（図 3、図 4、図 5 及び表 12）。

図 3 L+集団（N=66）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



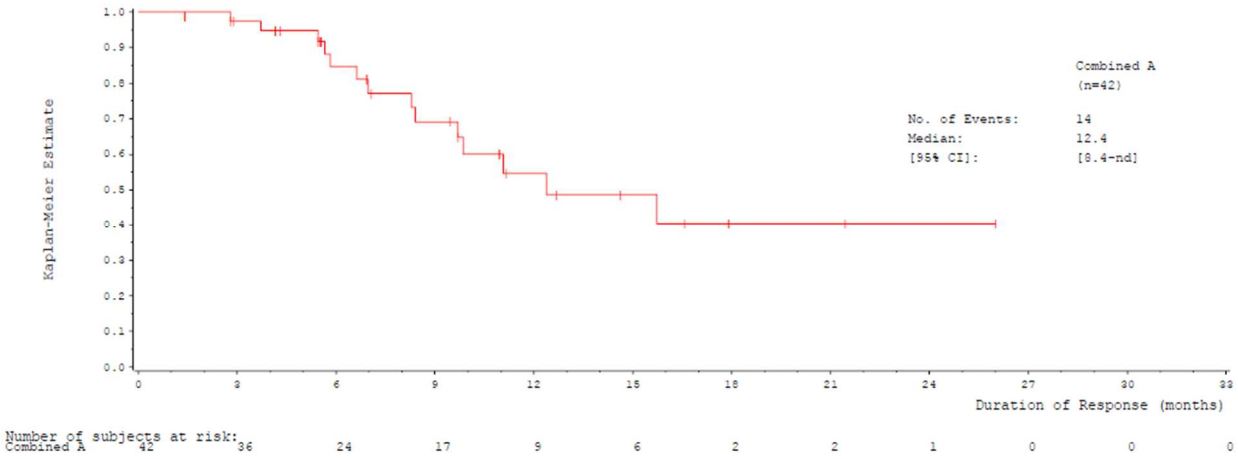
Source: Refer to CSR VISION Study, Figure 15.2.2.2s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 4 T+集団（N=60）における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.2s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 5　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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.2s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

表 12　mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	L+ **N=66** **(100%)**	**T+** **N=60** **(100%)**	**Combined** **(L+ and/or T+)** **N=99** **(100%)**
Number of patients with confirmed complete or partial response	30	36	42
mDOR, months	12.4	12.4	12.4
[95% CI] [a]	[8.4, ne]	[9.7, ne]	[8.4, ne]
Number of patinets not progressed/progressed/ progression free rate by milestone, n [95% CI] [b]			
6 months	19/ 3/ 88 [66, 96]	14/ 3/ 86 [61, 95]	24/ 5/ 85 [67, 93]
12 months	7/ 9/ 54 [29, 73]	6/ 7/ 58 [30, 78]	9/ 12/ 55 [33, 72]
18 months	2/ 10/ 46 [22, 67]	2/ 9/ 36 [11, 63]	2/14/ 41 [19, 62]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.2.1s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, mDOR=median duration of response, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
a　95% CI for the median using the Brookmeyer and Crowley method.
b　95% CI using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

2.1.4.3 最良総合効果

RECIST 1.1 に基づく最良総合効果（BOR）は、L+と T+集団で一貫していた（表 13）。データカットオフ時点で部分奏効がみられたのは、L+及び／又は T+集団の 42.4%、L+集団の 45.5%、T+集団の 43.3%であり、安定は L+及び／又は T+集団の 23.2%、L+集団の 19.7%及び T+集団の 25.0%でみられた。進行は L+及び／又は T+集団の 17.2%、L+集団の 16.7%及び T+集団の 18.3%でみられた。

表 13 最良総合効果、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

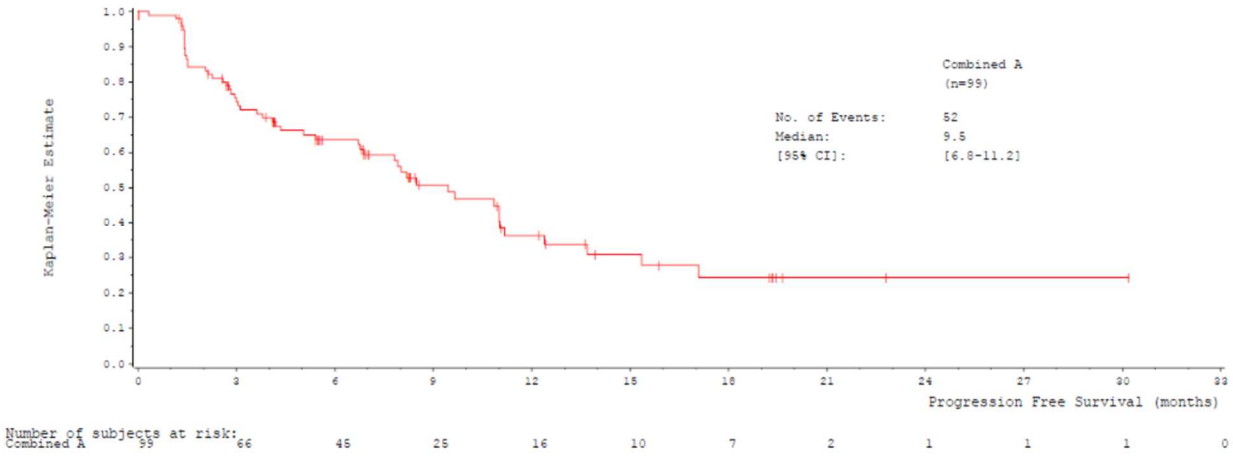
	L+ N=66 (100%)	T+ N=60 (100%)	Combined (L+ and/or T+) N=99 (100%)
BOR, n (%)			
Complete response	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Partial response	30 (45.5)	26 (43.3)	42 (42.4)
Stable disease	13 (19.7)	15 (25.0)	23 (23.2)
Progressive disease	11 (16.7)	11 (18.3)	17 (17.2)
Not estimable	12 (18.2)	8 (13.3)	17 (17.2)
ORR n (%) [95% CI] [a]	30 (45.5) [33.1, 58.2]	26 (43.3) [30.6, 56.8]	42 (42.4) [32.5, 52.8]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.1.1bs.
BOR=best overall response, CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ORR=objective response rate, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a Confirmed complete/partial response OR evaluated by the IRC was the primary endpoint. 95% CI for the median using the Clopper-Pearson method.

2.1.4.4 無増悪生存期間（PFS）

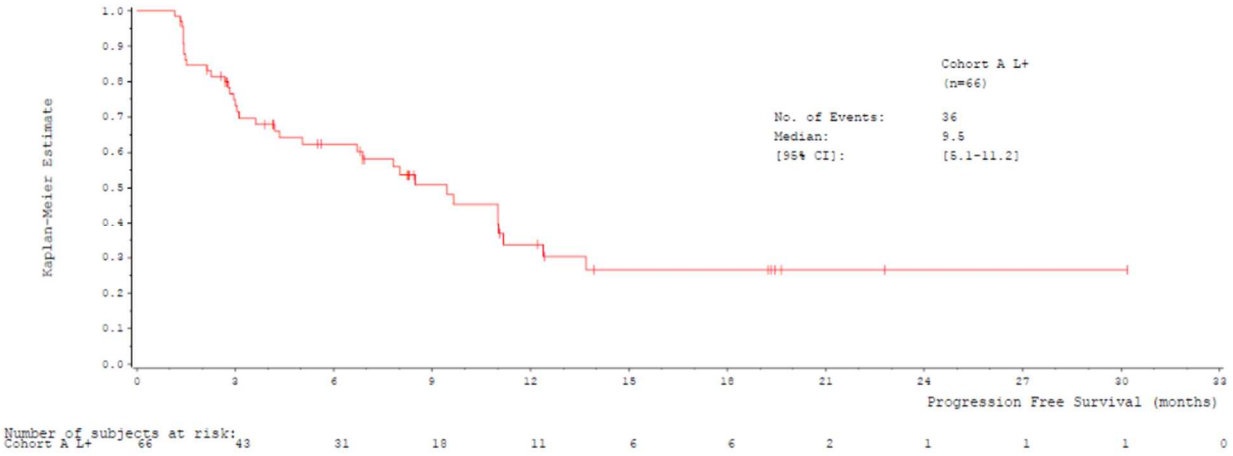
L+及び／又は T+集団 99 名中 52 名にイベントが発生し、Kaplan-Meier 分析による PFS 中央値（mPFS）は 9.5 ヵ月、95% CI［6.8－11.2］だった（図 6）。L+集団 66 名中 36 名にイベントが発生し、Kaplan-Meier 分析による mPFS は 9.5 ヵ月、95% CI［5.1－11.2］だった（図 7）。T+集団 60 名中 30 名にイベントが発生し、Kaplan-Meier 分析による mPFS は 11 ヵ月、95% CI［6.8－15.3］だった（図 8）。L+集団と T+集団における PFS は一貫していた。表 14 にも示す。

図 6　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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



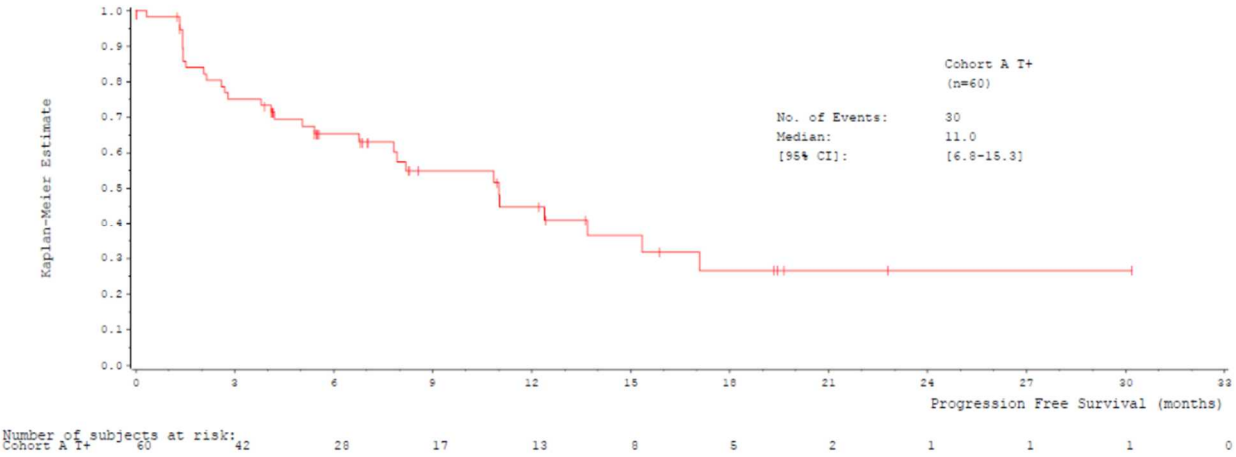
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 7　L+集団（N=66）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, PFS=progression-free survival.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 8　T+集団（N=60）における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

表 14　mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

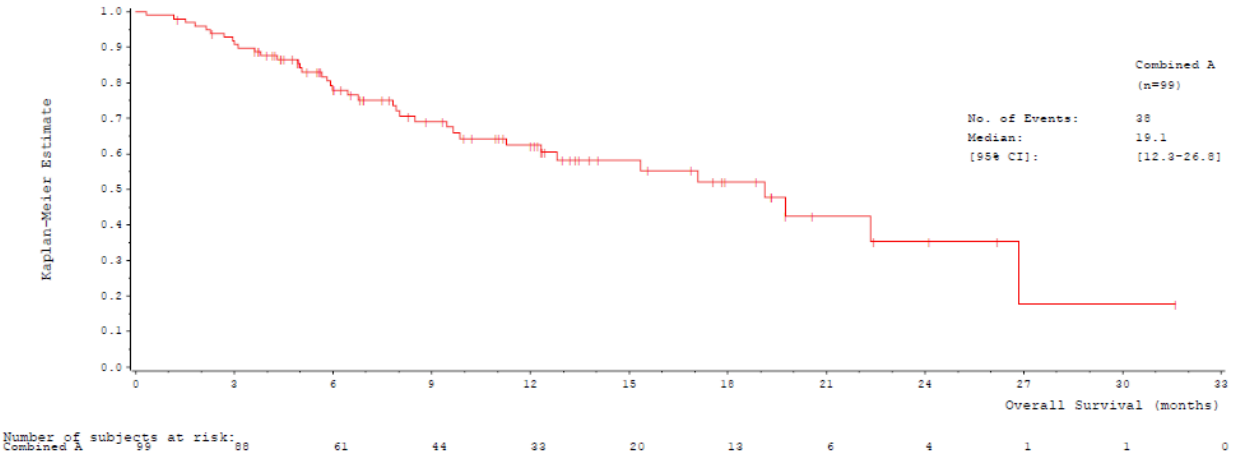
Tepotinib 500 mg	**L+ N=66**	**T+ N=60**	**Combined (L+ and/or T+) N=99**
mPFS [a], months	9.5	11.0	9.5
[95% CI] [b]	[5.1, 11.2]	[6.8, 15.3]	[6.8, 11.2]
n	36 patients with event	30 patients with event	52 patients with event

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.3.1s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, mPFS=median progression-free survival, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
a　A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
b　95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method

2.1.4.5　全生存期間

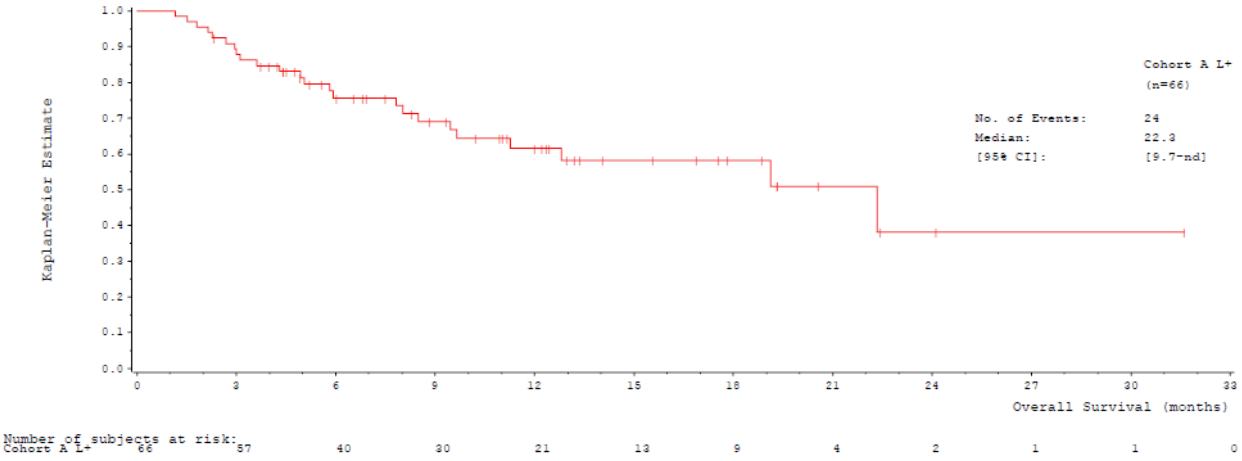
L+及び／又は T+集団 38 名が死亡し、Kaplan-Meier 分析による OS 中央値は 19.1 ヵ月、95% CI［12.3－26.8］だった。L+集団 24 名にイベントが発生し、Kaplan Meier 分析による OS 中央値は 22.3 ヵ月、95% CI［9.7－ne］だった。T+集団 24 名にイベントが発生し、Kaplan-Meier 分析による OS 中央値は 19.1 ヵ月、95% CI［12.3－26.8］だった。図 9、図 10、図 11 及び表 15 参照。

図 9　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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



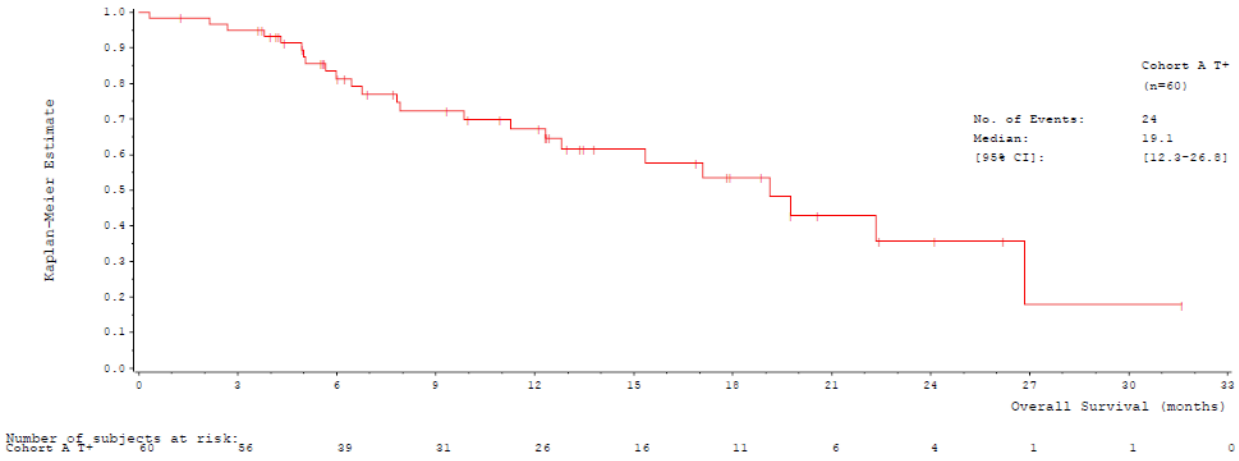
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, OS=overall survival, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 10　L+集団（N=66）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS=overall survival.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 11　T+集団（N=60）における OS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.2s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

表 15　OS 中央値、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

Tepotinib 500 mg	**L+ n=66**	**T+ n=60**	**Combined (L+ and/or T+) n=99**
Median OS time [a], months [b]	22.3	19.1	19.1
[95% CI] [c]	[9.7, ne]	[12.3, 26.8]	[12.3, 26.8]
N	24 patients with event	24 patients with event	38 patients with event

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.4.1s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
a　An OS event is death. Patients without an event are censored. Percentages were based on the number of patients per subgroup per analysis set.
b　Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.
c　95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

2.1.4.6　患者報告アウトカム：健康関連 Quality of Life

このセクションでは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ時点までに ITT 集団の全患者から収集された PRO 解析の概要を示す（L+及び／又は T+集団の 129 名）。結果は異なる PRO ツール間で一貫しており、時間の経過を問わず健康関連 QoL の安定性が示唆された。EORTC QLQ-LC13 では、咳嗽スケールの改善が認められた。スケールの悪化はテポチニブ治療の無効又は治療による毒性を示唆す

る。したがって、テポチニブ治療を受けた患者で観察された安定した QOL 評価は、進行・転移性疾患を有するこの集団での症状が制御できていたことを示す。

すべての患者に全 PRO での評価を求めた：EuroQoL Five Dimension Five Level Scale（EQ 5D 5L）：European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30（EORTC QLQ-C30）及び European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer 13（EORTC QLQ-LC13）。サイクル 1 の 1 日目から 9 ヵ月後までは 6 週毎、その後は進行、死亡又は同意撤回まで 12 週毎に質問票に回答する必要があった。評価時期の詳細は VISION 試験の[redacted]を参照。

すべての PRO ツールは、0 から 100 までのスケールがあり、文献でも公表されているように（Heigener, 2016 参照）、ベースラインからの平均変化が 10 以上の場合は、臨床的に有意義な改善または悪化と考えられる。

2.1.4.6.1 EQ-5D-5L

EQ-5D は有効な指標であり、かつ、患者による評価方法として一般的に使用されている。本セクションでは EQ-5D 5L visual analogue scale（VAS）の結果を示す。ほとんどの患者（87.6%）がベースライン時点で複数調査票の組み合わせを完了し、EQ-5D-5L VAS スケールの結果が得られた（VISION 試験 CSR、表 15.2.6.1 参照）。

L+及び／又は T+集団におけるベースライン時の平均（SD）スコアは 60（20.4）であり、進行性 NSCLC 患者を対象として報告されている内容と類似していた（Novello, 2015 参照）。高齢患者の多い進行性疾患における数値は経時的に安定しており、この高齢患者の多い進行疾患でのベースラインからサイクル 21 までの平均変化量は、2 から 6 だった。L+集団と T+集団の結果は一貫していた（VISION 試験 CSR、表 15.2.6.6 参照）。

2.1.4.6.2 EORTC QLQ-C30

EORTC QLQ-C30 は、癌患者の QoL を評価する目的で作成された質問票である。EORTC QLQ-C30（Version 3.0）は 81 ヵ国語に翻訳されており、臨床試験の一環として全世界的に使用されている。30 項目から成るがんに特化した質問票であり、機能の 5 尺度（身体、役割、認知、情緒、社会生活）、症状の 4 尺度（疲労感、疼痛、嘔気／嘔吐）といくつかの単一項目（呼吸困難、食欲不振、不眠など）を含む。

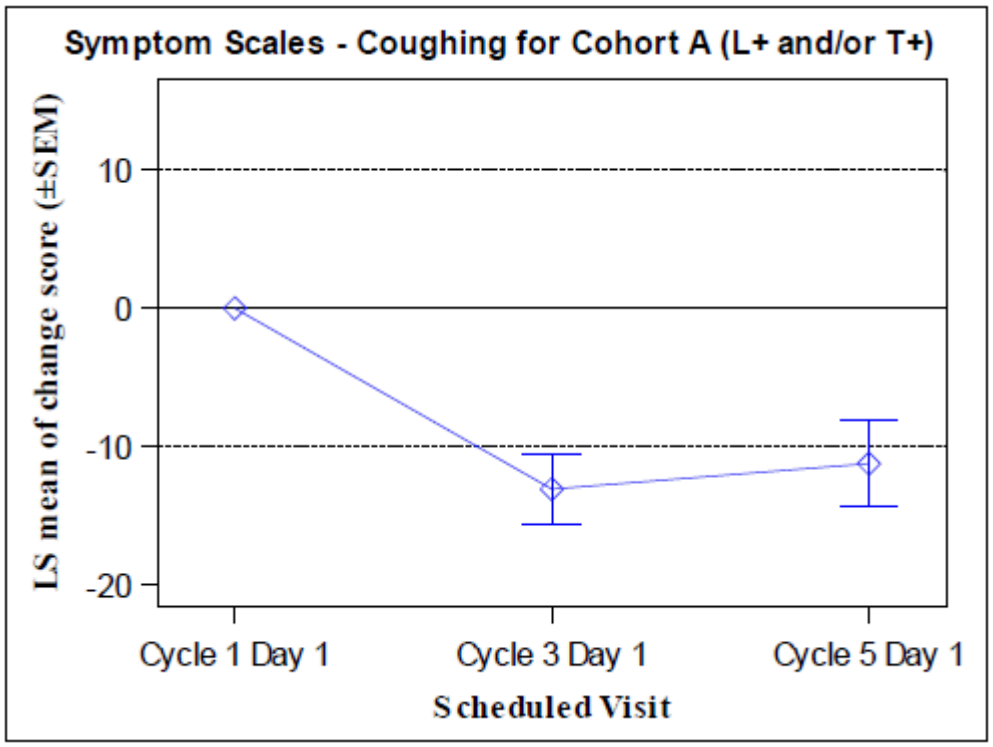
ほとんどの患者（87.6%）がベースライン時点で調査票に回答し、QLQ-C30 のデータが得られた（VISION 試験 CSR、表 15.2.6.2 参照）。ベースライン時の複数調査票を組み合わせた QLQ-C30 global health status の平均（SD）スコアは 53.2（24.35）であり、公表文献として既知の進行性 NSCLC 患者における値に一致する（Heigener, 2016 参照）。進行性疾患を有する高齢患者での数値は時間の経過を問わず安定しており、ベースライン時からサイクル 21 までの平均変化値は 1.2 から 10 だった（VISION 試験 CSR、表 15.2.6.7 参照）。

2.1.4.6.3 QLQ-LC13

EORTC QLQ-LC13 は、肺癌に特化した QLQ-C30 の一部である。QLQ-LC13 は肺癌と関連する症状（咳嗽、喀血、呼吸困難及び疼痛）と従来の化学療法及び放射線療法による副作用（脱毛、神経障害、口腔内痛及び嚥下障害）に関する複数及び単一項目からなる（VISION 試験 CSR、表 15.2.6.8 参照）。

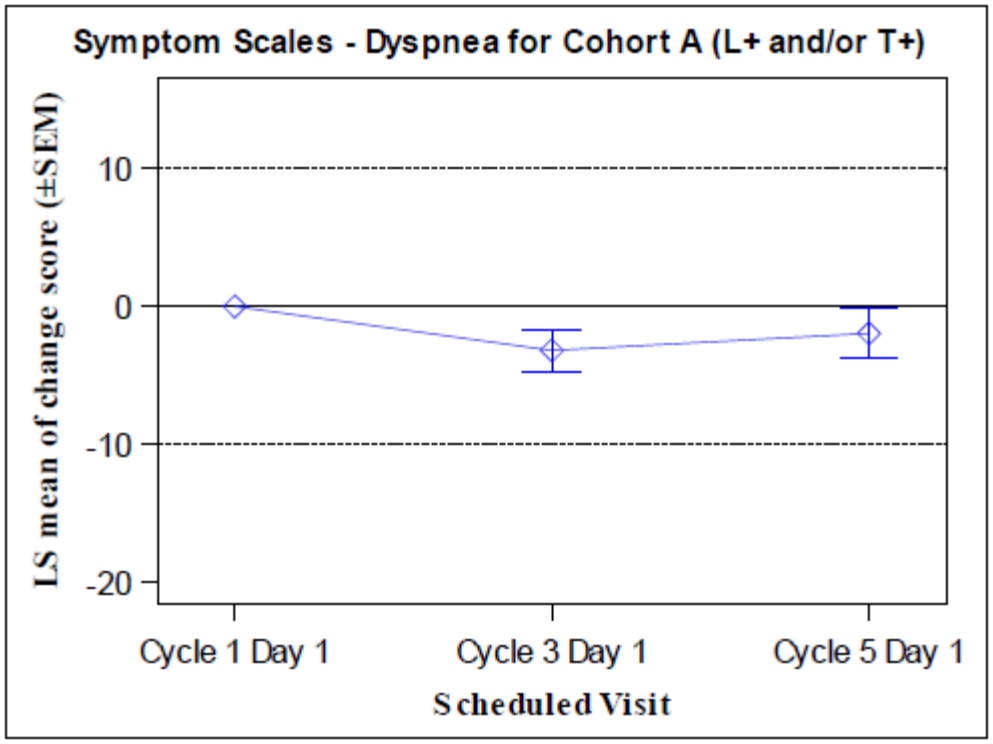
ほとんどの患者（87.6%；進行性疾患を有する高齢患者）がベースライン時点で複数の調査票を組み合わせた回答を完了し、QLQ-LC13 のデータが得られた。欠損データの処理（MMRM 及び記述統計量）は 1.4.1 項に述べる。MMRM の結果（事前に定義されたサイクル 5 までの分析）を次に示す。咳嗽の症状スケールは、ベースラインからサイクル 3 及び 5 までの平均変化値が 10 以上の最小重要差に達し、改善傾向を示した。PRO ツールの改善が観察された時点は、OR 及びその他の反応の発現（最初の 3 ヵ月以内）と関連していた。呼吸困難と胸痛の症状強度は、時間の経過を問わず安定していた。結果は、L+集団と T+集団で一貫していた。詳細は VISION 試験 CSR、表 15.2.6.4 参照、並びに図 12、図 13 及び図 14 に示す。

図 12 Visit 毎の QLQ-LC13 咳嗽スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）- ITT



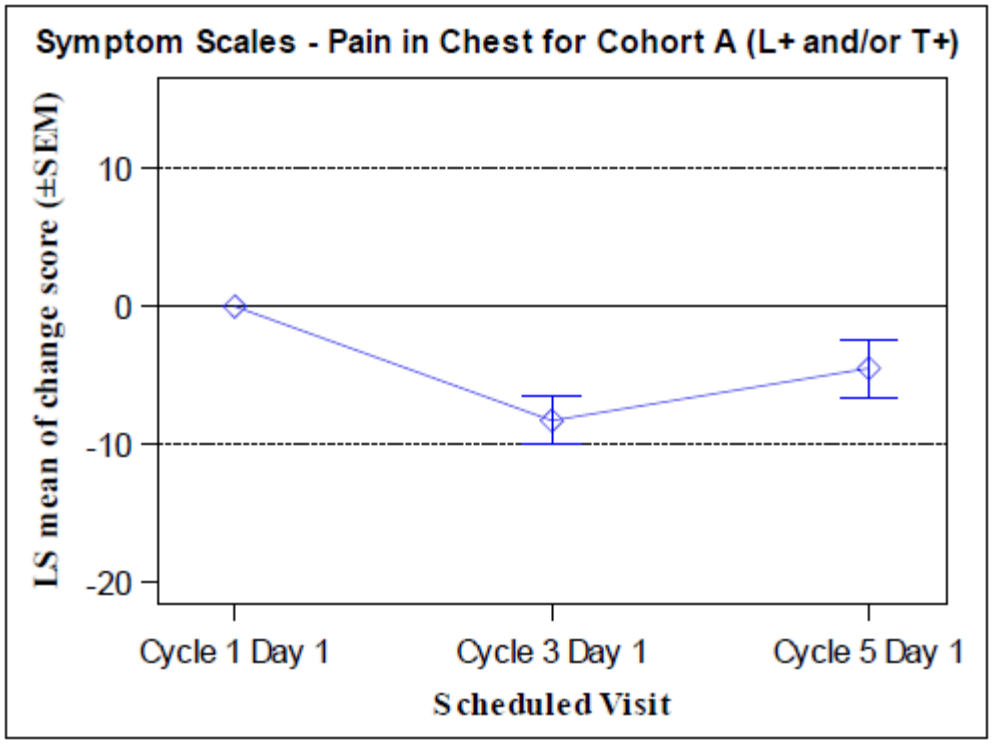
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.6.5.
ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, LS=least square;, *MET*ex14=*MET* exon 14, SEM=standard error of mean, T+= tissue biopsy positive.

図 13　Visit 毎の QLQ-LC13 呼吸困難スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）- ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.6.5.
ITT=intention to treat, L+=liquid biopsy positive, LS=least square;, *MET*ex14=*MET* exon 14, SEM=standard error of mean, T+= tissue biopsy positive.

図 14　Visit 毎の QLQ-LC13 胸痛スケールにおけるベースラインからの変化 Least Square Mean Changes、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）- ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.6.5.
ITT=intention to treat, L+=liquid biopsy positive, LS=least square,; *MET*ex14=*MET* exon 14, SEM=standard error of mean, T+= tissue biopsy positive.

2.1.5　サブ解析集団での有効性

前セクションでは、試験全体における有効性評価項目を L+及び／又は T+集団、L+集団及び T+集団に分別して示した。本セクションでは、サブ解析集団（日本人集団及び治療ライン毎を含む）毎の有効性を示す。これらサブ解析集団での有効性は頑健な結果だった。

2.1.5.1　日本人集団における有効性

日本人集団（日本から登録された患者と定義）と国外から登録された非日本人集団を比較した。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けた日本人患者数は 15 名だった（VISION 試験 CSR、表 15.1.3.1as 参照）。日本 人と非日本人集団の有効性を比較した結果を次に示す。コホート A に登録された日本人患者数は少ないものの、テポチニブの有効性は非日本人集団と一貫していた。

2.1.5.1.1 奏効

L+及び／又は T+集団の ORR は、日本人と非日本人集団で一貫していた。L+集団と T+集団における日本人集団と非日本人集団の ORR に違いはあったが、この 2 つのサブ解析集団の患者数が異なること（特に日本人集団の患者数が限られていること）を加味して解釈する必要がある。日本人の ORR は、L+及び／又は T+集団で 46.7%、L+集団で 75.0%、T+集団で 33.3%だった。非日本人集団の ORR は、L+及び／又は T+集団で 41.7%、L+集団で 41.4%、T+集団で 45.8%だった（表 16）。

表 16 ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

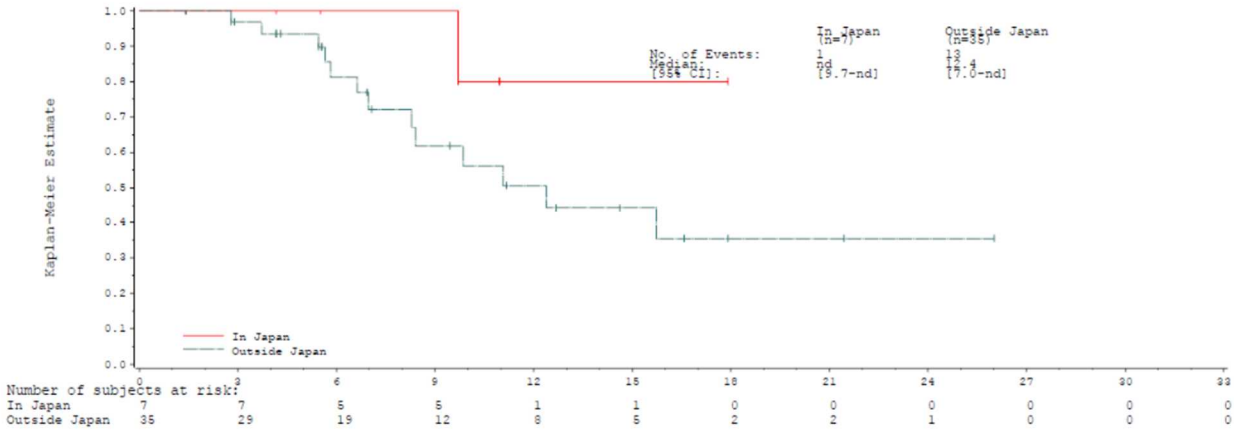
	L+ N=66	T+ N=60	Combined (L+ and/or T+) N=99
Japanese patients			
ORR [a] n (%) [95% CI]	6/8 (75.0) [34.9, 96.8]	4/12 (33.3) [9.9, 65.1]	7/15 (46.7) [21.3, 73.4]
Non-Japanese patients			
ORR [a] n (%) [95% CI]	24/58 (41.4) [28.6, 55.1]	22/48 (45.8) [31.4, 60.8]	35/84 (41.7) [31.0, 52.9]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.1.5bs.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a Confirmed complete response/partial response. OR evaluated by the IRC was the primary endpoint.

2.1.5.1.2 奏効期間

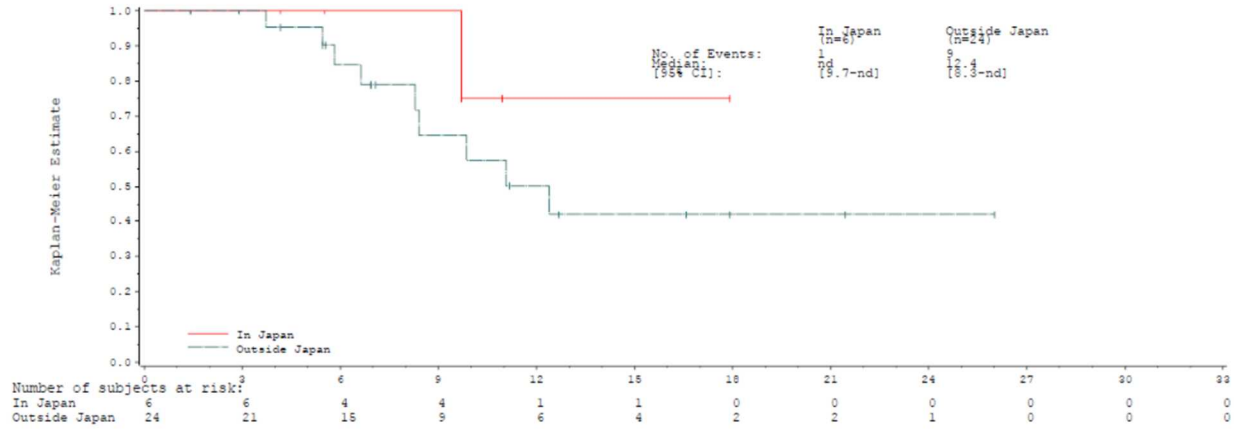
データカットオフ時点で、ほとんどの日本人患者における効果が継続していたことから、日本人集団における DOR 中央値は推定不能（ne）だった（表 17）。非日本人集団の DOR 中央値は、L+及び／又は T+集団で 12.4 ヵ月（95% CI：7.0－ne）、L+集団で 12.4 ヵ月（95% CI：8.3－ne）、T+集団で 12.4 ヵ月（95% CI：7.0－ne）だった（図 15、図 16 及び図 17）。Spider plot 及び waterfall plot から、日本人集団における深く、持続的な効果が読み取れる（図 18、図 19、図 20）。

図 15　L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と非日本人集団における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）- ITT



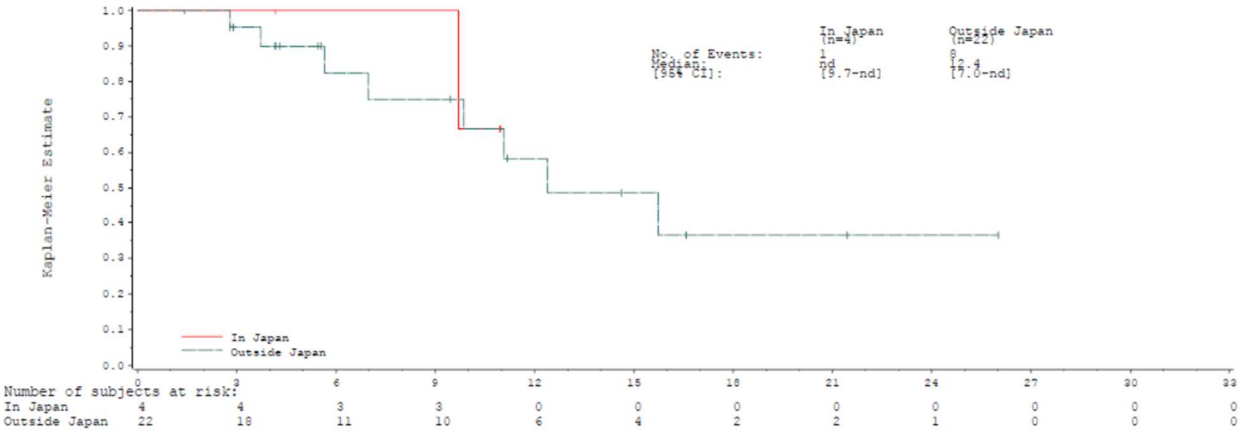
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.5s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined,T+=tissue biopsy positive.
The data are　p presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 16　L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における DOR の Kapan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）　- ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.5s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 17　T+集団（N=60）の日本人と非日本人集団における DOR の Kapan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



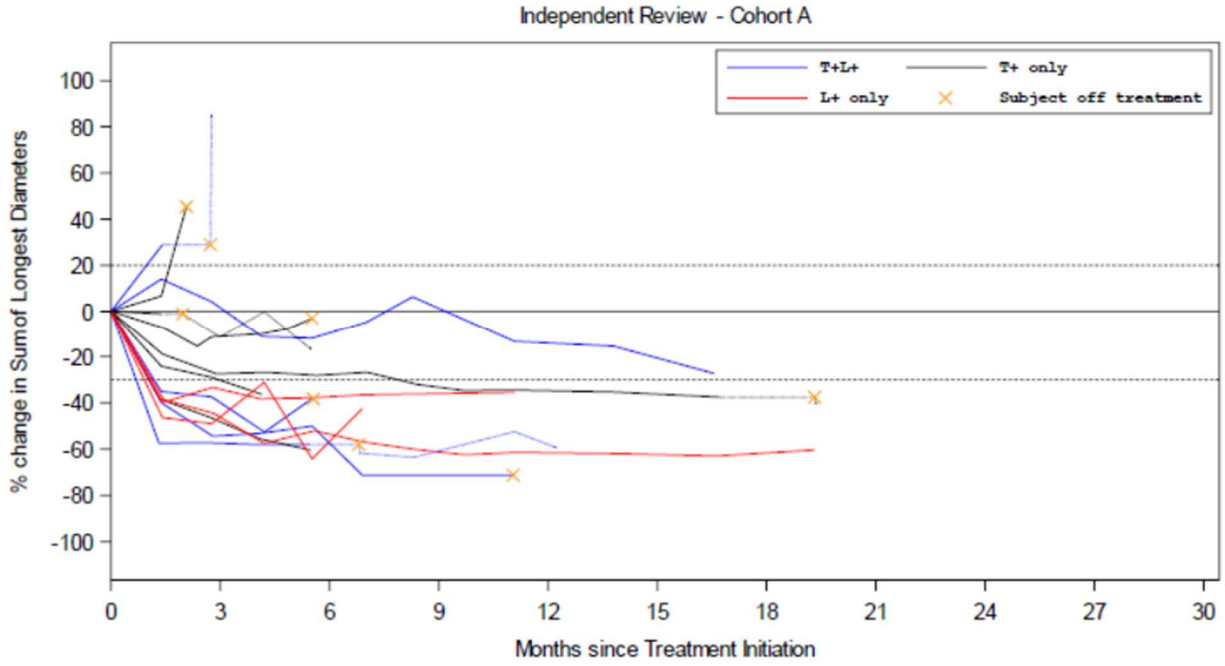
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.5s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined,T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

表 17　mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	L+ **N=66**	**T+** **N=60**	**Combined (L+ and/or T+)** **N=99**
Japanese patients			
Number of patients with confirmed complete or partial response	6	4	7
mDOR, months [95% CI] [a]	ne [9.7, ne]	ne [9.7, ne]	ne [9.7, ne]
Non Japanese patients			
Number of patients with confirmed complete or partial response	24	22	35
mDOR, months [95% CI] [a]	12.4 [8.3, ne]	12.4 [7.0, ne]	12.4 [7.0, ne]

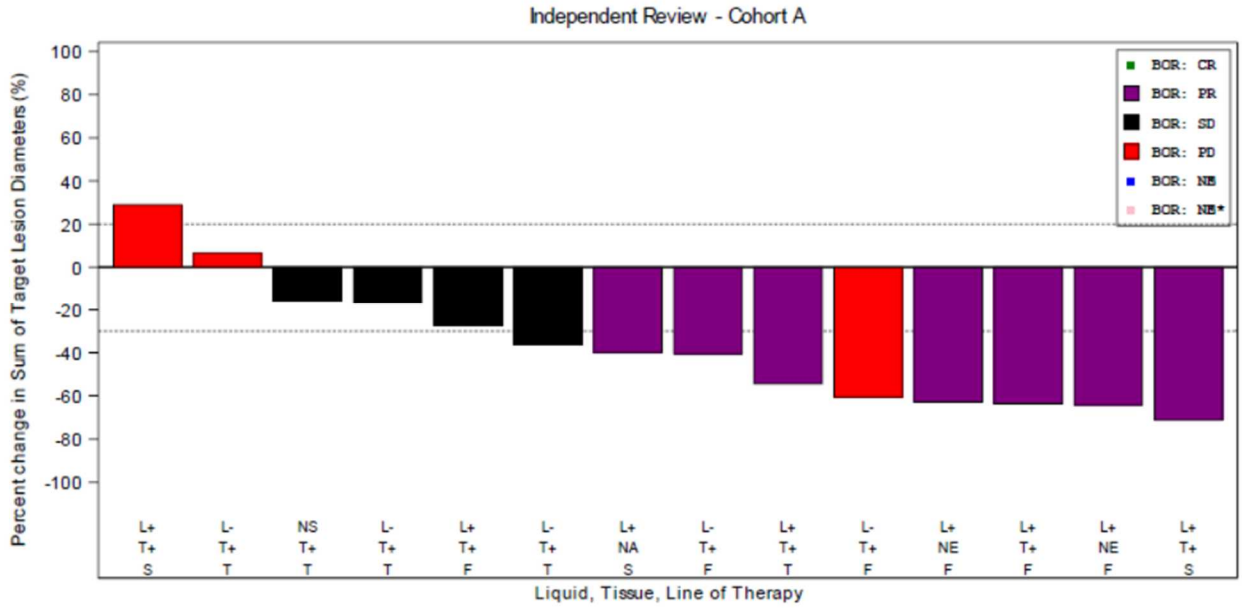
Source: CSR VISION Study, Table 15.2.2.4s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, mDOR=median duration of response, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
a　95% CI for the median using the Brookmeyer and Crowley method.

図 18　RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、日本人患者のみ、独立評価、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



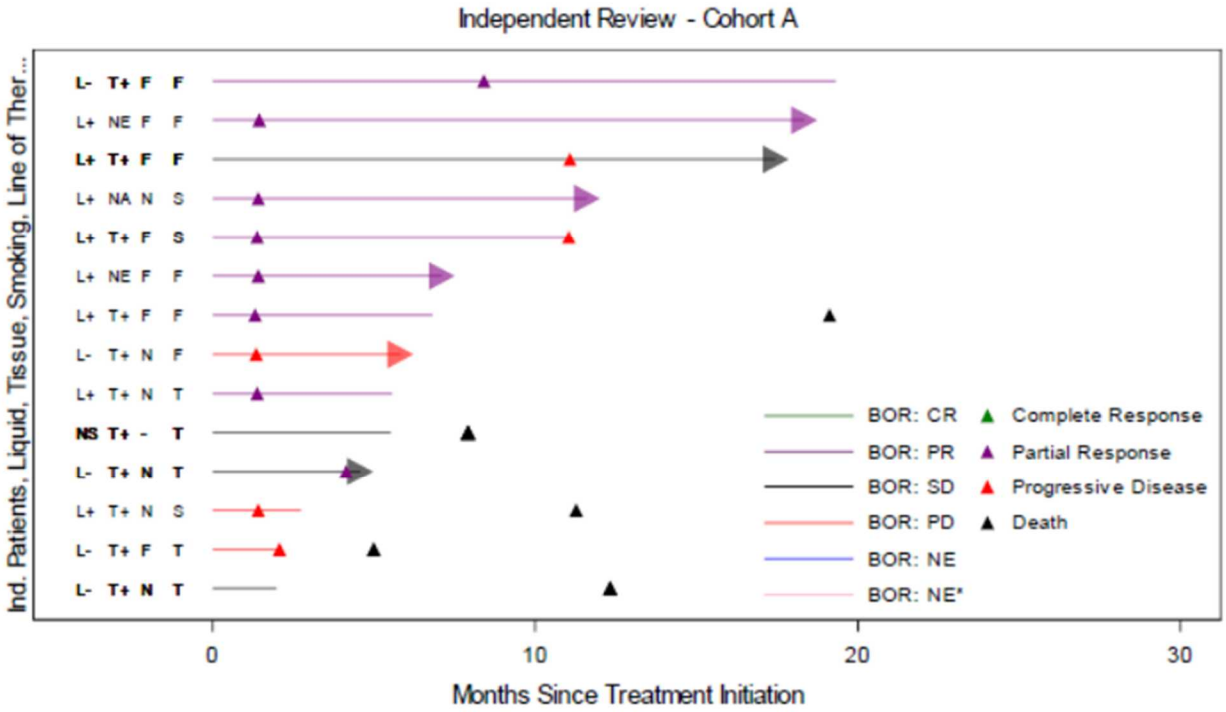
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.13cs.
ITT=intention-to-treat, L+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in plasma ctDNA but not tumor tissue, *MET*ex14=*MET* exon 14, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, T+L+=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in both tumor tissue and plasma ctDNA, T+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in tumor tissue, but not in plasma ctDNA.
One patient was excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
Per patient, solid lines connect on-treatment assessments; dotted lines connect the last on-treatment assessment with the star indicating treatment discontinuation as well as any post-treatment assessments.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 19　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、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.14cs.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not evaluable, 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.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 20　患者毎の治療期間、奏効までの期間及び奏効期間、独立評価、日本人患者のみ、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.20bs.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive; L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NE=not estimable, 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.
The data are presented for the first dose before [redacted] 20[redacted] cut-off.

2.1.5.1.3　無増悪生存期間

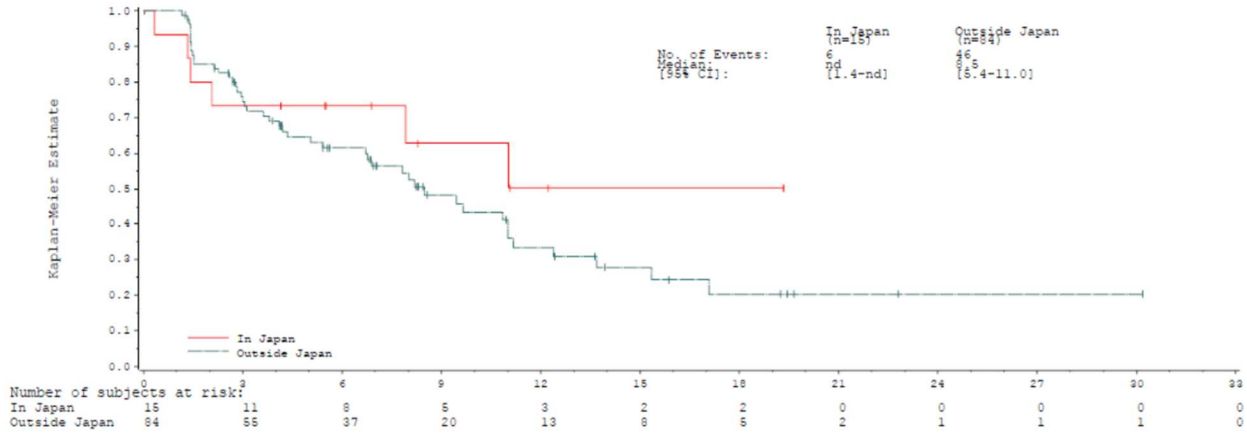
限られた患者数での結果ではあるが、日本人と非日本人集団における PFS の Kaplan-Meier 曲線は一貫していた（図 21、図 22、図 23 及び表 18）。

表 18　日本人と非日本人集団における mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	L+ N=66	T+ N=60	Combined (L+ and/or T+) N=99
Japanese patients			
mPFS [a], months	ne	11.0	ne
[95% CI] [b]	[1.4, ne]	[1.3, ne]	[1.4, ne]
n1/n2	2/8	6/12	6/15
Non-Japanese patients			
mPFS [a], months	8.0	11.0	8.5
[95% CI] [b]	[4.2, 11.0]	[5.4, 17.1]	[5.4, 11.0]
n1/n2	34/58	24/48	46/84

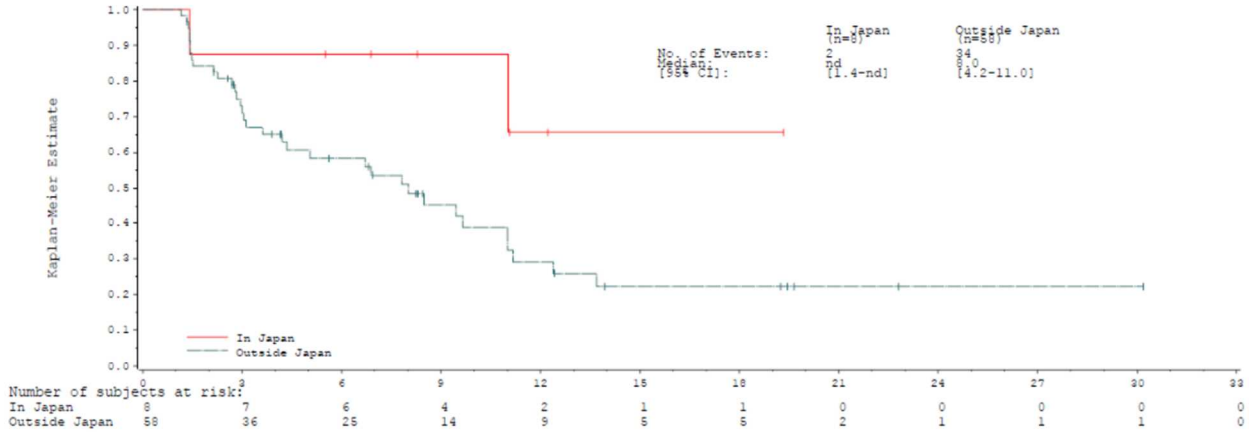
Source: CSR VISION Study, Table 15.2.3.9s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, mPFS=median progression-free survival, n1/n2=patients with event in subpopulation/total number of patients in subpopulation, ne=not estimable, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
a　A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
b　95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

図 21　L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



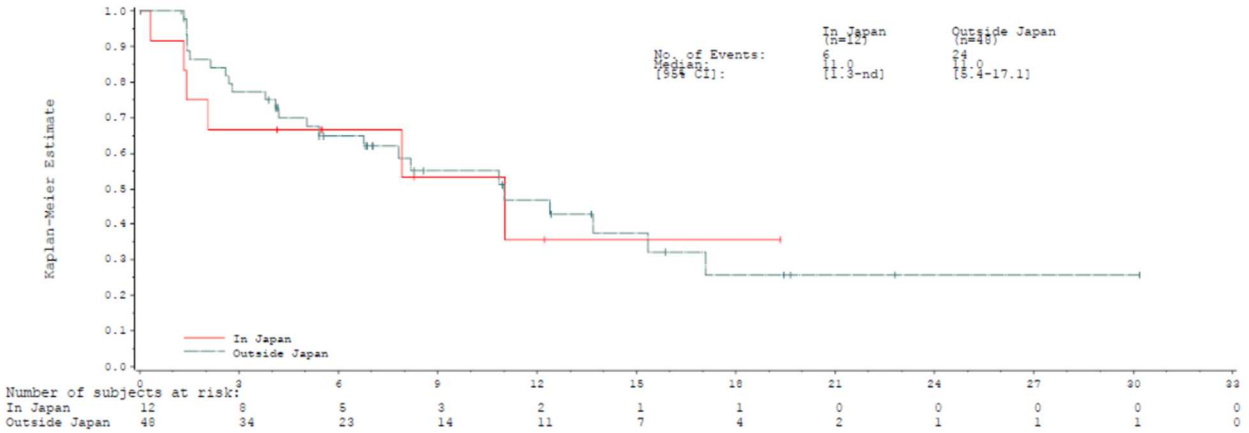
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.10s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, PFS=progression-free survival, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 22　L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における DOR の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.10s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, PFS=progression-free survival.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

図 23　T+集団（N=60）の日本人と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（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.10s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

2.1.5.1.4　全生存期間

限られた患者数での結果ではあるが、ITT 集団における日本人と非日本人集団で OS の Kaplan-Meier 曲線は概ね一貫していた（試験全体集団は図 24、L+集団は図 25、T+集団は図 26 に示す）。日本人集団の L+及び／又は T+集団では 6 名の死亡がみられ、OS 中央値の Kaplan-Meier 解析は、19.1 ヵ月、

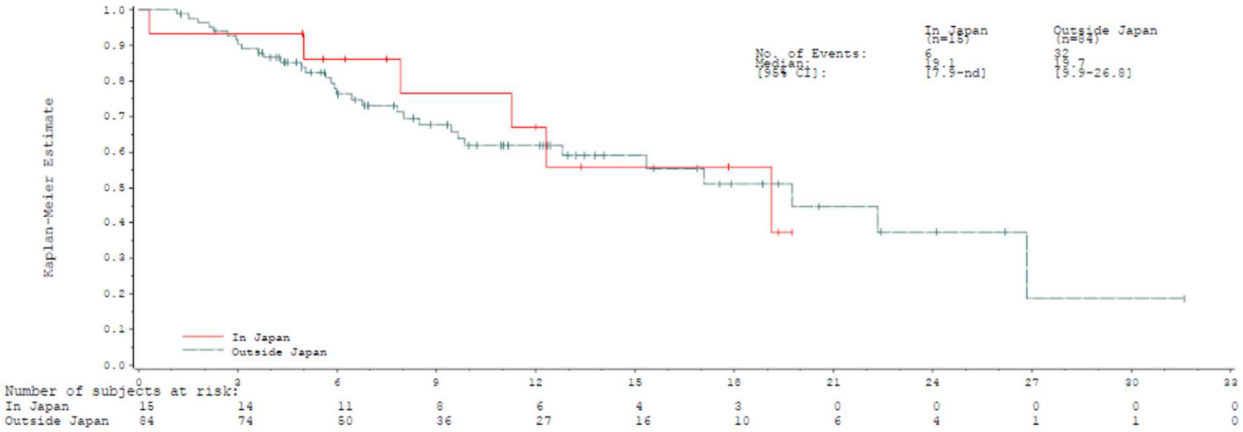
95% CI［7.9－ne］だった。L+集団では 2 名の死亡がみられ、19.1 ヵ月、95% CI［11.3－ne］、T+集団では 6 名の死亡がみられ、12.3 ヵ月、95% CI［5.0－ne］だった（図 26）。非日本人集団の L+及び／又は T+集団では 32 名の死亡がみられ、OS 中央値の Kaplan-Meier 解析は、19.7 ヵ月、95% CI［9.9－26.8］（図 24）、L+集団では 22 名の死亡がみられ、22.3 ヵ月、95% CI［8.5－ne］、（図 25）及び T+集団では 18 名の死亡がみられ（図 26）、19.7 ヵ月、95% CI［12.8－ne］（表 19）。

表 19　日本人と非日本人集団における OS 中央値、テポチニブ 500 mg、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	L+ **N=66**	**T+** **N=60**	**Combined (L+ and/or T+)** **N=99**
Japanese patients (15 patients)			
Median OS time [a], months [b] [95% CI] [c] n1/n2 [d]	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 (84 patients)			
Median OS time [a], months [b] [95% CI] [c] n1/n2 [d]	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, 26.8] 32 patients with event/ 84 patients

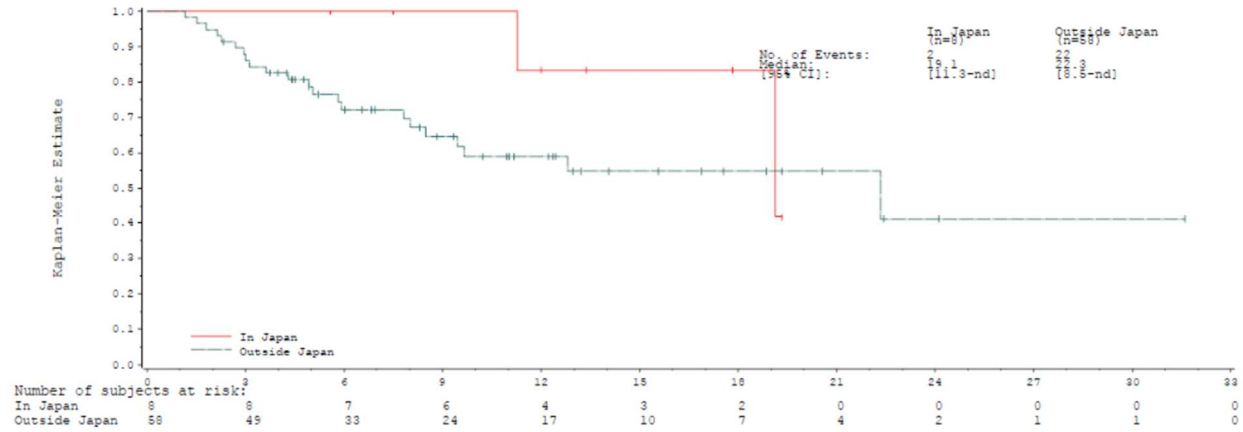
Source: CSR VISION Study, Table 15.2.4.4s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a An OS event is death. Patients without an event are censored.
b Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.
c 95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.
d n1/n2=patients with event/Japanese or non-Japanese patients

図 24　L+及び／又は T+集団（N=99）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



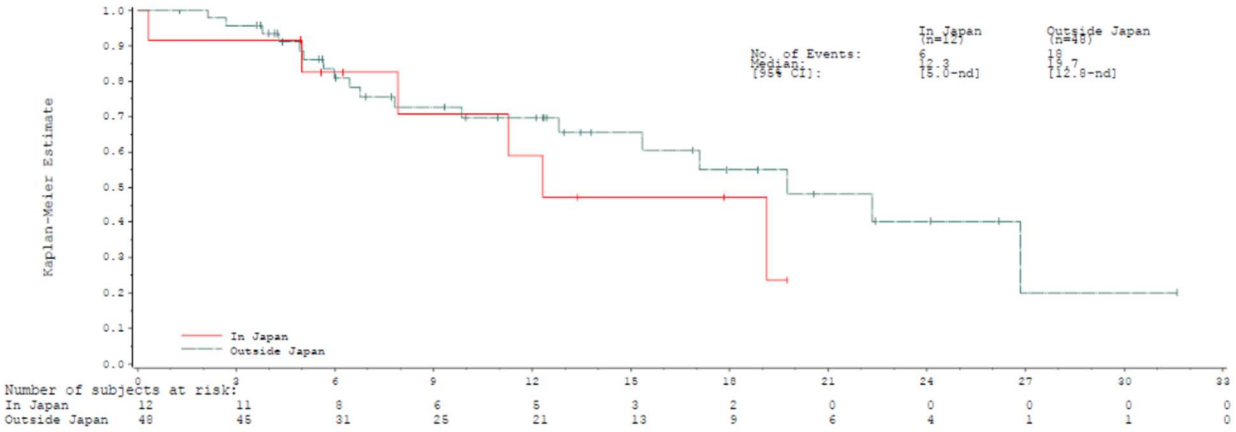
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.5s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are reported for the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 25　L+集団（N=66）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.5s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS = overall survival.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 26　T+集団（N=60）の日本人と非日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線、コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.5s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS=overall survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

2.1.5.2　治療ライン毎の有効性

VISION 試験の有効性は治療ライン間で一貫していた。この知見は、*MET*ex14 が oncogenic driver であることを支持しており、試験全体集団におけるデータの頑健性も強く支持している。治療ラインは以下のように定義した：

- 一次治療としてのテポチニブ（未治療）
- 二次治療としてのテポチニブ（1 回のみの前治療歴）
- 二次又はそれ以降の治療としてのテポチニブ（1 回以上の前治療歴）
- 三次又はそれ以降の治療としてのテポチニブ（2 回以上の前治療歴）

2.1.5.2.1　治療ライン毎の人口統計学的患者背景

本セクションでは pivotal 試験である VISION 試験の人口統計学的及び患者背景を治療ライン毎に示す。人口統計学的背景は、治療ライン間で類似していた。治療ライン全体で男性が 50.0%から 58.1%、アジア人が 14.7%から 34.8%、日本人が 8.8%から 21.7%だった（表 20）。

表 20　治療ライン毎の人口統計学的患者背景、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - SAF

	First line N=43 (100%)	Second line N=34 (100%)	Second or later line N=57 (100%)	Third or later line N=23 (100%)
Gender, n (%)				
Male	25 (58.1)	17 (50.0)	29 (50.9)	12 (52.2)
Female	18 (41.9)	17 (50.0)	28 (49.1)	11 (47.8)
Race, n (%)				
Asian	8 (18.6)	5 (14.7)	13 (22.8)	8 (34.8)
White	35 (81.4)	27 (79.4)	40 (70.2)	13 (56.5)
Not collected at site	0	2 (5.9)	3 (5.3)	1 (4.3)
Other [a]	0	0	1 (1.8)	1 (4.3)
Ethnicity, n (%)				
Not Hispanic or Latino	43 (100.0)	31 (91.2)	54 (94.7)	23 (100.0)
Missing	0 (0.0)	3 (8.8)	3 (5.3)	0 (0.0)
Age (years)				
Mean (SD)	75.7 (8.26)	71.3 (10.69)	71.8 (9.99)	72.5 (9.05)
Median (Q1, Q3)	74.6 (68.9, 83.4)	72.7 (64.5; 79.7)	73.7 (66.3; 78.9)	74.1 (66.9, 78.9)
Min, Max	60, 94	40, 89	40; 89	53, 89
Age categories, n (%)				
< 65 years	5 (11.6)	9 (26.5)	13 (22.8)	4 (17.4)
≥ 65 years	38 (88.4)	25 (73.5)	44 (77.2)	19 (82.6)
65 to < 75 years	17 (39.5)	10 (29.4)	19 (33.3)	9 (39.1)
75 to < 85 years	16 (37.2)	14 (41.2)	23 (40.4)	9 (39.1)
≥ 85 years	5 (11.6)	1 (2.9)	2 (3.5)	1 (4.3)
Country, n (%)				
Japan [b]	7 (16.3)	3 (8.8)	8 (14.0)	5 (21.7)
United States	9 (20.9)	8 (23.5)	16 (28.1)	8 (34.8)
France	9 (20.9)	11 (32.4)	14 (24.6)	3 (13.0)
Spain	6 (14.0)	7 (20.6)	8 (14.0)	1 (4.3)
Germany	6 (14.0)	1 (2.9)	3 (5.3)	2 (8.7)
Italy	3 (7.0)	2 (5.9)	3 (5.3)	1 (4.3)
Belgium	1 (2.3)	1 (2.9)	1 (1.8)	0
Poland	2 (4.7)	0	0	0
South Korea	0	0	1 (1.8)	1 (4.3)
Taiwan	0	1 (2.9)	3 (5.3)	2 (8.7)

	First line N=43 (100%)	Second line N=34 (100%)	Second or later line N=57 (100%)	Third or later line N=23 (100%)
Pooled region, n (%)				
Asia	7 (16.3)	4 (11.8)	12 (21.1)	8 (34.8)
Europe	27 (62.8)	22 (64.7)	29 (50.9)	7 (30.4)
North America	9 (20.9)	8 (23.5)	16 (28.1)	8 (34.8)
Missing	0	0	0	0

Source: CSR VISION Study, Table 15.1.3.1bs.
Max=maximum, *MET*ex14=*MET* exon 14, Min=minimum, Q1=quartile 1, Q3=quartile 3, SAF=safety analysis set, SD=standard deviation.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a The race was not Black or African American, American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or Other Pacific Islander, or Missing for any patient.
b One patient of Japanese ethnicity was enrolled in Spain. This patient belongs to the second line of therapy, as well as in the second or later line of therapy, as per definition. This patient is not part of the Japanese subpopulation for subgroup analysis, as Japanese patients were defined per SAP as patients enrolled in Japan.

2.1.5.2.2 奏効

独立評価による治療ライン毎の ORR は概ね一貫していた（表 21）。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。L+集団と T+集団での治療ライン毎の ORR に数値上のわずかな差があったが、L+集団と集団の 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、限られた患者数での結果であったことを考慮する必要がある。L+及び／又は T+集団における ORR は、一次治療としては 39.5%（95% CI：25.0－55.6）、二次治療としては 48.5%（95% CI：30.8－66.5）、三次治療以降としては 39.1%（95% CI：19.7－61.5）だった。

表 21 治療ライン毎の ORR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	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]
Second line			
ORR [a] n (%) [95% CI]	10/22 (45.5) [24.4, 67.8]	12/19 (63.2) [38.4, 83.7]	16/33 (48.5) [30.8, 66.5]
Second line or later			
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]
≥ Third line			

ORR [a] n (%) [95% CI]	7/15 (46.7) [21.3, 73.4]	5/14 (35.7) [12.8, 64.9]	9/23 (39.1) [19.7, 61.5]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.1.5bs.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a Confirmed complete response/partial response. OR evaluated by the IRC was the primary endpoint.

2.1.5.2.3 奏効期間

治療ライン毎のテポチニブ治療 DOR 中央値は、治療ライン間で一貫していた（表 22）。一次治療における DOR 中央値は ne だった。L+及び／又は T+集団における DOR 中央値は、二次治療として 12.4 ヵ月［95% CI：7.0－ne］、二次治療以降としては 12.4 ヵ月［95% CI：8.4－ne］、三次治療以降としては 9.9 ヵ月［95% CI：8.3－ne］だった（表 22 及び VISION 試験 CSR、図 15.2.2.5s 参照）。

表 22　治療ライン毎の mDOR、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

	L+ N=66	T+ N=60	Combined (L+ and/or T+) N=99
First line			
Number of patients with confirmed complete or partial response	13	9	17
Median DOR, months [95% CI] [a]	ne [5.8, ne]	ne [3.7, ne]	ne [5.7, ne]
Number of patients not progressed/progressed/disease progression rate by milestone, n [95%CI]			
3 months	13/ 0/ 100 [ne, ne]	9/ 0/ 100 [ne, ne]	17/ 0/ 100 [ne, ne]
6 months	7/ 3/ 74 [38, 91]	5/ 2/ 74 [29, 93]	9/ 4/ 72 [41, 89]
9 months	4/ 4/ 63 [28, 85]	5/ 2/ 74 [29, 93]	6/ 5/ 64 [33, 84]
12 months	2/ 4/ 63 [28, 85]	1/ 2/ 74 [29, 93]	2/ 5/ 64 [33, 84]
Second line			
Number of patients with confirmed complete or partial response	10	12	16
Median DOR, months [95% CI] [a]	ne [9.7, ne]	12.4 [7.0, ne]	12.4 [7.0, ne]
Number of patients not progressed/progressed/disease progression rate by milestone, n [95%CI] [b]			
3 months	8/ 0/ 100 [ne, ne]	9/ 1/ 91 [51, 99]	12/ 1/ 93 [59, 99]
6 months	8/ 0/ 100 [ne, ne]	7/ 1/ 91 [51, 99]	10/ 1/ 93 [59, 99]
9 months	7/ 0/ 100 [ne, ne]	6/ 2/ 78 [35, 94]	8/ 2/ 84 [48, 96]
12 months	4/ 2/69 [21, 91]	4/ 4/ 52 [16, 79]	5/ 4/ 61 [25, 84]
Second line or later			
Number of patients with confirmed complete or partial response	17	17	25
Median DOR, months [95% CI] [a]	12.4 [8.4, ne]	12.4 [7.0, ne]	12.4 [8.4, ne]
Number of patients not progressed/progressed/disease progression rate by milestone, n [95%CI] [b]			
3 months	14/ 0/ 100 [ne, ne]	13/ 1/ 94 [63, 99]	19/ 1/ 95 [72, 99]
6 months	12/ 0/ 100 [ne, ne]	9/ 1/ 94 [63, 99]	15/ 1/ 95 [72, 99]
9 months	9/ 2/ 82 [45, 95]	8/ 2/ 83 [46, 96]	11/ 4/ 75 [46, 90]
12 months	5/ 5/ 52 [20, 77]	5/ 5/ 52 [20, 77]	7/ 7/ 53 [26, 75]
15 months	3/ 6/ 42 [13, 68]	3/ 6/ 42 [13, 69]	4/ 8/ 46 [20, 69]

	L+ N=66	T+ N=60	Combined (L+ and/or T+) N=99
18 months	2/ 6/ 42 [13, 68]	2/ 7/ 28 [5, 58]	2/ 9/ 34 [10, 60]
Third line or later			
Number of patients with confirmed complete or partial response	7	5	9
Median DOR, months [95% CI] [a]	9.1 [8.3, ne]	12.8 [9.9, 15.7]	9.9 [8.3, ne]
Number of patients not progressed/progressed/disease progression rate by milestone, n [95%CI] [b]			
3 months	6/ 0/ 100 [ne, ne]	4/ 0/ 100 [ne, ne]	7/ 0/ 100 [ne, ne]
6 months	4/ 0/ 100 [ne, ne]	2/ 0/ 100 [ne, ne]	5/ 0/ 100 [ne, ne]
9 months	2/ 2/ 50 [6, 84]	2/ 0/ 100 [ne, ne]	3/ 2/ 60 [13, 88]
12 months	1/ 3/ 25 [1, 67]	1/ 1/ 50 [1, 91]	2/ 3/ 40 [5, 75]
15 months	1/ 3/ 25 [1, 67]	1/ 1/ 50 [1, 91]	2/ 3/ 40 [5, 75]
18 months	ne/ 3/ ne [ne, ne]	0/ 2/ 0 [ne, ne]	ne/ 4/ ne [ne, ne]

Source: CSR VISION Study, Table 15.2.2.4s.
CI=confidence interval, DOR=duration of response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, ne=not estimable, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a 95% CI for the median using the Brookmeyer and Crowley method.
b 95% CI using the log-log transformation according to Kalbfleisch and Prentice.

図 27、図 28 及び図 29 の治療ライン毎の waterfall plot は、治療ラインを問わずに腫瘍縮小が一貫していることを示している。各治療ラインで腫瘍縮小がみられなかった患者は少数だった：一次治療では 5 名、二次治療では 3 名、三次治療以降では 3 名だった。

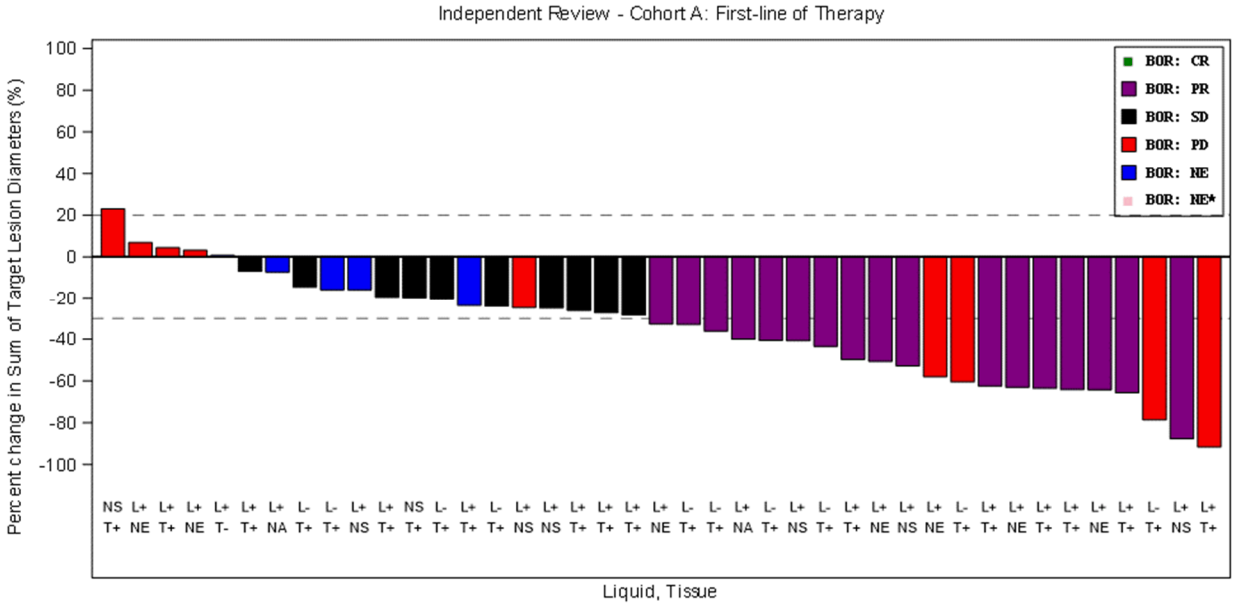
関連する一次治療患者の swimmer plot 及び spider plot は、二次及び三次治療患者の効果、治療期間及び効果パターンとの一貫性を示した。図 30、図 31 及び図 32（spider plot）は、最長 24 ヵ月までの継続したテポチニブ治療の効果を示している。

独立評価による治療ライン毎の swimmer plot を図 33、図 34 及び図 35 に示す。この評価では、相当数の患者において早期（2～3 ヵ月以内）の効果が治療ラインを問わずみられた。投薬中の患者は線の終点を矢印にして示した。

留意点として；

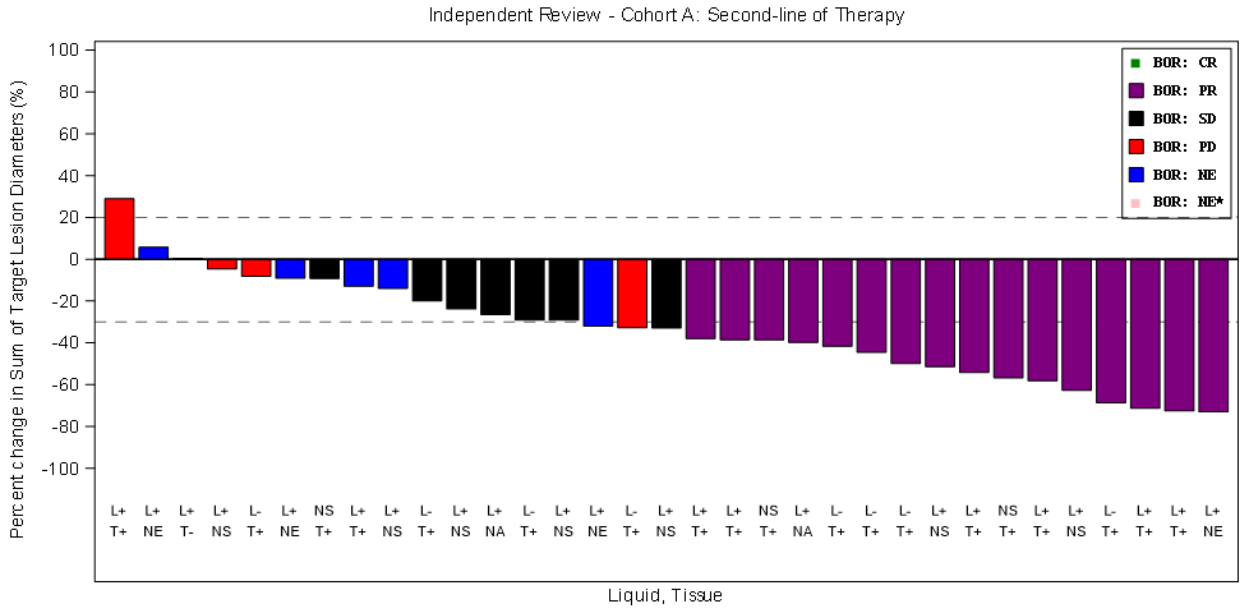
1) 二次又は三次治療よりも後から一次治療を対象とした（[redacted]）ことから、経時的な評価項目への影響を受けている。
2) 治療に関する判断は担当医に委ねられているため、独立評価で進行と判定された場合でも投与を継続している場合がある。

図 27　ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



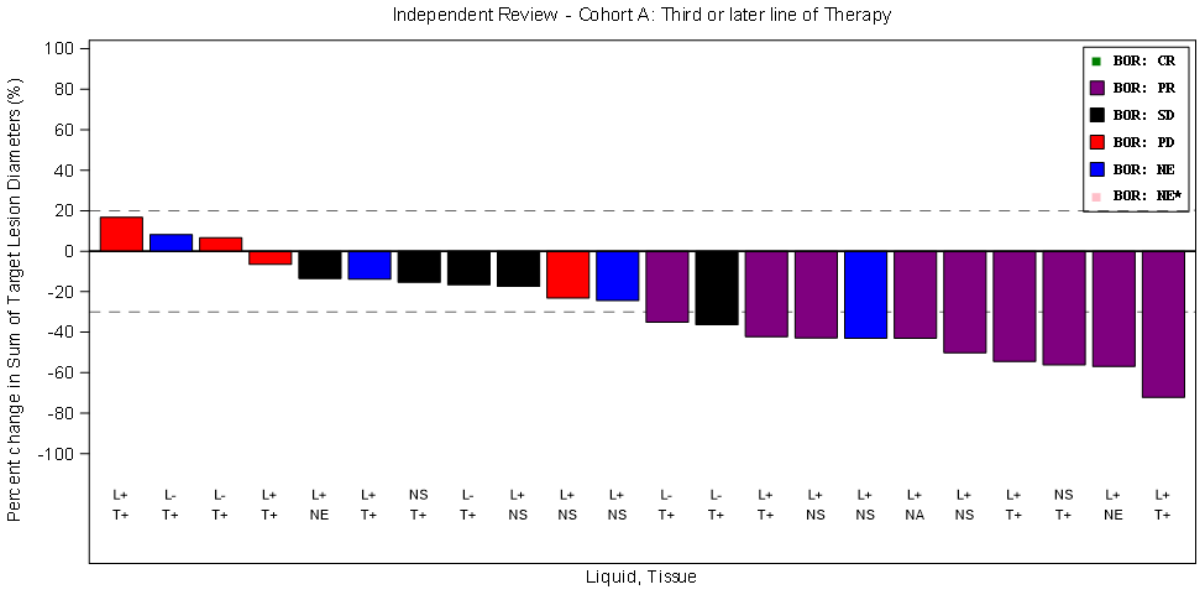
Source: Refer to CSR VISION Study, Figure 15.2.1.14bs.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive, T-= tissue biopsy negative.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
Two patients were excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 28　ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



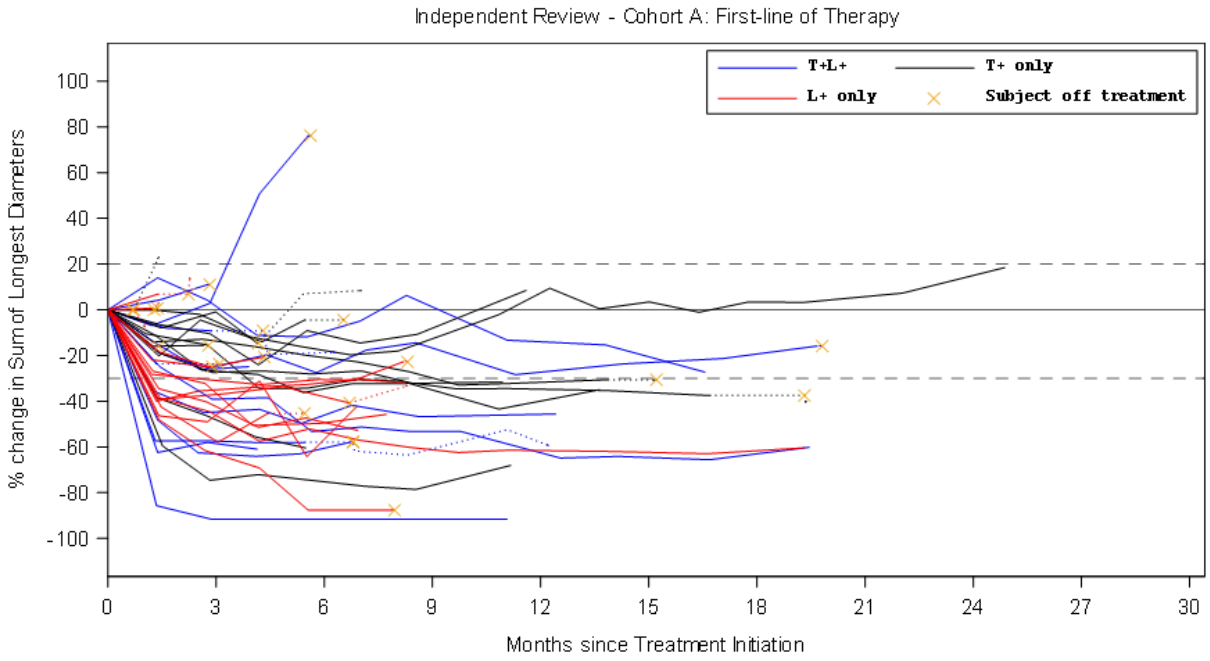
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.14bs.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive,
T-= tissue biopsy negative.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
No patients were excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 29　　ベースライン評価とポストベースライン評価の最長径の和、独立評価、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異）- ITT



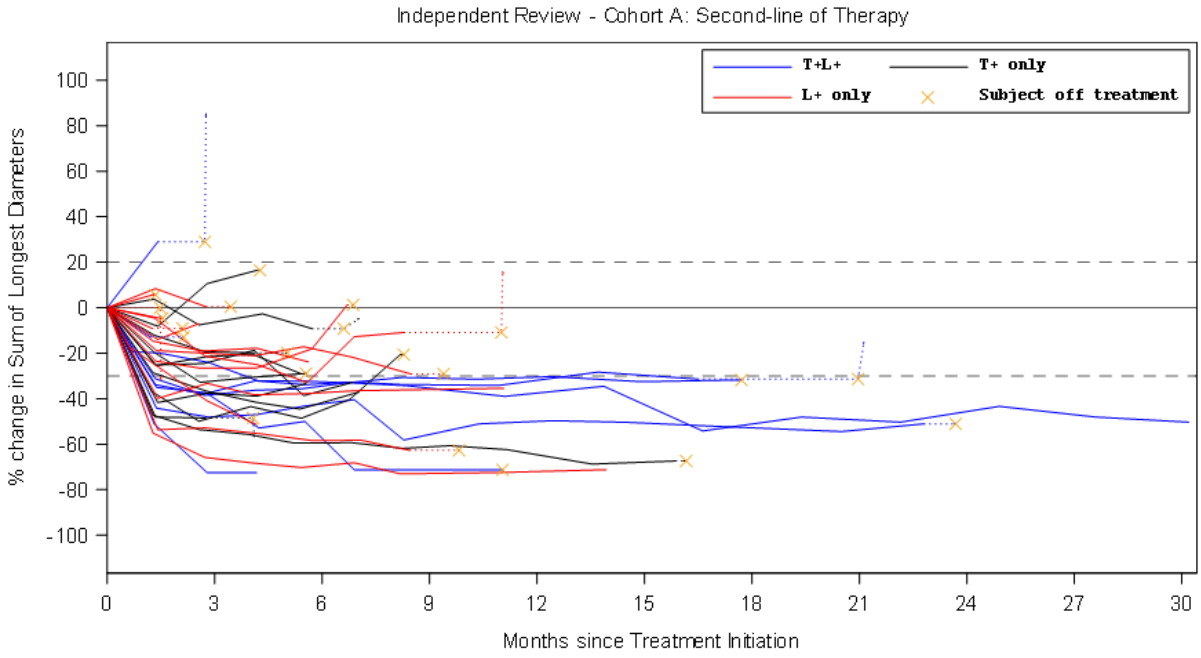
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.14bs.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
One patient was excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 30　RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



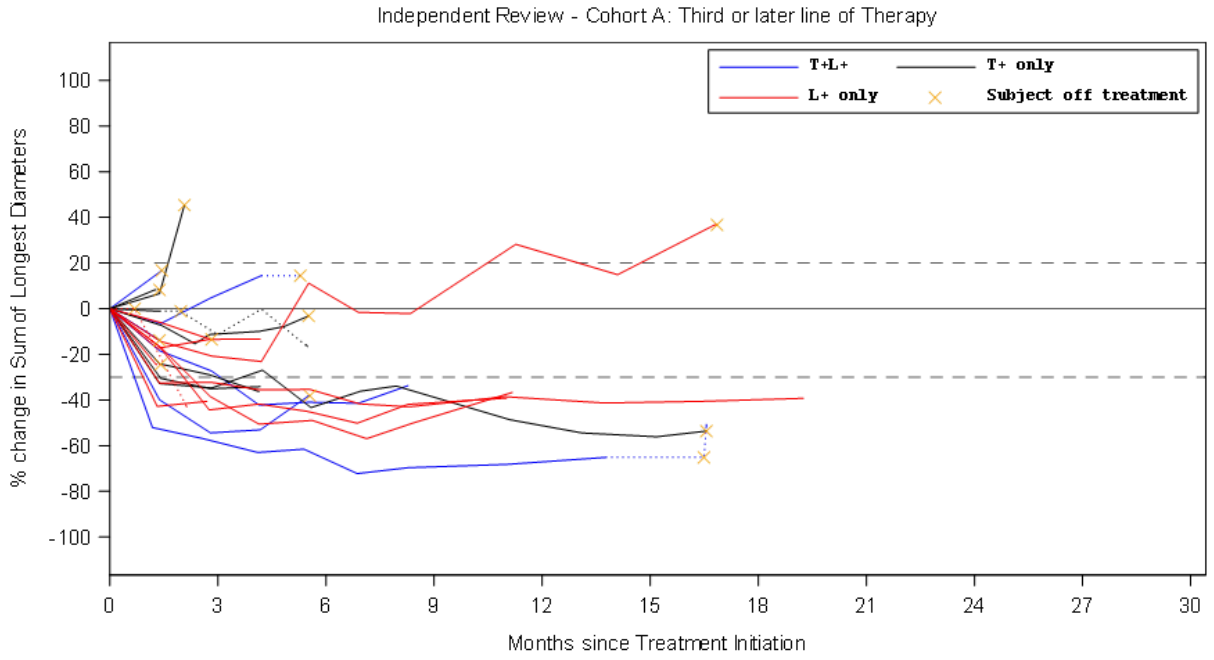
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.13bs.
ITT=intention-to-treat, L+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in plasma ctDNA but not tumor tissue, *MET*ex14=*MET* exon 14, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, T+L+: patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in both tumor tissue and plasma ctDNA, T+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in tumor tissue, but not in plasma ctDNA.
Two patients were excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
Per patient, straight lines connect on-treatment assessments; dotted lines connect the last on-treatment assessment with the star indicating treatment discontinuation as well as any post-treatment assessments.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 31 RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



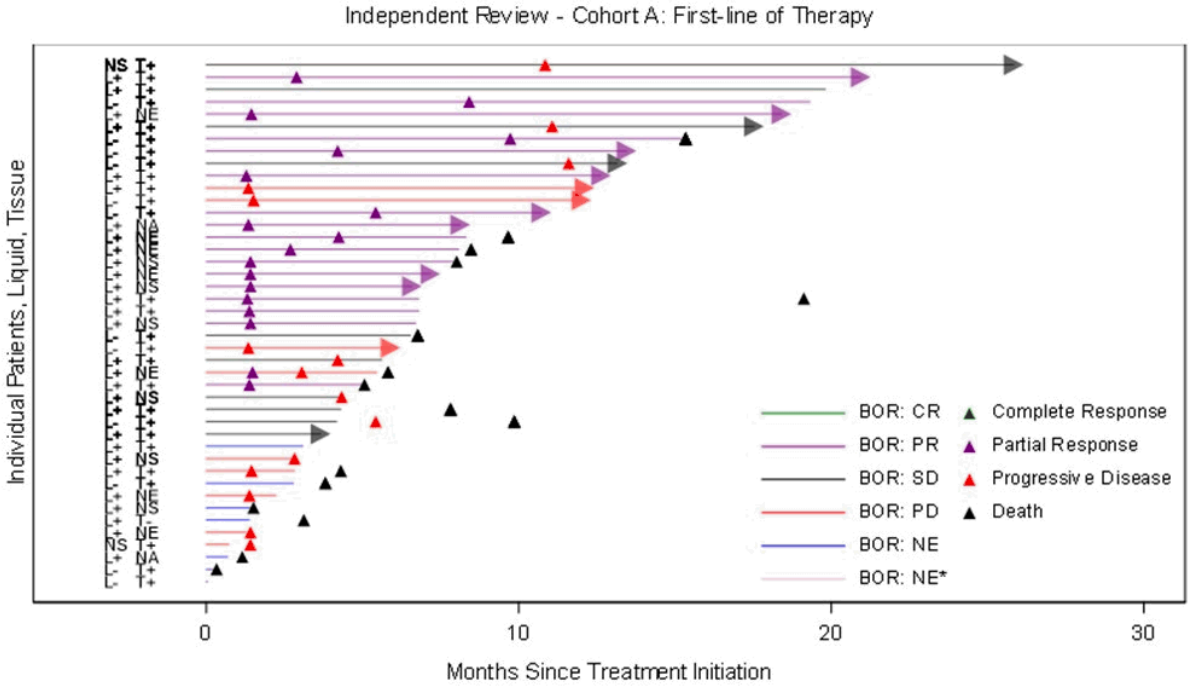
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.13b.
ITT=intention-to-treat, L+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in plasma ctDNA but not tumor tissue, *MET*ex14=*MET* exon 14, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, T+L+: patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in both tumor tissue and plasma ctDNA, T+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in tumor tissue, but not in plasma ctDNA.
No patients were excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
Per patient, straight lines connect on-treatment assessments; dotted lines connect the last on-treatment assessment with the star indicating treatment discontinuation as well as any post-treatment assessments.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 32　RECIST 1.1 による最長径の和におけるベースラインからの変化率、独立評価、テポチニブ 500 mg、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



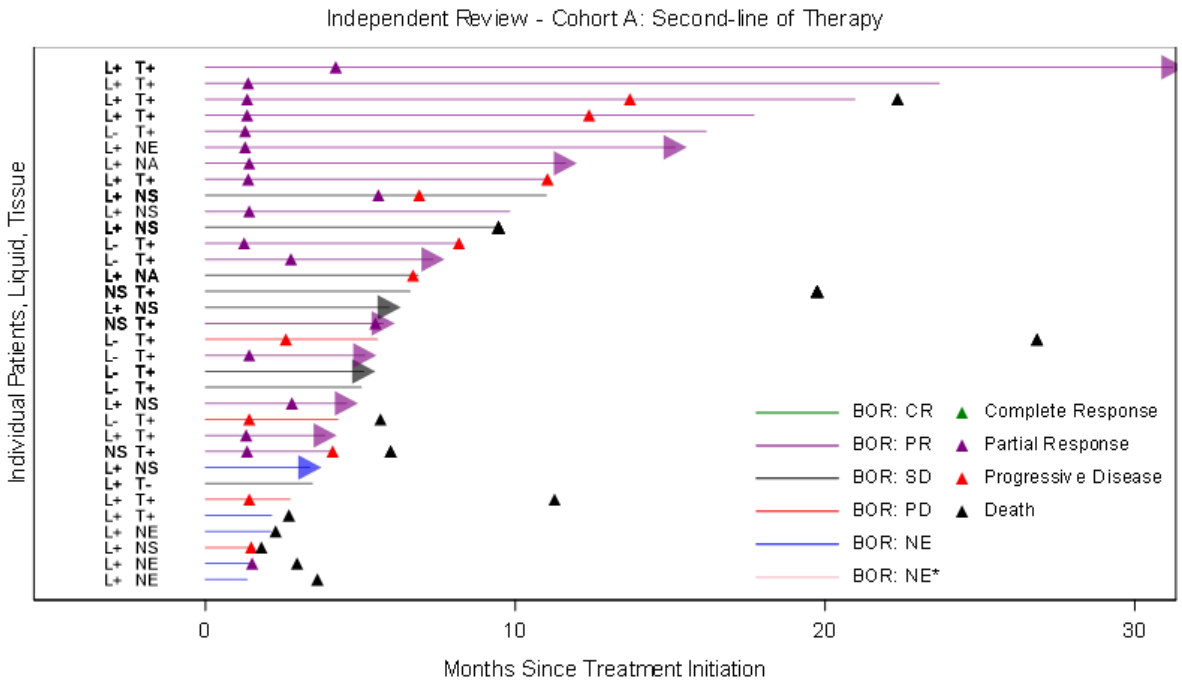
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.13bs.
ITT=intention-to-treat, L+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in plasma ctDNA but not tumor tissue, *MET*ex14=*MET* exon 14, RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, T+L+: patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in both tumor tissue and plasma ctDNA, T+ only=patients who tested positive for *MET*ex14 skipping alterations in tumor tissue, but not in plasma ctDNA.
One patient was excluded due to baseline/on-treatment measurement not being available.
Per patient, straight lines connect on-treatment assessments; dotted lines connect the last on-treatment assessment with the star indicating treatment discontinuation as well as any post-treatment assessments.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 33　患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、一次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



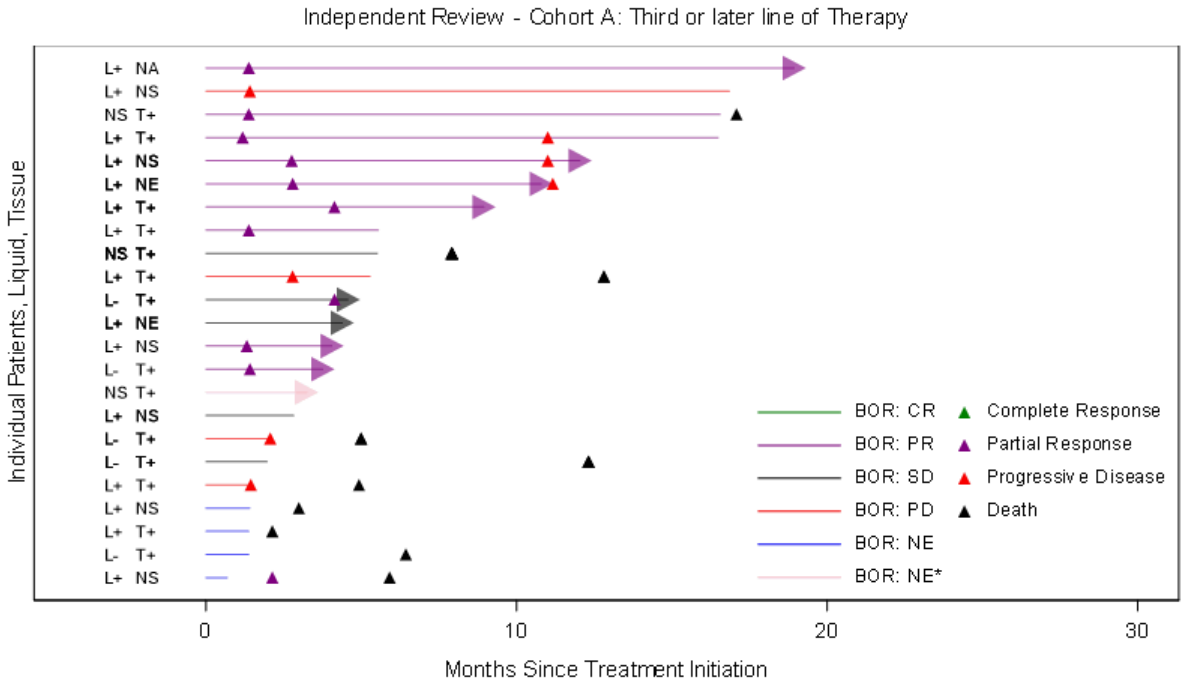
Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.20as.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive, T-= tissue biopsy negative.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
Patients with an arrow are still on treatment.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 34　患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、二次治療、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.20as.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease T+= tissue biopsy positive, T-= tissue biopsy negative.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
Patients with an arrow are still on treatment.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

図 35　患者毎の治療期間、奏効までの期間、独立評価、三次又はそれ以降の治療ライン、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

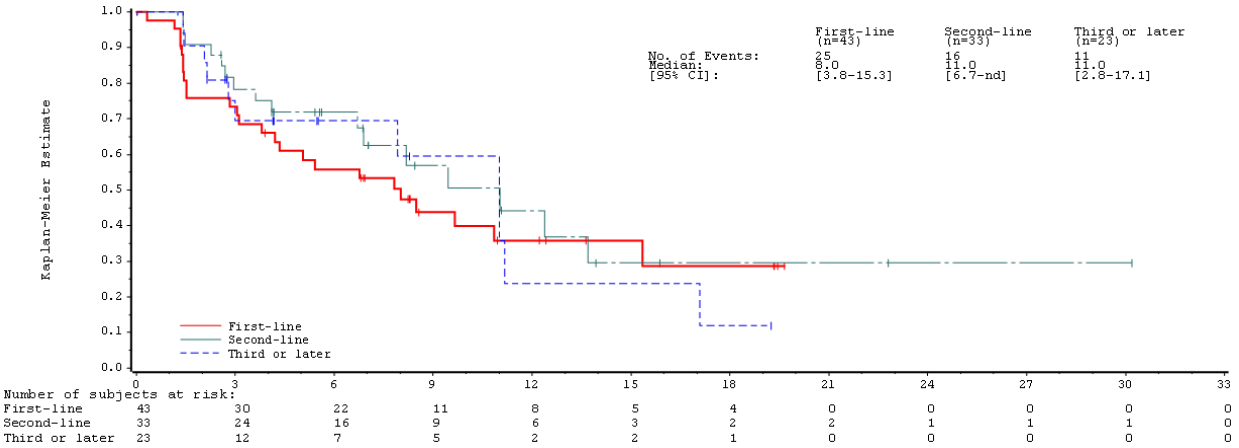


Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.2.20as.
BOR=best overall response, CR=complete response, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, L-=liquid biopsy negative, *MET*ex14=*MET* exon 14, NA=not analyzed, NE=not estimable, NS=no sample taken, PD=progressive disease, PR=partial response, SD=stable disease, T+= tissue biopsy positive.
BOR: NE* - BOR of NE where ongoing patient has not had 2 post-baseline tumor assessments.
Patients with an arrow are still on treatment.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

2.1.5.2.4　無増悪生存期間

本項では、pivotal 試験である VISION 試験の治療ライン毎の PFS を要約する。PFS 中央値は、治療ラインを問わず一貫していた（図 36 及び表 23）。L+及び／又は T+集団で一次治療を受けた患者の PFS 中央値は 8.0 ヵ月（95% CI：3.8－15.3）であり、43 名中 25 名にイベントが発現した。L+及び／又は T+集団で二次治療を受けた患者の PFS 中央値は 11.0 ヵ月（95% CI：6.7－ne）であり、33 名中 16 名にイベントが発現した。L+及び／又は T+集団で二次又はそれ以降の治療ラインを受けた患者の PFS 中央値は 11.0 ヵ月（95% CI：6.9－12.4）であり、56 名中 27 名にイベントが発現した。L+及び／又は T+集団で三次又はそれ以降の治療ラインを受けた患者の PFS 中央値は 11.0 ヵ月（95% CI：2.8－17.1）であり、23 名中 11 名でイベントが発現した。結果は L+と T+解析集団で一貫していた。

図 36 L+及び／又は T+集団（N=99）の治療ライン毎における PFS の Kaplan-Meier 曲線、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.3.10s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, PFS=progression-free survival, T+= tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

表 23 治療ライン毎の mPFS、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

Tepotinib 500 mg **Line of therapy**	**L+** **n=66**	**T+** **n=60**	**Combined** **(L+ and/or T+)** **n=99**
First			
Median PFS [a], months	8.0	10.8	8.0
[95% CI] [b]	[3.1, ne]	[4.2, ne]	[3.8, 15.3]
n1/n2	16/29	14/27	25/43
Second			
Median PFS [a], months	11.0	12.4	11.0
[95% CI] [b]	[3.6, ne]	[4.1, ne]	[6.7, ne]
n1/n2	12/22	9/19	16/33
Second or later			
Median PFS [a], months	11.0	11.0	11.0
[95% CI] [b]	[3.6, 12.4]	[7.9, 17.1]	[6.9, 12.4]
n1/n2	20/37	16/33	27/56
Third or later			
Median PFS [a], months	11.0	9.5	11.0
[95% CI] [b]	[2.1, 11.2]	[2.1, 17.1]	[2.8, 17.1]
n1/n2	8/15	7/17	11/23

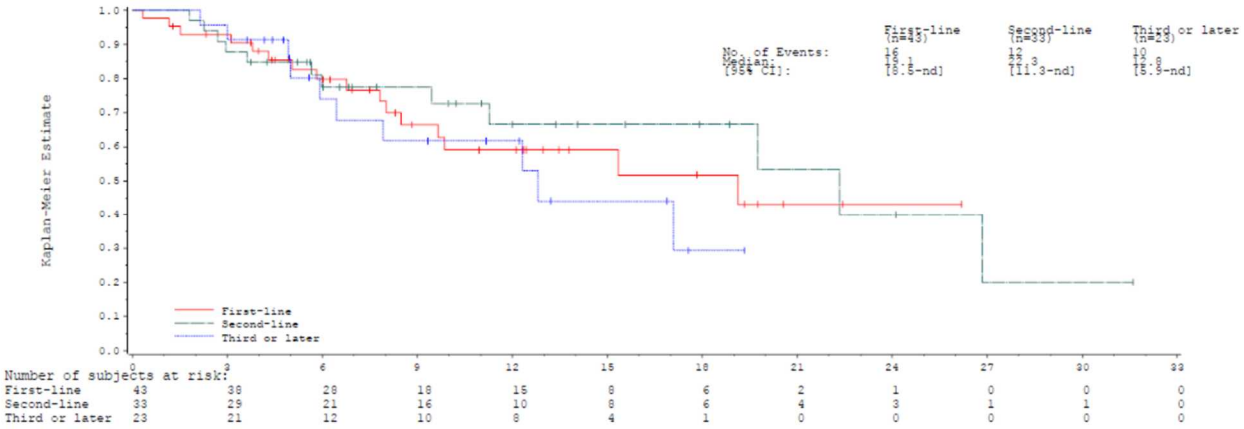
Source: CSR VISION Study, Table 15.2.3.9s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, n1/n2=patients with event/patients within line of therapy, ne=not estimable, PFS=median progression-free survival, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

a A PFS event is progressive disease or death. Patients without an event are censored.
b 95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

2.1.5.2.5 全生存期間

本項では、pivotal 試験である VISION 試験から得られた OS 概要を治療ライン毎に示す。OS 中央値は、治療ラインを問わず一貫していた（図 37 及び表 24）。L+及び／又は T+集団で一次治療を受けた患者 43 名中 16 名（37.2%）が死亡したが、OS 中央値は 19.1 ヵ月（95% CI：8.5－ne）だった。L+及び／又は T+集団で二次治療を受けた患者の OS 中央値は 22.3 ヵ月（95% CI：11.3－ne）であり、33 名中 12 名（36.4%）が死亡した。L+及び／又は T+集団で二次又はそれ以降の治療ラインを受けた患者の OS 中央値は 19.7 ヵ月（95% CI：11.3－26.8）であり、56 名中 22 名（39.3%）が死亡した。L+及び／又は T+集団で三次又はそれ以降の治療ラインを受けた患者の OS 中央値は 12.8 ヵ月（95% CI：5.9－ne）であり、23 名中 10 名（43.5%）が死亡した。

図 37 L+及び／又は T+集団（N=99）の治療ライン毎における OS の Kaplan-Meier 曲線、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.4.5s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, nd=not determined, OS=overall survival, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].

表 24 治療ライン毎の OS 中央値（mOS）、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT

Tepotinib 500 mg Line of therapy	**L+ n=66**	**T+ n=60**	**Combined (L+ and/or T+) n=99**
First			
Median OS [a, b], months	19.1	19.1	19.1
[95% CI] [c]	[7.8, ne]	[9.9, ne]	[8.5, ne]
n1/n2	11/29	9/27	16/43

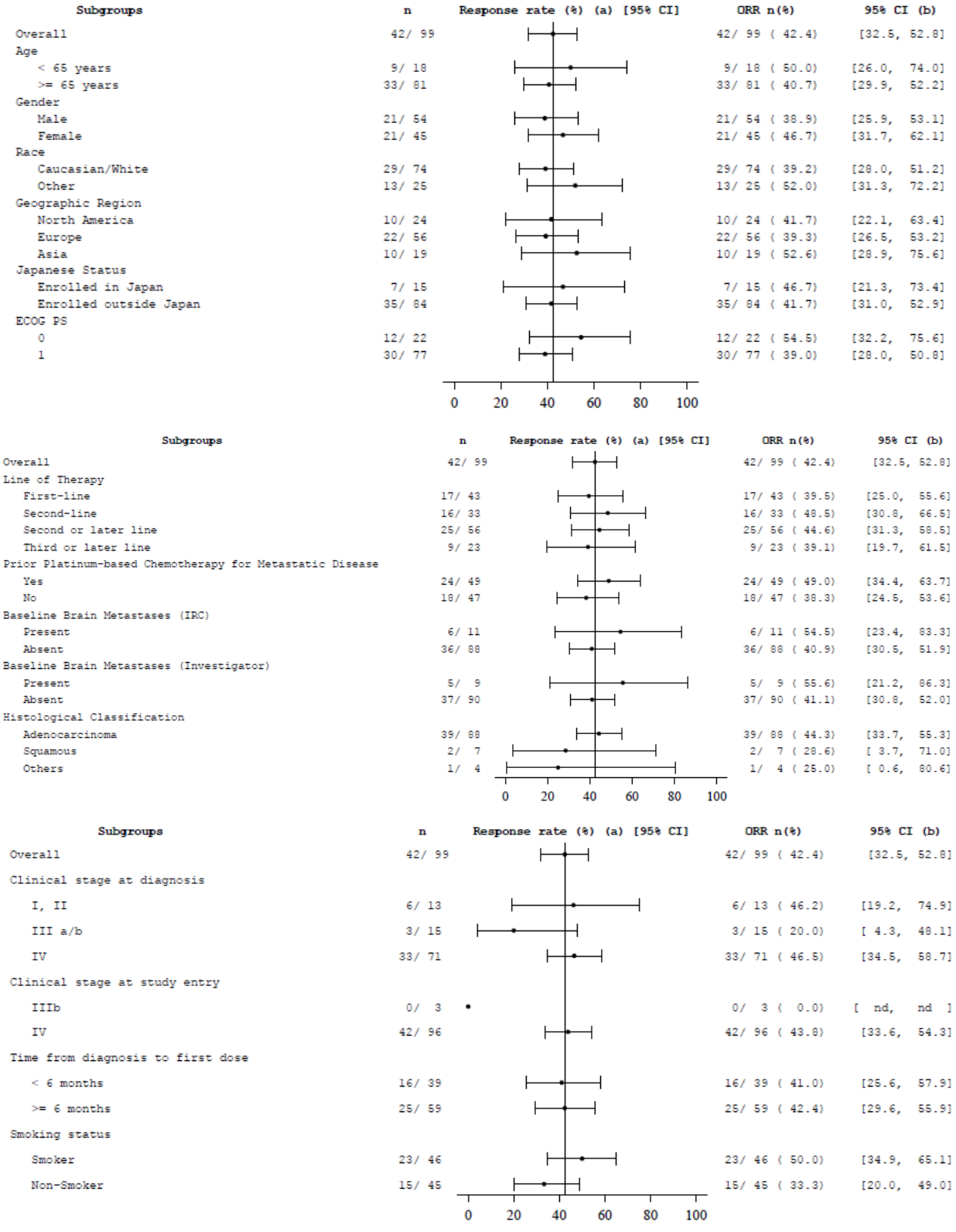
Second			
Median OS [a, b], months	22.3	22.3	22.3
[95% CI] [c]	[9.5, ne]	[11.3, ne]	[11.3, ne]
n1/n2	8/22	7/19	12/33
Second or later			
Median OS [a, b], months	22.3	17.1	19.7
[95% CI] [c]	[11.3, ne]	[7.9, 26.8]	[11.3, 26.8]
n1/n2	13/37	15/33	22/56
Third or later			
Median OS [a, b], months	ne	12.3	12.8
[95% CI] [c]	[4.9, ne]	[5.0, 17.1]	[5.9, ne]
n1/n2	5/15	8/14	10/23

Source: Refer to CSR VISION Study, Table 15.2.4.4.
C Source: CSR VISION Study, Table 15.2.4.4s.
CI=confidence interval, ITT=intention-to-treat, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, n1/n2=patients with event/patients within line of therapy, ne=not estimable, OS=overall survival; T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a An OS event is death. Patients without an event are censored.
b Product-limit (Kaplan-Meier) estimates.
c 95% CI for the median calculated using the Brookmeyer and Crowley method.

2.1.5.3 その他のサブ解析集団

L+及び／又は T+集団のすべてのサブ解析集団において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（白人又はそれ以外［アジア人を含む］）；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）；試験登録時の病期（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）］。いくつかの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が、限られたサンプル数に基づくものだった。すべてのサブ解析集団（L+及び／又は T+集団に基づく）を含む forest plot を図 38 に示す。

図 38　L+及び／又は T+集団（N=99）における OR の forest plot、独立評価、VISION 試験コホート A（*MET*ex14 スキッピング変異） - ITT



Source: CSR VISION Study, Figure 15.2.1.6bs.
CI=confidence interval, L+=liquid biopsy positive, *MET*ex14=*MET* exon 14, OR=objective response, ORR=objective response rate, T+=tissue biopsy positive.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted]-20[redacted]. 95% exact CI using the Clopper-Pearson method are presented.
a. Number of patients with confirmed CR or PR / Number of patients in subgroup.
b. 95% exact confidence interval using the Clopper-Pearson method.

2.2 補足的試験 NIS MS200095-0015 試験からの有用性結果

NIS MS200095-0015 試験の詳細な結果は 3.2.2 項及び 7.2 項に示す。

3. 試験間における比較及び解析結果

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、これに対する既承認の有効な薬剤がなく、確立した治療法がないことから妥当である。したがって、VISION 試験と類似した患者層における後ろ向きのリアルワールドデータを単群試験の参照とすべく収集した。この目的において 3 つのソースを利用した：VISION 試験内データ、非介入試験データ及び対象集団に対する公表されている根拠データ。これらすべてと間接的な比較（ORR、DOR、PFS 及び OS が対象）をし、*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC に対するテポチニブ療法の臨床的有用性が示唆された。

3.1 VISION 試験内データの検討結果

VISION 試験中のテポチニブ療法による有効性結果と、同患者における VISION 試験参加前直近の治療結果を参照することで単群試験でのテポチニブ療法の有用性を検討した。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。テポチニブ治療を受けた患者における ORR、DOR 及び PFS の改善と、これらの患者が受けた直近の薬物療法による前治療を比較した。抗悪性腫瘍剤による前治療歴を有する患者のうち、直近の前治療における OR データが得られた割合は、19.3%だった（VISION 試験 CSR、表 15.1.4.2s 参照）。前治療による DOR 中央値は 3.0 ヵ月、mPFS は 4.5 ヵ月だった。前治療の分析には選択バイアスがあった。前治療後に生存しており、かつ、進行がみられた患者のみが VISION 試験に登録できた（すなわち、持続した OR 又は安定している患者は VISION 試験に登録できなかった）。したがって、治療を中止又は早期に死亡した患者が OR 評価に含まれておらず、PFS データは実際には進行までの時間であり、DOR は効果発現から進行までの時間だった（表 25）。

表 25　VISION 試験に登録された *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者内での前治療との比較

	VISION study cohort A after therapy with tepotinib 500 mg once daily, combined set [a]	VISION study before tepotinib therapy, most recent prior anticancer drug therapy, combined set [a]
Number of patients analyzed	99	57
ORR, n (%)	42 (42.4%) 95% CI: [32.5, 52.8]	11 (19.3%) [b]
DOR months	12.4 95% CI: [8.4, ne]	3.0 (min 1.0, max 9.0)
mPFS, months	9.5 95%CI: [6.8, 11.2]	3.0 (min 0.0, max 16.0)

Source: CSR MS200095-0022, Tables 15.1.4.2s, 15.2.1.1bs, 15.2.2.1s, and 15.2.3.1s.
CI=confidence interval, mDOR=median duration of response, *MET*ex14=*MET* exon 14, mPFS=median progression-free survival, NSCLC=non-small cell lung cancer, ORR=objective response rate.
The data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted] For the prior therapy analysis, there was a selection bias; only patients who were still alive and had progression (i.e. patients with persistent OR or stable disease could also not have been enrolled in VISION) after receiving prior treatment could be enrolled in VISION. Therefore, those who discontinued treatment or died early are not included in the OR assessment, the presented PFS data are actually only time to progression, and the presented DOR is time from response to progression. 95% CI are provided when reported in sources.
a The combined set comprises L+ and/or T+ patients.
b ORR was determined as the sum of the complete response and the partial response.

3.2 Pivotal 試験である VISION 試験と補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の有効性の比較

米国の *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者の経験及び治療結果に基づく非介入、記述的コホート試験（NIS MS200095-0015）を単群である VISION 試験に対する外部コントロールとして実施した。この試験の目的は、VISION 試験に登録された患者と類似した患者集団（選択基準が類似している患者）における他剤療法の有効性に関する情報を得るためである。すべての治療ラインにおいて、VISION 試験から得られた ORR は、NIS のデータより高かった。

3.2.1 補足的試験 NIS MS200095-0015 の試験デザイン及び患者集団

非介入、記述的コホート試験である NIS MS200095-0015 試験では、実際の *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する目的で選定した。Pivotal 試験である VISION 試験と NIS MS200095-0015 試験のデザイン比較を表 26 に示す。

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。追加解析は調査対象となるサブグループ、MET/HGF 阻害剤による治療歴の有無を治療ライン毎に検討した。試験の詳細を 7.2 項に示す。

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。

VISION 試験との比較可能性を検討するため、この 30 名を VISION 試験の選択／除外基準で評価した。このリアルワールド試験の集団と VISION 試験集団の主な違いは、前者では 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 27 名の患者における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。

表 26　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	Non-interventional study 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, noninterventional
Design	Single-arm	Noninterventional 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 in patients harboring *MET*ex14 alterations or *MET* amplification	Advanced or metastatic (Stage IIIB/IV) NSCLC, with documented *MET*ex14 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 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 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 complete response or partial response) determined according to RECIST 1.1, based on independent review committee (IRC) evaluation	Real world OR, DOR, PFS, OS

Feature	Pivotal VISION study	Non-interventional study MS200095-0015
	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	
Patient-Reported Outcomes (HRQoL)	EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-LC13.	None
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: VISION clinical study protocol v5.0 and NIS MS200095-0015 clinical study report.
BOR=best overall response, CI=confidence interval, DOR=duration of response, EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EQ-5D-5L=EuroQoL 5 dimension 5 level, HRQoL=health-related quality of life, IRC=independent review committee, *MET*ex14=*MET* exon 14, *NIS*=non-interventional study, NSCLC=non-small cell lung carcinoma, OR=objective response, OS=overall survival, PFS=progression free survival, QLQ-C30=Quality of life Questionnaire – Cancer patients, QLQ-LC=Quality of Life Questionnaire – lung cancer, RECIST=response evaluation criteria in solid tumors.

3.2.2 補足的試験 NIS MS200095-0015 試験の有効性結果

本項では、補足的試験である NIS のうち、VISION 試験と関連する主な患者背景と有効性結果について述べる。主な患者背景を表 27 に示すが、NIS MS200095-0015 試験と pivotal 試験である VISION 試験の患者背景はおおむね同様だった。検討した[redacted]はPD-L1 陽性だった。検討した[redacted]がALK 陽性、[redacted]がEGFR 陽性だった（NIS MS200095-0015 試験CSR、1 項参照）。

表 27 Pivotal 試験である VISION 試験と補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の主な患者背景

Patient characteristics	VISION cohort A, n = 100 (Combined set)	NIS MS200095-0015, n = [redacted]
Median age,years (range)	74.2 (40-94)	[redacted]
Sex n (%)	Male n = 54 (54.0)	[redacted]
Race n (%)	White n = 75 (75.0) Asian n = 21 (21.0)	[redacted]
Smoking history n (%)	Never smoked n = 45 (45.0) Former smoker n= 44 (44.0) Regular smoker n= 3 (3.0)	[redacted]
Biopsy	L+ n = 66 T+ n = 60	[redacted]

Histopathology	Adenocarcinoma n = 88 (88.0) Squamous n= 8 (8.0) Sarcomatoid n = 1 (1.0)	[redacted]
Disease stage at study entry	IIIB n = 3 (3.0) IV n = 97 (97.0)	[redacted]
Brain metastases	Present n = 11 (11.0)	[redacted]
ECOG PS	0 n = 23 (23.0) 1 n = 77 (77.0)	[redacted]

Sources: CSR VISION Study, [redacted] and to NIS MS200095 0015 report, [redacted]
[redacted]free DNA, ECOG PS=Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, NGS=next generation sequencing, NIS=non-interventional study, NSCLC NOS=non-small cell lung cancer not otherwise specified.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted]

NIS の患者は [redacted]一次治療として[redacted]二次治療としての[redacted]

三次治療としての[redacted]

NIS は、[redacted]全身療法を受けた患者の有効性結果を治療ライン毎に述べる。NIS の患者は、[redacted]

NIS 全体での奏効率は、表 28 に示すように、[redacted]（NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 13 参照）。

PFS 中央値は、[redacted] NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 15 参照）。OS 中

央値は、[redacted]（NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 17 参照）。

[redacted]（NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 13 参照）。

PFS 中央値は、[redacted]（NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 15 参照）。OS 中央値は、[redacted]（NIS MS200095-0015 試験 CSR、表 18 参照）。

[redacted]*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対する[redacted]

[redacted] NIS は[redacted]（表 28）。[redacted]

表 28　補足的試験であるNIS MS200095-0015 試験における[redacted]奏効率

[redacted]

Source: NIS report MS200095-0015[redacted]

[redacted] *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*MET* exon 14, NIS=non interventional study.
Patients in the NIS [redacted]

3.2.3 補足的試験である NIS MS200095-0015 試験を参照とした Pivotal 試験である VISION 試験の有効性

補足的試験である NIS の [redacted] NIS の [redacted] 表 29、表 30 及び表 31）。NIS を [redacted] VISION 試験の [redacted] を表 31 に示す。DOR 中央値は [redacted]

[redacted]

しかしながら、NIS [redacted]（NCCN ガイドライン第 7 版, 2019 参照）。

NIS [redacted] 一方で、NIS [redacted]

表 29　VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の奏効率

	VISION study Combined set (L+ and/or T+) N=99	[redacted]
First line		
ORR [c] n (%)	17/43 (39.5)	[redacted]
Second line		
ORR [c] n (%)	16/33 (48.5)	[redacted]
≥ Third line		
ORR [c] n (%)	9/23 (39.1)	[redacted]

Sources: CSR VISION Study, [redacted] and NIS MS200095-0015 Report, [redacted]
[redacted] IO=immune-oncology, L+=liquid biopsy positive, *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, NIS=non-interventional study, ORR=objective response rate (called "tumor response rate" in the NIS MS200095-0015 study report), T+=tissue biopsy positive.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a [redacted]
b [redacted]
c [redacted] The VISION data are presented for the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted].
d [redacted]

表 30　NIS を参照とした VISION 試験における *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者での有効性

Population/line of therapy	VISION study, cohort A, tepotinib therapy, combined set [a]	[redacted]	[redacted]
Overall population			
ORR, n/N (%) [95% CI]	42/99 (42.4%) [32.5, 52.8]		
Median DOR, mo	12.4 [8.4, ne]		
Median PFS, mo	9.5 [6.8, 11.2]		
Median OS, mo	19.1 [12.3, 26.8]		
First line			
ORR, n/N (%)	17/43 (39.5%) [25.0, 55.6]		
Median DOR, mo	ne [5.7, ne]		
Median PFS, mo	8.0 [3.8, 15.3]		
Median OS, mo	19.1 [8.5, nd]		
Second line [b]			
ORR, n/N (%)	25/56 (44.6) [31.3, 58.5]		
Median DOR, mo	12.4 [8.4, ne]		
Median PFS, mo	11.0 [6.9, 12.4]		
Median OS, mo	19.7 [11.3, 26.8]		
Third line of therapy [c]			
ORR, n/N (%)	9/23 (39.1%) [19.7, 61.5]		
Median DOR, mo	9.9 [8.3, ne]		
Median PFS, mo	11.0 [2.8, 17.1]		
Median OS, mo	12.8 [5.9, nd]		

Source: CSR VISION Study, [redacted] and NIS report MS200095-0015 [redacted]

CI=confidence interval, DOR=duration of response, L+=liquid biopsy positive, *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*MET* exon 14, mo: months, ne=not estimable, NIS=non-interventional study, NSCLC=non-small lung cell cancer, ORR=objective response rate, OS=overall survival, PFS=progression free survival, T+= tissue

biopsy positive.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]

a Combined set includes L+ and/or T+ patients.
b Second or later line of therapy in the pivotal VISION study.
c Third or later line of therapy in the pivotal VISION study.

表 31 VISION 試験及び補足的試験である NIS MS200095-0015 試験の効果

	Combined set in the VISION study, cohort A (L+ and/or T+) N=99	[redacted]
Response categories, n (%)		
Complete response	0	[redacted]
Partial response	42 (42.4)	[redacted]
Stable disease	23 (23.2)	[redacted]
Progressive disease	17 (17.2)	[redacted]
Not evaluable	17 (17.2)	[redacted]
ORR [a] n (%) 95% CI	42 (42.4) [32.5, 52.8]	[redacted]

Source: CSR VISION study, [redacted] and NIS report MS200095-0015, [redacted].
CI=confidence interval, [redacted] L+=liquid biopsy positive, *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, NIS=non-interventional study, ORR=objective response rate, T+= tissue biopsy positive.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a Confirmed complete/partial response. OR evaluated by the independent committee was the primary endpoint of the study in the VISION Study.
b [redacted]

3.3 公表文献のデータに基づくその他の治療法に対する Pivotal 試験である VISION 試験の相対的な有効性

本項では、VISION 試験の有効性データと公表されているデータのうち、PD-1 / PD-L1 標的療法を受けた患者を含む、MET 療法による前治療歴のない *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に関するデータの比較を示す。

この標的となる遺伝子変異は、近年発見されたため、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者における既存療法の有効性は、公表文献に詳しく記載されていない。限定的に公表されている *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者に対する根拠を表 32 に示す。

現行の NCCN ガイドラインでは、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者に対する免疫チェックポイント阻害剤の有効性欠如が言及されている（Sabari, 2018 参照）。利用可能な文献データを分析し示す（表 32）。

VISION 試験での ORR、PFS 及び OS は、*MET*ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者に対する他の治療法よりも高かった。治験集団とのデザインが異なるため、ソース同士を直接比較できないものの、VISION 試験の結果を現在得られている知識と標準療法の状況に照合するためのデータとなりうる。制限はあるものの、これらの結果は、この患者集団におけるテポチニブなどの選択的、かつ効果的な治療の必要性を支持している。

VISION 試験でテポチニブ治療を受けた患者の ORR は Sabari らが報告した免疫チェックポイント阻害剤を受けた患者の 2.5 倍高かった。PFS 中央値は、Sabari ら及び Mazieres らの報告よりも VISION

試験で 2 倍以上高かった。OS は VISION 試験で他の報告名よりも高かった。Mazieres らの研究は、MET 患者におけるデータのみが報告されていることに注意する必要がある（*MET*ex14 と *MET* amplificaiton は区別されていない）。

表 32　*MET* 変異を有する進行性 NSCLC 患者における VISION 試験及び公表文献の有効性

	VISION study, cohort A, tepotinib therapy, combined set[a]	No MET inhibitor (Awad, 2019)	No MET inhibitor (Wolf, 2018)	Anti-PD-1/ PD-L1 directed ICI (Sabari, 2018)	IMMUNOTARGET registry data (anticancer therapies) (Mazieres, 2019)
Study design	Phase II, single arm, open label, cohort study	Multicenter retrospective study	Multicenter retrospective study	Two center, retrospectiive study	Multicenter, retrospective cohort study
Data source	See Table sources in footnote	Chart review	Chart review	Chart review	Registry
Patient population	Advanced NSCLC with *MET*ex14 skipping alterations	Advanced NSCLC with *MET*ex14 skipping alterations	Advanced NSCLC with *MET*ex14 skipping alterations	Lung cancers of any stage with *MET*ex14 skipping alterations	Lung cancer with *MET* (*MET*amp or *MET*ex14 skipping) alterations
Number of patients analysed	99: ORR 99: PFS 86: OS	34	51	24	36: *MET* 13: *MET*amp 23: *MET*ex14
ORR[b], n/N (%) [95% CI]	42/99 (42.4%) [32.5, 52.8]	NA	NA	17% (6% to 36%)	NA
mPFS, mo [95% CI]	9.5 [6.8, 11.2]	NA	NA	1.9 [1.7, 2.7]	3.4 [1.7, 6.2] for *MET*
mOS, mo [95%CI]	19.7 [12.8, ne]	8.1 [5.3, ne]	10.9 [7.4, 16.9]	NA	18.4 [7.0, ne] for *MET*[c]

Source: CSR VISION Study [redacted] CSP MS200095-0022 V5.0, literature references: Awad, 2019, Wolf, 2018, Sabari, 2018, Mazieres, 2019.
95% CI are provided when reported in sources.
CI=confidence interval, ICI=anti-PD-1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors, L+=liquid biopsy positive, *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*MET*exon 14, *MET*amp=*MET* amplification, mo=months, mOS=median overall survival, mPFS=median progression free survival, NA=not available, ne=not estimable, NSCLC=non-small cell lung cancer, ORR=objective response rate, PD-L1=programmed cell death-ligand 1, T+=tissue biopsy positive.
The VISION data are presented for patients with the first tepotinib dose before [redacted] 20[redacted]
a The combined set comprises L+ and/or T+ patients.
b ORR was determined as the sum of the complete response and the partial response.
c Mixed *MET*ex14 and *MET* amp population.

3.4 リアルワールド根拠及び既存療法を参照とした際の Pivotal 試験である VISION 試験の有効性概要

本項では、複数のコントロールを参照とした際の VISION 試験から得られた有効性の要約を表形式で示す。テポチニブによる有益な治療効果は、対象患者集団に対する既存治療の結果を診療現場のデータや公表された根拠を含む、既存療法に関する様々な根拠資料を一貫した方法で比較した。表 33 に示す。

表 33　*MET*ex14 スキッ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根拠を参照とした際の 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 [c]					Not available	Not available	Not available	Not available
ORR, n/N (%)	25/56 (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 [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: CSR VISION Study, [redacted] and NIS report MS200095-0015 [redacted] and literature references: Awad, 2019, Wolf, 2018, Sabari, 2018, Mazieres, 2019.
95% CI are provided when reported in sources.
ICI=anti-PD-1/PD-L1 directed immune-checkpoint-inhibitors, [redacted] *MET*=mesenchymal-epithelial transition factor, *MET*ex14=*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-L1=programmed cell death-ligand 1.
a The VISION data are presented for patients with 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.

4. 推奨用量に関する臨床情報解析

テポチニブの臨床における推奨用量は、500 mg 1 日 1 回経口投与（CTD 2.7.2、3.5 項参照）である。VISION 試験データは、この投与量での臨床的有効性を示し、この推奨用量を支持している。

4.1 曝露量－有効性解析

VISION 試験（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日データカットオフ、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）からのデータをもとに、テポチニブの曝露量－有効性関係を 2 つの指標（1 日目の AUC0-24h 及び平均 1 日 AUC）と 2 つの OR 評価項目（独立評価と担当医評価）に基づいて評価した。テポチニブの曝露量と ORR との間に明らかな関連性はなかった。母集団 PK 解析で影響のある要因として同定された共変量は、体重を除き曝露量の四分位群間でバランスがとれていた。DOR 及び PFS と平均一日 AUC を用いて、曝露量－有効性解析を行った結果、テポチニブの曝露量と DOR又はPFS 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 患者に用法用量 500 mg 1 日 1 回で経口投与した際に得られた曝露量範囲内では、明確な曝露量と有効性の指標である OR、DOR 及び PFS との関係はないと示唆された。詳細はCTD 2.7.2、2.3.4.2 項を参照。

5. 持続した有効性及び忍容性

5.1 持続した有効性

時間的な側面の有効性（例：DOR、PFS 及び OS）は、2.1.4 項に記述する。

5.2 試験後の抗悪性腫瘍療法

データカットオフ時点で、16 名（16%）が抗悪性腫瘍薬による後治療を受けていた。これらの 16 名では、後治療による完全又は部分奏効に至らなかった。後治療の最良効果として、安定が得られたのが 4 名、進行となったのが 4 名だった。最も頻度が高かった後治療（2%を超える患者）は、クリゾチニブ（6.0%の患者）、ペムブロリズマブ（5.0%）、ドセタキセル（4.0%）、ラムシルマブ（3.0%）及びニボルマブ（3.0%）だった。VISION 試験 CSR、表 15.1.6.3s 参照。

6. 有効性の概要及び総論

VISION 試験の結果と実臨床の既存治療を受けた患者から得られたエビデンスの両方で、テポチニブ治療の臨床的有用性が実証された。

6.1 VISION 試験の有効性

*MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者におけるテポチニブ治療は臨床的なベネフィットが期待できた。独立評価による L+及び／又は T+集団での ORR は 42.4%（95% CI：32.5－52.8）であり、医療ニーズの高い患者に対して有意義、かつ新たな治療選択肢となり得た。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 DOR 中央値は 12.4 ヵ月であり、テポチニブによる臨床的有用性を強力に支持していた。PFS 及び OS 曲線は、テポチニブ治療の臨床的有用性を更に支持しており、承認取得を後押しする結果だった。PRO の結果は、調査票間で一貫しており、健康関連 QOL が時間を問わず安定しており、咳嗽スケールでは改善もみられた。L+と T+集団での全般的な有効性結果は、一貫していた。

日本人と非日本人集団のORR（L+及び／又はT+集団の日本人集団で46.7%、非日本人集団で41.7%）は一貫していた。治療ライン間でも一貫して持続する有効性がみられた。全般的に、解析したサブグループでの有効性は一貫していた。

6.2 リアルワールドエビデンス及び既存療法を参照とした VISION 試験

VISION 試験におけるテポチニブ [redacted]
VISION 試験内データ、[redacted]
[redacted] *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して VISION 試験[redacted]

- VISION 試験内[redacted]
- VISION 試験から得られたデータ[redacted]
- VISION 試験から得られたデータ[redacted]

6.3 有効性結果の総論

総論として、医療ニーズの高い疾患と対象とした pivotal 試験である VISION 試験からは、テポチニブ[redacted]
[redacted] VISION 試験のデータは、[redacted]
[redacted] 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）にみられたことは更なる臨床的有用性を示している。テポチニブの全体的に許容可能な安全性プロファイル（CTD 2.7.4、臨床安全性の要約を参照）は[redacted] 高い医療ニーズがある *MET*ex14 スキッピング変異を有する進行 NSCLC 患者に対して新たな治療選択肢を提供できる。

7. 添付資料

本項では、有効性評価に関連する補足的な情報を示す。

7.1 VISION 試験の概要

標題：*MET* エクソン 14 スキッピング変異又は *MET* amplification を有する進行（局所進行又は転移性）非小細胞肺癌患者を対象としたテポチニブの第 II 相単群臨床試験（VISION）
試験の目的：*MET*ex14 スキッピング変異又は *MET* amplification を有する進行性 NSCLC 患者を対象として、*MET* に対する選択的低分子阻害剤であるテポチニブの抗腫瘍効果及び忍容性を評価する。
試験デザイン：本非盲検第 II 相試験は、日本、韓国、台湾、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、スペイン及び米国で現在実施中である。*MET* 変異が確定した患者を次の治療コホートに登録する：コホート A（*MET*ex14 変異が血漿及び／又は腫瘍組織で確認された患者）、又はコホート B（血漿中に *MET* amplification が確認された患者）。本試験では、*MET*ex14 スキッピング変異陽性が腫瘍組織又は血漿検体を用いた next generation sequencing で確認されたすべての組織型を含む進行性 NSCLC 患者におけるテポチニブの有効性及び安全性／忍容性を評価する。
試験対象集団：RECIST 1.1 における測定可能病変を有する男性及び女性（日本では 20 歳以上、その他では 18 歳以上）で、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status が 0 又は 1 の患者。組織診又は細胞診により確定診断された進行性 NSCLC 患者（扁平上皮癌及び肉腫様癌を含むすべてのタイプ）。*MET* 変異を有する患者、すなわち、有効な中央検査により、血漿及び／又は組織検体で *MET*ex14 スキッピング変異陽性と判定された患者。このような患者では、追加検査のために十分な腫瘍組織及び／又は血漿の検体が要求される。
試験治療及び治療期間：すべての患者に 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、疾患の進行（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。
解析方法：主要評価項目は、独立評価委員会の判定による奏効（OR；確定した完全奏効又は部分奏効）である。副次的評価項目は、担当医判定による OR、DOR（独立評価委員会又は担当医判定）、客観的病勢コントロール（独立評価委員会又は担当医判定）、PFS（独立評価委員会又は担当医判定）、OS 及び健康関連 QOL である。

本治験の目的は、独立判定による ORR（主要評価項目）が 40%～50%の範囲であり、ORR 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。統計的な検定はしていない。

ここで要約したデータは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付カットオフ時点で得られた 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日より前にテポチニブ初回投与を受けたコホート A、ITT L+及び／又は T+集団患者のデータに基づく。PRO データはこの例外であり、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られた ITT 集団の全患者を使用した。ベースライン時の患者背景と有効性結果は、L+集団と T+集団で一貫していた。
人口統計学的及びベースライン時の患者背景：コホート A で投与された 100 名中 99 名を ITT 解析集団とした（*MET*ex14 スキッピング変異に関するデータが不十分だった 1 名を除く）。L+集団には 66 名が含まれ、T+集団には 60 名が含まれた（L+と T+両集団に含まれたのは 27 名）。日本人 15 名（15%）が L+及び／又は T+集団に含まれた。永続的に治療を中止したのは 65 名（65.0%）であり、35 名（35.0%）では治療継続中だった。

試験集団は進行性の疾患を有しており、対象患者集団を代表していると考えれる。初回診断からの期間中央値は 0.54 年（範囲：0－25.3）だった。ほとんどの患者（88.0%）が腺癌であり、最も多かっ

た標的病変部位は、肺及び縦隔リンパ節だった。全体患者の 57.0%が抗悪性腫瘍剤による前治療を受けており、49.0%が放射線による前治療を、31.0%が腫瘍に対する手術を受けていた。

有効性の結果

奏効（主要評価項目、独立評価）：奏効が 42 名（42.4% ; 95% CI : 32.5－52.8）にみられ、うち 7 名（46.7%、95% CI : 21.3－73.4）が日本人だった。結果は、日本人と非日本人集団で一致していた。

奏効期間（副次的評価項目、独立評価）: 全体の試験集団である L+及び／又は T+集団の DOR 中央値は 12.4 ヵ月（95% CI : 8.4－ne）だった。日本人集団では、サンプル数が少ないために DOR 中央値が推定できず、したがって、日本人と非日本人集団の比較における結論は出なかった。しかしながら、日本人集団における深く、持続的な効果は spider plot 及び waterfall plot から明らかだった。

最良総合効果（副次的評価項目、独立評価）: 全体の試験集団では、42.4%が部分奏効を、23.2%が安定を、17.2%が進行を認めた。17.2%では最良総合効果が推定できなかった。日本人集団でこの評価項目の解析はしていない。

無増悪生存期間（副次的評価項目、独立評価）: 全体の試験集団の 99 名中 52 名でイベントが発生し、PFS 中央値（mPFS）は 9.5 ヵ月（95% CI : 6.8－11.2）だった。日本人集団のうち、T+集団でのみ mPFS の推定が可能だった。その他の集団では未達だった。限られたサンプル数ではあるものの、日本人と非日本人集団の PFS 曲線は全般的に一貫していた。

全生存期間（副次的評価項目、独立評価）: 全体の試験集団の 99 名中 38 名で死亡が確認され、OS 中央値（mOS）は 19.1 ヵ月（95% CI : 12.3－26.8）だった。日本人集団では 15 名中 6 名で死亡が確認され、mOS は 19.1 ヵ月（95% CI : 7.9－ne）だった。日本人と非日本人集団の結果は一貫していた。

患者調査票： 調査票間の結果は一貫しており、健康関連 QOL が時間を問わず安定していることが示唆された。EORTC QLQ-LC13 の咳嗽項目では改善がみられた。

有効性の結論

予め定義していた主要評価項目及び副次的評価項目からは、テポチニブ（500 mg 1 日 1 回）が *MET*ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者に対して有効であることが VISION 試験のデータ（独立評価）からみられた。深く、持続的な効果は全試験集団で治療ラインを問わずみられた。日本人と非日本人集団間の効果は一貫しており、また、その他の解析したサブグループ間でも一貫していた。

7.2 NIS MS200095-0015 試験の概要

標題： *MET*exon14 変異又は *MET* amplification を有する進行又は転移性非小細胞肺癌患者[redacted]

試験の目的： [redacted] *MET*ex14 変異又は *MET* amplification を有する進行又は転移性非小細胞肺癌患者に[redacted]

試験デザイン： この試験では、[redacted]

患者背景、[redacted]、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。[redacted]

試験対象集団：[redacted] *MET*ex14 変異が確定された成人の進行 NSCLC 患者を対象とした。本試験には、[redacted]患者が含まれた。各患者の[redacted]確認した。

[redacted]*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。

試験実施期間：

[redacted]

解析方法：患者背景、[redacted]安全性、OR 及び併用薬の使用に関する[redacted]

人口統計学的及びベースライン時の背景：[redacted]

NSCLC の[redacted]

患者は[redacted]を受けていた。

有用性の結果：全身療法による[redacted]

[redacted]

有効性の結論：*MET*ex14 スキッピングを有する進行 NSCLC 患者に対する[redacted]考えられた。[redacted]

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

図表一覧 3
略語一覧 6
1. 医薬品への曝露 8
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験 8
1.1.1 開発プログラムと背景 8
1.1.2 併合解析 17
1.1.3 追加の安全性情報 18
1.1.4 日本人症例 19
1.1.5 安全性評価方法 19
1.1.6 POOL コホートを含めた試験の概要 22
1.1.7 併合解析に含まれていない試験の概要 28
1.1.8 併用投与試験 32
1.2 全般的な曝露状況 34
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 39
1.3.1 人口統計学的特性 39
1.3.2 ベースラインの疾患特性 41
1.3.3 病歴 41
1.3.4 前治療薬 43
1.3.5 併用薬 44
1.3.6 被験者の内訳 46
2. 有害事象 47
2.1 有害事象の解析 47
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 49
2.1.2 死亡 58
2.1.3 その他の重篤な有害事象 62
2.1.4 その他の重要な有害事象 64
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 70
2.2 個別有害事象の臨床経過 95
3. 臨床検査値の評価 95
3.1 血液学検査 95
3.1.1 ヘモグロビン減少 96
3.1.2 リンパ球減少 97
3.2 生化学検査 99
3.2.1 肝機能 99
3.2.2 腎機能 105
3.2.3 アミラーゼ及びリパーゼ 108
3.2.4 アルブミン 111

3.2.5 グルコース 112
3.2.6 電解質 113
4. 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 119
4.1 血圧 119
4.2 体重 119
4.3 BMI 119
4.4 ECG 119
5. 特別な患者集団及び状況下における安全性 121
5.1 内因性要因 121
5.1.1 年齢 121
5.1.2 性別 122
5.1.3 人種 122
5.1.4 Body Mass Index 123
5.1.5 ベースライン時のクレアチニン・クリアランス 123
5.2 外因性要因 124
5.3 日本人患者における安全性 124
5.3.1 日本人患者の解析集団 124
5.3.2 日本人患者における全般的な曝露状況 124
5.3.3 日本人患者の人口統計学的特性及びその他の特性 126
5.3.4 日本人患者における有害事象 131
5.3.5 日本人患者に発現した主な有害事象 132
5.3.6 日本人患者の死亡 139
5.3.7 日本人患者におけるその他の重篤な有害事象 139
5.3.8 日本人患者におけるその他の重要な有害事象 141
5.3.9 日本人患者における器官別又は症候群別有害事象の解析 143
5.3.10 臨床検査値の評価 148
5.4 食事の影響 152
5.5 薬物相互作用 152
5.5.1 テポチニブが他の医薬品に及ぼす影響 153
5.5.2 他の医薬品がテポチニブに及ぼす影響 153
5.6 妊婦及び授乳時の使用 153
5.6.1 受胎能 153
5.6.2 妊娠可能な女性 153
5.6.3 妊娠 154
5.6.4 授乳 154
5.7 過量投与 154
5.8 薬物乱用 154
5.9 離脱症状及び反跳現象 154
5.10 自動車の運転、機械操作に及ぼす影響、又は精神機能の障害について 155
6. 市販後データ 155
7. 安全性の結論 155
8. データベースカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に発生した重篤な有害事象 156

9. 付録 158
9.1 間質性肺疾患 158
9.2 慢性腎不全 172
9.3 重篤及び死亡に至った TEAE の症例一覧 174
9.3.1 重篤な TEAE の症例一覧 174
9.3.2 死亡症例一覧 210

図表一覧

図 1 テポチニブの臨床開発プログラム（DCO：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 10

表 1 テポチニブの完了及び実施中の臨床試験の概要（DCO：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日） 11
表 2 特定されたリスク、潜在的リスク及び臨床的に重要な有害事象の解析における分類と MedDRA 用語 20
表 3 曝露の要約 36
表 4 曝露状況：全被験者 37
表 5 治験薬の休薬と減量 38
表 6 人口統計学的特性 40
表 7 患者の病歴（いずれかのコホートで 20%以上の MedDRA 器官別大分類） 42
表 8 患者の病歴（いずれかのコホートで 20%以上の MedDRA 基本語） 43
表 9 患者の前治療薬（いずれかのコホートで 10%以上に用いられた薬剤） 44
表 10 患者に使用された併用薬（いずれかのコホートで 10%以上に用いられた薬剤） .45
表 11 患者の内訳 47
表 12 治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要及び曝露期間で調整した TEAE の発現率 49
表 13 MedDRA 器官別大分類に基づく TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE） 50
表 14 MedDRA 基本語に基づく TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE） 51
表 15 MedDRA 器官別大分類に基づく Grade 3 以上の TEAE 53
表 16 MedDRA 基本語に基づく 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） 54
表 17 MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE） 55
表 18 MedDRA 基本語に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかのコホートで 5%以上の患者に発現した TEAE） 56
表 19 MedDRA 器官別大分類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） 57
表 20 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） 57
表 21 主な死因 58
表 22 MedDRA 器官別大分類に基づく死亡に至った TEAE 59
表 23 MedDRA 基本語に基づく死亡に至った TEAE 60
表 24 MedDRA 器官別大分類に基づく重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（いずれかのコホートで 3%以上の患者に発現した TEAE） 62

表 25 MedDRA 基本語に基づく重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 63
表 26 MedDRA 器官別大分類に基づく投与中止に至った TEAE 65
表 27 MedDRA 基本語に基づく投与中止に至った TEAE（いずれかのコホートで 1%以上の患者に発現した TEAE） 66
表 28 MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬の休薬に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 67
表 29 MedDRA 基本語に基づく治験薬の休薬に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 68
表 30 MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬の減量に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 69
表 31 MedDRA 基本語に基づく治験薬の減量に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE） 70
表 32 テポチニブ開発プログラム全体で間質性肺疾患に関連する事象を発現した患者 72
表 33 間質性肺疾患に関連する事象と一致する TEAE 72
表 34 間質性肺疾患に関連する事象の概要 75
表 35 浮腫に関連する事象 77
表 36 クレアチニン増加に関連する事象 79
表 37 低アルブミン血症に関連する事象 81
表 38 アミラーゼ増加及びリパーゼ増加に関連する事象 82
表 39 トランスアミナーゼ増加に関連する事象 84
表 40 下痢 85
表 41 悪心 86
表 42 嘔吐 87
表 43 肝胆道系毒性 88
表 44 腎不全に関連する事象 90
表 45 血液学的検査 - 投与期間中の最大 Grade 別の要約 96
表 46 ヘモグロビン低値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト 97
表 47 リンパ球数低値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト 98
表 48 肝機能検査値－投与期間中の最大の Grade 別の要約 101
表 49 肝機能検査値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade への変化 102
表 50 薬剤誘発性肝障害の可能性の概要 105
表 51 腎機能 - 投与期間中の最大 Grade 別の要約 106
表 52 クレアチニン・クリアランス及びクレアチニンーベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト 107
表 53 アミラーゼ及びリパーゼ高値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約 109
表 54 アミラーゼ及びリパーゼ増加－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト 110
表 55 アルブミンーベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約 111
表 56 アルブミンーベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト 112
表 57 グルコースーベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約 113
表 58 電解質－ベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約 115
表 59 電解質－ベースラインから投与期間中の最大 Grade への変化 116
表 60 QT 延長に関する所見の要約 121

表 61 日本人患者における薬物曝露の要約 125
表 62 日本人患者の人口統計学的特性-SAF 126
表 63 日本人患者の 10%以上に認められた病歴の MedDRA 器官別大分類 127
表 64 日本人患者の 10%以上に認められた MedDRA 基本語別の病歴 128
表 65 日本人患者の 10%以上で使用された前治療薬 128
表 66 日本人患者の 20%以上で使用された併用薬 130
表 67 日本人患者の内訳 131
表 68 VISION 試験コホート A の TEAE の概要－日本人患者と非日本人患者の比較 132
表 69 MedDRA 器官別大分類に基づく TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（10%以上の患者に発現した TEAE） 133
表 70 MedDRA 基本語に基づく TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（10%以上の患者に発現した TEAE） 134
表 71 MedDRA 器官別大分類別に基づく Grade 3 以上の TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者 136
表 72 MedDRA 基本語別に基づく Grade 3 以上の TEAE－日本人患者 vs.非日本人患者 137
表 73 日本人患者の 20%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（MedDRA 器官別大分類別） 138
表 74 日本人患者の 20%以上に発現した治験薬と関連がある主な有害事象（MedDRA 基本語別） 138
表 75 MedDRA 器官別大分類別の重篤な TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（患者の 5%以上に発現した TEAE） 140
表 76 5%以上の患者に発現した MedDRA 基本語別の重篤な TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者 140
表 77 患者の 20%以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE の MedDRA 器官別大分類別発現率－日本人患者 vs. 非日本人患者 142
表 78 患者の 10%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象－日本人患者 vs. 非日本人患者 143
表 79 臨床検査値の評価－日本人部分集団における NCI-CTCAE の最大 Grade 別の要約 150
表 80 DCO（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE 157
表 81 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、間質性肺疾患を示唆しない症例報告の要約 159
表 82 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、臨床経過が一貫していない症例報告の要約 164
表 83 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、ILD を特定した症例報告の概要 166
表 84 慢性腎不全の種類別事象一覧表 172
表 85 重篤な TEAE の MedDRA 器官別大分類及び基本語別の症例一覧 174
表 86 死亡に至った症例一覧 210

略語一覧

略号	英語	日本語
AESI	Adverse events of special interest	特に注目すべき有害事象
AKI	Acute kidney injury	急性腎障害
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
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CF1	Capsule formulation	カプセル製剤
CT	Computed tomography	コンピューター断層撮影
DCO	Data cut-off	データカット日
DILI	Drug-Induced Liver Injury	薬剤性肝障害
EAIR	Exposure-adjusted incidence rates	曝露期間で補正した発現率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東海岸癌臨床試験グループ
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
HGF	hepatocyte growth factor	肝細胞増殖因子
ISS	Integrated summary of safety	Integrated summary of safety
MET	Mesenchymal-epithelial transition factor	間葉上皮転換因子
MET	*MET* gene	間葉上皮転換因子遺伝子
MET ex14	*MET* exon 14	*MET* 遺伝子エクソン 14
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events	NCI 有害事象共通用語規準
NSCLC	Non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌
PD	Progressive disease	疾患進行
Pd	Pharmacodynamics	薬力学
POOL	Name of the pool of studies including EMR200095-001, EMR200095-003, EMR200095-004, EMR200095-005	EMR200095-0022 試験、EMR200095-001 試験、EMR200095-003 試験、EMR200095-004 試験、EMR200095-005 試験を併合した集団の名称
PT	Preferred term (MedDRA)	基本語（MedDRA）
QD	Once daily	1 日 1 回
RP2D	Recommended phase II dose	第 II 相試験推奨用量
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SAP	Statistical analysis plan	解析計画書
SD	Standard deviation	標準偏差
SoC	Standard of care	標準療法
SOC	System organ class	器官別大分類（MedDRA）

略号	英語	日本語
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薬
TTO	Time to onset (in D=Days)	発現時期（D は日）
VISION	Study name for clinical study MS200095-0022	MS200095-0022 試験

1. 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験

1.1.1 開発プログラムと背景

テポチニブは、肝細胞増殖因子（HGF）受容体である MET に対して選択的であり、アデノシン三リン酸（ATP）競合的で可逆的な I 型低分子阻害剤である。テポチニブは、MET のリン酸化を阻害することにより、肝細胞増殖因子依存的及び非依存的な MET シグナル伝達を阻害し、多様な癌種由来の複数の腫瘍モデルで抗腫瘍活性を示した。

テポチニブの抗腫瘍効果は、*MET* エクソン 14（*MET* ex14）スキッピング変異（すなわち、*MET* 遺伝子のエクソン 14 が欠損）及び *MET* 遺伝子の高度な増幅（本文書においては *MET* 遺伝子のコピー数が 10 超の場合と定義）など、*MET* 遺伝子の発癌性変異がみられる腫瘍で特に顕著であった（CTD 2.4、2 項参照）。

非臨床データ

テポチニブに関する包括的な非臨床安全性試験が実施されている（CTD 2.4、4 項及び CTD 2.6.6 参照）。ラット及びイヌの慢性毒性試験を含む一般毒性試験では、毒性の標的器官として肝臓及び肝胆道系が特定された。イヌでは嘔吐や下痢などの消化器症状も認められたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

投与期間の延長に伴う毒性学的特性の変化はみられず（すなわち、慢性毒性試験では新たな毒性の標的器官は特定されなかった）、主要な毒性学的変化は可逆性を示唆するものであった。テポチニブは遺伝毒性を示さなかった。ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では、母体毒性及び用量依存的な胎児の骨格異常の増加（催奇形性）が認められたが、受胎能障害のリスクは、反復投与毒性試験で得られた関連情報からは予測されていない。非臨床試験では光毒性のリスクは示されていない（テポチニブの毒性学的特性に関する詳細は CTD 2.6.6、3 項及び CTD 2.4、4.2 項参照）。

血清アルブミンの減少は、反復投与毒性試験（ラットでは最長 26 週間投与、イヌでは最長 39 週間投与）を通じてラット及びイヌの両方で一貫して認められた。この減少はおおむね軽度であり、適切な休薬期間の後に回復した。この変化の程度は小さく、意義のあるものではないと考えられた。

ラットにおける 270 mg/kg までの初期の反復投与毒性試験（報告書番号 T16157 及び T16193）において、テポチニブ投与に関連した肺胞でのマクロファージ集簇が一部の雌ラットで認められた。マクロファージ集簇は可逆的であり、炎症は認められなかったため、この変化は毒性ではなく、反応性のものと判断された。

また、ラットを用いた反復投与毒性試験（報告書番号[redacted]-DA0061-0）において、450 及び 2000 mg/kg/日投与で、炎症を伴う肺胞マクロファージ集簇等の病理組織学的所見が認められた。この変化は、比較的高用量のテポチニブを投与したことに伴う代謝的過負荷の結果であると考えられた。

他の MET 阻害剤の臨床データ

テポチニブは選択的 MET 阻害剤である。現在、いずれの国においても選択的 MET 阻害薬は承認されていない。MET を含む 2 種類のマルチキナーゼ阻害薬である、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）又は ROS-1 陽性 NSCLC を適応症とするクリゾチニブ及び進行腎細胞癌（RCC）を適応症とする cabozantinib（本邦では未承認）が承認されている。MET 選択的 TKI である tivantinib、savolitinib、capmatinib や、抗 MET モノクローナル抗体である onartuzumab、emibetuzumab、抗 HGF モノクローナル抗体である ficlatuzumab、rilotumab をはじめとするいくつかの選択的 MET/HGF 阻害剤が開発中である。

クリゾチニブの臨床試験では、浮腫が非常によくみられる有害事象（49%）として報告されている（XALKORI 米国添付文書）。また、よくみられる有害事象として末梢性浮腫は capmatinib の臨床試験（30%, Wu, 2018）及び savolitinib の臨床試験（31%, Gan, 2019）でも報告されている。

MET ex14 変異進行性 NSCLC 患者を対象とした capmatinib の第 II 相試験では、49%に末梢性浮腫が認められた（Wolf, 2019）。Savolitinib 単剤療法の臨床試験では、末梢性浮腫（23%）及び浮腫（8%）が副作用として報告され、そのほとんどは非重篤な有害事象であり（Gan, 2019）、また、cabozantinib 単剤療法の臨床試験では 13%で浮腫が報告されている（Abou-Alfa, 2018）。

クリゾチニブの添付文書では、間質性肺疾患（ILD ; 急性呼吸窮迫症候群、胞隔炎、間質性肺疾患、及び肺臓炎として報告）がよく認められた。なお、エルロチニブとの併用を目的とした tivantinib の第 III 相試験は、死亡に至った事象も含めての ILD の発現率が併用群で高かったことから早期に中止されている（Yoshioka, 2015）。Capmatinib の GEOMETRY mono1 試験では、334 名のうち 1.5%が肺臓炎により中止した（Borghaei, 2019）。

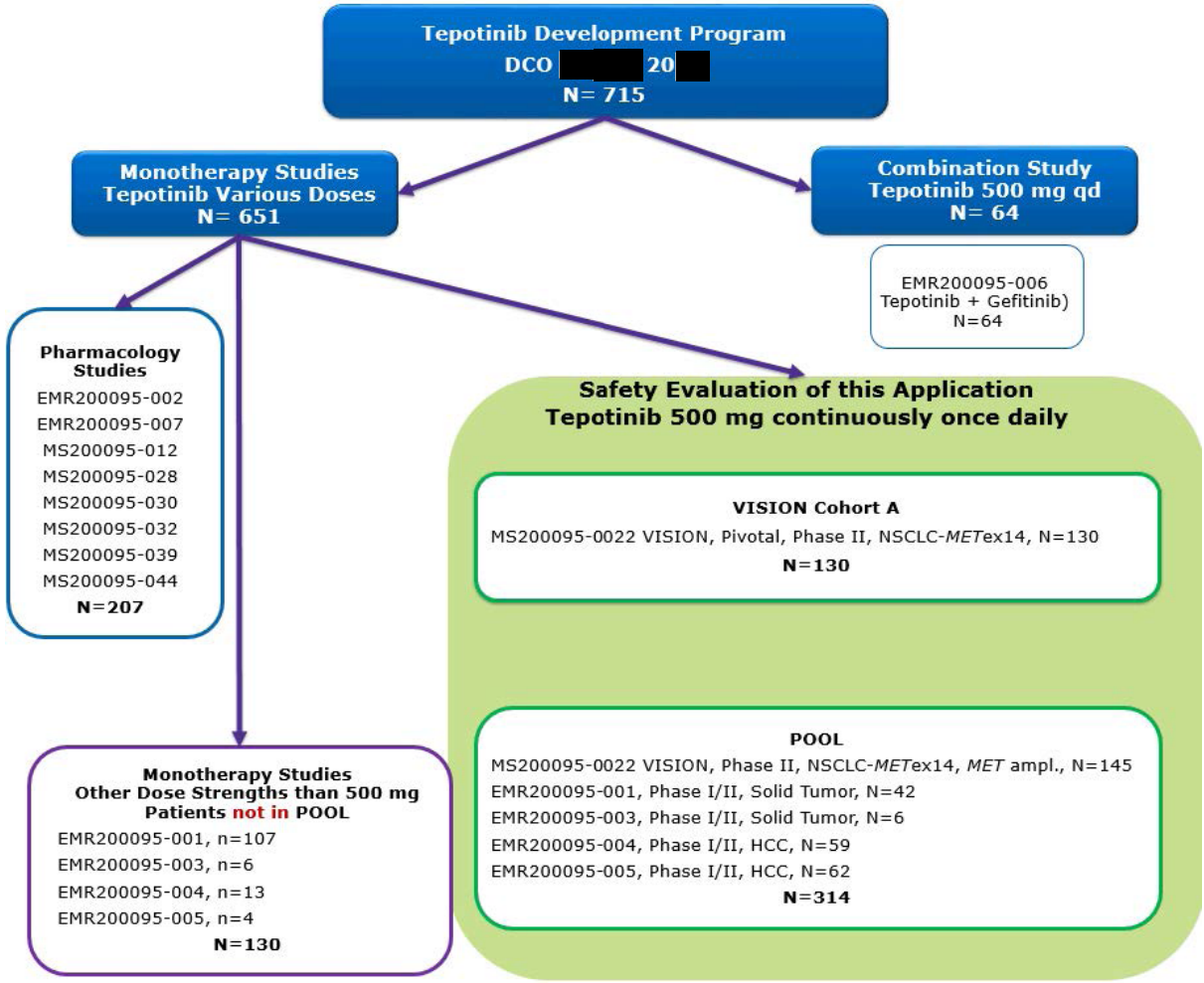
低アルブミン血症の有害事象は、capmatinib とゲフィチニブ併用投与の臨床試験で 29%（Wu, 2018）及び onartuzumab とエルロチニブ併用投与の臨床試験で 17%（Spigel, 2017）と高頻度に報告された。Cabozantinib の添付文書（Cabometyx 米国添付文書）では、低アルブミン血症が多く報告されている。乳頭状腎細胞癌（PRCC）患者を対象として savolitinib（AZD6094、HMPL-504）の有効性を評価するための第 II 相臨床試験で、低アルブミン血症が 11.9%に報告された（ClinTrials.gov NCT02127710）。

1.1.1.1 臨床開発プログラム

テポチニブは現在、*MET* ex14 スキッピング変異及び *MET* amplification を有する非小細胞肺癌（NSCLC）患者を対象とした第 II 相臨床開発中である。

本資料におけるデータカットオフ日（DCO）は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日である。DCO 時点でテポチニブの臨床開発プログラムには 715 名が参加した。内訳は NSCLC、肝細胞癌（HCC）及び固形癌患者 508 名、癌以外の患者 18 名（肝機能障害）及び健康被験者 189 名であった。テポチニブの臨床開発プログラムには、単剤療法及び併用療法試験が含まれ、以下に要約した（図 1）。また、本資料に含まれるテポチニブの全臨床試験のリストを表 1 に示した。

図 1 テポチニブの臨床開発プログラム（DCO：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）



DCO: Data cut-off
併合した安全性解析に含めた試験は緑枠で示す。

表 1 テポチニブの完了及び実施中の臨床試験の概要（DCO：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）

				Number of Patients Treated			
					Tepotinib		
Study Code	**Protocol Title**	**IMP**	**Exposure with Tepotinib**	**All dose levels**	**500 mg**	**> 500 mg**	**Study Status**
Monotherapy							
Studies Included in POOL Safety Analysis							
Pivotal Study: NSCLC *MET* ex14 skipping alterations (Cohort A)							
MS200095-0022 – Pivotal Study	A Phase II single-arm trial 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)	Cohorts A, B TF2: 100, 500 mg tepotinib Cohorts B, C TF3: 250 mg tepotinib	Cohorts A, B TF2: 1x500 mg once daily Cohort B, C TF3: 2x250 mg once daily	Cohort A: 130 Cohort B: 15 Cohort C: – Combined: 145	Cohort A: 130 Cohort B: 15 Cohort C: – Combined: 145	–	Ongoing Intermediate CSR: [redacted]20[redacted]
Solid Tumors							
EMR200095-001	A Phase I open-label, non-randomized, dose-escalation first-in-man trial to investigate the c-Met kinase inhibitor MSC2156119J under three different regimens in subjects with advanced solid tumors	CF1: 15, 50, 100 mg tepotinib CF2: 15, 100 mg tepotinib TF1: 25 mg and 100 mg tepotinib	Regimen 1 CF1: 30 – 230 mg once daily, CF2: 30 – 400 mg once daily Regimen 2 CF1: 30 – 115 mg, once daily, CF2: 60 – 315 mg once daily Regimen 3 CF2: 300 – 1400 mg, once daily, TF1: 5x100 mg once daily	Regimen 1 42 Regimen 2 45 Regimen 3 62 Combined: 149	Regimen 1 – Regimen 2 – Regiment 3 42 Combined 42	Regimen 1 – Regimen 2 – Regimen 3 17 Combined 17	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
EMR200095-003	A Japanese multicenter, open label, Phase I trial of c-Met inhibitor MSC2156119J given orally as monotherapy to subjects with solid tumors	CF2: 15, 100 mg tepotinib	215 – 500 mg once daily	12	6	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted]

Study Code	Protocol Title	IMP	Exposure with Tepotinib	Number of Patients Treated: All dose levels	Tepotinib: 500 mg	Tepotinib: > 500 mg	Study Status
HCC							
EMR200095-004	A Multicenter, Randomized, Phase Ib/II Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of MSC2156119J as Monotherapy Versus Sorafenib in Asian Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma and Child-Pugh Class A Liver Function	TF1: 25 [a], 100 mg	Phase Ib TF1: 300 mg – 1000 mg once daily Phase II TF1: 5x100 mg once daily	Phase Ib 27 Phase II 45 Combined 72	Phase Ib: 14 Phase II: 45 Combined: 59	Phase Ib: 6 Phase II: – Combined 6	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
EMR200095-005	A Multicenter, Single Arm, Phase Ib/II Study to Evaluate Efficacy, Safety, and PK of MSC2156119J as Monotherapy in Subjects with MET+ Advanced Hepatocellular Carcinoma with Child Pugh Class A Liver Function Who Have Failed Sorafenib Treatment	TF1: 25 [a], 100 mg	Phase Ib TF1: 300 mg and 500mg once daily Phase II TF1: 5x100 mg once daily	Phase Ib 17 Phase II 49 Combined 66	Phase Ib 13 Phase II 49 Combined 62	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted] CSR Erratum: [redacted]20[redacted]
Studies not Included in POOL Safety Analysis							
Healthy Participants							
EMR200095-002	A phase I, open label, randomized, crossover trial to investigate the food effect and relative bioavailability of MSC2156119J in two groups of healthy volunteers	CF2: 15 mg TF1: 30 mg	Two single doses CF2: 2x15 mg TF1: 1x30 mg	28	–	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
EMR200095-007	A Phase I, Open Label, Three-Part, Single Center	Part A CF3: (100 mg TF1	Part A CF3: 5x100 mg single dose	27	Part A 6	–	Completed CSR:

				Number of Patients Treated			
					Tepotinib		
Study Code	Protocol Title	IMP	Exposure with Tepotinib	All dose levels	500 mg	> 500 mg	Study Status
	Trial to Investigate the Absolute and Relative Bioavailability, Mass Balance, and Metabolite Profile of MSC2156119J in Healthy Male Subjects	spiked with ^{14}C-labeled tepotinib) Part B TF1: 100 mg ^{14}C-labeled tepotinib IV tracer Part C Oral solution 1 mg/mL TF1: 100 mg TF1* (finely micronized): 100 mg	(labeled with ^{14}C) Part B TF1: 5x100 mg single oral dose followed by iv tracer bolus with ^{14}C-labeled tepotinib tracer Part C 1x100 mg as 100 mL oral solution single dose Either TF1* (finely micronized) 1x100 mg Or TF1 1x100 mg		Part B 6 Part C – Combined 12		[redacted]20[redacted]
MS200095-0012	A Phase I, Open-label, Randomized, Cross-over Trial to Investigate the Relative Bioavailability of Two Tepotinib Film-Coated Tablet Formulations in Healthy Volunteers	TF1: 100 mg tepotinib TF2: 500 mg	Period 1, Period 2: Either TF1: 5x100 mg Or TF2: 1x500 mg	24	24	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
MS200095-0030	Phase 1, Open-label, Single Sequence, Two Period Crossover Trial to Evaluate the Effect of Tepotinib on Cytochrome P450 (CYP) 3A by Investigating the Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Healthy Subjects	TF2: 500 mg Midazolam 7.5 mg Tablet	Period 1: Midazolam 1x7.5 mg one single dose Period 2: TF2: 1x500 mg tepotinib per day over 11 days Midazolam TBL 1x7.5 mg one single dose in combination with 11th dose of tepotinib	12	12	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
MS200095-0032	Phase I, Open-label, Single Sequence, Two-Period	TF2: 500 mg tepotinib	Period 1 Dabigatran etexilate 75 mg	20	–	–	Completed CSR:

				Number of Patients Treated			
					Tepotinib		
Study Code	**Protocol Title**	**IMP**	**Exposure with Tepotinib**	**All dose levels**	**500 mg**	**> 500 mg**	**Study Status**
	Study to Evaluate the Effect of Tepotinib on P-Glycoprotein by Investigating the Pharmacokinetics of the P-Glycoprotein Probe Substrate Dabigatran Etexilate in Healthy Subjects	Dabigatran etexilate capsule 75 mg	alone Period 2 TF2: 1x500 mg tepotinib per day over 8 days Dabigatran etexilate 75 mg in combination with 8th dose TF2: 1x500 mg tepotinib				[redacted]20[redacted]
MS200095-0039	Phase I, Open-label, Three-Period Crossover Study to Investigate the Effect of a Proton Pump Inhibitor (Omeprazole) on the Pharmacokinetics of Tepotinib in Healthy Subjects	TF2: 500 mg tepotinib Omeprazole capsule 40 mg	Period 1 TF2: 1x500 mg single dose Period 2: Omeprazole CPS. 1x40 mg daily over 5 days TF2: 1x500 mg administered () in combination with the 5th dose of Omeprazole Period 3: Omeprazole CPS. 1x40 mg daily over 5 days TF2: 1x500 mg administered (fed state) in combination with the 5th dose of Omeprazole	12	12		Completed CSR: [redacted]20[redacted]
MS200095-0044	Phase 1, Open-label, 3-Parts Study with Crossover Design in each part to Investigate the Bioequivalence of the Tablet Formulation of Tepotinib TF3 compared to TF2 (Part A), and to Investigate the Influence of Food on the	TF2: 500 mg tepotinib TF3: 250 mg tepotinib	Part A, Periods 1 and 2: Each one single dose Either TF2: 1x500 mg Or TF3: 2x250 mg Part B, Periods 1 and 2: Each one single dose of TF2: 1x500 mg Part C, Periods 1 and 2:	Part A 40 Part B 14 Part C 12 Combined	Part A 40 Part B 14 Part C 12 Combined		Completed CSR: [redacted]20[redacted]

Study Code	Protocol Title	IMP	Exposure with Tepotinib	Number of Patients Treated: Tepotinib: All dose levels	Tepotinib: 500 mg	Tepotinib: > 500 mg	Study Status
	Pharmacokinetics of each Tablet Formulation TF2 (Part B) and TF3 (Part C) of Tepotinib in Healthy Subjects		Each one single dose of TF3: 2x250 mg	66	66		
Non-cancer Patients							
MS200095-0028	Open-label, Parallel-group Phase I Study to Investigate the Effect of Various Degrees of Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of the c-Met Kinase Inhibitor Tepotinib	TF2: 500 mg tepotinib	TF2: 1x500 mg single dose	18	18	–	Completed CSR: [redacted]20[redacted]
Combination therapy with Gefitinib							
NSCLC							
EMR200095-006	A Phase Ib/II Multicenter, Randomized, Open Label Trial to Compare Tepotinib (MSC2156119J) Combined with Gefitinib Versus Chemotherapy as Second-line Treatment in Subjects with MET Positive, Locally Advanced or Metastatic Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring EGFR Mutation and Having Acquired Resistance to Prior EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Therapy (INSIGHT)	Phase Ib TF1: 25, 100 mg tepotinib Phase II TF1: 100 mg Gefitinib 250 mg Tablet	Phase Ib TF1: 300 – 500 mg once daily in combination with Gefitinib TBL: 250 mg one daily Phase II Randomized Part tepotinib plus gefitinib arm TF1: 5x100 mg once daily in combination with Gefitinib TBL: 250 mg one daily Single-arm cohort TF1: 5x100 mg once daily	Phase Ib 18 Phase II Randomized Part tepotinib plus gefitinib arm 31 Single arm cohort 15 Combined 64	Phase Ib 12 Phase II Randomized Part tepotinib plus gefitinib arm 31 Single arm cohort 15 Combined 58	–	Completed

Study Code	Protocol Title	IMP	Exposure with Tepotinib	Number of Patients Treated			Study Status
				All dose levels	Tepotinib 500 mg	Tepotinib > 500 mg	
			in combination with Gefitinib TBL: 1x250 mg once daily co-administered with tepotinib 300, 500 mg Phase II 250 mg once daily co-administered with tepotinib 500 mg once daily				
Non-interventional Study							
NSCLC *MET* ex14 skipping alterations and MET amplification							
MS200095-0015	Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Mutation or *MET* amplification *MET* ex14: N=30	Any treatment Supportive care medications	Any dose Any dose	–	–	–	Part A Completed Part B Ongoing

Sources: refer to the following Clinical study reports EMR200095-001, EMR200095-002, EMR200095-003, EMR200095-004, EMR200095-005, EMR200095-006, EMR200095-007, MS200095-0012, MS200095-0022, MS200095-0028, MS200095-0030, MS200095-0032, MS200095-0039, MS200095-0044, MS200095-0015.
CF1: capsule formulation 1; CF2=capsule formulation 2; CSR=Clinical study report, HCC=Hepatocellular carcinoma, IMP=Investigational medicinal product; *MET*ex14=*MET* exon 14 skipping alterations; NSCLC=Non-small cell lung cancer, TF1=Tablet formulation 1; TF1* (finely micronized)=Tablet formulation 1 (finely micronized active ingredient); TF2=Tablet formulation 2; TF3=Tablet formulation 3.
a: The 25 mg tablet was actually not used in the trial.

Pivotal 試験：VISION 試験（MS200095-0022）

本試験は、*MET* ex14 スキッピング変異又は *MET* amplification を有する進行性非小細胞肺癌を対象としてテポチニブを検討する第 II 相単群試験（治験実施計画書第 7.0 版）である。患者（コホート A、B、C）は、疾患進行、死亡、有害事象による中止、又は同意撤回まで、21 日間のサイクルでテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与する。DCO（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）時点で、VISION 試験では患者を 2 つのコホート（*MET* ex14 スキッピング変異を有する患者のコホート A と *MET* amplification を有する患者のコホート B）に組み入れた。

コホート A（*MET* ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者）は、予定適応症における推奨用量及び投与スケジュールでのテポチニブの安全性プロファイルを示す患者集団であることから、本申請の重要な試験である。本資料では、コホート A の安全性データについて詳述し、安全性解析対象集団を VISION 試験コホート A と表記する。

VISION 試験コホート A には日本国内の患者 17 名とスペイン在住の日本人患者 1 名が含まれる（1.1.2 項）。

コホート B（*MET* amplification を有する NSCLC 患者）の患者集団は、併合した安全性解析対象集団（POOL コホート）に含まれている（1.1.2 項）。コホート B のデータは本資料の ISS（Integrated Summary of Safety）に含めた（CTD 5.3.5.3 参照）。

コホート C（*MET* ex14 スキッピング変異の確認パート）では、DCO 時点で患者は登録されていなかった。

VISION 試験は現在も実施中であり、日本、韓国、台湾、ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン及び米国で実施されている。DCO 時点で 145 名（コホート A が 130 名、コホート B が 15 名）が治験薬を投与されている。

1.1.2 併合解析

MET ex14 スキッピング変異を有する NSCLC 患者は、pivotal 試験である VISION 試験コホート A に登録され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点で 130 名の患者にテポチニブ 500 mg を 1 日 1 回投与した。本データが本承認申請の根拠となり、安全性プロファイルが導き出されている。本資料においては、VISION 試験コホート A（図表等においては VISION Cohort A）として結果を示した。

テポチニブの推奨用量である 500 mg 1 日 1 回投与における安全性プロファイルを更に明らかにするため、500 mg/日の単剤療法を継続的に受けたすべての癌種の患者データを併合して、安全性解析対象集団（SAF）とし、本資料においては、POOL コホート（図表等においては POOL）として結果を示した。POOL コホートに含まれる全試験について表 1 に記載した。500 mg/日よりも低用量又は高用量を継続的又は間欠的に投与された被験者、ゲフィチニブとの併用投与試験（EMR200095-006）の被験者は POOL コホートより除外した。

500 mg/日より高用量を投与された被験者の結果は、本申請資料の ISS に収録した（CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.1.1.2.参照）。ゲフィチニブとの併用投与試験（EMR200095-006）の被験者情報は POOL コホートには含まれていないが、間質性肺疾患の解析には用いた。

POOL コホートの構成データ

POOL コホートは、テポチニブを 500 mg 1 日 1 回、単剤療法として投与された被験者 314 名で構成されている。

- MS200095-0022/VISION 試験コホート A における *MET* ex14 スキッピング変異を有する被験者 130 名/130 名（100%）
- MS200095-0022/VISION 試験コホート B における *MET* amplification を有する被験者 15 名/15 名（100%）
- EMR200095-001 試験における進行性固形癌患者 42 名/149 名（28.2%）
- EMR200095-003 試験における進行性固形癌患者 6 名/12 名（50.0%）
- EMR200095-004 試験における HCC 患者 59 名/72 名（81.9%）
- EMR200095-005 試験における HCC 患者 62 名/66 名（93.9%）

POOL コホートでは、肺癌患者が 145 名（46.2%）と最も多く、次いで HCC 患者が 121 名（38.5%）、最も少ない割合となったのはその他の固形癌患者 48 名（15.3%）であった。

EMR200095-001 試験における対象は、様々な固形癌患者 42 名であり、POOL コホートの 13.4%を占めた。その多くの患者は消化器癌患者（12 名/42 名）であった。その他の内訳は、肺癌患者 5 名/42 名、乳癌患者 5 名/42 名、肝癌患者 3 名/42 名、その他の癌種は 2 名以下であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.4.1 参照）。EMR200095-003 試験における対象は、テポチニブ 500 mg 1 日 1 回を投与した日本人症例 6 名であり、POOL コホート 314 名のうち 1.9%を占めた。その多くは消化器癌患者（6 名中 5 名）であった。EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験では、肝硬変又はウイルス性肝炎の可能性がある肝癌患者のみを対象とした。

テポチニブの各試験での試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は概ね一貫していたことから、POOL コホートは、VISION 試験での 500 mg 単剤療法における安全性プロファイルの裏付けに妥当であると考えられた。また、各試験間で認められた差異は、曝露量、被験者集団（適応症及び進行度）及び被験者の年齢の差によって説明できると考えられる。解析間の一貫性を示すために、VISION 試験コホート A のデータは、POOL コホートのデータと併記し比較できるように示した。POOL コホートにおいて安全性シグナルが検出された時にのみ、その結果を本文に記載した。各試験の試験デザインとその結果の概要は 1.1.6 項に記載し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の DCO 時点での各試験の安全性データは、CTD 5.3.5.3 ISS に包括的に提示している。

1.1.3 追加の安全性情報

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の DCO 以降の安全性データは、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに受領した重篤な TEAE の初回報告を申請者の安全性データベース（[redacted]）より抽出した。VISION 試験から報告された重篤な TEAE 一覧を 8 項に示した。

1.1.4 日本人症例

臨床的安全性の概要では、日本の治験実施施設で登録された日本人民族の患者を日本人患者と定義した。テポチニブ 500 mg/日単剤療法を受けていた日本人民族の患者は全体で 25 名であり、内訳は VISION 試験での症例が 19 名、EMR200095-003 試験での症例が 6 名であった。このうち VISION 試験コホート A の 1 名は、スペインに居住していた日本人民族の症例であり、当該症例は日本人患者集団からは除外し、非日本人患者集団に含めた。

VISION 試験コホート A において日本人患者の定義を満たした患者は 17 名であった（VISION 試験コホート B においては 1 名であった）。日本人患者における安全性解析の結果を 5.3 項に示した。

1.1.5 安全性評価方法

すべての解析は統計解析計画書（CTD 5.3.5.3 SAP 参照）に記載に基づいて実施した。関連する定義及び解析方法の概要を以下に示す。安全性解析結果として、VISION 試験コホート A の結果と POOL コホートの結果は表中に併記した。

すべての解析はテポチニブで治療された患者を対象とした安全性解析集団（治験薬投与群に割り付けられ、実際にテポチニブを投与された患者）に対して実施した。治験薬との因果関係が疑われる重篤な TEAE が発現した場合は、治験薬の最終投与からの経過時間にかかわらず評価に加えることとした。最終投与から 30 日後までの追跡調査期間中の死亡は評価に加えた。

試験治療下で発現又は悪化した有害事象を TEAE と定義し、有害事象の解析はこの TEAE を基に行った。すべての試験における投与期間は、テポチニブの初回投与（Day 1）を始点として、テポチニブの最終投与から 30 日後又はそれ以前に発生した死亡までと定義した。いずれの試験でも 1 サイクルを 21 日間とした。

コーディング：前治療薬及び併用薬は WHO-DD 用語集（Global B3 March 2019）に基づいてコーディングした。有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）バージョン 22.0 を用いてコーディングした。有害事象又は有害事象として報告された臨床検査／バイタルサインの変化の重症度は、米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI CTCAE）の治験実施時期に応じたバージョンを用いて Grade 分類した。ISS では、臨床検査の異常の重症度は、NCI CTCAE バージョン 4.0 又は 4.03 に従って Grade 分類した。

因果関係：すべての試験において、有害事象の因果関係は担当医の評価に従った。

注目すべき有害事象（AESI）：NCI CTCAE Grade 3 を超える血清アミラーゼ増加及びリパーゼ増加を AESI として特定したため、アミラーゼ及びリパーゼについては Grade 3 以上の臨床検査値は有害事象とした。その他の臨床検査値の所見は、担当医が臨床的に重要と判断した場合のみ、有害事象とした。

特定されたリスク、潜在的リスク、及び臨床的に重要な有害事象：臨床的に重要な有害事象だけではなく、特定されたリスク及び潜在的なリスクをさらに特徴付けるため、注目すべき有害事象を MedDRA 用語により検索する方法を表 2 に示した。

表 2　特定されたリスク、潜在的リスク及び臨床的に重要な有害事象の解析における分類と MedDRA 用語

Category	MedDRA Terms	
間質性肺疾患	SMQ:	間質性肺疾患（広域），呼吸不全（狭域）
	PT:	異型肺炎，誤嚥性肺炎，肺出血
浮腫	PT:	顔面浮腫，浮腫，末梢性浮腫，限局性浮腫，性器浮腫，眼窩周囲浮腫，陰嚢浮腫，末梢腫脹
	LLT:	局所腫脹
クレアチニン増加	PT:	高クレアチニン血症，血中クレアチニン増加，血中クレアチニン異常
低アルブミン血症	PT:	血中アルブミン異常，血中アルブミン減少，低アルブミン血症
アミラーゼ及びリパーゼ増加	SMQ:	急性膵炎（狭域）
	PT:	アミラーゼ異常，アミラーゼ増加，高アミラーゼ血症，リパーゼ異常，リパーゼ増加，高リパーゼ血症，膵酵素異常，膵酵素検査異常，膵酵素増加
ALT 及び AST 増加	PT:	ALT 異常, ALT 増加, AST 異常, AST 増加，トランスアミナーゼ上昇，トランスアミナーゼ異常，高トランスアミナーゼ血症
肝胆道系毒性	SMQ:	薬剤に関連する肝障害－包括的検索
急性腎不全	SMQ:	急性腎不全（広域）
慢性腎不全	SMQ:	慢性腎臓病（広域）

LLT – Lower level term
PT – Preferred term
SMQ – Standardized MedDRA Query

臨床的安全性の概要の構成について

1 項では、テポチニブ及びその臨床開発プログラムに関する背景情報、本文書のための DCO までに実施した臨床試験の簡潔な叙述及び安全性の要約を記載し、併合戦略を説明した。さらに、本項ではテポチニブの曝露量、用量調節、治験対象集団の特性（人口統計学的特性及び他のベースライン特性、病歴、並びに前治療薬及び併用薬）、被験者の内訳及び治療遵守状況も要約する。前治療薬とは、同意取得後、治験薬初回投与前に開始された治験薬以外の薬剤と定義した。前治療とは、同意取得後、治験薬投与開始までに投与された治験薬以外の薬剤とした。同意取得前の抗悪性腫瘍療法も報告することとした。したがって、前治療薬には、治験薬投与開始前に使用を終了していた薬剤と、治験薬投与開始時に使用を継続していた薬剤の両方が含まれる。併用薬とは、TEAE の予防又は治療のために投与期間中に使用した治験薬以外の薬剤のことをいう。

2 項では、TEAE の分析結果について記述する。すなわち、NCI CTCAE バージョン 4.03 用語集に基づく TEAE の重症度、担当医による治験薬との因果関係別の死亡及び重篤な TEAE、投与中止もしくは治験薬の減量に至った TEAE について評価した。特定されたリスク又は潜在的リスクに分類される有害事象は、臨床的に重要なその他の有害事象と同様に、2.1.5 項に示した追加解析を実施した。

3 項では、血液学的検査及び血液生化学検査のパラメータ（ベースラインからの変化及び臨床的に重要な検査値異常を含む）を要約した。テポチニブを 1 回以上投与され、ベースライン後に 1 回以上の臨床検査値がある患者の測定値を提示した。なお、テポチニブ投与開始前直近の測定値をベースライン値とした。臨床検査データは、ベースライン値から投与期間中の NCI CTCAE 最大 Grade 時の値へのシフト表示で要約し、特定のパラメータについては追加解析結果（例：ベースライン値と投与期間中の極値の散布図、Grade 3 以上の臨床検査値が認められた被験者の折れ線グラフの結果）を加えた。

4 項では、バイタルサインと心電図の解析を要約した。バイタルサインには体重、BMI、拡張期血圧（DBP）、収縮期血圧（SBP）の解析が含まれ、散布図によりグラフ化して評価した。

5 項では、内因性要因（年齢、性別、人種、体格指数［BMI］）及び外因性要因別の部分集団解析を要約した。食物の影響、薬物相互作用、妊婦及び授乳時の使用、過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象、並びに自動車の運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害について評価した。

5.3 項では、日本人患者における安全性評価を示した。VISION 試験コホート A の日本人患者 17 名の人口統計学的特性及び他のベースラインの特性、既往歴、前治療薬及び併用薬、被験者の内訳、治験遵守状況、臨床検査値及びバイタルサインを示した。NCI CTCAE バージョン 4.03 用語集に基づく重度の TEAE、担当医による治験薬との因果関係別死亡及び重篤な TEAE、投与中止もしくは治験薬の用量調節に至った TEAE について、VISION 試験コホート A の日本人患者と非日本人患者の結果を表中で併記した。

6 項では、現時点で、テポチニブは世界のいずれの国においても承認されていないため市販後データがないことを示した。

7 項では、安全性に関する全般的所見について考察し、結論を示した。

8 項では、VISION 試験が進行中であることから、申請に関する DCO（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）以降に発生した安全性データ（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に得られた死亡に至った重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない TEAE）を申請者の安全性データベース（[redacted]）から、抽出し要約した。

9 項では、付録として、以下の症例リストを示した。

- ILD に関連した事象の包括的検索の症例表
  - 間質性肺疾患を示唆しない症例の要約（表 81）
  - ILD を示唆するが、臨床経過が一致しない症例の要約（表 82）
  - LD を示唆、ILD と特定された症例の要約（表 83）
- 慢性腎臓病事象の包括的検索の症例表（表 84）
- 重篤な TEAE の症例一覧（表 85）
- 死亡に至った TEAE の症例一覧（表 86）

1.1.6 POOL コホートを含めた試験の概要

POOL コホートに含まれたすべての臨床試験において、テポチニブの忍容性は概ね良好で、管理可能であった。テポチニブとの因果関係が否定できない TEAE の重症度は概して低く、主に Grade 1 及び Grade 2 であった。これらの各試験の重要な安全性の結果を、個々の治験総括報告書の情報に基づいて以下に示す。

1.1.6.1 MS200095-0022（VISION）試験の概要

治験デザイン：Pivotal 試験である VISION 試験（MS200095-0022）は進行中の第 II 相単群試験であり、血液（LBx）及び／又は 腫瘍組織（TBx）を用いて判定された *MET* ex14 スキッピング変異又は *MET* amplification を有する一次から三次治療ラインまでの全身療法となる進行性 NSCLC 患者を対象としてテポチニブの有効性及び安全性を検討している。
本試験は以下の 2 つのパートから構成され、パート 1 コホート A（*MET* ex14 スキッピング変異：投与例数 130 名）、パート 2 コホート B（*MET* amplification：投与例数 15 名、進行中）及びパート 2 コホート C（*MET* ex14 スキッピング変異の confirmatory part、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で未登録）。
安全性の結果：テポチニブを 500 mg 1 日 1 回、21 日間サイクルで投与した。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点で、コホート A 及びコホート B の被験者 145 名がテポチニブの投与を受けた。コホート A の *MET* ex14 エクソン 14 スキッピング変異を有する患者 130 名についての結果を示す（CTD 5.3.5.3 ISS137 参照）。

- テポチニブ投与期間の中央値は 18.6 週間（範囲：0～137 週間）であった。被験者 91 名（70.0%）が計画用量の 90%～110%のテポチニブ投与を受けた。1 回以上の治験薬の減量をした被験者は 36 名（27.7%）、休薬をした被験者は 70 名（53.8%）だった。
- 被験者 124 名（95.4%）で少なくとも 1 件の TEAE が認められ、最も多く報告された TEAE（基本語、PT）は、末梢性浮腫（59.2%）、下痢（30.8%）、悪心（30.0%）、血中クレアチニン増加（23.8%）及び呼吸困難（20.8%）であった。計 110 名（84.6%）で、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 TEAE が 1 件以上発現し、最も多く報告された事象（PT）は、末梢性浮腫（53.8%）、悪心（23.8%）、下痢（20.8%）、血中クレアチニン増加（13.8%）、低アルブミン血症（10.8%）であった
- 被験者 66 名（50.8%）で Grade 3 以上の TEAE が 1 件以上発現し、うち 20 名（15.4%）で Grade 4 以上の TEAE が 1 件以上発現した。Grade 3 以上の主な TEAE（PT）は、末梢性浮腫（8.5%）、胸水（6.9%）及び ALT 増加（4.6%）であった。
- 試験期間中に 41 名（31.5%）が死亡した。主な死因は、疾患進行 29 名（22.3%）であり、9 名（6.9%）は治験薬との因果関係のない TEAE（全身健康状態悪化、疾患進行、死亡、イレウス／敗血症、脊椎骨折、誤嚥性肺炎、気道感染、突然死、肺炎、細菌感染、肺出血、心不全）、1 名（0.8%）は治験薬との因果関係が否定できない TEAE（間質性肺疾患に起因する急性呼吸不全／呼吸困難）、2 名（1.5%）は不明であった。

- 被験者 60 名（46.2%）で 1 件以上の重篤な TEAE が認められ、15 名（11.5%）で治験薬との因果関係は否定できないと判断された。その内訳は、全身性浮腫 4 名（3.1%）、末梢性浮腫 3 名（2.3%）、無力症及び胸水が各 2 名（1.5%）であった。その他はそれぞれ 1 名に発現した。
- テポチニブの投与中止に至った TEAE は被験者 27 名（20.8%）に認められた。2 名以上の被験者で報告された事象は、末梢性浮腫（3.8%）、性器浮腫（2.3%）、疾患進行（1.5%）、全身健康状態悪化（1.5%）、及び脊椎骨折（1.5%）であった。

安全性解析データについては CTD 5.3.5.3 ISS、試験の詳細については MS200095 0022 試験総括報告書を参照（VISION 試験総括報告書と CTD5.3.4.3 の ISS 統計解析では最終投与日のデータソースが異なるため、一部の有害事象については、試験総括報告書には含まれているが、ISS の解析には含まれていない）。

1.1.6.2 EMR20095-001 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-001 試験は、第 I 相、ヒトにおける最初の試験、多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増試験で、149 名の進行性固形癌患者を対象としてテポチニブの安全性、忍容性、PK/PD、及び臨床効果が検討された。3 種類のテポチニブ製剤を、各 21 日サイクル内の投与レジメンで使用した。本試験は 2 つの投与レジメンで 2009 年に開始され、休薬期間を有する場合もあるが、それぞれ 21 日間サイクルで反復投与を行った。

- レジメン 1：14 日間投与（非微粉化（CF1）及び微粉化（CF2）カプセル製剤を用いて 30 mg～400 mg を 1 日 1 回経口投与）、7 日間休薬；投与患者 42 名
- レジメン 2：1 週に 3 回（1、3、5 日目）投与（非微粉化（CF1）及び微粉化（CF2）カプセル製剤を用いて 30 mg～315 mg を 1 日 1 回経口投与）；投与患者 45 名。
- 2012 年に治験実施計画書が改訂され、21 日間サイクルの反復投与によるレジメン 3 が導入された。
- レジメン 3：微粉化原薬を用いたカプセル（CF2）及び錠剤（TF1）を用いて 300 mg～1400 mg の用量で 1 日 1 回経口投与；投与患者 62 名。

安全性の結果：EMR200095-001 試験では、合計 149 名の患者にテポチニブを投与した。

- 145 名（97.3%）で TEAE が発現し、発現率が 20%以上の TEAE は、疲労（32.9%）、食欲減退（29.5%）、便秘（28.2%）、末梢性浮腫（26.8%）、悪心（24.2%）及び嘔吐（21.5%）であった。
- 76 名（51.0%）で治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、発現率が 4%以上の TEAE は、疲労（12.8%）、末梢性浮腫（12.8%）、食欲減退（8.1%）、悪心（6.0%）、嘔吐（6.0%）及びリパーゼ増加（4.0%）であった。
- 死亡に至った TEAE（肝不全）が 1 名（0.7%）で発現したが、治験薬との因果関係なしと判断された。

- 68 名（45.6%）で Grade 3 以上の TEAE が発現し、発現率が 4%以上の TEAE は、疲労（7.4%）、肺塞栓症（5.4%）、悪心（4.7%）、嘔吐（4.7%）、腹痛（4.7%）、小腸閉塞（4.0%）、末梢性浮腫（4.0%）及び低ナトリウム血症（4.0%）であった。
- 13 名（8.7%）で治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が発現した（膵酵素上昇又は肝酵素上昇、悪心及び嘔吐、疲労、浮腫、末梢性浮腫、血小板減少症、低ナトリウム血症、低アルブミン及び高ビリルビン血症）。
- 53 名（35.6%）で重篤な TEAE が発現し、最も多く報告された SOC は「胃腸障害」（16.8%）であったが、治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（悪心及び嘔吐）が発現したのは 1 名だけであった。
- 20 名（13.4%）が TEAE のために治験薬の投与を中止し、最も多く報告された事象は全体で 4 名から報告された疲労であった。3 名が治験薬との因果関係が否定できない TEAE（リパーゼ増加、ALT 増加及び末梢性浮腫）により治験薬の投与を中止した。
- 26 名（17.4%）が TEAE のために治験薬を休薬し、10 名（6.7%）が TEAE のために減量した。

本試験の詳細なデータは EMR200095 001 試験総括報告書を参照。

1.1.6.3 EMR20095-003 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-003 試験は、日本人進行性固形癌患者を対象として、テポチニブカプセル製剤 2（CF2）を毎朝食後に反復投与したときの安全性、忍容性、PK/PD 及び臨床効果を検討した多施設共同、非無作為化、非盲検、用量漸増試験である。

- 3＋3 用量漸増パートでは、テポチニブを 21 日サイクルで 1 日 1 回反復経口投与した。用量は 215 mg（3 名）、300 mg（3 名）及び 500 mg（6 名）であった。

安全性の結果：合計 12 名の患者にテポチニブを投与した。日本人患者における第 II 相試験推奨用量（RP2D）は 500 mg の 1 日 1 回経口投与で確認され、6 名にこの用量が投与された。

- 11 名（91.7%）で TEAE が発現し、主な TEAE（全患者の 30%以上又は 4 名以上で発現）は、便秘及び食欲減退各 6 名（50.0%）、悪心 5 名（41.7%）、疲労、低アルブミン血症、末梢性浮腫並びに嘔吐各 4 名（33.3%）であった。
- 5 名（41.7%）で治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、低アルブミン血症、疲労及び味覚異常（各 2 名）が報告された。
- 1 名（8.3%）が TEAE により死亡した（治験薬との因果関係なし）。
- 7 名（58.3%）で Grade 3 以上の TEAE が発現し、Grade 3 の TEAE は、腹水、食欲減退、呼吸困難、尿路閉塞及び低ナトリウム血症（各 1 名）であった。Grade 4 の TEAE は、リパーゼ増加 2 名、意識変容状態 1 名及び呼吸困難 1 名であった。これらのうち、リパーゼ増加及び低ナトリウム血症は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。
- 4 名（33.3%）で重篤な TEAE（意識変容状態、食欲減退／倦怠感が各 1 名、呼吸困難が 2 名）が発現した。いずれも治験薬との因果関係なしと判定された。
- 投与中止に至った TEAE は発現しなかった。

本試験の詳細なデータは EMR20095 003 試験総括報告書を参照。

1.1.6.4 EMR20095-004 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-004 試験は、Child-Pugh 分類 A の肝機能障害を有する *MET* 遺伝子変異陽性の進行 HCC のアジア人患者を対象に、テポチニブ単剤療法の有効性、安全性及び薬物動態をソラフェニブと比較評価する多施設共同、無作為化、第 Ib/II 相試験であった。

- 完了した 3 + 3 用量漸増デザインの第 Ib 相パートにおいて、テポチニブを 300 mg（7 名）、500 mg（14 名）、及び 1000 mg（6 名）の用量で、21 日間サイクルで 1 日 1 回反復経口投与した。合計 27 名に治験薬が投与され、RP2D は 21 日間サイクルで 500 mg、1 日 1 回と確認された。
- 第 II 相パートでは、89 名の患者を無作為化し、テポチニブ 500 mg の 1 日 1 回経口投与（45 名）又はソラフェニブ 400 mg の 1 日 2 回経口投与（44 名）を行った。

安全性の結果：
第 Ib 相

- 27 名全例で TEAE が発現し、主な TEAE は 300 mg 投与群（7 名）で、腹部膨満及び AST 増加各 4 名（57.1%）、500 mg 投与群（14 名）で、腹痛 7 名（50.0%）並びに 1000 mg 投与群（6 名）での、便秘、下痢、低アルブミン血症及び AST 増加各 4 名（66.7%）であった。
- 22 名（81.5%）で治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE は下痢（37.0%）及び悪心（29.6%）であった。
- 1 名（3.7%）で死亡に至った TEAE が認められた（300 mg 投与群の 1 名で疾患進行）。
- 15 名（55.6%）で Grade 3 以上の TEAE が発現し、主な TEAE は、AST 増加（18.5%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、リパーゼ増加 2 名、ALT 増加、AST 増加及び高血圧各 1 名であった。
- 15 名（55.6%）で重篤な TEAE が発現し、腹痛 2 名、その他の事象が各 1 名に報告された。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、下痢、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、斑状丘疹状皮疹及び高血圧各 1 名であった。
- 3 名（11.1%）で投与中止に至った TEAE が発現した。事象は腹水、被嚢性腹膜硬化症、メレナ及び上部消化管出血であった。

第 II 相

- ほぼすべての患者（各群で 97%以上の患者）で TEAE が 1 件以上報告され、テポチニブ投与群（45 名）で最も多く報告された TEAE は、末梢性浮腫 19 名（42.2%）であった。テポチニブ投与群でソラフェニブ投与群より、5%以上の高い発現率を示した TEAE は、末梢性浮腫（42.2% vs. 2.3%）、低アルブミン血症（26.7% vs. 9.1%）、腹水（24.4% vs. 9.1%）、血中クレア

チニン増加（15.6% vs. 2.3%）、疾患進行（15.6% vs.4.5%）、腹部膨満（20.0% vs. 11.4%）、及び低ナトリウム血症（11.1% vs. 4.5%）であった。

- 治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE は、テポチニブ投与群（45 名）で、下痢 16 名（35.6%）、ソラフェニブ投与群（44 名）で、手掌・足底発赤知覚不全症候群 27 名（61.4%）であった。
- 8 名が TEAE のため死亡し、その内訳はテポチニブ投与群（45 名）において 6 名（13.3%）、ソラフェニブ投与群（44 名）において 2 名（4.5%）であった。これらのうち、テポチニブ投与群の 1 名で治験薬との因果関係が否定できない上部消化管出血が認められた。
- Grade 3 以上の TEAE を発現した患者の割合は、テポチニブ群とソラフェニブ群で同程度（60.0% vs 70.5%）であった。疾患進行以外で最も多く報告された事象は、テポチニブ群の低ナトリウム血症（11.1%）及びソラフェニブ群の AST 増加（18.2%）であった。
- 重篤な TEAE が 1 件以上認められた患者が、テポチニブ投与群（45 名）では半数を超える患者 23 名（51.1%）で認められ、ソラフェニブ投与群（44 名）では 12 名（27.3%）であった。主な重篤な TEAE は疾患進行であった。各群 2 名に腹痛が認められた。テポチニブ群の 2 名で腹水、末梢性浮腫及び肝性脳症が報告された。他のすべての事象は、少なくともどちらかの投与群で 1 名のみから報告された。
- 10 名で治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE が発現し、その内訳はテポチニブ投与群（45 名）において 6 名（13.3%）、ソラフェニブ投与群（44 名）において 4 名（9.1%）であった。腹水（テポチニブ群 2 名）、上部消化管出血（両群 1 名）、及び末梢性浮腫（テポチニブ群 2 名）を除き、他の事象は 1 名のみから報告された。
- 投与中止に至った TEAE が発現した患者の割合は、両群で低く、かつ同程度であり、テポチニブ投与群（45 名）において 7 名（15.6%）、ソラフェニブ投与群（44 名）において 6 名（13.6%）であった。2 名以上に認められた治験薬の投与中止に至った TEAE は、テポチニブ投与群では疲労、ソラフェニブ投与群では下痢であった。その他の投与中止に至った事象は、いずれの投与群でも 1 名であった。
- 治験薬の休薬に至った TEAE を発現した患者の割合は、両群で高く、かつ同程度であり、テポチニブ投与群（45 名）において 19 名（42.2%）、ソラフェニブ投与群（44 名）において 20 名（45.5%）であった。
- 治験薬の減量に至った TEAE を発現した患者の割合は、テポチニブ投与群（45 名）において 8 名（17.8%）、ソラフェニブ投与群（44 名）において 21 名（47.7%）であり、ソラフェニブ投与群の方が高かった。テポチニブ投与群で最も多く報告された TEAE は、末梢性浮腫 3 名（6.7%）であった。ソラフェニブ投与群における治験薬の減量に至った主な TEAE は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 9 名（20.5%）であった。

本試験の詳細なデータは EMR200095 004 試験総括報告書を参照。

1.1.6.5 EMR20095-005 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-005 試験は、ソラフェニブ治療に不応であった *MET* ex14 スキッピング変異陽性かつ、Child-Pugh 分類 A の肝機能障害を有する進行肝細胞癌患者を対象にテポチニブ単剤療

法の有効性、安全性及び PK を評価する、多施設共同、単群、非無作為化、用量漸増、第 Ib/II 相試験である。

- 完了した第 Ib 相パートでは、17 名に治験薬を投与した。4 名は RP2D より 1 段階低い用量（300 mg）、13 名は RP2D（500 mg）で、1 日 1 回投与した。
- 完了した第 II 相パートでは、21 日間サイクルで 1 日 1 回 500 mg を 49 名に投与した。

安全性の結果：
第 1b 相（17 名）

- 17 名中 16 名（94.1%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現した。
- 14 名（82.4%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE は、末梢性浮腫 5 名（29.4%）であった。
- 4 名（23.5%）で死亡に至った TEAE が発現した（すべて治験薬との因果関係はないと判断された）。
- 10 名（58.8%）に Grade 3 以上の TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された Grade 3 の TEAE は 4 名（23.5%）で報告され、末梢性浮腫 2 名、リパーゼ増加及び急性腎障害各 1 名であった。
- 7 名（41.2%）に重篤な TEAE が認められた。治験薬との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE は 3 名（17.6%）で報告され、その内訳は末梢性浮腫（2 名、4 件）、限局性浮腫及び急性腎障害であった。
- 3 名（17.6%）が TEAE（末梢性浮腫、血中ビリルビン増加及び肝性脳症）により治験薬を中止した。末梢性浮腫は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

第 II 相（49 名）

- 48 名（98.0%）に TEAE が発現し、末梢性浮腫（65.3%）が最も多く報告された。また、発現率が 30%超の TEAE は、腹水、下痢及び無力症であった。
- 41 名（83.7%）で治験薬との因果関係が否定できないとされた TEAE が発現した。最も多かったのは末梢性浮腫であり、ついで無力症が 20%を超える患者で認められた。
- 3 名が TEAE により死亡した。このうち 1 名は治験薬との因果関係が否定できないとされた低血糖昏睡であった（2.1.2.2 項）。他の 2 名の死亡はテポチニブとの因果関係がないとされた。
- Grade 3 以上の TEAE について、疾患進行 8 名（16.3%）以外の主な TEAE は、腹水及び AST 増加各 5 名（10.2%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の主な TEAE は、リパーゼ増加、末梢性浮腫各 3 名（6.1%）、AST 増加、腹水各 2 名（4.1%）であった。治験薬との因果関係が否定できない Grade 4 の TEAE は発現しなかった。1 件の死亡に至った事象については前述した。
- 21 名（42.9%）に重篤な TEAE が発現した。治験薬との因果関係が否定できないとされた TEAE は 4 名（8.2%）の患者に認められ、低血糖性昏睡（Grade 5）、発熱、脳血栓症、及び急性腎障害（すべて Grade 3 未満）であった。

- 17 名（34.7%）が TEAE のため治験薬の投与を中止した（2 名以上で発現した事象は、末梢性浮腫 5 名、疾患進行 3 名、腹水及び AST 増加各 2 名）であった。その他の TEAE は単発の事象であった。末梢性浮腫の全例及び腹水の 1 例は治験薬との因果関係が否定できないとされた。
- 治験薬の休薬に至った TEAE は 17 名（34.7%）に認められ、主な TEAE は、腹水 5 名、末梢性浮腫 4 名、限局性浮腫及び低ナトリウム血症各 2 名であった。治験薬の休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められた 9 名（18.4%）のうち、5 名（10.2%）に治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 の事象が認められた。2 名に報告された Grade 3 の事象は、末梢性浮腫であった。

本試験の詳細なデータは EMR200095 005 試験総括報告書を参照。

1.1.7 併合解析に含まれていない試験の概要

全体的にテポチニブの忍容性は、POOL コホートに含まれなかった試験でも概ね良好であった。投与レジメンは様々であり、投与期間は概して癌患者を対象に実施した試験よりも短かった。これらの試験はすべて健康被験者、肝機能障害を有する患者を対象として実施した。

個々の試験について、以下に示した。

1.1.7.1 EMR200095-002 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-002 試験は、健康男性被験者を対象とした単一施設、非盲検、無作為化、クロスオーバー、単回投与（30 mg）の第 I 相試験であり、カプセル製剤 CF2 30 mg と比較した TF1 の相対バイオアベイラビリティ、またテポチニブ TF1 30 mg に対する食事の影響（高脂肪・高カロリー食）が検討された。

安全性の結果：本試験では、28 名の健康男性被験者がクロスオーバーデザインでテポチニブ 30 mg の単回投与を 2 回受けた。

- 19 名（67.9%）に TEAE が発現し、全群を通じて最も高頻度で認められたのは無症候性のアミラーゼ増加（軽度又は中等度）、続いて上気道感染及び背部痛、無症候性のリパーゼ増加であった。
- 6 名（21.4%）でテポチニブと因果関係が否定できない TEAE が認められ、アミラーゼ増加、嘔吐及び頭痛が各 2 名に、リパーゼ増加、血小板数減少、筋肉痛、消化不良、疲労及び食欲減退が各 1 名に認められた。
- 死亡は認められなかった。
- 2 名に Grade 3 以上の TEAE が認められた（Grade 3 の無症候性リパーゼ増加）。
- 重篤な TEAE 又は治験中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験の詳細なデータは EMR200095-002 試験総括報告書を参照。

1.1.7.2 EMR200095-007 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-007 試験は、健康男性被験者を対象とした非盲検、単一施設の第 I 相試験（EMR200095-007 試験総括報告書参照）であり、テポチニブのマスバランス、代謝物プロファイル、絶対的及び相対的バイオアベイラビリティを検討した。テポチニブは、高脂肪朝食摂取開始 30 分後に投与した。

安全性の結果：本試験では、健康男性被験者 27 名を対象として、パート A では 6 名、パート B では 6 名（^{14}C-テポチニブの IV トレーサー用量）がテポチニブ約 500 mg（^{14}C-テポチニブを含む）の単回経口投与を受け、またパート C では 15 名が適切な休薬期間を設けたクロスオーバーデザインでテポチニブ 100 mg の単回経口投与を 3 回受けた。

- 19 名（70.3%）の被験者に TEAE が発現し、最も多く報告された TEAE はすべての群を通じて頭痛、腹痛、下痢、傾眠、腹部膨満及び筋肉痛であった。
- 9 名（33.3%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、2 名以上で報告された TEAE は下痢、傾眠、腹痛及び頭痛（各 2 名）であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）、重篤な TEAE 及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験の詳細なデータは EMR200095 007 試験総括報告書を参照。

1.1.7.3 MS200095-0012 試験の概要

試験デザイン：MS200095-0012 試験は、健康男性被験者を対象とした錠剤 1（TF1）と錠剤 2（TF2）を比較した 500 mg の単回投与した際の相対的バイオアベイラビリティを検討した単一施設、非盲検、無作為化、クロスオーバーの第 I 相試験である。

安全性の結果：本試験では、24 名の健康男性被験者を対象にテポチニブ 500 mg の TF2（被験薬）と TF1（対照薬）を 21 日間の休薬期間をはさみ 2 投与 2 期クロスオーバーデザインにより単回投与した。

- 被験薬投与後及び対照薬投与後に TEAE（43.5%及び 39.1%）と治験薬との因果関係が否定できない TEAE（17.4%及び 13.0%）が報告されたが、発現率は同程度であった。SOC「胃腸障害」は被験薬投与後に最も高頻度（4 名、17.4%）に報告され、「皮膚および皮下組織障害」が対照薬投与後に最も高頻度（4 名、17.4%）に報告された。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）又は重篤な TEAE は認められなかった。
- 2 名が TEAE により治験薬の投与中止並びに治験中止に至った。被験薬群の 1 名（4.3%）は肝機能異常として記録された肝酵素の上昇を示し、対照薬群の 1 名（4.3%）は斑状丘疹状皮疹を示した。

本試験の詳細なデータは MS200095 0012 試験総括報告書を参照。

1.1.7.4 MS200095-0028 試験の概要

試験デザイン: MS200095-0028 試験は、テポチニブ 500 mg を単回投与したときの薬物動態、安全性、及び忍容性に対する Child-Pugh 分類 A 又は B の肝機能障害の影響を検討した非盲検、並行群間比較の第 I 相試験である。

安全性の結果：合計 18 名の被験者（Child-Pugh 分類 A の被験者 6 名、Child-Pugh 分類 B の被験者 6 名及び対照群として健康被験者 6 名）に治験薬を投与した。

- 3 名（16.7%）に TEAE が認められ、このうち 2 名（11.1%）にテポチニブとの因果関係が否定できない TEAE が認められ、健康被験者対照群の下痢（Grade 1）、中等度肝機能障害群 1 名の両腕の発疹（Grade 1）であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験の詳細なデータは MS200095 0028 試験総括報告書を参照。

1.1.7.5 MS200095-0030 試験の概要

試験デザイン：MS200095-0030 試験は、CYP3A に対するテポチニブ反復投与の影響を、健康被験者を対象に CYP3A 基質であるミダゾラムの薬物動態を検討することにより評価する非盲検、単一シーケンス、2 期クロスオーバーの第 I 相試験である。

安全性の結果：計 12 名の健康被験者が試験に参加し、治療を受けた。投与を受けた 12 名の被験者全員が両投与期（ミダゾラム投与 A 及びテポチニブ+ミダゾラム投与 B）を完了した。

- 10 名（83.3%）に TEAE が発現し、最も多くみられた TEAE は、頭痛 5 名（41.7%）、上腹部痛及び下痢が各 4 名（33.3%）であった。
- 8 名（66.7%）の被験者に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、2 名以上の被験者に発現した TEAE は、下痢 4 名、上腹部痛 4 名、腹痛 2 名及び頭痛 5 名であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験の詳細なデータは EMR20095 0030 試験総括報告書を参照。

1.1.7.6 MS200095-0032 試験の概要

試験デザイン：MS200095-0032 試験は、P 糖蛋白質（P-gp）に対するテポチニブの影響を、健康被験者を対象に P-gp プローブ基質であるダビガトランエテキシラートの薬物動態を検討することにより評価することを目的とした非盲検、単一シーケンス、2 期間、第 I 相試験である。

安全性の結果：20 名の被験者が投与 A（ダビガトラン 75 mg）を完了し、19 名が投与 B（テポチニブ 500 mg + ダビガトラン 75 mg）を完了した。1 名が投与 B（Day 7 の投与前）中に同意を撤回した。

- 15 名（75.0%）に TEAE が発現した。最も高頻度に-報告された TEAE は下痢（55.0%）で、次いで上腹部痛（35.0%）、悪心（30.0%）及び鼓腸（15.0%）が多かった。
- 被験者 14 名（70.0%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、いずれも SOC「胃腸障害」及び「神経系障害」に属していた。14 名に報告された SOC「胃腸障害」で、治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE（発現率 20%超）は、下痢 11 名、上腹部痛 7 名及び悪心 6 名であり、3 名に認められた SOC「神経系障害」で、治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE（発現率 5%超）は、頭痛 2 名及び浮動性めまい 1 名であった。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は認められなかった。

本試験の詳細なデータは MS200095 0032 試験総括報告書を参照。

1.1.7.7 MS200095-0039 試験の概要

試験デザイン：MS200095-0039 試験は、健康被験者を対象として、プロトンポンプ阻害剤（オメプラゾール 40 mg）がテポチニブ 500 mg 単回経口投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する非盲検、3 期クロスオーバーの第 I 相試験である。各被験者を Treatment A、B 及び C を異なる順に行う 6 つの投与順のいずれかに無作為に割付け、割付けられた投与順で Treatment A、B 及び C の投与を行った。

安全性の結果：被験者 12 名に治験薬を投与し、試験を完了した。

- 4 名（33.3%）に TEAE が発現した。すべての TEAE が各 1 名（8.3%）に報告された（結膜嚢胞、上腹部痛及び悪心は治験薬との因果関係が否定できないとされ、節足動物咬傷及び鼻漏はテポチニブとの因果関係なしと判断された）。
- 死亡は認められなかった。
- 重度（Grade 3 以上）、重篤又は投与中止に至った TEAE はなかった。

本試験の詳細なデータは MS200095 0039 試験総括報告書を参照。

1.1.7.8 MS200095-0044 試験の概要

治験デザイン：MS200095-0044 試験は、健康被験者を対象とした単一施設、非盲検、単回投与、第 I 相試験であり、TF3 と TF2 の空腹時投与での生物学的同等性の検討（パート A）、また、TF2（パート B）及び TF3（パート C）に対する食事の影響の検討の 3 パートがあった。すべてのパートで 2 元配置、2 期、2 シーケンスのクロスオーバーデザインを用いた。本試験では、テポチニブ 500 mg を単回経口投与した。

安全性の結果：健康被験者 66 名を本治験（パート A：40 名、パート B：14 名、パート C：12 名）に組み入れた。

- パート A：25 名（62.5%）に TEAE が発現した。17 名（42.5%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE は、下痢及び頭痛各 6 名（15.0%）であった。
- パート B：11 名（78.6%）に TEAE が発現した。6 名（42.9%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE（2 名以上）は、腹痛及び下痢（いずれも食事摂取後のみに発現）並びに頭痛であった。
- パート C：9 名（75.0%）に TEAE が発現した。7 名（58.3%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE（2 名以上）は、上腹部痛及び頭痛であった。
- 死亡は認められなかった。
- 2 名に Grade 3 以上の TEAE が発現した。パート A の 1 名（2.5%）で重度の背部痛が発現し、パート B の 1 名（7.1%）で重度の大腿骨頚部骨折を発現した（いずれも治験薬と因果関係なし）。
- 重篤な TEAE が 1 件報告された（大腿骨頚部骨折、治験薬と因果関係なし）。
- TEAE により治験を中止した被験者はいなかった。

本試験の詳細なデータは MS200095 0044 試験総括報告書を参照。

1.1.8 併用投与試験

EMR200095-006 試験において、テポチニブとゲフィチニブの併用投与は概ね良好な忍容性を示し、新たな安全性シグナルは確認されなかった。本試験の主な安全性の結果を以下に示す。

1.1.8.1 EMR200095-006 試験の概要

試験デザイン：EMR200095-006 試験は、アジア人患者を対象とした多施設共同、無作為化、非盲検、第 Ib/II 相試験であり、EGFR 変異を有し、過去に EGFR-TKI 療法に抵抗性となった *MET* 遺伝子変異陽性の局所進行又は転移性 NSCLC 患者に対する二次治療としてのテポチニブとゲフィチニブの併用投与と化学療法の比較が行われた。

- テポチニブの用量は、TF1 製剤として 300 mg 又は 500 mg の 1 日 1 回経口投与とした。ゲフィチニブは標準用量（250 mg を 1 日 1 回）で併用投与した。患者はテポチニブとゲフィチニブを朝食直後に同時服用した。

安全性の結果：第 Ib 相：患者 18 名［テポチニブ 300 mg を 6 名及び 500 mg を 12 名（いずれもゲフィチニブとの併用投与）］

- 18 名すべてに TEAE が発現し、主な TEAE は下痢（それぞれ 300 mg 群 66.7%、500 mg 群 83.3%）であった。
- 300 mg 投与群の 6 名（100%）及び 500 mg 投与群の 9 名（75.0%）でテポチニブとの因果関係が否定できない TEAE が発現した。5 名以上に発現した TEAE は、アミラーゼ増加（300 mg 群で 66.7%及び 500 mg 群で 16.7%）、下痢及び末梢性浮腫（300 mg 群で 33.3%、500 mg 群で 25.0%）であった。
- 各用量群 1 名に死亡に至った TEAE が発現した（いずれも治験薬との因果関係なし）。
- 300 mg 群の 5 名（83.3%）及び 500 mg 群の 9 名（75.0%）に Grade 3 又は Grade 4 の TEAE が発現し、このうち 300 mg 群の 2 名及び 500 mg 群の 1 名に Grade 4 の事象が発現した。両用量群合わせて 3 名以上の被験者に認められた事象は、両用量群でアミラーゼ増加（各用量群で 2 名）及びリパーゼ増加（300 mg 群 1 名及び 500 mg 群 2 名）であった。
- 300 mg 群の 4 名（66.7%）及び 500 mg 群の 7 名（58.3%）に重篤な TEAE が発現した。このうち、両用量群で 2 名以上に発現した重篤な TEAE は、労作性呼吸困難（500 mg 群の 2 名に発現）のみであった。いずれの重篤な TEAE もテポチニブ又はゲフィチニブとの因果関係なしと判断された。
- 500 mg 群の 1 名において、治験薬との因果関係のない TEAE（喀血）のためにテポチニブ及びゲフィチニブの投与が中止された。また、500 mg 群の別の 1 名において、テポチニブとの因果関係のない TEAE（中枢神経系転移）のためテポチニブの投与を中止した。

第 II 相：無作為化パート（テポチニブ + ゲフィチニブ群 31 名、ペメトレキセド + シスプラチン／カルボプラチン群 23 名）

テポチニブ + ゲフィチニブ群の安全性の結果を以下に要約する。

- 31 名すべてに TEAE が発現し、主な TEAE は、下痢、末梢性浮腫、アミラーゼ増加及び食欲減退であった。治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE は、下痢（58.1%）であった。
- 1 名（3.2%）に死亡に至った TEAE が発現した（治験薬と関連なし）。
- 20 名（64.5%）に Grade 3 以上の TEAE が発現し、主な TEAE（発現率 10%以上）は、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。1 名に治験薬と関連のない死亡に至った腹水（Grade 5）が認められ、2 名に Grade 4 のアミラーゼ増加が認められた。
- 13 名（41.9%）に重篤な TEAE が発現した。治験薬との因果関係が否定できない主な重篤な TEAE（いずれかの投与群で 2 名以上に発現）は、末梢性浮腫、貧血及び好中球数減少であった。

- 3 名（9.7%）に治験薬の投与中止に至った TEAE が発現した。治験薬との因果関係のない TEAE は、体重減少 1 名であり、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、末梢性浮腫／歯周病 1 名、異型肺炎 1 名であった。

第 II 相：非無作為化パート（単群 T790M 陽性コホート、15 名、テポチニブ + ゲフィチニブ）

- 13 名（86.7%）に TEAE が発現した。主な TEAE は、下痢、貧血、アミラーゼ増加及び発疹であった。11 名（73.3%）に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が発現し、主な TEAE は、下痢（40.0%）であった。
- 1 名（6.7%）に死亡に至った TEAE が発現した（治験薬との因果関係なし）。
- 2 名（13.3%）が Grade 3 のアミラーゼ増加、1 名（6.7%）が Grade 3 のリパーゼ増加を発現し、リパーゼ増加はテポチニブとの因果関係が否定できないと判断された。1 名に治験薬と因果関係のない死亡に至った疾患進行（Grade 5）が認められた。
- 5 名（33.3%）に重篤な TEAE が発現したが、2 名以上に発現した重篤な TEAE はなかった。
- 2 名（13.3%）が疾患進行及び中枢神経系転移のため治験薬の投与を中止した。

本試験の詳細なデータは CTD 5.3 の EMR200095 006 試験総括報告書を参照。

1.2 全般的な曝露状況

VISION 試験は現在実施中である。20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のカットオフ日時点において、VISION 試験コホート A の曝露期間の中央値は 18.6 週間（範囲：0～137 週間）であった（表 3）。曝露期間が 6 ヵ月を超えた患者は 48 名（36.9%）であり、12 ヵ月を超えた患者は 23 名（17.7%）であった。本資料の DCO 時点で、VISION 試験コホート A の 60 名（46.2%）が投与を継続している（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.1.1.1 参照）。

POOL コホートにおける曝露期間の中央値は 12.1 週間（範囲：0～137 週間）で、投与期間に関する他の測定項目（サイクル数、累積投与量等）は、VISION 試験コホート A とすべて同様であった（表 3、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.5.3.1 参照）。VISION 試験を除く POOL コホートを対象としたすべての試験において、曝露期間の中央値は 12 週間以下であり、EMR200095-001 試験及び EMR200095-003 試験の曝露期間が最も短かった（両試験とも約 6 週間）。患者年別の曝露状況を表 4 に示す。

VISION 試験コホート A の患者は、POOL コホートに含まれる他の試験に比べて投与期間が長く、この差は試験デザイン及び比較的投与期間が短い用量漸増試験や種々の癌患者集団の違いなど、POOL コホートに含まれる試験の種類の差異によるものである。

休薬は、治験薬の 2 回の投与の間に 2 日以上の間隔をあけることと定義し、治験実施計画書に従い、治験薬の休薬は 21 日間未満とした。VISION 試験コホート A において、治験薬の休薬に至った患者は 70 名（53.8%）であり、その割合は高かった。21 日を超えて休薬した患者は 5 名（3.8%）と少数であり、多くの患者での休薬は、1～2 日間であった（表 5）。

POOL コホートにおいて、治験薬の休薬に至った患者は 144 名（45.9%）に報告された。21 日を超えて休薬した患者は 7 名（2.2%）と少数であり、うち 5 名は VISION 試験コホート A の患者であった。多くの患者での休薬は 1～2 日間であった（表 5）。

VISION 試験コホート A のほとんどの患者（94 名、72.3%）は、減量することなくテポチニブ 500 mg が投与された。36 名（27.7%）では用量が 300 mg に減量され、このうち 25 名（19.2%）では 300 mg の投与をさらに 42 日間以上継続した（表 5）。300 mg に減量した 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。

POOL コホートの多くの患者（250 名、79.6%）は、減量せずにテポチニブ 500 mg を投与された。64 名（20.4%）では用量が 300 mg に減量され、このうち 33 名（10.5%）では 300 mg の投与をさらに 42 日間以上継続した（表 5）。300 mg に減量した患者 64 名のうち、11 名が 200 mg へのさらなる減量を必要とした。VISION 試験コホート A の方が用量調節（休薬及び減量）は頻繁に行われており、この結果が POOL コホートでの用量調節を行われた頻度の差に反映されている。

すべての試験の目標用量強度は 10500 mg/3 週サイクル（500 mg で 21 回投与）であった。VISION 試験においては、平均用量強度は 9525.7 mg/3 週サイクルであり、患者の 70%で、相対用量強度の 90%以上 110%未満で投与されていた。

POOL コホートにおいては、平均用量強度は 9757.8 mg/3 週サイクルであり、患者の 76.1%で、相対用量強度 90%以上 110%未満で投与されていた。これは、POOL コホートにおいて、相対用量強度が範囲内であったと報告されている第 I 相試験及び EMR200095-004 試験の患者が占める割合が高いこと（＞80%）を反映している。

表 3 曝露の要約

Characteristic	Statistics	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Duration of therapy (weeks)			
	Mean ± Std	27.7 ±27.40	20.2 ±22.19
	Median	18.6	12.1
	Q1; Q3	6.3; 36.1	6.0; 24.7
	Min; Max	0; 137	0; 137
Total number of cycles received			
	Mean ± Std	9.22 ±9.134	6.74 ±7.398
	Median	6.19	4.05
	Q1; Q3	2.10; 12.05	2.00; 8.24
	Min; Max	0.0; 45.8	0.0; 45.8
Total number of cycles completed category, n (%)			
	0	9 (6.9)	26 (8.3)
	1	17 (13.1)	43 (13.7)
	2	12 (9.2)	62 (19.7)
	3	8 (6.2)	19 (6.1)
	4	10 (7.7)	31 (9.9)
	≥ 5	74 (56.9)	133 (42.4)
Cumulative dose (mg)			
	Mean ± Std	83775.4 ±85513.19	62779.3 ±68727.70
	Median	53000.0	41000.0
	Q1; Q3	22000.0; 108000.0	20500.0; 79200.0
	Min; Max	500; 477000	500; 477000
Dose intensity (mg/3 weeks)			
	Mean ± Std	9525.7 ±1475.75	9757.8 ±1266.56
	Median	10414.0	10500.0
	Q1; Q3	8750.0; 10500.0	9515.6; 10500.0
	Min; Max	5532; 10739	5532; 10739
Relative dose intensity (%) category, n (%)			
	<60	7 (5.4)	9 (2.9)
	≥ 60 − <80	21 (16.2)	38 (12.1)
	≥ 80 − <90	11 (8.5)	28 (8.9)
	≥ 90 − <110	91 (70.0)	239 (76.1)
	≥ 110	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.5.1.1.
Q1=25% Quartile; Q3=75% Quartile; SAF=safety analysis set.
Duration of therapy (days) is calculated as: (date of last dose − date of first dose + 1). Relative dose intensity (%) is defined as the actual dose intensity divided by the planned dose per cycle. Each cycle is defined by a 3−week period.

表 4 曝露状況：全被験者

Characteristics	Interval	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Person−time exposure per 100 patient years (PY)		0.689	1.217
Number of patients (%) and 100 PEY			
	> 0 months	130 (100.0) 0.689	314 (100.0) 1.217
	> 3 months	78 (60.0) 0.627	144 (45.9) 1.009
	> 6 months	48 (36.9) 0.515	77 (24.5) 0.764
	> 9 months	31 (23.8) 0.413	44 (14.0) 0.563
	> 12 months	23 (17.7) 0.342	31 (9.9) 0.448
	> 15 months	17 (13.1) 0.278	21 (6.7) 0.338
	> 18 months	9 (6.9) 0.167	11 (3.5) 0.200
	> 24 months	2 (1.5) 0.048	2 (0.6) 0.048
	> 30 months	1 (0.8) 0.026	1 (0.3) 0.026
Number of patients in mutually exclusive intervals (%) and 100 PEY			
	0 − ≤ 3 months	52 (40.0) 0.062	170 (54.1) 0.208
	3 − ≤ 6 months	30 (23.1) 0.113	67 (21.3) 0.246
	6 − ≤ 9 months	17 (13.1) 0.102	33 (10.5) 0.200
	9 − ≤ 12 months	8 (6.2) 0.071	13 (4.1) 0.115
	12 −≤ 15 months	6 (4.6) 0.064	10 (3.2) 0.110
	15 − ≤ 18 months	8 (6.2) 0.110	10 (3.2) 0.138
	18 − ≤ 24 months	7 (5.4) 0.119	9 (2.9) 0.151
	24 −≤ 30 months	1 (0.8) 0.022	1 (0.3) 0.022
	30 −≤ 36 months	1 (0.8) 0.026	1 (0.3) 0.026

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.5.3.1.
Duration of therapy (days) is calculated as: (date of last dose − date of first dose + 1).
PEY=Person exposure years, calculated by (adding each patient's total treatment duration in days) / 365.25.
SAF=safety analysis set.

表 5　治験薬の休薬と減量

Characteristic	Statistics	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Temporary discontinuations, n (%):			
Number of patients with temporary discontinuations [a]		70 (53.8)	144 (45.9)
Number of patients without temporary discontinuations [a]		58 (44.6)	166 (52.9)
Not applicable [a]		2 (1.5)	4 (1.3)
Number of patients with any treatment discontinuation per subjects, n (%)	1 discontinuation	27 (20.8)	74 (23.6)
	2 discontinuations	8 (6.2)	25 (8.0)
	>=3 discontinuations	35 (26.9)	45 (14.3)
Length of maximum discontinuation, n (%)			
	1−2 days	28 (21.5)	56 (17.8)
	3−7 days	12 (9.2)	31 (9.9)
	8−14 days	13 (10.0)	24 (7.6)
	15−21 days	12 (9.2)	26 (8.3)
	>21 days	5 (3.8)	7 (2.2)
Number of patients with any treatment discontinuation due to [b]			
Adverse event		40 (30.8)	89 (28.3)
Missed dose		32 (24.6)	60 (19.1)
Other		22 (16.9)	48 (15.3)
Dose reductions, n (%):			
Number of patients without any dose reduction		94 (72.3)	250 (79.6)
Number of patients with at least one dose reduction		36 (27.7)	64 (20.4)
Number of patients with dose increased back to 500 mg after dose reduction [c]		6 (16.7)	9 (14.1)
Minimum dose level, n (%)			
	100 mg (20%)	0 (0.0)	0 (0.0)
	200 mg (40%)	8 (6.2)	11 (3.5)
	300 mg (60%)	28 (21.5)	50 (15.9)
	400 mg (80%)	0 (0.0)	3 (1.0)
	500 mg (100%)	94 (72.3)	250 (79.6)

Characteristic	Statistics	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Duration of treatment on reduced doses: [d]			
On 100 mg dose:			
	1−7 days	0 (0.0)	0 (0.0)
	8−14 days	0 (0.0)	0 (0.0)
	15−21 days	0 (0.0)	0 (0.0)
	22−42 days	0 (0.0)	0 (0.0)
	>42 days	0 (0.0)	0 (0.0)
On 200 mg dose:			
	1−7 days	0 (0.0)	2 (0.6)
	8−14 days	0 (0.0)	0 (0.0)
	15−21 days	0 (0.0)	1 (0.3)
	22−42 days	2 (1.5)	2 (0.6)
	>42 days	6 (4.6)	6 (1.9)
On 300 mg dose:			
	1−7 days	1 (0.8)	9 (2.9)
	8−14 days	2 (1.5)	6 (1.9)
	15−21 days	2 (1.5)	4 (1.3)
	22−42 days	6 (4.6)	9 (2.9)
	>42 days	25 (19.2)	33 (10.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.5.2.1.
Dose omission is not considered as dose reduction.
SAF=safety analysis set.
a: Delays can be calculated only for patients with at least 2 administrations.
b: Patients may have more than one reason of discontinuation.
c: Percentages use the number of patients with at least one dose reduction as the denominator.
d: Total length of treatment on the respective reduced dose.

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性

VISION 試験コホート A の人口統計学的特性は、適応症、選択基準（年齢の中央値 74.2 歳、患者の最年少は 40 歳）及び治験実施施設の地域（日本を含む）から予測されたとおりであった（表 6）。VISION 試験の被験者の大部分は男性（53.8%）及び白人（72.3%）であり、約 1/4 がアジア人（32 名、24.6%）であった。

POOL コホートにおいて男性患者は 215 名（68.5%）であり、HCC 試験（EMR200095-004 及び EMR200095-005）で男性の割合が高いことが反映されていた。POOL コホートにおける年齢の中央値は 67.5 歳であり、POOL コホートで多くを占める第 I 相試験及び HCC 試験での低年齢の人口統計学

的特性を反映していた。POOL コホートのアジア人患者の割合は主に、すべての患者がアジア系であった EMR200095-003 試験及び EMR200095-004 試験に由来するものであった。

VISION 試験コホート A では 79 名（60.8%）が BMI 25 未満、35 名（26.9%）が過体重（BMI 25 以上）であった。同様に、POOL コホートでは、178 名（56.7%）のベースラインの BMI が 25 未満であり、84 名（26.8%）が過体重（BMI 25 以上）であった（身長及び体重は CTD 5.3.5.3、ISS Table 12.2.3.1 参照）。

日本の治験実施施設を含めることを意図して実施した VISION 試験コホート A において、日本人民族は 18 名（13.8%）であった（表 6）。このうち 17 名は日本国内の居住者であり、1 名はスペインの居住者であった。POOL コホートには 25 名（8.0%）の日本人民族が含まれ、このうち 24 名は日本に居住し、日本で治療を受けた。

表 6　　人口統計学的特性

Characteristic	Statistics	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Age (years)			
	Mean ±SD	73.6 ±9.09	66.0 ±12.54
	Median	74.2	67.5
	Q1; Q3	68.4; 80.1	59.0; 74.9
	Min; Max	40; 94	19; 94
Age (years) (%)			
	< 65	22 (16.9)	127 (40.4)
	≥65	108 (83.1)	187 (59.6)
	≥65–<75	47 (36.2)	109 (34.7)
	≥75–<85	52 (40.0)	69 (22.0)
	≥85	9 (6.9)	9 (2.9)
Gender, n (%)			
	Male	70 (53.8)	215 (68.5)
	Female	60 (46.2)	99 (31.5)
Race, n (%)			
	White	94 (72.3)	176 (56.1)
	Asian	32 (24.6)	106 (33.8)
	Unknown	3 (2.3)	27 (8.6)
	Other	1 (0.8)	2 (0.6)
	Black or African American	0 (0.0)	3 (1.0)

Characteristic	Statistics	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
		VISION Cohort A (N=130)	POOL (N=314)
Ethnicity, n (%)			
	Japanese	18 (13.8) [a]	25 (8.0) [a]
	Non-Japanese	109 (83.8)	123 (39.2)
	Missing	3 (2.3)	166 (52.9)
	Non-Hispanic or Latino	127 (97.7)	180 (57.3)
	Hispanic or Latino	0 (0.0)	4 (1.3)
	Missing	3 (2.3)	130 (41.4)
Geographic Region, n (%)			
	Western Europe	69 (53.1)	136 (43.3)
	North America	31 (23.8)	78 (24.8)
	Asia	28 (21.5)	98 (31.2)
	Eastern Europe	2 (1.5)	2 (0.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.1.1.
SAF=safety analysis set.
a: One patient of Japanese ethnicity was treated in Spain. This patient was not included in the Japanese population for the main safety analyses.

1.3.2 ベースラインの疾患特性

VISION 試験コホート A の全被験者の原発腫瘍部位は肺であり、本試験の対象疾患と一致した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.4.1 参照）。POOL コホートでは、腫瘍の原発部位で最も多かったのは、肺 150 名（47.8%）及び肝臓 124 名（39.5%）であり、その他の原発部位が記録された患者は 40 名であった。

VISION 試験コホート A では、すべての患者の ECOG PS が 0 又は 1 であり、治験実施計画書と一致していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.2.1 参照）。POOL コホートにおいては、2 名（0.6%）を除く全例（312 名、99.4%）の ECOG PS は 0 又は 1 であった。

VISION 試験の疾患特性に関する詳細な情報については、VISION 試験総括報告書参照。

1.3.3 病歴

VISION 試験コホート A における患者の病歴は、高齢の進行性肺癌患者（46.9%、≥ 75 歳）のそれを反映していた（表 7 及び表 8）。最も多く認められた病歴の SOC は「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」並びに「血管障害」各 79 名（60.8%）であった。この 2 つの SOC で最も多く認められた PT は、咳嗽 38 名（29.2%）及び高血圧 68 名（52.3%）であった。肺塞栓症は 14 名（10.8%）で報告された。

POOL コホートにおける病歴で最も高頻度に報告された SOC は、「血管障害」179 名（57.0%）及び「胃腸障害」174 名（55.4%）であった。各 SOC で最も多い PT は、高血圧 154 名（49.0%）及び便秘 66 名（21.0%）であった。

POOL コホートの病歴において、SOC の「感染症および寄生虫症」（41.4%）及び「肝胆道系障害」（18.5%）の発現率は、HCC 患者におけるウイルス性肝炎（B 型及び C 型）及び肝硬変反映していた（1.3.2 項参照）。

POOL コホートにおけるベースライン時に報告された薬物過敏症の発現率は 9.6%であり、EMR200095-001 試験の発現率（59.5%）によるものであった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.3.1.1.参照）。この結果について明確な説明はない。

表 7　　患者の病歴（いずれかのコホートで 20%以上の MedDRA 器官別大分類）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Primary System Organ Class	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one Medical History	**129 (99.2)**	**312 (99.4)**
血管障害	79 (60.8)	179 (57.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	79 (60.8)	138 (43.9)
代謝および栄養障害	74 (56.9)	167 (53.2)
胃腸障害	67 (51.5)	174 (55.4)
筋骨格系および結合組織障害	60 (46.2)	133 (42.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	56 (43.1)	113 (36.0)
神経系障害	46 (35.4)	111 (35.4)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	37 (28.5)	69 (22.0)
精神障害	35 (26.9)	94 (29.9)
心臓障害	34 (26.2)	71 (22.6)
外科および内科処置	32 (24.6)	105 (33.4)
感染症および寄生虫症	25 (19.2)	130 (41.4)
血液およびリンパ系障害	23 (17.7)	80 (25.5)
皮膚および皮下組織障害	23 (17.7)	65 (20.7)
臨床検査	21 (16.2)	81 (25.8)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.3.1.1.
SAF=safety analysis set.
A patient is counted only once within each primary system organ class.

表 8　患者の病歴（いずれかのコホートで 20%以上の MedDRA 基本語）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF In ≥ 20% of Patients VISION Cohort A (N=130) n (%)	 POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one Medical History	**129 (99.2)**	**312 (99.4)**
高血圧	68 (52.3)	154 (49.0)
咳嗽	38 (29.2)	56 (17.8)
便秘	28 (21.5)	66 (21.0)
疲労	26 (20.0)	71 (22.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.3.1.1.
SAF=safety analyses set.
A patient is counted only once within each preferred term.

1.3.4　前治療薬

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、患者に報告された主な前治療薬は進行性悪性腫瘍の患者集団のそれを反映しており、前治療歴は 2 つのコホートで概ね同様であった。VISION 試験コホート A 及び POOL コホートの大部分の患者は、高血圧の病歴が多く認められていることから、多くの患者でレニン・アンジオテンシン系に作用する薬剤（VISION 試験コホート A：49 名、37.7%；POOL コホート：89 名、28.3%）やβ遮断薬（VISION 試験コホート A：29 名 22.3%；POOL コホート：62 名、19.7%）などの降圧薬の使用歴が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.1 参照）。

VISION 試験コホート A で多く報告された前治療薬には、抗血栓薬 60 名（46.2%）及び脂質修飾薬 54 名（41.5%）が含まれていたが、これは高齢者集団で予測されたとおりであった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.1 参照）。

POOL コホートにおいて頻繁に使用されていた前治療薬は、全身投与用抗ウイルス薬 42 名（13.4%）及び胆汁・肝治療 43 名（13.7%）であり、進行 HCC 患者に高頻度にウイルス性肝炎及び肝硬変の病歴があることと一致している（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.1 参照）。

VISION 試験コホート A の抗悪性腫瘍歴については、1 ライン以上の抗悪性腫瘍薬療法を受けた患者が 57 名（57.0%）、放射線療法を受けた患者が 49 名（49.0%）、手術を受けた患者が 31 名（31.0%）であった（CTD 2.7.3、2.1.3.1.2 項 表 9 参照）。

抗悪性腫瘍療法以外の主な前治療薬を表 9 に示す。

表 9　患者の前治療薬（いずれかのコホートで 10%以上に用いられた薬剤）

Medications	Tepotinib 500 mg qd - SAF In ≥ 10% of Patients	
	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one medication	**128 (98.5)**	**306 (97.5)**
PARACETAMOL	30 (23.1)	55 (17.5)
ACETYLSALICYLIC ACID	19 (14.6)	33 (10.5)
SIMVASTATIN	19 (14.6)	23 (7.3)
OMEPRAZOLE	18 (13.8)	32 (10.2)
COLECALCIFEROL	15 (11.5)	22 (7.0)
FOLIC ACID	15 (11.5)	18 (5.7)
VITAMINS NOS	10 (11.0)	16 (6.2)
FENTANYL	7 (5.4)	33 (10.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.1.
SAF=safety analysis set.
Medications are coded using WHO Drug Global B3 March 2019.

1.3.5　併用薬

全体として、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて使用された併用薬は、重篤な癌患者集団で予想されるものであり、VISION 試験コホート A と POOL コホートの間で、概して大きな差異はなかった（表 10）。VISION 試験コホート A と POOL コホートの差異は、POOL コホートにおける対象疾患の多様性、特に HCC 患者が多く含まれていることに起因する可能性がある。併用薬の一部は TEAE の予防もしくは治療に使用された。

表 10　患者に使用された併用薬（いずれかのコホートで 10%以上に用いられた薬剤）

Medication	Tepotinib 500 mg qd - SAF In ≥ 10% of Patients	
	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one medication	**130 (100.0)**	**314 (100.0)**
PARACETAMOL	51 (39.2)	100 (31.8)
FUROSEMIDE	48 (36.9)	130 (41.4)
OMEPRAZOLE	26 (20.0)	44 (14.0)
ACETYLSALICYLIC ACID	25 (19.2)	40 (12.7)
DEXAMETHASONE	19 (14.6)	37 (11.8)
COLECALCIFEROL	19 (14.6)	26 (8.3)
FENTANYL	18 (13.8)	59 (18.8)
ONDANSETRON	18 (13.8)	43 (13.7)
LORAZEPAM	18 (13.8)	36 (11.5)
SIMVASTATIN	18 (13.8)	22 (7.0)
METOCLOPRAMIDE	16 (12.3)	57 (18.2)
LEVOFLOXACIN	16 (12.3)	32 (10.2)
PANTOPRAZOLE	15 (11.5)	34 (10.8)
PREGABALIN	15 (11.5)	21 (6.7)
FOLIC ACID	15 (11.5)	19 (6.1)
ENOXAPARIN SODIUM	14 (10.8)	31 (9.9)
PREDNISONE	14 (10.8)	20 (6.4)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	13 (10.0)	34 (10.8)
VITAMINS NOS	13 (10.0)	22 (7.0)
PREDNISOLONE	13 (10.0)	20 (6.4)
ATORVASTATIN	13 (10.0)	15 (4.8)
SODIUM CHLORIDE	12 (9.2)	42 (13.4)
SPIRONOLACTONE	6 (4.6)	54 (17.2)
ALBUMIN HUMAN	5 (3.8)	39 (12.4)
LACTULOSE	4 (3.1)	33 (10.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.2.1.
SAF=safety analyses set.
Medications are coded using WHO Drug Global B3 March 2019.
Concomitant medications: taken any time on study up to 30 days after last study treatment dose.

胃酸関連疾患の予防治療は、VISION 試験コホート A において 61 名（46.9%）、POOL コホートにおいて 118 名（37.6%）の患者に用いられ、いずれのコホートにおいても最も頻繁に行われていた。続いて抗血栓薬の使用が多く、VISION 試験コホート A において 41 名（31.5%）、POOL コホートにおいて 69 名（22.0%）で使用が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.3.1 参照）。

VISION 試験コホート A において 10%以上の患者で予防的に用いられた薬剤は、オメプラゾールが 20 名（15.4%）、パントプラゾールが 18 名（13.8%）、コレカルシフェロール及び enoxaparin が各 14 名（10.8%）であった。POOL コホートにおいて、10%を超える患者で予防的に使用された併用薬は、パントプラゾールが 39 名（12.4%）で、それ以外はなかった。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて TEAE の治療のために最も多く使用された併用薬（いずれかのコホートで 40%以上）は、眼科用薬（それぞれ 71 名、54.6%及び 168 名、53.5%）、利尿薬（それぞれ 46 名、35.4%及び 134 名、42.7%）、抗菌薬（それぞれ 55 名、42.3%及び 119 名、37.9%）、鎮痛薬（それぞれ 52 名、40.0%及び 131 名、41.7%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table12.4.4.1 参照）。TEAE の治療に最も多く用いられた薬剤はフロセミドであり、VISION 試験コホート A で 42 名（32.3%）、POOL コホートで 107 名（34.1%）に投与された。

その他、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて TEAE の治療のために頻繁に使用された薬剤（10%以上の患者に使用された薬剤）は、パラセタモール（それぞれ 24 名、18.5%及び 53 名、16.9%）、スピロノラクトン（それぞれ 6 名、4.6%及び 45 名、14.3%）、ヒトアルブミン（それぞれ 4 名、3.1%及び 32 名、10.2%）であった。

1.3.6 被験者の内訳

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の DCO 日時点で、VISION 試験の 60 名（46.2%）が投与中であった（表 11）。

VISION 試験コホート A では 38 名（29.2%）が、POOL コホートでは 160 名（51.0%）が疾患進行のため治験薬の投与を中止した。投与中止の理由となった死亡及び TEAE の発現した患者の割合は、VISION 試験コホート A と POOL コホートの間で一貫しており、2.1.2 項、2.1.4.1 項及び 2.1.4.2 項に詳細を示した。

表 11 患者の内訳

Characteristic	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Safety Analysis Set	130 (100.0)	314 (100.0)
Still on Treatment	60 (46.2)	69 (22.0)
Off treatment but still in follow−up	27 (20.8)	41 (13.1)
Reason Off Treatment		
All	70 (53.8)	245 (78.0)
Disease Progression	38 (29.2)	160 (51.0)
Adverse Event	16 (12.3) [a]	43 (13.7)
Death	12 (9.2)	15 (4.8)
Withdrew Consent	2 (1.5)	10 (3.2)
Protocol Non−Compliance	1 (0.8)	1 (0.3)
Lost to Follow−Up	0 (0.0)	1 (0.3)
Other	1 (0.8)	15 (4.8)
Reason Off Study		
All	43 (33.1)	204 (65.0)
Death	40 (30.8)	105 (33.4)
Withdrew Consent	2 (1.5)	11 (3.5)
Adverse Event	0 (0.0)	6 (1.9)
Disease Progression	0 (0.0)	56 (17.8)
Other	1 (0.8)	18 (5.7)
Lost to Follow−Up	0 (0.0)	1 (0.3)
Missing	0 (0.0)	7 (2.2)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.1.1.1.
SAF=safety analyses set.
a: The number reflects the primary reason for discontinuation recorded on the Disposition eCRF, resulting in a difference to the number presented in Table 26, which is based on the adverse event eCRF.

2. 有害事象

2.1 有害事象の解析

VISION 試験コホート A では、130 名中ほとんどの患者（95.4%）に少なくとも 1 件の TEAE が発現し、50.8%に Grade 3 以上の TEAE が、46.2%に重篤な TEAE が発現した（表 12）。Grade 3 以上の TEAE 及び重篤な TEAE で、テポチニブとの因果関係が否定できないものは、それぞれ 25.4%及び 11.5%であった。死亡に至った TEAE は 13.8%で発現し、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された。治験薬との因果関係が否定できない TEAE により治験薬の投与中止に至った患者の割合は 8.5%、休薬に至った患者の割合は 34.6%、減量に至った患者の割合は 24.6%であり、減量に至った患者の割合は高くなかった（表 12）。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートで発現した TEAE のデータは概ね同様であり、認められたわずかな差は、POOL コホートに含まれた様々な対象疾患及び VISION 試験コホート A の曝露期間中央値が長かったことにより生じたものと考えられた（表 3）。

VISION 試験コホート A において、曝露期間による補正後の減量もしくは休薬に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE（各 54.2/100 人年及び 87.5/100 人年）の発現率（100 人年あたりの発現率）は、未調整の発現率と同様であった（表 12）。VISION 試験コホート A の担当医は、用量調節にて有害事象を管理した。

その他の発現率は、VISION 試験コホート A と POOL コホートにおいて同様であり、異なる場合も VISION 試験コホート A と POOL コホートに含まれる他試験における曝露量の差により説明できる（表 12）。

表 12　治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の概要及び曝露期間で調整した TEAE の発現率

	Tepotinib 500 mg qd - SAF					
	VISION Cohort A (N=130)			POOL (N=314)		
Event	Patients with Events n (%)	PY	Incidence Rate per 100 PY	Patients with Events n (%)	PY	Incidence Rate per 100 PY
Any TEAE	124 (95.4)	5.6	2201.8	301 (95.9)	12.4	2422.7
TEAE, NCI CTCAE Grade ≥ 3	66 (50.8)	53.2	124.0	168 (53.5)	97.9	171.7
Related TEAE	110 (84.6)	14.5	759.4	247 (78.7)	30.7	803.6
Related TEAE, NCI CTCAE Grade ≥ 3	33 (25.4)	64.2	51.4	80 (25.5)	116.9	68.5
TEAE leading to treatment dose reduction	33 (25.4)	58.5	56.4	57 (18.2)	114.0	50.0
Related TEAE leading to treatment dose reduction	32 (24.6)	59.0	54.2	53 (16.9)	115.2	46.0
TEAE leading to temporary treatment discontinuation	55 (42.3)	49.0	112.2	108 (34.4)	97.7	110.5
Related TEAE leading to temporary treatment discontinuation	45 (34.6)	51.4	87.5	78 (24.8)	104.5	74.6
TEAE leading to permanent treatment discontinuation	27 (20.8)	75.5	35.8	67 (21.3)	138.6	48.4
Related TEAE leading to permanent treatment discontinuation	11 (8.5)	76.0	14.5	25 (8.0)	140.6	17.8
Serious TEAE	60 (46.2)	60.2	99.7	137 (43.6)	115.3	118.8
Related serious TEAE	15 (11.5)	74.2	20.2	30 (9.6)	137.8	21.8
TEAE leading to death	18 (13.8)	78.2	23.0	38 (12.1)	144.2	26.4
Related TEAE leading to death	1 (0.8)	78.5	1.3	3 (1.0)	144.9	2.1

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.6.1.3.1
PY=patient years; SAF=safety analyses set.; NCI CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=treatment-emergent adverse event.
Exposure adjusted incident rate is calculated as number of patients experiencing AEs divided by the sum of the individual time of all patients in the safety analysis set from start of treatment to first onset of AE or to end of treatment period for patients without AE (PY).
Incidence rates give the number of AEs expected in 100 patients within 1 year of treatment.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

2.1.1　比較的よくみられる有害事象

VISION 試験コホート A 又は POOL コホートにおいて最も高頻度に報告された SOC 又は PT は、他の MET 阻害薬で報告されている有害事象や原疾患に起因した有害事象と同様であった（表 13）。

VISION 試験コホート A では、最も多くみられた TEAE の SOC（発現率は 50%以上）とそれらに含まれる PT は、末梢性浮腫、疲労及び無力症が含まれる「一般・全身障害および投与部位の状態」、

下痢、悪心及び便秘が含まれる「胃腸障害」、呼吸困難、咳嗽及び胸水が含まれる「呼吸器、胸郭及び縦隔障害」、クレアチニン、アミラーゼ及び ALT の上昇が含まれる「臨床検査」であった。

POOL コホートにおいて最も多くみられた TEAE は、VISION 試験コホート A でみられた TEAE と同様であり、主な SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」で、同じ PT を含んでいた。

表 13　MedDRA 器官別大分類に基づく TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 10% of patients	
Primary System Organ Class	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one TEAE	**124 (95.4)**	**301 (95.9)**
一般・全身障害および投与部位の状態	101 (77.7)	243 (77.4)
胃腸障害	81 (62.3)	223 (71.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	71 (54.6)	114 (36.3)
臨床検査	65 (50.0)	148 (47.1)
感染症および寄生虫症	44 (33.8)	100 (31.8)
皮膚および皮下組織障害	45 (34.6)	92 (29.3)
代謝および栄養障害	48 (36.9)	142 (45.2)
神経系障害	37 (28.5)	77 (24.5)
筋骨格系および結合組織障害	36 (27.7)	88 (28.0)
眼障害	25 (19.2)	36 (11.5)
傷害、中毒および処置合併症	24 (18.5)	31 (9.9)
腎および尿路障害	22 (16.9)	48 (15.3)
血管障害	18 (13.8)	36 (11.5)
精神障害	17 (13.1)	39 (12.4)
血液およびリンパ系障害	15 (11.5)	45 (14.3)
心臓障害	14 (10.8)	21 (6.7)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

VISION 試験コホート A では、発現率が 20%以上の TEAE は、末梢性浮腫、下痢、悪心、血中クレアチニン増加及び呼吸困難であった（表 14）。

VISION 試験コホート A における呼吸困難、咳嗽及び胸水の発現率は、原疾患の NSCLC によって説明できると考えられる。

POOL コホートにおける食欲減退、便秘、腹痛及び腹水の発現率は、EMR200095-004 試験及び EMR200095-005 試験の HCC 患者の症状により説明することができる。

曝露量で調整した TEAE の発現率は、各試験の発現率に基づく所見と同様であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.4.1 参照）。

表 14　MedDRA 基本語に基づく TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 10% of Patients	
Preferred Term	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one TEAE	**124 (95.4)**	**301 (95.9)**
末梢性浮腫	77 (59.2)	163 (51.9)
下痢	40 (30.8)	90 (28.7)
悪心	39 (30.0)	73 (23.2)
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	52 (16.6)
呼吸困難	27 (20.8)	43 (13.7)
低アルブミン血症	23 (17.7)	61 (19.4)
食欲減退	19 (14.6)	66 (21.0)
便秘	19 (14.6)	56 (17.8)
無力症	19 (14.6)	40 (12.7)
咳嗽	18 (13.8)	26 (8.3)
胸水	16 (12.3)	29 (9.2)
疲労	15 (11.5)	59 (18.8)
背部痛	15 (11.5)	24 (7.6)
アミラーゼ増加	15 (11.5)	23 (7.3)
ALT 増加	14 (10.8)	32 (10.2)
嘔吐	12 (9.2)	37 (11.8)
AST 増加	12 (9.2)	36 (11.2)
腹痛	9 (6.9)	44 (14.0)
発熱	8 (6.2)	33 (10.5)
腹水	1 (0.8)	43 (13.7)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 and Table 12.6.3.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.1.1　Grade 3 以上の TEAE

Grade 3 以上の TEAE の特徴は、主に軽度から中等度の TEAE が含まれる比較的よく見られる TEAE の特徴とは異なっていた。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 TEAE は、VISION 試験コホート A では 50.8%、POOL コホートでは患者の 53.5%に認められた。

VISION 試験コホート A において、Grade 3 以上の TEAE を SOC 別に集計したところ、10%以上の患者に報告された TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「臨床検査」であった。これは 2.1.1 項に記載した比較的よく見られる TEAE の結果と同様であった。POOL コホートにおいて、Grade 3 以上の TEAE は、SOC 別には「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「代謝および栄養障害」に多く分類された（表 15）。

VISION 試験コホート A において、Grade 3 以上の TEAE を PT 別に集計したところ、発現率が 5%以上である主な TEAE は、末梢性浮腫及び胸水であった（表 16）。VISION 試験コホート A における胸水、肺炎及び肺塞栓症の発現率は、原疾患の NSCLC によるものと考えられる。VISION 試験コホート A では、2 名（1.5%）に Grade の最大値が Grade 4 の事象を発現した（VISION 試験総括報告書 Listing 16.2.6.1 参照）。これらは、各 1 名に発現した急性心筋梗塞（2.1.5.3.3 項）及び ALT 増加（2.1.5.1.6 項）であった。

POOL コホートにおいて、患者の 5%以上に末梢性浮腫及び疾患進行が認められた。低ナトリウム血症、腹水、疲労及び血中ビリルビン増加の発現率は、POOL コホートを構成する癌患者集団の原疾患を反映している。POOL コホートにおいて、Grade 4 の事象は 13 名（4.1%）に報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.5.1.1 参照）。2 名以上に発現した事象は、リパーゼ増加 3 名、疾患進行、低ナトリウム血症及び肝不全各 2 名であった。

Grade 5 の事象は、VISION コホート A では 13.8%、POOL コホートでは患者の 12.1%で報告された（2.1.2 項）。

表 15 MedDRA 器官別大分類に基づく Grade 3 以上の TEAE

Primary System organ Class	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one TEAE of NCI-CTCAE Grade ≥ 3	**66 (50.8)**	**168 (53.5)**
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (20.8)	65 (20.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	18 (13.8)	27 (8.6)
臨床検査	16 (12.3)	53 (16.9)
感染症および寄生虫症	12 (9.2)	26 (8.3)
代謝および栄養障害	8 (6.2)	37 (11.8)
胃腸障害	7 (5.4)	39 (12.4)
筋骨格系および結合組織障害	6 (4.6)	9 (2.9)
神経系障害	5 (3.8)	16 (5.1)
血液およびリンパ系障害	5 (3.8)	12 (3.8)
心臓障害	5 (3.8)	7 (2.2)
血管障害	4 (3.1)	6 (1.9)
傷害、中毒および処置合併症	4 (3.1)	4 (1.3)
精神障害	3 (2.3)	5 (1.6)
腎および尿路障害	3 (2.3)	5 (1.6)
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	4 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	4 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.8)	3 (1.0)
眼障害	1 (0.8)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	12 (3.8)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.1.
SAF=Safety analysis set; NCI CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 16　MedDRA 基本語に基づく 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）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 2% of Patients VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 2% of Patients POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one TEAE of NCI NTCAE Grade ≥ 3	**66 (50.8)**	**168 (53.5)**
末梢性浮腫	11 (8.5)	19 (6.1)
胸水	9 (6.9)	10 (3.2)
ALT 増加	6 (4.6)	12 (3.8)
全身健康状態悪化	6 (4.6)	8 (2.5)
貧血	5 (3.8)	8 (2.5)
肺炎	5 (3.8)	7 (2.2)
肺塞栓症	5 (3.8)	7 (2.2)
全身性浮腫	5 (3.8)	5 (1.6)
低アルブミン血症	4 (3.1)	8 (2.5)
アミラーゼ増加	4 (3.1)	7 (2.2)
疾患進行	3 (2.3)	19 (6.1)
AST 増加	3 (2.3)	14 (4.5)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	7 (2.2)
性器浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
低ナトリウム血症	2 (1.5)	14 (4.5)
腹痛	1 (0.8)	7 (2.2)
腹水	0	10 (3.2)
疲労	0	8 (2.5)
血中ビリルビン増加	0	8 (2.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.1.
SAF=Safety analysis set; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

2.1.1.2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない TEAE は、VISION 試験コホート A の患者の 84.6%で報告された。テポチニブとの因果関係が否定できない TEAE を SOC 別に集計したところ、主な TEAE は、「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」に分類された。SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」で報告された重度の TEAE は、原疾患の NSCLC に起因するものと考えられる。

POOL コホートの患者の 78.7%に治験薬との因果関係が否定できない TEAE が報告され、SOC 別に集計したところ、多くの TEAE は「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「胃腸障害」に分類された（表 17）、これらは比較的よく見られる TEAE とも同様であった。

末梢性浮腫は、治験薬との因果関係が否定できない TEAE として、VISION 試験コホート A において 53.8%、POOL コホートにおいて患者の 37.9%に認められ、いずれのコホートにおいても最も多く報告された事象である。次いで悪心、下痢及び血中クレアチニン増加が多く報告された（表 18）。

表 17　MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかのコホートで 10%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
	≥ 10% of Patients	
Primary System Organ Class	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one treatment-related TEAE	**110 (84.6)**	**247 (78.7)**
一般・全身障害および投与部位の状態	82 (63.1)	169 (53.8)
胃腸障害	52 (40.0)	120 (38.2)
臨床検査	42 (32.3)	89 (28.3)
皮膚および皮下組織障害	30 (23.1)	64 (20.4)
代謝および栄養障害	21 (16.2)	61 (19.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (13.1)	21 (6.7)
神経系障害	13 (10.0)	24 (7.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

表 18　MedDRA 基本語に基づく治験薬との因果関係が否定できない TEAE（いずれかのコホートで 5%以上の患者に発現した TEAE）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 5% of Patients VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF ≥ 5% of Patients POOL (N=314) n (%)
Patients with at least one treatment-related TEAE	**110 (84.6)**	**247 (78.7)**
末梢性浮腫	70 (53.8)	119 (37.9)
悪心	31 (23.8)	51 (16.2)
下痢	27 (20.8)	61 (19.4)
血中クレアチニン増加	18 (13.8)	31 (9.9)
低アルブミン血症	14 (10.8)	28 (8.9)
アミラーゼ増加	13 (10.0)	20 (6.4)
無力症	12 (9.2)	26 (8.3)
ALT 増加	11 (8.5)	20 (6.4)
AST 増加	10 (7.7)	18 (5.7)
食欲減退	10 (7.7)	33 (10.5)
リパーゼ増加	9 (6.9)	20 (6.4)
上腹部痛	7 (5.4)	9 (2.9)
疲労	7 (5.4)	38 (12.1)
嘔吐	5 (3.8)	18 (5.7)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.1
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.1.3　治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE は、VISION 試験コホート A では 25.4%、POOL コホートでは患者の 25.5%に認められた（表 19、表 20）。発現した SOC のパターンは、VISION 試験コホート A と POOL コホートで類似していた。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、患者の 5%以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の主な TEAE は、末梢性浮腫であり、その他はいずれも発現率が低く、原疾患と一致した。

治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE として報告された全身性浮腫、末梢性浮腫及び胸水は、VISION 試験コホート A で認められ、POOL コホートにおいて高頻度に報告された Grade 3 以上の TEAE にはリパーゼ増加が含まれた（表 20）。

表 19　MedDRA 器官別大分類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 qd - SAF ≥ 2% of Patients	
Primary System Organ Class	**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)**
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (10.8)	25 (8.0)
臨床検査	10 (7.7)	30 (9.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (3.8)	5 (1.6)
代謝および栄養障害	4 (3.1)	13 (4.1)
胃腸障害	2 (1.5)	11 (3.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1.
SAF=Safety analysis set; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 20　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 qd - SAF ≥ 2% of Patients	
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)
ALT 増加	4 (3.1)	7 (2.2)
全身性浮腫	4 (3.1)	4 (1.3)
AST 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: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1.
SAF=Safety analysis set; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

2.1.2 死亡

2.1.2.1 主な死因

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、VISION 試験コホート A の 41 名（31.5%）及び POOL コホートの 162 名（51.6%）が死亡した。VISION 試験は現在も実施中であるが、POOL コホートを対象とした他の試験は完了している。これらの完了した試験で報告された死亡は、POOL コホートの生存追跡調査結果として報告され、原因不明の死亡の割合が高くなっている。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける主な死因は、疾患進行又は治験薬との因果関係がない TEAE であった（表 21）。

死亡に至った TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE については、2.1.2.2 項に示す。

治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE により治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者は、VISION 試験コホート A で 1 名、POOL コホートで 3 名であった（2.1.2.3 項）。

疾患進行による死亡を除き、最終投与後 30 日までのすべての死亡症例の臨床経過は各試験総括報告書及び CTD 2.7.6、3.2 項を参照。

表 21 主な死因

Primary cause of death	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
All deaths	41 (31.5)	162 (51.6)
Disease Progression	29 (22.3)	118 (37.6)
Related TEAE	1 (0.8)	3 (1.0)
Unrelated TEAE	9 (6.9)	15 (4.8)
Other	0 (0.0)	1 (0.3)
Unknown	2 (1.5)	22 (7.0)
Missing	0 (0.0)	3 (1.0)
Deaths up to 30 days of last dose	17 (13.1)	50 (15.9)
Disease Progression	7 (5.4)	31 (9.9)
Related TEAE	1 (0.8)	3 (1.0)
Unrelated TEAE	8 (6.2)	12 (3.8)
Unknown	1 (0.8)	4 (1.3)
Deaths up to 60 days of first dose	6 (4.6)	26 (8.3)
Disease Progression	2 (1.5)	14 (4.5)
Related TEAE	1 (0.8)	2 (0.6)
Unrelated TEAE	3 (2.3)	7 (2.2)
Unknown	0 (0.0)	3 (1.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.18.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=treatment-emergent adverse event.

2.1.2.2 死亡に至った TEAE

VISION 試験コホート A では 13.8%、POOL コホートでは患者の 12.1%に死亡に至った TEAE が発現した（表 22）。VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、最も高頻度に報告された死亡に至った TEAE は、SOC として「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類される事象であり、最も高頻度に報告された PT は、疾患進行及び全身健康状態悪化であった（疾患進行以外の死亡例の死亡例の臨床経緯については、MS200095 0022 試験総括報告書 15.3.7 項及び CTD 2.7.6、3.2 項参照）。死亡に至った TEAE は、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」といった SOC と関連している頻度も高く、これは原疾患である NSCLC と一致している（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.1 参照）。

表 22 MedDRA 器官別大分類に基づく死亡に至った TEAE

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Primary System Organ Class	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Patients with at least one TEAE leading to death	**18 (13.8) [a]**	**38 (12.1)**
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.9)	18 (5.7)
感染症および寄生虫症	4 (3.1)	8 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.3)	5 (1.6)
心臓障害	1 (0.8)	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.8)	3 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (0.6)
神経系障害	0 (0.0)	2 (0.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.1
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
a: One additional patient had an AE leading to death (preferred term: 'Disease progression', primary system organ class: 'General disorders and administration site conditions', onset on [redacted] 20[redacted] . Due to contradictory information in 2 different eCRF pages (end of treatment date either on [redacted] 20[redacted] or [redacted] 20[redacted] , it is not possible to determine whether this event was treatment emergent or not. Within this document and CTD 5.3.5.3, the event was not considered as TEAE and thus it is not reported in the respective source and in-text tables.

表 23　MedDRA 基本語に基づく死亡に至った TEAE

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=260) n (%)
Patients with at least one TEAE leading to death	**18 (13.8)**	**38 (12.1)**
全身健康状態悪化	4 (3.1)	5 (1.6)
疾患進行	2 (1.5)	10 (3.2)
死亡	2 (1.5)	2 (0.6)
敗血症	1 (0.8)	3 (1.0)
呼吸困難	1 (0.8)	2 (0.6)
肺炎	1 (0.8)	2 (0.6)
突然死	1 (0.8)	1 (0.3)
急性呼吸不全	1 (0.8)	1 (0.3)
細菌感染	1 (0.8)	1 (0.3)
心不全	1 (0.8)	1 (0.3)
イレウス	1 (0.8)	1 (0.3)
誤嚥性肺炎	1 (0.8)	1 (0.3)
肺出血	1 (0.8)	1 (0.3)
気道感染	1 (0.8)	1 (0.3)
脊椎骨折	1 (0.8)	1 (0.3)
肝不全	0 (0.0)	2 (0.6)
昏睡	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (0.3)
低血糖昏睡	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸不全	0 (0.0)	1 (0.3)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.3)
全身性感染	0 (0.0)	1 (0.3)
上部消化管出血	0 (0.0)	1 (0.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.2.3　死亡に至った治験薬との因果関係が否定できない TEAE

DCO 時点で、POOL コホートの 3 名が治験薬との因果関係が否定できない TEAE により死亡した。この死亡した患者は、VISION 試験において 1 名、その他の試験において 2 名で、これらの症例について以下に記載する。

急性呼吸不全（MS200095-0022 試験 - VISION 試験）

- 7[redacted]歳男性。肺腺癌患者（治験組入れ時、病期 IV）。急性呼吸不全が発現した症例。テポチニブの投与開始から 21 日後、患者は呼吸窮迫をきたし、そのため翌日入院した。テポチニブは休薬された。CT スキャンにおいて、ベースラインと比較してびまん性肺胞障害（DAD）／急性呼吸窮迫症候群に符合する所見を示した。酸素及び複数の抗生物質による治療を受けたが、高用量ステロイドによる治療は行われなかった。患者の症状はさらに悪化し、ARF の事象発現から 13 日後に死亡した。
- 患者は白金製剤ベースの治療、頚部及び縦隔放射線療法による前治療を受けていた。患者にはステロイド治療を要する放射線性肺臓炎の既往があった。
- この事象は、薬剤性間質性肺疾患、広範なアレルギー反応、又は異型肺炎（ウイルス感染など）を含む様々な原因により発現した可能性がある。担当医及び企業は、本事象と治験薬との因果関係を「関連あるかもしれない」と評価した（2.1.5.1.1 項）。

上部消化管出血（EMR200095-004 試験）

- 4[redacted]歳男性。患者は直近の治験薬投与の 1 日後かつ治験薬初回投与の 88 日後に上部消化管出血をきたし、発症の翌日に死亡した。
- 患者には原疾患の HCC、また肝硬変、脾腫、慢性 B 型肝炎感染の病歴があった。
- これらの事象は、担当医により治験薬との因果関係が否定できないと評価された。申請者は、上部消化管出血との因果関係はないと判断した。原疾患である HCC、既存の肝硬変及び B 型肝炎が、本事象のその他の原因として考えられた。

低血糖昏睡（EMR200095-005 試験）

- 6[redacted] 歳女性。複数の合併症があり複数の併用薬による治療が行われていた患者。治験薬の初回投与から 27 日後、直近投与から 1 日後に低血糖昏睡が発現した。本事象の発現から 12 日後に死亡した。
- 患者の原疾患は HCC であり、インスリン依存性 1 型糖尿病、慢性腎不全、高血圧、慢性ウイルス性 C 型肝炎、及び肝硬変の病歴があった。
- 担当医は、低血糖昏睡を治験薬との因果関係が否定できないとし、その他の事象はいずれも因果関係なしと判断した。申請者は、低血糖昏睡及びその他の事象はいずれも因果関係なしと判断した。原疾患の進行、インスリン依存性 1 型糖尿病の合併症及び併用薬（3 種類のインスリン製剤とガバペンチンの併用）が低血糖昏睡のその他の原因として考えられた。

死亡に至った TEAE の一覧は、表 86、疾患進行を除く、テポチニブの最終投与から 30 日後までのすべての死亡症例の臨床経過は、各試験総括報告書及び CTD 2.7.6、3.2 項参照。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

VISION 試験コホート A の患者 46.2%に、POOL コホートの患者 43.6%に重篤な TEAE が 1 件以上発現した（表 24）。

VISION 試験コホート A において、10%以上の患者に認められた重篤な TEAE は、主に SOC の「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「感染症および寄生虫症」に分類された。

POOL コホートにおいて認められた重篤な TEAE は、主に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」並びに「感染症および寄生虫症」に分類された。

SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される TEAE は VISION 試験コホート A において高い発現率を、また SOC「胃腸障害」に分類される TEAE は POOL コホートにおいて高い発現率を示したが、その他の SOC では VISION 試験コホート A と POOL コホートの間で大きな差はなかった。この差異については、それぞれの対象の癌種（VISION 試験コホート A は NSCLC、POOL コホートは主に HCC）の差異に起因する可能性が考えられた。

表 24 MedDRA 器官別大分類に基づく重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE（いずれかのコホートで 3%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Primary System Organ Class	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Any serious TEAEs in ≥ 3% of Patients		
Patients with at least one serious TEAE	60 (46.2)	137 (43.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (18.5)	46 (14.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (16.2)	26 (8.3)
感染症および寄生虫症	14 (10.8)	27 (8.6)
神経系障害	7 (5.4)	18 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	7 (5.4)	10 (3.2)
傷害、中毒および処置合併症	6 (4.6)	6 (1.9)
胃腸障害	5 (3.8)	31 (9.9)
心臓障害	5 (3.8)	7 (2.2)
精神障害	4 (3.1)	6 (1.9)
Any Treatment-related serious TEAEs in ≥ 3% of Patients		
Patients with at least one treatment-related serious TEAE (all events listed below are treatment-related)	**15 (11.5)**	**30 (9.6)**
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (6.9)	14 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.1)	4 (1.3)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.1 and Table 12.6.15.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

VISION 試験コホート A で発現した主な重篤な TEAE は、胸水及び全身健康状態悪化であった（表 25）。胸水、全身健康状態悪化、背部痛、肺塞栓症及び無力症は、NSCLC 患者によく認められる一般的な有害事象である。

POOL コホートにおいて、5%以上の患者に認められた重篤な TEAE として疾患進行が記録された。腹水及び腹痛は、腹痛の 1 名を除いて POOL コホートでのみ発現が認められており、この発現は原疾患である HCC によって説明できる。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、VISION 試験コホート A で 11.5%、POOL コホートで患者の 9.6%に認められ、いずれかのコホートで、2%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE は、全身性浮腫（VISION 試験コホート A で 3.1%、POOL コホートでは 1.3%）及び末梢性浮腫（VISION 試験 コホート A で 2.3%、POOL コホートでは 2.2%）であった。

表 25　MedDRA 基本語に基づく重篤な TEAE 及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な 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 qd - SAF	
Preferred Term	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Any Serious TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least one serious TEAE	**60 (46.2)**	**137 (43.6)**
胸水	10 (7.7)	10 (3.2)
全身健康状態悪化	7 (5.4)	9 (2.9)
肺炎	5 (3.8)	7 (2.2)
全身性浮腫	5 (3.8)	5 (1.6)
呼吸困難	4 (3.1)	6 (1.9)
疾患進行	3 (2.3)	18 (5.7)
末梢性浮腫	3 (2.3)	8 (2.5)
無力症	3 (2.3)	3 (1.0)
背部痛	3 (2.3)	3 (1.0)
肺塞栓症	3 (2.3)	3 (1.0)
腹痛	1 (0.8)	7 (2.2)
腹水	0	10 (3.2)
Treatment-related Serious TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least one treatment-related serious TEAE	**15 (11.5)**	**30 (9.6)**
全身性浮腫	4 (3.1)	4 (1.3)
末梢性浮腫	3 (2.3)	7 (2.2)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.1 and Table 12.6.15.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.
Listings of serious TEAEs are provided in CTD 5.3.5.3 Listing 12.6.19.1.1.
Narratives of related Serious TEAEs are provided in CTD 2.7.6 Section3.2.

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

全般的に、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、テポチニブの投与中止に至った事象は、末梢性浮腫を除き、原疾患に伴う有害事象と同様であった。

注：TEAE による投与中止の理由が複数ある場合、担当医に主な中止の理由を選択するよう依頼した（表 11）。本項では、治験薬の投与中止に至ったすべての TEAE について、それらが主な中止理由であったか否かにかかわらず記載する。

治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 20.8%、POOL コホートで 21.3%であった（表 26）。

VISION 試験コホート A で最も発現率が高かった TEAE は、主に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「傷害、中毒および処置合併症」及び「生殖系および乳房障害」に分類された。SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」には、主に末梢性浮腫、疾患進行及び全身健康状態悪化の PT が含まれる。また、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「胃腸障害」には、各 1 名の患者で報告された多数の異なる PT が含まれる。

POOL コホートにおいて最も発現率が高かった SOC は、「一般・全身障害及び投与部位の状態」であり、主に末梢性浮腫、疾患進行及び疲労の PT が含まれる。次いで、腹水、腹痛、悪心及び上部消化管出血の PT が含まれる「胃腸障害」、AST 増加及び前立腺特異抗原増加の PT が含まれる「臨床検査」の発現率が高かった。

表 26 MedDRA 器官別大分類に基づく投与中止に至った TEAE

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Any TEAEs		
Patients with at least one TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	**27 (20.8)**	**67 (21.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (8.5)	26 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (4.6)	7 (2.2)
胃腸障害	3 (2.3)	14 (4.5)
傷害、中毒および処置合併症	3 (2.3)	3 (1.0)
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	3 (1.0).
感染症および寄生虫症	2 (1.5)	6 (1.9)
心臓障害	2 (1.5)	2 (0.6)
神経系障害	1 (0.8)	5 (1.6)
精神障害	1 (0.8)	2 (0.6)
血管障害	1 (0.8)	1 (0.3)
臨床検査	0 (0.0)	7 (2.2)
肝胆道系障害	0 (0.0)	3 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	2 (0.6)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.3)
Treatment-related TEAEs		
Patients with at least one related TEAEs leading to permanent treatment discontinuation	**11 (8.5)**	**25 (8.0)**
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (4.6)	14 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (3.1)	4 (1.3)
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	2 (0.6)
胃腸障害	1 (0.8)	4 (1.3)
臨床検査	0 (0.0)	3 (1.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.13.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートいずれにおいても、投与中止に至った TEAE で最も頻度が高かった事象は、末梢性浮腫であった（表 27）。VISON 試験コホート A では、次いで、性器浮腫 3 名（2.3%）及び脊椎骨折（転移性事象）2 名（2.3%）の発現率が高かった。POOL コホートにおいては、腹水 6 名（1.9%）、疾患進行 5 名（1.6%）及び疲労 4 名（1.3%）が末梢性浮腫に次ぐ高頻度の事象であった。

治験薬との因果関係が否定できない治験薬の投与中止に至った TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 8.5%、POOL コホートで 8.0%であり、VISION 試験コホート A と POOL コホートのいずれかで 1%以上に発現した有害事象は、末梢性浮腫と性器浮腫であった。

VISION 試験コホート A では、4 名が 5 件の呼吸器系の TEAE（急性呼吸不全、呼吸困難、間質性肺疾患、肺障害及び肺臓炎）により治験薬の投与を中止した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.13.1.1 参照）。

表 27　MedDRA 基本語に基づく投与中止に至った TEAE（いずれかのコホートで 1%以上の患者に発現した TEAE）

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Preferred Term	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Any TEAEs in ≥ 1% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE leading to permanent treatment discontinuation	**27 (20.8)**	**67 (21.3)**
末梢性浮腫	5 (3.8)	12 (3.8)
性器浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
疾患進行	2 (1.5)	5 (1.6)
全身健康状態悪化	2 (1.5)	3 (1.0)
脊椎骨折	2 (1.5)	2 (0.6)
疲労	0 (0.0)	4 (1.3)
腹水	0 (0.0)	6 (1.9)
Treatment-related TEAEs in ≥ 1% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE	**11 (8.5)**	**25 (8.0)**
末梢性浮腫	5 (3.8)	12 (3.8)
性器浮腫	2 (1.5)	2 (0.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.13.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.4.2　治験薬の休薬に至った TEAE

治験薬の休薬に至った TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 42.3%、POOL コホートで 34.4%であった（表 28）。VISION 試験コホート A において、休薬に至った TEAE は、主に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」並びに「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類された。

POOL コホートでは、休薬に至った TEAE は、主に SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」及び「胃腸障害」に分類された。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE による休薬についても、同様の傾向が認められた。

治験薬との因果関係が否定できない TEAE により休薬した患者の割合は、VISION 試験コホート A では 34.6%、POOL コホートでは 24.8%であった。

表 28　MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬の休薬に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE）

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Any TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE leading to temporary discontinuation	**55 (42.3)**	**108 (34.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	27 (20.8)	47 (15.0)
臨床検査	17 (13.1)	29 (9.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (8.5)	11 (3.5)
胃腸障害	10 (7.7)	26 (8.3)
感染症および寄生虫症	5 (3.8)	9 (2.9)
代謝および栄養障害	4 (3.1)	12 (3.8)
腎および尿路障害	4 (3.1)	6 (1.9)
神経系障害	4 (3.1)	6 (1.9)
生殖系および乳房障害	3 (2.3)	3 (1.0)
肝胆道系障害	0	7 (2.2)
Treatment-related TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 treatment-related TEAE leading to temporary discontinuation	**45 (34.6)**	**78 (24.8)**
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (17.7)	38 (12.1)
臨床検査	16 (12.3)	26 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (6.2)	8 (2.5)
胃腸障害	6 (4.6)	12 (3.8)
代謝および栄養障害	4 (3.1)	9 (2.9)
腎および尿路障害	3 (2.3)	5 (1.6)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.11.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

治験薬との因果関係が否定できない休薬に至った主な TEAE は、末梢性浮腫（VISION 試験コホート A では 14.6%、POOL コホートでは 8.9%）であり、次いで、血中クレアチニン増加及び ALT 増加であった（表 29）。

VISION 試験コホート A において、5%以上の患者で発現した治験薬の休薬に至ったその他の TEAE はなかった。VISION 試験コホート A と POOL コホートの間に発現傾向は同様であり、わずかに見られた差異は原疾患の差異によって説明できると考えられた。

表 29　MedDRA 基本語に基づく治験薬の休薬に至った TEAE（いずれかのコホートで2%以上の患者に発現した TEAE）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Any TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE leading to temporary discontinuation	**55 (42.3)**	**108 (34.4)**
末梢性浮腫	19 (14.6)	28 (8.9)
血中クレアチニン増加	6 (4.6)	10 (3.2)
ALT 増加	6 (4.6)	9 (2.9)
胸水	4 (3.1)	4 (1.3)
AST 増加	3 (2.3)	8 (2.5)
悪心	3 (2.3)	5 (1.6)
無力症	3 (2.3)	4 (1.3)
下痢	3 (2.3)	4 (1.3)
アミラーゼ増加	3 (2.3)	3 (1.0)
全身性浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
性器浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
腹水	0	7 (2.2)
Treatment-related TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 treatment-related TEAE leading to temporary discontinuation	**45 (34.6)**	**78 (24.8)**
末梢性浮腫	17 (13.1)	25 (8.0)
血中クレアチニン増加	6 (4.6)	10 (3.2)
ALT 増加	6 (4.6)	7 (2.2)
胸水	4 (3.1)	4 (1.3)
ASP 増加	3 (2.3)	7 (2.2)
悪心	3 (2.3)	5 (1.6)
無力症	3 (2.3)	4 (1.3)
下痢	3 (2.3)	4 (1.3)
全身性浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
性器浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.11.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.4.3 治験薬の減量に至った TEAE

治験薬の減量に至った TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 25.4%、POOL コホートで 18.2%であった（表 30）。いずれのコホートにおいても、治験薬の減量の原因として最も多かったのは、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」に分類される TEAE であった。

VISION 試験コホート A と POOL コホートにおいて、治験薬の減量に至った TEAE は主に末梢性浮腫、浮腫及び血中クレアチニン増加であり（表 31）、これらの TEAE はすべて、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。その他の治験薬との因果関係が否定できない治験薬の減量に至った TEAE はすべて 2 名以下であった。減量に至った TEAE は、VISION 試験コホート A と POOL コホートで同様であった。

表 30 MedDRA 器官別大分類に基づく治験薬の減量に至った 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 qd - SAF	
	≥ 2% of Patients	
Primary System Organ Class	VISION Cohort A (N=130) n (%)	POOL (N=314) n (%)
Any TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE that lead to dose reduction	**33 (25.4)**	**57 (18.2)**
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (15.4)	31 (9.9)
臨床検査	8 (6.2)	13 (4.1)
胃腸障害	3 (2.3)	8 (2.5)
代謝および栄養障害	3 (2.3)	7 (2.2)
Treatment-related TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE that lead to dose reduction	**32 (24.6)**	**53 (16.9)**
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (15.4)	30 (9.6)
臨床検査	6 (4.6)	9 (2.9)
胃腸障害	3 (2.3)	6 (1.9)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.9.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

表 31　MedDRA 基本語に基づく治験薬の減量に至った TEAE（いずれかのコホートで 2%以上の患者に発現した TEAE）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd - SAF In ≥ 2% of Patients VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF In ≥ 2% of Patients POOL (N=314) n (%)
Any TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE that lead to dose reduction	**33 (25.4)**	**57 (18.2)**
末梢性浮腫	17 (13.1)	25 (8.0)
血中クレアチニン増加	3 (2.3)	5 (1.6)
浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)
Treatment-Related TEAEs in ≥ 2% of Patients		
Patients with at least 1 TEAE that lead to dose reduction	**32 (24.6)**	**53 (16.9)**
末梢性浮腫	17 (13.1)	25 (8.0)
血中クレアチニン増加	3 (2.3)	5 (1.6)
浮腫	3 (2.3)	3 (1.0)

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.1 and CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.9.1.1.
SAF=Safety analysis set; TEAE=Treatment Emergent Adverse Event.

2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1　特定されたリスク – 副作用

以降の解析に使用するデータ検索方法、特定されたリスク及び潜在的リスク、並びに臨床的に重要な有害事象のさらなる特性評価については 1.1.5 項に示す。

2.1.5.1.1　間質性肺疾患（ILD）

ILD をテポチニブの重要な特定されたリスクとした。

ILD は、一部の MET 阻害薬を含む数種の TKI においても報告されている（Skeoch, 2018, 1.1.1 項）。HGF は、MET 受容体と結合することにより、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性リモデリングを抑制することが提唱されている（Panganiban, 2011）。この作用には筋線維芽細胞の調節が関与すると考えられている。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。

テポチニブの ILD に関連する事象を特定するために、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日を DCO とし、テポチニブの開発プログラム全体（表 1）を対象とした広範な検索を実施した。本 DCO は、可能な限り長い期間で、クリーニングされてないデータで、かつ、登録された全ての患者を対象にして、ILD に関連する事象を検討するために、意図的に設定した。臨床試験のデータベースと安全性データベース ([redacted]) においてそれぞれデータを検索した。検索方法については、1.1.5 項に記載した（表 2）。本解析にお

いて、合計 27 名の患者が抽出された。なお、日本人患者は、VISION 試験コホート A から 4 名が抽出された（5.3.9.1.1 項）。

POOL コホートについても、クリーニングしたデータを用いて、同様の基準で検索したところ、19 名の患者が抽出され、そのうち 2 名は最初の広範な検索の結果に含まれなかった。さらに、患者について、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られたベースライン時及び ILD に関連する事象発現時の放射線画像診断結果を医学的レビューの根拠に加えた。

全体として、テポチニブ開発プログラム全体で、検索基準に適合した症例が 29 名同定され、詳細な医学的レビューにより、16 名の患者においては ILD 又は ILD 様事象と一致しない有害事象と判断し、この 16 名については本項でさらなる検討はしなかった（9.1 項、表 81）。

残りの 13 名のうち、VISION 試験コホート A の 5 名では、ILD に関連する事象の診断画像所見を示していない、または臨床経過が合致しない事象であった。1 名は高解像度 CT（HRCT）で肺炎の症状を示し、1 名は「軽度の炎症性肺疾患」が認められ、テポチニブの投与を継続したが 1 日で改善し、特定の治療は行わなかった。1 名は「感染に起因する可能性が高い浸潤」が認められたが抗生物質で回復した。1 名は肺臓炎の治療としてスピロノラクトンの投与後に回復し、1 名はテポチニブの投与継続中に抗生物質の投与により回復した。これら 5 名についても本項ではこれ以上検討しなかった（9.1 項、表 82）。残り 8 名の内訳は、6 名はテポチニブ単剤療法、2 名は併用療法の患者であり、その検討結果を以下に示した（9.1 項、表 83）。

テポチニブ 500 mg 1 日 1 回の単剤療法下において ILD 又は ILD 様事象と考えられる TEAE が発現した患者は、VISION 試験コホート A では 5 名、POOL コホートでは、EMR200095-001 試験の ILD と診断された 1 名であった（表 32）。放射線画像診断による所見は、VISION 試験コホート A の 5 名中 4 名で得られたが、EMR200095-001 試験（POOL コホート）の患者では得られなかった。

テポチニブとゲフィチニブの併用投与下において ILD 又は ILD 様事象と考えられる TEAE が発現した患者は、EMR200095-006 試験で 2 名であった（表 32）。2 名の患者のうち 1 名は、放射線画像診断により ILD が確定した。なお、ILD はゲフィチニブのよく知られた副作用である（Gefitinib Summary of Product Characteristics EU, 2019 参照）。

上述の 8 名の ILD の徴候を示す症例報告の要約については、表 83 に示した（詳細は、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1 参照）。包括的解析で ILD に関連する事象として検出したが、ILD を示唆しない症例を表 81 に、ILD の徴候を示したが臨床経過や画像診断結果が合致しない症例報告の要約については表 82 に示す。上述の 8 名の ILD 又は ILD 様事象に該当した TEAE は表 33 に示した。

表 32 テポチニブ開発プログラム全体で間質性肺疾患に関連する事象を発現した患者

	Tepotinib 500 mg qd Monotherapy - SAF						
	VISION Cohort A	VISION Cohort A Japanese Subgroup	VISION Cohort B	POOL	POOL without VISION Cohort A	Tepotinib Other Dose Strengths / Combination	Total
Broad Search Result	14	4	1	19	4	10 [a]	29
Not indicative of ILD	4	1	1	8	3 [b]	8	16
Clinical course inconsistent with ILD	5	1	0	5	0	0	5
Consistent with ILD	**5**	**2**	**0**	**6**	**1** [c]	**2** [d]	**8**
Radiologically confirmed ILD [e]	**4**	**1**	**0**	**4**	**0**	**1**	**5**

Manually adapted from CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1
SAF=safety analysis set.
a: Patients treated with other dose strengths or tepotinib combination / event onset ≥ 30 days after the last dose of tepotinib/ no tepotinib.
b: Patients from Study EMR200095-001 and EMR200095-005.
c: Patient from Study EMR200095-001.
d: Patients under tepotinib 500 mg in combination with gefitinib 250 mg once daily from Study EMR200095-006.
e: Scan report reviewed.

表 33 間質性肺疾患に関連する事象と一致する TEAE

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd Monotherapy - SAF			Tepotinib 500 mg qd in combination with Gefitinib 250 mg once daily
	VISION Cohort A (N=130) [a] n	VISION Cohort A + Cohort B (N=145) a n	EMR200095-001 (N=42) n	EMR200095-006 (N=64) n
Patients with TEAE consistent with ILD or ILD-like events	**5**	**5**	**1**	**2**
急性呼吸不全	1	1	0	0
間質性肺疾患	2	2	0	1
肺臓炎	2	2	0	0
異型肺炎	0	0	0	1
放射線肺臓炎	0	0	1	0

Manually adapted from CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1.; CSR EMR200095-006
ILD=Interstitial lung disease; SAF=Safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse events
a: VISION Cohort A: N=130; Cohort B: N=15 at data cut-off [redacted] 20[redacted].
There is 1 patient in Cohort B who had a TEAE ILD but being not indicative of ILD or ILD like events (see 表 32).

一般に、ILD と治験薬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悪性腫瘍療法による ILD の可能性等）など、間質性肺疾患の潜在的寄与因子
- 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

NSCLC 及び高齢は ILD の既知のリスク因子である。その他のリスク因子には、ILD の病歴、肺への放射線治療歴、喫煙及びタキサン系薬剤又は免疫チェックポイント阻害薬などの抗悪性腫瘍療法歴である。

MS200095-0022（VISION コホート A＋B）

VISION 試験コホート A（130 名）＋B（15 名）において、5 名が ILD 又は ILD 様事象と合致し（表 34）、いずれの患者もコホート A に登録されていた（表 32）。Grade 3 以上の ILD は 1 名［[redacted]］に認められ、転帰は ILD 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のためによる死亡であった。死亡症例の臨床経過は 2.1.2.3 項に示した。

重篤な ILD 又は ILD 関連事事象が発現した症例は 3 名であり、上述の死亡症例 1 名［[redacted]］の他、重篤な ILD を発現した 1 名［[redacted]］及び肺臓炎を発現した 1 名［[redacted]］はいずれも入院した。

発現までの期間（TTO）は、テポチニブの初回投与後 3 週～4.5 ヵ月であった（9.1 項）。テポチニブ投与開始から 2 ヵ月以内に ILD が発現した患者は 5 名中 3 名であり、このうち急性呼吸不全の転帰は死亡（発現までの日数：21 日）であった。5 名の投与期間は 21～336 日であった（9.1 項）。

VISION 試験コホート A＋B の ILD 又は ILD 様事象を発現した 5 名全例が、リスク因子のうち少なくとも 1 つを有していた（9.1 項）。患者はすべて 60 歳以上であり、3 名は男性であり、そのうち 1 名［[redacted]］は、死亡に至った急性呼吸不全であり、VISION 試験に参加前にステロイド投与で消失した放射線肺臓炎の既往があった。患者 2 名は過去に全身療法歴がありもカルボプラチン／パクリタキセル［[redacted]］及びペムブロリズマブの投与歴があった［[redacted]］。2 名が元喫煙者であり［[redacted]］、残りの 3 名は非喫煙者であった［[redacted]］。

3 名が ILD 又は ILD 様事象のために投与を中止した。

- そのうち 2 名は本事象の治療のためステロイドの投与を受けた。1 例目の患者［[redacted]］は、約 12 日間ステロイド治療を受けていた。ステロイド中止後、本事象は Grade 2 から Grade 3 に悪化した。本症例は肺臓炎が発現する前に、胸水の症状が数回認められた。もう 1 名［[redacted]］の転帰は未回復である。
- 3 例目の患者［[redacted]］は、ステロイド治療を受けず、テポチニブ投与中止から 13 日後に急性呼吸不全のため死亡した。

2 名が ILD 又は ILD 様事象のためにテポチニブ投与を休薬した。

- 患者［　　］は、ステロイド投与により軽度改善がみられ、治験薬を数回再投与した。テポチニブ初回投与から 166 日目、肺線維症のため入院（Krebs von den Lungen-6（KL-6）上昇）、休薬後治験薬投与を再開し、約 1 ヵ月後に治験薬の最終投与が行われた。ILD の治療に使用されていたステロイドは減量された。
- 患者［　　］は、ステロイドを投与することなく改善した。その後、患者はステロイド剤投与下でテポチニブの再投与を受けた。テポチニブを減量したが、本事象はステロイド投与中に再発した。患者はさらに 160 日間治験を継続し、その間、改善、悪化がみられ、テポチニブの休薬、ステロイドの用量変更が行われた。患者は疾患進行のため死亡したが、死亡時にも本事象は継続していた。ニューモシスチス肺炎に対する抗生物質も投与されていた。

一部の症例では関連する臨床的及び放射線画像情報が不足しているため、テポチニブに関連すると考えられる ILD の発現率を正確に推定することは困難である。また、報告された事象が、国によっては異なる形（肺炎と肺臓炎など）で解釈されることもある。

CT スキャン、及び用量変更／中止後の事象の経過に基づき、日本人症例 2 名を含む 5 症例がテポチニブによって誘発された ILD の可能性があると考えられ、その推定発現率は、DCO（20　年　月　日）時点で、コホート A で 3.8%（130 名中 5 名）、コホート A＋B で 3.4%（145 名中 5 名）であった。また、CT スキャンによる ILD に関連する事象が特定された患者のみを対象とした場合の発現率は、コホート A で 3.0%（130 名中 4 名）、コホート A＋B で 2.8%（145 名中 4 名）であった。

EMR200095-001 試験

5　歳女性［　　］。患者は、原疾患である NSCLC に対してテポチニブ 500 mg/日の投与を受けた。テポチニブ投与開始の 6 日後に Grade 1 の非重篤な放射線性肺臓炎が報告された。患者は放射線療法及び化学療法（ペメトレキセド／カルボプラチン／エルロチニブ）による治療歴があった。元喫煙者で、ILD 又は ILD 様事象の病歴はなかった。本事象に対してステロイドによる治療が行われ、テポチニブは休薬した。疾患進行による死亡時も本事象は継続していた。

EMR200095-006 試験

EMR200095-006 試験において、テポチニブをゲフィチニブと併用投与した。ILD はゲフィチニブのよく知られた副作用である（ゲフィチニブ PI EU）。

- 6　歳男性患者［　　］。テポチニブ投与開始から 33 日目に Grade 3 の重篤（入院）な TEAE である異型肺炎が発現した。ゲフィチニブによる治療歴があり、喫煙歴があり、　　及び COPD の併発が報告された。担当医と放射線科医の評価によると、得られたスキャンは、ILD を特定するものではなかった。両治験薬の投与は中止され、中止から 2 週後、本事象は悪化した。患者は抗生剤及びステロイド療法を受けた。
- 7　歳女性患者［　　］。テポチニブ投与開始から 39 日目に Grade 1 の非重篤な ILD が発現した。喫煙歴はなかった。過去にゲフィチニブ投与を受けたことがあり、ILD の事象は報告されなかった。胸部への放射線治療歴はなかった。本事象によりテポチニブの投与の投与中止はなく、ステロイド投与にて回復した。

表 34 間質性肺疾患に関連する事象の概要

	Tepotinib 500 mg qd Monotherapy – SAF			Tepotinib 500 mg qd with Gefitinib 250 mg qd
	VISION Cohort A (N=130) n	VISION Cohort A + Cohort B (N=145) n	Study EMR200095-001 (N=42)	Study EMR200095-006 (N=64)
Event	Indicative of ILD			
All	5 [a]	5 [a]	1	2
Related	5 [a]	5 [a]	0	1
NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 [b]	1 [b]	0	1
Serious TEAEs	3 [c]	3 [c]	0	1
Serious TEAE with a fatal outcome	1 [b]	1 [b]	0	0
Related serious TEAE with a fatal outcome	1 [b]	1 [b]	0	0
Resolved	0	0	0	1
Ongoing	4 [d]	4 [d]	0	1
Temporary discontinuation of study therapy	2 [e]	2 [e]	0	1
Permanent discontinuation of study therapy	3 [f]	3 [f]	1	0

Sources: CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.23.3.2.1, CSR EMR200095-006
ILD=Interstitial lung disease; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; TEAE=Treatment emergent adverse event.
SAF=safety analysis set; TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3.
a: Patients: [redacted]
b: Patients: [redacted]
c: Patients: [redacted]
d: Patient: [redacted]
e: Patients: [redacted]
f: Patients: [redacted]
g: Patients: [redacted]

2.1.5.1.2 浮腫

VISION 試験コホート A と POOL コホートにおいて、末梢性浮腫は最も高頻度に報告された浮腫に関連する事象であった（表 35）。まれに顔面浮腫及び性器浮腫が報告された。浮腫に関連する事象の多くは低 Grade（Grade 1～2）であり、重度（Grade 4 以上はいなかった）の事象は 10%未満であった。浮腫に関連する事象の多くは非重篤であり、VISION 試験コホート A 3 名（2.3%）が重篤であった。

テポチニブの投与を受けた患者で浮腫が発現する機序は明らかではない。実際、複数の対象疾患において複数の MET 阻害薬で浮腫が報告されている（1.1.1 項）。さらに、in vitro データに基づくと MET は血管及びリンパ内皮組織において発現しており、これが MET 阻害による浮腫の発現と関連する可能性がある。また、HGF は血管内皮細胞において VEGF やその受容体などの血管新生メディエータ

の発現を増加させ、両リガンドが相乗的に作用することも報告されている（Hack, 2014 ; Shojaei, 2010 ; You, 2008）。その他の開発中の選択的 MET 阻害薬でも浮腫の事象が報告されており（1.1.1 項）、したがって、浮腫の発現は MET 経路を阻害する薬剤のクラス効果である可能性がある。
浮腫に関連する事象は、テポチニブの全試験で高頻度に報告され、事前に定義した医学的概念に基づいて、全ての関連する MedDRA PT による広範な検索を行った（詳細は、1.1.5 項に記載）。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートのデータに基づき、曝露量－安全性解析を実施した。テポチニブの曝露量が増加に伴い末梢性浮腫のリスクがわずかに上昇した（CTD 2.7.2、3.4 項参照）。

VISION 試験コホート A では、浮腫を有する患者の約半数（42 名、49.4%）が利尿薬の投与を受けたが、浮腫に対する治療として使用されたかは必ずしも記録されなかった。利尿薬としてはフロセミドが最も高頻度に使用された（40 名、47.1%、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.1.2.1 参照）。

VISION 試験コホート A では、浮腫が認められた 17 名（13.1%）で完全に回復した。浮腫に関連する事象の報告件数（85 名 161 件）、また浮腫に関連する事象が継続中の患者の割合が高い（68 名、52.3%）ことから、多くの患者で 1 回以上の浮腫を経験していることが考えられた。浮腫の約 1/4（161 件中 38 件）は投与期間中に回復した。一部の患者では浮腫が長期間継続したが、重要なこととして、浮腫により治験薬の投与中止に至ることはまれであった（6 名、4.6%）。これに対して、浮腫による休薬（22 名、16.9%）及び減量（19 名、14.6%）は比較的頻度が高く、これは浮腫が全般的に管理可能であることを示している（表 35、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.8.1.1 参照）。

浮腫が報告された 85 名中 80 名（94.1%）では、Grade 1 以上のアルブミン低値も報告された。浮腫が報告されなかった 45 名中 30 名（66.7%）でも Grade 1 以上のアルブミン低値が報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.5.5.1）。これらのデータは、浮腫が低アルブミン血症と関連性は少ないことを示している。

POOL コホートにおいて、回復した事象の割合は VISION 試験コホート A と同様であったが（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.8.1.1、テポチニブ 500 mg Monotherapy-SAF 参照）、回復までの期間は短いと考えられた。この理由は明らかではないが、POOL コホートにおける異なる原疾患と関連している可能性がある。

表 35　浮腫に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
浮腫関連事象	85 (65.4)	[56.5; 73.5]	183 (58.3)	[52.6; 63.8]
末梢性浮腫	77 (59.2)	[50.3; 67.8]	163 (51.9)	[46.2; 57.6]
浮腫	7 (5.4)	[2.2; 10.8]	15 (4.8)	[2.7; 7.8]
性器浮腫	5 (3.8)	[1.3; 8.7]	5 (1.6)	[0.5; 3.7]
顔面浮腫	3 (2.3)	NA	5 (1.6)	[0.5; 3.7]
眼窩周囲浮腫	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA
限局性浮腫	0 (0.0)	NA	6 (1.9)	[0.7; 4.1]
末梢腫脹	0 (0.0)	NA	1 (0.3)	NA
陰嚢浮腫	0 (0.0)	NA	1 (0.3)	NA
NCI CTCAE Grade 3 [a]				
浮腫関連事象	11 (8.5)	[4.3; 14.6]	19 (6.1)	[3.7; 9.3]
末梢性浮腫	11 (8.5)	[4.3; 14.6]	19 (6.1)	[3.7; 9.3]
性器浮腫	3 (2.3)	NA	3 (1.0)	NA
限局性浮腫	0	NA	1 (0.3)	NA
Dose Modification (Any NCI CTCAE Grade)				
Permanent Discontinuation caused by TEAE	6 (4.6)	NA	13 (4.1)	NA
Dose Modification caused by TEAE				
Temporary Discontinuation	22 (16.9)	NA	32 (10.2)	NA
Dose Reduction	19 (14.6)	NA	27 (8.6)	NA
Time to Resolution (days)				
n Events	161	NA	292	NA
Median	427.0	NA	254.0	NA
Min; Max	1; 786+	NA	1; 786+	NA
Outcome				
All events resolved	17 (13.1)	NA	43 (13.7)	NA
Any event ongoing	68 (52.3)	NA	140 (44.6)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1, Table 12.6.23.2.5.1, Table 12.6.24.2.8.1.1
CI=confidence interval; NA=not applicable; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=safety analyses set; + = indicates censored event
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.

a: Grade 3 is highest in NCI CTCAE for events of edema. In VISION, the severe, Grade 3 edema events tend to occur later than the non-severe ones, suggestive of a potential worsening with time and exposure (median time to onset of any grade and Grade 3 edema was 6.29 weeks and 16.43 weeks, respectively; refer to CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.19.1.1 and 12.6.23.4.20.1.1, Figure 12.6.23.4.19.3.1 and Figure 12.6.23.4.20.3.1).
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.1.3 クレアチニン増加

VISION 試験コホート A では、クレアチニン増加に関連する事象が高頻度（31 名、23.8%）に報告されたが、いずれも軽度または中等度であった（表 36）。

In vitro 薬理試験（CTD 2.7.2、3.2.3.3 項参照）から、テポチニブは、クレアチニンを基質とする OCT2 及び MATE1 トランスポーター蛋白質の阻害剤であることが示された。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に関与し、また MATE1 トランスポーターは、クレアチニンの尿中への管腔側排出に関与する（Mathialagan, 2017）。OCT2（Arakawa, 2017）及び MATE1 トランスポーター（Omote, 2018; Hong Shen, 2018）の阻害による血清クレアチニン濃度の上昇が、いくつかの薬剤（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、スニチニブ等）で示されている。

クレアチニン増加に関連する事象については、事前に定義した医学的概念に基づいた関連する PT を設定し、広範な検索を行った（詳細は、1.1.5 項に記載）。

VISION 試験においては、ベースライン時に Grade 1（ULN の最大 1.5 倍まで）のクレアチニン増加が認められた患者の登録は許容されていた。

クレアチニン増加は TEAE として報告されることが多く、曝露期間で補正した発現率（EAIR）に示されたとおり VISION 試験コホート A 及び POOL 間で一貫していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.2.1 参照）。VISION 試験コホート A では、すべての事象が低グレード（Grade 1 又は 2）で非重篤であった。クレアチニン増加により投与中止に至ることはなく、休薬（6 名、4.6%）又は減量（3 名、2.3%）を必要とすることもまれであった（表 36）。クレアチニン増加の傾向は POOL コホートでも類似しており、クレアチニン増加は臨床検査値異常として高頻度に認められた（3.2.2 項）。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 3.14 週であった。Grade を問わない新たなクレアチニン増加は初回投与約 1 年後ではほぼみられなくなった（CTD 5.3.5.3 Table 12.6.23.4.13.1.1 及び Figure 12.6.23.4.13.3.1 参照）。クレアチニン増加から回復するまでの時間の中央値は 73 日であった。クレアチニン増加が認められた 31 名のうち 13 名（41.9%）で本事象は完全に消失した。Grade 3 のクレアチニン増加と BUN 増加が報告されたのは 1 名だけであった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.5.3.1 参照）。

全体として、POOL コホートでも VISION 試験コホート A のデータと同様であった。回復までの期間の中央値は 83 日であり、54 名中 22 名（40.7%）が回復した。より高用量のテポチニブ投与を受けた患者におけるクレアチニン増加のパターンは、500 mg 投与時に認められたパターンと類似していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.5.1.1、Table 12.6.24.2.5.1.2 参照）。

表 36　クレアチニン増加に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
クレアチニン増加関連事象	31 (23.8)	[16.8; 32.1]	54 (17.2)	[13.2; 21.8]
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	[16.8; 32.1]	52 (16.6)	[12.6; 21.1]
高クレアチニン血症	0	NA	2 (0.6)	NA
NCI CTCAE Grade 3				
クレアチニン増加関連事象	0	NA	3 (1.0)	NA
血中クレアチニン増加	0	NA	2 (0.6)	NA
高クレアチニン血症	0	NA	1 (0.3)	NA
Dose Modification (Any NCI CTCAE Grade)				
Permanent Discontinuation caused by TEAE	0	NA	1 (0.3)	NA
Dose Modification caused by TEAE				
Temporary Discontinuation	6 (4.6)	NA	11 (3.5)	NA
Dose Reduction	3 (2.3)	NA	7 (2.2)	NA
Time to Resolution (days)				
Events	51	NA	75	NA
Median	73	NA	83	NA
Min; Max	3; 745+	NA	3; 745+	NA
Outcome				
All events resolved	13 (10.0)	NA	22 (7.0)	NA
Any event ongoing	18 (13.8)	NA	32 (10.2)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1; Table 12.6.24.2.5.1.1.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
CI=Confidence interval; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety analyses set; +=indicates censored event.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.1.4　低アルブミン血症

低アルブミン血症に関連する事象については、事前に定義した医学的概念に基づいた関連する PT を設定し、広範な検索を行った（詳細は、1.1.5 項に記載）。

VISION 試験コホート A では、低アルブミン血症に関連する事象が高頻度（25 名、19.2%）に報告され、主に、非重篤で、軽度又は中等度（Grade 1～2）であった。Grade 3 の低アルブミン血症が 5 名（3.8%）に報告され、Grade 4 以上の低アルブミン血症に関連する事象は報告されなかった（CTD

5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.1 参照）。1 名（0.8%）に低アルブミン血症の重篤な TEAE が報告されたが、浮腫の重篤な TEAE は伴わなかった。

低アルブミン血症の発現までの期間の中央値は、Grade を問わない事象では 9.14 週、Grade 3 以上の事象では 13.14 週であった（表 37、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.17.1.1、12.6.23.4.18.1.1）。Grade を問わない低アルブミン血症の初回エピソードの累積発現率は初回投与後約 48 週後に安定した（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.6.23.4.17.3.1 参照）。

VISION 試験コホート A で、低アルブミン血症が発現した 25 名中 7 名（28.0%）は回復し、報告された 28 件中 7 件の事象は投与期間中に回復した。低アルブミン血症は持続性と思われたが、投与中止には至らなかった。減量又は休薬の頻度は低かった（各 2 名、1.5%）。

VISION 試験コホート A において、アルブミン減少が認められた 110 名中 80 名（72.7%）に浮腫も認められた。なお、患者の 38.5%ではベースライン時において既に Grade 1～3 のアルブミン減少が認められていた。Grade 2 のアルブミン低値を示した患者 71 名のうち浮腫が報告された患者は 54 名（76.1%）であった。また、Grade 1 のアルブミン低値が認められた患者 30 名のうち浮腫が報告された患者は 20 名（66.7%）であり、アルブミン低値を示した患者に占める浮腫が報告された患者の割合は Grade 2 のアルブミン低値を示した患者のほうが数値的に高かった。Grade 3 の低アルブミン値がまれに報告された（9 名、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.5.4.1 参照）。これらのデータは、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あることを示している。浮腫は低アルブミン血症のない 4 名（3.1%）にも報告されたものの、ベースライン時及び投与期間中に低アルブミン血症が認められた患者の割合が高かったため、低アルブミン血症が浮腫の要因となる可能性は否定できない（CTD 5.3.5.3 ISS、Table 12.6.23.5.4.1 及び 12.7.4.1.1 参照）。

VISION 試験では蛋白尿は認められなかった。しかしながら、蛋白尿に関する体系的なデータ収集は、スクリーニング時、第 1 サイクル Day 1 時、投与終了時及び安全性追跡調査来院時と限定的であり、根拠が十分ではない。したがって、低アルブミン血症と腎機能との潜在的な関連性に関して確定的な結論を導くことはできない。

患者の 85%において、アルブミン低値は、臨床検査値異常（Grade を問わない）として記録された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.1.1 参照）。

POOL コホートにおいて、低アルブミン血症の関連の事象の傾向は、VISION 試験コホート A で認められたものと類似していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.7.1.1 参照）。テポチニブ投与に伴う低アルブミン血症が発現する機序は不明である。

詳細については、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.1.1.1 参照。

表 37　低アルブミン血症に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
低アルブミン血症関連事象	25 (19.2)	[12.8;27.1]	65 (20.7)	[16.4;25.6]
低アルブミン血症	23 (17.7)	[11.6;25.4]	61 (19.4)	[15.2;24.2]
血中アルブミン減少	2 (1.5)	NA	4 (1.3)	[0.3;3.2]
NCI CTCAE Grade ≥3				
低アルブミン血症関連事象	5 (3.8)	[1.3;8.7]	9 (2.9)	[1.3;5.4]
低アルブミン血症	4 (3.1)	[0.8;7.7]	8 (2.5)	[1.1;5.0]
血中アルブミン減少	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
Dose Modification (Any NCI CTCAE Grade)				
Permanent Discontinuation caused by TEAE	0	NA	0	NA
Dose Modification caused by TEAE				
Temporary Discontinuation	2 (1.5)	NA	3 (1.0)	NA
Dose Reduction	2 (1.5)	NA	2 (0.6)	NA
Time to Resolution (days)				
n Events	28	NA	75	NA
Median	233.0	NA	233.0	NA
Min;Max	3+; 526+	NA	3+; 526+	NA
Outcome				
All events resolved	7 (5.4)	NA	16 (5.1)	NA
Any event ongoing	18 (13.8)	NA	49 (15.6)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1, Table 12.6.24.2.7.1.1.
CI=confidence interval; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=not applicable; NA=not available; SAF=safety analyses set. +=indicates censored event
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.1.5　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、治験実施計画書で特に注目すべき有害事象（AESI）としてあらかじめ定義し、有害事象として報告することとした。

アミラーゼ又はリパーゼ増加に関連するすべての PT に基づく検索方法は 1.1.5 項に記載した。

VISION 試験コホート A において、膵酵素増加（アミラーゼ増加及びリパーゼ増加、表 38）は患者 19 名に認められ、最も多く報告された PT は、アミラーゼ増加 15 名（11.5%）であった。全体として、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は無症候性であり、重度である頻度は高くなかった。Grade 3

が最も高い Grade であり、5 名（3.8%）に報告されたが、すべての事象は非重篤であった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加により投与中止又は減量に至ることはなく、膵炎の報告もなかった。

発現までの期間の中央値は、全 Grade の場合、アミラーゼ増加が 6.93 週、リパーゼ増加が 13.57 週であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.3.1.1、Table 12.6.23.4.1.1.1 参照）。Grade 3 の場合は、アミラーゼ増加が 16.93 週、リパーゼ増加が 26.50 週であり、全 Grade と比べた場合、Grade 3 での発現までの期間の中央値の方が長かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.1.1、Table 12.6.23.4.2.1.1 参照）。

Grade を問わない新たなアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現は初回投与後約 70 週ではほぼみられなくなった（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.6.23.4.5.3.1 参照）。

VISION 試験コホート A では、アミラーゼ又はリパーゼ増加の TEAE は、報告された患者の約半数（8 名、6.2%）で消失し、42 件のうち 25 件は投与期間中に回復した。アミラーゼ又はリパーゼ増加の消失までの期間の中央値は 44.0 日であった。3 名（2.3%）がテポチニブの投与を休薬し、アミラーゼ又はリパーゼ増加による減量又は投与中止はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.1.1.1 参照）。

アミラーゼ増加及びリパーゼ増加は、臨床検査値異常（Grade を問わない）として記録された（3.2.3 項、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.2.1 参照）。

POOL コホートにおいて認められた膵酵素増加の傾向は、VISION 試験コホート A の所見と概ね同様であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.1.1.1、3.2.3 項参照）。

血清中アミラーゼ及びリパーゼについても曝露量－安全性解析を実施した。グラフによる分析では、テポチニブ曝露量と血清中アミラーゼ値又はリパーゼ値との間に明らかな相関性は示唆されなかった（CTD 2.7.2、3.4.3.2 項、CTD 2.7.2、3.4.3.3 項参照）。酵素活性上昇は、大部分が臨床的な関連があるとは判断されず、膵炎の徴候は認められなかった。

表 38　　アミラーゼ増加及びリパーゼ増加に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
アミラーゼ増加及びリパーゼ増加関連事象	19 (14.6)	[9.0; 21.9]	39 (12.4)	[9.0; 16.6]
アミラーゼ増加	15 (11.5)	[6.6; 18.3]	23 (7.3)	[4.7; 10.8]
リパーゼ増加	10 (7.7)	[3.8; 13.7]	25 (8.0)	[5.2; 11.5]
高アミラーゼ血症	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
高リパーゼ血症	0	NA	1 (0.3)	NA
NCI CTCAE Grade 3				
アミラーゼ増加及びリパーゼ増加関連事象	5 (3.8)	[1.3;8.7]	20 (6.4)	[3.9;9.7]
アミラーゼ増加	4 (3.1)	[0.8;7.7]	7 (2.2)	[0.9;4.5]
リパーゼ増加	2 (1.5)	NA	14 (4.5)	[2.5;7.4]
Dose Discontinuation and Reduction caused by Amylase/Lipase of any NCI CTCAE Grade				

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
Permanent Discontinuation caused by TEAE	0	NA	0	NA
Dose Modification caused by TEAE				
Temporary Discontinuation	3 (2.3)	NA	3 (1.0)	
Dose Reduction	0	NA	0	NA
Time to Resolution (days)				
n Events	42	NA	71	NA
Median	44.0	NA	43.0	NA
Min; Max	3+; 957+	NA	3; 957+	NA
Outcome				
All events resolved	8 (6.2)	NA	24 (7.6)	NA
Any event ongoing	11 (8.5)	NA	15 (4.8)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1, Table 12.6.24.2.1.1.1
CI=confidence interval; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=not available; SAF=safety analyses set; +=indicates censored event
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.1.6 ALT 及び AST 増加

ALT/AST 増加に関連するすべての PT に基づく検索方法は 1.1.5 項に記載している。

VISION 試験コホート A では、ALT/AST 増加に関連する事象は 15 名（11.5%）の患者に認められ、その中でも最も多い PT は、ALT 増加 14 名（10.8%）、AST 増加 12 名（9.2%）であった。これらの事象は主に非重篤であり、重症度は低く（Grade 1 又は 2、表 39）、臨床的に無症候性であった。Grade 3 以上の TEAE は 6 名（4.6%）に報告された。このうち 1 名（0.8%）は Grade 4 の ALT 増加であり、以下に概要を示す。

- 7[redacted]歳男性、韓国人患者。ベースライン時の肝機能検査結果は正常であった。治験薬投与 18 日目に ALT、AST、アルカリホスファターゼ（ALP）及び総ビリルビンの上昇が認められた。22 日目に無症候性の Grade 4 の ALT、Grade 3 の AST 及び Grade 2 の総ビリルビン増加が認められ、同日、患者は治験薬の投与を中止した。その 14 日後に肝パラメータの改善は認められず、Grade 1 の γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加が認められた。患者が同意を撤回したため、それ以上の情報は入手できなかった。AST 及び ALT の比が 1.0 未満（わずかな炎症性肝障害を示す）及び GGT/ALT 比が 0.05（急性ウイルス性肝炎を示す）であり、薬剤性肝毒性である可能性は低いと考えられた。

VISION 試験コホート A において、重篤な TEAE が 1 名（0.8%）に認められ、ALT 増加（Grade 3）及び AST 増加（Grade 3）を発現した。担当医によって本事象は治験薬との因果関係は否定できないとされ、休薬とその後の減量により症状は改善し、継続的な治療により患者は回復した。

VISION コホート A では、全 Grade の場合、ALT 増加又は AST 増加の初回発現までの期間の中央値は 3.14 週、Grade 3 以上の場合では 7.29 週であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.11.1.1、Table 12.6.23.4.12.1.1 参照）。Grade を問わない ALT 及び AST 増加の TEAE が初回エピソードの累積発現率は約 30 週後に安定した（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.6.23.11.3.1 参照）。

VISION 試験コホート A では、ALT 又は AST 増加を経験したほとんどの患者（15 名中 12 名）が回復した。事象レベルでは、報告された 29 件中 23 件が回復し、このうち 16 件は投与期間中に回復した。ALT/AST 増加の事象の回復までの期間の中央値は 25.0 日であった。トランスアミナーゼ上昇により、2 名（1.5%）の患者がテポチニブを減量し、6 名（4.6%）がテポチニブを休薬した。投与中止はなかった。

POOL コホートのデータは、全般的に VISION 試験コホート A のデータと同様であった（表 39）。認められたわずかな差は、POOL コホートに含まれる HCC 患者によるものであった。

臨床的に重要な有害事象として、肝胆道系毒性については 2.1.5.3.1 項で検討した。

ALT 及び AST 増加は、臨床検査値異常としても確認されている（3.2.1.1 項及び 3.2.1.2 項）。

表 39　　トランスアミナーゼ増加に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
トランスアミナーゼ増加関連事象	15 (11.5)	[6.6;18.3]	51 (16.2)	[12.3;20.8]
ALT 増加	14 (10.8)	[6.0;17.4]	32 (10.2)	[7.1;14.1]
AST 増加	12 (9.2)	[4.9;15.6]	36 (11.5)	[8.2;15.5]
トランスアミナーゼ上昇	0	NA	6 (1.9)	[0.7;4.1]
高トランスアミナーゼ血症	0	NA	2 (0.6)	NA
NCI CTCAE Grade ≥ 3				
トランスアミナーゼ増加関連事象	6 (4.6)	[1.7;9.8]	18 (5.7)	[3.4;8.9]
ALT 増加	6 (4.6)	[1.7;9.8]	12 (3.8)	[2.0;6.6]
AST 増加	3 (2.3)	NA	14 (4.5)	[2.5;7.4]
トランスアミナーゼ上昇	0	NA	0	NA
高トランスアミナーゼ血症	0	NA	0	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1
CI=confidence interval; NA=not available; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=not available; SAF=safety analyses set.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.1.7 下痢

VISION 試験コホート A では、下痢が高頻度に報告され（30.8%）、その多くはテポチニブとの因果関係が否定できないとされた（20.8%）。下痢のほとんどは軽度又は中等度であり、全例が非重篤であった（表 40、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.1 参照）。Grade 3 の下痢は、1 名（0.8%）に認められたが、非重篤であった。下痢により投与が中止されること（1 名、0.8%）、又は休薬（3 名、2.3%）することはまれであった。下痢により減量された患者はいなかった（表 40）。

下痢は 65 歳未満の患者で、他の年齢カテゴリーと比較して高頻度（10 名、45.5%）に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1 参照）。下痢は数値的に女性（36.7%）の方が男性（25.7%）より、アジア人（40.6%）の方が白人（28.7%）より、そして、肥満患者（60.0%）の方が他の体重カテゴリーより発現率は高かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1、12.6.2.2.4.1 参照）。

POOL コホートのデータは、VISION 試験コホート A のデータと同様であった。

表 40 下痢

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term: 下痢	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any TEAEs	**40 (30.8)**	**[23.0;39.5]**	**90 (28.7)**	**[23.7;34.0]**
Treatment-related TEAEs	27 (20.8)	NA	61 (9.4)	NA
Any TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.8)	NA	6 (1.9)	NA
Treatment-related TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.8)	NA	4 (1.3)	NA
Dose Discontinuation and modifications caused by Diarrhea of any NCI CTCAE Grade				
Dose Reduction	0		1 (0.3)	
Temporary Discontinuation	3 (2.3)		4 (1.3)	
Permanent Discontinuation	1 (0.8)		1 (0.3)	

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.6.2.1.1, 12.6.3.1.1, 12.6.4.1.1, 12.6.6.1.1, 12.6.7.1.1, 12.6.8.1.1, 12.6.10.1.1, 12.6.12.1.1.
CI=confidence interval; NCI CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=not available; SAF=safety analyses set.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.2 潜在的リスク

2.1.5.2.1 悪心

VISION 試験コホート A において、悪心は高頻度（30.0%）に報告され、その多くはテポチニブとの因果関係が否定できないと評価された（23.8%）。悪心はほとんどが、軽度又は中等度、かつ非重篤であった。Grade 3 の事象及び重篤な事象が各 1 名（0.8%）に発現した。悪心により治験薬の投与を中止（1 名、0.8%）、休薬（3 名、2.3%）又は減量（1 名、0.8%）されることはまれであった（表 41）。

悪心は 65 歳未満の患者でより、の年齢カテゴリーと比較して高頻度（10 名、45.5%）に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1 参照）。悪心は女性（41.7%）の方が男性（20.0%）より多く、白人（38.3%）の方がアジア人（9.4%）より、また肥満（40.0%）の方が他の体重カテゴリーより多かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1、12.6.2.2.4.1、12.6 .12 参照）。

POOL コホートのデータは、VISION 試験コホート A のデータと同様であった。

表 41　　悪心

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term: 悪心	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any TEAEs	**39 (30.0)**	**[22.3; 38.7]**	**73 (23.2)**	**[18.7; 28.3]**
Treatment-related TEAEs	31 (23.8)	NA	51 (16.2)	NA
Any TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.8)	NA	3 (1.0)	NA
Treatment-related TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
Dose discontinuation and modifications caused by nausea of any NCI CTCAE Grade				
Dose Reduction	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA
Temporary Discontinuation	3 (2.3)	NA	5 (1.6)	NA
Permanent Discontinuation	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.6.2.1.1, 12.6.3.1.1, 12.6.4.1.1, 12.6.6.1.1, 12.6.7.1.1, 12.6.8.1.1, 12.6.10.1.1, 12.6.12.1.1.
CI=confidence interval; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=not available; SAF=safety analyses set; +=indicates censored event.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.2.2　　嘔吐

VISION 試験コホート A では、嘔吐が患者の 9.2%で報告され、テポチニブとの因果関係が否定できないとされた割合は低かった（3.8%）。嘔吐はほとんどが、軽度又は中等度、かつ非重篤であった。Grade 3 の事象が 1 名（0.8%）に発現し、また重篤な事象が 1 名に発現した。嘔吐により 1 名（0.8%）が治験薬の投与を休薬したが、治験薬の減量又は投与中止に至った症例はいなかった（表 42）。

嘔吐は 65 歳未満の患者（3 名、13.6%）で、他の年齢カテゴリーと比較して数値的に高頻度に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1 参照）。嘔吐は女性（11.7%）が男性（7.1%）より高く、白人（12.8%）のみに発現した。また、他の体重カテゴリーと比較して肥満の患者（30.0%）で多く認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1、12.6.2.2.4.1 参照）。

POOL コホートのデータは VISION 試験コホート A のデータと同様であった。性別及び人種において認められたわずかな差は、POOL コホートに含まれる VISION 試験以外のデータにより説明可能である。

表 42　　嘔吐

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term: 嘔吐	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any TEAEs	**12 (9.2)**	**[4.9 – 15.6]**	**37 (11.8)**	**[8.4; 15.9]**
Treatment-related TEAEs	5 (3.8)	NA	18 (5.7)	NA
Any TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	1 (0.8)	NA	5 (1.6)	NA
Treatment-related TEAEs NCI CTCAE Grade ≥ 3	0	NA	1 (0.3)	NA
Dose discontinuation and modifications caused by vomiting of any NCI CTCAE Grade				
Dose Reduction	0	NA	1 (0.3)	NA
Temporary Discontinuation	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA
Permanent Discontinuation	0	NA	1 (0.3)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.6.2.1.1, 12.6.3.1.1, 12.6.4.1.1, 12.6.6.1.1, 12.6.7.1.1, 12.6.8.1.1, 12.6.10.1.1, 12.6.12.1.1.
CI=confidence interval; NCI CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=safety analyses set; +=indicates censored event.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3.

2.1.5.3　　臨床的及び薬事的に注目すべき有害事象

注目すべき有害事象に含まれるそれぞれの MedDRA PT 一覧は、CTD 5.3.5.3 ISS SAP、20.2 項を参照のこと。

2.1.5.3.1　　肝胆道系毒性

トランスアミナーゼ上昇（主に臨床検査値に基づく）は特定されたリスクとみなす（2.1.5.1.6 及び 3.2.1 項）。

非臨床試験では、ラット及びイヌの肝胆道系が毒性の標的器官である可能性が確認された（CTD 2.6.6 参照）。非臨床データの解析では、テポチニブによる肝毒性の徴候は認められなかった。そのため、トランスアミナーゼ上昇（主に臨床検査値に基づく）のみを特定されたリスクとみなした（2.1.5.1.6、3.2.1 項）。

テポチニブ投与に伴う肝毒性の可能性を更に検討するため、MedDRA SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」を用いて臨床試験データベースを検討した（表 43）。

VISION 試験コホート A で発現率が高かった肝胆道系の TEAE は、低アルブミン血症、ALT 増加及び AST 増加であり、これらの事象はいずれもテポチニブの副作用とみなされた（2.1.5.1.4、2.1.5.1.6 項）。

検索により検出された事象のほとんどは軽度から中等度（Grade 1 または 2）であり、非重篤であった。2 名（1.5%）に重篤な TEAE が報告され、このうち 1 名は Grade 3 の ALT 増加及び AST 増加、もう 1 名は低アルブミン血症を発現した症例であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.4.1 参照）。テ

ポチニブの投与中止に至った事象は認められず、患者少数名で減量（4 名、3.1%）又は休薬（7 名、5.4%）がみられた（表 43）。

その他の肝胆道系事象の発現率は低かった。1 名に肝細胞損傷（MedDRA LLT：肝細胞融解）が報告されたが、担当医は、後腹膜及び肝転移の疾患に起因すると判断した（表 43）。

全体として、薬剤性肝障害（DILI）/Hy's Law の生化学的基準に該当した患者は、VISION 試験コホート A では確認されず、POOL コホートにて 9 名が認められた。POOL コホートの全 9 名が HCC 患者であった。これらの症例では、肝硬変又はウイルス性肝炎の併発が肝機能検査値上昇の原因とも考えられる。生化学的な異常について別の説明ができる場合は、Hy's law の基準に合致しないことを意味する。全体として、DILI の徴候は認められなかった（3.2.1.2 項）。

要約すると、TEAE 及び肝機能パラメータの包括的解析では、テポチニブ投与患者における肝毒性リスクは示されなかった

その他に報告された事象のほとんどは単発の事象であった。2 名以上に報告された事象は、ほぼ HCC 患者のみに発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

表 43　　肝胆道系毒性

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any NCI CTCAE Grade				
肝胆道系毒性	40 (30.8)	[23.0; 39.5]	133 (42.4)	[36.8; 48.0]
低アルブミン血症	23 (17.7)	[11.6; 24.5]	61 (19.4)	[15.2; 24.2]
ALT 増加	14 (10.8)	[6.0;17.4]	32 (10.2)	[7.1;14.1]
AST 増加	12 (9.2)	[4.9;15.6]	36 (11.5)	[8.2;15.5]
血中アルカリホスファターゼ増加	9 (6.9)	[3.2; 12.7]	23 (7.3)	[4.7; 10.8]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (5.4)	[2.2; 10.8]	13 (4.1)	[2.2; 7.0]
肝機能異常	2 (1.5)	NA	3 (1.0)	NA
腹水	1 (0.8)	NA	43 (13.7)	[10.1;18.0]
血中ビリルビン増加	1 (0.8)	NA	15 (4.8)	[2.7;7.8]
国際標準比増加	1 (0.8)	NA	4 (1.3)	NA
肝細胞損傷	1 (0.8)	NA	3 (1.0)	NA
肝酵素上昇	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
脂肪肝	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
NCI CTCAE Grade ≥ 3				
肝胆道系毒性	13 (10.0)	[5.4; 16.5]	51 (16.2)	[12.3; 20.8]]
ALT 増加	6 (4.6)	[1.7;9.8]	12 (3.8)	[2.0; 6.6]
低アルブミン血症	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	8 (2.5)	[1.1; 5.0]
AST 増加	3 (2.3)	NA	14 (4.5)	[2.5; 7.4]

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.3)	NA	7 (2.2)	[0.9; 4.5]
国際標準比増加	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
Dose Modification (Any NCI CTCAE Grade)				
Permanent Discontinuation caused by TEAE	0	NA	14 (4.5)	NA
Dose Modification caused by TEAE				
Temporary Discontinuation	7 (5.4)	NA	26 (8.3)	NA
Dose Reduction	4 (3.1)	NA	11 (3.5)	NA
Time to Resolution (days)				
n Events	84	NA	311	NA
Median	65.0	NA	85.0	NA
Min;Max	1; 526	NA	1; 600	NA
Outcome				
All events resolved	14 (10.8)	NA	32 (10.2)	NA
Any event ongoing	26 (20.0)	NA	101 (32.2)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, Table 12.6.23.2.3.1, Table 12.6.24.2.6.1.1
CI=confidence interval; NA=not available; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; NA=Not available; SAF=safety analyses set
Only PTs reported in VISION Cohort A are included.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

2.1.5.3.2 腎毒性

テポチニブの投与を受けた患者でクレアチニン増加が報告されている（2.1.5.1.3 項）。この事象は、テポチニブによる OCT 及び MATE トランスポーターの阻害に関連した副作用と考えられる。

急性腎不全として報告された有害事象は、主に軽度又は中等度、非重篤であり、治験薬投与に対する影響はみられず、報告された有害事象のほとんどは回復した。急性腎不全に関連する事象は、他の有害事象又は併用薬と交絡していた。

テポチニブ投与を受けた患者で慢性腎臓病として報告された有害事象は、これらの患者のほとんど（4 名のうち 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を考慮すると、投与期間中の新たな事象ではないと考えられる。これらの事象は主に中等度で、非重篤であった。

放射性薬剤を用いたマスバランス試験で示されているように、テポチニブの排泄における腎排泄の役割はわずかである（CTD 2.7.2、2.7 項参照）。

器官別大分類：腎及び尿路障害

VISION 試験コホート A の 22 名（16.9%）及び POOL コホートの 48 名（15.3%）で SOC「腎および尿路障害」に分類される TEAE が発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

VISION 試験コホート A において最も多く報告された TEAE は、急性腎障害（AKI）、慢性腎臓病（CKD）及び腎不全であった。Grade 3 以上の TEAE が発現した患者は 2.3%であり、報告された有害事象は AKI、CKD 及び腎不全の 3 名であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.1 参照）。尿蛋白の TEAE は認められなかった（表 44）。POOL において認められた事象の種類及び性質は、VISION 試験コホート A で認められたものと同様であった。

急性腎不全に関連した事象

テポチニブ投与患者で報告された腎不全は、事前に定義した急性腎不全及び CKD の医学的概念に基づいて、それぞれ MedDRA SMQ「急性腎不全（広域）」及び「慢性腎臓病（広域）」を用いて探索した（CTD 5.3.5.3 ISS SAP 参照）。なお、2 つの SMQ は著しく重複している（表 44）。

表 44　　腎不全に関連する事象

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	**n (%)**	**95% CI**	**n (%)**	**95% CI**
Any Grade				
Patients with at least one event	**55 (42.3)**	**[33.7; 51.3]**	**130 (41.4)**	**[35.9; 47.1]**
急性腎不全関連事象	43 (33.1)	[25.1; 41.9]	81 (25.8)	[21.0; 31.0]]
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	[16.8;32.1]	52 (16.6)	[12.6; 21.1]
腎不全	5 (3.8)	[1.3;8.7]	10 (3.2)	[1.5; 5.8]
急性腎障害	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	10 (3.2)	[1.5; 5.8]
腎機能障害	3 (2.3)	NA	6 (1.9)	[0.7; 4.1]
血中尿素増加	3 (2.3)	NA	8 (2.5)	[1.1; 5.0]
慢性腎不全関連事象	51 (39.2)	[30.8; 48.2]	124 (39.5)	[34.0; 45.1]
血中クレアチニン増加	31 (23.8)	[16.8;32.1]	52 (16.6)	[12.6; 21.1]
低アルブミン血症	23 (17.7)	[11.6;25.4]	61 (19.4)	[15.2; 24.2]
腎不全	5 (3.8)	[1.3; 8.7]	10 (3.2)	[1.5; 5.8]
低カルシウム血症	5 (3.8)	[1.3; 8.7]	12 (3.8)	[2.0; 6.6]
慢性腎臓病	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	6 (1.9)	[1.1; 5.0]
低カリウム血症	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	19 (6.1)	[3.7; 9.3]
低ナトリウム血症	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	16 (5.1)	[2.9; 8.1]
血中ナトリウム減少	2 (1.5)	NA	2 (0.6)	NA
NCI CTCAE Grade ≥3				
Patients with at least one event	**11 (8.5)**	**[4.3; 14.6]**	**31 (9.9)**	**[6.8; 13.7]**

	Tepotinib 500 mg qd - SAF			
	VISION Cohort A (N=130)		POOL (N=314)	
Preferred Term	n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
急性腎不全関連事象	2 (1.5)	NA	8 (2.5)	[1.1; 5.0]
急性腎障害	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA
腎不全	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA
慢性腎不全関連事象	10 (7.7)	[3.8; 13.7]	29 (9.2)	[6.3; 13.0]
血中ナトリウム減少	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
低アルブミン血症	4 (3.1)	[0.8; 7.7]	8 (2.5)	[1.1; 5.0]
低ナトリウム血症	2 (1.5)	NA	14 (4.5)	[2.5; 7.4]
慢性腎臓病	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
脳症	1 (0.8)	NA	1 (0.3)	NA
高カリウム血症	1 (0.8)	NA	3 (1.0)	NA
腎不全	1 (0.8)	NA	2 (0.6)	NA

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.1, 12.6.23.2.3.1.
95% CI for incidence proportion according to Clopper-Pearson.
CI=confidence interval; NA=not available; NCI CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=safety analyses set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.0.3

VISION 試験コホート A では、SMQ「急性腎不全」及び「慢性腎臓病」のいずれにおいても、クレアチニン増加の有害事象が最も多く認められた。また、低アルブミン血症は SMQ「慢性腎臓病」に含まれる高頻度の TEAE であった。クレアチニン増加及び低アルブミン血症はテポチニブの副作用とみなされる（2.1.5.1.3 及び 2.1.5.1.4 項）。

12 名（9.2%）に急性腎不全に関連した事象がみられ、すべての急性腎不全の事象に交絡因子（下痢、末梢性浮腫、利尿薬などの併用薬など）がみられた。

急性腎不全の重症度は主に軽度から中等度（Grade 1～2）であった。2 名（1.5%）に Grade 3 以上の事象が報告された。

- 患者[redacted]は、AKI を複数回発現し、治験薬との因果関係はないと判断された。減量が行われた。Grade 2 に改善したが、症状は継続した。
- 患者[redacted]は、腎不全を呈した。本事象は投与 85 日目に発現し、末梢性浮腫のためフロセミドを服用していた。

急性腎不全の関連する事象は主に非重篤であった。2 名（1.5%）の患者で重篤な AKI が報告され、いずれの患者も回復した（CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.23.3.2.1 参照）。

- 患者[redacted]は、CKD に罹患しており、基礎疾患が原因と考えられたため、テポチニブを一時的に中断した。
- 患者[redacted]は、テポチニブの最終投与から約 1 ヵ月後に AKI が発現したが、この事象は関連なしと判断され、回復した。

AKI が報告された 12 名中 7 名は回復した。テポチニブを減量した患者は 1 名（0.8%）であり、休薬に至った患者は 3 名（2.3%）であった。投与中止は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.23.3.2.1 参照）。

慢性腎臓病に関連する事象

VISION 試験コホート A では、4 名（3.1%）に CKD が発現し、3 名は同一施設（[redacted]、[redacted]、[redacted]）であった（表 44）。2 名に各 3 件の事象が発現し、全例が男性であった。年齢は 69 歳から 80 歳、発現までの期間は 21 日から 336 日、事象の発現期間は 12 日から 132 日であった。ほとんどの事象は Grade 2 であり 1 名に 2 件の Grade 3 が認められた。すべての事象は非重篤であった。これらの事象はすべて、担当医により治験薬との因果関係が否定できないとされた。2 名は回復し、2 名は CKD が継続していた。1 名が減量し、2 名が投与を中断した（表 84）。
これら 4 名のうち 1 名は浮腫と同時に AKI が発現したが、CKD の詳細は確認できていない。2 例目は浮腫と低アルブミン血症、3 例目は低アルブミン血症、4 例目は Grade 1 の長期化した下痢を併発していた。入手した情報では、テポチニブと CKD との因果関係は確立されていない。
クレアチニンのベースラインは最初の患者では正常であり（70.73 µmol/L）、残りの 3 名では高値であった（それぞれ 99.91 µmol/L、99.03 µmol/L、94.61 µmol/L）。1 名（[redacted]）では高カリウム血症が併発していた（投与期間中の最大値は Grade 3）。

SMQ「慢性腎臓病」によって特定した TEAE には、電解質異常に基づく TEAE が含まれる（表 40）。高カリウム血症が 4 名に報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.3.2.1 参照）。

- 患者[redacted]はベースライン時にカリウム及びクレアチニンの増加が認められ、CKD を含む複数の合併症を有し、関連する併用薬を服用していた。
- 患者[redacted]は腎機能障害を合併しており、カリウム値は投与期間中に正常値に戻った。
- 2 名の患者（[redacted]及び[redacted]）には関連する併用薬が投与されており、腎事象の合併はなかった。
- 低ナトリウム血症及び低カルシウム血症の有害事象が発現した患者では、腎疾患を示す合併症は認められなかった。

全体として、電解質異常が CKD の結果であること又はテポチニブとの因果関係を示唆するものはなかった。

腎に関連する事象が発現していない脳転移患者において脳症が報告された。
POOL コホートで認められた腎臓の有害事象は、VISION 試験コホート A で認められたものと同様であった。EMR200095-005 試験の 1 名に、関連のない重篤な TEAE として Grade 2 の慢性腎臓病が認められた。患者は静脈内輸液投与の 4 日目に回復した。本事象の臨床経過は CKD に一致していなかった。EMR200095-005 試験の別の患者では、非重篤の TEAE である膜性増殖性糸球体腎炎が認められたが、既存疾患であったため、本事象と治験薬との因果関係はなしと判断された。

2.1.5.3.3 心臓障害

VISION 試験コホート A の 10.8%及び POOL コホートの患者の 6.7%で SOC「心臓障害」に分類される有害事象が発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

VISION 試験コホート A で最も多く報告された TEAE は、心不全 3 名（2.3%）及び心房細動 3 名（2.3%）であった。Grade 3 以上の事象は 5 名（3.8%）に発現し、2 名以上に報告された唯一の事象は 2 名に報告された心不全であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.1 参照）。重篤な TEAE は患者の 3.8%に発現した。このうち 2 名以上に発現した事象は、心不全 2 名（1.5%）のみであった。2 名の患者はいずれも、これらの事象発現を説明するリスク因子又は病歴を有していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.1 参照）。治験薬の休薬又は減量に至った TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.1 及び Table 12.6.8.1.1 参照）。2 名（1.5%）が投与中止に至り、1 名は心不全、もう 1 名はテポチニブ中止後 10 日目に発現した急性心筋梗塞が報告された。本患者には狭心症の病歴があった。治験薬との因果関係が否定できない TEAE 又は死亡に至った TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.1 及び Table 12.6.17.1.1 参照）。
全体として、VISION 試験コホート A と POOL コホートで報告された TEAE の発現率に顕著な差はなかった。

2.1.5.3.4 神経系障害

VISION 試験コホート A の 28.5%及び POOL 集団の患者の 24.5%で、SOC「神経系障害」に分類される TEAE が発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

VISION 試験コホート A において最も多く報告された TEAE は、頭痛、浮動性めまい及び味覚異常であった。Grade 3 以上の TEAE が 5 名（3.8%）に発現した。2 名以上に発現した重度の TEAE はなかった。脳血管発作及び頭蓋内出血が各 1 名に報告され、いずれも脳転移が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。重篤な TEAE は 7 名（5.4%）に認められ、2 名以上に認められた事象はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.1 参照）。治験薬の休薬に至った有害事象は 4 名（3.1%）に認められ、2 名以上に認められた事象はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.1 参照）。1 名の末梢性感覚ニューロパチーが用量減量に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.1 参照）。1 名では、頭痛により治験薬の投与中止に至った。死亡に至った事象は報告されなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.1、Table 12.6.16.1.1 参照）。

患者の 10.0%に治験薬と関連のある TEAE が発現した。主な TEAE は、味覚異常 6 名（4.6%）及び末梢性感覚ニューロパチー3 名（2.3%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.1 参照）。

脳転移を有する患者 1 名で脳症の発現が報告されている。

全体として、VISION 試験コホート A と POOL コホートで報告された TEAE のパターンに顕著な差は認められなかった。

2.1.5.3.4.1 浮動性めまい

VISION 試験コホート A では、浮動性めまいが 6 名（4.6%）に報告されたが、テポチニブと関連ありと判断される割合は低かった（1.5%）。浮動性めまいのほとんどは、軽度又は中等度、かつ非重篤であった。Grade 3 の事象が 1 名（0.8%）に発現し、重篤な事象が 1 名に発現した。浮動性めまいにより投与中止に至った症例は認められなかった。

浮動性めまいの発現率は 65 歳から 75 歳の患者で高かった（4 名、8.5%）。また、男性（5.7%）は女性（3.3%）より、アジア人（6.3%）は白人（3.2%）より、肥満（10.0%）に該当する患者の方が他

の体重カテゴリーより高い傾向を示した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1、12.6.2.2.4.1 参照）。

POOL コホートのデータは全般的に VISION 試験コホート A と同様であった。

2.1.5.3.4.2 失神

VISION 試験コホート A において、失神は 1 名（0.8%）にのみ認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。この白人女性患者は 75 歳から 85 歳の年齢群に属し、体重は正常であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1、12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1、12.6.2.2.4.1 参照）。本事象は非重篤、Grade 1 であり、治験薬の休薬又は減量には至らなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.5.1.1、12.6.8.1.1、12.6.10.1.1、12.6.14.1.1 参照）。

POOL コホートのデータは、失神に関して VISION 試験 コホート A と同様であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

2.1.5.3.4.3 運動失調

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、運動失調の報告はなかった。

2.1.5.3.5 腹痛

テポチニブ投与を受けた患者で報告された腹痛は、事前に定義した医学的概念に基づいた MedDRA HLT「消化管痛および腹部痛（口腔内痛および咽頭痛を除く）」を用いて検討した。

VISION 試験コホート A において、腹痛に関連する事象は 19 名（14.6%）に認められ、主な TEAE は、上腹部痛 12 名（9.2%）、腹痛 9 名（9.6%）であった。下腹部痛は 1 名だけに報告された。治験薬と関連のない重篤な Grade 3 の TEAE が 1 名（PT：腹痛）に報告されたが、投与中止、休薬及び減量には至らず回復した。

腹痛に関連する事象が発現するまでの期間の中央値は 3.14 日（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.4.9.1.1 参照）で、新たな腹痛の発現は初回投与後約 24 週でほぼみられなくなった（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.6.23.4.9.3.1 参照）。

用量調節の頻度は低く、減量が 2 名（1.5%）、休薬が 1 名（0.8%）であった。19 名中 12 名で回復が認められた。これらの事象の 64.0%は投与中に回復した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.3.1.1 参照）。減量した 1 名は回復した。

2.1.5.3.6 転倒

VISION 試験コホート A では、転倒は 10 名（7.7%）に報告された。また、POOL コホートにおいて、2 名が報告された。

いずれの報告においても、テポチニブとの因果関係が否定できないと判断された転倒はなかった。VISION 試験コホート A（13.7/100 人年）と POOL コホート（8.6/100 人年）の発現率は、曝露期間で調整を行わなかった発現率と同様であった。転倒の事象は重度ではなく、非重篤であった。治験薬の減量又は投与中止に至った転倒はなかった。

VISION 試験コホート A において、転倒は 65 歳未満の患者で発現率が低かった（1 名、4.5%）（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1 参照）。転倒の発現は、女性（11.7%）の方が男性（4.3%）よりも高く、白人（10.6%）のみに認められ、肥満の患者（30.0%）では他の体重区分よりも高かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1、12.6.2.2.3.1; 12.6.2.2.4.1 参照）。

2.1.5.3.7 骨折

VISION 試験コホート A において、骨折は 5 名報告された（2 名で脊椎骨折が報告された）。その他の事象は、大腿骨骨折、仙骨骨折及び足骨折各 1 名（各 0.8%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。いずれの報告も治験薬との因果関係は関連なしと判断された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.1 参照）。テポチニブとの因果関係のない 1 件の脊椎骨折（頚部の骨転移による）は死亡に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.1 参照）。POOL 集団において骨折の追加事象は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.1 参照）。

2.2 個別有害事象の臨床経過

患者の臨床経過を個々の試験総括報告書に示す。また、CTD 2.7.6、3.2 項も参照のこと。
患者に関する臨床経過を以下の分類で示す。

- 疾患進行による死亡を除き、治験薬の最終投与後 30 日以内にみられたすべての死亡。治験薬の最終投与後 30 日以内の主な理由が「不明」又は「その他」の死亡もこれに含まれる。
- 治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE
- 疾患進行以外の理由で投与を中止したすべての症例（すなわち、「疾患進行」の有害事象により投与中止に至った患者及び死亡に至った「疾患進行」により投与中止し死亡が認められた患者を除く）

3. 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。

血液学的検査及び生化学検査値の散布図（投与期間中の最小値及び最大値とベースラインとの比較）及び折れ線グラフ（投与期間中の経時的変化）については、CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.7.1 及び 12.7.3 参照のこと。

3.1 血液学検査

治験実施計画書に従い、Grade 1 の血液学的検査値異常を有する患者も VISION 試験に参加可能であった。投与期間中に発現した Grade 3 以上の血液学的検査値異常のうち、発現率が 5%以上であったのは、リンパ球数減少のみであり、VISION 試験コホート A で 9.2%、POOL コホートで 12.1%であった（表 45）。

表 45　血液学的検査 - 投与期間中の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Hemoglobin (g/L) Low	Any Grade ≥ 1	89 (68.5)	233 (74.2)
	Any Grade ≥ 3	2 (1.5)	6 (1.9)
Leukocytes (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	28 (21.5)	86 (27.4)
	Any Grade ≥ 3	0	0
Neutrophils (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	22 (16.9)	48 (15.3)
	Any Grade ≥ 3	0	2 (0.6)
Lymphocytes (10^9/L) High	Any Grade ≥ 1	1 (0.8)	4 (1.3)
	Any Grade ≥ 3	0	0
Lymphocytes (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	78 (60.0)	191 (60.8)
	Any Grade ≥ 3	12 (9.2)	38 (12.1)
Platelets (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	19 (14.6)	102 (32.5)
	Any Grade ≥ 3	0	1 (0.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.2.1.1 and 12.7.2.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=safety analysis set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.1.1　ヘモグロビン減少

投与期間中の Grade の最大値が Grade 3 以上の患者において、2-Grade 以上の変動（ベースラインと比較して 2 段階以上の Grade の変化が認められたもの）について示した。

- VISION 試験コホート A
  - 2-Grade 以上の変動なし。
- POOL コホート
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.3%）に認められた。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、このヘモグロビン値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のヘモグロビン減少の TEAE は認められなかった（表 46、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

表 46 ヘモグロビン低値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd - SAF Hemoglobin Low n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment						
	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	24 (18.5)	18 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)	46 (35.4)
Grade 1	7 (5.4)	46 (35.4)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)	63 (48.5)
Grade 2	0 (0.0)	7 (5.4)	10 (7.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	20 (15.4)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	31 (23.8)	72 (55.4)	15 (11.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	10 (7.7)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	57 (18.2)	55 (17.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)	119 (37.9)
Grade 1	9 (2.9)	109 (34.7)	28 (8.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	154 (49.0)
Grade 2	0 (0.0)	8 (2.5)	22 (7.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)	38 (12.1)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	66 (21.0)	173 (55.1)	54 (17.2)	6 (1.9)	0 (0.0)	15 (4.8)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7 2.1.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.1.2 リンパ球減少

VISION 試験 コホート A では 50.8%、POOL コホートでは患者の 50.6%において、投与期間中に Grade の最大値で Grade 0 又は Grade 1 のリンパ球低値を発現した（表 47）。

投与期間中の最大値が Grade 3 以上の患者において、以下の 2-Grade～4-Grade シフトが認められた。

- VISION 試験 コホート A
  - 4-Grade シフトが 2 名（1.5%）認められた。
  - 3-Grade シフトが 1 名（0.8%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 3 名（1.0%）認められた。

- 3-Grade シフトが 7 名（2.2%）認められた。
- 2-Grade シフトが 8 名（2.5%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、これらのリンパ球数の変化を伴った治験薬と関連のある Grade 3 以上のリンパ球数減少の TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

このようなリンパ球数減少は、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、原疾患の進行によって説明できると考えられる。

表 47　　リンパ球数低値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト

	Tepotinib 500 mg qd - SAF Lymphocytes Low n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment						
NCI-CTC Grade at Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	25 (19.2)	24 (18.5)	9 (6.9)	1 (0.8)	2 (1.5)	5 (3.8)	66 (50.8)
Grade 1	1 (0.8)	15 (11.5)	6 (4.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	26 (20.0)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.8)	7 (5.4)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	16 (12.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (13.1)	17 (13.1)
Total	26 (20.0)	40 (30.8)	26 (20.0)	8 (6.2)	4 (3.1)	26 (20.0)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	76 (24.2)	53 (16.9)	27 (8.6)	7 (2.2)	3 (1.0)	8 (2.5)	174 (55.4)
Grade 1	4 (1.3)	21 (6.7)	26 (8.3)	6 (1.9)	0 (0.0)	2 (0.6)	59 (18.8)
Grade 2	2 (0.6)	3 (1.0)	18 (5.7)	12 (3.8)	2 (0.6)	3 (1.0)	40 (12.7)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	6 (1.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	11 (3.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	28 (8.9)	30 (9.6)
Total	82 (26.1)	77 (24.5)	76 (24.2)	32 (10.2)	6 (1.9)	41 (13.1)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.2.1.1.
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2 生化学検査

3.2.1 肝機能

3.2.1.1 肝臓の全般的パラメータの結果

すべての試験において、肝転移を有する患者はベースライン時の ALT/AST が ULN の 5 倍以下、もしくは総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以下の場合に登録可とした。

投与期間中に発現した Grade 3 以上の肝機能検査値異常のうち、発現率が 5%以上であったのは、VISION 試験コホート A では、GGT 増加（6.2%）、POOL コホートでは、GGT 増加（18.5%）、AST 増加（8.9%）、ALP 増加（5.7%）であった（表 48）。肝酵素上昇は進行性固形癌患者において稀ではなく、転移性肝・骨の疾患又は肝癌自体により説明できることが多い（POOL コホート）。
トランスアミナーゼ上昇の TEAE については 2.1.5.3.1 項で検討した。

VISION 試験コホート A では、投与期間中に Grade 4 の ALT 増加が 1 名に認められた（2.1.5.3.1 項参照）。VISION 試験コホート A で、投与期間中に Grade 4 の AST 増加、ALP 増加、GGT 増加又は総ビリルビン増加を認めた患者はいなかった。POOL コホートにおいて、投与期間中に Grade 4 の GGT 増加が認められた患者は 5 名、Grade 4 の総ビリルビン増加が認められた患者は 2 名、Grade 4 の ALT 増加が認められた患者は 1 名であった（表 49）。

投与期間中の Grade の最大値が Grade 3 以上であった患者では、以下の 2-Grade、3-Grade 及び 4-Grade シフトが認められた（表 49）。

ALT 増加

- VISION 試験コホート A
  - 4-Grade シフトが 1 名（0.8%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 3-Grade シフトが 2 名（0.6%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 10 名（3.2%）認められた。

なお、これらの ALT 値の変動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 ALT 増加の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 3.1%、POOL コホートで 2.2%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

AST 増加

- VISION 試験 コホート A
  - 3-Grade シフトが 2 名（1.5%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.8%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 4 名（1.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 11 名（3.5%）認められた。

なお、これらの AST 値の変動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 AST 増加の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 2.3%、POOL コホートで 2.2%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

ALP 増加

- VISION 試験 コホート A
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.8%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 5 名（1.6%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、これらの ALP 値の変動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 ALP 増加の TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

GGT 増加

- VISION 試験コホート A
  - 2-Grade 以上の変動は認められなかった。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 3 名（1.0%）認められた。

なお、これらの GGT 値の変動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 GGT 増加の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 1.5%、POOL コホートで 0.6%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

総ビリルビン増加

- VISION 試験コホート A
  - 2-Grade 以上の変動は認められなかった。

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 3-Grade シフトが 6 名（1.9%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 4 名（1.3%）認められた。

なお、VISION 試験 コホート A 及び POOL コホートにおいて、これらの総ビリルビン値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の総ビリルビン増加の TEAE は、VISION 試験 コホート A では認められず、POOL コホートで 1 名認められただけであった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。
トランスアミナーゼ上昇の TEAE の検討については 2.1.5.1.6 項参照。

表 48　　肝機能検査値－投与期間中の最大の Grade 別の要約

		Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Parameter	**Worst NCI-CTCAE On-Treatment Grade**	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
ALT (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	48 (36.9)	179 (57.0)
	Any Grade ≥ 3	4 (3.1)	14 (4.5)
AST (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	45 (34.6)	193 (61.5)
	Any Grade ≥ 3	3 (2.3)	28 (8.9)
ALP (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	75 (57.7)	215 (68.5)
	Any Grade ≥ 3	2 (1.5)	18 (5.7)
GGT (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	48 (36.9)	169 (53.8)
	Any Grade ≥ 3	8 (6.2)	58 (18.5)
Total Bilirubin (µMol/L) High	Any Grade ≥ 1	8 (6.2)	83 (26.4)
	Any Grade ≥ 3	0	14 (4.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.2.1
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; GGT=Gamma−glutamyl transferase; NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF = Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 49　肝機能検査値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade への変化

NCI-CTC Grade at Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	Tepotinib 500 mg qd - SAF ALT High n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment						
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	72 (55.4)	33 (25.4)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	9 (6.9)	118 (90.8)
Grade 1	1 (0.8)	4 (3.1)	4 (3.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (9.2)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	73 (56.2)	37 (28.5)	7 (5.4)	3 (2.3)	1 (0.8)	9 (6.9)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	118 (37.6)	101 (32.2)	10 (3.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	14 (4.5)	246 (78.3)
Grade 1	2 (0.6)	36 (11.5)	17 (5.4)	10 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	65 (20.7)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	121 (38.5)	137 (43.6)	28 (8.9)	13 (4.1)	1 (0.3)	14 (4.5)	314 (100.0)
	Tepotinib 500 mg qd - SAF AST High n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment						
NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	76 (58.5)	30 (23.1)	3 (2.3)	2 (1.5)	0 (0.0)	9 (6.9)	120 (92.3)
Grade 1	0 (0.0)	8 (6.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (7.7)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	76 (58.5)	38 (29.2)	4 (3.1)	3 (2.3)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)

				POOL (N=314)			
Grade 0	105 (33.4)	76 (24.2)	8 (2.5)	4 (1.3)	0 (0.0)	12 (3.8)	205 (65.3)
Grade 1	1 (0.3)	54 (17.2)	25 (8.0)	11 (3.5)	0 (0.0)	2 (0.6)	93 (29.6)
Grade 2	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	11 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.1)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	107 (34.1)	132 (42.0)	33 (10.5)	28 (8.9)	0 (0.0)	14 (4.5)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

ALP High n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
				VISION Cohort A (N=130)			
Grade 0	46 (35.4)	45 (34.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.2)	101 (77.7)
Grade 1	0 (0.0)	16 (12.3)	6 (4.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	24 (18.5)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	46 (35.4)	61 (46.9)	12 (9.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	83 (26.4)	92 (29.3)	8 (2.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	10 (3.2)	194 (61.8)
Grade 1	1 (0.3)	59 (18.8)	24 (7.6)	5 (1.6)	0 (0.0)	3 (1.0)	92 (29.3)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.1)	8 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (6.7)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	5 (1.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Total	85 (27.1)	152 (48.4)	45 (14.3)	18 (5.7)	0 (0.0)	14 (4.5)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

GGT-High n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
				VISION Cohort A (N=130)			
Grade 0	68 (52.3)	16 (12.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.4)	94 (72.3)
Grade 1	5 (3.8)	8 (6.2)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)	20 (15.4)
Grade 2	0 (0.0)	4 (3.1)	1 (0.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.9)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.6)

Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Total	73 (56.2)	30 (23.1)	10 (7.7)	8 (6.2)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	121 (38.5)	28 (8.9)	6 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.9)	164 (52.2)
Grade 1	6 (1.9)	36 (11.5)	14 (4.5)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	64 (20.4)
Grade 2	1 (0.3)	4 (1.3)	15 (4.8)	14 (4.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	35 (11.1)
Grade 3	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (1.3)	36 (11.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	42 (13.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.3)
Missing	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.6)
Total	130 (41.4)	71 (22.6)	40 (12.7)	53 (16.9)	5 (1.6)	15 (4.8)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

Total Bilirubin High n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
				VISION Cohort A (N=130)			
Grade 0	113 (86.9)	6 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.9)	128 (98.5)
Grade 1	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	113 (86.9)	8 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	214 (68.2)	39 (12.4)	12 (3.8)	6 (1.9)	1 (0.3)	14 (4.5)	286 (91.1)
Grade 1	2 (0.6)	8 (2.5)	6 (1.9)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (6.1)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	8 (2.5)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	217 (69.1)	48 (15.3)	21 (6.7)	12 (3.8)	2 (0.6)	14 (4.5)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.2.1
ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ALP=alkaline phosphatase; GGT= Gamma−glutamyltransferase; NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF = Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2.1.2 薬剤誘発性肝毒性

DILI/Hy's Law 症例の可能性を確認するため、投与期間中の AST 又は ALT、総ビリルビン及び ALP の臨床検査値の変化を評価した。

生化学的パラメータにおいて、ALT 又は AST が ULN の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上で、ALP の上昇を伴わない（ULN の 2 倍以下）臨床検査所見を、DILIs/Hy's Law が疑われる症例と定義された（表 50）。

全体として、VISION 試験コホート A に該当患者はなく、POOL コホートの 9 名が生化学的 DILI/Hy's Law の基準に該当した。POOL コホートの全 9 名は HCC、併発する肝硬変及び／又はウイルス性肝炎を有しており、この肝機能検査値上昇の原因の 1 つとして考えられる。全体として、DILI の徴候は認められなかった。

表 50 薬剤誘発性肝障害の可能性の概要

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Criteria	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Concurrent (ALT or AST) ≥ 3 x ULN and TBILI ≥ 2 x ULN and (ALP < 2 x ULN or missing)	0 (0.0)	9 (2.9)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.6.1.1.
ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, SAF = Safety Analysis Set. TBILI = total bilirubin, and ULN = upper limit of normal.

3.2.2 腎機能

Grade 1 の血清クレアチニン値を有する患者は Vision 試験に登録可とされていた。VISION 試験コホート A は概ね高齢者であり、患者の 80%がベースライン時にある程度の腎機能不全を有していた（5.1.5 項）。テポチニブ試験におけるクレアチニン・クリアランスは、血清クレアチニンを分母として使用する Cockroft & Gault 式を用いて算出した。クレアチニン増加はテポチニブの試験で多く認められている（2.1.5.1.3 項）。

VISION 試験コホート A ではベースライン時に 62 名（47.7%）に Grade 1 の、42 名（32.3%）に Grade 2 のクレアチニン・クリアランス減少が認められた。経時的に、クレアチニン・クリアランスが減少し、血清クレアチニン濃度が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・クリアランスの低値は、VISION 試験コホート A で 12 名（9.2%）、POOL コホートで 25 名（7.9%）の患者に認められた。Grade 3 以上のクレアチニン値の高値は、VISION 試験コホート A で 2 名（1.5%）、POOL コホートで 8 名（2.5%）の患者に認められた（表 51）。

投与期間中に認められたクレアチニン・クリアランスの主に 1-Grade シフトは、血清クレアチニンの増加によるものと考えられた。この増加は腎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、腎機能に対する臨床的意味を反映しているものではない。

投与期間中の Grade の最大値が Grade 3 以上であった患者では、以下の 2-Grade、3-Grade 及び 4-Grade シフトが認められた（表 52）。

クレアチニン・クリアランス減少

- VISION 試験コホート A
  - 2-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 3-Grade シフトが 2 名（0.6%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 8 名（2.5%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A において、これらのクレアチニン・クリアランス値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の腎クレアチニン・クリアランス減少の TEAE は認められなかった。POOL コホートにおいて治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の TEAE が 1 件（0.3%）認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

クレアチニン増加

- VISION 試験コホート A
  - 3-Grade シフトが 2 名（1.5%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 7 名（2.2%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A において、これらのクレアチニン値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の血中クレアチニン増加の TEAE は認められなかった。POOL コホートにおいて治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の血中クレアチニン増加の TEAE が 1 件（0.3%）認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

クレアチニン増加の TEAE の検討については、2.1.5.1.3 項参照。

表 51　　腎機能 - 投与期間中の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment	Tepotinib 500 mg qd - SAF: VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF: POOL (N=314) n (%)
Creatinine clearance Low	Any Grade ≥ 1	116 (89.2)	275 (87.6)
	Any Grade ≥ 3	12 (9.2)	25 (7.9)
Creatinine (µMol/L) High	Any Grade ≥ 1	78 (60.0)	187 (59.6)
	Any Grade ≥ 3	2 (1.5)	8 (2.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.4.1.1 and 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE = National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=safety analysis set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 52　クレアチニン・クリアランス及びクレアチニンーベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd - SAF Creatinine Clearance Decrease n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	2 (1.5)	11 (8.5)	9 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	23 (17.7)
Grade 1	0 (0.0)	5 (3.8)	48 (36.9)	3 (2.3)	0 (0.0)	6 (4.6)	62 (47.7)
Grade 2	0 (0.0)	2 (1.5)	29 (22.3)	9 (6.9)	0 (0.0)	2 (1.5)	42 (32.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)
Total	2 (1.5)	18 (13.8)	86 (66.2)	12 (9.2)	0 (0.0)	12 (9.2)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	16 (5.1)	61 (19.4)	23 (7.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	105 (33.4)
Grade 1	1 (0.3)	21 (6.7)	103 (32.8)	8 (2.5)	1 (0.3)	8 (2.5)	142 (45.2)
Grade 2	0 (0.0)	2 (0.6)	39 (12.4)	14 (4.5)	0 (0.0)	3 (1.0)	58 (18.5)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.5)	9 (2.9)
Total	17 (5.4)	85 (27.1)	165 (52.5)	23 (7.3)	2 (0.6)	22 (7.0)	314 (100.0)

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd - SAF Creatinine High n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	42 (32.3)	25 (19.2)	34 (26.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	8 (6.2)	111 (85.4)
Grade 1	1 (0.8)	5 (3.8)	12 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	19 (14.6)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	43 (33.1)	30 (23.1)	46 (35.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)

	POOL (N=314)						
Grade 0	111 (35.4)	57 (18.2)	96 (30.6)	7 (2.2)	0 (0.0)	13 (4.1)	284 (90.4)
Grade 1	1 (0.3)	11 (3.5)	15 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	28 (8.9)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	113 (36.0)	68 (21.7)	111 (35.4)	7 (2.2)	1 (0.3)	14 (4.5)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.4.1.1 and 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2.3 アミラーゼ及びリパーゼ

Grade 3 以上のアミラーゼ増加又はリパーゼ増加は特に注目すべき有害事象として報告することとした（2.1.5.1.5 項参照）。いずれの患者も無症候性の膵酵素増加が認められたが、膵炎に至った症例は報告されなかった。アミラーゼ増加及びリパーゼ増加はテポチニブの特定されたリスクと考えられるが、進行性固形癌の原疾患と関連している可能性もある。

治験薬投与期間中、患者の 5%以上に認められた Grade 3 以上のアミラーゼ高値及びリパーゼ高値は、POOL コホートのリパーゼ増加（7.0%）のみであった（表 53）。VISION 試験 コホート A では投与期間中の Grade 4 のアミラーゼ高値及びリパーゼ高値は認められず、ほとんどの変化は 1-Grade シフトを超えなかったが、POOL コホートでは投与期間中に 4 名で Grade 4 のリパーゼ高値が認められた（表 54）。

アミラーゼ値については、治験薬投与期間中のアミラーゼ高値の Grade の最大値が Grade 0 又は 1 であった患者の割合は、VISION 試験コホート A では 83.8%、POOL コホートでは 86.9%であった（表 54）。リパーゼ値については、治験薬投与期間中のリパーゼ高値の Grade の最大値が Grade 0 又は 1 であった患者の割合は、VISION 試験コホート A では 84.6%、POOL コホートでは 83.4%であった（表 54）。

投与期間中の最大値が Grade 3 以上であった患者において、以下の 2-Grade、3-Grade、又は 4-Grade シフトが認められた（表 54）。

アミラーゼ増加

- VISION 試験コホート A
  - 3-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 2 名（1.5%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 4 名（1.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 5 名（1.6%）認められた。

なお、これらのアミラーゼ値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のアミラーゼ増加の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 2.3%、POOL コホートで 1.6%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

リパーゼ増加

- VISION 試験コホート A
  - 3-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.8%）認められた。

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 2 名（0.6%）認められた。
  - 3-Grade シフトが 11 名（3.5%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。

なお、これらのリパーゼ値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のリパーゼ増加の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 1.5%、POOL コホートで 3.5%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の TEAE の検討については 2.1.5.1.5 項参照。

表 53　アミラーゼ及びリパーゼ高値－ベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Amylase (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	34 (26.2)	82 (26.1)
	Any Grade ≥ 3	5 (3.8)	10 (3.2)
Lipase (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	29 (22.3)	76 (24.2)
	Any Grade ≥ 3	5 (3.8)	22 (7.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 54　アミラーゼ及びリパーゼ増加－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト

NCI-CTC Grade at Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
Tepotinib 500 mg qd - SAF							
Amylase High n (%)							
Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment							
VISION Cohort A (N=130)							
Grade 0	81 (62.3)	18 (13.8)	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	12 (9.2)	117 (90.0)
Grade 1	0 (0.0)	5 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.2)
Grade 2	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)
Total	84 (64.6)	25 (19.2)	4 (3.1)	5 (3.8)	0 (0.0)	12 (9.2)	130 (100.0)
POOL (N=314)							
Grade 0	203 (64.6)	41 (13.1)	7 (2.2)	4 (1.3)	0 (0.0)	17 (5.4)	272 (86.6)
Grade 1	0 (0.0)	16 (5.1)	5 (1.6)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (8.3)
Grade 2	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Missing	11 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	12 (3.8)
Total	214 (68.2)	59 (18.8)	13 (4.1)	10 (3.2)	0 (0.0)	18 (5.7)	314 (100.0)
Tepotinib 500 mg qd - SAF							
Lipase High n (%)							
Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment							
NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
VISION Cohort A (N=130)							
Grade 0	88 (67.7)	17 (13.1)	2 (1.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	11 (8.5)	121 (93.1)
Grade 1	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.8)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 3	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Total	90 (69.2)	20 (15.4)	4 (3.1)	5 (3.8)	0 (0.0)	11 (8.5)	130 (100.0)
POOL (N=314)							
Grade 0	215 (68.5)	31 (9.9)	7 (2.2)	11 (3.5)	2 (0.6)	16 (5.1)	282 (89.8)

Grade 1	1 (0.3)	7 (2.2)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.1)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Grade 3	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	7 (2.2)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	3 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	9 (2.9)
Total	220 (70.1)	42 (13.4)	12 (3.8)	18 (5.7)	4 (1.3)	18 (5.7)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2.4 アルブミン

治験薬投与期間中、Grade 3 以上のアルブミン低値の患者の発現率は、VISION 試験コホート A で 6.9%、POOL コホートで 7.3%であり（表 55）、いずれのコホートで Grade 4 へ移行した症例は認められなかった（表 56）。

VISION 試験コホート A と POOL コホートの両コホートの患者の約 40%でアルブミン減少の 1-Grade シフトが認められた（表 56）。投与期間中の Grade の最大値が Grade 3 以上の患者では、以下の 2-Grade 及び 3-Grade シフトが認められた。

アルブミン減少

- VISION 試験コホート A
  - 3-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 7 名（2.2%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 10 名（3.2%）認められた。

なお、これらのアルブミン値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の低アルブミン血症の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 0.8%、POOL コホートで 1.0%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

低アルブミン血症の TEAE の検討について 2.1.5.1.4 項参照。

表 55 アルブミンーベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約

		Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Parameter	**Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment**	**VISION Cohort A (N=130) n (%)**	**POOL (N=314) n (%)**
Albumin (g/L) Low	Any Grade ≥ 1	110 (84.6)	268 (85.4)
	Any Grade ≥ 3	9 (6.9)	23 (7.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.1.1

NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 56　アルブミン－ベースラインから投与期間中の最大 Grade へのシフト

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd - SAF Albumin Low n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	10 (7.7)	25 (19.2)	35 (26.9)	3 (2.3)	0 (0.0)	7 (5.4)	80 (61.5)
Grade 1	0 (0.0)	4 (3.1)	24 (18.5)	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.5)	33 (25.4)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.8)	12 (9.2)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	16 (12.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	10 (7.7)	30 (23.1)	71 (54.6)	9 (6.9)	0 (0.0)	10 (7.7)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	31 (9.9)	66 (21.0)	102 (32.5)	7 (2.2)	0 (0.0)	11 (3.5)	217 (69.1)
Grade 1	0 (0.0)	7 (2.2)	52 (16.6)	10 (3.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	72 (22.9)
Grade 2	0 (0.0)	2 (0.6)	15 (4.8)	5 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	23 (7.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	31 (9.9)	75 (23.9)	170 (54.1)	23 (7.3)	0 (0.0)	15 (4.8)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.7.4.1.1.
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF = Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2.5　グルコース

VISION 試験及び POOL コホートに含むすべての治験実施計画書では、採血時の患者の絶食状態の実態が不明であり、そのため、ベースラインにおける Grade 1 又は 2 の高血糖の評価は限られた。

投与期間中、Grade 3 以上の低血糖が VISION 試験コホート A に 1 名（0.8%）及び POOL コホートに 1 名（0.3%）、並びに Grade 3 以上の高血糖が VISION 試験コホート A で 3 名（2.3%）及び POOL コホートで 27 名（8.6%）に認められた（表 57）。

なお、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の TEAE は、VISION 試験コホート A では認められなかったが、POOL コホートでは 2 名（0.6%）報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

なお、VISION 試験コホート A の 13.8%、POOL コホートの 19.1%が登録時に糖尿病を有していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table12.3.1.1 参照）。

表 57　グルコース－ベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Glucose (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	8 (6.2)	31 (9.9)
	Any Grade ≥ 3	1 (0.8)	1 (0.3)
Glucose (mmol/L) High	Any Grade ≥ 1	3 (2.3)	27 (8.6)
	Any Grade ≥ 3	3 (2.3)	27 (8.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.4.1.1 and 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF = Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

3.2.6　電解質

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。投与期間中に 5%以上の患者に認められた Grade 3 以上の電解質異常は、ナトリウム低値のみであり、VISION 試験コホート A では 7.7%、POOL コホートでは 10.2%であった（表 58）。

VISION 試験コホート A では 1 名で投与期間中に Grade 4 のカリウム低値が認められたが、その他のパラメータ（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 への悪化は認められなかった。

POOL コホートにおいては、1 名に Grade 4 のナトリウム低値、1 名にカリウム低値、2 名に補正カルシウム高値が認められた。治験薬投与期間中に Grade 4 の補正カルシウム低値、マグネシウム低値及びカリウム高値が認められた患者はいなかった（表 59）。

投与期間中の Grade の最大値が Grad　3 以上の患者では、以下の 2-Grade、3-Grade、4-Grade シフトが認められた。

ナトリウム低値

- VISION 試験　コホート A
  - 3-Grade シフトが 7 名（5.4%）認められた。
  - 2-Grade シフトが 3 名（2.3%）認められた。

- POOL コホート
  - 4- Grade のシフトが 1 名（0.3%）認められた。
  - 3- Grade のシフトが 22 名（7.0%）認められた。
  - 2- Grade のシフトが 8 名（2.5%）認められた。

なお、これらのナトリウム値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の低ナトリウム血症の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 0.8%、POOL コホート 1.3%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

カリウム低値

- VISION 試験コホート A
  - 3-Grade シフトが 4 名（3.1%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade シフトが 6 名（1.9%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、これらのカリウム値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のカリウム減少の TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

カリウム高値

- VISION 試験コホート A
  - 2-Grade が 1 名（0.8%）認められた。

- POOL コホート
  - 3-Grade のシフトが 2 名（0.6%）認められた。
  - 2-Grade のシフトが 2 名（0.6%）認められた。

なお、これらのカリウム値の変動を伴った治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の高カリウム血症の TEAE の発現率は、VISION 試験コホート A で 0.8%、POOL コホートで 0.3%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

補正カルシウム低値

投与期間中に Grade 3 以上への変化は認められなかった（表 59）。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいても、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上のカルシウム減少の TEAE は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

補正カルシウム高値

- VISION 試験コホート A
  - なし

- POOL コホート
  - 4-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A では、治験薬との因果関係が否定できない Grade 3 以上の補正カルシウム増加の TEAE は発現しなかった。POOL コホートでは、この補正カルシウム値の変動を伴った

治験薬との因果関係が否定できないGrade 3以上の高カルシウム血症のTEAEの発現率は0.3%であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

マグネシウム低値

- VISION 試験コホート A
  - なし

- POOL コホート
  - 2-Grade シフトが 1 名（0.3%）認められた。

なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおいて、治験薬との因果関係が否定できないGrade 3以上のマグネシウム減少のTEAEは認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.1 参照）。

表 58　　電解質－ベースラインから投与期間中の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst NCI-CTCAE Grade On-Treatment	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
Sodium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	44 (33.8)	127 (40.4)
	Any Grade ≥ 3	10 (7.7)	32 (10.2)
Potassium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	22 (16.9)	41 (13.1)
	Any Grade ≥ 3	4 (3.1)	7 (2.2)
Potassium (mmol/L) High	Any Grade ≥ 1	28 (21.5)	80 (25.5)
	Any Grade ≥ 3	2 (1.5)	5 (1.6)
Calcium corrected (mmol/L) [a] Low	Any Grade ≥ 1	18 (13.8)	42 (13.4)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	0 (0.0)
Calcium corrected (mmol/L) [a] High	Any Grade ≥ 1	10 (7.7)	37 (11.8)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	2 (0.6)
Magnesium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	24 (18.5)	46 (14.6)
	Any Grade ≥ 3	0 (0.0)	1 (0.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.4.1.1 and 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF=Safety Analysis Set.
a: Corrected calcium (mmol/L) = Ca (mmol/L) + 0.02 (40 - albumin g/L).
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

表 59 電解質－ベースラインから投与期間中の最大 Grade への変化

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd - SAF Sodium Low n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	73 (56.2)	24 (18.5)	0 (0.0)	7 (5.4)	0 (0.0)	9 (6.9)	113 (86.9)
Grade 1	3 (2.3)	10 (7.7)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (12.3)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	77 (59.2)	34 (26.2)	0 (0.0)	10 (7.7)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	165 (52.5)	78 (24.8)	0 (0.0)	22 (7.0)	1 (0.3)	13 (4.1)	279 (88.9)
Grade 1	5 (1.6)	17 (5.4)	0 (0.0)	8 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.3)	31 (9.9)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	173 (55.1)	95 (30.3)	0 (0.0)	31 (9.9)	1 (0.3)	14 (4.5)	314 (100.0)

NCI-CTC Grade at Baseline	Tepotinib 500 mg qd -- SAF Potassium Low n (%) Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	97 (74.6)	16 (12.3)	0 (0.0)	3 (2.3)	0 (0.0)	9 (6.9)	125 (96.2)
Grade 1	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	5 (3.8)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	99 (76.2)	18 (13.8)	0 (0.0)	3 (2.3)	1 (0.8)	9 (6.9)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	256 (81.5)	31 (9.9)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	14 (4.5)	306 (97.5)

Grade 1	3 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.9)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	259 (82.5)	34 (10.8)	0 (0.0)	6 (1.9)	1 (0.3)	14 (4.5)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

Potassium High n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	89 (68.5)	17 (13.1)	6 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (6.9)	121 (93.1)
Grade 1	3 (2.3)	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.4)
Grade 2	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	93 (71.5)	20 (15.4)	6 (4.6)	2 (1.5)	0 (0.0)	9 (6.9)	130 (100.0)
	POOL (N=314)						
Grade 0	214 (68.2)	50 (15.9)	18 (5.7)	2 (0.6)	0 (0.0)	14 (4.5)	298 (94.9)
Grade 1	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (3.8)
Grade 2	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Total	220 (70.1)	54 (17.2)	21 (6.7)	5 (1.6)	0 (0.0)	14 (4.5)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd -- SAF

Calcium Corrected Low n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing	Total
	VISION Cohort A (N=130)						
Grade 0	99 (76.2)	17 (13.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (6.2)	125 (96.2)
Grade 1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.3)	3 (2.3)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)

Total	101 (77.7)	17 (13.1)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (8.5)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	251 (79.9)	36 (11.5)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.1)	305 (97.1)
Grade 1	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	5 (1.6)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0	4 (1.3)
Total	256 (81.5)	37 (11.8)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (5.1)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

Calcium Corrected High n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
				VISION Cohort A (N=130)			
Grade 0	104 (80.0)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (7.7)	119 (91.5)
Grade 1	3 (2.3)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	8 (6.2)
Grade 2	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
Total	109 (83.8)	9 (6.9)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (8.5)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	251 (79.9)	22 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	13 (4.1)	287 (91.4)
Grade 1	6 (1.9)	9 (2.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	19 (6.1)
Grade 2	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
Missing	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)
Total	261 (83.1)	32 (10.2)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	16 (5.1)	314 (100.0)

Tepotinib 500 mg qd - SAF

Magnesium Low n (%)

Worst NCI-CTCAE Grade on Treatment

NCI-CTC Grade at Baseline	**Grade 0**	**Grade 1**	**Grade 2**	**Grade 3**	**Grade 4**	**Missing**	**Total**
				VISION Cohort A (N=130)			
Grade 0	92 (70.8)	18 (13.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (7.7)	120 (92.3)
Grade 1	3 (2.3)	5 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	9 (6.9)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)

Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	95 (73.1)	24 (18.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (8.5)	130 (100.0)
				POOL (N=314)			
Grade 0	197 (62.7)	31 (9.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (4.1)	241 (76.8)
Grade 1	4 (1.3)	12 (3.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	19 (6.1)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	3 (1.0)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Missing	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	48 (15.3)	51 (16.2)
Total	204 (65.0)	44 (14.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	64 (20.4)	314 (100.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.4.1.1 and 12.7.4.2.1
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAF = Safety Analysis Set.
TEAEs were graded using NCI CTCAE version 4.03.

4. 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

4.1 血圧

テポチニブの投与を受けた患者では、血圧（BP）の変化に特定のパターンは認められなかったが、収縮期及び拡張期血圧に多くの変化が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.8.1.3.1.1 Figure 12.8.1.3.2.1; Figure 12.8.1.4.1.1; Figure 12.8.1.4.2.1 参照）。なお、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートの約半数が高血圧の病歴を有し（表 8）、高血圧が TEAE として報告された患者は、VISION 試験コホート A で 2 名（1.5%）、POOL コホートで 1 名であった。低血圧は、VISION 試験コホート A で 11 名（8.5%）、POOL コホートで 17 名（5.4%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table12.6.2.1.1 参照）。

4.2 体重

テポチニブ投与を受けた患者では、ベースライン時からの体重の著しい変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.8.1.2.1.1、Figure 12.8.1.2.2.1 参照）。

4.3 BMI

テポチニブ投与を受けた被験者では、ベースライン時からの BMI の著しい変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.8.1.2.1.1、Figure 12.8.1.2.2.1 参照））

4.4 ECG

QT 間隔

全体として、テポチニブが QT 延長リスクと関連するというエビデンスはない。

非臨床試験において QT 延長のシグナル及び曝露量 - QTc の相関は認められなかった（CTD 2.4）。

VISION 試験コホート A では、500 ms を超える QTcF が 2 名に認められた。1 名はベースライン値が既に 500 ms を超えており、他の 1 名はベースライン時の正常範囲から外れていた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.8.2.1.1.1 参照）。後者では、病歴や併用薬などの交絡因子が報告された。

VISION 試験コホート A では 7 名（5.4%）で 60 ms 超の QTcF 延長が認められた。患者データを評価した結果、この QTcF 変化に臨床的な意義は認められなかった（カリウム低値などの併発 TEAE 又は関連する併用薬による交絡が認められた。このうち上述した QTcF が 500 ms を超えた患者が 1 名認められた）。さらに、入手した情報からは治験薬との因果関係は示唆されなかった（表 60）。

VISION 試験コホート A の 5 名（3.8%）に QTcF 延長の TEAE が報告された。3 名は Grade 2、2 名は Grade 1 であった。3 名は回復し（2 名はテポチニブ投与継続中）、2 名は継続中であった。担当医はこれらの事象のうち 2 件を治験薬との因果関係が否定できないとし、3 件を治験薬との因果関係なしと判断した。QTcF 延長に対する年齢、性別、人種又は発症までの時間に関連する傾向は認められなかった。治験期間中にこれらの患者のうち 1 名で記録された QTcF が 500 ms を超え、QT 延長症候群の TEAE が発現した（患者[redacted]: 心房細動の病歴及び関連する併用薬を有する。テポチニブ投与期間中に回復した）。全体として、テポチニブと心電図 QT 延長の TEAE との因果関係を確立するエビデンスはなかった。

POOL コホートでは、500 ms 超の QTcF が 7 名に記録された。このうち 4 名ではベースライン値が 500 ms 超であり、1 名ではベースライン時の値の 450 ms 未満から変化していた（表 16）。

POOL コホートにおいて、11 名（3.5%）に 60 ms 超の QTcF 延長が認められた。ベースラインからの変化が認められたものの、2 名に 450 ms 未満の QTcF が認められ、1 名は治験実施計画書不遵守であり、腎機能の低下及び関連する併用薬を使用していた。また、1 名は疾患進行のために投与を終了した時点で一度のみ QTcF が 480 ms 以上として測定された。

POOL コホートにおいて、更に 4 名の患者に QTcF 延長の有害事象が報告された。全例が症状を有しており、併用薬がこれらの事象の交絡因子となっていた。重症度は Grade 3 が 2 名、Grade 2 が 2 名であった。3 名において、本事象は担当医により治験薬との因果関係なしと判断され、申請者もこれに同意した。残り 1 名の Grade 3 の QT 延長については、担当医はテポチニブとの因果関係が否定できないと判断した。当該 AE はテポチニブの休薬中に Grade 2 に改善し、テポチニブの投与再開から 5 日後に再び Grade 3 に悪化した。QT 延長はテポチニブの投与中止から 1 日後に回復した。患者には CKD、末梢性及び全身性浮腫の TEAE が併発しており、フロセミド及びアムロジピンが投与されていた。電解質の記録値は基準範囲内であった。

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートの試験においても、最初の 2 サイクルのそれぞれの Day 1 の投与 4 時間後に QTcF の著しい変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 Table 12.8.2.2.1.1 参照）。

EMR200095-001 試験、003 試験、004 試験及び 005 試験の心電図及び薬物濃度データセットを用いて、曝露量 - QTc 解析を実施した。これら 4 試験の患者 285 名で規定の時点に記録された計 2116 回の心電図を PK-ECG 解析対象集団に含めた。10 ms の閾値を超える QTcF の延長作用は認められなかった。テポチニブ 30 mg から 1400 mg の単回又は反復投与は、癌患者での QTcF の延長作用を示さなかった。

その他の心電図所見

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（1.1.6 項）。

表 60　　QT 延長に関する所見の要約

QT Prolongation Findings	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A (N=130) n (%)	Tepotinib 500 mg qd - SAF POOL (N=314) n (%)
On-treatment QTcF > 500 ms (baseline ≤ 450 ms)	1 (0.8)	1 (0.3)
On-treatment QTcF > 500 ms (baseline >450 ms - ≤ 500 ms)	0	2 (0.6) [a]
On-treatment QTcF > 500 ms (baseline >500 ms)	1 (0.8) [b]	4 (1.3) [b]
On-treatment QTcF prolonged by > 60 ms	7 (5.4)	11 (3.5)
TEAE Related to QTc Prolongation	5 (3.8)	9 (2.9)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.8.2.1.2.1, 12.8.2.3.1, and 12.8.2.1.1.1.
SAF = Safety Analysis Set; TEAE = treatment emergent adverse event. Footnotes are derived from a review of the patient level data.
a: 1 had baseline QTcF of >480 ms and a single on-treatment reading that was >500 ms; the other had relevant concurrent events and concomitant medication that provided a clear alternative cause.
b: No on-treatment worsening

5. 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートのいずれにおいても、内因性要因（年齢、性別、人種、BMI 及びベースライン時のクレアチニン・クリアランス）に基づいた部分集団の間で、テポチニブの安全性は一貫していた。

5.1.1 年齢

VISION 試験コホート A に組み入れられた患者は概ね高齢者（130 名、年齢の中央値は 74.2 歳）であり、この部分集団解析の年齢別の内訳は、65 歳未満（22 名）、65 歳以上 75 歳未満（47 名）、75 歳以上 85 歳未満（52 名）、85 歳以上（9 名）であった。85 歳以上の患者数は少なく、結論的な評価はできない。

年齢別に分類した主な SOC 及び PT において、TEAE、Grade 3 以上の TEAE、治験薬の減量に至った TEAE、重篤な TEAE 又は死亡に至った TEAE の発現率は年齢層間で概ね同程度であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.1.1 参照）。しかし、以下のことが認められた。

- 休薬又は投与中止に至った TEAE が報告されたのは 75 歳以上の患者の方が多かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.1 参照）。
- SOC「心臓障害」に分類される有害事象の発現率は、75 歳未満と比較して 75 歳以上の患者で数値的に高かった。
- 高齢患者（85 歳以上）では末梢性浮腫、75 歳以上の患者では転倒・転落の発現率が高かった。

- 一方、SOC「臨床検査」、「皮膚及び皮下組織障害」、「筋骨格系及び結合組織障害」及び「神経系障害」に分類される TEAE の発現率は 65 歳未満の患者の方が高かった（SOC での発現率が他の年齢群より 20%以上高かった）。血中クレアチニン増加、脱毛症、背部痛及び頭痛は、各 SOC で最も高頻度に報告された TEAE であった。

POOL コホートのデータは、VISION 試験コホート A のデータと同様であった。

5.1.2 性別

VISION 試験コホート A では、患者の性別が均等であった（男性 70 名、女性 60 名、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.2.1 参照）。POOL コホートでは、男性（215 名）の方が女性（99 名）よりも多く、HCC 患者における性別の分布を反映している（男性：EMR200095-004 試験 53/59 名及び EMR200095-005 試験 52/62 名）。

VISION 試験コホート A では、いくつかの数値的な性差（例：男性における重篤な TEAE 及び低アルブミン血症の発現が多く、一方、悪心、疲労、脱毛症及び転倒の発現率は女性の方が高かった）が認められたが、全般的に臨床的に意味があるとは考えられなかった（性別ごとの TEAE の概要は、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.2、主な SOC 及び PT 別の有害事象は、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.1 参照）。

5.1.3 人種

VISION 試験コホート A では、32 名（24.6%）がアジア人、94 名（72.3%）が白人、3 名（2.3%）は不明、1 名（0.8%）は「その他」と判断された。POOL コホートの約 3 分の 1 はアジア人（106 名、33.8%）であり、過半数は白人（176 名、56.1%）で、27 名（8.6%）が不明、「黒人・アフリカ系アメリカ人」及び「その他」5 名（1.6%）であった。

VISION 試験コホート A で報告された TEAE の発現率は、アジア人患者と白人患者の間で概ね同様であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.3 参照）。

- TEAE 発現率：アジア人患者で 90.6%、白人患者で 96.8%
- 治験薬との因果関係が否定できない TEAE：アジア人患者で 81.3%、白人患者で 86.2%
- Grade 3 以上の TEAE：アジア人患者で 43.8%、白人患者で 52.1%
- 重篤な TEAE：アジア人患者で 34.4%、白人患者で 51.1%

VISION 試験コホート A では、投与中止に至った TEAE の発現率は、アジア人患者と白人患者で一貫しており、それぞれ 5 名（15.6%）及び 22 名（23.4%）であった。減量及び休薬に至った TEAE の発現率はアジア人患者の方が高く、減量はアジア人患者 10 名（31.3%）及び白人患者 21 名（22.3%）に、休薬はアジア人患者 17 名（53.1%）及び白人患者 37 名（39.4%）に認められた（人種別に分類した SOC 及び PT 別の有害事象は、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.3.1 参照）。

主な TEAE（アジア人患者又は白人患者のいずれかの部分集団で 30%以上に発現）は以下のとおりであった。

- 末梢性浮腫：アジア人患者で 10 名（31.3%）、白人患者で 63 名（67.0%）
- 下痢：アジア人患者で 13 名（40.6%）、白人患者で 27 名（28.7%）
- 悪心：アジア人患者で 3 名（9.4%）、白人患者で 36 名（38.3%）

- 血中クレアチニン増加：アジア人患者 10 名（31.3%）、白人患者で 21 名（22.3%）

VISION 試験コホート A では、アジア人患者と白人患者の間でほとんどの TEAE 発現率に一貫性が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.3.1 参照）。末梢性浮腫、悪心及び呼吸困難については人種間で明らかな差（≥20%）が認められ、白人患者でより高頻度であった（これらの TEAE は、呼吸困難［アジア人患者 6.3%及び白人患者で 26.6%］以外は高頻度に認められる TEAE である）。この傾向は POOL コホートでも一貫して認められる。また、VISION 試験コホート A では、低アルブミン血症の TEAE は、アジア人患者（9 名、28.1%）が白人患者（14 名、14.9%）と比較して高頻度に認められ、POOL コホートでも一貫した傾向が認められた（アジア人患者 27 名、25.5%、白人患者 27 名、15.3%）。

VISION 試験コホート A では、死亡に至った TEAE の発現率は、アジア人患者（2 名、6.3%）が白人患者（16 名、17.0%）に比較して低かった。アジア人患者における 2 件の治験薬と関連のない死亡に至った TEAE は、誤嚥性肺炎及び肺出血であった。VISION 試験コホート A において治験薬との因果関係が否定できない死亡に至った TEAE は、白人患者 1 名に認められた急性呼吸不全のみであった（2.1.2 項参照）。

5.1.4 Body Mass Index

VISION 試験コホート A では、以下の BMI 部分集団を評価した（kg/m^2）：過小体重（18.5 未満）、正常範囲（18.5 以上 25 未満）、過体重（25 以上 30 未満）、肥満（30 以上）。TEAE に対する BMI の明らかな影響は認められなかった（TEAE カテゴリーの発現率は CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.4.1、BMI 分類別に分類した SOC 及び PT 別の有害事象は CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.4.1 参照）。他の体重区分と比較して、肥満群では以下の事象で不均衡が認められた。下痢、悪心、腹痛、嘔吐、肺炎、斑状丘疹状皮疹、筋力低下及び転倒（2.1.5.1.7、2.1.5.2.1、2.1.5.3.5、2.1.5.2.2、2.1.5.3.6 項）。しかし、過小体重（3 名、2.3%）及び肥満（10 名、7.7%）の分類の患者数は少なく、これらの部分集団について結論づけることはできなかった。

POOL コホートのデータは VISION 試験コホート A と同様であった。

5.1.5 ベースライン時のクレアチニン・クリアランス

テポチニブ投与下の患者でクレアチニン濃度の上昇が認められ、MET 変異を有する NSCLC 患者の年齢の中央値が高かったことから、ベースライン時のクレアチニン・クリアランスを内因性要因として選択した。

ベースライン時のクレアチニン・クリアランス値を Grade 0 又は Grade 1 以上の部分集団で評価した。VISION 試験コホート A では、Grade 0 の部分集団の割合（23 名、17.7%）は、Grade 1 以上の部分集団（104 名、80.0%）と比較して低かった。3 名はベースライン時のクレアチニン・クリアランスの詳細が不明であった。

全般的に、VISION 試験コホート A において、ベースライン時のクレアチニン・クリアランスの 2 群間で、TEAE、Grade 3 以上の TEAE、及び治験薬の減量に至った TEAE の発現率に差は認められなかった。しかし、ベースライン時のクレアチニン・クリアランスが Grade 1 以上の患者では休薬に至っ

た TEAE の発現率が高く、投与中止に至った TEAE の発現率も同様の傾向であった。一方、重篤な TEAE の発現率は、ベースライン時のクレアチニン・クリアランスが Grade 0 の患者で高かった。

POOL コホートのデータは、VISION 試験コホート A のデータと大きな違いはなかった。（ベースライン時のクレアチニン・クリアランス別の TEAE の概要については、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.2.5.1、SOC 及び PT 別の TEAE をクレアチニン・クリアランスで分類した発現率は CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.5.1 を参照）。

5.2 外因性要因

外因性要因による安全性解析は実施しなかった。

5.3 日本人患者における安全性

全体として、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 プロファイルと同様であった。以下に詳細を記載するが、観察された差異については、日本人患者集団の症例数が少ないため、明確に結論付けることは困難である。TEAE の若干の違いは、診療方法や TEAE の報告の差異にも起因する可能性がある。

5.3.1 日本人患者の解析集団

日本人患者におけるテポチニブ 500 mg 1 日 1 回、単独療法の安全性を非日本人患者と比較するために、国際共同主要第 II 相試験（VISION 試験）の結果を中心に評価した（DCO : 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

本解析では、日本の施設で登録された日本人を日本人患者と定義した。

VISION 試験コホート A では、*MET* ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC の日本人患者が 17 名登録された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.1.1 参照）。POOL コホートにおいて、日本人患者は 24 名であり、内訳は、VISION 試験コホート A の日本人患者 17 名、VISION 試験コホート B（MET amplification NSCLC）の日本人患者 1 名、EMR200095-003 試験の日本人患者（固形癌）6 名（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.2.1.1 参照）であった。VISION 試験コホート A において、海外（スペイン）の 1 施設で日本人民族 1 名が登録されたが、上記の定義に従い、当該患者は、*MET* ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者 113 名で構成される VISION 試験コホート A の非日本人群として解析された。

5.3.2 日本人患者における全般的な曝露状況

VISION 試験コホート A の日本人患者での曝露期間の中央値は 24.1 週間（範囲：1～84 週間）であった（表 61）。

目標投与は 10500 mg/3 週サイクル（500 mg、21 回投与）であった。VISION 試験コホート A の日本人患者の平均投与量は 8813.4 mg/3 週であり、治験実施計画書に規定した治験薬の減量又は休薬を反映していた。

表 61　日本人患者における薬物曝露の要約

	Tepotinib 500 mg qd - SAF	
Characteristic	**Statistics**	**VISION Cohort A Japanese Subgroup (N=17)**
Duration of therapy (weeks)	n	17
	Mean ± SD	32.1 ± 27.30
	Median	24.1
	Q1; Q3	11.9; 48.0
	Min; Max	1; 84
Total number of cycles received	n	17
	Mean ± SD	10.70 ± 9.101
	Median	8.05
	Q1; Q3	3.95; 16.00
	Min; Max	0.4; 28.0
Total number of cycles completed category, n (%)	0	2 (11.8)
	1	0
	2	1 (5.9)
	3	3 (17.6)
	4	0
	≥5	11 (64.7)
Cumulative dose (mg)	n	17
	Mean ± SD	89135.3 ± 78539.07
	Median	68800.0
	Q1; Q3	33400.0; 108000.0
	Min; Max	4000; 280000
Dose intensity (mg/3 weeks)	n	17
	Mean ± SD	8813.4 ± 1595.00
	Median	8800.0
	Q1; Q3	7893.7; 10373.5
	Min; Max	5961; 10500
Relative dose intensity (%) category, n (%)	<60	2 (11.8)
	≥60 − <80	4 (23.5)
	≥80 − <90	3 (17.6)
	≥90 − <110	8 (47.1)
	≥110	0

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.5.1.3.
SAF=safety analysis set.

5.3.3 日本人患者の人口統計学的特性及びその他の特性

5.3.3.1 日本人患者の人口統計学的特性

VISION 試験コホート A の日本人患者（男性 11 名、女性 6 名）の年齢の中央値は 69.4 歳であった（表 62）。

表 62 日本人患者の人口統計学的特性-SAF

Characteristic	Statistics	VISION Cohort A - SAF Japanese Subgroup (N=17)
Age (years)	Mean ± SD	71.2 ± 5.14
	Median	69.4
	Q1; Q3	67.5; 73.6
	Min; Max	64; 82
Age (years) categories (%)	<65	1 (5.9)
	≥65	16 (94.1)
	≥65–<75	12 (70.6)
	≥75–<85	4 (23.5)
	≥85	0
Body mass index (kg/m^2)	Mean ± SD	21.83 ± 2.450
	Median	21.23
	Q1; Q3	20.31; 22.99
	Min; Max	18.7; 27.8
Gender, n (%)	Male	11 (64.7)
	Female	6 (35.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.2.1.3 and 12.2.3.3.
SAF=safety analysis set.

5.3.3.2 日本人患者のベースラインの疾患特性

VISION 試験コホート A における日本人患者の原発巣は、治験実施計画書と同様に肺であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table12.2.4.3 参照）。

VISION 試験コホート A においては、日本人患者の ECOG PS は、いずれも 0（7 名、41.2%）又は 1（10 名、58.8%）であり、治験実施計画書に準拠していた（CTD 5.3.5.3 ISS Table12.2.2.3 参照）。

5.3.3.3 日本人患者の病歴

VISION 試験コホート A の日本人患者の病歴は、非日本人患者の病歴と同様であった（表 63 及び表 64）。

主な病歴は、SOC「胃腸障害」（患者の 29.4%に報告された便秘が最も高頻度であった）及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」（患者の 35.3%に腫瘍疼痛の病歴があった）に分類されるものであった。

日本人患者で報告された主な病歴は、高血圧（47.1%）及び腫瘍疼痛（35.3%）であった。便秘及び咳嗽も高頻度（20%以上）に報告された。

表 63　日本人患者の 10%以上に認められた病歴の MedDRA 器官別大分類

Primary System Organ Class	VISION Cohort A - SAF Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Patients with at least one Medical History	**17 (100)**
胃腸障害	9 (52.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9 (52.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (47.1)
血管障害	8 (47.1)
代謝および栄養障害	6 (35.3)
神経系障害	6 (35.3)
皮膚および皮下組織障害	5 (29.4)
眼障害	4 (23.5)
感染症および寄生虫症	4 (23.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)
精神障害	3 (17.6)
血液およびリンパ系障害	2 (11.8)
腎および尿路障害	2 (11.8)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.3.1.3.
SAF=safety analysis set.

表 64　日本人患者の 10%以上に認められた MedDRA 基本語別の病歴

Preferred Term	VISION Cohort A - SAF Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Patients with at least one Medical History	**17 (100)**
高血圧	8 (47.1)
腫瘍疼痛	6 (35.3)
便秘	5 (29.4)
咳嗽	4 (23.5)
高尿酸血症	3 (17.6)
不眠症	3 (17.6)
貧血	2 (11.8)
慢性腎臓病	2 (11.8)
慢性閉塞性肺疾患	2 (11.8)
糖尿病	2 (11.8)
皮膚乾燥	2 (11.8)
緑内障	2 (11.8)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.3.1.3.
PT=Preferred Term; SAF=safety analysis set.

5.3.3.4　日本人患者に対する前治療薬

VISION 試験コホート A の日本人患者で報告された主な前治療薬は、進行癌での使用が予想される範囲以内だった（表 65）。

前治療薬の中では胃酸関連疾患治療薬 15 名（88.2%）が最も多く、次いで抗炎症・抗リウマチ薬 10 名（58.8%）、関節痛及び筋肉痛に対する局所治療薬 9 名（52.9%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.3 参照）。

最も多く使用された薬剤はロキソプロフェン 6 名（35.3%）であった。

表 65　日本人患者の 10%以上で使用された前治療薬

Medication	VISION Cohort A - SAF Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Patients with at least one medication	**17 (100)**
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	6 (35.3)
DENOSUMAB	3 (17.6)
DIMEMORFAN PHOSPHATE	3 (17.6)
FAMOTIDINE	3 (17.6)

Medication	VISION Cohort A - SAF Japanese Subgroup (N=17) n (%)
MECOBALAMIN	3 (17.6)
PARACETAMOL	3 (17.6)
VONOPRAZAN FUMARATE	3 (17.6)
CANDESARTAN CILEXETIL	3 (17.6)
MAGNESIUM OXIDE	3 (17.6)
ATORVASTATIN CALCIUM	2 (11.8)
CALCIUM CARBONATE	2 (11.8)
CELECOXIB	2 (11.8)
COLECALCIFEROL	2 (11.8)
DIFLUPREDNATE	2 (11.8)
ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM	2 (11.8)
HEPARINOID	2 (11.8)
LANSOPRAZOLE	2 (11.8)
L-CARBOCYSTEIN	2 (11.8)
LINAGLIPTIN	2 (11.8)
MAGNESUM CARBONATE	2 (11.8)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	2 (11.8)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	2 (11.8)
TELMISARTAN	2 (11.8)
TIOTROPIUM BROMIDE MONOHYDRATE	2 (11.8)
VITAMINS NOS	2 (11.8)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.1.3.
SAF=safety analysis set.
Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 2 terms are used as therapeutic classes for the summary.
At each level of summarization, a patient is counted only once if the patient reports one or more medications.
Medications classified into multiple ATC classes are summarized separately under each class.
Prior medications: medications which started before study treatment start.

5.3.3.5 日本人患者における併用薬

全体として、VISION 試験コホート A の日本人患者で使用された併用薬は、本患者集団で予想されたとおりであった（表 66）。

表 66　日本人患者の 20%以上で使用された併用薬

Medication	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Patients with at least one medication	**17 (100)**
PARACETAMOL	8 (47.1)
LOXOPROFEN SODIUM DIHYDRATE	7 (41.2)
FUROSEMIDE	6 (35.3)
HEPARINOID	5 (29.4)
FAMOTIDINE	4 (23.5)
L−CARBOCYSTEINE	4 (23.5)
MAGNESIUM OXIDE	4 (23.5)
MECOBALAMIN	4 (23.5)
SENNOSIDE A+B CALCIUM	4 (23.5)
VONOPRAZAN FUMARATE	4 (23.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.4.2.3.
SAF=safety analysis set.
Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Level 2 terms are used as therapeutic classes for the summary.
At each level of summarization, a patient is counted only once if the patient reports one or more medications.
Medications classified into multiple ATC classes are summarized separately under each class.
Concomitant medications: taken any time on study up to 30 days after last study treatment dose.

5.3.3.6　日本人患者の内訳

20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の DCO 時点で、VISION 試験コホート A の日本人患者 7 名（41.2%）が投与継続中であった（表 67）。治験薬投与の主な中止理由は疾患進行であり、次いで有害事象であった。

表 67 日本人患者の内訳

Characteristic	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Safety Analysis Set	**17 (100)**
Still on treatment	7 (41.2)
Off treatment	10 (58.8)
Off treatment but still in follow−up	4 (23.5)
Off study	6 (35.3)
Reason Off Treatment	
Disease progression	5 (29.4)
Adverse event [a]	4 (23.5) [a]
Death	1 (5.9)
Reason Off Study	
Death	6 (35.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.1.1.3.
SAF=safety analysis set.
a: The number reflects the primary reason for discontinuation recorded on the Disposition eCRF, resulting in a difference to the number presented in 表 68, which is based on the adverse event eCRF.

5.3.4 日本人患者における有害事象

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同様であった（表 68）。観察されたわずかな差については、日本人患者の症例数が少ないため、明確な結論を導くことはできない。TEAE の若干の違いは、国ごとに異なる医療行為又は TEAE を報告対象として特定する方法の差異により生じた可能性もある。

VISION 試験コホート A において、日本人患者 16 名（94.1%）に少なくとも 1 件の TEAE が認められ、治験薬との因果関係が否定できない TEAE は 15 名（88.2%）、Grade 3 以上の TEAE は 10 名（58.8%）に認められ、1 名に死亡に至った TEAE（関連なし）が発現した（5.3.6 項）。

VISION 試験コホート A において、治験薬と関連のある Grade 3 以上の TEAE は、日本人患者（47.1%）の方が非日本人患者（22.1%）よりも多く認められた（表 68）。同様に、減量及び休薬に至った TEAE の発現率は、日本人患者（58.8%及び 82.4%）の方が非日本人患者（20.4%及び 36.3%）よりも高かった（5.3.8.3 及び 5.3.8.2 項）。一方、投与中止に至った TEAE の発現率は、両群でおおむね同様であった。

表 68 VISION 試験コホート A の TEAE の概要－日本人患者と非日本人患者の比較

Event	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
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: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.1.5.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.5 日本人患者に発現した主な有害事象

VISION 試験コホート A では、比較的よくみられる有害事象の発現パターンに日本人患者と非日本人患者で一貫性がみられた（表 69、表 70）。SOC「臨床検査」に分類される TEAE は、日本人患者で 88.2%、非日本人患者で 44.2%、SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される TEAE は、日本人患者で 70.6%、非日本人患者で 29.2%であり、日本人患者でより高頻度に認められた。SOC「臨床検査」の頻度の増加には、これに含まれる血中クレアチニン増加（日本人患者 52.9% vs. 非日本人患者 19.5%）、アミラーゼ増加（日本人患者 29.4% vs. 非日本人患者 8.8%）及び ALT 増加（日本人患者 23.5% vs 非日本人患者 8.8%）の発現率が日本人患者で高いことに起因する。SOC「皮膚および皮下組織障害」に分類される TEAE のうち、皮膚乾燥（日本人患者 17.6% vs.非日本人患者 4.4%）、そう痒症（日本人患者 11.8% vs.非日本人患者 3.5%）及びざ瘡様皮膚炎（日本人患者 11.8% vs.非日本人患者 0.9%）は、高頻度に報告された TEAE であった。その他の SOC の発現率に対して見られる差異は、単発の患者に報告された他の数件の TEAE によるものと考えられる（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）。

VISION 試験コホート A では、上述した血中クレアチニン増加、低アルブミン血症、アミラーゼ増加に加え、下痢及び末梢性浮腫が日本人患者で最もよくみられた TEAE であった。下痢の発現率は日本人患者の方が非日本人患者よりやや高く、末梢性浮腫の発現率は日本人患者で低かった（表 70）。

表 69　MedDRA 器官別大分類に基づく TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（10%以上の患者に発現した TEAE）

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 10% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 10% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE	**16 (94.1)**	**108 (95.6)**
臨床検査	15 (88.2)	50 (44.2)
皮膚および皮下組織障害	12 (70.6)	33 (29.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)	90 (79.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (58.8)	61 (54.0)
胃腸障害	9 (52.9)	72 (63.7)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)	35 (31.0)
代謝および栄養障害	8 (47.1)	40 (35.4)
神経系障害	5 (29.4)	32 (28.3)
腎および尿路障害	4 (23.5)	18 (15.9)
血管障害	3 (17.6)	15 (13.3)
血液およびリンパ系障害	3 (17.6)	12 (10.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.8)	34 (30.1)
眼障害	2 (11.8)	23 (20.4)
傷害、中毒および処置合併症	2 (11.8)	22 (19.5)
心臓障害	2 (11.8)	12 (10.6)
精神障害	0 (0.0)	17 (15.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5.
SAF=safety analysis set; SOC=System Organ Class; TEAE=treatment emergent adverse event.

表 70　MedDRA 基本語に基づく TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（10%以上の患者に発現した TEAE）

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 10% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 10% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE	**16 (94.1)**	**108 (95.6)**
血中クレアチニン増加	9 (52.9)	22 (19.5)
下痢	7 (41.2)	33 (29.2)
末梢性浮腫	6 (35.3)	71 (62.8)
低アルブミン血症	6 (35.3)	17 (15.0)
アミラーゼ増加	5 (29.4)	10 (8.8)
ALT 増加	4 (23.5)	10 (8.8)
悪心	3 (17.6)	36 (31.9)
AST 増加	3 (17.6)	9 (8.0)
リパーゼ増加	3 (17.6)	7 (6.2)
皮膚乾燥	3 (17.6)	5 (4.4)
味覚異常	3 (17.6)	4 (3.5)
浮腫	3 (17.6)	4 (3.5)
慢性腎臓病	3 (17.6)	1 (0.9)
便秘	2 (11.8)	17 (15.0)
胸水	2 (11.8)	14 (12.4)
背部痛	2 (11.8)	13 (11.5)
低血圧	2 (11.8)	9 (8.0)
貧血	2 (11.8)	8 (7.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	7 (6.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	5 (4.4)
喀血	2 (11.8)	4 (3.5)
そう痒症	2 (11.8)	4 (3.5)
上咽頭炎	2 (11.8)	3 (2.7)
高カリウム血症	2 (11.8)	2 (1.8)
末梢性感覚ニューロパチー	2 (11.8)	2 (1.8)
結膜炎	2 (11.8)	1 (0.9)
ざ瘡様皮膚炎	2 (11.8)	1 (0.9)
肺感染	2 (11.8)	1 (0.9)
間質性肺疾患 [a]	2 (11.8)	0 (0.0)

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 10% of Patients	
	Japanese Patients (N=17) n (%)	Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
呼吸困難	1 (5.9)	26 (23.0)
食欲減退	1 (5.9)	18 (15.9)
疲労	1 (5.9)	14 (12.4)
無力症	0 (0.0)	19 (16.8)
咳嗽	0 (0.0)	18 (15.9)
嘔吐	0 (0.0)	12 (10.6)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5.
AE=adverse event; PT=Preferred Term. SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.
a: Interstitial lung disease is described in detail in Section 2.1.5.1.1

5.3.5.1 日本人患者における 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 が報告された患者は、日本人患者 10 名（58.8%）、非日本人患者 56 名（49.6%）であり著しい差はみられなかった。（表 71、表 72、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.5 参照）。VISION 試験コホート A の日本人患者で認められた主な TEAE は、SOC「臨床検査」、「感染症および寄生虫症」及び「代謝および栄養障害」に分類されるものであった。非日本人患者で最も高頻度に報告された TEAE は、SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」並びに「臨床検査」に分類されるものであった。

日本人患者に認められた Grade 3 以上の主な TEAE は、低アルブミン血症（17.6%）、GGT 増加（11.8%）及び肺感染（11.8%）であり、いずれも非日本人患者と比較して発現率が高かった（表 72）。非日本人患者に認められた Grade 3 以上の主な TEAE は、末梢性浮腫（8.8%）であった（日本人患者では 5.9%）。胸水の発現率は、日本人患者で 5.9%、非日本人患者で 7.1%であった。VISION 試験コホート A の日本人患者において、その他、PT レベルで 2 名以上に報告された Grade 3 以上の TEAE はなかった。

表 71　MedDRA 器官別大分類別に基づく Grade 3 以上の TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 5% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 5% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE of Grade ≥ 3	**10 (58.8)**	**56 (49.6)**
臨床検査	4 (23.5)	12 (10.6)
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	8 (7.1)
代謝および栄養障害	4 (23.5)	4 (3.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	16 (14.2)
胃腸障害	2 (11.8)	5 (4.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	26 (23.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.5.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

表 72 MedDRA 基本語別に基づく Grade 3 以上の TEAE－日本人患者 vs.非日本人患者

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 5% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A ≥ 5% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE	**10 (58.8)**	**56 (49.6)**
低アルブミン血症	3 (17.6)	1 (0.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (11.8)	1 (0.9)
肺感染	2 (11.8)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.9)	10 (8.8)
胸水	1 (5.9)	8 (7.1)
肺出血	1 (5.9)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (5.9)	3 (2.7)
リンパ球数減少	1 (5.9)	0 (0.0)
肺炎	1 (5.9)	4 (3.5)
胸膜感染	1 (5.9)	0 (0.0)
食欲減退	1 (5.9)	1 (0.9)
高カリウム血症	1 (5.9)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (5.9)	0 (0.0)
下痢	1 (5.9)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (5.9)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (5.9)	0 (0.0)
貧血	1 (5.9)	4 (3.5)
急性心筋梗塞	1 (5.9)	0 (0.0)
慢性腎臓病	1 (5.9)	0 (0.0)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	6 (5.3)
ALT 増加	0 (0.0)	6 (5.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.5.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.5.2 日本人患者における因果関係別有害事象

VISION 試験コホート A の日本人患者 17 名中 15 名（88.2%）に少なくとも 1 件の治験薬との因果関係が否定できない TEAE が認められ、主な SOC は「臨床検査」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（表 73）。治験薬との因果関係が否定できない主な TEAE は、血中クレアチニン増加（52.9%）、末梢性浮腫（35.3%）及び下痢（35.3%）であった（表 74）。

VISION 試験コホート A の Grade 3 以上の治験薬との因果関係が否定できない TEAE の発現率は、日本人患者で 47.1%、非日本人患者で 22.1%であった（表 68）。

表 73　日本人患者の 20%以上に発現した治験薬との因果関係が否定できない主な有害事象（MedDRA 器官別大分類別）

	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 20% of Patients
Primary System Organ Class	**Japanese Patients (N=17) n (%)**
Patients with at least one TEAE	**15 (88.2)**
臨床検査	13 (76.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (64.7)
胃腸障害	7 (41.2)
皮膚および皮下組織障害	8 (47.1)
代謝および栄養障害	5 (29.4)
神経系障害	4 (23.5)
腎および尿路障害	4 (23.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.3.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

表 74　日本人患者の 20%以上に発現した治験薬と関連がある主な有害事象（MedDRA 基本語別）

	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A
Preferred Term	**Japanese Patients (N=17) n (%)**
Patients with at least one TEAE	**15 (88.2)**
血中クレアチニン増加	9 (52.9)
末梢性浮腫	6 (35.3)
下痢	6 (35.3)
アミラーゼ増加	5 (29.4)
低アルブミン血症	5 (29.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (23.5)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.4.1.3.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.6 日本人患者の死亡

5.3.6.1 日本人における死亡の主な原因

日本人患者における死亡は、VISION 試験コホート A において 6 名（35.3%）に認められた。主な死因は、疾患進行 5 名（29.4%）及び治験薬と関連のない TEAE（PT：肺出血）1 名（5.9%）であった CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.18.1.3、Table 12.6.16.1.3 参照。この TEAE により死亡した患者は、最終投与後 30 日以内及び初回投与後 60 日以内に死亡した唯一の患者である。(死亡に至った TEAE は 5.3.6.2、最終投与から 30 日後までの死亡例 1 名の臨床経過は各試験総括報告書及び CTD 2.7.6、3.2 項参照)。

5.3.6.2 日本人患者における死亡に至った有害事象

上述したように、VISION 試験コホート A の日本人患者 1 名が死亡に至った TEAE を発現した。肺出血は担当医によってテポチニブと関連なし及び原疾患の NSCLC と関連ありと評価された（詳細については、CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.20.1 及び Table 12.6.16.1.5、並びに CTD 2.7.6、3.2 項を参照)。

全体として、非日本人患者 17 名が死亡に至った TEAE を発現した。これらの TEAE のうち 1 件（急性呼吸不全）は治験薬との因果関係が否定できないと判断された（CTD 2.7.6、3.2 項参照)。

5.3.7 日本人患者におけるその他の重篤な有害事象

VISION 試験コホート A で重篤な TEAE が発現した患者は、日本人患者 7 名（41.2%）と非日本人患者 53 名（46.9%）で同程度の割合であった（表 75、表 76)。

VISION 試験コホート A の日本人患者では、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「感染症および寄生虫症」(肺感染に起因する）に属する重篤な TEAE が最も多く報告され、2 名以上に発現した重篤な TEAE は肺感染のみであった。

VISION 試験コホート A の日本人患者において、治験薬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 のみであった（CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.19.1 参照)。

表 75　MedDRA 器官別大分類別の重篤な TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者（患者の5%以上に発現した TEAE）

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one serious TEAE	**7 (41.2)**	**53 (46.9)**
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	10 (8.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	18 (15.9)
心臓障害	1 (5.9)	4 (3.5)
胃腸障害	1 (5.9)	4 (3.5)
血管障害	1 (5.9)	2 (1.8)
代謝および栄養障害	1 (5.9)	1 (0.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (5.9)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	14 (21.2)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	7 (6.2)
神経系障害	0 (0.0)	7 (6.2)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	6 (5.3)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.5
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

表 76　5%以上の患者に発現した MedDRA 基本語別の重篤な TEAE－日本人患者 vs. 非日本人患者

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one serious TEAE	**7 (41.2)**	**53 (46.9)**
肺感染	2 (11.8)	0 (0.0)
胸水	1 (5.9)	9 (8.0)
肺炎	1 (5.9)	4 (3.5)
塞栓症	1 (5.9)	1 (0.9)
急性心筋梗塞	1 (5.9)	0 (0.0)
貧血	1 (5.9)	0 (0.0)

Preferred Term	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 5% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
低アルブミン血症	1 (5.9)	0 (0.0)
臍径ヘルニア	1 (5.9)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (5.9)	0 (0.0)
胸膜感染	1 (5.9)	0 (0.0)
肺出血	1 (5.9)	0 (0.0)
腫瘍疼痛	1 (5.9)	0 (0.0)
臍ヘルニア	1 (5.9)	0 (0.0)
全身健康状態悪化	0 (0.0)	7 (6.2)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.5
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.8 日本人患者におけるその他の重要な有害事象

5.3.8.1 日本人患者における投与中止に至った有害事象

VISION 試験コホート A で投与中止に至った TEAE は、日本人患者 5 名（29.4%）、非日本人患者 22 名（19.5%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.5 参照）

VISION 試験コホート A では、2 名以上の日本人患者で認められた投与中止に至った TEAE はなかった。非日本人患者において、テポチニブの投与中止に至った主な TEAE（2 名以上で発現）は、末梢性浮腫 5 名（4.4%）、性器浮腫 3 名（2.7%）、疾患進行、全身健康状態悪化、及び脊椎骨折各 2 名（1.8%）であった。

5.3.8.2 日本人患者における休薬に至った有害事象

VISION 試験コホート A において、休薬に至った TEAE は、日本人患者で 14 名（82.4%）、非日本人患者で 41 名（36.3%）に認められた。SOC「感染症および寄生虫症」及び「臨床検査」に分類される TEAE の発現率は日本人患者の方が高かった（表 70）。

治験薬の休薬に至った TEAE のうち、最も発現率が高かったのは、日本人患者及び非日本人患者のいずれにおいても末梢性浮腫であり、日本人患者 3 名（17.6%）、非日本人患者 16 名（14.2%）に認められた。また、血中クレアチニン増加、ILD 及び肺感染が日本人患者各 2 名（11.8%）で報告されたが、非日本人患者では血中クレアチニン増加 4 名（3.5%）のみ認められ、ILD 及び肺感染が認められなかった。

その他の休薬に至った TEAE は患者 1 名から報告されたものであり、明らかな傾向は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.5 参照）。

表 77　患者の 20%以上に発現した治験薬の休薬に至った TEAE の MedDRA 器官別大分類別発現率－日本人患者 vs. 非日本人患者

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 20% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 20% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE	**14 (82.4)**	**41 (36.3)**
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (23.5)	23 (20.4)
臨床検査	4 (23.5)	13 (11.5)
感染症および寄生虫症	4 (23.5)	1 (0.9)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.5.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.8.3　日本人患者における減量に至った有害事象

VISION 試験コホート A において、治験薬の減量に至った TEAE は、日本人患者 10 名（58.8%）、非日本人患者 23 名（20.4%）に認められ、非日本人患者と比較して日本人患者でより高かった。日本人患者においてよりテポチニブの減量に至った患者が多かったのは、主に SOC「臨床検査」、「代謝および栄養障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される TEAE の発現率が、日本人患者において高かったことに起因すると考えられる（表 78）。

日本人患者 2 名以上で報告された減量に至った TEAE は、末梢性浮腫及び低アルブミン血症各 2 名（11.8%）であり、その他の事象は各 1 名からの報告であった（解析に使用した検索方法を 1.1.5 項、VISION 試験コホート A、POOL コホート及び該当する場合はプログラム全体については 2.1.5 項）。

表 78　患者の 10%以上に発現した治験薬の減量に至った有害事象－日本人患者 vs. 非日本人患者

Primary System Organ Class	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 10% of Patients: Japanese Patients (N=17) n (%)	Tepotinib 500 mg qd – SAF VISION Cohort A In ≥ 10% of Patients: Non-Japanese Patients (N=113) n (%)
Patients with at least one TEAE leading to dose reduction	**10 (58.8)**	**23 (20.4)**
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	17 (15.0)
臨床検査	3 (17.6)	5 (4.4)
代謝および栄養障害	3 (17.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (11.8)	0 (0.0)

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.5.
SAF=safety analysis set; TEAE=treatment emergent adverse event.

5.3.9　日本人患者における器官別又は症候群別有害事象の解析

5.3.9.1　特定されたリスク-副作用

5.3.9.1.1　間質性肺疾患（ILD）

VISION 試験コホート A（日本人 17 名）及びコホート B（同 1 名）において、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のカットオフ日を用いて ILD に関連する事象を特定する検索基準を満たす日本人患者は、コホート A から 4 名抽出され、コホート B からは特定されなかった（2.1.5.1.1 項、表 32）。コホート A の日本人患者 4 名中、1 名は ILD を示唆しない事象が報告され、別の患者 1 名では間質性肺疾患の臨床経過と一致しない事象が報告された。

日本人患者で薬剤誘発の ILD 又は ILD 様事象と一致する事象が確認された 2 名はすべて VISION 試験コホート A の患者であった。日本人患者において、死亡に至った事象は認められなかった。

ILD と一致する有害事象を発現した 2 名［患者[redacted]、[redacted]］では重症度 Grade 2 の ILD 又は ILD 様事象（CTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.23.3.2.1 参照）。患者[redacted]は重篤な事象（入院）とした。担当医はこれら 2 事象を治験薬との因果関係が否定できないと評価した。

これら患者 2 名は、いずれも ILD のリスク因子を有し（男性、年齢 60 歳以上、喫煙歴有り、2.1.5.1.1 項）、うち 1 名［患者[redacted]］はペムブロリズマブによる前治療を受けていた。放射線画像診断で ILD のエビデンスが認められたのは 1 名［患者[redacted]］だけであった。

両名とも本事象後に投与を休薬した。

- 患者[redacted]は、ステロイド投与下で軽度の改善がみられた。複数回のテポチニブの再投与が行われたが、テポチニブ初回投与から 166 日目に肺線維症（KL-6 上昇）のため入院し、約 1 ヵ月後にテポチニブの最終投与及びステロイド減量に至った。

- 患者[redacted]は、ステロイド投与なしに改善し、その後、ステロイド投与下で再投与が行われたが再発した。投与再開時にテポチニブの減量が行われた。患者は治験をさらに 160 日間継続し、改善がみられたが、その後、症状の悪化が認められた。テポチニブの休薬、ステロイドの用量変更が行われた。患者は疾患進行により死亡したが、本事象は死亡時にも継続していた。ニューモシスチス肺炎に対する抗生物質も投与されていた。

CT 画像、及び用量変更／中止後の事象の経過に基づき、日本人患者 2 名で発現した事象は、テポチニブ誘発の ILD に関連すると考えられた。その結果、日本人患者における ILD の推定発現率は VISION 試験コホート A で 11.8%（17 名中 2 名）、コホート A + B で 11.1%（18 名中 2 名）と推定された。

（テポチニブプログラム全体における ILD 又は ILD 様事象の要約は 2.1.5.1.1 項）。

5.3.9.1.2 浮腫

VISION 試験コホート A では、日本人患者 9 名（52.9%）に浮腫が認められ、そのうち末梢性浮腫は 6 名（35.3%）であり、最も発現率が高かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。1 名を除く全事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。Grade 3 の事象は 1 名（5.9%）に認められたが、投与中止に至った患者はいなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.3、Table 12.6.24.2.8.1.3 参照）。しかし、浮腫のために休薬に至った日本人患者は 4 名（23.5%）、治験薬の減量に至った患者は 3 名（17.6%）であった（VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける浮腫の TEAE の要約は 2.1.5.1.2 項）。

5.3.9.1.3 クレアチニン増加

VISION 試験コホート A において、クレアチニン増加の TEAE が日本人患者 9 名（52.9%）に報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 で、治験薬の投与中止に至った事象はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.3、Table 12.6.24.2.5.1.3 参照）が、クレアチニン増加により、日本人患者 2 名（11.8%）が休薬、1 名（5.9%）が減量した。（VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおけるクレアチニン増加の TEAE の要約は 2.1.5.1.3 項）。

5.3.9.1.4 低アルブミン血症

VISION 試験コホート A において、日本人患者 6 名（35.3%）に低アルブミン血症が報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。低アルブミン血症は、Grade 1 が 1 名（5.9%）、Grade 2 が 2 名（11.8%）、Grade 3 が 3 名（17.6%）であった（CTD 5.3.5.3 Table 12.6.23.2.5.3 参照）。Grade 4 の低アルブミン血症は認められなかった。休薬に至ったのは日本人患者 1 名（5.9%）、減量に至ったのは 2 名（11.8%）であった（CTD 5.3.5.3 Table 12.6.24.2.7.1.3 参照）。（VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける低アルブミン血症の有害事象の要約は 2.1.5.1.4 項）。

5.3.9.1.5 アミラーゼ増加及びリパーゼ増加

VISION 試験コホート A において、日本人患者 5 名（29.4%）に膵酵素増加（アミラーゼリパーゼ増加及びリパーゼ増加）の TEAE が報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。1 名を除

く全事象が低 Grade であり、重篤な事象は認められなかった。1 名（5.9%）が非重篤な Grade 3 の事象を発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.4.3、Table 12.6.23.2.5.3 参照）。膵酵素増加により投与中止又は減量に至った日本人患者はいなかったが、1 名（5.9%）で休薬に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.1.1.3、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける膵酵素増加［アミラーゼ増加及びリパーゼ増加］の要約は 2.1.5.1.5 項）。

5.3.9.1.6 ALT 及び AST 増加

VISION 試験コホート A において、ALT 及び AST 増加の TEAE が日本人患者 4 名（23.5%）に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。非日本人患者（11 名、9.7%）との比較では数値的な差異があるようにみえるが、日本人患者数が少ないため、観察された差異の解釈には注意が必要である。日本人患者における ALT 及び AST 増加は Grade 1 又は Grade 2 であり、非重篤であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.3、Table 12.6.23.2.4.3 参照）。ALT 及び AST 増加により治験薬の投与を中止した日本人患者はいなかった。日本人患者 1 名（5.9%）が ALT 及び AST 増加により減量し、休薬した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.4.1.3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける ALT 及び AST 増加の要約は 2.1.5.1.6 項）。

5.3.9.1.7 下痢

VISION 試験コホート A において、日本人患者 7 名（41.2%）で下痢が報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.3 参照）。1 名を除く全事象が Grade 1 又は Grade 2 であった。1 名（5.9%）に Grade 3 の事象が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.5.1.3 参照）。治験薬の投与中止に至った下痢は日本人患者 1 名（5.9%）に認められ、休薬に至った下痢は 1 名（5.9%）に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1 .3、Table 12.6.10.1.3 参照）。下痢による減量はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1 .3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける下痢の TEAE の要約は 2.1.5.1.7 項）。

5.3.9.2 潜在的リスク

5.3.9.2.1 悪心

VISION 試験コホート A において、悪心は日本人患者の 3 名（17.6%）に報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.3）。全事象は Grade 1 又は Grade 2 であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.5.1.3）。
治験薬の投与中止に至った悪心が日本人患者 1 名（5.9%）（下痢による投与中止症例と同じ患者）及び休薬に至った悪心が 1 名（5.9%）に認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.3、Table 12.6.10.1.3 参照）。悪心による減量はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける悪心の TEAE の要約は 2.1.5.2.1 項）。

5.3.9.2.2 嘔吐

VISION 試験コホート A の日本人患者に嘔吐は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける嘔吐の TEAE の要約は 2.1.5.2.2 項）。

5.3.9.3 臨床的又は規制上注目すべき有害事象

5.3.9.3.1 肝胆道系毒性

VISION 試験コホート A において、肝胆道系毒性に関連する事象が日本人患者 9 名（52.9%）に報告された。主な事象（発現率 20%以上）は、低アルブミン血症 6 名（35.3%）及び ALT 増加 4 名（23.5%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。Grade 3 の事象は、低アルブミン血症 3 名（17.6%）及び GGT 増加 2 名（11.8%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.3 参照）。Grade 4 又は 5 の事象は認められなかった。肝胆道系毒性により投与中止に至った日本人患者はいなかったが、2 名（11.8%）は休薬、3 名（17.6%）は減量に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.6.1.3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける肝胆道系毒性の TEAE の要約は 2.1.5.3.1 項）。

5.3.9.3.2 腎毒性

VISION 試験コホート A において、日本人患者 4 名（23.5%）に SOC「腎および尿路障害」に分類される TEAE が発現した。慢性腎臓病が 3 名（17.6%）に認められ、その内訳は Grade 2 が 2 名、Grade 3 が 1 名であった。また、1 名（5.9%）に Grade 1 の急性腎障害が発現した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1 .3、Table 12.6.5.1.3 参照）。

日本人患者では 11 名（64.7%）に腎不全に関連する事象が報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.1.3 参照）。Grade 3 の事象は、低アルブミン血症 3 名（17.6%）、高カリウム血症及び CKD 各 1 名（5.9%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.23.2.5.3 参照）。Grade 4 又は 5 の事象は認められなかった。

腎不全（急性）により治験薬の投与を中止した日本人患者はいなかったが、2 名（11.8%）が休薬、1 名（5.9%）が減量した（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.9.1.3 参照）。

腎不全（慢性）により投与中止に至った日本人患者はいなかったが、4 名（23.5%）が休薬及び減量に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.24.2.10.1.3 参照、VISION 試験コホート A 及び POOL コホートにおける腎毒性に関する事象の要約は 2.1.5.3.2 項）。

5.3.9.3.3 心臓障害

VISION 試験コホート A において、SOC「心臓障害」に該当する TEAE が日本人患者で 2 名（11.8%）に報告されたが、これは非日本人患者（12 名、10.6%）の発現率と同程度であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）。日本人患者はともに 65 歳以上の男性患者だった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.1.3、Table 12.6.2.2.2.3 参照）。1 件の急性心筋梗塞は Grade 3 以上であり、治験薬の投与中止に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.5、Table 12.6.12.1.5 参照）。Grade 3 以上の心臓障害の発現率は日本人患者 1 名（5.9%）と非日本人患者 4 名（3.5%）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1 .5 参照）。重篤な TEAE の発現率は日本人患者 1 名（5.9%）と非日本人患者 4 名（3.5%）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.14.1.5 参照）。日本人患者では死亡に至った心臓障害は認められなかった。死亡に至った心不全が非日本人集団で 1 名報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.16.1.5 参照）。

5.3.9.3.4 神経系障害

VISION 試験コホート A では、神経系障害に属する事象は、日本人患者 5 名（29.4%）、非日本人患者 32 名（28.3%）であり、その発現率は同程度であった。（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）。日本人患者において最も高頻度に報告された TEAE は、味覚異常 3 名（17.6%）であったが、非日本人患者では、頭痛 7 名（6.2%）が最も多かった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）。末梢性感覚ニューロパチーは日本人患者 2 名（11.8%）、非日本人患者 2 名（1.8%）であり、日本人患者においてより高頻度に報告された。日本人患者で Grade 3 以上の神経系障害は認められなかった（非日本人患者では 16 名［5.5%］に認められた。）（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.6.1.5 参照）。日本人患者 1 名で末梢性感覚ニューロパチーにより減量に至ったが、非日本人患者では減量は報告されなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.5 参照）。休薬に至った神経系障害は、日本人患者 2 名（11.8%）、非日本人患者 2 名（1.8%）であり、日本人患者においてより高頻度で報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.10.1.5 参照）。日本人患者では投与中止症例は認められなかったが、非日本人患者 1 名でテポチニブの投与中止に至った（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.5 参照）。

5.3.9.3.4.1 浮動性めまい

VISION 試験コホート A では、浮動性めまいは、日本人患者 1 名（5.9%）、非日本人患者 5 名（4.4%）でみられ、その発現率は同程度であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）。

男性患者 1 名に Grade 1 の事象が発現したが（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.2.2.3 参照）、テポチニブの減量、休薬又は投与中止には至らなかった（2.1.5.3.4.1 項、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.4、Table 12.6.10.1.4、Table 12.6.12.1.4 参照）。

5.3.9.3.4.2 失神

VISION 試験コホート A の日本人患者では失神は認められず、非日本人患者で 1 件が認められた（2.1.5.3.4.2 項、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5 参照）

5.3.9.3.5 運動失調

VISION 試験コホート A 及び POOL コホートで運動失調の報告はなかった。

5.3.9.3.6 腹痛

VISION 試験コホート A では、日本人患者 1 名（5.9%）に腹痛及び上腹部痛が認められた。いずれも Grade 1 の事象であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.3、Table 12.6.5.1.3 参照）。投与中止又は休薬に至った事象はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.12.1.3、Table 12.6.10.1.3 参照）。腹痛による減量はなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.8.1.3、VISION 試験コホート A と POOL コホートにおける腹痛の TEAE の要約は 2.1.5.3.5 項）。

5.3.9.3.7 転倒

VISION 試験コホート A の日本人患者では転倒は認められず（CTD 5.3.5.3 ISS Tables12.6.2.1.5 参照）、すべての事象は非日本人患者で認められた（2.1.5.3.6 項）。

5.3.9.3.8 骨折

VISION 試験コホート A において、骨折 5 件（2.1.5.3.7 項）のうち 1 件（Grade 2 の足骨折）が日本人患者で報告された。これは 65 歳以上～75 歳未満の女性患者に発現した。本事象は非重篤であり、治験薬の減量、休薬又は投与中止には至らなかった（2.1.5.3.7 項、CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.5.1.3、Table 12.6.2.2.1.3、Table 12.6.2.2.2.3、Table 12.6.8.1.5、Table 12.6.10.1.5、Table 12.6.12.1.5、Table 12.6.14.1.5 参照）。

5.3.10 臨床検査値の評価

VISION 試験コホート A 日本人患者 17 名における投与期間中にみられたほとんどの臨床検査値の Grade の最大値は、VISION 試験コホート A の全患者（130 名）と同様であった（表 79、3 項：表 45～表 59）。また、投与期間中の最大値が Grade 3 以上の発現率も、VISION 試験コホート A の日本人患者と全患者との間に著しい差は認められなかった。
日本人患者で認められた投与期間中の最大値が Grade 1 以上の所見を以下に示す

血液学的検査

- VISION 試験コホート A において、全患者と比較して日本人患者で血液学的検査値に明らかな差異がみられた項目は、Grade 1 以上のリンパ球減少の発現率が低かったことのみであった（日本人患者 35.3% vs 全患者 60.0%、表 45、表 79）。

生化学検査

肝機能

- VISION 試験コホート A 日本人患者の Grade 1 以上の ALT（64.7%）、AST（64.7%）、ALP（88.2%）増加の発現率は、全患者の ALT（36.9%）、AST（34.6%）、ALP（57.7%）増加と比較して高かった（表 48、表 79）。いずれの肝機能検査項目においても、Grade 3 以上の発現率は同程度であった。なお、DILI を発現した日本人患者はいなかった。

腎機能

- VISION 試験コホート A において、Grade 1 以上のクレアチニン増加の発現率は、全患者（60.0%）と比較して日本人患者（94.1%）で高かった（表 51、表 79）。日本人患者では Grade 3 以上のクレアチニン増加は認められなかった。クレアチニン・クリアランスの低下は、コホート A の日本人患者と全患者で同程度であった。

膵酵素

- VISION 試験コホート A、日本人患者における Grade 1 以上のアミラーゼ増加（41.2%）及びリパーゼ増加（41.2%）は、全患者（アミラーゼ増加 26.2%、リパーゼ増加 22.3%）と比

較して発現率が高かった（表 53、表 79）。Grade 3 以上のアミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現率は日本人患者と全患者で同程度であった。

アルブミン

- VISION 試験コホート A において、Grade 1 以上のアルブミン減少の発現率は、日本人患者と全患者で同程度であった。Grade 3 以上のアルブミン減少の発現率は、VISION 試験コホート A の全患者（6.9%）と比較して日本人患者（17.6%）で高かった（表 55、表 79）。

グルコース

- グルコース減少及びグルコース増加の発現率は低く、日本人患者と全患者で同程度であった（表 57、表 79）。

電解質

- ナトリウム減少

  VISION 試験コホート A において、Grade 1 以上のナトリウム減少の発現率は、日本人患者と全患者で同様であった。日本人患者において治験薬投与期間中の Grade 3 以上のナトリウム減少は認められなかったが、全患者における Grade 3 以上のナトリウム減少の発現率は 7.7%であった（表 58、表 79）。
- カリウム減少及び上昇

  日本人患者では、カリウム減少に関する変動は報告されなかった（表 79）。

  日本人患者において、Grade 1 以上のカリウム増加の発現率は 41.2%であり、全患者（21.5%）と比較して高かった。Grade 3 以上のカリウム増加は日本人患者と全患者で同程度であった（表 58）。
- 補正カルシウム減少及び増加

  日本人患者では、Grade 1 以上の補正カルシウム減少の発現率は 29.4%であり、全患者（13.8%）と比較して高かった（補正カルシウム減少は Grade 1 又は 2 であり、日本人患者及び全患者において Grade 3 以上の低下は認められなかった）。

  Grade 1 以上の補正カルシウム増加の発現率は低く、日本人患者と全患者で同程度であった（表 58、表 79）。日本人患者及び全患者では、Grade 3 以上の補正カルシウム増加は認められなかった。
- マグネシウム減少

  日本人患者では、Grade 1 以上のマグネシウム減少が 1 名（5.9%）に認められたのに対し、全患者では 18.5%であった。また、日本人患者及び全患者では Grade 3 以上のマグネシウム減少は認められなかった（表 58、表 79）。

なお、日本人患者において、これらの臨床検査値の変動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 TEAE の発現率は低く、GGT 増加 2 名（11.8%）、アミラーゼ増加、高カリウム血症及び低アルブミン血症各 1 名（5.9%）であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.7.1.3 参照）。

表 79　臨床検査値の評価－日本人部分集団における NCI-CTCAE の最大 Grade 別の要約

Parameter	Worst On-Treatment Grade	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Hematology		
Hemoglobin (g/L) Low	Any Grade ≥ 1	9 (52.9)
	Any Grade ≥ 3	1 (5.9)
Leukocytes (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	4 (23.5)
	Any Grade ≥ 3	0
Neutrophils (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	2 (11.8)
	Any Grade ≥ 3	0
Lymphocytes (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	6 (35.3)
	Any Grade ≥ 3	1 (5.9)
Platelets (10^9/L) Low	Any Grade ≥ 1	2 (11.8)
	Any Grade ≥ 3	0
Liver Function		
ALT (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	11 (64.7)
	Any Grade ≥ 3	0
AST (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	11 (64.7)
	Any Grade ≥ 3	0
ALP (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	15 (88.2)
	Any Grade ≥ 3	0
GGT (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	8 (47.1)
	Any Grade ≥ 3	2 (11.8)
Total Bilirubin (µMol/L) High	Any Grade ≥ 1	1 (5.9)
	Any Grade ≥ 3	0
Renal Function		
Creatinine Clearance (mL/min) Decreased	Any Grade ≥ 1	16 (94.1)
	Any Grade ≥ 3	0
Creatinine (µMol/L) High	Any Grade ≥ 1	16 (94.1)
	Any Grade ≥ 3	0
Pancreatic Enzymes		
Amylase (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	7 (41.2)
	Any Grade ≥ 3	1 (5.9)

Parameter	Worst On-Treatment Grade	Tepotinib 500 mg qd - SAF VISION Cohort A Japanese Subgroup (N=17) n (%)
Lipase (IU/L) High	Any Grade ≥ 1	7 (41.2)
	Any Grade ≥ 3	0
Albumin		
Albumin (g/L) Low	Any Grade ≥ 1	16 (94.1)
	Any Grade ≥ 3	3 (17.6)
Glucose		
Glucose (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	1 (5.9)
	Any Grade ≥ 3	0
Glucose (mmol/L) High	Any Grade ≥ 1	1 (5.9)
	Any Grade ≥ 3	1 (5.9)
Electrolytes		
Sodium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	7 (41.2)
	Any Grade ≥ 3	0
Potassium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	0
	Any Grade ≥ 3	0
Potassium (mmol/L) High	Any Grade ≥ 1	7 (41.2)
	Any Grade ≥ 3	1 (5.9)
Calcium corrected (mmol/L) [a] Low	Any Grade ≥ 1	5 (29.4)
	Any Grade ≥ 3	0
Calcium corrected (mmol/L) [a] High	Any Grade ≥ 1	1 (5.9)
	Any Grade ≥ 3	0
Magnesium (mmol/L) Low	Any Grade ≥ 1	1 (5.9)
	Any Grade ≥ 3	0

Source: CTD 5.3.5.3 ISS Tables 12.7.2.1.3, 12.7.4.1.3, and 12.7.4.2.3
NCI-CTCAE=National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events;
SAF=safety analysis set.
a: Corrected calcium (mmol/L) = Ca (mmol/L) + 0.02 (40 - albumin in g/L). Vital Signs, Physical Findings, and Other Observations Related to Safety

5.3.10.1 血圧

テポチニブの投与を受けた日本人患者では、一貫した血圧の変化は認められなかったが、収縮期及び拡張期血圧に多くの変動が認められた（CTD 5.3.5.3 ISS Figure 12.8.1.3.1.3、Figure 12.8.1.3.2.3、Figure 12.8.1.4.1.3; Figure 12.8.1.4.2.3 参照）。なお、VISION 試験コホート A の日本人患者の約半数が高血圧

の病歴を有していた（5.3.3 項参照）。高血圧は、VISION 試験コホート A の日本人患者では TEAE として報告されなかった。低血圧は、2 名（11.8%）で TEAE として報告された（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.2.1.5）。

5.3.10.2 体重

テポチニブを投与した日本人患者では、体重の有意な変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Figures 12.8.1.1.1.3 及び 12.8.1.1.2.3 参照）。

5.3.10.3 BMI

テポチニブを投与した日本人患者では、BMI に有意な変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 Figure 12.8.1.2.1.3 及び Figure 12.8.1.2.2.3 参照）>

5.3.10.4 ECG

テポチニブを投与した日本人患者では、QTcF に著しい変化は認められなかった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.8.2.1.1.3、12.8.2.1.2.3、12.8.2.2.1.3、12.8.2.2.2.3 参照））。

- 6[redacted]歳日本人男性患者に治験薬投与 256 日目に心電図 QT 延長の TEAE が発現した。本事象は Grade 1、非重篤であり、因果関係が否定できないと評価された。本患者はテポチニブの投与は継続され、277 日目（588 日目のテポチニブ最終投与）に回復した。

5.4 食事の影響

食事はテポチニブのバイオアベイラビリティを増加させるため、テポチニブは食後投与が推奨される。詳細については CTD 2.7.2、3.2.1.1.1 項参照のこと。

5.5 薬物相互作用

In vitro データに基づくと、P-gp、テポチニブは乳癌抵抗性蛋白質（BCRP）、OCT1、及び MATE トランスポーターの阻害剤であることが示されており、薬物動態試験に基づくと、テポチニブは P-gp の阻害剤であることが示されている（CTD 2.4、3.6 項参照）。

テポチニブが、薬物代謝酵素と相互作用する薬剤との併用投与で影響を受ける薬物間相互作用の可能性は低いと考えられる（CTD 2.7.2、3.2.3 項参照）。テポチニブは P-gp の基質である（CTD 2.7.2、3.2.3 項参照）。

したがって、これらのトランスポーターの基質とテポチニブを併用すると、これらの基質の曝露量を増加させる可能性がある。治療域が狭く、これらのトランスポーターによって輸送されることが知られている併用薬（ジゴキシン、メトホルミン等）は、慎重に使用し、その安全性を注意深くモニタリングする必要がある（CTD 2.5、3.2.2 項参照）。

5.5.1 テポチニブが他の医薬品に及ぼす影響

P-gp 基質

テポチニブ 500 mg の 1 日 1 回 8 日間反復投与は、P-gp に高い親和性を有する基質のダビガトランエテキシラートの薬物動態に軽度の影響を及ぼし、AUC に基づくと曝露量を約 50%増加させる。テポチニブとの併用投与期間中は、治療域の狭い P-gp 依存性薬剤（ジゴキシン等）への影響をモニタリングすることが推奨される。

BCRP 基質

テポチニブは、BCRP の高親和性基質の輸送を阻害する可能性がある。テポチニブとの併用投与期間中は、BCRP に親和性のある基質（ロスバスタチン等）の臨床効果をモニタリングすることが推奨される。

メトホルミン

In vitro データ及び関連する臨床的なリスク評価では、テポチニブとその代謝物は、OCT1 及び 2、並びに MATE1 及び 2 を介して、メトホルミンの腎排泄を阻害することにより、ヒトに併用投与されたメトホルミンの AUC を増加させる可能性がある。テポチニブとの併用投与期間中は、メトホルミンの効果をモニタリングすることが推奨される。

5.5.2 他の医薬品がテポチニブに及ぼす影響

P-gp 誘導薬

テポチニブは P-gp の基質である（CTD 2.7.2、1.2 項参照）。強力な P-gp の誘導薬はテポチニブの曝露量を減少させる可能性がある。強力な P-gp の誘導薬（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）との併用は避ける必要がある。

5.6 妊婦及び授乳時の使用

5.6.1 受胎能

受胎能に対するテポチニブの影響に関するヒトでのデータは得られていない。非臨床反復投与毒性試験では、雌雄生殖器に形態学的変化は認められなかった。

5.6.2 妊娠可能な女性

妊娠可能な女性では、テポチニブ投与開始前に妊娠検査を実施することが推奨される。

妊娠可能な女性は、テポチニブ投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 週間は効果の高い避妊法を使用する必要がある。

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少なくとも1週間は効果の高い避妊法を使用する必要がある。

5.6.3 妊娠

妊婦へのテポチニブ投与に関する臨床データはない。動物実験で催奇形性が報告されている。本剤の作用機序及び動物での所見から、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。

女性の臨床症状によりテポチニブの投与が必要となった場合を除き、妊娠中にテポチニブを投与してはならない。妊娠の可能性がある女性又は妊娠の可能性がある女性パートナーを持つ男性患者には、胎児に対する潜在的リスクについて説明する必要がある。

5.6.4 授乳

テポチニブ又はその代謝物のヒト乳汁中への分泌、並びに母乳で育てられた乳児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。テポチニブ投与期間中は授乳を中止する必要がある。

5.7 過量投与

過量投与の症状は確認されていない。テポチニブは1400 mgまでの用量で検討されている。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。過量投与の場合、テポチニブの投与を中断し、対症療法を開始する。

EMR200095-001試験及びEMR200095-004試験の治験実施計画の一部として23名に500 mgより高用量を投与した用量漸増試験では、最大耐用量に達しなかった。これら23名の患者では、1400 mgまでのテポチニブの忍容性は概ね良好であり、TEAEプロファイルは500 mg投与患者と同様であった（CTD 5.3.5.3 ISS Table 12.6.1.1.2、Table 12.6.1.1.1、Table 12.6.1.1.2参照）。過量投与の可能性の一覧はCTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.22.1、2つの服薬過誤の一覧はCTD 5.3.5.3 ISS Listing 12.6.21.1を参照のこと。

5.8 薬物乱用

テポチニブによる薬物乱用の可能性を評価する試験は実施していない。テポチニブへの依存リスクを示唆するエビデンスはなく、テポチニブの特性から、乱用の可能性はないと予想される。

5.9 離脱症状及び反跳現象

テポチニブによる離脱症状及び反跳現象の可能性を評価する試験は実施していない。テポチニブによる離脱症状及び反跳現象のリスクを示唆するエビデンスはない。

5.10 自動車の運転、機械操作に及ぼす影響、又は精神機能の障害について

テポチニブが自動車の運転、機械操作に及ぼす影響、又は精神機能の障害に及ぼす影響を評価する試験は実施していない。現時点では、テポチニブのリスクを示唆するエビデンスはない。

6. 市販後データ

テポチニブは現在、世界のいずれの国においても販売されていない。

7. 安全性の結論

Pivotal 試験である VISION 試験においてテポチニブを 500 mg の用量で 1 日 1 回単剤投与したところ、*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である 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ものであった。

VISION 試験コホート A の詳細を以下に説明する。

- 末梢性浮腫が最も高頻度に報告された TEAE であった（59.2%）。浮腫は他の TKI 及び MET 阻害薬で一貫して報告されており、クラス効果と考えられる。
- 全般的及び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、患者の 31.5%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。ILD に関連する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 1 名を含め、合計 18 名（13.8%）が死亡に至った有害事象を発現した。
- 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た。
- 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主な 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。
- 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同様であった。
- *MET*ex14 スキッピング変異の日本人患者（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所見は認められなかった。

結論として、本概要に示すデータは、申請適応症である *MET* ex14 スキッピング変異を有する進行性 NSCLC 患者の治療における本剤の安全性を裏付けるものであった。

8. データベースカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）後に発生した重篤な有害事象

本項では、VISION 試験が進行中であることから、申請に関する DCO（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降に発生した安全性データ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に得られた死亡に至った重篤な TEAE 及び因果関係を問わない重篤な TEAE）を申請者の安全性データベース（[redacted]）から、抽出し要約した。

進行中の本試験で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の期間に 15 件の新規の重篤な TEAE（14 名）が報告された（CTD 5.3.5.3[redacted]Safety Database MS200095-0022-Frequency Tables、CIOMS II Line Listings、CIOMS I Reports 参照）。

これら 15 件の重篤な TEAE のうち、7 件が担当医によりテポチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された。7 件の重篤な TEAE のうち 1 件は致死的事象であった。これは浮腫増悪の重篤な TEAE であり、患者は疾患進行のため死亡した。死亡に至った 1 名を含め、テポチニブ投与との因果関係が否定できないと判断された重篤な TEAE の 7 件はすべて、安全性参照情報から予測できない事象であった（表 80）。

表 80　DCO（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）以降から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに報告された治験薬との因果関係が否定できない重篤な TEAE

[redacted]#	Subject	Verbatim / Preferred Term	Time to 1st onset (in relation to first admin)	Severity	Outcome	Comment
[redacted]	[redacted]	Pneumonitis / 肺臓炎	52 days	Severe	Not recovered	Disease under study and pre-existing bronchial asthma considered alternative explanation. Subject treated with steroids and antibiotics. Tepotinib was discontinued.
[redacted]	[redacted]	Anasarca / 全身性浮腫	150 days	Severe	Recovered	Medical history of auricular fibrillation and renal insufficiency No history of diabetes or hypertension. Oedema of limbs reported since the start of the study. Tepotinib temporarily interrupted and restarted at 300mg/day.
[redacted]	[redacted]	Worsening of pleural effusion / 胸水	294 days	Severe	Recovering	Subject had metastases in pleura. Tepotinib treatment ongoing at 300mg/ day. Previous medical history of plural effusion, oedema legs, atrial fibrillation and cardiac insufficiency.
[redacted]	[redacted]	Worsening Dyspnea / 呼吸困難	526 days	Moderate	Not recovered	Subject taken off the study 25 days before the onset of this event due to disease progression.
[redacted]	[redacted]	Constipation / 便秘	53 days	Severe	Recovered	Peritoneal and supra renal metastases. Event resolved with treatment in one day. Tepotinib dose maintained.
[redacted]	[redacted]	Acute gangrenous cholecystitis / 感染性胆嚢炎	113 days	Life threatening	Recovered	No relevant medical history other than underlying disease. Cholecystectomy performed. Tepotinib temporarily interrupted.
[redacted]	[redacted]	Worsening of oedema / 浮腫	28 days	Fatal	Fatal	Medical history of oedema, hypertension, heart attack and anemia. Hypopoteinemia, renal insufficiency and suprarenal metastases were also reported at baseline. Bone metastases developed during treatment. Subject with progressive disease. Tepotinib was discontinued. Subject subsequently died.

担当医により治験薬との因果関係が「関連なし」と判断された 8 件の重篤な TEAE として、4 件は SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」（PT：疼痛、発熱及び疾患進行）、2 件は SOC「感染症および寄生虫症」（PT：肺炎及び結膜炎）、1 件は SOC「傷害、中毒および処置合併症」（PT：大腿骨頚部骨折）、1 件は SOC「神経系」（PT：脊髄圧迫）が報告された。死亡に至った重篤な TEAE は認められなかった。

9. 付録

9.1 間質性肺疾患

表 81 に、ILD に関連する事象の包括的検索より得られたが、ILD を示唆しない症例報告の要約を示した。

表 82 に、ILD に関連する事象の包括的検索より得られ、ILD を示唆するが、臨床経過や画像診断結果が一致しない症例報告の要約を示した。

表 83 に、ILD に関連する事象検索より得られ、ILD 又は ILD 様事象と特定された症例報告の概要を示した。

表 81 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、間質性肺疾患を示唆しない症例報告の要約

Case # / Pt ID / Age / Gender/ POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Seriousness criteria / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT Scan	Investigator Causality
Study MS200095-0022: NSCLC VISION									
[redacted]/ 8[redacted]/ Male/ POOL	Asian/ Korean	NSCLC/ gemcitabine/carboplatin [redacted] Pemetrexed [redacted] Radiotherapy to the lung ([redacted]; [redacted])/ [redacted]	誤嚥性肺炎	Hospitalization/ Grade 5	D41	Discontinued	Fatal	Chest CT at baseline: Increased: ground glass opacity, consolidation in right middle lobe, right lower lobe, which may have been drug induced pneumonitis. CT at the time of aspiration pneumonia showed there was aspiration pneumonia in right lung and pneumonitis (CT Report: ”new consolidation in RLL/ Peribronchial GGO in left lung, pneumonia. No indication of pre-existing GGO worsening on treatment). The investigator confirmed that ground glass opacity was more appropriate than pneumonitis. As, ground glass opacity was found on the distal end of both lungs, the investigator suspected that it was due to inflammatory	Unrelated

Case # / Pt ID / Age / Gender/ POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Seriousness criteria / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT Scan	Investigator Causality
								substances or medications and as per consultation with the radiologist, the probability of former inflammatory substances was high.	
The patient was a former smoker Bacterial culture tests were normal; no other tests relevant to the assessment of pneumonia were done Methylprednisolon and prednisolone for rash from [redacted]; antibiotics for aspirational pneumonia from [redacted]									
[redacted]/ 6[redacted]/ Male/ Not in POOL*	White (Spain)	Adenocarcinoma of the lung Partial [redacted] AND complete [redacted], corpectomy (cervical vertebrae) and Radiotherapy [redacted]-[redacted] Bone lesions/ [redacted]/	呼吸不全	Serious/ fatal/ Grade 5	D116	Permanent discontinuation	Death	No scans have been made available	Unrelated
*Post-treatment onset Cervical surgery for metastases leading to pneumonia, sepsis and infection									
[redacted]/ 7[redacted]/ Male/ POOL	Asian (Japan)	Adenocarcinoma of the lung/ Chemoradiation Carboplatin+paclitaxel +RT nephrectomy/ [redacted]	肺出血	Serious/fatal/ Grade 5	D8	Permanent discontinuation	Death	No scans have been made available	Unrelated, due to underlying disease
[redacted] (Vision Cohort B) 6[redacted]/ Female/	White (USA)	Adenocarcinoma of the lung/Radiotherapy in lung carboplatin/ Avastin/Pemetrexed /nivolumab/	呼吸不全	Serious/fatal/ Grade 5	D9	Drug withdrawn	Death	No scans have been made available	Unrelated

Case # / Pt ID / Age / Gender/ POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Seriousness criteria / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT Scan	Investigator Causality
POOL		[redacted]							
COPD exacerbated; also troponin T was increased, atrial fibrillation and septic shock									
[redacted]/ [redacted] 8[redacted]/ F/ POOL	White (USA)	Adenocarcinoma of the lung/no previous anticancer therapies/ [redacted]	肺出血	Non-serious/ Grade 1	D251	Continued	Recovered	No scans have been made available	Unrelated
Hemoptysis, Coincided with pulmonary embolism									
[redacted]/ [redacted] 7[redacted]/ M/ POOL	White (USA)	Adenocarcinoma of the lung/ Carboplatin, paclitaxel and pembrolizumab ([redacted] to [redacted])/ [redacted]	肺出血	Non-serious/ Grade 1	D325/ D372	Continued	1st episode: Recovered (D325) 2nd episode ongoing (D372)	No scans have been made available	Unrelated
2 episodes of pulmonary haemorrhage									
[redacted]/ [redacted]/ Not in POOL*	NA	NA	肺出血 呼吸不全	NA	NA	NA	NA	NA	NA
*Comment: Study drug has never been administered									
Study EMR200095-001: Solid tumors									
[redacted]/ [redacted] 4[redacted]/ Male/ Not in POOL	White (USA)	Adenocarcinoma of the oesophagus (including Metastases to lung)/ [redacted]	誤嚥性肺炎	Serious/ Grade 3	D39	Discontinued 5 days prior to the event	Ongoing	CT showed findings of compatible with progressive foci of aspiration in both lungs and a few described well-circumscribed sub centimeter nodules which progressively increased in size,	Unrelated

Case # / Pt ID / Age / Gender/ POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Seriousness criteria / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT Scan	Investigator Causality
								suspicious for metastatic disease	
30 mg; Reported term: aspiration pneumonitis; Disease progression & aspiration									
[redacted]/ [redacted]/ 4[redacted]/ Male/ Not in POOL	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 1	D26	Not Applicable	Recovered	Not available	Unrelated
[redacted]/ [redacted]/ 6[redacted]/ Male/ Not in POOL	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 1	D1	Dose not changed	Recovered	Not available	Unrelated
[redacted]/ [redacted]/ 4[redacted]/ Female/ Not in POOL	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 1	D13	Dose not changed	Recovered	Not available	Unrelated
[redacted]/ [redacted]/ 7[redacted]/ Female/ Not in POOL	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 2	D18	Dose not changed	Recovered	Not available	Unrelated
[redacted]/ [redacted]/ 7[redacted]/ Male/ Not in POOL	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 1	D45	Not applicable	Not recovered	Not available	Unrelated
[redacted]/ [redacted]/ 5[redacted]/	White (USA)	Solid tumour/ [redacted]	呼吸音異常	Non-serious/ Grade 1	D108	Dose not changed	Not recovered	Not available	Unrelated

Case # / Pt ID / Age / Gender/ POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Seriousness criteria / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT Scan	Investigator Causality
Male/ POOL									
Study EMR200095-005: Advanced Hepatocellular Carcinoma									
[redacted]/ [redacted] 6[redacted]/ Female/ POOL	Not collected (France)	Tyrosine kinase inhibitor/radiation for bone lesion/ chemoembolization/ [redacted]	誤嚥性肺炎	Serious/ Grade 3	D27	Discontinued due to death	Not recovered	Not available	Unrelated
Investigator comment: acute, frank pneumonia identified on scan on [redacted], not an ILD event									
[redacted]/ [redacted]/ 6[redacted]/ Male/ POOL	Asian	Nexavar /microwave ablation/ transcatheter arterial chemoembolization/ [redacted]	急性呼吸不全	Non-serious/ Grade 3	D55	Disease progression	Not recovered	Not available	Unrelated

D=Day; PT= Preferred Term (MedDRA); TTO=time to onset; CT=computed tomography

表 82 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、臨床経過が一貫していない症例報告の要約

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Started Date	PT	Serious / Severe	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
Study MS200095-0022: NSCLC VISION									
[redacted] / [redacted] / 6[redacted] / Male/ POOL	Japanese	NSCLC/ None [see comment]/ [redacted]	肺臓炎	Non-serious / Grade 1	D130	Interrupted	Resolved (duration of event 6 days)	HRCT scan: pneumonia	Related
Previous RadioTx to brain (20 and 30 Gy) and bone metastases (20 Gy); no chemotherapy Recovered during tepotinib pause; rechallenge without problem									
[redacted] / [redacted] / 6[redacted] / Female/ POOL	White (Spain)	Adenocarcinoma of the lung/ cisplatin/pemetrexed ([redacted] to [redacted])/ [redacted]	肺臓炎	Non-serious/ Grade 1	D212	continued	Recovered	No scans have been made available	Related
Coincided with one episode of peripheral edema Grade 2 The patient received spironolactone as a treatment for pneumonitis (D212-242) The patient recovered on D252									
[redacted] / [redacted] / 6[redacted] / Male/ POOL	White (France)	Adenocarcinoma of the lung/ Vinorelbine tartrate/cisplatin ([redacted] to [redacted])/ [redacted]	肺浸潤	Non-serious/ Grade 1	D165	continued	Recovered	No scans have been made available, however CT at baseline and at the time of event abnormal and clinically significant.	Unrelated
Pre-existing COPD The patient presented on Day 165 with Lung infiltration Grade 1 (Reported term: Pulmonary ground glass infiltration of probable infectious origin) Dry cough 2 days after onset of lung infiltration CT at baseline abnormal and clinically significant and at the time of the event abnormal and clinically significant (but no detailed description available)									

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Started Date	PT	Serious / Severe	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
White blood cell count normal approximately 1 week after the onset Treated with antibiotics (Augmentin) Resolved on continuing tepotinib									
[redacted] 7[redacted]/ Male/ POOL	Asian (China)	Adenocarcinoma of the lung/ Pemetrexed+ Carboplatin ([redacted] to [redacted]) pemetrexed ([redacted] to [redacted]) Lobectomy left upper lung and wedge resection of left lower lung/ [redacted]	肺臓炎	Serious/ Grade 1	D126	continued	Recovered	No scans have been made available	Related
The patient presented on Day 126 ([redacted]) with Pneumonitis Grade 1 (CT: “slightly inflammatory lung”, but no detailed description has been made available) Investigator: “… As inflammatory improved, the subject was discharged the next day without any examination and treatment…” Resolved on Day 155 ([redacted]) on continuing tepotinib									
[redacted]/ [redacted] 7[redacted]/ Male/ POOL	White (France)	Adenocarcinoma of the lung/ Pembrolizumab ([redacted] to [redacted]) No radiotherapy [redacted]	肺臓炎	Non-serious/ Grade 2	D43	Stopped due to disease progression	Recovered	No scans have been made available	Unrelated
The patient had a history of [redacted] A smoker Day 46-52 Augmentin for pneumonitis Day 46 onwards hydrocortisone 60 mg for adrenal insufficiency Day 52 – [redacted] recovered on ongoing tepotinib Tepotinib last dose D87; stopped for disease progression									

D=Day; PT= Preferred Term (MedDRA); TTO=time to onset; CT=computed tomography

表 83 間質性肺疾患の検索により得られた症例で、ILD を特定した症例報告の概要

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
Study MS200095-0022: NSCLC VISION									
[redacted] 7[redacted] / Male/ POOL	NP (Italy)	Adenocarcinoma of the lung/ Radiation, carboplatin /paclitaxel ([redacted] – [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	急性呼吸不全	Hospitalization, D21 then fatal/ Grade 2, then Grade 5		Withdrawn	Fatal D35	Compatible with diffuse- alveolar damage (DAD) / Adult Respiratory Distress Syndrome. Not consistent with radiation damage	Related

The patient never smoked
Radiation 66 Gy in 33 fractions from [redacted] to [redacted]
Dec 2018 scan: modest interstitial lung disease like appearance at imaging after mediastinal radiotherapy. Patient asymptomatic, recovered after corticosteroids therapy.
Scan baseline, no ILD.
Day 18 – [redacted] dyspnoea
Day 21 – [redacted] respiratory distress; last dose of IMP taken
Day 22 – [redacted] hospitalized for acute respiratory failure (Grade 2) with symptoms of dyspnoea
Day 28 – [redacted] CT scan: diffusely increased attenuation of the pulmonary parenchyma with the appearance of areas of ground glass that extended to all lobes, with the left lower lobe (LLL) partially spared, left pleural effusion, around 6 cm in thickness with atelectasis of the adjacent parenchyma, particularly at the LLL and the lingular segments, with concomitant mild contralateral mediastinal shift.
Independent radiologists review: “A comparison of the baseline CT scan in [redacted] with the on-treatment scan in [redacted] identifies new ground-glass opacifications, diffusely distributed in all lung areas, combined with new traction-bronchiectasis in all lung segments. There are new bilateral diffuse alveolar and interstitial infiltrates. There is a new, massive left-sided pleural effusion with lung compression and atelectasis. The findings are consistent with a diffuse- alveolar damage (DAD) / Adult Respiratory Distress Syndrome. This condition may be due to a variety of different causes including drug-induced interstitial lung disease, massive allergic reaction or an atypical pneumonia (e.g. a viral infection). The findings are not consistent with radiation damage.”
Day 35 – [redacted] the patient died due to acute respiratory failure.
Alternative explanations [Lymphangitis carcinomatosa; infection (Active EBV and CMV) cardiac] ruled out.

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
[redacted] / 7[redacted] / Male/ POOL	Asian/ Japanese	Adenocarcinoma of the lung/ No prior anticancer therapy or radiotherapy/ [redacted]	間質性肺疾患	Serious (hospitalized)/ Grade 2	D21	Interrupted, restarted several times, discontinued due to DP	Ongoing	Day 21: CT scan with contrast: bilateral infiltrative shadows dominantly in dorsal side and lower lung fields. Infiltrative opacities are visible in the superior lobes and a portion of the bilateral posterior inferior lobes. The old lesion and the shading thought to be carcinomatous lymphangiomatosis from the CT prior to treatment appeared to have worsened, and there were preexisting opacities in the interstitial space and it is possible that they were worse due to the drugs. Day 166: CT scan without contrast: infiltrative shadows had spread throughout both sides of lung fields.	Related

The patient used to smoke
There was no relevant medical history.
Day -4 ([redacted]) contrast CT: funicular shadows thought to be old lesions were visible in the bilateral inferior lobes. In addition, the reticular shadow directly under the pleura appeared to have grown worse. This was thought to indicate carcinomatous lymphangiomatosis.

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
Day 21 - [redacted] the patient had symptoms of cough and exertional dyspnea CT scan description: The primary lesion has shrunk significantly to 17 mm Hospitalized for interstitial pneumonia Grade 2 Tepotinib interrupted - Steroids from Day 21 onwards Day 25 – [redacted] mild improvement of infiltrative shadows in lower lung fields Day 27 – [redacted] a bilateral deep vein thrombosis (DVT) in lower limbs On [redacted] despite improvement in findings of interstitial pneumonia, SpO2 (room air) did not rise to 95 percent or more. Therefore, the CT scan of [redacted] was re-evaluated and confirmed findings suspected of thrombus in the right inferior pulmonary artery. On the same day, the laboratory tests were performed, and results were: Fibrinogen 308 mg/dL (150-400), FDP 15.2 microgram/ml (less than 5.0) and D-dimer 6.3 microgram/ml (less than 1.0). On [redacted] the venous ultrasound of the legs was performed for screening deep vein thrombosis. The thromboembolic event (Grade 2) was judged because it was confirmed that the thrombus in right soleal vein, left soleal vein and from the right popliteal vein to the right tibial vein. IMP interrupted, dose reduced and re-started several times, then discontinued Day 166 – [redacted] hospitalized for interstitial pneumonia KL-6 5560 U/ml (< 500) => active pulmonary fibrosis Coincided with reduction in steroid dose; 1 month after one of re-challenges As of [redacted] patient's symptoms were stable									
[redacted]/ 6[redacted] Male	Japanese	NSCLC of the lung/ Pembrolizumab/ [redacted]	間質性肺疾患	Non-serious/ Grade 1 Non-serious/ Grade 2 Non-serious/ Grade 1	D84 D42 of restarting lower dose	Interrupted	Ongoing	Not provided	Related
No previous radiotherapy Tepotinib interrupted [redacted] – [redacted] Tepotinib re-started at a reduced dose on Day 106 ([redacted]) Tepotinib interrupted due to worsening of ILD to Grade 2 on Day 148 ([redacted] ILD improved to Grade 1 on Day 168 ([redacted]) Tepotinib re-started at a reduced dose on Day 169 ([redacted]) and discontinued due to disease progression on [redacted] ILD Grade 1 ongoing (last check [redacted] Steroids: [redacted] prednisolone 20 mg [redacted] prednisolone 17.5 mg [redacted] prednisolone 15 mg [redacted] prednisolone 20 mg [redacted] prednisolone 17.5 mg									

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
[redacted] prednisolone 15 mg [redacted] prednisolone 12.5 mg [redacted] 10 mg Sulfametoxasole/ trimethoprim for pneumocystis pneumonia (note: not reported as an AE) [redacted] – [redacted] and [redacted] ongoing									
[redacted] / [redacted] / 7[redacted] / Female/ POOL	White	NSCLC/ None/ [redacted]	肺臓炎	Serious/ Grade 2 (As of [redacted] aggravated from Grade 2 to Grade 3 after steroids have been stopped)	D54	Discontinued*	Ongoing (Change in grade; Subsequently improved)	CT: reticular consolidations within the right lower lobe, which were suggestive for pneumonitis or pneumonia.	Related
Pulmonary embolism was ruled out using contrast enhanced CT; No evidence of a central pulmonary artery emboli. Small emboli cannot be ruled out with absolute certainty on the segmental level, particularly on the right side. No signs of right ventricular strain. Given low C-reactive protein and procaclitonin pneumonia was considered unlikely. Medical history of severe asthma Steroids started Treatment was initially coded as interrupted, but the patient never re-started tepotinib and then coded as discontinued after DLP									
[redacted] / 8[redacted] / Female/ POOL	White/ Spain	NSCLC None/ [redacted]	肺臓炎	Non-serious / Grade 1	D135	Interrupted	Ongoing	Not available	Related
Onset 3 days after the last dose of tepotinib Prednisone 5 mg from Day135 for pneumonitis Day143 an AE of dyspnea was reported									

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
Study EMR200095-001: FIH Solid Tumor									
[redacted] 5[redacted] Female/ POOL	White	Lung/ Pemetrexed+carboplatin ([redacted]); erlotinib ([redacted] ; Radiotherapy shoulder L and leg L (30 Gy each, [redacted] ; Sterotactic body radiation 50 Gy in 5 fractions ([redacted] / [redacted] Treated with antibiotics; corticosteroids since [redacted] Ongoing at death	放射線肺臓炎	Non-serious / Grade 1	D7	NA	Ongoing	NA	Unrelated
Study EMR200095-006: Combination with gefitinib in NSCLC									
[redacted] 7[redacted] Female/ Not in POOL	Asian (Taiwan)	NSCLC/ Gefitinib [redacted] – [redacted] Alimta (dates unknown) [redacted] Treatment with levofloxacin and prednisone Resolved after 17 days on continuing therapy	間質性肺疾患	Non-serious / Grade 1	D39	Dose reduced	Resolved	Bilateral inflammation of lower lungs	Unrelated to either tepotinib or gefitinib
[redacted] 6[redacted] Male/ Not in POOL	Asian (Korean)	NSCLC/ Gefitinib [redacted] – [redacted] Treated with antibiotics and steroids; study therapy discontinued due to the event Over the next 2 weeks peribronchial opacities increased Concurrent late tuberculosis, COPD Investigator in consultation with the radiologist confirmed diagnosis of atypical pneumonia as it “was diffusely scattered with GGO in both lungs and the pattern did not resemble	異型肺炎	Serious / Grade 3	D33	? / continue	Ongoing	CT scan: “rule-out” atypical pneumonia; chest X-ray: ground-glass opacities	Related to both tepotinib and gefitinib

Case # / Pt ID / Age / Gender / POOL	Ethnicity	Type of Tumor / Previous Anticancer Therapy / Tepotinib Start Date	PT	Serious / Severity	TTO	Action Tepotinib	Outcome	CT scan	Investigator Causality
any particular type of pneumonia”									

D=Day; PT= Preferred Term (MedDRA); TTO=time to onset; CT=computed tomography

9.2 慢性腎不全

表 84 慢性腎不全の種類別事象一覧表

Subject Id/ Age/ Gender / Baseline Creatinine /	Relative study day	Duration per Episode of AE	PT	Serious/ Severity	Causality / Causality factors	Outcome	Action taken on Drug	Comment
[redacted] 8 Male/ 70.73 µmol/L (normal)	336 141.47 µmol/L (high)	-	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Ongoing	Dose not changed, other actions: none	Concurrent oedema, oedema peripheral. Diuretics intermittently [D109 for 6 days; D242 for 15 days; D357 ongoing] AKI also reported later, on Day 485 that recovered on D490 Creatinine value was already increased to Grade 1 on Day 315; back to normal value from Day 399 on ongoing tepotinib. urea was elevated from Day 210 and returned to normal value by Day 529. Electrolyte values appeared to be within the reference range during the event of CKD and AKI –.
The clinical picture is not consistent with the chronic kidney disease as baseline creatinine was normal, electrolytes were normal and the event resolved.								
[redacted] 7 Male/ 99.91 µmol/L (high) / 157.38 µmol/L (high D169)	124	17	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Resolved	Drug reduced, Drug interrupted, other actions: none	Concurrent oedema peripheral, hypoalbuminaemia, hyperkalaemia
	169	12	慢性腎臓病	No/ Grade 3	Related	Resolved	Dose not changed, other actions: none	Concurrent oedema peripheral, hypoalbuminaemia, hyperkalaemia
	208	21	慢性腎臓病	No/ Grade 3	Related	Resolved	Dose interrupted, other actions:	Concurrent oedema peripheral, hypoalbuminaemia, hyperkalaemia

Subject Id/ Age/ Gender / Baseline Creatinine /	Relative study day	Duration per Episode of AE	PT	Serious/ Severity	Causality / Causality factors	Outcome	Action taken on Drug	Comment
							none	
The patient started the study with elevated creatinine and potassium confirming certain degree of renal insufficiency at baseline. Reported several episodes of CDK with creatinine levels above baseline. The patient also had number concurrent events (e.g. peripheral edema, hypoalbuminemia, thromboembolic event, ILD, infection) that required additional concomitant medication that may have also contributed to the events. The events recovered with tepotinib dose change but creatinine level stayed above baseline. The clinical picture is more in favor of acute episode of CKD.								
[redacted] Male/ 99.03 µmol/L (high) / 175.95 µmol/L (high) D549	168	46	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Resolved	Dose not changed, other actions: none	Concurrent hypoalbuminaemia and peripheral edema
	234	43	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Resolved	Dose not changed, other actions: none	Concurrent hypoalbuminaemia and peripheral edema
	294	88	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Resolved	Dose not changed, other actions: none	Concurrent hypoalbuminaemia and peripheral edema
The patient had elevated creatinine and normal potassium at baseline, he recovered from episodes of impaired renal function whilst continuing tepotinib at same dose – this is not consistent with the clinical picture of chronic kidney disease.								
[redacted] Male/ 94.61 µmol/L (high) / 160.92 µmol/L (high D42)	21	NA	慢性腎臓病	No/ Grade 2	Related	Ongoing	Dose not changed, other actions: none	Ongoing Grade 1 Diarrhea
The patient had elevated creatinine and normal potassium at baseline. Creatinine and urea levels improved upon tepotinib dose reduction on Day 42 and returned close to baseline values. The clinical picture in this patient is not consistent with the chronic kidney disease but suggests an acute episode in patient with Chronic renal insufficiency. Ongoing diarrhea may have also particapted to the acute episode								

AKI=acute kidney injury; CKD=chronic kidney disease; D=Day

9.3 重篤及び死亡に至った TEAE の症例一覧

データベースカットオフ日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに発生した重篤な TEAE 及び死亡に至った症例一覧を示した。

9.3.1 重篤な TEAE の症例一覧

表 85 重篤な TEAE の MedDRA 器官別大分類及び基本語別の症例一覧

Tepotinib 500 mg Monotherapy - SAF

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
血液およびリンパ系障害/ 貧血/ ANEMIA	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted] (171)/	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
血液およびリンパ系障害/ 血小板減少症/ THROMBOCYTOPENIA	4/500 mg/ [redacted] CHN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted] (29)/ (30)	Is Life Threatening/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 4
心臓障害/ 急性冠動脈症候群/ ACUTE CORONARY SYNDROME	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (330)/ (332)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
心臓障害/ 急性心筋梗塞/ ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted] (218)/ (226)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 4
心臓障害/ 心房細動/ WORSENING ATRIAL FIBRILLATION WITH RAPID VENTRICULAR RESPONSE	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (130)/ (133)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
心臓障害/ 心房細動/ ATRIAL FIBRILLATION	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] [redacted] (10)/ (11)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
心臓障害/ 心不全/ CARDIAC INSUFFICIENCY	22A/500 mg/ [redacted] FRA	9[redacted]/ Female/ White	[redacted] [redacted] (398)/ (420)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
				Grade 3
心臓障害/ 心不全/ CARDIAC INSUFFICIENCY	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] 519)/ 520)	Req. or Prol. Hospital,Is Life Threatening/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade(Fatal)/ Grade 4
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted] 520)/ 520)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
心臓障害/ 上室性頻脈/ SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA	4/500 mg/ [redacted] TWN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 30)/ 40)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ UNCONTROLLED ABDOMINAL PAIN	1/500 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] 37)/ (40)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] 42)/ (44)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ INTRACTABLE ABDOMINAL PAIN	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] 44)/ 49)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	4/500 mg/ [redacted] TWN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 1)/ 4)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
		4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 6)/ 7)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMEN PAIN	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 67)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
胃腸障害/ 腹痛/ AGGRAVATION OF ABDOMINAL PAIN	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 22)/ 29)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
		6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (36)/ (42)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (7)/ 9)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] 5)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (59)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	4/500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 83)/ (86)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
		5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 126)/ 127)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
		5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 154)/	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASITES	4/500 mg/ [redacted] KOR	4[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] 5)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
胃腸障害/	4/500 mg/	7[redacted]/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
腹水/ ASCITES	[redacted] KOR	[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (52)/ (58)	Related/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	5/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ Unknown	[redacted] 52)/ (63)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 2
胃腸障害/ 腹水/ ASCITIS (WORSENING)	5/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/	[redacted] 106)/ 106)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 腹水/ WORSENING OF ASCITES	5/500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (7)/	Req. or Prol. Hospital,Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	5/500 mg/ [redacted] ITA	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] 58)/ (59)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	5/500 mg/ [redacted] ESP	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (153)/ (185)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASCITIS	5/500 mg/ [redacted] ESP	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (93)/ (99)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (40)/ (44)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 下痢/ DIARRHEA	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (75)/ (88)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/	4/500 mg/	7[redacted]/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
下痢/ DIARRHEA	[redacted] KOR	Male/ Asian	[redacted] (19)/ (25)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 十二指腸潰瘍/ DUODENAL ULCER	4/500 mg/ [redacted] TWN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (254)/ (276)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 出血性十二指腸潰瘍/ DUODENAL A1 ULCER BLEEDING	4/500 mg/ [redacted] TWN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (27)/ (32)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 被嚢性腹膜硬化症/ SCLEROSING PERITONITIS	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (626)/ (640)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 糞塊/ FECAL IMPACTION	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (42)/ (44)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 胃腸出血/ GI BLEED	5/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (56)/ (61)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
胃腸障害/ イレウス/ ILEUS	4/500 mg/ [redacted] TWN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (30)/ (31)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 2
		6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (32)/ (40)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ イレウス/ ILEUS	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (610)/ (626)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ イレウス/ ILEUS	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (490)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
			[redacted] 493)	Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ イレウス/ ILEUS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] 29)/ 31)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
胃腸障害/ 鼠径ヘルニア/ LEFT EXTERNAL INGUINAL HERNIA AGGRAVATED	22A/500 mg/ [redacted] JPN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (197)/ (213)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 大腸閉塞/ LARGE BOWEL OBSTRUCTION	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (59)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 大腸閉塞/ COLONIC OBSTRUCTION	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (499)/ (510)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ メレナ/ MELENA	4/500 mg/ [redacted] KOR	4[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (7)/ (10)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 1
胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	1/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (19)/ (21)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 悪心/ WORSENING NAUSEA	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (5)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (97)/ xxxxxxxXX(101)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 腹膜出血/ ASCITES DUE TO HEMOPERITONEUM AFTER HCC RUPTURE.	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (32)/ (50)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
胃腸障害/ 小腸閉塞/ SMALL BOWEL OBSTRUCTION	1/500 mg/ [redacted] USA	3[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (31)/ (39)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 臍ヘルニア/ UMBILICAL HERNIA AGGRAVATED	22A/500 mg/ [redacted] JPN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (197)/ (213)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 上部消化管出血/ UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	4/500 mg/ [redacted] CHN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (89)/ (90)	Results in Death/ Related/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
胃腸障害/ 上部消化管出血/ UGI BLEEDING	4/500 mg/ [redacted] TWN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (7)/ (29)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 嘔吐/ VOMITING	1/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (19)/ (21)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 嘔吐/ WORSENING VOMITING	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (5)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 嘔吐/ VOMITING	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] 28)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 無力症/ ASTHENIA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] (38)/ (55)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Reduced/Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 無力症/ ASTHENIA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (13)/ (18)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
一般・全身障害および投与	22A/500 mg/	7[redacted]/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
部位の状態/ 無力症/ WORSENING OF GENERAL WEAKNESS	[redacted] KOR	Female/ Asian	[redacted] (89)/	Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 胸痛/ POSTERIOR PARIETAL CHEST LEFT PAIN WORSENING	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (64)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (69)/ (69)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH NOS	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (154)/ (154)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 不快感/ DISCOMFORT	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted] (28)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ GENITAL OEDEMA DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	4/500 mg/ [redacted] CHN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (40)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (181)/ (181)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA DISEASE PROGRESSION	4/500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (18)/ (18)	Results in Death/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ WORSENING ASCITES DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	4/500 mg/ [redacted] TWN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (51)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ HEPATIC FAILURE DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	4/500 mg/ [redacted] TWN	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (57)/ [redacted] (78)	Req. or Prol. Hospital,Is Life Threatening/ Related/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ ASCITES DUE TO PROGRESSION OF DISEASE	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (64)/ [redacted] (75)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (Unknown)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ HEPATORENAL SYNDROM DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (64)/ [redacted] (76)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ JAUNDICE DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (53)/ [redacted] (76)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ CLINICAL PROGRESSION	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/	[redacted] (148)/ [redacted] (155)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ ABDOMINAL PAIN TO PROGRESSIVE DISEASE	5/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Female/	[redacted] (69)/ [redacted] (72)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
		7[redacted]/ Female/	[redacted] (72)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ ASCITES DUE TO TO DISEASE PROGRESSION	5/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (58)/ [redacted] (69)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ WORSENING OF EDEMA LIMBS DUE TO	5/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (58)/ [redacted] (69)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
DISEASE PROGRESSION				
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ GENERAL DISORDER DUE TO TUMOR PROGRESSION	5/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (33)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESSION DUE TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA	5/500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (21)/ (21)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ CLINICALLY PROGRESSION OF DISEASE	5/500 mg/ [redacted] ITA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (20)/ (20)	Results in Death/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESION	5/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (40)/ (66)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ GENERAL DETERIORATION DUE TO DISEASE PROGRESSION	5/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (153)/ (155)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESSION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (64)/ (82)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (287)/ (288)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ SPINAL CORD COMPRESSION SECONDARY TO DISEASE PROGRESSION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (170)/ (176)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ WORSENING OF GENERAL CONDITION DUE TO TUMOR PRORESSION	1/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (43)/ (45)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ ALTERED GENERAL STATE	5/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Female/	[redacted] (50)/ (86)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Fatal)/ Grade 4
		5[redacted]/ Female/	[redacted] (86)/ (86)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ WORSENING GENERAL CONDITION	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (47)/ (55)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	9[redacted]/ Female/ White	[redacted] (466)/ (467)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 4
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (270)/ (294)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (66)/ (91)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ WORSENED GENERAL CONDITION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	9[redacted]/ Male/ White	[redacted] (35)/ (44)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ WORSENING OF GENERAL CONDITION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (57)/ (65)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与	22A/500 mg/	6[redacted]/	[redacted]	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL DETERIORATION OF HEALTH	[redacted] POL	Female/ White	[redacted] (41)/ (46)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性浮腫/ ANASCARA	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (130)/ (141)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性浮腫/ ANASARCA	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (120)/ (127)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
		8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (151)/ (162)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性浮腫/ ANASARCA	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (155)/ (171)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性浮腫/ WORSENING OF SYSTEMIC EDEMA	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (266)/ (273)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身性浮腫/ ANASARCA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (505)/ (511)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Recovered/ resolved with sequelae)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (511)/ (515)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 1
一般・全身障害および投与部位の状態/ ヘルニア/ HERNIA	4/500 mg/ [redacted] CHN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (183)/ (191)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
一般・全身障害および投与部位の状態/ 限局性浮腫/ ABDOMEN EDEMA	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (57)/ (64)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 粘膜の炎症/ MUCOSITIS	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (22)/ (34)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ EDEMA OF DOUBLE LOWER EXTREMITIES	4/500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (74)/ (82)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ RIGHT LEG EDEMA	4/500 mg/ [redacted] TWN	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (30)/ (39)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ LOWER LIMB EDEMA	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (6)/ (9)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
		6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (57)/ (64)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
		6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (103)/	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ WORSENING OF EDEMA LOWER LIMBS	5/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (43)/ (50)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ EDEMA HANDS AND LEGS	5/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (86)/ (115)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
				Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ LOWER EXTREMITY EDEMA	22A/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (207)/ (210)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ WORSENING OF EDEMA LIMBS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (135)/ (158)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ WORSENING OF EDEMA ARMS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (266)/ (273)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 末梢性浮腫/ WORSENING OF EDEMA LEGS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (42)/ (63)	Req. or Prol. Hospital,Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Dose Reduced/Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疼痛/ UNCONTROLLABLE GENERAL UNSPECIFIED PAIN	1/500 mg/ [redacted] USA	3[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (41)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Ongoing at death/ Grade 3
一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ FEBRILE SYNDROME	5/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (74)/ (75)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 発熱/ FEVER	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (188)/ (193)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
一般・全身障害および投与部位の状態/ 突然死/ SUDDEN DEATH	22A/500 mg/ [redacted] FRA	9[redacted]/ Female/ White	[redacted] (467)/ (467)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
一般・全身障害および投与部位の状態/	5/500 mg/ [redacted]	7[redacted]/ Male/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
血管ステント狭窄/ STENTING IN LEFT LOWER LIMB BY STENT STENOSIS	ESP	White	[redacted] (94)/ [redacted] (96)	Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/
肝胆道系障害/ 胆管炎/ CHOLANGITIS	5/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/	[redacted] (48)/ [redacted] (53)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
肝胆道系障害/ 肝不全/ POTENTIAL LIVER FAILURE	1/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (65)/ [redacted] (65)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
肝胆道系障害/ 肝不全/ HEPATIC FAILURE	4/500 mg/ [redacted] CHN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (31)/ [redacted] (31)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
肝胆道系障害/ 肝不全/ HEPATIC FAILURE	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted] (28)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
肝胆道系障害/ 肝機能異常/ DETERIORATION OF LIVER FUNCTION	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (22)/ [redacted] (35)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
肝胆道系障害/ 肝腎症候群/ HEPATORENAL SYNDROME	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (108)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
肝胆道系障害/ 黄疸/ JAUNDICE	5/500 mg/ [redacted] ITA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (93)/	Persist or Signif Disability or Incap.,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
免疫系障害/ 過敏症/ SUSPICION OF ALLERGIC REACTION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (1)/ [redacted] (2)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 1
感染症および寄生虫症/ 細菌感染/ GRAM NEGATIVE	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (107)/	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
BACTERIA INFECTION			[redacted] (116)	Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 蜂巣炎/ BILATERAL LEG CELLULITIS	4/500 mg/ [redacted] TWN	3[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (163)/ (175)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 医療機器関連感染/ CATHETER RELATED INFECTION	5/500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (135)/ (180)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 蓄膿/ EMPYEMA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (39)/ (43)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade(Recovered/ Resolved)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (43)/ (74)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 感染性腸炎/ INFECTIOUS ENTERITIS	4/500 mg/ [redacted] TWN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (345)/ (352)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 感染性胸水/ PLEURAL EFFUSION INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (126)/ (134)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 肺感染/ LUNG INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (41)/ (50)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (50)/ (56)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 肺感染/	22A/500 mg/ [redacted]	7[redacted]/ Male/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
LUNG INFECTION	JPN	Asian	[redacted] (89)/ (104)	Drug Interrupted/Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 腹膜炎/ ASCITES INFECTION	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (103)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 細菌性腹膜炎/ BACTERIAL PERITONITIS	5/500 mg/ [redacted] ITA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (149)/ (169)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 4
感染症および寄生虫症/ 胸膜感染/ PLEURAL INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (84)/ (104)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (126)/ (169)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ resolved with sequelae)/ Grade 2
		7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (169)/ (173)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ BRONCHOPNEUMONIA	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (75)/ (94)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (130)/ (141)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (226)/ (229)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PURULENT PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (30)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
				Not recovered/Not resolved/ Grade 4
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] BEL	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] (195)/ (206)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] JPN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (337)/ (379)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ LUNG INFECTION: PNEUMONIA	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (10)/ (18)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital,Is Life Threatening/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (235)/ (244)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	5/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (33)/ (41)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital,Is Life Threatening/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (30)/ (31)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (10)/ (18)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (22)/ (25)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ ブドウ球菌性菌血症/ BACTEREMIA (STAPHYLOCOCCUS	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ Black or African	[redacted] (9)/ (13)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
AUREUS)		American		Grade 2
感染症および寄生虫症/ ブドウ球菌感染/ RESISTANT TO METHACILLIN STAP. EPIDERMIDIS	1/500 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (200)/ (204)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ 全身性感染/ SYSTEMIC INFECTION	4/500 mg/ [redacted] CHN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (8)/ (12)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Fatal/ Grade 5
感染症および寄生虫症/ 上気道感染/ UPPER RESPIRATORY INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (621)/ (624)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 尿路感染/ URINARY TRACT INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (161)/ (166)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
感染症および寄生虫症/ 細菌性尿路感染/ WORSENING OF URINARY TRACT INFECTION (KLEBSIELLA PNEUMONIAE MULTI-RESISTANT RE-ACTIVATION)	22B/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (16)/ (31)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
傷害、中毒および処置合併症/ 偶発的過量投与/ ACCIDENTAL OVERDOSE	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (1)/ (1)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/
傷害、中毒および処置合併症/ 大腿骨骨折/ LEFT FEMUR FRACTURE	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (226)/ (268)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
傷害、中毒および処置合併症/ 脊椎骨折/ SPINAL FRACTURE	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (63)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
傷害、中毒および処置合併症/ 脊椎骨折/ SPINAL VERTEBRAL	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (253)/ (258)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
FRACTURE				Grade 5
傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下血腫/ SUBDURAL HEMATOMA	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Female/ White	[redacted](42)/ (47)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 2
		8[redacted]/ Female/ White	[redacted](63)/ (110)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
傷害、中毒および処置合併症/ 硬膜下出血/ SUBDURAL HEMORRHAGE	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Female/ White	[redacted](76)/ (83)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
臨床検査/ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ WORSENING OF ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	22A/500 mg/ [redacted] ESP	8[redacted]/ Female/ White	[redacted](22)/ (27)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Dose Reduced/Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
臨床検査/ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ WORSENING OF ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	22A/500 mg/ [redacted] ESP	8[redacted]/ Female/ White	[redacted](22)/ (27)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Dose Reduced/Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
臨床検査/ 血中ビリルビン増加/ BLOOD BILIRUBIN INCREASED	4/500 mg/ [redacted] TWN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted](183)/ (185)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
		5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted](266)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
臨床検査/ トロポニン増加/ CARDIAC TROPONIN ELEVATED	22A/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted](26)/ (27)	Req. or Prol. Hospital,Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 1
代謝および栄養障害/ 食欲減退/	4/500 mg/ [redacted]	5[redacted]/ Male/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
ANROXEIA	TWN	Asian	[redacted] (267)/ [redacted] (274)	Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
代謝および栄養障害/ 発育不全/ FAILURE TO THRIVE	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (5)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
代謝および栄養障害/ 高カルシウム血症/ HYPERCALCEMIA	5/500 mg/ [redacted] DEU	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (2)/ [redacted] (6)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 4
代謝および栄養障害/ 高クレアチニン血症/ HYPERCREATININEMIA	5/500 mg/ [redacted] ITA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (99)/ [redacted] (104)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
		6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (104)/	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
代謝および栄養障害/ 高血糖/ HYPERGLYCEMIA	4/500 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (6)/ [redacted] (20)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
代謝および栄養障害/ 低アルブミン血症/ HYPOALBUMINEMIA	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (147)/ [redacted] (171)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (171)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
代謝および栄養障害/ 低ナトリウム血症/ HYPONATREMIA	5/500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (87)/ [redacted] (99)	Req. or Prol. Hospital,Is Life Threatening/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 4
代謝および栄養障害/	22A/500 mg/	9[redacted]/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
低ナトリウム血症/ WORSENING HYPONATREMIA	[redacted] DEU	[redacted]/ Male/ White	[redacted] (30)/ (34)	Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛/ BACK PAIN	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (11)/ (14)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛/ BACK PAIN	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (253)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 背部痛/ WORSENING OF BACK PAIN	22A/500 mg/ [redacted] BEL	4[redacted]/ Female/ White	[redacted] (72)/ (80)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 骨痛/ PAIN XIPHOID	22A/500 mg/ [redacted] BEL	4[redacted]/ Female/ White	[redacted] (94)/ (96)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 痛風性関節炎/ GOUTY ARTHRITIS,WORSENING	4/500 mg/ [redacted] TWN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (293)/ (295)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 筋肉内血腫/ HEMATOMA (RIGHT ILIAC INTRAMUSCULAR)	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (485)/ (537)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 筋力低下/ GENERALIZED MUSCLE WEAKNESS	22A/500 mg/ [redacted] NLD	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (45)/ (56)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格系胸痛/ COSTAL PAIN	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (225)/ (226)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格痛/	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (151)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
BUTTOCK PAIN			[redacted] (185)	Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
筋骨格系および結合組織障害/ 筋骨格痛/ WORSENING OF PAIN (LEFT SHOULDER)	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] (36)/ (52)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 横紋筋融解症/ RHABDOMYOLYSIS	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted] (30)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 膀胱癌/ BLADDER CANCER	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (23)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 癌疼痛/ METASTATIC PAIN	5/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/	[redacted] (10)/ (12)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 悪性胸水/ THORACOSCOPIC TALKAGE FOR MALIGNE PLEURA EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] BEL	4[redacted]/ Female/ White	[redacted] (146)/ (153)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 中枢神経系転移/ NEW BRAIN METASTASES	1/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (23)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 腫瘍疼痛/ WORSENING OF PRE-EXISTING CONDITION: TUMOR BACK PAIN	5/500 mg/ [redacted] DEU	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (63)/ (78)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
		5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (78)/ (120)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
良性、悪性および詳細不明	22A/500 mg/	7[redacted]/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
の新生物（嚢胞およびポリープを含む）/ 腫瘍疼痛/ TUMOR PAIN	[redacted] JPN	[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (1)/ (4)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
神経系障害/ 失語症/ APHASIA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (202)/ (211)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 脳血栓症/ CEREBRAL THROMBOSIS	5/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/	[redacted] (169)/	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
神経系障害/ 脳血管発作/ STROKE	4/500 mg/ [redacted] KOR	3[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (84)/ (96)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 1
神経系障害/ 脳血管発作/ CEREBRAL VASCULAR ACCIDENT	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (139)/ (158)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 3
神経系障害/ 昏睡/ COMA	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (111)/ (112)	Results in Death/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
神経系障害/ 浮動性めまい/ DIZZENESS	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (13)/ (18)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE	4/500 mg/ [redacted] TWN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (41)/ (63)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 頭蓋内出血/ INTRACRANIAL HEMORRHAGE	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (242)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
神経系障害/ 頭痛/ CEPHALEA	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (639)/ (641)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Recovered/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
				Resolved)/ Grade 2
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted](641)/ (643)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 1
神経系障害/ 肝性脳症/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	4/500 mg/ [redacted] CHN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 64)/ 67)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
		6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] 68)/ (76)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 肝性脳症/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	4/500 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted](67)/ (84)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 肝性脳症/ HEPATIC ENCEPHALOPATHY	5/500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted](12)/ (18)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
		5[redacted]/ Male/ White	[redacted](18)/	Is Life Threatening/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
神経系障害/ 低血糖昏睡/ HYPOGLYCEMIC COMA	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted](28)/ 40)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
神経系障害/ 神経痛/ RIGHT PARIETAL NEUROPATHIC PAIN	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted](64)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 4
神経系障害/ 錯感覚/ LEG TINGLING SENSE	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted](569)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
神経系障害/ 錯感覚/ RIGHT SIDE PARETHESIA	4/500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (569)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
神経系障害/ 錯感覚/ PARESTHESIA	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (151)/ (185)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
神経系障害/ 失神寸前の状態/ PRESYNCOPE	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (175)/ (176)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
神経系障害/ 脊髄圧迫/ LUMBAR PAIN DUE TO MEDULAR COMPRESION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (153)/ (158)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 失神/ SYNCOPAL EPISODES	1/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (82)/ (86)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
精神障害/ 感情障害/ MOOD DISORDER	22A/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (66)/ (101)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 2
精神障害/ 錯乱状態/ CONFUSION	22A/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] 214)/ 215)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
精神障害/ 錯乱状態/ CONFUSION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (66)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
精神障害/ 精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS	1/500 mg/ [redacted] USA	3[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (41)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Ongoing at death/ Grade 3
精神障害/ 精神状態変化/	1/500 mg/ [redacted]	4[redacted]/ Male/	[redacted]	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
ALTERED MENTAL STATUS	USA	White	[redacted](19)/ (21)	Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
精神障害/ 精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Female/ White	[redacted](299)/ (306)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Recovered/Resolved/ Grade 3
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	5/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/	[redacted](29)/ (35)	Req. or Prol. Hospital,Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE RENAL FAILURE	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted](30)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE ON CHRONIC RENAL FAILURE	5/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Male/ White	[redacted](43)/ (50)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ RENAL ACUTE INJURY	5/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted](36)/ (45)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE KIDNEY INJURY	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted](485)/ 490)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 急性腎障害/ ACUTE RENAL INSUFFICIENCY	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted]155)/ (171)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 慢性腎臓病/ CHRONIC KIDNEY DISEASE	5/500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Male/ White	[redacted](42)/ (45)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
腎および尿路障害/ 腎仙痛/ RENAL COLIC	22A/500 mg/ [redacted] ESP	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] 56)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
			[redacted] (59)	Recovered/Resolved/ Grade 2
生殖系および乳房障害/ 前立腺炎/ PROSTATITIS	5/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ Unknown	[redacted] (89)/ (92)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ Unknown	[redacted] (92)/ (113)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE LUNG FAILURE	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (21)/ (33)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Fatal)/ Grade 2
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (35)	Results in Death/ Related/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 慢性閉塞性肺疾患/ COPD EXACERBATION	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (9)/ (20)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ WORSENING DYSPNEA	1/500 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Female/ White	[redacted] (5)/ (15)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Ongoing at death/ Grade 3
		5[redacted]/ Female/ White	[redacted] (29)/ (32)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Ongoing at death/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNEA	3/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (58)/ (66)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Fatal/ Grade 4
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNOEA	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (44)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNOEA	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (21)/ (33)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Withdrawn/ Change in toxicity grade (Fatal)/ Grade 2
		7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (35)	Results in Death/ Related/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNEA	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (153)/ (171)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ WORSENING OF DYSPNEA	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (34)/ (37)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 間質性肺疾患/ INTERSTITIAL PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (21)/	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (631)/ (637)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (63)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (226)/ (229)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ LEFT PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (51)/ (54)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/	22A/500 mg/ [redacted]	7[redacted]/ Female/	[redacted] (13)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
PLEURA EFFUSION RIGHT	DEU	White	[redacted] (19)	Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ PLEURAL EFFUSION RIGHT	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (31)/ (42)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ WORSEINING OF PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (42)/ (63)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Related/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ WORSENING OF PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (63)/ (67)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ WORSENING PLEURAL EFFUSION	22A/500 mg/ [redacted] DEU	9[redacted]/ Male/ White	[redacted] (46)/ (57)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Change in toxicity grade (No further outcome recorded)/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ PLEURAL EFFUSION INCREASING	22A/500 mg/ [redacted] POL	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (33)/ (40)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ PLEURAL EFFUSION INCREASED	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (62)/ (104)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Reduced/ Change in toxicity grade (Not recovered/Not resolved)/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 胸水/ LEFT PLEURAL EFFUSION INCREASE	22A/500 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (77)/ (106)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎/ INHALATION PNEUMONIAE	5/500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted] (28)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/	22A/500 mg/ [redacted]	8[redacted]/ Male/	[redacted]	Results in Death/ Unrelated/

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA	KOR	Asian	[redacted] (41)/ (42)	Not Applicable/ Fatal/ Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺臓炎/ LUNG SLIGHTLY INFLAMMATORY	22A/500 mg/ [redacted] TWN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (127)/ (156)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 1
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気胸/ PNEUMOTHORAX	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (63)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 気胸/ HYDROPNEUMOTHORAX	22B/500 mg/ [redacted] BEL	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (43)/ (72)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ PULMONARISM EMBOLISM	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/	[redacted] (38)/ (136)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ PULMONARY EMBOLISM	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (76)/ (125)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺塞栓症/ LUNG EMBOLISM RIGHT PULMONAL ARTERY	22A/500 mg/ [redacted] DEU	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (17)/ (18)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺出血/ BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (8)/ (10)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Change in toxicity grade (Fatal)/ Grade 3
		7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (10)/ (10)	Results in Death/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (22)/ (25)	Results in Death,Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Fatal/ Grade 5

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date (days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
皮膚および皮下組織障害/ 斑状丘疹状皮疹/ RASH MACULO-PAPULAR	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] (1)/ (6)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Dose Not Changed/ Change in toxicity grade (Recovered/ Resolved)/ Grade 2
皮膚および皮下組織障害/ 斑状丘疹状皮疹/ MACULAPAPULAR SKIN RASH ON HAND AND FOOT	22A/500 mg/ [redacted] KOR	8[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (27)/	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
皮膚および皮下組織障害/ 斑状丘疹状皮疹/ MACULOPAPULAR SKIN RASH ON TRUNK	22A/500 mg/ [redacted] KOR	8[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (27)/	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 1
血管障害/ 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT	22A/500 mg/ [redacted] USA	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] (251)/ (337)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3
血管障害/ 塞栓症/ THROMBOEMBOLIC EVENT	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (27)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
血管障害/ リンパ浮腫/ LYMPHEDEMA	4/500 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (151)/ (185)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/resolved with sequelae/ Grade 2
血管障害/ 静脈炎/ LEFT LEG PHLEBITIS	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (117)/ (197)	Oth. Medically Imp. Serious Event/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Recovered/Resolved/ Grade 3

Source: 12-06-19-01-l-ae-sae-lst outputid: 12-06-19-01-l-ae-sae-lstj [redacted] 20:31
For studies 004 and 005, Phase Ib and Phase II parts were combined.
SAF = Safety Analysis Set. Events are coded using MedDRA version 22.0
[a] Final outcome from the following records with overlapping periods of the AE (see SAP for more details) in case the AE outcome is 'Change in toxicity grade'.

Tepotinib > 500 mg Monotherapy - SAF

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
血液およびリンパ系障害/ 貧血/ UNSPECIFIED ANEMIA	1/700 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](34)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
内分泌障害/ 抗利尿ホルモン不適合分泌/ SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION OR SIADH	1/1000 mg/ [redacted] USA	3[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](14)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ ABDOMINAL PAIN	1/700 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](15)/ [redacted](17)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
		4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](35)/ [redacted](46)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹痛/ WORSENING OF ABDOMINAL PAIN	4/1000 mg/ [redacted] KOR	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted](48)/ [redacted](59)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 腹水/ ASCITES	1/700 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](34)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Withdrawn/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	1/700 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](13)/ [redacted](17)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	1/1000 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](19)/ [redacted](26)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
胃腸障害/ 便秘/ CONSTIPATION	1/1000 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] [redacted](23)/ [redacted](26)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 胃排出不全/ GASTROPARESIS	1/700 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](49)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	1/700 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](35)/ [redacted](46)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 悪心/ NAUSEA	1/1000 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](19)/ [redacted](26)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
胃腸障害/ 嘔吐/ VOMITING	1/700 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](35)/ [redacted](46)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ カンジダ感染/ CANDIDIASIS	4/1000 mg/ [redacted] KOR	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted](410)/ [redacted](428)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
		5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted](634)/ [redacted](667)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
感染症および寄生虫症/ ブドウ球菌性尿路感染/ UTI W/ COAGULASE NEGATIVE STAPHYLOCOCCUS	1/1000 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted](30)/ [redacted](35)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 2
代謝および栄養障害/ 食欲減退/ ANOREXIA	4/1000 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] [redacted](199)/ [redacted](209)	Req. or Prol. Hospital/ Related/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
代謝および栄養障害/ 脱水/ DEHYDRATION	1/1000 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] [redacted] (90)/ [redacted] (93)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
代謝および栄養障害/ 高カリウム血症/ HYPERKALEMIA	1/700 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (34)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
筋骨格系および結合組織障害/ 筋力低下/ WEAKNESS RIGHT LOWER EXTREMITY	1/1400 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Female/ White	[redacted] [redacted] (12)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Dose Not Changed/ Not recovered/Not resolved/ Grade 2
筋骨格系および結合組織障害/ 筋力低下/ GENERALIZED MUSCLE WEAKNESS	4/1000 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] [redacted] (41)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 3
神経系障害/ 頭痛/ RIGHT SIDE HEADACHE	1/1000 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (19)/ [redacted] (26)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Drug Interrupted/ Recovered/Resolved/ Grade 3
神経系障害/ 痙攣発作/ SEIZURE(PRE-ECLAMPTIC SEIZURE TYPE)	4/1000 mg/ [redacted] KOR	7[redacted]/ Female/ Asian	[redacted] [redacted] (42)/	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Not recovered/Not resolved/ Grade 1
神経系障害/ 脊髄圧迫/ SUSPECTED SPINAL CORD COMPRESSION	1/1400 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Female/ White	[redacted] [redacted] (14)/ [redacted] (15)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2
神経系障害/ 迷走神経障害/ GASTRIC INVOLVEMENT/AFFECT OF THE VAGUS NERVE	1/1000 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (14)/ [redacted] (24)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3
精神障害/ 精神状態変化/ ALTERED MENTAL STATUS	1/1000 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] [redacted] (90)/ [redacted] (93)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 3

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	SAE criteria/ Relationship to treatment/ Action taken/ AE outcome (final outcome) [a]/ Toxicity
腎および尿路障害/ 尿失禁/ URINARY INCONTINENCE	1/1400 mg/ [redacted] USA	5[redacted]/ Female/ White	[redacted] [redacted] [redacted] (12)/ [redacted] (15)	Req. or Prol. Hospital/ Unrelated/ Not Applicable/ Recovered/Resolved/ Grade 2

Source: 12-06-19-02-l-ae-sae-lst outputid: 12-06-19-02-l-ae-sae-lstj [redacted] 20:31
For studies 004 and 005, Phase Ib and Phase II parts were combined.
SAF = Safety Analysis Set. Events are coded using MedDRA version 22.0
[a] Final outcome from the following records with overlapping periods of the AE (see SAP for more details) in case the AE outcome is 'Change in toxicity grade'.

9.3.2 死亡症例一覧

表 86 死亡に至った症例一覧

Tepotinib 500 mg Monotherapy - SAF

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	Relationship to treatment/ Action taken/ Toxicity	Death Date
心臓障害/ 心不全/ CARDIAC INSUFFICIENCY	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (520)/ (520)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
胃腸障害/ 胃腸出血/ GI BLEED	5/ 500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (56)/ (61)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #*
胃腸障害/ イレウス/ ILEUS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (29)/ (31)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
胃腸障害/ 上部消化管出血/ UPPER GASTROINTESTINAL HAEMORRHAGE	4/ 500 mg/ [redacted] CHN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (89)/ (90)	Related/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ UNKNOWN CAUSE OF DEATH	22A/500 mg/ [redacted] USA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (69)/ (69)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 死亡/ DEATH NOS	22A/500 mg/ [redacted] USA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (154)/ (154)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/ 500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (181)/ (181)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ HEPATOCELLULAR CARCINOMA DISEASE PROGRESSION	4/ 500 mg/ [redacted] CHN	5[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (18)/ (18)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted] #*
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ HEPATORENAL SYNDROM DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/ 500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (64)/ (76)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted]

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	Relationship to treatment/ Action taken/ Toxicity	Death Date
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ JAUNDICE DUE TO DISEASE PROGRESSION	4/ 500 mg/ [redacted] KOR	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (53)/ (76)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ CLINICAL PROGRESSION	5/ 500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/	[redacted] (148)/ (155)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESSION DUE TO HEPATOCELLULAR CARCINOMA	5/ 500 mg/ [redacted] ITA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (21)/ (21)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #*
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ CLINICALLY PROGRESSION OF DISEASE	5/ 500 mg/ [redacted] ITA	4[redacted]/ Male/ White	[redacted] (20)/ (20)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted] #*
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESION	5/ 500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (40)/ (66)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ GENERAL DETERIORATION DUE TO DISEASE PROGRESSION	5/ 500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (153)/ (155)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DISEASE PROGRESSION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (64)/ (82)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 疾患進行/ DEATH DUE TO DISEASE PROGRESSION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (287)/ (288)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ ALTERED GENERAL STATE	5/ 500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Female/	[redacted] (86)/ (86)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	Relationship to treatment/ Action taken/ Toxicity	Death Date
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ WORSENING GENERAL CONDITION	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (47)/ (55)	Unrelated/ Drug Interrupted/ Grade 5	[redacted] #*
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (270)/ (294)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL PHYSICAL HEALTH DETERIORATION	22A/500 mg/ [redacted] FRA	5[redacted]/ Male/ White	[redacted] (66)/ (91)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted]
一般・全身障害および投与部位の状態/ 全身健康状態悪化/ GENERAL DETERIORATION OF HEALTH	22A/500 mg/ [redacted] POL	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (41)/ (46)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
一般・全身障害および投与部位の状態/ 突然死/ SUDDEN DEATH	22A/500 mg/ [redacted] FRA	9[redacted]/ Female/ White	[redacted] (467)/ (467)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
肝胆道系障害/ 肝不全/ POTENTIAL LIVER FAILURE	1/ 500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (65)/ (65)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #
肝胆道系障害/ 肝不全/ HEPATIC FAILURE	4/ 500 mg/ [redacted] CHN	6[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (31)/ (31)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 細菌感染/ GRAM NEGATIVE BACTERIA INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (107)/ (116)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted]
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] BEL	8[redacted]/ Female/ White	[redacted] (195)/ (206)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
感染症および寄生虫症/ 肺炎/ LUNG INFECTION: PNEUMONIA	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (10)/ (18)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 気道感染/ RESPIRATORY INFECTION	22A/500 mg/ [redacted] ESP	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (235)/ (244)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted] #

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	Relationship to treatment/ Action taken/ Toxicity	Death Date
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	5/ 500 mg/ [redacted] DEU	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (33)/ (41)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	22A/500 mg/ [redacted] DEU	8[redacted]/ Male/ White	[redacted] (30)/ (31)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 敗血症/ SEPSIS	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Male/ White	[redacted] (10)/ (18)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 敗血症性ショック/ SEPTIC SHOCK	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (22)/ (25)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
感染症および寄生虫症/ 全身性感染/ SYSTEMIC INFECTION	4/ 500 mg/ [redacted] CHN	4[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (8)/ (12)	Unrelated/ Dose Not Changed/ Grade 5	[redacted] #*
傷害、中毒および処置合併症/ 脊椎骨折/ SPINAL VERTEBRAL FRACTURE	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Female/ White	[redacted] (253)/ (258)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #
神経系障害/ 昏睡/ COMA	5/ 500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Male/ Other	[redacted] (111)/ (112)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #
神経系障害/ 低血糖昏睡/ HYPOGLYCEMIC COMA	5/ 500 mg/ [redacted] FRA	6[redacted]/ Female/	[redacted] (28)/ (40)	Related/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 急性呼吸不全/ ACUTE LUNG FAILURE	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (35)	Related/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNEA	3/ 500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (58)/ (66)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 4	[redacted] #
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸困難/ DYSPNOEA	22A/500 mg/ [redacted] ITA	7[redacted]/ Male/ White	[redacted] (33)/ (35)	Related/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*

Primary System Organ Class/ Preferred Term/ AE TERM	Trial/Dose/ Subject ID/ Country	Age/ Gender/ Race	Treatment start/ stop date/ AE start/ stop date(days)	Relationship to treatment/ Action taken/ Toxicity	Death Date
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 誤嚥性肺炎/ ASPIRATION PNEUMONIA	22A/500 mg/ [redacted] KOR	8[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (41)/ (42)	Unrelated/ Not Applicable/ Grade 5	[redacted] #*
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 肺出血/ BRONCHOPULMONARY HEMORRHAGE	22A/500 mg/ [redacted] JPN	7[redacted]/ Male/ Asian	[redacted] (10)/ (10)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*
呼吸器、胸郭および縦隔障害/ 呼吸不全/ RESPIRATORY FAILURE	22B/500 mg/ [redacted] USA	6[redacted]/ Female/ White	[redacted] (22)/ (25)	Unrelated/ Drug Withdrawn/ Grade 5	[redacted] #*

Source: 12-06-20-01-l-ae-death-lst outputid: 12-06-20-01-l-ae-death-lstj [redacted] 20:31
For studies 004 and 005, Phase Ib and Phase II parts were combined.
SAF = Safety Analysis Set. Events are coded using MedDRA version 22.0
# indicates that the subject died on treatment or up to 30 days after last dose.
* indicates that the subject died within 60 days after start of treatment.

Tepotinib > 500 mg Monotherapy - SAF

該当なし

Source: 12-06-20-02-l-ae-death-lst outputid: 12-06-20-02-l-ae-death-lstj [redacted] 20:31
For studies 004 and 005, Phase Ib and Phase II parts were combined.
SAF = Safety Analysis Set. Events are coded using MedDRA version 22.0
# indicates that the subject died on treatment or up to 30 days after last dose.
* indicates that the subject died within 60 days after start of treatment.

2.7.5 参考文献

1 Abou‐Alfa GK, Meyer T, Cheng AL. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018; 379(1):54-63.

2 Arakawa H, Omote S, Tamai I. Inhibitory Effect of Crizotinib on Creatinine Uptake by Renal Secretory Transporter OCT2. J Pharm Sci. 2017 Sep;106(9):2899-903.

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

4 Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. Lung Cancer. 2019;133:96-102.

5 Borghaei H. GEOMETRY mono-1. Capmatinib in METex14-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. Post ASCO Review and Discussion. Presentation given at Axiom Healthcare Strategies 17 July 2019. Available from https://axiomhcs.com/wp-content/uploads/2019/07/Axiom-Podium-to-Patients-7.17.19-Final.pdf. Accessed on 29 October 2019.

6 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.

7 CABOMETYX Product Information - EU/1/16/1136/001 – 6, 09 September 2016. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf. Accessed on 21 September 2019.

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

9 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.

10 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.

11 GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), 2018. Available from https://gco.iarc.fr/today/home. Accessed on 05 July 2019.

12 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.

13 日本肺癌学会．肺癌診療ガイドライン 2018 年版 ver.1.1 悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む. https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3（参照日：2019 年 9 月 4 日）

14 Hack SP, Bruey JM, Koeppen H. HGF/MET-directed therapeutics in gastroesophageal cancer: a review of clinical and biomarker development. Oncotarget. 2014 May 30;5(10):2866-80.

15 Heigener D and Küchler T. Measurement of quality of life in second-line patients with advanced NSCLC without targetable mutations: a review. Lung Cancer Manag. 2016;5(2):105-16.

16 Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387:1540-50.

17 Horak J, White J, Harris AL, et al. The effect of different etiologies of hepatic impairment on the pharmacokinetics of gefitinib. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:1485-95.

18 IRESSA INN Gefitinib SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - EMEA/H/C/001016 - IAIN/0032/G, 22 July 2009, last updated 28 May 2019. Available from https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information. Accessed on 29 October 2019.

19 Li J, Cusatis G, Brahmer J et al. Association of variant ABCG2 and the pharmacokinetics of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients. Cancer Biology & Therapy. 2007; 6(3):432-8.

20 Mathialagan S, A. Rodrigues D, 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 106 (2017) 2535-2541

21 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. 24 May 2019 [Epub ahead of print].

22 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.

23 NCCN, National Comprehensive Cancer Network. NSCLC (Version 7.2019). Available from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed on 04 September, 2019.

24 NCT02127710. A Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of AZD6094 (HMPL-504) in Patients With Papillary Renal Cell Carcinoma (PRCC). Available from https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02127710?view=record. Accessed on 30 October, 2019.

25 Nivolumab (Opdivo), US Prescribing Information. March 2019.

26 Novello S, Kaiser R, Melemgaard A, et al. Analysis of patient-reported outcomes from the LUME-Lung 1 trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of second-line nintedanib in patients with advanced non-small cell lung cancer. European Journal of Cancer. 2015;51:317-26.

27 Omote S, Matsuoka N, Arakawa H et al. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. Scientific Reports 2018; 8(9237):1-11.

28 Panganiban RAM, Day RM. Hepatocyte growth factor in lung repair and pulmonary fibrosis. Acta Pharmacol Sin. 2011; 32(1):12-20.

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

30 Ramucirumab, US Prescribing Information. August 2018.

31 Rios J, Gosain R, Goulart BH, et al. Treatment and outcomes of non-small-cell lung cancer patients with high comorbidity. Cancer Manag Res. 2018;10:167-75.

32 Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a Phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017;389:255-65.

33 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.

34 Sarapa N, Britto MR. Challenges of characterizing proarrhythmic risk due to QTc prolongation induced by nonadjuvant anticancer agents. Expert Opin Drug Saf. 2008; 7:305-18.

35 Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346:92-8.

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

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

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

39 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): 10090-10100.

40 Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. J Clin Med 2018;7(356). Epub

41 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 Feb;35(4):412-420.

42 The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance, Center for Drug Evaluation and Research FDA, 2016. Downloaded on 9-Jan-2018.

43 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.

44 Walters S, Maringe C, Coleman MP, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004-2007. Thorax. 2013;68:551-64

45 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.

46 Wolf J, Balk 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.

47 Wolf J, Seto T, Han J et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Efficacy Data from the Phase II GEOMETRY Mono-1 Study. J Clin Oncol 2019;37:9004

48 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 Nov 1;36(31):3101-3109.

49 Xalkori, US Prescribing Information. June 2019.

50 Yoshioka H, Azuma K, Yamamoto N, Takahashi T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of erlotinib with or without a c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) in Asian patients with previously treated stage IIIB/IV nonsquamous nonsmall-cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor (ATTENTION study). Ann Oncol. 2015 Oct;26(10):2066-72.

51 You WK, Donald MM. The hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway as a therapeutic target to inhibit angiogenesis BMB Rep. 2008; 41(12):833–839.